

Е.Ч.НОВИКОВА Н.А.ТАГИЕВ

СЕПСИС

У НЕДОНОШЕННЫХ
ДЕТЕЙ



ВВЕДЕНИЕ

С тех пор как были сделаны первые попытки систематического исследования физиологии и патологии ребенка, новорожденные стали объектом пристального научного наблюдения.

Отчетливо выявилось качественное своеобразие периода новорожденности, а вместе с тем и его огромное значение для последующего всестороннего развития человека.

Дети, родившиеся преждевременно, занимают особое место среди новорожденных. Причины недонашивания, тесно связанные с состоянием плода и ребенка, особенности развития недоношенных, их патология выделились в самостоятельную проблему, привлекающую все большее внимание исследователей.

Показатели перинатальной смертности у плодов и новорожденных с массой тела 2500 г (и менее) в 10, а ранней неонатальной смертности — в 20 раз выше по сравнению с новорожденными, масса тела которых превышает 2500 г (О. Г. Фролова, 1973).

Среди причин смерти новорожденных определенное место занимают гнойно-воспалительные заболевания, частота которых в последние годы заметно возрастает.

Учащение стафилококковых поражений связывают с широким применением антибиотиков и выработкой антибиотикоустойчивых штаммов микробов, что явилось выражением общебиологического закона адаптации и селекции вследствие гетерогенности микробных популяций (Г. В. Выгодчиков, 1963). Патогенный стафилококк, обладающий высокой способностью к адаптации, стал преобладать в этиологии гнойно-септических инфекций,

вытеснив других возбудителей этих заболеваний — гемолитический стрептококк, синегнойную палочку, энтерококк, протей и др.

Особую актуальность проблема сепсиса приобретает в педиатрии в связи с увеличением числа стафилококковых заболеваний среди новорожденных и детей раннего возраста и тяжестью течения этих инфекций. Значительный процент летальных исходов в детских больницах приходится на долю стафилококковой инфекции (Г. М. Гаппаров, 1965; Е. Ч. Новикова, 1967, и др.).

В различных отделениях новорожденных и недоношенных детей больные сепсисом составляют от 4,5—5,4% (К. А. Сотникова с соавт., 1971; Beutow e. a., 1965) до 8—14% (Е. Ч. Новикова с соавт., 1960; Gluck e. a., 1966, и др.) всех детей, поступающих в стационар. По данным Keuth (1967), заболеваемость сепсисом на каждые 1000 новорожденных для доношенных составляет 1,6, а для недоношенных — 14,3. Следовательно, недоношенные дети заболевают сепсисом почти в 9 раз чаще, чем доношенные.

По данным О. Г. Фроловой (1973), в неонатальном периоде смертность недоношенных от сепсиса составляет 2,0‰, доношенных — 0,07‰.

Летальность от сепсиса новорожденных составляет от 30 до 35% (Л. Г. Квасная, 1965; Е. Ч. Новикова, 1967; К. А. Сотникова, Л. Г. Афонина, 1968, и др.), а по данным Лукас с соавт. (1969) эти цифры колеблются от 22 до 90%.

Сепсис — одно из самых тяжелых заболеваний у детей, родившихся преждевременно. Диагностика сепсиса, его лечение у недоношенных представляют большие трудности вследствие морфологической и функциональной незрелости их организма.

В течение последних 12 лет в клинике для недоношенных и новорожденных детей Института педиатрии АМН СССР проводилось углубленное научное исследование недоношенных детей, больных сепсисом. В результате накоплен большой фактический материал об особенностях течения заболевания и его осложнений у этой наиболее ранимой категории детей, о нарушениях, происходящих в обмене веществ при заболевании, состоянии специфической и неспецифической иммунологической реактивности, системы свертывания крови, ферментных систем.

Эти данные позволили выделить диагностические симптомы и разработать схему лечения заболевания, оценить эффективность различных терапевтических вмешательств.

Все перечисленное является тем новым, что представлено в монографии, так как обобщающих печатных работ (кроме единичных журнальных статей) в области сепсиса у недоношенных новорожденных нет. Помимо этого, в монографии обобщены данные литературы об этиологии, патогенезе, классификации сепсиса у доношенных и недоношенных новорожденных детей.

akusher-lib.ru

Глава 1. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Сепсис — общее инфекционное заболевание, которое возникает чаще всего в связи с существованием в организме местного инфекционно-воспалительного процесса. Возбудителем сепсиса может быть любой микроорганизм. Однако, несмотря на разнообразие возбудителя, клиническая картина болезни в основных чертах остается одной и той же. Это служит доказательством того, что сепсис представляет собой особый тип реакции организма, механизмы которой могут быть приведены в действие любой микрофлорой.

Патогенез сепсиса продолжительное время был предметом бурной дискуссии, однако и в настоящее время по некоторым вопросам еще нет единства взглядов.

Выявление роли отдельных звеньев в цепи патологического процесса при сепсисе происходило постепенно по мере развития медицинской науки и накопления большого фактического материала.

В начале XX века Shottmüller (1914) выдвинул учение о «первичном септическом очаге». По его мнению, в этом очаге происходит размножение микробов, откуда они поступают в кровяное русло, что обуславливает клинические проявления болезни. Микробная концепция Шоттмюллера не учитывала роли макроорганизма в развитии патологического процесса. Несмотря на односторонность объяснения сущности сепсиса, учение это не потеряло своего значения и по сей день, ибо роль первичного септического очага в генезе патологического процесса в настоящее время не оспаривается.

Изучение роли неспецифических факторов и возникающих при их взаимодействии условий позволило И. В. Давыдовскому (1928) выдвинуть концепцию о сепсисе как о проблеме макробиологической и предложить сле-

дующее определение: «Сепсис (sepsis, Septicopiemia) — общее инфекционное заболевание, определяемое своеобразной реакцией организма на постоянную или периодическую инфекцию крови различными микроорганизмами и их токсинами, не сопровождающееся каким-либо специфическим процессом ни в воротах инфекции (обычно остающимися на заднем плане), ни в организме вообще»¹.

В определениях, предложенных ведущими патологами и клиницистами нашей страны, подчеркивается роль как макроорганизма, так и бактерий (В. Г. Талалаев, 1933; А. И. Абрикосов, 1944; В. Я. Шлапоберский, 1952; А. Ф. Билибин, 1967).

По мере развития медицинской науки наибольшее число сторонников нашли четыре теории о патогенезе сепсиса:

1) бактериологическая — инфекционная природа сепсиса никем не отвергается. Однако она и не воспринимается в такой форме, в какой ее предлагал Shottmüller, при которой воздействие макроорганизма на микроб не учитывалось. В последующем, не оспаривая роль реактивности организма, некоторые авторы все же главное значение в патогенезе сепсиса придавали микробному фактору (Н. Д. Стражеско, 1947; П. Д. Горизонтов, 1955). В связи с этим предлагается считать сепсис понятием клинико-бактериологическим;

2) токсическая — проявление сепсиса в основном связано не с внедрением микробов, а с влиянием их токсинов и продуктов распада патологически измененных тканей различных органов и систем (Н. И. Блинов, 1952);

3) аллергическая — сенсibilизация организма различными факторами создает такое иммунологическое состояние, при котором развивается септический процесс (А. И. Абрикосов, 1942; А. В. Мельников, 1943; М. А. Скворцов, 1945; М. С. Маслов, 1959). А. Ф. Билибин (1967) трактует сепсис как патологический процесс, развивающийся при высокой реактивности, но резко сниженной резистентности организма;

4) нервнотрофическая — главная роль в развитии сепсиса принадлежит нервнотрофическим нарушениям

¹ Давыдовский И. В. Сепсис.—«Саратовский вестник здравоохранения», 1928, с. 3.

(А. Д. Сперанский, 1934; А. В. Вишневский, 1950; М. М. Израэльсон, 1953; К. М. Маркузе, 1954).

А. В. Вишневский (1950) пишет: «...возникновение процесса мы связываем с раздражением и первичной нервной реакцией, а развитие его представляем в постоянном взаимодействии состояния нервной системы тканей и жидкой среды»¹.

В процессе нервных сдвигов при стафилококковых инфекциях наряду с центральной нервной системой определенную роль играет состояние периферической нервной системы, нервно-рецептивных аппаратов, обеспечивающих степень чувствительности и реактивности пораженного участка (А. В. Вишневский, А. А. Вишневский, 1952; А. Д. Троицкий, 1953).

В настоящее время накопившиеся многочисленные данные показывают, что все вышеприведенные факторы играют определенную роль в развитии такого тяжелого процесса, как сепсис. Первенствующее значение каждого из них, по-видимому, в отдельных случаях зависит от индивидуальной, возрастной особенности организма и от влияния других сопутствующих факторов.

Кроме роли макро- и микроорганизма и их взаимоотношений, патогенез сепсиса складывается из таких компонентов, как пути внедрения и распространения микробов в организме (ворота инфекции), образование первичного инфекционного очага, гнойных метастазов и др.

О роли первичного септического очага в возникновении и течении патологического процесса имеются в основном две точки зрения. В. Т. Талалаев (1933), А. И. Струков (1945), С. С. Вайль (1946), И. В. Давыдовский (1963) и др. утверждают, что после развития сепсиса первичный инфекционный очаг теряет свое первоначальное значение и не оказывает особого влияния на дальнейшее течение патологического процесса. В противоположность этому А. В. Мартынов (1933), И. Л. Фаерман (1938), А. В. Мельников (1943), А. И. Абрикосов (1944), А. П. Авцын (1944), А. В. Вишневский (1950), Н. И. Блинов (1952), А. Ф. Билибин (1967) считают, что первичный очаг почти всегда оказывает определенное влияние на общий септический процесс. Такое влияние может

¹ Вишневский А. В. Хирургический сепсис как нервнодистрофический комплекс.— В кн.: Сб. трудов. М., 1950, т. I, с. 78.

ослабевать, если развиваются метастазы, берущие на себя функцию первичного очага. Работами многих авторов доказано, что своевременная ликвидация первичного септического очага большей частью дает положительный эффект в лечении сепсиса (В. Я. Шлапоберский, 1944; Б. Р. Брайцев, 1944).

В работах Б. Н. Могильницкого (1944), А. П. Авцына (1944), А. И. Струкова (1945), Е. М. Танцюра (1950), И. М. Тальмана (1953) показано, что микробы и их токсины проникают в кровяное русло вследствие дегенеративно-некротических воспалительных изменений на стенках сосудов, имеющих в области первичного очага. Определенную роль в этом играют и нарушения проницаемости сосудов. А. И. Струков указывает, что тромбофлебит является постоянным спутником сепсиса, распад тромба часто ведет к генерализации инфекции. По данным И. М. Тальмана (1953), при сепсисе с метастазами тромбоз и тромбофлебит наблюдались в два с лишним раза чаще, чем при сепсисе без метастазов.

Лимфатическому пути генерализации септического процесса придается меньшее значение. Распространение инфекции гематогенным или лимфогенным путем, по всей вероятности, зависит от места нахождения первичного септического очага. Не всякое попадание микроба в кровоток приводит к генерализации процесса. Допускается возможность попадания болезнетворного микроба в кровяное русло в момент инфицирования организма. Если такая начальная бактериемия обусловлена небольшим количеством вирулентных (или умеренным количеством маловирулентных) микробов, то в достаточно резистентном организме она быстро ликвидируется. Однако очень редко, при особых условиях организма, может наступить быстрая генерализация процесса от первичной бактериемии. Преодолев местные барьеры, образовавшиеся вокруг первичного очага, болезнетворный микроб встречается с новыми факторами защиты организма. Только при их ослаблении или качественном изменении может произойти генерализация процесса.

Журнал «Вестник хирургии имени И. И. Грекова» (1954, № 8), подытоживая дискуссию по проблеме сепсиса, указывал, что в настоящее время нельзя считать разрешенным вопрос об этой болезни, ибо еще не накоплено достаточно фактического материала. Редакция журнала предложила следующие положения о сепсисе.

1. Сепсис является генерализацией инфекции, обычно исходящей из какого-либо гнойного заболевания. В развитии и клиническом течении сепсиса главенствующая роль принадлежит организму с его многочисленными реакциями, которые регулируются центральной нервной системой.

2. Микробный фактор в развитии сепсиса имеет важное значение. Недооценка микробов в происхождении сепсиса означает игнорирование этиологии заболевания.

3. В большинстве случаев общая гнойная инфекция не утрачивает связи с местным очагом, что имеет большое практическое значение, так как своевременное вмешательство на таком очаге может оказать благотворное влияние на последующее течение септического процесса.

4. Несмотря на тяжесть клинического течения, нельзя оспаривать излечимость сепсиса. Сочетание хирургического лечения с применением антибиотиков нередко приводит к выздоровлению безусловно септических больных. Поэтому нет достаточных оснований относить к сепсису только заболевания с неблагоприятным исходом и патологоанатомическим подтверждением диагноза.

Большое значение в развитии сепсиса имеет возрастной фактор. «Незрелый характер воспаления, низкая способность к образованию защитных антител и низкий индекс фагоцитоза объясняют особую склонность детей раннего возраста к гнойно-септическим заболеваниям, в том числе за счет стафилококковой и стрептококковой этиологии. Это общее положение находит отчетливое отображение в особенностях патоморфологии септикопиемических состояний у детей соответствующих возрастов»¹.

Наиболее подвержены заболеванию сепсисом новорожденные и особенно дети, родившиеся преждевременно.

Возможность организма решающим образом влиять на течение болезненного процесса объясняется наличием у него реактивных способностей. Под реактивностью в широком смысле этого слова в настоящее время понимают способность организма отвечать изменением жизнедеятельности на воздействия окружающей среды.

¹ Здродовский П. Ф. В кн.: Проблема реактивности в учении об инфекции и иммунитете. М., Медгиз, 1950, с. 18.

Реактивные изменения носят, как правило, приспособительный, защитный характер, противодействуя вредоносным влияниям извне.

Как показали многочисленные исследования, центральная нервная система, особенно кора головного мозга, у новорожденных первых месяцев жизни морфологически и функционально еще недоразвита. В связи с недоразвитием желез внутренней секреции эндокринно-гуморальная регуляция основных физиологических процессов у детей раннего возраста крайне несовершенна. В частности, большое значение имеет незрелость гипофизарно-адреналовой системы, принимающей участие в обменно-адаптационных процессах (Г. Селье, 1960; И. В. Маркова, 1960; Я. И. Лашене, 1963, и др.). Помимо этого, для детей раннего возраста характерна повышенная проницаемость различных физиологических барьеров — эпителиального, эндотелиального и соединительнотканного. Ретикуло-гистиоцитарная система, играющая ведущую роль в процессах иммуногенеза, у новорожденных и детей первых месяцев жизни функционально, а отчасти и морфологически развита недостаточно. Мезенхима у них характеризуется большой способностью к адсорбции, а ферментативные свойства ее развиты гораздо слабее, чем у взрослых (Н. М. Николаев, 1935; Л. Л. Гольберг, 1936, и др.).

Следует также подчеркнуть несовершенство выделительного аппарата (почки, легкие, кишечник) и снижение обезвреживающей функции печени у детей раннего возраста.

Совершенно очевидно, что перечисленные анатомо-физиологические особенности новорожденных и детей первых месяцев жизни оказывают решающее влияние на состояние реактивности детского организма и обуславливают ее своеобразие.

Большое значение имеет состояние иммунологической реактивности организма ребенка. У недоношенных детей вследствие их общей незрелости основную роль играют факторы неспецифической иммунологической защиты.

Наши предыдущие исследования выявили определенную зависимость показателей неспецифического иммунитета от уровня зрелости организма ребенка к моменту рождения. У детей с низкой массой при рождении, т. е. у глубоконедоношенных детей, отмечена выраженная

неустойчивость всех показателей неспецифической иммунологической реактивности.

Своеобразие реактивности определяется не только анатомо-морфологическими особенностями детей раннего возраста, но и состоянием здоровья матери во время беременности, течением беременности, степенью зрелости организма ребенка, перенесенными заболеваниями, качеством ухода за ребенком и другими факторами, которые можно квалифицировать как предрасполагающие или способствующие инфицированию и заболеванию, так как они снижают иммунобиологическую защиту организма ребенка.

В настоящее время уже очевидно, что большинство заболеваний новорожденных связано с патологическими процессами, начинающимися нередко еще внутриутробно. Наиболее неблагоприятные условия для плода создаются при заболеваниях матери, сопровождающиеся недостаточностью плацентарно-маточного кровообращения и нарушением регуляции сосудистого тонуса. Такие патологические состояния матери, как токсикоз беременных, эндокринные и инфекционные заболевания, болезни сердечно-сосудистой системы, анемия и др., приводят к хронической гипоксии, которой придается большое значение в патогенезе воздействия вредных факторов на развивающийся плод.

Наглядно это можно проследить на примере влияния на плод и ребенка поздних токсикозов. Доказано, что при токсикозах беременных (одном из самых частых осложнений беременности) неправильно протекают основной, белковый, жировой, водно-солевой и газовый обмены, а также обмен витаминов, микроэлементов. Эти расстройства сопровождаются возникновением в материнском организме гипоксии и ацидоза, а также дефицита ряда веществ, необходимых для течения процессов биосинтеза у плода.

Неблагоприятное влияние на плод оказывают дегенеративные изменения в плаценте при поздних токсикозах: кровоизлияние в строму ворсин, гиалиноз сосудов, образование межворсинчатых тромбов, инфарктов и петрификатов.

В результате всех перечисленных обстоятельств задерживается развитие плода, снижается его устойчивость к действию вредных факторов в антенатальном периоде, в процессе родового акта и даже в течение

некоторого времени после рождения. Иммунологическая реактивность новорожденных, матери которых перенесли поздний токсикоз беременных, снижена (В. Я. Гайдай, 1975). У недоношенных детей, матери которых перенесли нефропатию во время беременности, отмечались как неустойчивые, так и низкие показатели неспецифической иммунологической реактивности (Е. А. Лепарский, 1967).

Прямую угрозу для плода и ребенка создают инфекционные и инфекционно-воспалительные заболевания матери в течение беременности (грипп, ангина, пиелонефрит и др.), а также воспалительные заболевания в течение родового акта, например эндометрит. По нашим наблюдениям, при наличии в родах у матери эндометрита у недоношенных детей, как правило, развивается сепсис.

Большое значение имеют другие заболевания новорожденных, приводящие к ослаблению их иммунологической реактивности. Так, например, наши данные (Е. Ч. Новикова) и данные Е. А. Лепарского показали, что у детей с внутричерепной родовой травмой в острый ее период имеются низкие показатели неспецифической иммунологической реактивности, выраженные тем отчетливее, чем больше степень недоношенности ребенка и тяжесть поражения центральной нервной системы.

Незрелость местных защитных реакций в области входных ворот инфекции приводит к тому, что первичный септический очаг большей частью формируется вблизи места проникновения инфекции (пупочные сосуды, легкие и др.), и, кроме того, не требуется относительно большей «критической концентрации» вирулентных микробов для их генерализации. Процесс распространения инфекции и токсических продуктов у детей, возможно, происходит по тем же путям, что и у взрослых, т. е. гематогенным путем, через измененные стенки сосудов (Б. М. Могильницкий, 1944; Е. М. Танцюра, 1950; И. М. Тальман, 1950), вследствие распада инфицированного тромба (В. И. Струков, 1945), по просвету сосудов (М. А. Скворцов, 1945), лимфогенным путем, через сосудистые и нервные влагища, ткани рыхлой клетчатки и др.

Большое значение имеют предшествующие или возникающие одновременно с инфицированием травмы и воспалительные процессы на различных участках тела. Добавочные очаги раздражения в сочетании с микроба-

ми из очага поражения могут взаимно ухудшать течение патологических процессов. Вместе с тем травмированные участки вследствие нарушения нормальной структуры и функционального состояния тканей могут легко превратиться в септический очаг (Л. Ф. Волков, 1953).

Одной из основных особенностей септического процесса у новорожденных и детей первых месяцев жизни считается то, что большей частью он протекает в форме септицемии — без образования метастазов. По данным М. А. Скворцова (1945), пупочный сепсис только в 33,5% случаев протекал с образованием метастазов. Л. А. Гильман (1954) наблюдал метастазы в 22%, Е. И. Семенова (1964) — в 24%, Е. И. Глоткина (1970) — в 32% случаев. И. В. Давыдовский объяснял это возрастным фактором и указывал, что у новорожденных септицемия встречается в 3 раза чаще, чем септикопиемия. Для детей более старшего возраста характерна септикопиемическая форма болезни.

Таким образом, многие особенности возникновения и течения септического процесса зависят от состояния реактивности макроорганизма, сила и состоятельность которой проявляются в борьбе с микробами-возбудителями. Нетрудно себе представить, что по сравнению со зрелым организмом в такой борьбе новорожденные, особенно недоношенные дети, всегда находятся в худших условиях. Функциональная незрелость органов и систем обуславливает возрастную особенность реакции организма на инфекционно-токсические агенты. Слабость барьерных функций облегчает инфицирование и в дальнейшем генерализацию процесса. Этими факторами объясняется и тяжелое течение сепсиса у новорожденных.

Гнойно-септические заболевания в настоящее время занимают важное место в патологии новорожденных и детей раннего возраста, составляя около 24% всех заболеваний у них. В этиологии гнойно-септических заболеваний в настоящее время преобладает патогенный стафилококк, который вследствие неприхотливости к условиям обитания, лабильности обмена веществ и высокой способности к адаптации вытеснил обычных возбудителей гнойной инфекции — гемолитический стрептококк, синегнойную палочку, энтерококк, протей и др.

На вскрытии детей, погибших от пупочного сепсиса, высеваемость стафилококка в 1958 г., отмечена в 60% случаев, а в 1961 г. достигла уже 97% (Е. И. Семенова,

1964). В 1975 г. она равнялась 95% (Л. Г. Квасная с соавт.).

Наиболее часто стафилококковые заболевания поражают новорожденных, у которых они протекают особенно тяжело и нередко являются причиной летального исхода. Стафилококковая инфекция в ряде случаев является причиной эпидемических вспышек в родильных домах и других детских лечебно-профилактических учреждениях.

Исследования последних десятилетий дали возможность установить, что патогенность стафилококка можно объяснить его способностью продуцировать токсические субстанции (летальный токсин, дермо-некротоксин, лейкоцидин, стафилолизин или гемотоксин, энтеротоксин), а также «ферменты микробной защиты и агрессии»: 1) коагулазу, которая способствует тромбообразованию и формированию первичного гнойно-воспалительного очага; 2) гиалуронидазу, которая, разрушая главный субстрат основного межклеточного вещества соединительной ткани — гиалуроновую кислоту, увеличивает проницаемость гистогематических барьеров (В. И. Носовская и др.); 3) фибринолизин, разрушающий воспалительные барьеры и облегчающий генерализацию инфекции; 4) лецитиназу, разрушающую защитные оболочки коллоидных частиц.

Токсический фактор имеет большое значение в патогенезе стафилококковых заболеваний (Г. В. Выгодчиков, 1963; Ramon, Richow, 1935, 1936). Г. В. Выгодчиков считает, что стафилококковые токсины можно отнести к группе «истинных» бактериальных токсинов типа дифтерийного, но с особыми свойствами. Стафилококки обладают способностью выделять и экзотоксин, который играет большую роль в возникновении стафилококковых интоксикаций при различных пищевых отравлениях. Работы ряда авторов показали действие стафилококкового токсина на центральную нервную систему (Р. К. Борукаев, 1957; Л. С. Горшелева, 1958), в том числе у детей (Р. В. Шейдина, 1960).

Стафилококки представляют собой обширную группу микроорганизмов, включающих множество штаммов, неоднородных по своим признакам. Так, В. Ф. Крыловым (1968) выделено от наблюдавшихся им больных 525 штаммов стафилококка; Macfarlane с соавт. (1968) выделили 1544 штамма.

По свойству образовывать пигмент стафилококки делятся на три группы: золотистый (*Staphylococcus aureus*), белый (*Staphylococcus albus*), лимонно-желтый (*Staphylococcus citricus*). В качестве патогенного возбудителя чаще встречается золотистый стафилококк и совсем редко — лимонно-желтый. Более ценными пробами по сравнению с пробой на пигментообразование при установлении патогенности стафилококка, формы и характера течения болезни являются пробы на гемолитическую, плазмокоагулирующую и лецитиназную активность стафилококков. При сепсисе положительный результат этих проб выше, чем при очаговых инфекциях. Однако выделение патогенного стафилококка из организма еще не определяет диагноза стафилококкового заболевания, ибо может иметь место носительство стафилококка. Решающую роль в развитии заболеваний и определении тяжести их течения играет состояние макроорганизма, а не свойства микроба. Смерть могут вызвать и маловирулентные штаммы стафилококка у ослабленных детей, после тяжелых заболеваний, при явлениях гипотрофии (В. Д. Новожилова, 1967).

Наиболее важными причинами распространения стафилококковых заболеваний в последние десятилетия являются: наличие большого количества здоровых носителей патогенных стафилококков (Л. Г. Квасная, 1975; Kundsip, 1966, и др.); выработка антибиотикоустойчивых штаммов стафилококков, что делает их «неуязвимыми»; подавление антибиотиками конкурентной микрофлоры и развитие дисбактериоза, что позволяет активизироваться стафилококкам-сапрофитам.

Помимо перечисленных, имеют значение и другие, еще плохо изученные факторы, способствующие распространению стафилококковых заболеваний и увеличению тяжелых форм этих заболеваний. Так, в последнее время установлено, что экспериментальный инфекционный процесс, вызванный полирезистентными стафилококками (устойчивыми к 6—8 антибиотикам), протекает значительно тяжелее, чем процесс, вызванный чувствительными к антибиотикам штаммами, хотя в обеих группах лечение животных не проводилось (Р. М. Темпер, 1968). Возможно, что у полирезистентных стафилококков повышаются свойства агрессии по сравнению с чувствительными к антибиотикам штаммами, что приводит к ослаблению защитных факторов организма.

Здоровое носительство патогенного стафилококка, которое имеет место при высокой иммунобиологической сопротивляемости организма, не только не сопровождается изменением общего статуса его, но характеризуется стабильностью более чувствительных показателей, например иммунологических. Так, у людей с носительством патогенного стафилококка в зева, носу, с поверхностными ссадинами кожи уровень стафилококкового антитоксина в крови существенно не изменялся или умеренно повышался, в то время как заболевания стафилококковой этиологии сопровождались выраженным нарастанием титра антитоксина в крови (В. М. Светловидова, 1964). Здоровое носительство патогенного стафилококка, по мнению ряда авторов (А. Л. Либов, А. В. Левина, 1958; И. А. Штерн, 1960; Б. Братанов и соавт., 1962; И. В. Петропольская, 1964; В. Г. Балабан и соавт., 1964; Jegezynsky, Musiatowiez, Wissler — цит. по В. В. Шицковой, 1967), колеблется в широких пределах — от 13,6 до 88%.

При снижении резистентности организма стафилококки-сапрофиты, проникая во внутреннюю среду его, приобретают высокую вирулентность. Примером связи между стафилококковой инфекцией и состоянием самого организма могут служить наблюдения клиницистов, согласно которым стафилококковые инфекции развивались на фоне или некоторое время спустя после вирусной респираторной инфекции (В. М. Афанасьева, 1959; О. И. Базан, 1965; Э. Г. Исаева, 1965; Г. М. Гаппаров, 1965; В. Г. Балабан, Э. Г. Исаева, 1967; Е. М. Приходжанко, 1967), на фоне внутричерепной родовой травмы (Н. В. Бадалов, 1966), острых желудочно-кишечных заболеваний (Г. М. Гаппаров, 1965).

Вторичная наслоившаяся стафилококковая инфекция у детей составляет 55,6% всех стафилококковых инфекций у них (Г. М. Гаппаров, 1965).

Принято считать, что организм ребенка после рождения стерилен. Однако уже в первые часы жизни, как показали исследования Л. Г. Квасной (1961), происходит микробное обсеменение его организма. В дальнейшем флора быстро распространяется на кожу, слизистые оболочки, пуповинный остаток и т. д. Следует подчеркнуть тот важный факт, что обнаруживается четкий параллелизм между характером флоры ребенка и флоры матери. С первого же дня жизни стафилококки обнаруживаются и в зева ребенка (Dunseep, Walker, 1942). В течение дли-

тельного времени микробная флора вегетирует на поверхности тела и слизистых оболочек детей.

Л. Г. Квасная и А. Д. Островский (1975) пришли к выводу, что наиболее резистентными к антибиотикам оказались стафилококки, вызвавшие инфекционный процесс у больных первых трех месяцев жизни.

При изучении заболеваний, вызываемых стафилококком, и действия микроба на организм ребенка нельзя не упомянуть о важной роли аллергических процессов в этих заболеваниях. Так, о роли аутоаллергии в стафилококковых инфекциях свидетельствуют морфологические находки: выраженный деструктивный характер воспаления, отек, обильная инфильтрация лимфоцитарными и плазматическими клетками. Более того, гиперсенситивизация организма стафилококком может вызвать или быть одним из патогенетических факторов аллергических заболеваний. О том, что стафилококковый антиген может иметь важное значение в возникновении у детей экземы, сообщают Laborie с соавт. (1961), в возникновении бронхиальной астмы — Gaudier с соавт. (1967).

При исследовании картины периферической крови у недоношенных детей со стафилококковой инфекцией И. Г. Дауранов (1968) отмечал у них появление эозинофилии, что свидетельствует об активизации реакции антиген — антитело в организме (Archer, 1966).

Таким образом, высокая устойчивость стафилококков к воздействию лекарственных препаратов (сульфаниламидов, антибиотиков), легкая приспособляемость и неприхотливость их к условиям внешней среды создали предпосылки широкого распространения стафилококков в природе и все возрастающего значения их в возникновении гнойно-воспалительных заболеваний.

Возможности инфицирования ребенка в периоде его внутриутробного развития, в момент рождения и ранней постнатальной жизни способствуют тому, что заболевания новорожденных, вызванные стафилококками, стали в настоящее время доминирующими среди заболеваний другой этиологии.

ПУТИ ЗАРАЖЕНИЯ И ВХОДНЫЕ ВОРОТА ИНФЕКЦИИ

Как уже отмечалось, заражение ребенка может произойти в антенатальном периоде, в процессе его рождения и постнатально. До рождения ребенка наибольшую опас-

ность для него представляют инфекционные и инфекционно-воспалительные заболевания матери. При некоторых из них происходит внутриутробное заражение плода — либо трансплацентарно (гематогенный путь), либо через маточные трубы или восходящим путем из влагалища. При исследовании плаценты обнаруживаются лейкоцитарные инфильтраты из полинуклеаров децидуальной ткани, в хориальной пластинке, в ворсинках хориона, в оболочках, а также в пупочных сосудах и их крупных ветвях. Эти изменения в детском месте рассматриваются как плацентит, хорионит, амнионит, фуникулит (Р. Ф. Бродский, 1953).

Через маточные трубы инфекция переходит на плодные оболочки и, проникая в околоплодные воды, в свою очередь приводит к заражению пуповины, кожи, дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Инфекция, например, может быть внесена при криминальном прерывании беременности. Вероятность заражения плода в процессе родового акта особенно возрастает при преждевременном отхождении околоплодных вод и при предлежании плаценты. Бактерии в полости матки обнаруживают уже спустя 5—6 ч после вскрытия плодного пузыря, а при затяжных родах они могут проникнуть и через неповрежденные плодные оболочки.

По данным И. В. Холодовской (1971), при наличии инфекционного заболевания у беременной инфицирование плода происходит более чем в 60% наблюдений. Прогноз для плода при инфекционных заболеваниях матери во время беременности зависит от вирулентности возбудителя, массивности инфицирования, но главным образом — от срока беременности, в течение которого произошло заражение. В связи с этим различают инфекционную эмбрио- и фетопатию. Инфекционные эмбриопатии чаще всего бывают следствием вирусных заболеваний. Инфекционные фетопатии (заболевания, развивающиеся с IV месяца внутриутробной жизни и до момента рождения ребенка) возникают в основном в результате заражения бактериями, простейшими и грибковыми.

Следует подчеркнуть, что острые респираторные заболевания, столь распространенные в настоящее время и вызываемые, как правило, вирусами, создают условия для активизации бактериальной флоры.

Внутриутробное инфицирование и заболевание возникают и при других часто встречающихся заболеваниях,

таких, как ангина, пиелит и др. Дети матерей, страдающих пиелитом и пиелоститом, часто рождаются в состоянии внутриутробной гипотрофии и с явлениями внутриутробной инфицированности, причем у таких детей, особенно родившихся недоношенными, нередко развивается сепсис. О частом заболевании сепсисом детей матери которых имели эндометрит в родах, мы уже писали.

Связь ребенка с организмом матери продолжается весь период лактации. Поэтому необходимо упомянуть о влиянии на здоровье детей одного из осложнений послеродового периода — мастита, который в последнее время, как правило, вызывается стафилококком. У большого процента детей, матери которых болели маститом и кормили детей грудью, развиваются тяжелые гнойно-септические заболевания — флегмона, остеомиелит, сепсис (Э. И. Агроник, 1969)¹.

Входными воротами инфекции служит любая раневая поверхность на коже и слизистых оболочках полости рта, носа, зева, половых органов у девочек и даже неповрежденные слизистые оболочки дыхательных путей, конъюнктивы и желудочно-кишечного тракта. У новорожденных и особенно недоношенных детей входными воротами чаще всего бывают пупочные сосуды и пупочная ранка. Место внедрения инфекции в большинстве случаев бывает очевидным и обычно носит характер банального гнойного воспаления: гнойный омфалит, пиодермия, гнойный конъюнктивит, флегмона и др.

В зависимости от локализации входных ворот инфекции различают сепсис пупочный, отогенный, кожный и др.

Нередко инфицирование и генерализация инфекции происходят после катетеризации пупочных сосудов и интубации (Pettay e. a., 1971; Vanvillet, Gupta, 1973, и др.). Olive и соавт. (1970) указывают, что бактериальная инфекция, развивающаяся после катетеризации пупочных сосудов, протекает очень тяжело. При этом из крови выделяют один или сразу несколько микробов, часто появляются тяжелые симптомы поражения многих органов (печени, почек, легких), сердечная недостаточность, геморрагический синдром. При этих явлениях из 34 наблюдавшихся авторами детей 26 умерли.

¹ Другие источники заражения ребенка после рождения изложены в главе «Профилактика стафилококковых заболеваний у новорожденных».

При пупочном сепсисе у недоношенных детей явления катарального или гнойного омфалита могут отсутствовать, а наблюдается длительно не отпадающая кровянистая корочка в центре пупка, которая дает основание предполагать, что входными воротами инфекции была пупочная ранка (собственные наблюдения). В отдельных случаях воспалительный очаг образуется в отдалении от ворот инфекции.

При отсутствии указаний на входные ворота инфекции говорят о так называемом криптогенном сепсисе. С нашей точки зрения, если не было гематогенного заражения во внутриутробном периоде, в таких случаях, по-видимому, входные ворота попросту просматриваются, так как клиническая симптоматика местного процесса нередко бывает ничтожной, что полностью согласуется с анатомическими находками. Бедность морфологических признаков при сепсисе у недоношенных является следствием особенностей их организма, в частности особенностей реактивных механизмов.

Приводим результаты собственных наблюдений.

Под нашим наблюдением находились 390 недоношенных детей, больных сепсисом. Из них с массой до 1000 г родились 39 (I группа), от 1001 до 1500 г — 150 (II группа), от 1501 до 2000 г — 154 (III группа) и от 2001 до 2500 г — 47 (IV группа) детей. У 87% из наблюдавшихся развился пупочный сепсис. У остальных детей с первых дней их жизни одновременно появлялось несколько очагов гнойно-воспалительного поражения, поэтому судить об их значении как ворот, инфекции не представлялось возможным.

Известно, что признаками воспалительного процесса, дремлющей инфекции в пупочной ранке и в ближайших отрезках пупочных сосудов являются позднее отпадение пупочного остатка, отсутствие процесса заживления, длительное мокнутие пупочной ранки.

У 68,3% детей, больных пупочным сепсисом, пупочный остаток отпал до 10-дневного возраста, у остальных (31,7%) этот процесс задержался. У 7,8% детей задержка была значительной — от 15 до 30 дней жизни. У детей, родившихся с массой тела ниже 1500 г, пуповинный остаток в большем проценте случаев (35,5%) отпал в более поздние сроки, чем у детей, масса тела которых при рождении превышала 1500 г (28,4%). Эпителизация пупочной ранки у 25,5% детей закончилась к концу третьей недели

жизни, однако у большинства детей этот процесс задерживался.

Наиболее поздняя эпителизация пупочной ранки (более 2 мес) наблюдалась у 77 детей, что составило 19,8% всех больных пупочным сепсисом. Среди детей, умерших с незажившей пупочной ранкой (16,4%), также были дети в возрасте более 1 мес. Зависимости срока заживления пупочной ранки от массы детей при рождении не выявлено.

Таким образом, как позднее отпадение пупочного остатка, так и поздние сроки эпителизации при распознавании сепсиса могут приобретать значение только в сопоставлении с другими патологическими симптомами. Нередко эти процессы, несмотря на развитие в последующем сепсиса, могут завершиться в нормальные сроки.

Значительные воспалительные изменения со стороны пупочной ранки — омфалит — мы наблюдали у 312 детей, что составило 80% всех исследуемых. Катаральный омфалит диагностирован у 41,5% детей, гнойный — у 38,5%. Гнойное и катаральное воспаление пупочной ранки сопровождалось выраженной инфильтрацией пупочного кольца, расширением ранки, гиперемией окружающей ткани различной интенсивности. Одновременно отмечалась выраженная реакция со стороны пупочных сосудов. После исчезновения признаков омфалита и эпителизации ранки пупочные сосуды долго оставались очагом инфекции. Доказательством этому могут служить развитие симптома вторично вскрывшегося пупка у 10 детей, а также гнойно-воспалительные изменения в пупочных сосудах у детей, умерших от сепсиса в относительно поздние сроки после эпителизации пупочной ранки.

Гнойное отделяемое редко было обильным, выделение гноя обычно прекращалось на 2—4-й день лечения, но фибринозно-гнойные наложения на дне ранки держались относительно долго. У 2 детей гнойный процесс из области пупочной ямки распространился на окружающие ткани и вызвал развитие флегмоны передней брюшной стенки. У 12 детей воспалительный процесс легко определялся со стороны передней брюшной стенки в виде ее отека и гиперемии и у большинства из них локализовался ниже пупка. У 79 детей отчетливо пальпировались пупочные сосуды в виде тяжей различной плотности; у 6 детей флебит и артериит пупочных сосу-

дов осложнились перитонитом. При выраженном вовлечении в воспалительный процесс пупочных сосудов признаки омфалита исчезали относительно медленно. После ликвидации омфалита и эпителизации пупочной ранки пупочные сосуды продолжали пальпироваться еще длительный период времени (2—3 мес). Задержка эпителизации пупочной ранки, наличие в центре пупка кровяной корочки, а в некоторых случаях — темной пигментации свидетельствуют, по нашим данным, о продолжающейся активности воспалительного процесса в первичном очаге.

Существенным является то обстоятельство, что поражение пупочных сосудов и пупочной ямки у недоношенных не всегда проявлялось клинически. Так, из 100 детей, умерших от пупочного сепсиса, у которых проводилось морфологическое исследование первичного очага, наличие омфалита с вовлечением в процесс пупочных сосудов клинически было установлено у 64 детей. У 26 детей воспалительный процесс в пупочных сосудах был заподозрен только в связи с их значительным уплотнением и утолщением. У 10 детей поражение пупочных сосудов не сопровождалось клиническими проявлениями. Наличие воспалительных изменений в пупочных сосудах было установлено только гистологически после смерти детей. Как правило, это были глубоконедоношенные дети, получавшие лечение антибиотиками с первых дней жизни.

Таким образом, клинические проявления изменений в области входных ворот инфекций при пупочном сепсисе у недоношенных полиморфны. Клинически эти изменения чаще проявляются в виде катаральных и гнойных омфалитов с вовлечением в процесс пупочных сосудов. Проявления омфалита на фоне лечения относительно быстро исчезают, но пупочные сосуды остаются измененными довольно долго, выполняя роль первичного септического очага. При этом нередко эпителизация пупочной ранки задерживается. Воспалительный процесс в пупочной ранке и сосудах может носить бурный характер, распространяясь на окружающую ткань, и стать причиной флегмоны брюшной стенки и перитонита.

Глава 2. КЛИНИКА СЕПСИСА

Одним из основных и самых трудных разделов в учении сепсиса как у взрослых, так и у детей, особенно новорожденных, является вопрос ранней диагностики заболевания. Это обусловлено особенностью патогенеза сепсиса, что подчеркивалось в трудах крупных отечественных ученых (А. И. Абрикосов, А. П. Авцын, И. Г. Руфанов, Г. Н. Сперанский, М. С. Маслов и др.)

Г. Н. Сперанский четко указывал на то, что общность симптомов на первом этапе заболевания как при местном инфекционном процессе, так и при общем сепсисе объясняется тем, что причина возникновения этих симптомов одна и та же — токсикоз, который ведет к расстройству функции организма. По этой причине нередко случаи, когда один и тот же ребенок одним клиницистом расценивается как больной с местным гнойно-воспалительным заболеванием, а другим — как больной сепсисом.

По этому поводу И. Г. Руфанов (цит. по Г. Н. Сперанскому) говорил: «... в значительном числе случаев мы не знаем, где кончается клинический симптомокомплекс как местное заболевание и где начинается сепсис как общее заболевание». Эти высказывания в еще большей мере применительны по отношению к недоношенным детям. Незрелость организма, адаптационных механизмов, неадекватная реакция на различные воздействия внешней среды, слабость барьерных функций, иммунологической реактивности и другие факторы обуславливают чрезвычайную трудность дифференциации сдвигов, происходящих под влиянием местного воспаления или генерализации процесса.

Множество входных ворот инфекции, сложность патогенеза, многообразие клинических проявлений, раз-

личные варианты течения, развитие осложнений и др. привели к тому, что были предложены различные классификации сепсиса у новорожденных и детей раннего возраста (Г. Н. Сперанский, А. С. Розенталь, 1948; Э. А. Райхер, 1949; С. А. Баяндина, 1951; О. И. Саенко, 1955; Е. А. Валентинович, 1959; И. С. Дергачев, 1964; Е. И. Семенова, 1964; Т. И. Томилова, 1967; Е. И. Глоткина, 1970; Е. Ф. Чамокова, С. А. Саркисова, 1972).

Большинство авторов солидарны в том, что септический процесс протекает в двух основных формах — септицемии и септикопиемии. Кроме пупочной ранки, входными воротами инфекции могут быть кожные покровы (кожный сепсис), слизистые оболочки кишечника (кишечный сепсис), среднее ухо (отогенный сепсис), легкие и др.

Течение процесса может быть молниеносным, острым, подострым, затяжным, хроническим. Выделяют тяжелое, среднетяжелое и легкое течение. Е. И. Семенова (1964) предлагает также выделить типичную и атипичную формы пупочного сепсиса. Е. Ф. Чамокова, С. А. Саркисова (1972) считают, что септицемия и септикопиемия являются не формами, а периодами септического процесса.

Накопленные в клинике для новорожденных и недоношенных детей Института педиатрии АМН СССР данные и опыт, тщательный анализ всех случаев заболевания сепсисом позволили считать, что основные положения и группировки, схемы классификации сепсиса, предложенные для новорожденных и детей первых месяцев жизни (Г. Н. Сперанский, А. С. Розенталь, 1948; Е. И. Семенова, 1964; Т. И. Томилова, 1966, и др.), с некоторыми изменениями приемлемы и для детей, родившихся преждевременно. Мы придерживаемся мнения считать септицемию и септикопиемию не фазами, а формами болезни и в течении болезни выделять 4 периода — начальный, период разгара, дистрофический и период репарации, а по степени тяжести — острое, подострое, затяжное и латентное течение.

Обычно при описании септического процесса отмечают возможные пути, время инфицирования, наличие и характер входных ворот инфекции, тяжесть течения болезни, развившиеся осложнения.

Клинические проявления септического процесса у 25,2% детей выявились очень рано — до 10-го дня

жизни ребенка, а у 41,3% детей (161) эти проявления были обнаружены к 20-му дню жизни. Следовательно, в 66,5% диагноз сепсиса был установлен до 20-го дня жизни, что соответствует 68,9% всех детей, поступивших в клинику до 20-дневного возраста. На третьей декаде жизни наличие сепсиса было установлено у 18,2% детей, а в возрасте от 1 до 2 мес — у 15,4%, из них 24 ребенка (40%) поступили в клинику в возрасте более 20 дней. Сроки установления диагноза сепсиса у недоношенных зависели от времени появления частоты и выраженности симптомов септической интоксикации. Чем больше было сочетаний отдельных симптомов у ребенка, тем раньше диагностировали сепсис. При подостром течении заболевания (быстрое развитие и выраженность симптомов интоксикации и различных осложнений) сепсис диагностировали раньше, чем при подостром течении.

Среди всех наблюдавшихся детей острое течение болезни длительностью от 3 до 6 нед имело место у 38,5%. При остром течении сепсиса лишь у 28 (7,2%) детей мы отметили среднетяжелое течение процесса. При этом симптомы септической интоксикации развивались быстро, но были выражены несколько слабее и под влиянием комплексной терапии быстро ликвидировались. При остром и тяжелом течении сепсиса наблюдали быстрое прогрессирование симптомов заболевания и различные осложнения, нередко служившие причиной летального исхода. Такое течение сепсиса встречалось среди детей всех 4 групп, и по частоте существенной разницы между ними не выявлялось. Острое и тяжелое течение сепсиса в большинстве случаев (73,4%) имело место при сочетании сепсиса с тяжелой внутричерепной родовой травмой.

Подострое течение болезни продолжительностью 1½—3 мес выявлено у 201 ребенка, что составляет 51,6% всех наблюдений. У 20 детей (5,1%) болезнь продолжалась более 3 мес, такое течение патологического процесса расценивалось как затяжное.

При подостром и затяжном течении сепсиса состояние всех наблюдавшихся оставалось тяжелым или очень тяжелым. Периоды улучшения состояния детей сменялись периодами ухудшения, когда происходило обострение процесса и развитие осложнений, медленно прогрессировала гипотрофия, анемия, появлялась отечность подковой клетчатки. Зависимости частоты продолжитель-

ного течения сепсиса от массы детей при рождении мы не выявили. Такие отклонения, как запоздалое отпадение пуповинного остатка (10—15 дней), длительное отсутствие эпителизации пупочной ранки (более 20 дней), инфильтрация пупочного кольца, длительно не отпадающая геморрагическая корочка в центре пупка, трофические изменения со стороны кожных покровов, прекращение нарастания массы и др., мы ретроспективно относили к предвестникам болезни.

Начало заболевания, как правило, характеризовалось появлением таких признаков общей интоксикации, как вялость, прекращение нарастания или падение массы тела, диспептический стул, срыгивания. Кроме того, увеличивались периферические лимфатические узлы, усиливались воспалительные изменения вокруг пупочной ранки при пупочном сепсисе, определялись утолщенные пупочные сосуды, появлялась сеть застойных подкожных вен передней брюшной стенки.

В период разгара болезни общее состояние детей еще более ухудшалось, усиливались симптомы, наблюдавшиеся в начале заболевания, дети плохо сосали, вялость нередко сменялась общим беспокойством, к бледности кожных покровов присоединялся серый или грязно-землистый оттенок, развивалась анемия, появлялись лейкоцитоз, токсическая зернистость нейтрофилов, развивались различные осложнения.

При подостром и затяжном течении сепсиса вслед за прогрессированием симптомов интоксикации нередко наблюдали стабилизацию состояния ребенка. При этом в течение 5—15 дней клинически выраженного нарастания или стихания проявлений болезни не отмечалось. После этого признаки болезни либо усиливались, появлялись новые осложнения, дистрофические изменения, приводящие ребенка в состояние истощения, либо наступало стихание проявлений болезни. При остром, среднетяжелом течении сепсиса период репарации продолжался недолго (15—20 дней). В большинстве случаев от начала болезни до выздоровления проходило 5—6 нед. При подостром и затяжном течении болезни период репарации затягивался до 1½—2 мес. При этом постепенно уменьшались, а затем исчезали признаки септической интоксикации, появлялась активность, усиливалась интенсивность нарастания массы тела, уменьшались проявления анемии. В этом периоде нередко (20%) выявлялись

Таблица 1

Частота симптомов и различных изменений общего характера, обусловленных септической интоксикацией, у недоношенных детей в зависимости от массы при рождении

Симптомы	I группа	II группа	III группа	IV группа	Всего (в процентах к общему числу больных в данной группе)
	в процентах к общему числу больных в данной группе				
Общая вялость	71,8	73,5	59,8	42,6	64,2
Бледность кожных покровов	1,3	27,3	26,0	10,7	23,9
Серый оттенок кожных покровов	30,8	65,3	49,3	42,6	52,8
из них:					
грязно-серый оттенок кожных покровов	7,7	15,3	11,7	10,7	13,1
трофические изменения кожных покровов	30,8	23,3	22,6	23,5	26,2
гнойно-некротические изменения со стороны кожи	23,1	12,0	13,6	8,5	13,1
Продолжительная желтуха	12,8	9,4	10,4	17,0	11,0
Расширенная сеть застойных вен на передней стенке кожи живота и грудной клетки	25,7	76,7	72,1	70,3	75,9
Падение массы тела	2,5	16,0	11,7	25,6	14,1
Плохая прибавка массы тела	12,8	37,3	26,0	17,0	28,0
Высокая температура (+38—39—40°C)	5,1	5,3	1,9	4,3	3,9
Субфебрилитет	20,5	12,0	21,4	19,2	17,5
Частое срыгивание	64,2	34,0	25,4	23,5	60,8
из них срыгивание желчью	53,9	30,0	23,4	19,2	28,5
Увеличение печени	35,9	23,3	28,6	21,3	26,4
Увеличение печени и селезенки	7,7	12,0	13,7	8,6	11,8
Полиадения	23,1	18,7	22,7	10,1	20,3

Примечание. I группа — масса детей при рождении до 1000 г, II группа — от 1001 до 1500 г, III группа — от 1501 до 2000 г, IV группа — от 2001 до 2500 г.

клинические признаки экссудативного диатеза, дети очень легко повторно болели острыми респираторными заболеваниями, отитами, у них обострялись признаки рахита, длительно сохранялась пастозность подкожной клетчатки.

Латентное течение сепсиса имело место у 19 детей (4,9%). При этом вначале почти полностью отсутствовали симптомы интоксикации и как бы внезапно появлялись различные осложнения.

Несколько подробно остановимся на описании отдельных проявлений септической интоксикации местного и общего характера. Частота некоторых из этих симптомов в зависимости от массы при рождении представлена в табл. 1.

Одним из наиболее частых симптомов септической интоксикации является выраженная вялость. Так, больше чем у половины больных детей (64%) отмечались резчайшая вялость, почти полное отсутствие активных движений, рефлексов сосания и глотания. Общая вялость у недоношенного ребенка может быть обусловлена многими факторами и главным образом внутричерепной родовой травмой — кровоизлиянием в мозг. Но все же удастся дифференцировать причины, вызывающие это состояние.

Вялость при септической интоксикации сопровождается другими предвестниками, или симптомами, этого процесса: в отличие от детей с внутричерепным кровоизлиянием при сепсисе повторными стимуляциями, раздражением удается вызвать большинство рефлексов врожденного автоматизма.

По мере развития септического процесса появляются и заметно нарастают изменения цвета кожных покровов — бледность и серый оттенок, а также дистрофические изменения их — выраженная сухость, шелушение, снижение тургора кожи, появление участков опрелости и десквамации. Интенсивность этих изменений часто зависит от степени выраженности и продолжительности септической интоксикации. В разгаре септического процесса серый цвет кожи еще более усиливается и нередко принимает грязно-восковидный оттенок.

Для детей, больных сепсисом, особенно характерна лабильность в окраске кожных покровов: в течение дня может преобладать то цианотичный, то желтушный, то



Рис. 1. Выраженная сеть застойных вен на коже передней брюшной стенки.

серый оттенок. Следует отметить, что легкая смена оттенка цвета кожных покровов более характерна для начала болезни, что особенно заметно при остром течении септического процесса. При подостром и особенно затяжном течении цвет кожных покровов изменяется относительно медленно: преобладает бледный фон, а выраженный серый оттенок нарастает постепенно.

Усиление гипоксии, обусловленное развившейся анемией, а также усиление септической интоксикации и другие факторы приводят к появлению грязно-землистого оттенка кожных покровов.

До развития явных признаков сепсиса нередко наблюдаются трофические изменения кожи. При усилении септической интоксикации эти изменения могут усиливаться. Обширная опрелость различных участков (кожи ягодиц и паховых складок) отмечена у 29,5% детей. На фоне трофически измененной кожи нередко появлялись элементы сыпи различного характера. У 3,1% детей развился некроз кожи и подкожной клетчатки.

У детей, больных пупочным сепсисом, часто (75,9%) отмечалась выраженная сеть застойных вен на коже

передней брюшной стенки и грудной клетки (рис. 1). У 19,2% детей этот симптом был резко выраженным. При нарастании септической интоксикации указанные явления усиливались.

К числу симптомов, встречающихся у детей с пупочным сепсисом, можно отнести увеличение лимфатических узлов отдельных групп и полиадению. Увеличение паховых и подмышечных лимфатических узлов отмечено нами у 19,3% детей, увеличение же всех групп — у 20,3%. Следовательно, в общей сложности этот симптом встречается у 39,6% детей (154 ребенка). Нередко увеличение лимфатических узлов предшествовало другим проявлениям сепсиса и оставалось на всем протяжении заболевания, включая период репарации и начало выздоровления. У некоторых детей лимфатические узлы увеличивались в период разгара септического процесса.

Несмотря на то что полиадения — симптом непостоянный (он встретился только у 39,6% больных детей), тем не менее ее появление в сочетании с другими признаками интоксикации дает возможность диагностировать сепсис более уверенно.

Пастозность или отечность подкожной клетчатки, выявленная у 36,9% детей, нередко обнаруживалась еще в родильном доме. Однако она чаще усиливалась после развития сепсиса и сохранялась длительное время.

Определенное значение придается динамике массы тела в периоде новорожденности. Существует мнение о том, что значительная потеря первоначальной массы (более чем на 10%) является признаком неблагополучия и может играть роль предвестника начинающегося сепсиса (Н. Ф. Альтгаузен, 1940). По данным В. Е. Лядыгиной (1947), у здоровых недоношенных детей первоначальная потеря массы составляет 6,3—8,1%. Среди наблюдавшихся нами детей у 49% первоначальная потеря массы составила до 10% и у 34,6% — от 11 до 30%; у 16,4% детей такой потери не наблюдалось вовсе. Плохая прибавка массы на фоне септического процесса была отмечена у 28%, а падение его — у 14,1% детей. у 57,9% детей нарастание массы было относительно удовлетворительным.

В начальном периоде септического процесса кривые нарастания массы большей частью носили плоский характер, прибавка была незначительной. После выявле-

ния симптомов септической интоксикации в результате интенсивно начатого лечения масса ребенка начинала повышаться удовлетворительно. На фоне септического процесса кривая массы часто носила ступенеобразный характер, что указывает на периодическое ослабление и истощение механизмов, обеспечивающих процессы анаболизма в организме недоношенного ребенка, больного сепсисом. Наблюдался также и непрерывно нарастающий тип кривой массы — в большинстве случаев у детей с относительно большой массой при рождении и при сравнительно легком течении септического процесса.

Следует отметить, что кривая массы при сепсисе у недоношенного ребенка не всегда точно отражает истинное нарастание массы его тела, так как это происходит при значительном скоплении внеклеточной жидкости — развитии отеков.

Из 390 детей высокая температурная реакция (+39—38°С и более) наблюдалась только у 15 (3,9%), главным образом при развитии таких тяжелых осложнений, как перитонит, менингит, остеомиелит и др. Субфебрильная температурная реакция наблюдалась чаще. Повышение температуры от +37,2° до 38°С имело место у 17,5% детей и носило непостоянный характер.

В периоде разгара сепсиса определенные изменения претерпевает и сердечно-сосудистая система ребенка. Среди наблюдавшихся детей выраженное приглушение сердечных тонов отмечено у 32,6%, систолический шум — у 38% детей. Учащение ритма сердечных сокращений встречалось часто, но было непостоянным.

У детей старшего возраста, больных сепсисом, резкая тахикардия при нормальной или субфебрильной температуре тела считается прогностически плохим симптомом. Определить прогностическое значение тахикардии в наших наблюдениях нам не удалось. На фоне септической интоксикации даже выраженные проявления сердечной недостаточности (усиление одышки, отеков, приглушение сердечных тонов, систолический шум, тахикардия и др.) при принятии соответствующих мер быстро ликвидируются.

В острой фазе сепсиса брадикардия имела место у 4,4% детей, что, по-видимому, является следствием токсического воздействия продуктов жизнедеятельности патогенных стафилококков на вегетативную иннервацию сердечной мышцы. Такая связь доказана эксперимен-

тальными работами В. В. Михайлова и И. А. Зайцева (1971).

Среди наблюдавшихся детей самые частые патологические изменения отмечались со стороны легких. После поступления в клинику у 36% больных в течение длительного времени сохранялись клинические проявления ателектаза легких. Из них у 18 детей отмечались частые приступы вторичной асфиксии. Пневмония была диагностирована у 71,3% больных и по сравнению с другими патологическими процессами, развившимися на фоне сепсиса, по частоте занимала первое место. Поэтому вопрос развития пневмонии у детей, больных сепсисом, более подробно рассматривается отдельно.

Одним из симптомов общего характера являются частые срыгивания (60,8% детей) — почти после каждого кормления: некоторые дети (особенно глубоко недоношенные) при крайне тяжелом общем состоянии не удерживают молоко, и оно выливается у них изо рта и носа. При усугублении септического процесса в срыгиваемой массе в значительном количестве появлялась примесь желчи (у 28,5% детей). Нарастало вздутие живота. Чем меньше масса ребенка, тем чаще встречается этот симптом. Указанные симптомы, характеризующие парез кишечника, являются также одним из основных проявлений септической интоксикации.

При развитии кишечной атонии срыгивания иногда имели примесь кишечного содержимого. Эти явления резко усиливаются при перфорации язв и развитии перитонита.

Другим симптомом нарушения желудочно-кишечного тракта при сепсисе у недоношенных детей являлся частый диспептический стул, отмеченный у 234 детей (60%). Диспептический стул не всегда сопровождается тяжелым течением болезни, но при нарастании токсикоза эти два симптома усиливались, вследствие чего у 40% детей развились выраженные признаки эксикоза. Из общего числа больных сепсисом 44 умерли при явлениях тяжелого токсикоза и эксикоза, что составило 31% всех умерших.

К числу симптомов септической интоксикации относится увеличение печени и селезенки. У недоношенных детей этот симптом встречался нечасто (см. табл. 1).

У 43 (11%) детей болезнь протекала с выраженной желтухой. Результаты клинических наблюдений и ла-

бораторных исследований дали основание считать ее проявлением поражения функции печени вследствие тяжелой септической интоксикации.

У 33 детей желтуха, появившаяся на 2—7-й день жизни, усиливалась в момент развития септического процесса и держалась в течение $1\frac{1}{2}$ —2 мес и более. Длительность и выраженность желтухи у этих детей нередко зависели от тяжести течения сепсиса. Чем ярче были проявления септической интоксикации, тем продолжительнее оказывалась желтуха. Отмечалось небольшое увеличение печени. Содержание билирубина сыворотки крови колебалось от 3,8 до 9 мг%, аспарагиновая трансаминаза (АСТ) не превышала 50 единиц, а аланиновая (АЛТ) — 5—10 единиц. У 10 из этих детей после исчезновения желтушного окрашивания кожи печень оставалась увеличенной на протяжении 1— $1\frac{1}{2}$ мес. На вскрытии у 8 из этих детей, умерших от тяжелого септического процесса, в печени обнаружены не только явления дистрофии, но и изменения воспалительного и некротического характера.

У 10 детей после исчезновения физиологической желтухи в фазе разгара сепсиса вновь появилось интенсивное желтушное окрашивание (шафранового цвета) кожных покровов, сопровождающееся значительным увеличением размеров печени (3—4 см) и умеренным уплотнением ее консистенции. У 3 из этих детей отмечено также увеличение селезенки (1,5—2 см). Содержание билирубина сыворотки крови детей этой группы колебалось от 4 до 12,7 мг% (в среднем $7,2 \pm 0,89$ мг%). Содержание АСТ и АЛТ в начальном периоде болезни было в пределах нормальных величин (соответственно от 20 до 51 и от 5 до 10 единиц).

В разгаре развившейся желтухи АСТ повышалась от 65 до 120 единиц (в среднем $95,5 \pm 8,8$ единицы), АЛТ — от 21 до 62 единиц (в среднем $30,5 \pm 7,88$ единицы).

Интенсивность желтушного окрашивания кожных покровов носила волнообразный характер. У ряда детей усиление желтухи и повышение в сыворотке названных ферментов и билирубина шло параллельно тяжести проявлений общей септической интоксикации. Желтуха, появившаяся повторно, при развитии септического процесса продолжалась 2—3 мес.

У 10 из этих детей при выраженной желтухе в течение 20—25 дней стул был либо слабоокрашенным, либо

обесцвеченным. При этом в периферической крови преобладал прямой билирубин (6,72 из 7 мг%). У одного из этих детей содержание трансаминазы оказалось низким (АСТ — 3,5, АЛТ — 8 единиц), а у второго — умеренно повышенным (АСТ — 72, АЛТ — 24 единицы). Реакция на желчные пигменты в моче и на стеркобилин в кале была отрицательной. К концу 2-го месяца жизни, после стихания острого периода септического процесса, окраска стула у обоих детей нормализовалась. В этих случаях, по-видимому, имел место синдром сгущения желчи.

Таблица 2

Изменения периферической крови у недоношенных детей в острой фазе септического процесса в зависимости от массы при рождении

Изменения периферической крови	I группа*	II группа	III группа	IV группа	Всего
	в процентах к числу детей в данной группе				
Снижение содержания гемоглобина:					
ниже 20 ед.	5,1	0,7	0,65	2,1	1,3
21—30 »	10,3	5,3	0,65	2,1	3,6
31—40 »	30,8	29,3	19,5	14,9	23,8
41—50 »	15,4	30,7	33,8	27,7	30,0
Число эритроцитов ниже 2 000 000	18,0	26,7	18,2	17,0	19,0
Лейкоцитоз:					
15 000—20 000	46,2	44,7	48,1	36,2	45,2
21 000—30 000	10,3	16,7	11,1	25,6	12,3
31 000—40 000	—	5,3	7,8	14,9	6,9
Лейкопения:					
4 000—5 000	10,3	10,0	8,5	6,4	9,0
Нейтрофилез	30,8	45,4	34,4	36,2	37,5
Нейтрофилез со сдвигом влево	25,7	42,7	23,4	32,0	33,1
Токсическая зернистость нейтрофилов	28,2	22,7	16,2	19,2	20,3
Повышение РОЭ более 20 мм/ч	10,3	16,7	11,7	17,2	14,1

* Распределение детей по группам в зависимости от массы при рождении см. в табл. 1.

Состояние периферической крови отражает общую септическую реакцию организма больного ребенка (табл. 2). Одним из частых изменений со стороны периферической крови в острой фазе сепсиса была анемия,

в большинстве случаев развившаяся к 10—15-му дню от начала заболевания. Кроме приведенных в табл. 2 данных, относительно легкие проявления анемии (гемоглобин 51—59 ед., эритроциты 2 500 000—2 800 000) имели место еще у 44 детей. У 62,3% детей развитие анемии наблюдалось в возрасте до 1 мес, у остальных — от 1 до 2 мес. Выраженная анемия (содержание гемоглобина ниже 40 ед.) имела место у 112 (28,7%) детей, среди которых преобладали родившиеся глубоко недоношенными. Анемия, как правило, усугубляла течение сепсиса. Такие симптомы, как одышка, цианоз вокруг рта, грязно-восковидный оттенок кожных покровов, отечный синдром, усиление систолического шума и др., появились или в значительной степени усиливались при развитии анемии.

При остром течении сепсиса анемия развивается реже. Повышение содержания лейкоцитов имело место у 251 ребенка, что составляет 64,4% всех больных. Однако у большинства из этих детей (70,1%) лейкоцитоз носил умеренный характер и не превышал 20 000. Выраженный лейкоцитоз (число лейкоцитов более 20 000) развился у 75 детей, или у 19,2% всех больных лейкоцитозом.

В процентном соотношении выраженный лейкоцитоз несколько чаще развивался у детей, родившихся с массой более 2000 г. Лейкоцитоз до 40 000—50 000 и более мы наблюдали в основном при метастатических пиемических очагах, при перитоните, развившемся вследствие перфорации язв кишечника. На фоне септической интоксикации выраженный лейкоцитоз (30 000—40 000) сохранялся не очень долго (5—7 дней). В дистрофической фазе сепсиса число лейкоцитов обычно не превышало 10 000—12 000, а временами появлялась лейкопения (4000—5000). В острой фазе сепсиса содержание палочкоядерных и сегментоядерных лейкоцитов в препарате колебалось в больших пределах (соответственно от 4 до 29 и от 4 до 53). Сдвиг формулы до миелоцитов (0,1—4%) имел место у 27% больных. Только в фазе репарации у 25,2% детей количество эозинофилов составляло 12—14% (иногда до 30%).

Содержание лимфоцитов и моноцитов в периферической крови также колебалось в больших пределах (соответственно от 20 до 87% и от 2 до 33%, составляя в среднем $62,3 \pm 1,9$ и $13 \pm 1,5$).

Таким образом, только нейтрофилез, токсическая зернистость этих клеток, сдвиг формулы влево в острой фазе сепсиса в определенной степени (30—45% случаев) носят закономерный характер. Остальные показатели колеблются в больших диапазонах. Изменения со стороны периферической крови не зависят от степени недоношенности, за исключением того, что токсическая зернистость нейтрофилов несколько чаще отмечается среди детей, родившихся с массой до 1500 г.

На фоне септического процесса проведение общего анализа мочи обычно не выявляло больших изменений. Встречались небольшое число лейкоцитов, выщелоченные эритроциты, гиалиновые цилиндры, следы белка. Исключение составляли 4 больных пиелонефритом, у которых в моче выявлялись изменения, характерные для этого заболевания. Для получения относительно полной информации об изменениях со стороны почек у недоношенных детей, больных сепсисом, мы провели исследование суточной мочи у 23 больных мальчиков методом Каковского — Аддиса. При проведении общего анализа мочи выраженных изменений у этих детей не выявлено.

Полученные результаты были сопоставлены с аналогичными данными у 10 здоровых и 14 больных пневмонией недоношенных детей. Увеличение количества лейкоцитов более 400 000 среди сравниваемых групп детей встречалось только у септических больных (33,3%).

У 10 детей количество лейкоцитов в суточной моче было более 500 000, у 5 из них — более 1 000 000 (до 2 660 000). Содержание лейкоцитов в моче более 1 000 000 отмечалось у детей с тяжелым течением сепсиса и сохранялось продолжительное время (25—45 дней). У 15 больных сепсисом в осадке суточной мочи были обнаружены эритроциты, содержание которых колебалось от 12 000 до 1 360 000. Среди детей, больных пневмонией, эритроциты в моче (14 000) имели место только у одного ребенка. При сепсисе у 10 детей содержание эритроцитов колебалось от 12 000 до 90 000, у 3 — от 200 000 до 900 000, а у 2 детей отмечено более 1 000 000 эритроцитов.

Появление в моче эритроцитов в основном сопровождалось выделением с мочой лейкоцитов в количестве более 300 000. В фазе репарации эритроциты в моче обычно исчезали.

Из всех исследований, проводимых у детей с целью выявления возбудителя болезни, у 95,1% из них из различного материала были высеяны патогенный золотистый и белый стафилококки. Данные о частоте выделения стафилококка у детей, больных сепсисом, представлены в табл. 3.

Таблица 3

Частота выявления стафилококка у недоношенных детей, больных сепсисом

Материал для исследования	I группа*	II группа	III группа	IV группа	Всего
	частота выявления в % к общему числу обследованных				
Кровь из вены**	23,3	19,4	28,6	29,8	24,6
Выделение из пупка	28,2	25,4	10,8	19,2	23,1
Гной из местных очагов	7,8	17,4	12,3	17,1	14,2
Кал	2,6	6,0	7,2	6,2	6,2
Слизь из зева и носа	20,3	26,0	29,2	27,7	27,0

* Распределение детей по группам в зависимости от массы при рождении см. в табл. 1.

** Отдельные группы по материалам исследования составлены с учетом их значимости. Так, например, если у ребенка микроб одновременно высеивался из крови и из отделяемого пупочной ранки, то он включен только в группу исследования крови. Если возбудитель выделялся из слизи зева и носа одновременно и из отделяемого пупка, то этот случай включен только во вторую строку и т. д.

Самым ценным диагностическим критерием сепсиса считается выделение возбудителя из крови у ребенка с симптомами заболевания. Наличие только бактериемии не является доказательством сепсиса. Среди всех обследованных (350) положительная гемокультура на фоне септического процесса имела место у 24,6% детей. Л. Г. Квасная и А. Д. Островский (1975) наблюдали положительную гемокультуру у 4,1% детей.

Низкая высеиваемость возбудителя из крови может быть объяснена двумя причинами: во-первых (и это основное), у недоношенных детей не представляется возможным брать оптимальное количество крови (5—10 мл), необходимой для посева. Приходится довольствоваться 1,5—2 мл, что в 4—5 и более раз уменьшает шансы получения положительного ответа. Во-вто-

рых, определенное значение имеет также тот факт, что большинство детей получали антибиотики с первых дней жизни еще во время пребывания их в роддоме.

Существенной разницы в обнаружении стафилококков в зависимости от массы детей при рождении выявлено не было, так же как и не было разницы в течении септического процесса в зависимости от того, высевался микроб из крови или нет. Из приведенных в табл. 3 данных видно, что частота выявления стафилококка из крови и различных мест их скопления не зависела от степени зрелости детей.

Характер и острота течения сепсиса у наблюдавшихся детей не зависела от наличия бактериемии. При бактериологическом исследовании только у 5 детей на фоне септического процесса из крови, отделяемого пупочной ранки, слизи из зева и носа, а у двух из них — из спинно-мозговой жидкости выделилась кишечная палочка, которая не проявляла патогенных свойств.

Трудно утверждать этиологическую роль этих микробов в развитии сепсиса. Тем не менее выделение кишечной палочки у больных не только из обычных мест скопления, но и из крови, спинно-мозговой жидкости, а при летальном исходе — из внутренних органов, пупочных сосудов обязывает думать о возможной их этиологической роли. Септический процесс в этих случаях имел очень тяжелое течение, с резко выраженными проявлениями интоксикации, чрезвычайно трудно поддавался лечению. У этих больных развились такие тяжелые осложнения, как менингит, язвенно-некротический энтероколит, токсический гепатит. Трое из этих больных умерли.

У недоношенных детей на фоне сепсиса часто встречались такие заболевания, как гнойный конъюнктивит, дакриоцистит, катаральный и гнойный отит, пневмония и гнойный ринит. Нередко эти заболевания предшествовали, а затем и сопутствовали общим симптомам септической интоксикации. В ряде же случаев они появлялись после развития признаков генерализации инфекции.

По частоте случаев среди гнойных поражений одно из первых мест принадлежало гнойному конъюнктивиту (второе место после омфалита). Это заболевание выявлено у 25,2% детей. Почти во всех случаях оно сочеталось с омфалитом или пневмонией и поэтому расценива-

лось нами как один из компонентов проявления массивной инфицированности.

Несмотря на проводимую антибактериальную терапию, конъюнктивит часто имел тенденцию к длительному течению с периодами стихания и обострения процесса. У 7 детей диагностирован дакриоцистит.

На фоне септического процесса нередко встречался острый катаральный (22,6%) и гнойный отит (6,7%). В 4 случаях гнойное воспаление среднего уха осложнилось анtritом, в 9 случаях возникли показания к парацентезу. У 5 детей гнойный отит протекал бессимптомно и был обнаружен на вскрытии. Присоединение отита в определенной степени ухудшало течение основного заболевания, дети становились беспокойными, плохо прибавляли в массе, у них появлялись или усиливались диспептические явления.

Гнойный ринит обнаружен у 7,2%, элементы пиодермии — у 20,6% детей. Последние исчезли относительно быстро и сами по себе значительно не влияли на течение заболевания и общее состояние ребенка. Появление их наряду с гнойно-воспалительными поражениями давало основание думать о массивности инфицирования.

На клинические проявления сепсиса у недоношенных большое влияние оказывает развитие пиемических очагов (гнойный менингит, перитонит, остеомиелит, абсцессы и др.).

В отличие от септицемии септикопиемическая форма сепсиса у недоношенных детей встречалась значительно реже (в соотношении 1:4,3), что в основном соответствует данным литературы о частоте метастазов при сепсисе у новорожденных. Характер пиемических очагов, развившихся на фоне сепсиса у недоношенных детей, представлен в табл. 4.

Наиболее частыми пиемическими очагами были абсцессы и флегмоны различной локализации. Второе место по частоте занимал гнойный менингит, затем парапроктит и др. Обнаружение таких пиемических осложнений, как флегмоны, абсцессы различной локализации, парапроктит, остеомиелит, не представляют трудности. В большинстве случаев у наблюдавшихся детей развитию пиемических очагов предшествует нарастание общих проявлений септической интоксикации.

Развитие таких осложнений, как менингит, перитонит, абсцедирующая пневмония, гнойный плеврит, пиело-

Таблица 4

Частота пиемических очагов, развившихся на фоне сепсиса

Пиемические очаги	Число больных	Проценты к общему числу больных
Гнойный менингит	16	4,4
Остеомиелит	6	1,6
Абсцессы, флегмоны	29	7,5
Парапроктит	14	3,6
Перитонит метастатический	10	2,6
Абсцедирующая пневмония	7	1,8
Абсцесс почек	3	0,77
Пиелонефрит	4	1,0
Абсцесс околоушной железы	1	0,26
Всего . . .	90	23,1

нефрит, абсцесс печени, почек, значительно усугубляет течение болезни и нередко приводит к летальному исходу. Диагностика перитонита, менингита, абсцесса печени у недоношенных детей представляет большие трудности. Симптомы, обусловленные этими осложнениями, переплетаются с проявлениями общей септической интоксикации.

Зависимость частоты развития пиемических очагов от массы при рождении не выявлена. Ограниченные пиемические очаги у большинства недоношенных детей (18 из 25), масса которых при рождении была ниже 1500 г, развились в возрасте более 1 мес. Общее состояние недоношенных детей, больных сепсисом, значительно ухудшается не только при развитии пиемических очагов, но и при появлении на фоне основного заболевания таких патологических процессов, как геморрагический синдром, пневмония, некротически-язвенный энтероколит и др. Учитывая, что у недоношенных детей, больных сепсисом, эти заболевания развиваются часто и нередко способствуют плохому прогнозу, они описаны отдельно. Наслоение септического процесса на тяжелую внутричерепную родовую травму у недоношенных нередко обуславливает очень тяжелое состояние ребенка, развитие различных осложнений и летальный исход.

Глава 3. ОСЛОЖНЕННЫЕ ФОРМЫ СЕПСИСА

ВНУТРИЧЕРЕПНАЯ РОДОВАЯ ТРАВМА И СЕПСИС

Из 390 детей у 175 (44,9%) септический процесс протекал на фоне выраженных проявлений внутричерепной родовой травмы. 50 из них родились в синей асфиксии. В роддоме внутричерепная родовая травма была диагностирована у 27% детей, кровоизлияние — только у 2,92%. Эти цифры говорят о значительных трудностях раннего распознавания внутричерепных повреждений у недоношенных.

Наличие при поступлении таких изменений, как выраженная вялость (81%), адинамия (22,7%), снижение двигательной активности (38,7%), мышечная гипотония (38,7%), гипертония (17,5%) или дистония (6,6%), частичное (47,5%) или полное (20,4%) отсутствие рефлексов врожденного автоматизма с развитием в последующем скованности, «судорожной готовности», тремора, атетоза, глазной симптоматики, признаков пареза лицевого нерва, паретичность кистей рук, тетрапарез и др., а также результаты наблюдения за ребенком в динамике дали основание с большой убежденностью диагностировать внутричерепную родовую травму, а у 50,3% детей — кровоизлияние в мозг. У 103 детей с диагностической целью была произведена люмбальная пункция. Ржавое окрашивание ликвора, наличие в его составе измененных и неизмененных эритроцитов, повышение содержания белка, железа в сопоставлении с клиническими данными подтверждали диагноз.

Септический процесс у детей с внутричерепной родовой травмой протекал тяжело. Острое течение септического процесса отмечено у большинства больных (63%), подострое — у 27%, затяжное — у 10%. Чем раньше развивался септический процесс, тем острее и тяжелее он протекал.

Для иллюстрации приводим одно из наших наблюдений.

Мальчик А. родился у матери 29 лет от первой беременности, которая протекала с проявлениями токсикоза первой половины, угрожающего выкидыша и анемией. За месяц до родов перенесла грипп с высокой температурой. Роды — на 28—29-й неделе беременности: безводный период 28 ч, продолжительность родов 4 ч 20 мин. Мальчик родился с массой 1200 г, длиной 35 см, без асфиксии; крик очень слабый; состояние тяжелое: частые приступы асфиксии, дыхательные ослабленные, тоны сердца приглушены. Первоначальная потеря в массе 250 г. Пуповина отпала на 6-е сутки. В клинику направлен в возрасте 8 дней с диагнозом: нарушение мозгового кровообращения, ателектаз легких, недоношенность.

В клинику ребенок поступил в тяжелом состоянии с явлениями токсикоза и экзикоза. Диагностировано: кровоизлияние в мозг, гнойный омфалит, сепсис, двусторонняя пневмония. На 2-й день пребывания диагностирован перитонит. Ребенок умер в возрасте 12 дней.

На вскрытии обнаружены язвенный омфалит, разлитой фибринозно-гнойный перитонит, гиперплазия селезенки, двусторонняя очаговая пневмония, субарахноидальное кровоизлияние в области правой теменной доли, субэпидуральная гематома левого бокового желудочка головного мозга.

В период разгара сепсиса под влиянием проводимой терапии клинические проявления сепсиса несколько уменьшаются, однако нередко вслед за этим процесс вновь обостряется. При этом наблюдаются признаки общего беспокойства, повышение двигательной активности и усиление ранее имеющих неврологических симптомов (более выражены тремор, атетоз, глазные симптомы, заметное повышение мышечного тонуса, гиперрефлексия, клonus стоп). Одновременно появляются симптомы внутричерепной гипертензии (расширение кожных вен головы, выбухание родничка, запрокидывание головы). Уровень ликворного давления повышается, иногда до 150—180 мм вод. ст., т. е. в 2 раза выше нормы (70—80 мм вод. ст.). В меньшей степени ликворное давление повышается у глубоко недоношенных детей. Картина общего беспокойства у последних может отсутствовать. Более того, в период обострения сепсиса у детей с малой массой при рождении чаще отмечается усиление признаков общего угнетения центральной нервной системы (резкая вялость, снижение физиологических рефлексов и др.).

Период усиления неврологических нарушений у недоношенных детей в среднем продолжается 3—7 дней. В последующем беспокойство уменьшается и сменяется состоянием общей вялости, гиподинамии, но с сохранением повышенного мышечного тонуса конечностей.

Исследование ликвора, проводимое Б. Д. Тастанбековым, показало, что содержание железа в ликворе у таких детей повышается до значительных цифр (150—160 мг%). Более высокие цифры получены при исследовании в острый период травмы, до развития сепсиса у одного и того же ребенка. Содержание хлоридов в ликворе по сравнению с детьми, перенесшими внутричерепную травму и не имеющими гнойно-воспалительных процессов, также было значительно повышено (соответственно $794 \pm 29,18$ и $696 \pm 17,02$ мг%).

У детей, больных сепсисом, нередко наблюдаются явления вегетативных нарушений; такие симптомы, как местный спазм сосудов, бледность и затем серый оттенок кожных покровов, встречаются часто. Эти симптомы и особенно «мраморность» кожных покровов оказались более выраженными у детей с внутричерепной родовой травмой. Сочетание двух тяжелых патологических процессов, естественно, сказывается на их клиническом течении и приводит к развитию тяжелых осложнений, которые нередко являются причиной летального исхода.

Дыхательная недостаточность в первые дни жизни, обусловленная ателектазом легких и поражением центральной нервной системы, вновь усиливалась при развитии пневмонии (у 86% детей), что значительно ухудшало состояние ребенка. У 25 детей с кровоизлияниями в спинномозговой канал часто возникали тяжелые нарушения ритма дыхания и приступы цианоза.

Вторым по частоте и самым тяжелым осложнением при сочетании сепсиса и внутричерепной родовой травмы явилось язвенно-некротическое поражение кишечника, которое мы наблюдали у 70 (41%) детей, т. е. у 66,7% всех детей, заболевших язвенным энтероколитом на фоне септического процесса.

Как мы уже отмечали, септикопиемическая форма сепсиса в наших наблюдениях встречалась в 4,3 раза реже, чем септицемия. Тем не менее пиемические очаги относительно чаще развивались у детей с тяжелой внутричерепной родовой травмой, причем все наиболее тяжелые проявления септикопиемии, такие, как абсцедирующая пневмония, менингит, перитониты, не связанные с перфорацией язв, имели место у детей с внутричерепной родовой травмой.

Появление пиемических очагов, как правило, сопровождалось усилением патологических симптомов со

стороны центральной нервной системы. Возникновение гнойного менингита по времени часто совпадало с дистрофическим периодом сепсиса, что может быть объяснено снижением общей резистентности организма вообще и гемато-энцефалического барьера в частности.

Воспалительный процесс в центральной нервной системе не ограничивался только гнойным поражением оболочек головного мозга: у отдельных детей развивался энцефалит, о чем можно было судить по общему крайне тяжелому состоянию ребенка, наличию таких симптомов, как значительное повышение тонуса мышц, судорожная «готовность», судороги, кожная гиперестезия, повышение рефлексов орального автоматизма и др. У детей с такой неврологической картиной ликворное давление было повышено. Иногда за 2—3 дня до развития терминального состояния отмечалась выраженная ликворная гипотензия.

Геморрагический синдром мы наблюдали у 17% детей против 11% в общей группе.

По мере стихания проявлений септической интоксикации отмечалась положительная динамика в нервном статусе ребенка, но остаточные проявления внутричерепной родовой травмы сохранялись долго. Только у 8,6% детей к моменту выписки из клиники выраженные признаки поражения центральной нервной системы отсутствовали.

На вскрытии у большинства умерших из этой группы детей (у 81 из 100) было обнаружено субарахноидальное кровоизлияние и в вещество мозга.

Таким образом, к особенностям сепсиса у недоношенных детей, перенесших асфиксию и внутричерепную родовую травму, следует отнести острое и, следовательно, более короткое течение септического процесса.

При подостром и затяжном течении болезни об усилении проявлений поражения центральной нервной системы нередко свидетельствует обострение септической интоксикации. При раннем наслоении инфекции на внутричерепную родовую травму, по-видимому, возникают условия для относительно легкой и быстрой генерализации инфекционного процесса — развития сепсиса, острого и тяжелого его течения.

Симптомы, обусловленные поражением центральной нервной системы, обостряются и усугубляются септической интоксикацией. Сочетание этих двух патологических

процессов способствует частому развитию пневмоний, язвенно-некротического поражения кишечника, различных пиемических очагов, геморрагического синдрома и приводит к высокой летальности.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И СЕПСИС

В настоящее время большое внимание у новорожденных уделяется вопросам патогенеза вторичных геморрагических диатезов, при которых отмечается снижение факторов свертывания. Считается, что этому в значительной степени способствуют перенесенная плодом гипоксия, асфиксия при рождении, внутрочерепная родовая травма. Эти факторы обуславливают снижение протромбина (Н. А. Шилко с соавт., 1965; А. Н. Тараховская с соавт., 1965), повышение спонтанной фибринолитической активности крови (М. С. Рейниш, 1966; Lange, Sardella, 1970; Weißbach e. a., 1971, и др.), снижение уровня плазминогена, фибриногена, тромбоцитов и фактора V (Weißbach e. a., 1973). Значительное снижение этих факторов может вызвать развитие синдрома дефибринизации, что часто встречается среди детей, родившихся в состоянии гипоксии, особенно у недоношенных (Hathaway e. a., 1969, 1970; Karitzky e. a., 1970, 1971; Lange, Sardella, 1971; Markarian e. a., 1971, 1972). Bleyl и Bein (1970) указывают, что в развитии этой патологии имеют значение также тяжелые роды, токсемия, постнатальная дегидратация и инфекция. Тромбозы увеличиваются после операции, катетеризации пупочных сосудов, обменных переливаний крови и др.

Считается, что синдром дефибринизации является результатом потребления факторов свертывания вследствие усиленного внутрисосудистого свертывания крови, обуславливающего вторичные геморрагии. А. Дойчинов с соавт. (1971) это состояние называют коагулопатией вследствие перерасхода кровесвертывающих факторов. Применение гепарина или гепаринизированной крови в таких случаях считается основным методом лечения (Г. Вайсбах с соавт., 1973; А. Дойчинов с соавт., 1971; Hathaway, 1970; Markarian e. a., 1971; Weißbach e. a., 1972). Markarian с соавт. (1971) считают, что развитие ацидоза, накопление в организме гистамина, антигепаринового тромбоцитарного фактора, обусловленные синдромом дыхательной недостаточности, могут быть причи-

ной отсутствия положительного эффекта от применения гепарина. Hamblenton, Appleyard (1973), применив свежемороженную плазму у новорожденных с массой при рождении менее 2500 г с целью предупреждения внутричерепных кровоизлияний, положительного эффекта не наблюдали. Многие аспекты этой формы коагулопатии пока еще остаются нерешенными.

Одной из причин, способствующих возникновению повышенной кровоточивости, могут быть продукты жизнедеятельности макроорганизмов. Микробные токсины, влияя на свертывание крови, в значительной степени усугубляют течение патологического процесса. В этом плане наибольшее значение имеет стафилококковая коагулаза (Н. Г. Чистович, 1961; Т. В. Выгодчиков, 1963; П. Н. Киселев, 1971). П. Н. Киселев (1971) указывает, что стафилококковая коагулаза является проферментом и активируется воздействием активатора плазмы, поэтому ее правильнее называть «прокоагулазой». В организме этот фактор действует во много раз сильнее тромбина и во взаимодействии с фибриногеном приводит к тромбообразованию. В этом же направлении действует и хлопьеобразующий фактор стафилококка.

Установлено, что токсины стафилококка могут вызвать также фибринолиз. По данным Н. Г. Чистович (1961), 92% патогенных штаммов стафилококка обладают фибринолитической активностью.

На коагуляционные процессы при инфекционных заболеваниях значительное влияние оказывают и вторичные факторы, освобождающиеся при повреждении тканей, при распаде тромбоцитов и эритроцитов. При этом в крови увеличивается количество тромбопластина, что может способствовать развитию повышенного внутрисосудистого тромбообразования с последующим кровотечением как следствие «процесса потребления» (М. С. Мачабели, 1967, 1969, 1970; П. Н. Киселев, 1971; Kunzer, 1964, и др.).

Таким образом, мы видим, что механизм возможных нарушений процессов коагуляции у доношенных новорожденных и детей, родившихся преждевременно, — разнонаправленный и многофакторный. Данные авторов, занимающихся этой проблемой, во многих случаях разноречивы.

Изучение нарушения гемостаза при сепсисе у новорожденных отражено в единичных работах отечественных

и зарубежных исследователей. О наклонности к кровоточивости в течение септического процесса у детей в периоде новорожденности сообщает М. И. Казанцева (1948).

Патология этого осложнения автором объясняется как следствие гиповитаминоза К и гипопротромбинемии.

Как указывает Г. А. Косяков (1972) в своей работе об особенностях коагулограммы при некоторых вариантах сепсиса у детей первого года жизни, особенностью коагулограмм этих детей, больных сепсисом, является ускорение процессов свертывания крови, что обусловлено нарушением свертывания в первой и второй фазе.

Gotoff и Behrman (1970) предполагают, что причинами геморрагического синдрома при сепсисе у новорожденных могут быть повышение внутрисосудистой коагуляции и развитие вторичной дефибринации.

Причины и характер геморрагических осложнений при сепсисе у недоношенных не изучены. Между тем, если учесть, что недоношенные более подвержены септическому процессу и что течение сепсиса у них нередко осложняется изменением гемостаза, важность этого вопроса становится очевидной. По нашим данным, среди 390 недоношенных детей, больных сепсисом, у 14,4% в течение заболевания наблюдался геморрагический синдром.

Как правило, этот синдром выявлялся у глубоконедоношенных детей.

Геморрагические проявления были отмечены в различные сроки заболевания у детей в возрасте от 4 до 50 дней. Чаще это осложнение выявлялось в острой фазе септической интоксикации и только у 7 детей служило предвестником генерализации инфекции. У отдельных детей кровоточивость появилась спустя 2½ мес от начала заболевания.

Проявления геморрагического синдрома были разнообразны. В относительно легких случаях на различных участках туловища и конечностей появлялись кровоизлияния и единичные петехии. У 17 детей кровоточивость выражалась только геморрагиями на коже, кровоточивостью трещин слизистых оболочек углов рта или пониженной гемокоагуляцией при оперативном вмешательстве (при венесекции, лапаротомии по поводу перитонита). В более тяжелых случаях подкожные кровоизлияния сочетались с большим количеством сливающихся между

собой петехиальных элементов на коже и слизистых оболочках.

Известно, что появление обильных петехиальных кровоизлияний на коже и особенно на слизистых оболочках соответствует обычно периодам тяжелой тромбоцитопении, качественным поражениям кровяных пластинок, серотонинопении и наличию других изменений, способствующих глубоким, нарушениям проницаемости стенки кровеносных сосудов. Поэтому петехиальные элементы на коже и слизистых оболочках, появившиеся в большом количестве без видимых экзогенных причин, мы рассматривали как тяжелый признак геморрагического синдрома.

В более тяжелых случаях у больных длительно не прекращались кровотечения из мест инъекций, вокруг которых возникали обширные подкожные кровоизлияния и гематомы, что свидетельствовало о глубоких нарушениях гемокоагуляции. Наружные симптомы геморрагического диатеза нередко сочетались с различными симптомами полостных кровотечений (носовых, почечных, кишечных и др.).

Необходимо отметить, что иногда клинически оставались нераспознанными кровоизлияния в ткани внутренних органов, в висцеральную плевру, в эпикард, в слизистую оболочку кишечника, мочевого пузыря и т. д. Все эти изменения обнаруживались только на вскрытии. Разнообразие клинических проявлений геморрагического синдрома как осложнения сепсиса у недоношенных новорожденных детей видно из табл. 5.

Таблица 5

Частота различных проявлений геморрагического синдрома у недоношенных детей, больных сепсисом

Проявления геморрагического синдрома	Число больных
Единичные петехии	4
Множественные петехии	11
Пятнистые подкожные кровоизлияния и петехии	16
Кровоточивость из мест инъекций	25
Гематома	6
Гематурия	6
Кровоточивость из ран	3
Носовое кровотечение	3
Кровь в кале (при отсутствии признаков язв кишечника)	4

Продолжительность клинических проявлений геморрагического синдрома была различной, но не превышала 18—20 дней.

Как уже было указано, мы не наблюдали строгой зависимости клинической картины геморрагических осложнений от возраста больных сепсисом. Однако следует отметить, что обострение геморрагического синдрома в виде появлений свежих подкожных кровоизлияний и петехий, а также длительно непрекращающихся кровотечений из мест инъекций встречалось чаще у детей с массой при рождении ниже 1500 г.

Степень выраженности геморрагических осложнений и их продолжительность не зависели от наличия у больных бактериемии.

В группе недоношенных, у которых сепсис осложнился геморрагическим диатезом, летальность оказалась очень высокой. Так, из 33 детей, масса которых при рождении не превышала 1500 г, умерли 26 ($78,8 \pm 7,0\%$), а из 23 детей с массой при рождении более 1500 г умерли 14 ($60,9 \pm 10,0\%$). В целом в рассматриваемой группе летальность составила 71,4%. Столь высокую летальность недоношенных детей, сепсис у которых осложнился геморрагическим синдромом, мы не ставили в зависимость только от наличия у них кровоточивости, поскольку у этих больных имели место тяжелые осложнения сепсиса. Тем не менее с уверенностью можно было сделать вывод, что появление симптомов кровоточивости у наблюдаемых больных отягощало клиническое течение сепсиса и являлось неблагоприятным прогностическим признаком. Поэтому правильная и своевременная диагностика геморрагических осложнений сепсиса у недоношенных детей, предупреждение этих осложнений, выявление причин их возникновения и, наконец, организация лечебных мероприятий возможны только с учетом изучения процесса гемостаза у этих больных.

Исследование свертывающей системы крови было проведено нами у 42 недоношенных детей, больных сепсисом, причем у 10 из них заболевание протекало геморрагическим синдромом. Контрольную группу составили 25 здоровых недоношенных детей в возрасте от 10 до 30 дней. Нами были использованы общепринятые методы исследования.

Время рекальцификации плазмы определяли по методу Бергерхога и Рока в том описании, которое дают В. П. Блуда и соавт.

(1962); толерантность плазмы к гепарину — по методу Гермзена (1959) в модификации сотрудников лаборатории биохимии и свертывания крови МГУ; тромбиновое время — по методу, предложенному Э. Сирмаи (1957); протромбиновую активность плазмы — по методу Квина в модификации Б. А. Кудряшова (1940); концентрации проакцелерина (V фактор) и проконвертина (VII фактор) — по методу Оврена в модификации Г. В. Андреевко (1969); фибриноген определяли по методу Бидвелла в описании Г. В. Андреевко (1962); антиплазмин — по методу Нордея в модификации Г. В. Андреевко (1969).

Результаты исследования показателей свертывающей системы крови у детей контрольной группы приведены в табл. 6.

Таблица 6

Показатели свертывающей системы крови у здоровых недоношенных детей

Показатель	n*	M ± m	σ
Время рекальцификации плазмы (90—120 с)**	14	187 ± 11,5	± 38,1
Толерантность плазмы к гепарину (10—15 мин)	22	7,17 ± 0,56	± 2,6
Тромбиновое время (30 ± 3 с)	20	38,7 ± 1,4	± 6,6
Протромбиновый комплекс (70—110 %)	25	80,0 ± 3,1	± 15,4
V фактор (110 %)	25	97,3 ± 2,5	± 12,7
VII фактор (80—100 %)	18	46,5 ± 4,5	± 19,5
Фибриноген (100—500 мг %)	25	220,0 ± 13,0	± 65,0
Фибринолитическая активность (19 ± 17 %)	14	72,0 ± 5,8	± 22,0
Антиплазминовая активность (100 %)	10	240,0 ± 23,2	± 73,5
Тромбоциты (в тыс.)	19	162,0 ± 10,6	± 46,3

* Здесь и далее: n — число исследований; M — среднее арифметическое; m — ошибка средней арифметической; σ — среднее квадратическое отклонение; P — статистическая достоверность различия.

** В скобках приведены данные, полученные при исследовании здоровых детей старших возрастных групп в клинко-гематологической лаборатории Института педиатрии АМН СССР кандидата мед. наук В. А. Рынейской.

У детей контрольной группы выявлены тромбоцитопения, удлинение времени рекальцификации плазмы, значительное снижение уровня VII фактора, удлинение тромбинового времени, высокая фибринолитическая активность, высокий уровень антиплазмина. Исследование

**Показатели свертывающей системы у недоношенных
полученными у детей**

Группа обследованных		Статисти- ческие обозна- чения	Время рекальци- фикации плазмы, с	Толерант- ность плаз- мы к гепа- рину, мин	Тромбино- вое вре- мя, с
В периоде разгара сепсиса	Без проявления ге- моррагического синдрома	n	21,0	27,0	27,0
		M	191,4	8,78	43,1
		$\pm m$	10,1	0,58	1,9
		$\pm \sigma$	45,5	3,0	10,0
		P ₁	>0,05	<0,05	>0,05
	С проявлениями геморрагического синдрома	n	10,0	10,0	10,0
		M	286,0	10,3	50,1
		$\pm m$	30,5	1,0	4,3
		$\pm \sigma$	96,5	3,4	13,6
		P ₁	<0,05	>0,01	<0,05
P ₂	<0,01	<0,05	>0,05		
Без геморрагического синдрома в периоде репарации болезни		n	10,0	10,0	10,0
		M	253,0	9,27	47,4
		$\pm m$	34,6	0,85	4,8
		$\pm \sigma$	97,9	2,7	15,2
		P ₁	>0,05	<0,05	>0,05
		P ₂	>0,05	>0,05	>0,05
Контрольная группа (здоровые недоношен- ные дети)		n	14,0	22,0	20,0
		M	187,0	7,17	38,7
		$\pm m$	11,5	0,39	1,4
		$\pm \sigma$	38,1	1,9	6,6

Примечание. P₁— по отношению к контрольной группе; P₂— без геморрагического синдрома.

отдельных показателей свертывающей системы крови позволило установить тенденцию к гипокоагуляции у здоровых детей, родившихся преждевременно, по сравнению с детьми старших возрастных групп, что согласуется с мнением большинства исследователей (Л. А. Будыка, 1968; Rogner, 1960; Kunzer, 1964; Hrodeh, 1969, и др.). Однако в противоположность данным Л. А. Будыки (1968) об уменьшении содержания почти всех прокоагулянтов, за исключением V фактора, мы обнаружили у здоровых недоношенных детей значительное понижение уровня только VII фактора. Считается, что недостаточ-

Таблица 7

детей, больных сепсисом (в сопоставлении с данными, контрольной группы)

Протромбиновый комплекс, %	Фибриноген, мг %	Проакцелерин—V фактор, %	Прокоагулянт—VII фактор, %	Фибринолитическая активность крови, %	Антиплазминовая активность, %	Число тромбоцитов в крови, тыс.
27,0	25,0	27,0	20,0	11,0	10,0	15,0
66,8	231,0	95,5	42,9	19,7	314,0	154,7
4,5	15,5	1,8	2,7	1,1	45,2	22,6
23,8	77,6	9,3	9,8	3,7	143,0	75,0
<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	>0,05	>0,05
10,0	10,0	10,0	8,0	—	7,0	10,0
37,1	218,3	80,0	29,2	—	408,7	70,4
6,3	20,7	2,9	6,3	—	36,7	14,8
20,1	64,9	9,4	17,9	—	97,2	64,5
<0,01	>0,05	<0,001	<0,05	—	<0,01	<0,05
<0,05	>0,05	<0,01	<0,01	—	<0,01	<0,01
9,0	9,0	10,0	8,0	—	5,0	8,0
56,6	204,0	100,0	46,6	—	326,0	180,0
8,3	22,4	9,1	7,4	—	55,7	8,88
25,0	67,3	28,9	21,0	—	124,7	25,0
<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	—	>0,05	>0,05
>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	—	>0,05	>0,05
25,0	25,0	25,0	20,0	14,0	10,0	19,0
80,8	220,0	97,3	46,5	72,0	240,0	162,0
3,1	13,0	4,1	4,8	5,8	23,2	10,6
15,4	65,0	20,6	19,5	22,0	73,5	46,3

по отношению к данным, полученным у детей, больных сепсисом

ность тех или иных прокоагулянтов у преждевременно родившихся детей связана с незрелостью у них многих функциональных систем. В то же время наличие гипокоагуляционной способности крови у недоношенных детей с позиции онтогенеза нельзя объяснить только пониженным содержанием отдельных прокоагулянтов.

Выявленное нами удлинение тромбинового времени у здоровых недоношенных детей свидетельствовало о повышенной активности у них естественных антикоагулянтов — антитромбинов, что также, по-видимому, способствовало пониженной свертываемости крови.

Фибринолитическая активность крови у здоровых недоношенных, по нашим данным, так же как и по данным большинства исследователей, повышена (М. С. Рейниш, 1968; Phillips, Berglung, 1953; Skradellis, 1958; Ströder, Kunzer, 1959; Oehink, 1964).

В литературе нет единого взгляда на состояние активаторов и ингибиторов фибринолитической системы в организме недоношенных новорожденных детей. Одни авторы связывают усиленный фибринолиз с поступлением из плаценты в кровь новорожденного активатора пламиногена (Berglung, 1958; Keuth, 1959, и др.). По данным других исследователей, причиной повышения фибринолитической активности крови у недоношенных является содержание у них ингибиторов фибринолизина (М. С. Рейниш, 1966; Phillips, Skradellis, 1968, и др.). В то же время А. А. Маркосян с сотр. (1968) сообщают о повышенном содержании антиплазмина в крови пупочного канатика новорожденных.

Мы обнаружили, что в среднем содержание антиплазмина у детей контрольной группы равнялось $240 \pm 23,2\%$, т. е. было в 2,4 раза выше нормы, если учесть, что нормальное содержание антиплазмина по методу Нордея — Андреенко условно принимается за 100% .

Анализ полученных результатов у здоровых недоношенных детей не выявил зависимости показателей свертывающей системы крови от массы при рождении.

У больных сепсисом без геморрагических осложнений число тромбоцитов колебалось от 50 960 до 288 840 в 1 мм^3 и в среднем мало отличалось от данных, выявленных у детей контрольной группы ($P > 0,05$, табл. 7).

Тромбоцитопения ниже 100 000 выявлена у 3 детей. Еще у 3 детей этот показатель был ниже среднего уровня, установленного у здоровых детей. Число тромбоцитов у 3 детей было выше средней нормы.

Ниже представлены результаты исследования общих показателей свертывающей системы крови у детей, больных сепсисом без геморрагического синдрома.

Так, по отношению к показателям здоровых недоношенных детей у недоношенных, больных сепсисом без геморрагического синдрома, время рекальцификации плазмы было удлинено у 9, укорочено — у 7 и соответствовало данным контрольной группы — у 5 детей; толерантность плазмы к гепарину была удлинена у 9, укорочена — у 9 и соответствовала данным контрольной

группы — также у 9 детей; тромбиновое время оказалось удлинённым у 10, укороченным — у 5 и соответствующим данным контрольной группы — у 12 больных детей.

Таким образом, время рекальцификации плазмы у большинства больных соответствовало или было чуть короче средних показателей, выявленных у детей контрольной группы. При этом самое короткое время — 120 с — соответствовало высшей границе нормы времени рекальцификации плазмы у детей более старшей возрастной группы. Удлинение времени, выявленное у 9 больных детей, находилось в пределах 221—315 с.

Толерантность плазмы к гепарину была различной, но удлинение времени толерантности к гепарину было только у 9 больных, причём оно доходило до 15 мин 45 с, что свидетельствовало о значительном понижении у них устойчивости плазмы к нагрузке гепарином. Следует отметить, что понижение толерантности плазмы к гепарину отмечено у 5 больных с повышенным числом тромбоцитов. Принимая во внимание тот факт, что один из тромбоцитарных факторов нейтрализует действие гепарина, по выявленному несоответствию между увеличением числа кровяных пластинок и снижением толерантности к гепарину можно было косвенно судить о качественной неполноценности тромбоцитов.

У 12 из 27 больных тромбиновое время совпадало с данными, полученными у детей контрольной группы. У 5 детей оно было несколько короче (до 26 с), а у 10 — доходило до 60 с. Удлинение тромбинового времени у этих больных могло быть связано с повышенной активностью антитромбинов (Kunzer, 1964).

Анализ результатов исследования некоторых прокоагулянтов и фибринолитической активности у детей, больных сепсисом без геморрагического синдрома, приводится в табл. 8.

По сравнению с данными, полученными у детей контрольной группы, у 12 больных в острой фазе сепсиса, протекающей без геморрагических осложнений, выявлено снижение протромбинового комплекса. Однако наиболее резко выраженная гипопротромбинемия (ниже 40%) была у 8 детей с септическим процессом, осложнённым различными осложнениями со стороны печени и желудочно-кишечного тракта (токсический гепатит — у 5, язвенно-некротический энтероколит с увеличением

Содержание прокоагулянтов и фибринолитическая активность у недоношенных детей, больных сепсисом без геморрагического синдрома

Факторы свертывания и противосвертывания	Контрольная группа М ± m	Данные по отношению к контрольной группе			
		соответствуют	больше	меньше	всего
Протромбиновый комплекс, %	80,8 ± 3,1	5	10	12	27
V фактор, %	97,3 ± 2,5	12	8	7	27
VII фактор, %	46,5 ± 4,8	5	10	5	20
Фибриноген, мг %	220,0 ± 13,0	6	12	7	25
Фибринолиз, %	72,0 ± 5,8	1	2	19	22

и уплотнением печени — у 3 больных). У 7 из этих больных установлена также выраженная гипоакцелеринемия. Содержание VII фактора у детей контрольной группы по сравнению с детьми более старшей возрастной группы было значительно снижено. У 5 больных сепсисом, так же как у детей контрольной группы, обнаружена гипоконвертинемия. У других 5 больных, с патологическим изменением печени, содержание VII фактора было еще ниже и доходило до 22%. Содержание фибриногена у большинства детей (у 18 из 25) соответствовало показателям контрольной группы и не превышало 470 мг%. У 7 детей гипофибриногенемия составляла от 50 до 185 мг%. Фибринолитическая активность крови у 3 больных рассматриваемой группы была такой же высокой, как и у детей контрольной группы. У 19 детей фибринолиз достигал от 7 до 33%. Из табл. 8 следует, что по отношению к данным контрольной группы статистически достоверными оказались снижение толерантности плазмы к гепарину, уровень протромбинового комплекса, фибринолитическая активность. Обнаруженные изменения свертывающей системы крови у больных этой группы ни в одном случае не сопровождалась появлением геморрагического синдрома. Однако глубокие нарушения гемокоагуляции позволяли рассматривать больных как потенциальных по отношению к появлению геморрагического синдрома.

Можно думать, что проводимая активная терапия и особенно внутривенные вливания плазмы являлись фактором, компенсирующим дефицит гемостаза у недоношенных новорожденных детей в периоде разгара септического процесса.

В периоде репарации изменения, выявленные в периоде разгара болезни, все еще сохранялись; различия в средних значениях были статистически незначимы. Исключение составляло содержание фибриногена. По сравнению с периодом разгара болезни в периоде репарации содержание этого фактора колебалось от 40 до 335 мг% и в среднем было значительно снижено ($204 \pm \pm 41,5$). У отдельных детей низкое содержание фибриногена (40—80—135 мг%) сопровождалось достаточно высоким уровнем прокоагулянтов (60—166%) и полным отсутствием фибринолитической активности крови. У 6 детей фибринолитическая активность не определялась (т. е. равнялась 0%), у одного — равнялась 100%, у 3 — составляла 6; 18; 63% (такое колебание данных не позволяло выявить среднюю величину и ее ошибку и включить их в сводную табл. 11). Только у одного ребенка было отмечено сочетание значительного изменения трех показателей свертывания (снижение содержания протромбина — 25,5%, проконвертина — 0%, удлинение времени рекальцификации плазмы — 436 с). У остальных отмечались изменения со стороны двух факторов (чаще всего снижение фибриногена и протромбина).

Таким образом, несмотря на отсутствие выраженной разницы со стороны средних значений, анализ показателей у отдельных детей свидетельствует о том, что в фазе репарации септического процесса содержание факторов свертывающей системы имеет тенденцию к нормализации, свидетельством чего является относительная малочисленность сочетанных изменений.

У 10 недоношенных детей исследование свертывающей системы крови мы провели в остром периоде сепсиса на фоне выраженного геморрагического синдрома. Детям назначали антибиотики, симптоматическую терапию, витамины, переливание плазмы, редко гемотрансфузию и гемостатические средства. У 7 детей исследование производили до назначения гемостатических средств, а у 3 — на фоне лечения этими препаратами. Результаты исследований системы свертывания крови у этих детей сопоставляли с аналогичными данными

контрольной группы и больных сепсисом без геморрагических осложнений. У детей, больных сепсисом, в период выраженной кровоточивости отмечалась тромбоцитопения. Число кровяных пластинок в среднем было равно $70\,441 \pm 14\,800$ в 1 мл крови.

Как показали результаты исследования свертывающей системы крови у недоношенных детей в остром периоде сепсиса с геморрагическим синдромом, время рекальцификации плазмы по отношению к показателям здоровых недоношенных детей было удлинено у всех 10 исследуемых больных, причем у отдельных детей оно составило более 500 с. Удлинение тромбинового времени, отмеченное у 7 из 10 больных, доходило до 60 мин. Удлинение времени толерантности плазмы к гепарину, выявленное у 5 больных, иногда превышало 18 мин. Уже по этим данным можно судить о глубоких нарушениях гемокоагуляции у больных с геморрагическим синдромом.

Таблица 9

Содержание прокоагулянтов и фибринолитическая активность у недоношенных детей, больных сепсисом с геморрагическим синдромом

Факторы свертывания и противосвертывания	Контрольная группа ($M \pm m$)	Данные по отношению к контрольной группе			Всего
		соответствуют	больше	меньше	
Протромбиновый комплекс, %	$80,3 \pm 3,1$	1	1	8	10
V фактор, %	$97,3 \pm 2,5$	2	1	7	10
VII фактор, %	$46,6 \pm 4,8$	1	1	8	10
Фибриноген, мг %	$220 \pm 13,4$	3	4	3	10
Антиплазмин, %	$240 \pm 23,2$	—	7	—	7
Фибринолиз, %	$72 \pm 5,8$	—	2	8	10

В табл. 9 приведен анализ данных исследования некоторых прокоагулянтов, фибринолиза и антиплазмينا у этих детей. Снижение тромбинового комплекса у 8 из 10 больных было значительным не только по сравнению с группой здоровых детей, но и с больными сепсисом без геморрагических осложнений. Если среди недоношенных детей с сепсисом, протекающим без геморрагического диатеза, снижение V фактора было выявлено

у 7 из 27 больных, то среди больных с геморрагическими явлениями гипопроакцелеринемия имела место у 7 из 10.

У 8 из 10 детей снижение количества VII фактора было более резко выражено, чем у больных без признаков кровоточивости. Уровень факторов протромбинового комплекса снизился у детей с тяжелым септическим процессом, отягощенным пневмонией, анемией, патологическими изменениями печени, желудочно-кишечного тракта, почек, накожными проявлениями геморрагий и полостными кровотечениями.

Как и у детей, больных сепсисом без геморрагического синдрома, не было выявлено больших нарушений в содержании фибриногена: количество его у 3 детей было нормальным, а у 4 — не превышало 295 мг%. Только у 3 больных были обнаружены выраженные изменения со стороны содержания фибриногена: у 2 из них фибриноген был ниже 150 мг%, а у одного ребенка полностью отсутствовал. Кроме того, у них отмечались выраженные изменения со стороны других показателей свертывающей системы. У 2 из этих детей септический процесс закончился летально, на вскрытии было обнаружено кровоизлияние во внутренние органы. Ниже приводим историю болезни одного из этих детей.

Мальчик А., родился от шестой беременности, протекающей с токсикозом первой половины и обострением аднексита во второй половине. В анамнезе матери — 4 медицинских аборта; первая беременность закончилась нормальными родами. Матери и отцу по 29 лет. Данная беременность прервалась на 28—29-й неделе. Причиной недонашивания считались частые аборт. В родах — безводный промежуток 14 ч. Ребенок родился в асфиксии, дыхание восстановилось после применения искусственной вентиляции легких («Алгар-46»). Масса тела 1200 г, длина 35 см. В первые дни жизни состояние оставалось тяжелым, отмечались резкая вялость, адинамия, отсутствие сосательного и глотательного рефлексов; вскармливался через зонд.

В клинику поступил в 6-дневном возрасте в тяжелом состоянии. Кроме признаков глубокой недоношенности, обнаружены проявления внутричерепной родовой травмы, ателектаза легких, двусторонней мелкоочаговой пневмонии, гнойного омфалита. На второй день поступления был поставлен диагноз пупочного сепсиса. На 13-й день жизни, несмотря на проводимое лечение, состояние продолжало оставаться тяжелым, усилились проявления токсикоза. В возрасте 24 дней произошла прикрытая перфорация язвы кишечника. Из-за крайне тяжелого состояния ребенка операция была противопоказана. Геморрагический синдром, проявившийся в виде мелких кожных петехий и пятнистых геморрагий, кровоточивости из мест инъекций, развился в возрасте 27 дней. Исследование свертывающей системы проводили на 3-й день от начала этого синдрома. При этом были

получены следующие результаты: время рекальцификации плазмы — 500 с, толерантность плазмы к гепарину — 10 мин 37 с, тромбиновое время — 50 с, протромбиновый комплекс — 6%, проконвертин 24%, проакцелерин — 71%, фибриноген — 0, фибринолитическая активность не определялась, тромбоциты — 3% (14 100). Смерть наступила в возрасте 1 мес 2 дней. На вскрытии: тромбоваскулит пупочных артерий, гиперплазия селезенки, двусторонняя мелкоочаговая пневмония, язвенный энтероколит, перфорация язв подвздошной кишки, разлитой фибринозно-гнойный перитонит. Точечные и пятнистые кровоизлияния в коже, эпикарде, большом серповидном отростке, твердой мозговой оболочке, ткани почек. Застойное полнокровие и дистрофия паренхиматозных органов.

У этого ребенка исследование свертывающей системы выявило наличие тяжелых нарушений, отличающихся от показателей остальных детей, полным отсутствием фибриногена и очень небольшим числом тромбоцитов в крови.

Из 10 детей с геморрагическим синдромом у 5 фибринолитическая активность не определялась (т. е. была равна 0%, у 3 колебалась от 6 до 18%, а у 2 составляла 100%; в среднем же по сравнению с контрольной группой она была значительно сниженной, но мало отличалась от данных, полученных у больных с сепсисом без

Таблица 10

Показатели свертывающей системы крови у детей с геморрагическим синдромом после лечения

Показатели	Средняя арифметическая и ее ошибка (M ± m)	Средне-квадратическое отклонение (±σ)	Значение P по отношению к исследованным	
			в периоде геморрагического синдрома	дети контрольной группы
Время рекальцификации плазмы в с	180 ± 23,0	51,5	P < 0,05	P > 0,05
Толерантность плазмы к гепарину в мин	6,91 ± 1,55	3,4	P > 0,05	P > 0,05
Тромбиновое время, с	38,5 ± 3,2	7,3	P < 0,05	Разницы нет
Протромбиновый комплекс, %	60,3 ± 10,3	23,2	P < 0,05	P > 0,05
Фибриноген, мг %	304 ± 43,2	96,7	P > 0,05	P > 0,05
Проакцелерин, %	99,5 ± 18,4	41,2	P > 0,05	P > 0,05
Проконвертин, %	44 ± 3,8	8,5	P > 0,05	Разницы нет
Антиплазминовая активность, %	358 ± 19,2	42,9	P > 0,05	P < 0,01

геморрагического синдрома (23%). Исследование антиплазмина выявило высокую активность ингибиторов фибринолиза у всех наблюдаемых больных.

В табл. 10 указаны средние значения результатов исследования свертывающей системы крови у больных сепсисом, в клинической картине которых отмечались геморрагические осложнения.

В группе больных сепсисом с геморрагическими осложнениями статистически достоверными по отношению к контрольной группе оказались удлинение времени рекальцификации плазмы, толерантность плазмы к гепарину, тромбинового времени, снижение уровня протромбинового показателя и факторов V, VII, понижение активности антиплазмина. Кроме того, была выявлена тромбоцитопения. Почти все эти изменения обнаружены и у недоношенных детей, больных сепсисом без геморрагических изменений. Однако в период кровоточивости тромбоцитопения, нарушение общей свертываемости крови и снижение уровня отдельных прокоагулянтов были выражены более значительно.

Таким образом, изменения в свертывающей системе при сепсисе у недоношенных детей, еще более усугубляясь, могут стать причиной геморрагического синдрома. Развитие последнего, по-видимому, происходит при срыве компенсаторных механизмов. При сепсисе без проявлений геморрагического синдрома обнаруживаются выраженные изменения со стороны 2—3 и редко 4 показателей свертывающей системы крови. Наличие геморрагического синдрома мы наблюдали у детей, у которых развивались значительные сдвиги со стороны 5—7 показателей свертывания. Весьма вероятно, что дефицит прокоагулянтов возникает в связи с нарушением их синтеза в организме тяжелобольного недоношенного ребенка. Не исключается возможность другого патогенетического механизма кровоточивости — развития так называемого «синдрома потребления», или «синдрома дефибринизации».

Г. Вайсбах с соавт. (1973), Gotoff с соавт. (1970), Markarian с соавт. (1971) считают, что гипофибриногенемия, уменьшение плазминогена, тромбоцитов и факторов свертывания (особенно V и VII) являются обязательным критерием в постановке диагноза синдрома потребления. Такое сочетание изменений указанных факторов чаще всего встречается у детей, перенесших

Гипоксию (особенно у недоношенных). Среди наблюдавшихся нами детей только у 2 геморрагический синдром сопровождался такими изменениями в показателях свертывающей и противосвертывающей системы, которые мы могли бы отнести к «синдрому потребления». Это те дети, в крови у которых, кроме других выраженных изменений, определялись гипофибриногемия, а на вскрытии кровоизлияния во внутренних органах.

Определение патологических механизмов геморрагического синдрома прежде всего имеет значение для их профилактики и лечения. Если при развитии дефицита факторов свертывания лечение направлено на усиление их синтеза (викасол, препараты, улучшающие функцию печени, и др.) или замещение с помощью введения в организм больного готовых компонентов, чтобы усилить гемостаз, то при «синдроме потребления» рекомендуют гепарин для предупреждения дальнейшего образования тромбов и восстановления дефицита фибриногена. Мы не имеем собственного опыта лечения гепарином.

Многие аспекты «синдрома потребления» остаются спорными, нерешенными и являются предметом отдельного изучения. Мы ограничиваемся указанием на то, что при сепсисе у недоношенных детей «синдром потребления» (хотя и редко) может иметь место. Продолжение изучения этого вопроса, на наш взгляд, является чрезвычайно важным, так как те большие изменения, которые обнаруживаются в свертывающей системе крови у недоношенных детей, больных сепсисом, по-видимому играют немаловажную роль в патогенезе тяжелых осложнений.

Следует отметить, что геморрагический синдром, развившийся на фоне септического процесса, при назначении соответствующей терапии может быть ликвидирован. Исследование показателей свертывающей и противосвертывающей системы было проведено у 5 детей с геморрагическим синдромом после целенаправленного лечения. Полученные результаты представлены в табл. 10.

Как видно из табл. 10, назначение гемостатической терапии (трансфузия крови, эритроцитарной массы, переливание плазмы, фибриногена, введение викасола и др.), несмотря на острое течение септического процесса, может способствовать значительному улучшению и даже нормализации большинства показателей свертывающей системы.

вающей системы. Можно считать целесообразным проведение такого лечения короткими курсами в периоде разгара сепсиса, не дожидаясь появления геморрагического синдрома и развития осложнений.

Выбор лекарственных средств при этом будет зависеть от характера изменений коагулограммы.

ПНЕВМОНИЯ И СЕПСИС

Заболевание пневмонией среди детей, больных сепсисом, в разные годы наблюдения колебалось в пределах 61—81%. За этот же период среди недоношенных детей, не болевших сепсисом, заболевание пневмонией колебалось в пределах 17,6—26,9%, составляя в среднем 22,3%.

Частое развитие пневмонии на фоне сепсиса у новорожденных давно привлекает внимание исследователей. Однако у недоношенных этот вопрос изучен крайне недостаточно.

Мнения исследователей о причине возникновения пневмонии у больных сепсисом различны. Например, Д. Д. Лохов (1952), Л. И. Климова, В. И. Брыскина, В. Г. Ковалев (1971) считают, что большинство пневмоний при сепсисе носят характер вторичных, аутоинфекционных, осложняющих течение сепсиса. Реже встречаются пневмонии метастатического генеза, являющиеся результатом септикопиемии. По мнению И. С. Дергачева (1964), вторичные пневмонии при сепсисе развиваются на подготовленной сепсисом основе вследствие влияния токсических продуктов, выделяющихся или задерживающихся легкими и вызывающих интерстициальную пневмонию, вслед за которой развиваются катаральные изменения в бронхо-легочной системе.

В. В. Быстрова (1952) расценивает изменения в легких при сепсисе как результат общих закономерностей септического процесса, сопровождающегося расстройством кровообращения, падением тонуса сосудов, парезом бронхов.

Рентгенологические и патоморфологические изменения в легких отличаются полиморфизмом, причем значительное место занимают изменения в интерстициальной ткани (М. А. Скворцов, 1948; Н. А. Панов, 1948; Д. Д. Лохов, 1952; Л. О. Вишневедская, 1964; Н. Т. Данченко, 1971).

В разделе «Клиника сепсиса» было указано, что из наблюдавшихся нами 390 недоношенных детей, больных сепсисом, пневмония развилась у 278 (71,3%). Изучая особенности течения пневмонии у этих детей, мы одновременно проанализировали течение пневмонии у 78 детей, не подвергшихся заболеванию сепсисом (контрольная группа). Прежде всего мы обратили внимание на те неблагоприятные факторы, которые действовали на плод и ребенка в период беременности, родов и в ближайшем периоде после рождения (табл. 11).

Таблица 11

Частота неблагоприятных факторов, предшествующих сепсису и пневмонии в изучаемой и контрольной группах недоношенных детей

	Неблагоприятные факторы	У детей с пневмонией на фоне сепсиса, %	У детей с пневмонией (контрольная группа) без сепсиса, %	Сравнительный коэффициент
Факторы, способствующие инфицированию плода	Инфекционные заболевания матери	28,8	23,4	1,23
	Эндометрит в родах	5,3	1,7	3,1
	Лихорадка в родах	2,6	1,7	1,5
	Длительный безводный период	46,9	40,0	1,2
Факторы, способствующие нарушению дыхательной функции или свидетельствующие об этом нарушении	Асфиксия при рождении	22,2	13,4	1,8
	Асфиксия после рождения	25,2	20,0	1,2
	Ателектаз легких	64,6	50,0	1,3
	Обвитие пуповины вокруг шеи	5,8	—	—
	Внутричерепное кровоизлияние	36,6	5,0	7,1
	Кровоизлияние в спинномозговой канал	10,2	—	—

Число неблагоприятных факторов, приходящихся в среднем на одного ребенка, превалировало у детей с сепсисом (2,8 против 1,7). Такие факторы, как эндометрит, лихорадка в родах, инфекционные заболевания у матери, можно считать способствующими инфицирова-

нию ребенка. Они встречались чаще у детей с сепсисом. У этих же детей чаще отмечались факторы, способствующие нарушению дыхательной функции и свидетельствующие о таком нарушении: асфиксия при рождении, кровоизлияния в спинной и головной мозг, что, как известно, способствует развитию патологии со стороны дыхательной системы.

Таким образом, все эти факторы могли подготовить почву для инфицирования плода и ребенка с первых дней жизни (В. И. Бодяжина, Е. Ч. Новикова, 1967; К. А. Сотникова с соавт., 1969), а также для развития пневмонии.

Тщательно проведенный анализ показал, что у 31% детей диагноз пневмонии был поставлен еще до выявления сепсиса (I группа). У 36% больных клинические проявления обоих патологических процессов возникли почти одновременно (II группа), а у 33% детей пневмония развилась после выявления признаков септической интоксикации (III группа). Чем меньше была масса детей при рождении, тем чаще отмечалось раннее развитие пневмонии. Из 80 больных, диагноз пневмонии у которых был поставлен ранее диагноза сепсиса, 52 приходилось на долю детей, родившихся с массой до 1200 г.

Большинство детей (260), больных пневмонией и сепсисом, поступили в клинику в очень тяжелом состоянии. У детей I группы на первый план выступали проявления нарушения функции легких. Отмечались резкое ослабление дыхания, нарушение его ритма, западение грудины, втяжение межреберных промежутков, цианоз вокруг рта, акроцианоз, нередко появлялись приступы вторичной асфиксии. У части детей симптомы пневмонии — усиление одышки, цианоз, жестковатое дыхание, мелкопузырчатые хрипы в легких, пенистая слизь на губах — чаще обнаруживались в период уменьшения клинических признаков ателектаза легких. Все эти изменения обычно сопровождались другими проявлениями инфицированности (катаральный, гнойный омфалит, гнойный конъюнктивит, пиодермия и др.). Признаки септической интоксикации — усиление вялости, адинамия, срыгивания, диспептический стул, серый оттенок кожных покровов, усиление сети подкожных вен живота и др. — появились в разные сроки после начала пневмонии, нередко на фоне стабилизации клинических

проявлений и даже их уменьшения. Пневмония у детей этой группы протекала в среднем 58 дней.

У детей II группы признаки сепсиса и пневмонии обнаруживались практически одновременно. При этом симптомы общей септической интоксикации выступали на первый план, проявления пневмонии нередко были стертыми, маскировались тяжестью состояния детей, обусловленной септической интоксикацией. О наличии пневмонии свидетельствовали одышка, влажные хрипы в легких, цианоз вокруг рта, причем симптомы не носили стабильного характера. Наличие пневмонии уточняли обычно после рентгенологического исследования. Пневмония у детей этой группы протекала наиболее продолжительно (в среднем 62 дня).

У детей III группы пневмония присоединялась к развившемуся септическому процессу в разные сроки от его начала. При этом нередко усиливались признаки интоксикации, ухудшалось течение основного заболевания. В разгаре тяжелой септической интоксикации клинические проявления присоединившейся пневмонии иногда оставались незамеченными, и только после купирования или относительного уменьшения интоксикации более четко обнаруживались симптомы поражения легких. Признаки присоединившейся или обострившейся пневмонии в дистрофической фазе сепсиса нередко были очень скудными. Можно было обнаружить лишь небольшой цианоз вокруг рта, аускультативно — изредка мелкопузырчатые влажные хрипы.

В то же время при летальном исходе на вскрытии этих детей были обнаружены большие изменения в легких. Скудные клинические проявления пневмонии можно объяснить истощением приспособительных реакций, сниженной реактивностью недоношенного ребенка, заболевшего тяжелым сепсисом. Не случайно у детей, у которых пневмония присоединилась к сепсису, летальность была выше, чем у детей, пневмония у которых предшествовала сепсису или возникла одновременно с ним (летальность детей I группы — 37%, II группы — 42%, III группы — 57%).

Сравнение физикальных проявлений пневмонии, предшествующей или сопутствующей сепсису, с таковыми в контрольной группе не выявило каких-либо специфических различий, кроме того, что на фоне сепсиса они могут быть более скудными и нестабильными. Сле-

дует отметить, что при длительном течении пневмонии у 56% детей на фоне сепсиса клинические ее проявления носили часто волнообразный характер. С нарастанием септической интоксикации усиливались симптомы пневмонии. Однако уменьшение признаков пневмонии не всегда сопровождалось уменьшением общей септической интоксикации.

Из 125 детей, умерших от сепсиса, у 67% течение пневмонии было острым, у 22% — подострым, а у 11% — затяжным. У 25,6% детей при остром течении процесса и летальном исходе пневмония считалась непосредственной причиной смерти. Абсцедирующая пневмония развивалась только у 6 детей. Зависимости развития пневмонии от формы септического процесса не выявлено.

У детей с кровоизлияниями в спинномозговой канал пневмония часто протекала на фоне очень тяжелых дыхательных расстройств — резкого нарушения ритма дыхания, приступов цианоза, апноэ, вторичных ателектазов. Сочетание таких изменений с тяжелой септической интоксикацией почти всегда являлось причиной летального исхода.

Значительно ухудшалось состояние недоношенных детей, больных сепсисом и пневмонией, при присоединении острых респираторных заболеваний (ОРЗ). У 20 детей, больных сепсисом, наложение ОРЗ явилось причиной развития у них пневмоний, а у 13 из них — летального исхода болезни.

Продолжительность пневмонии изучена у 123 детей с сепсисом и у 60 детей контрольной группы. Средняя длительность пневмонии у детей без сепсиса составила 27 дней (от 15 до 60), а у детей с сепсисом — 54 дня (от 20 до 110), т. е. в 2 раза больше. Это различие объясняется, с одной стороны, большим комплексом вредных факторов в анамнезе детей, заболевших сепсисом, а с другой — их более тяжелым состоянием, обусловленным сочетанием нескольких патологических процессов на фоне значительного снижения общей реактивности организма.

На рентгенограммах в подавляющем большинстве случаев пневмонию диагностировали по косвенным признакам: преимущественному сгущению и усилению легочного рисунка в той или иной доле (долях) в сочетании с утратой четкости со стороны мелких элементов легочного рисунка. Только эти критерии могут свиде-

тельствовать о непосредственном участии легочной ткани в воспалительном процессе. Изменение легочного рисунка, связанное с воспалительным процессом в верхних дыхательных путях, носило равномерный характер, четкость мелких его элементов не страдала.

Результаты рентгенологического исследования всегда сопоставлялись с клиническими данными и подкреплялись динамическим наблюдением. Рентгенологически пневмония у детей, страдавших сепсисом, если она не осложнялась ателектазами, абсцессами и т. п., ничем не отличалась от картины пневмоний у детей контрольной группы. Вторичные пневмонии варьировали лишь в распространенности, в степени выраженности инфильтративных (реже очаговых) изменений, и это имело место в обеих сравниваемых группах. Полиморфизм рентгенологических изменений наблюдался только в далеко зашедших стадиях пневмонии, при выраженном ее затяжном течении.

У детей с сепсисом несколько преобладали двусторонние пневмонии. Однако полагаться на достоверность различия нельзя, если учесть трудность выявления пневмонических изменений в нижней доле левого легкого за тенью сердца. В связи с этим целесообразно производить рентгенографию и в левой боковой проекции. Чаще всего пневмония в обеих группах детей занимала две доли. Генерализованные процессы составляли ничтожный процент; они встречались в основном в терминальных состояниях детей и обычно заканчивались летально.

Мнение ряда авторов в том, что пневмонии у недоношенных детей при сепсисе носят обычно диффузный характер, не подтверждается нашими наблюдениями. По-видимому, диффузная реакция сосудов легких, которая имеет место у детей при любом респираторном заболевании, может ошибочно расцениваться как пневмония.

Нами проанализирована средняя величина распространенности пневмонических изменений. У детей с сепсисом она оказалась равной 2,17 доли на одного ребенка, у детей без сепсиса — 1,9. Это различие статистически недостоверно. Не выявлена также связь между распространенностью пневмонии и массой ребенка при рождении.

Таким образом, частота развития и некоторые особенности течения пневмоний, развившихся на фоне сепсиса или параллельно с ним, дают основание считать

эти два процесса патогенетически связанными. Пневмония легко развивается вследствие наличия в организме септического процесса. Достаточно отметить, что наблюдавшиеся нами дети, страдавшие сепсисом, заболели пневмонией в 3 раза чаще, чем дети контрольной группы (в среднем 71,3% против 22,3%).

Трудно определить причинно-следственную связь в тех случаях, когда у ребенка, родившегося раньше срока, особенно у глубоконедоношенного, сначала обнаруживается пневмония, а потом сепсис. Трактовка таких случаев может иметь два варианта: сепсис является следствием, а пневмония — причиной и, наоборот, пневмония может быть ранним проявлением сепсиса. В обоих случаях констатируют наличие двух патологических процессов, причем определение их первенствующей роли не имеет практического значения. У недоношенного ребенка независимо от того, когда развился сепсис — до или после пневмонии, он протекает очень тяжело и требует одинаковой тактики лечения. Однако определение причинно-следственной связи этих патологических процессов имеет значение для статистики и выявления удельного веса входных ворот инфекции, что требует проведения тщательного анализа каждого случая в отдельности. Эту задачу особенно трудно решить у недоношенных новорожденных, у которых нередко, кроме пневмоний, имеются другие проявления инфицированности (омфалит, конъюнктивит, различные повреждения кожных покровов и др.). Если эти изменения отсутствуют, то увеличивается вероятность того, что входными воротами инфекции явились легкие. Такие случаи в наших наблюдениях были единичными.

Наблюдения показывают, что сочетание сепсиса с пневмонией является одним из факторов, усугубляющих тяжесть и обуславливающих затяжное течение обоих этих процессов. Пневмония у недоношенных детей, больных сепсисом, нередко (33%) продолжается около 2—3½ мес, т. е. имеет подострое и затяжное течение.

Воспалительный процесс в легких клинически и рентгенологически носит мелкоочаговый характер. Типичных для интерстициальной пневмонии изменений мы не наблюдали. Не исключается, что такая пневмония среди наблюдавшихся детей имела место, но ее клинические проявления были скудными и не определялись. Возможно, продолжительный цианоз вокруг рта, усиливающий-

ся временами, одышка, втяжение межреберий и др. являлись симптомами не только мелкоочаговой пневмонии, но и интерстициальных изменений, которые могут появляться как до, так и после развития мелкоочаговой пневмонии (Н. А. Панов, 1948). Однако эти предположения не подкреплялись ни рентгенологическими, ни морфологическими находками. Лишь в единичных случаях в фазе репарации сепсиса в возрасте более 3 мес при повторном заболевании пневмонией (как осложнение ОРЗ) на первый план выступали клинические признаки поражения интерстициальной ткани. Как уже было отмечено, полиморфизм рентгенологических изменений имел место только в далеко зашедших случаях. Наши данные расходятся с мнением Л. И. Климовой с соавт. (1971) и Н. Т. Данченко (1971), которые у большинства недоношенных детей, больных сепсисом и пневмонией, в острой фазе болезни рентгенологически обнаруживали интерстициальные изменения с исходом в фиброз.

У подавляющего большинства (96%) детей, оставшихся в живых, после купирования септической интоксикации пневмония ликвидировалась относительно легко, и дети, как правило, к моменту выписки не имели выраженных последствий перенесенной пневмонии.

НЕКРОТИЧЕСКИ-ЯЗВЕННОЕ ПОРАЖЕНИЕ КИШЕЧНИКА И СЕПСИС

Некротически-язвенное поражение кишечника является наиболее тяжелым и частым осложнением, встречающимся при сепсисе у недоношенных детей. В структуре непосредственных причин смерти недоношенных детей, больных сепсисом, перфорация язв кишечника занимает одно из ведущих мест.

Работы относительно ранних лет, посвященные изучению сепсиса у новорожденных (М. А. Скворцов, 1945; Г. Н. Сперанский, А. С. Розенталь, 1947; И. С. Дергачев, 1947, и др.), не содержат данных о развитии на фоне этого заболевания некротически-язвенного энтероколита.

Начиная с 1963 г. появились работы, посвященные вопросам этиологии, патогенеза, клиники и лечения язвенного поражения кишечника (И. Н. Мирончик, 1961, 1962, 1971; Е. Ч. Новикова с соавт., 1966; Л. Г. Афонина с соавт., 1968; С. И. Воздвиженский с соавт., 1968;

В. М. Афанасьева, 1969; Ю. Г. Алексеевских, Н. А. Тагиев, 1972; Waldhausen e. a., 1963; Mizrahi e. a., 1965; Toulakian e. a., 1967; Stevenson e. a., 1969; Hopkins e. a., 1970; Drainer e. a., 1970, 1971; Fetterman, 1971; Stein e. a., 1972; Cohn e. a., 1972, и др.).

Авторы указывают, что некротически-язвенный энтероколит нередко протекает под флагом различных заболеваний (аппендицит, перитонит, колит, илеит и др.) и наблюдается у детей, масса которых при рождении была менее 1600 г.

В настоящее время нет единого мнения о том, является ли некротически-язвенный энтероколит самостоятельным заболеванием или представляет собой осложнение какого-либо патологического процесса.

Существует ряд точек зрения на этиологию и патогенез некротически-язвенного поражения кишечника. Во многих, преимущественно ранних, исследованиях указывается, что причина некротического энтероколита кроется во врожденной аномалии стенки кишки или механической непроходимости, в основе которой может быть мекониевый илеус (И. Г. Лейбман, 1962; Т. В. Красовская, М. А. Зеленова, 1969; Ridnew, 1915; Fischer, 1928; De Vell, 1933; Thelender, 1939; Standart, 1952; Zachary, 1957; Haas, 1958; Anderson, 1962). Сторонники инфекционной теории (Willi, 1944; Sabransky, 1961; Waldhausen e. a., 1963; Herman, 1965; Thomas, Brocman, 1966) полагают, что причиной заболевания является микробный фактор или вирус, и называют даже в качестве возбудителя культуру *Pseudomonas aeruginosa*. Waldhausen с соавт. (1963), Herman (1965), Rossier с соавт. (1959) указывают на возможную роль *B. Coli-55*, синегнойной палочки. Однако большинство авторов не могут с достоверностью назвать определенный вид возбудителя или вируса. Инфекционную теорию поддерживают также М. Д. Агейченко (1962), Thelender (1939), Blanc (1961) и др.

Они придают большое значение внутриутробному инфицированию плода. Предрасполагающим фактором считается асфиксия и гипоксия во время внутриутробного развития и интранатального периода.

Cohn и соавт. (1972) отмечают, что заболевание наблюдается преимущественно у недоношенных детей, у которых была асфиксия или дистресс синдром. Допускается, что факторы, повреждающие плод, могут стать

причиной развития язв и перитонита у них еще в утробном периоде (Remmele, Loeper-Soeth, 1973).

Сторонники аллергической теории язвенного энтероколита (Kay e. a., 1955; Rossier e. a., 1959) исходят из того, что при патологоанатомическом исследовании часто отмечается множественный тромбоз мелких сосудов стенки толстой и тонкой кишок, почек, головного мозга, селезенки, легких с развитием васкулитов вплоть до фибриноидного некроза их стенок.

Е. И. Семенова (1960), В. М. Афанасьева (1969) ведущее значение придают дисбактериозу. Л. О. Вишневецкая, Е. Б. Войт (1963) указывают на роль трофических нарушений в результате гипореактивности организма. В последние годы появились работы, в которых образование некротически-язвенного энтероколита связывают с различными лечебными и диагностическими манипуляциями, такими, как обменное переливание крови недоношенным и новорожденным детям при резус-несовместимости, катетеризация через пупочную вену. Так, Orme, Shella (1968) сообщили о спонтанной перфорации толстой кишки у 7 новорожденных, из которых у 6 было проведено обменное переливание крови и в одном наблюдении — жидкости через умбиликальную вену. Castor (1968), Corkery с соавт. (1968), Hardy с соавт. (1972), Cohn с соавт. (1972) и др. подчеркивают роль ишемизации, поскольку вслед за обменным переливанием отмечается кратковременное повышение артериального давления и как результат этого — повреждение кишечника (Stevenson e. a., 1969) и других органов, например печени (Goldenberger e. a., 1968). Некротический энтероколит часто развивается у новорожденных и недоношенных детей, больных сепсисом (Е. Ч. Новикова с соавт., 1966; Л. Г. Афонина с соавт., 1968; Ю. Г. Алексеевских, Н. А. Тагнев, 1971, 1972, 1973; Матар Адиб Ханна, 1970; Stevenson e. a., 1969; Dines, 1969; Hopkins e. a., 1970). В механизме образования язв у этих детей многие авторы придают большое значение действию эндотоксина грамотрицательной флоры (Kay e. a., 1958; Berdon e. a., 1964; Mizrahi, 1965; Wilson e. a., 1969; Drainer, Anderson e. a., 1970). Zweifack с соавт. (1956) изучали действие эндотоксина на сосуды изолированного уха кролика и брыжейки червеобразного отростка у крыс. Малые дозы эндотоксина вызывают вазоконстрикцию терминальных артерий и венул, в то время как летальные дозы эндо-

токсина приводят к вазодилатации мелких артерий и венул и, наоборот, способствуют спазму крупных артерий и вен. Thomas, Brockman (1966) подтвердили, что действие эндотоксина на сосуды аналогично влиянию медиаторов типа гистамина и серотонина.

У недоношенных детей вследствие стресс-реакции, связанной с гипотермией, увеличивается накопление катехоламинов, которые создают благоприятные условия для действия эндотоксина на сосуды желудочно-кишечного тракта с последующим некрозом и изъязвлением слизистой оболочки (Mizrahi e. a., 1965). Помимо влияния эндотоксина, указанные выше авторы большое значение в механизме образования язв придают лизоциму и его воздействию на микробную флору желудочно-кишечного тракта.

Известно, что в грудном молоке лизоцима больше, чем в коровьем (Rosental, Liberman, 1931). В стуле детей, получавших грудное молоко, установлено равновесие грамположительной и грамотрицательной флоры, в то время как у детей, вскармливаемых коровьим молоком, в стуле преобладает грамотрицательная флора. Экспериментально (Schaedler, Dubas, 1962) установлено, что этот факт имеет немаловажное значение, поскольку у животных с грамотрицательной флорой отмечается большая предрасположенность к эндотоксину, чем у животных, у которых грамположительная флора превалирует над грамотрицательной.

Представляет интерес концепция Lloyd (1969) об избирательной циркуляторной ишемии, которая объясняет возникновение некротически-язвенного энтероколита. У плодов или новорожденных, подвергшихся стрессовым воздействиям или шоку, наблюдается «рефлекс перераспределения кровенаполнения», аналогичный таковому при погружении в воду. Это так называемый diving reflex — рефлекс погружения, при котором наблюдается перераспределение крови, а именно — отток ее от органов менее чувствительных к гипоксии (почки, желудочно-кишечный тракт) к более чувствительным (сердце и головной мозг).

Wron с соавт. (1966) в экспериментах на водных млекопитающих установили, что во время длительного пребывания под водой развивается артериальный спазм в почках, селезенке, коже, кишечнике, вследствие чего головной мозг и сердце получают большее количество

крови, при этом обменные процессы в центральной нервной системе и сердечно-сосудистой системе страдают в меньшей степени, чем в почках и желудочно-кишечном тракте.

Lloyd (1969) считает, что локальные реакции, лежащие в основе этого механизма, могут быть причиной ишемического некроза в кишечнике. Особо подчеркивается роль гипоксии в момент родов или в раннем перинатальном периоде (Toulakian e. a., 1967). Эта точка зрения подкрепляется экспериментальными исследованиями Johanson (цит. по Toulakian с соавт., 1967). Им установлено, что в момент асфиксии кровотоков в желудке и кишечнике уменьшается, в то время как в сердце, надпочечниках, печени и селезенке — остается неизменным. Автор обнаружил, что при этом уменьшается приток артериальной крови к кишечнику, вслед за чем сокращается секреция муцина и возникают дегенеративные изменения эпителия. В свою очередь повреждение слизистой оболочки, как указывает Johanson, способствует проникновению в стенку бактерий, которые находятся в избытке в нижних отделах желудочно-кишечного тракта в первые 24 ч жизни ребенка.

Интересную схему трактовки патогенеза некротического-язвенного энтероколита приводят Drainer, Anderson



(1970), в которой авторы суммировали все высказанные ранее теории.

Некротически-язвенное поражение кишечника нередко сочетается с внутрочерепным кровоизлиянием (Л. Г. Афонина с соавт., 1968; Ю. И. Барышев, 1969; Mскау, Wahl, 1955) или генерализованными кровоизлияниями в легких (Hорkins e. a., 1970), что особенно выражено у недоношенных детей.

Таким образом, вопрос о причинах возникновения некротическо-язвенного поражения кишечника нельзя считать окончательно решенным. Большинство авторов высказываются за ишемический механизм их возникновения.

Следует учесть, что эта патология в основном встречается у недоношенных детей после воздействия различных вредных факторов, обуславливающих гипоксию в перинатальном периоде. Поэтому правильнее говорить о полиэтиологичности этих язв. Вне всякого сомнения, ведущее значение среди многих причин приобретает фактор недоношенности, так как у детей, родившихся преждевременно, состояние гипоксии развивается гораздо чаще, чем у доношенных. Наслоение микробной интоксикации на этом фоне является, вероятно, одним из решающих факторов в патогенезе некротически-язвенного энтероколита. Из 390 недоношенных детей, наблюдаемых нами по поводу сепсиса, некротически-язвенный энтероколит развился у 105, что составило 26,9%.

По частоте после пневмонии это осложнение, развившееся на фоне сепсиса у недоношенных детей, занимало второе место. Во время беременности у 33% матерей этих детей имели место инфекционно-воспалительные заболевания, у 46,7% беременность осложнилась тяжелым токсикозом первой половины, нефропатией, явлениями угрожающего выкидыша. Остальные матери страдали соматическими заболеваниями.

Длительный безводный период в родах (от 1 до 8 сут) отмечен у 37,2%, эндометрит — у 5,7%, лихорадка неясной этиологии — у 5,8%, слабость родовой деятельности — у 9,6%, инфицирование околоплодных вод — у 4,8% матерей.

С массой до 1500 г родились 61,9% детей (из них 21,3% — до 1000 г), от 1501 до 2000 г — 33,4%, от 2001 до 2500 г — всего 4,7% детей. Асфиксия в родах наблюдалась у 28,6% детей, у 47,6% был обнаружен ателектаз

легких, у 30,5% детей — частые приступы вторичной асфиксии. С первых же дней жизни у 10,5% детей развилась пневмония.

Еще до развития сепсиса у большинства детей были обнаружены гнойный конъюнктивит (16,2%), гнойный (30,5%) и катаральный (19,1%) омфалит, абсцессы (9,1%), пиодермия (8,6%), некротические язвы на коже (14,3%).

Данные о течении беременности и состоянии здоровья матери, развитие с первых дней жизни гнойно-воспалительных заболеваний позволили считать, что у 22% детей инфицирование произошло внутриутробно.

Внутричерепная родовая травма была диагностирована у 75,6% детей (у 73% из них было внутричерепное кровоизлияние). Септический процесс у 55,3% детей имел острое, у 31,4% — подострое, у 9,6% — затяжное и у 3,8% — латентное течение.

У 80% детей входными воротами инфекции служила пупочная ранка (пупочный сепсис); у 20% детей определить ворота инфекции не представилось возможным. У 80% детей болезнь протекала в виде септицемии, а у 20% — септикопиемии. У 87% детей сепсис осложнился пневмонией.

Среди наблюдавшихся детей у 1,9% некротически-язвенный процесс диагностирован до 10-дневного возраста, у 27,6% — в возрасте от 10 до 20 дней, у 30,5% — от 21 до 30 и у 37,2% — от 31 до 60 дней жизни.

У 3 детей наличие язв в кишечнике клинически не было установлено, они были обнаружены на вскрытии. Чаще язвенный энтероколит диагностировали в конце третьей — начале четвертой недели от начала септического процесса. У 13,3% детей язвенное поражение кишечника и развитие сепсиса выявились почти одновременно. У 55% детей, родившихся с массой более 1500 г, язвенный процесс развился после месячного возраста (31—60 дней). Этот показатель у детей, родившихся с массой ниже 1500 г, был равен 40%.

При развитии язв значительное усиление диспептических явлений отмечено у 86% детей; у 53,5% в срыгиваемых массах была примесь желчи. Резкое вздутие живота наблюдалось у 55,3% больных. Усиление диспептических явлений, вздутие живота значительно ухудшали общее состояние детей, у них нарастали симптомы интоксикации (вялость, адинамия, бледность, серый цвет

кожных покровов и др.) и обозначалась сеть застойных вен на коже живота.

У 32,4% детей развились признаки токсикоза и эксикоза. В последующем усиливались признаки пареза кишечника, значительное вздутие живота сопровождалось болезненностью при попытке глубокой пальпации. Частый диспептический стул отмечен у 77,2% детей, из них у 26% макроскопически в кале обнаруживались прожилки крови или примесь гноя. Почти во всех этих случаях большая часть стула состояла из густой слизи. У остальных детей (22,8%) характер стула изменялся мало.

При копрологическом исследовании у 56,2% больных обнаружено значительное число лейкоцитов (20—100 в поле зрения). У половины детей реакция на кровь была положительной, в препарате нередко обнаруживалось много эритроцитов. Только у 13% детей из кала был высеян патогенный стафилококк. У 18% обследованных этот микроб обнаружили в крови, у 21% — в местных гнойных очагах, а у 24% — в слизистой оболочке зева и носа.

Со стороны периферической крови отмечено усиление нейтрофильного лейкоцитоза, анемии. Умеренный лейкоцитоз (12 000—20 000) наблюдался у 52%, выраженный (21 000—30 000) — у 20% детей.

На основании клинических и лабораторных данных диагноз некротически-язвенного энтероколита был установлен у 95 детей и лишь у 7 детей — заподозрен. Патогномоничным рентгенологическим симптомом некротически-язвенного энтероколита является «пневматоз».

В результате проводимой комплексной терапии включавшей антибактериальные, дезинтоксикационные средства, поливитамины, бальзам Шостаковского, мексаформ в виде суспензии, облепиховое масло и др., у 31% детей септический процесс был ликвидирован и язвенное поражение не развилось до фазы перфорации, дети выздоровели. При этом у 12 обследованных язвенный процесс продолжался в течение 2, а у 20 — в течение 2—3 мес и более.

Следует отметить, что нередко после уменьшения или ликвидации клинических проявлений септической интоксикации сдвиги, обусловленные язвенным поражением кишечника, сохраняются довольно долго: срыгивание, вздутие живота, диспептический (часто водянистый) зеленого цвета стул с небольшой примесью слизи, умень-

шение или полное отсутствие лейкоцитов и эритроцитов в кале. Легко развивается отечный синдром, трудно поддается ликвидации анемия. Возможно, что такое состояние обуславливается значительным нарушением процессов всасывания в кишечнике. По-видимому, этот фактор способствует сохранению условий в организме ребенка, при которых легко развиваются интеркуррентные заболевания. Значительная продолжительность фазы репарации отмечалась даже при относительно быстрой ликвидации проявлений сепсиса и острых признаков язв в кишечнике.

Несмотря на проводимое лечение, у 42,9% детей язвенный процесс имел тяжелое течение и привел к перфорации с последующим развитием калового перитонита. У 12,3% детей перитонит развился без перфорации язв. Следовательно, из числа детей, больных сепсисом, осложнившимся некротически-язвенным энтероколитом, перитонит развился у 55%.

При перфорации язв и развитии перитонита состояние детей еще более ухудшается: кожа передней брюшной стенки становится пастозной, отечной, усиливается сеть застойных вен, на коже живота определяется участок гиперемии, нарастают явления пареза кишечника, болезненность живота; перистальтические шумы не выслушиваются. Иногда удается в ограниченном участке брюшной полости пальпировать уплотненные образования (инфильтраты). Усиливаются срыгивания, нередко кишечным содержимым. Дети беспокойны, стонут, дыхание поверхностное, учащенное, беспокойство нередко сменяется вялостью, черты лица заострены, кожные покровы приобретают грязно-серовато-восковидный оттенок. Может появиться отечность мошонки, больших половых губ. На обзорной рентгенограмме брюшной полости обнаруживаются резкое вздутие кишечника, горизонтальные уровни жидкости и скопление свободного газа под куполом диафрагмы. Однако при перфорации кишечника на рентгенограмме свободный газ в брюшной полости обнаруживается не всегда.

При прикрытой перфорации язв кишечника клинические и рентгенологические проявления перитонита вначале бывают очень скудными. Это обуславливается тем, что перитонит развивается на весьма ограниченном участке. После такой перфорации ребенок может жить довольно длительное время. Мы наблюдали недоношен-

ную девочку, больную сепсисом и некротически-язвенным энтероколитом, которая умерла в возрасте 5 мес 6 дней — спустя 3 мес 6 дней после прикрытой перфорации кишечника.

В установлении диагноза при прикрытой перфорации кишечника в значительной степени помогает тщательное наблюдение за динамикой общих и местных симптомов, состоянием ребенка, а также анализы крови, рентнограмма брюшной полости и реакций Сгамбати, как правило, выпадающая положительной при наличии перитонита. Учитывая, что этот диагностический тест не применялся в отечественной клинической практике, ниже приводим краткое его описание.

Реакция, предложенная итальянским ученым Sgambati в 1920 г., технически очень проста. В пробирку с 8—10 мл мочи, находящуюся в наклонном положении, подливают каплями вдоль стенки 2—3 мл дымящейся азотной кислоты. Различают две фазы реакции: 1) если реакция положительная, то поверх желтоокрашенного кольца на месте соприкосновения двух жидкостей, которое образуется с любой мочой, появляется сине-серое темное кольцо, распыливающееся в верхней части; 2) если через несколько часов взболтать содержимое пробирки и добавить в нее хлороформ, то после отстаивания образуется рубиновая окраска жидкости. Предполагается, что при токсико-бактериальном поражении брюшины происходит разрушение ее белков с образованием бесцветного урохромогена, выделяющегося из организма с мочой. Дымящаяся азотная кислота, обладающая сильным окислительным действием, превращает последний в сине-серый пигмент, характерный для данной реакции. Считают, что этот особый хромоген образуется только из белков брюшины.

Наши наблюдения свидетельствуют о том, что эта реакция, хотя и не является строго специфической, тем не менее имеет важное значение при диагностировании перитонита у недоношенных.

При развитии перитонита у 33% детей лейкоцитоз имел дальнейшую тенденцию к повышению (более 30 000—35 000), усиливалась анемия, содержание гемоглобина у 12 детей было ниже 5 г%, у 28 — равнялось 6—8 г%. Токсическая зернистость нейтрофилов отмечена у 22% детей, повышение СОЭ более чем на 20 мм/ч — у 26,6%.

Результаты исследования функционального состояния лейкоцитов по определению гидролитических ферментов, специфической и неспецифической иммунологической реактивности при сепсисе, осложнившимся некротически-язвенным поражением кишечника, представлены в соответствующих разделах работы.

В большинстве случаев перфорация язв кишечника происходит в периоде разгара септического процесса

При подостром и затяжном течении болезни язва кишечника может перфорироваться в период обострения проявлений септической интоксикации. Но наблюдаются случаи, при латентно текущем некротически-язвенном энтероколите, когда перфорация язв происходит на фоне кажущегося улучшения общего состояния ребенка. В качестве примера приводим выдержку из истории болезни.

Мальчик Д. родился недоношенным на 10 нед с массой 1400 г от пятой беременности, протекавшей с явлениями угрожающего выкидыша, первых родов. В анамнезе матери 4 аборта, операция по поводу фибромы матки. Эндометрит в родах. Состояние ребенка после рождения очень тяжелое, что было обусловлено наличием внутричерепной родовой травмы и ателектаза легких. При поступлении в клинику в возрасте 7 дней диагностированы гнойный конъюнктивит, омфалит при неотпавшей пуповине.

К 10-му дню жизни усилились гиперемия и инфильтрация вокруг пупка, из ранки выделялся гной. Ребенок был вялым, плохо сосал, изредка срыгивал (с примесью желчи). Живот мягкий, не вздут. Диагноз сепсиса был установлен в 15-дневном возрасте. Посев крови стерилен. На фоне проводимого лечения состояние стало улучшаться, исчезли признаки омфалита, пупочная ранка заэпителизовалась. Мальчик стал активно сосать. Учитывая значительное улучшение в состоянии, лечение антибиотиками было отменено в возрасте 29 дней жизни. На 6-й день после отмены антибиотиков, в возрасте 1 мес 5 дней, состояние ребенка резко ухудшилось, появились вздутие живота, напряжение мышц передней брюшной стенки, болезненность при пальпации. Кожные покровы (особенно цвет кожи живота) приобрели грязно-серый цвет. На обзорной рентгенограмме брюшной полости свободный газ не обнаружен, кишечник вздут с горизонтальными уровнями жидкости. Клинически поставлен диагноз язвенного поражения кишечника, перфорация язв и перитонит. Ребенок умер. Патологоанатомический диагноз: пупочный сепсис, катаральный омфалит, тромбоваскулит пупочных артерий. Язвы в толстой и подвздошной кишках с перфорацией одной из них, разлитой фибринозно-гнойный перитонит, старое субарахноидальное кровоизлияние в левой височной области, застойное полнокровие и дистрофия паренхиматозных органов.

У 13 детей мы наблюдали развитие перитонита без видимой перфорации язв. Не исключается возможность развития такого перитонита вследствие микроперфорации. У 10 из этих детей симптомы перитонита были выраженными. У 3 детей перитонит протекал без выраженных клинических проявлений и был обнаружен на вскрытии. Ни в одном из этих случаев на рентгенограмме брюшной полости свободного газа не обнаружено.

Перитонит у недоношенных детей, больных сепсисом, может развиваться и при отсутствии язв в кишечнике вследствие попадания микроба возбудителя в брюшную полость метастатическим, гематогенным путем или кон-

тактно при непосредственном инфицировании брюшины через стенки воспаленных пупочных сосудов, особенно при периаартериитах, перифлебитах, флегмоне передней брюшной стенки. Среди недоношенных детей, больных сепсисом, у которых некротически-язвенный энтероколит не развился, перитонит такого происхождения наблюдался всего у 9 детей. Наличие местных изменений в некоторой степени облегчает диагноз контактного перитонита даже в самом его начальном периоде — при появлении признаков раздражения брюшины. Энергичные меры, принятые в этом периоде, в ряде случаев могут способствовать обратному развитию процесса.

Таким образом, некротически-язвенное поражение кишечника у недоношенных детей, больных сепсисом, встречается довольно часто. Чем меньше масса при рождении, тем чаще развивается эта патология. Обращает на себя внимание тот факт, что почти все наблюдавшиеся с этой патологией дети в период внутриутробного развития, в процессе рождения и в первые дни жизни подвергались влияниям различных факторов, обуславливающих гипоксию и инфицирование. Обычно некротически-язвенный энтероколит развивается на фоне разгара сепсиса, резко ухудшая течение и исход этого заболевания. В 55,2% случаев такие язвы перфорируются, развивается фибринозно-гнойный, каловый перитонит, как правило, приводящий к летальному исходу.

В патогенезе некротически-язвенного энтероколита у недоношенных детей ведущее значение имеет не один, а сочетание нескольких факторов: недоношенность (незрелость), развитие гипоксии, бактериальная интоксикация. Под влиянием этих факторов могут происходить нарушения обменного, функционального и морфологического характера. К их числу относятся изменения функции сосудистой стенки, играющие важное значение в генезе возникновения язвенных дефектов в кишечнике при пупочном сепсисе.

Обратное развитие и исчезновение клинических симптомов некротически-язвенного энтероколита у 30% наблюдавшихся больных и обнаружение на вскрытии рубцующихся язв в кишечнике у недоношенных детей, умерших от сепсиса, свидетельствуют о возможности излечения этого заболевания.

Глава 4. ПАТОМОРФОЛОГИЯ СЕПСИСА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Патоморфологические изменения различных органов и систем при сепсисе у недоношенных детей изучены еще крайне недостаточно. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что наиболее достоверными специфическими патоморфологическими проявлениями септической инфекции при пупочном сепсисе у новорожденных следует считать те воспалительные изменения, которые происходят в первичном очаге инфекции. Изменения в других органах менее специфичны и могут встречаться при заболеваниях, протекающих с выраженной общей интоксикацией.

ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕРВИЧНОМ ОЧАГЕ ИНФЕКЦИИ ПРИ ПУПОЧНОМ СЕПСИСЕ

Морфологическая характеристика первичного очага при пупочном сепсисе изучена нами (совместно с патологоанатомом Ю. Г. Алексеевским) у 100 недоношенных, умерших от сепсиса. Данные клинико-морфологических сопоставлений представлены в табл. 12, из которой следует, что вовлечение пупочных артерий в патологический процесс встречается в 3 раза чаще, чем вовлечение вен и пупочной ямки вместе взятых.

Макроскопически пораженные сосуды имеют вид толстых, плотных шнуров, наружная оболочка их тусклая, сероватого или серовато-буроватого цвета, иногда выглядит отечной с блестящей поверхностью. При исследовании сосудов на отдельных участках встречаются тромботические массы, суживающие или обтурирующие просвет. Стенка пораженных сосудов утолщена, белесоватого или сероватого цвета с тусклой поверхностью. Большие трудности для постановки патологоанатомиче-

Морфологический характер поражения пупочных сосудов и ямки в сопоставлении с клиническими данными

Поражение пупочных сосудов и ямки (морфологические данные)			Число больных	Клинические данные							
				течение сепсиса			характер поражения пупочной ранки			форма болезни	
				острое	подострое	затяжное	омфалит		без выраженных проявлений воспаления	септицемия	септикопиемия
катаральный	гнойный										
Поражение пупочных сосудов	артериит	гнойный	14	13	—	1	2	5	7	9	5
		продуктивный	49	33	10	6	15	13	21	40	9
	флебит	гнойный	3	3	—	—	1	1	1	1	2
		продуктивный	4	3	1	—	4	—	—	4	—
Поражение пупочной ямки			4	3	1	—	—	4	—	2	2
			продуктивное	14	2	10	2	5	4	5	8
Сочетанное поражение (артериит + флебит или воспаление пупочной ямки)			7	7	—	—	2	5	—	6	1
			продуктивное	5	2	1	2	—	3	2	3
Всего . . .			100	66	23	11	29	35	36	73	27

ского диагноза представляют случаи, когда пупочные сосуды макроскопически имеют нормальный вид: стенка таких сосудов не утолщена, наружная оболочка бледная, блестящая. На поперечных разрезах просвет их либо узкий с наличием в нем небольшого количества крови, либо пустой. В подобных наблюдениях большое значение в постановке диагноза принадлежит бактериоскопическому исследованию. Наличие бактерий и лейкоцитов в содержимом из просвета сосудов, слущенных эндотелиальных клеток с фагированными бактериями, наличие даже слабо выраженной продуктивной воспалительной реакции, выявленной при гистологическом исследовании, дает основание поставить правильный патологоанатомический диагноз (М. А. Скворцов, 1945, И. С. Дергачев, 1964).

Когда первичный септический очаг локализуется в пупочной ямке и воспалительный процесс при этом носит продуктивный характер, макроскопически поставить диагноз фактически не представляется возможным, поскольку какие-либо признаки, указывающие на наличие воспалительной реакции, практически отсутствуют. В таких случаях решающее значение принадлежит гистологическому исследованию.

Из общего числа обследованных у 72 в первичном очаге инфекции воспалительный процесс носил продуктивный характер. Только у 28 детей имело место гнойное поражение сосудов и пупочной ямки. Из них у 26 сепсис имел острое течение. В большинстве случаев при подостром, затяжном и в 60% случаев — при остром течении сепсиса в очаге гистологически обнаруживался продуктивный воспалительный процесс.

Следует отметить, что при раннем летальном исходе у больных в возрасте от 5 до 13 дней в 5 наблюдениях из 10 в пупочных сосудах при гистологическом исследовании был найден продуктивный, а у остальных 5 — гнойный воспалительный процесс. Данные анамнеза, развитие сепсиса в первые дни жизни, наличие выраженных гнойных очагов в этом возрасте, продуктивный характер воспаления в первичном очаге дали основание предположить, что эти дети были инфицированы уже во внутриутробном периоде.

Гнойный характер процесса в первичном септическом очаге встречается чаще у детей с массой при рождении более 1500 г, чем у глубоко недоношенных. Частота продуктивной воспалительной реакции в первичном септи-



Рис. 2. Инфильтрация стенки пупочной артерии лимфоидными клетками и лейкоцитами. Окраска пикрофуксин-фукселином.

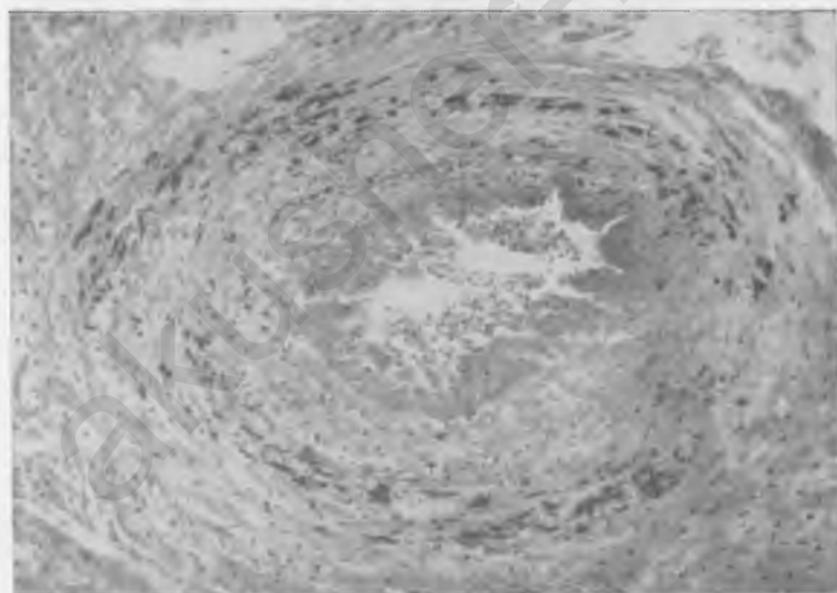


Рис. 3. Диффузное отложение солей кальция в стенке пупочной артерии. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 70$.

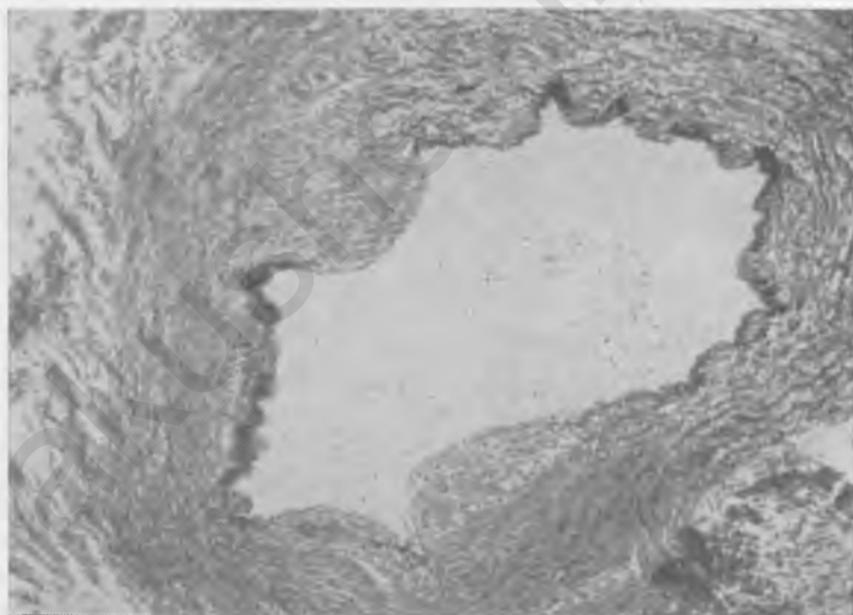
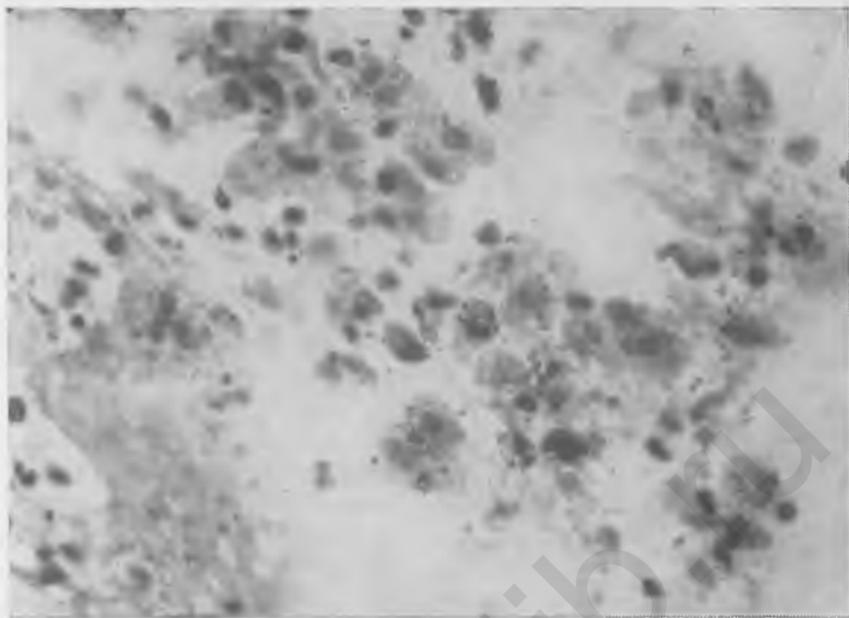


Рис. 4. Деталь предыдущего препарата. Сидерофаги во внутренней оболочке артерии. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 280$.

Рис. 5. Разрыв, фрагментация и лизис эластических волокон внутренней оболочки почечной артерии с образованием «плешин». Окраска пикрофуксин-фукселином. $\times 140$.

ческом очаге уменьшается по мере увеличения массы ребенка.

Такое тяжелое осложнение пупочного сепсиса у недоношенных, как некротически-язвенное поражение кишечника, у наблюдаемых нами детей чаще встречалось тогда, когда входные ворота инфекции локализовались в пупочных артериях и в пупочной ямке.

При продуктивном воспалении пупочных сосудов и пупочной ямки гистологическая картина была сходной. В пупочных артериях при этом наблюдалось утолщение стенки, преимущественно за счет средней оболочки; часто в просвете артерий обнаруживались тромботические массы, частично или полностью обтурирующие просвет. В зависимости от длительности заболевания тромбы находятся в разных стадиях организации или встречаются организованные тромбы при большом сроке течения болезни. Во всех оболочках артерий была видна усиленная клеточная инфильтрация, преимущественно лимфоидными клетками и клетками типа гистиоцитов (рис. 2). Нередко в стенке артерий определялись участки значительного отложения солей извести (рис. 3), а во внутренней оболочке — глыбки железа с наличием в этих участках сидерофагов (рис. 4).

При окраске по Граму—Вейгерту во внутренней оболочке артерий определялись колонии микробов. При комбинированном способе окраски пикрофуксин-фукселином у ряда больных отмечались деформации фрагментации, разрыв волокон внутренней эластической мембраны (рис. 5), а в единичных случаях — распад ее.

В средней и внутренней оболочках накапливались кислые и нейтральные мукополисахариды. Если септический процесс продолжался от 3 нед до 1 мес, то в средней оболочке артерий наряду с описанными выше признаками имелись участки неравномерного склероза. В пупочной вене тромбы встречались значительно реже, чем в артериях. Так, тромбартериит с продуктивной воспалительной реакцией (рис. 6) мы обнаружили у 49 больных, в то время как в вене — лишь у 4. В средней оболочке пупочной вены отмечены склероз и дистрофические изменения мышечных волокон. Во всех слоях стенки имелась лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация.

При микроскопическом исследовании пупочной ямки в случаях с продуктивной воспалительной реакцией в ней

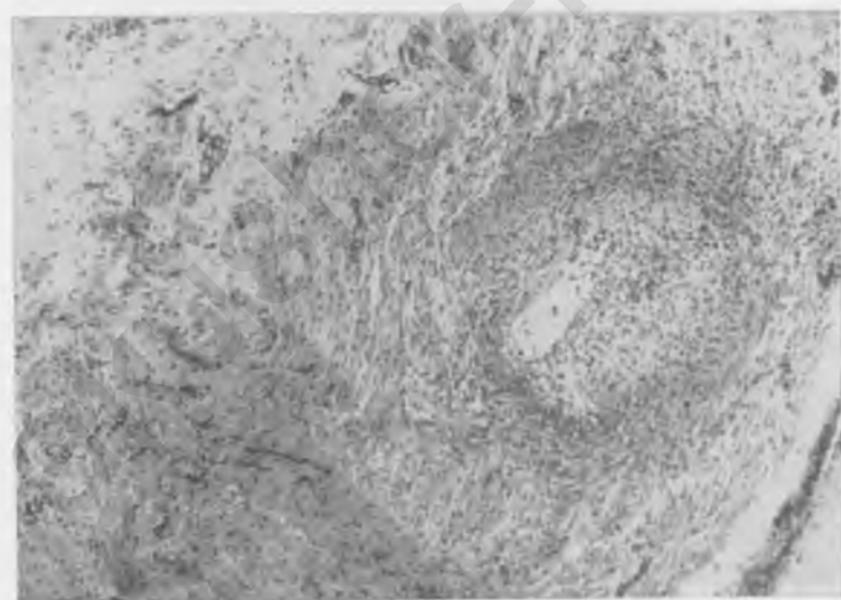
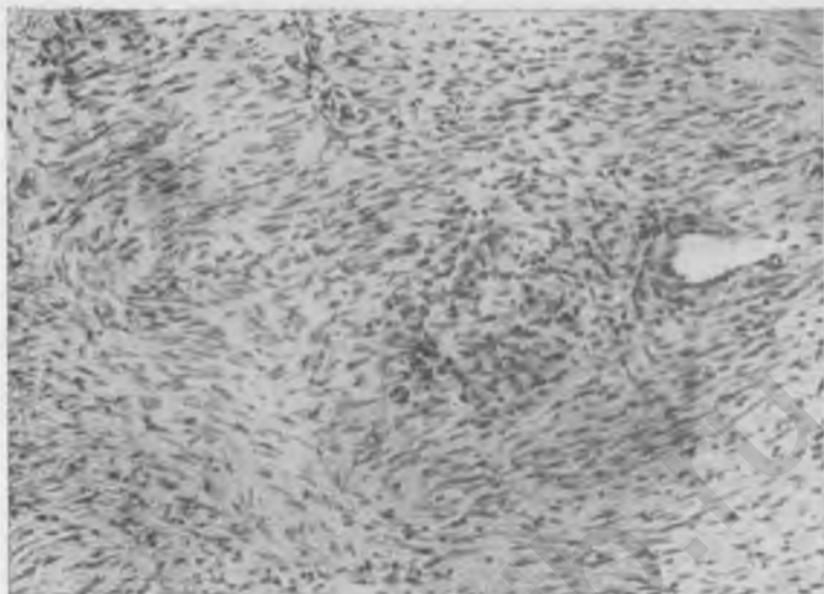


Рис. 6. Продуктивный артериит. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 140$.

Рис. 7. Продуктивное воспаление в стенке мелкой артерии пупочной ямки. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 70$.

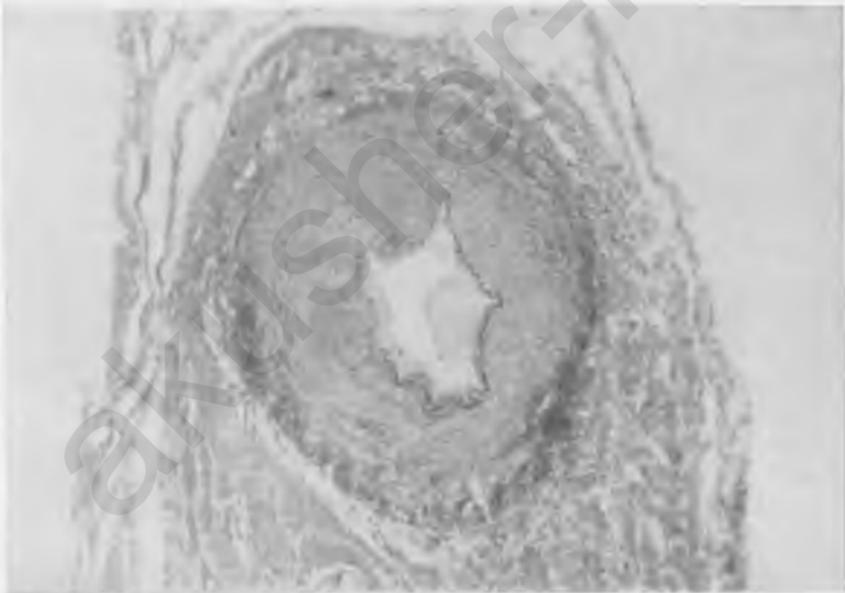
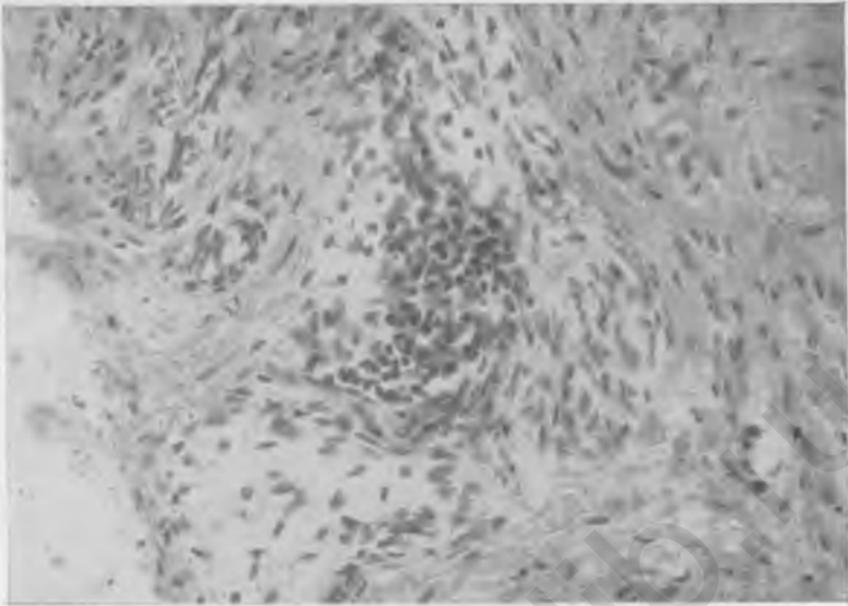


Рис. 8. Лимфостаз в области пупочной ямки. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 140$.

Рис. 9. Возрастная инволюция пупочной артерии с кольцеобразным изменением просвета. Окраска пикрофуксин-фукселином. $\times 70$.

вместе с лимфоидно-клеточной и гистиоцитарной инфильтрацией обнаруживались участки склероза довольно значительных размеров, обычно отграниченные от прилежащих участков грануляционной тканью. В мелких артериях и венах пупочной ямки наблюдалась инфильтрация стенки лимфоидно-клеточными элементами, просвет мелких вен и лимфатических сосудов был растянут, в просвете их определялись лимфоидные клетки и единичные нейтрофильные лейкоциты (рис. 7 и 8). Наряду с описанными выше изменениями выявляются отчетливая макрофагальная реакция и местный гемосидероз.

Все эти изменения отличаются от нормальной возрастной инволюции пупочных сосудов, при которой склеротический процесс в артериях или вене протекает без заметных структурных изменений сосудов с постепенным кольцеобразным сужением просвета (рис. 9) и отложением солей кальция по ходу слоев сосудистой стенки (В. М. Афанасьева, 1962).

Когда воспалительный процесс в первичном септическом очаге имеет гнойный характер, то постановка патологоанатомического диагноза при наличии других признаков сепсиса не представляет больших трудностей. При этом обнаруживаются гнойный тромбофлебит и тромбартериит, иногда с расплавлением тромботических масс и выделением гнойного содержимого из просвета сосудов. При микроскопическом исследовании выявляется инфильтрация стенки нейтрофильными лейкоцитами с переходом воспалительного процесса на окружающие ткани. В просвете сосудов, во внутренней оболочке, а также в периваскулярных областях обнаруживаются колонии микробов. Если первичный септический очаг локализуется в пупочной ямке, то патологоанатомический диагноз пупочного сепсиса становится несомненным (М. А. Скворцов, 1945) только при наличии лейкоцитарных инфильтратов, идущих от очагов поражения (язва, абсцесс и др.) в глубину подлежащих тканей (рис. 10). Наряду с лейкоцитарными инфильтратами, описанными М. А. Скворцовым, важное значение в постановке диагноза пупочного сепсиса, по нашему мнению, приобретает исследование мелких сосудов в пупочной ямке. Так, в некоторых из них, находящихся в окружности очага гнойного воспаления, наблюдается картина пареза (рис. 11) с инфильтрацией стенки сегментоядерным лейкоцитами и лимфоидными клетками.



Рис. 10. Глубокая гнойная инфильтрация пупочной ямки. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 70$.

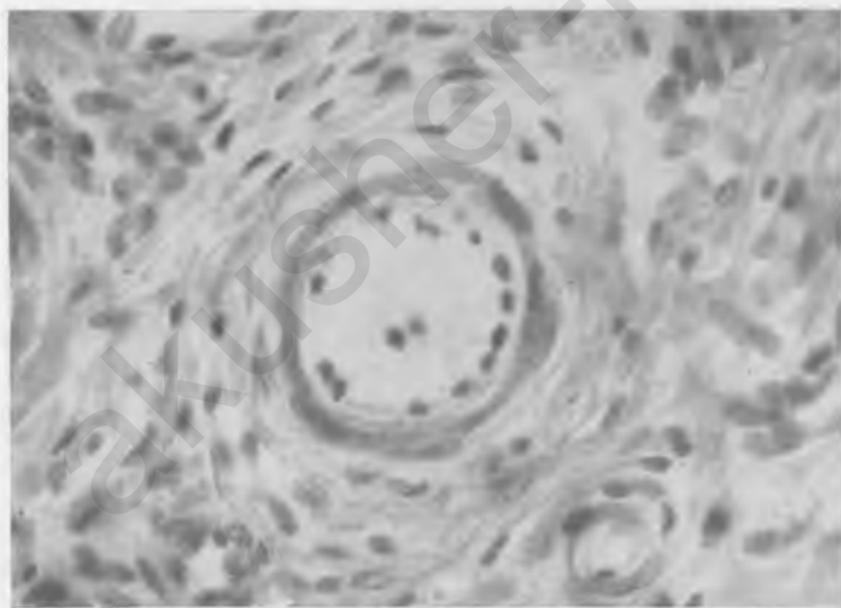


Рис. 11. Парез мелкой артерии пупочной ямки. Окраска пикрофуксин-фукселином. $\times 280$.

В просвете мелких вен и лимфатических сосудов обнаруживается большое количество лейкоцитов. Мы полагаем, что вовлечение в патологический процесс мелких артерий и вен, а также лимфатических сосудов является признаком, характерным для пупочного сепсиса. Участие одних сосудов в патологическом процессе без наличия лейкоцитарных инфильтратов, но при выраженном гнойном воспалении в области пупочной ямки также дает основание для постановки диагноза пупочного сепсиса.

Таким образом, у недоношенных детей воспалительный процесс в пупочных сосудах в большинстве случаев (72%) носил продуктивный характер. Чем меньше была масса ребенка при рождении, тем чаще обнаруживалась такая форма воспаления. Возможно, что в определенной степени с этим связана и своеобразность течения современного септического процесса у недоношенных. М. А. Скворцов (1945) указывал, что чем больше преобладает продуктивный характер изменений сосудов над экссудативным, тем менее заметно бывает начало заболевания и тем продолжительнее его течение.

В случаях последнего рода клиническое начало процесса на самом деле нередко оказывается одним из его обострений.

Допускается, что преобладание продуктивного характера воспаления в первичном септическом очаге в значительной степени обуславливается антибиотикотерапией (Т. Н. Алитовская, 1955; В. М. Афанасьева, 1962). По мнению Т. Н. Алитовской, под влиянием терапии антибиотиками морфологические проявления воспаления нередко сохраняются в виде небольших остаточных явлений.

На возможность ликвидации воспалительного процесса в области входных ворот инфекции под влиянием антибиотикотерапии указывают Д. Д. Лохов (1955), Л. Г. Квасная (1964, 1975) и др.

Несмотря на слабую выраженность местных воспалительных реакций, подобные участки не теряют значения первичного септического очага. При этом септический процесс протекает продолжительно, но относительно благополучно (М. А. Скворцов, 1945; В. М. Афанасьева, 1962).

Следует отметить, что продуктивный характер воспалительного процесса в пупочных сосудах у недоношенных в условиях антибиотикотерапии может формироваться

очень быстро. Это было показано на примере детей, умерших в возрасте от 5 до 13 дней.

В. М. Афанасьева (1962) указывает, что при продуктивном характере воспаления в пупочных артериях, вене или пупочной ямке может быть настолько слабо выраженным, что отнести заболевание к пупочному сепсису становится трудным, и окончательное заключение может быть сделано только при сопоставлении клинико-бактериологических данных. Этот вопрос у недоношенных на современном этапе приобретает важное значение вследствие высокой частоты воспаления продуктивного характера в первичном септическом очаге.

Морфологические исследования показывают, что поражение артерий встречается в 3 раза чаще, чем поражение вен и пупочной ямки, что согласуется с литературными данными (М. А. Скворцов, 1945; Л. А. Гильман, 1954; Е. И. Семенова, 1964, и др.). Это объясняется тем, что после рождения ребенка в перевязанных пупочных артериях остается кровь, что создает благоприятные условия для развития микробов. В вене же в результате отрицательного давления в ее просвете кровь не остается, следовательно, и условия для развития микроорганизмов здесь менее благоприятны (М. А. Скворцов, 1945).

Изолированное поражение пупочной ямки в представленном нами материале встретилось у 18% детей. По данным же М. А. Скворцова (1945), такое поражение выявлено у 11,4% обследованных. Из 84 детей, обследованных Е. И. Семеновой (1964), только у одного ребенка (1,2%) септический очаг локализовался в пупочной ямке.

Часто ставится вопрос о том, какие же изменения в пупочной ямке можно отнести к воспалению местного характера. На этот вопрос в свое время четкий ответ дал М. С. Скворцов (1945): «Там, где на микроскопическом препарате имеется в пупочной ямке язва с гранулирующей, даже с некротической поверхностью, но спокойной невоспаленной подлежащей тканью, пупочный сепсис должен считаться недоказанным. Наоборот, когда мы видим далеко идущие от язвы в глубину лейкоцитарные инфильтраты, гиперемиию и отек подлежащих тканей брюшной стенки, а тем более начинающийся перитонит, диагноз пупочного сепсиса становится почти или совершенно несомненным». Это положение не теряет своего

значения и на современном этапе. В клинике этот вопрос решается в зависимости от обнаружения проявлений генерализации инфекции при наличии воспалительного очага.

Подробное сопоставление клинических и патоморфологических данных позволило считать, что у недоношенных детей при отсутствии лейкоцитарных инфильтратов в тканях пупочной ямки важное диагностическое значение приобретает наличие признаков воспаления в мелких сосудах, включая и лимфатические пути, находящиеся в окружности гнойного воспаления.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ДРУГИХ ОРГАНАХ

У всех недоношенных, погибших от сепсиса, наблюдалась, как правило, белковая дистрофия паренхиматозных органов.

Мышца сердца может быть тусклой вследствие белкового перерождения. Е. И. Семенова (1964) при гистологическом исследовании сердца умерших от сепсиса новорожденных детей обнаружила умеренное полнокровие, местами периваскулярный отек, в редких случаях — скопление лейкоцитов в интерстиции и в перикарде вокруг сосудов.

У большинства детей, больных пневмонией, она носила характер очаговой и только у отдельных детей была сливной. Процесс чаще всего локализовался в области 6—9-го и 10-го сегментов легких, реже в 1—2-м сегментах.

При гистологическом исследовании на фоне застойного полнокровия, отека и дистелектаза легочной ткани выявлялись множественные участки серозно-десквамативной лейкоцитарной пневмонии. Альвеолярные перегородки в пределах этих участков, как правило, были утолщены с пролиферацией в них гистиоцитов и наличием большего или меньшего количества сегментоядерных лейкоцитов и лимфоидных клеток. В просвете альвеол обнаруживали серозно-десквамативный экссудат с преобладанием в одних наблюдениях десквамированных клеток альвеолярного эпителия, в других — сегментоядерных лейкоцитов. В просвете альвеол и мелких бронхов иногда обнаруживались колонии микробов, чаще стафилококков.

Участки пневмонии чередовались с эмфизематозными участками. Были выражены разрыхление и отек междольковой соединительной ткани. У ряда детей отмечались крупно- и мелкопятнистые кровоизлияния в плевру и ткань легкого. Обратило на себя внимание то, что у более незрелых детей (у детей с массой при рождении менее 1500 г) чаще наблюдали кровоизлияния, ателектазы, аплазию отдельных участков легких, а также поражение бронхов в виде десквамативного трахеобронхита.

Изменения в печени (Е. И. Семенова, 1964) носят общетоксический характер: полнокровие, дегенеративные изменения печеночных клеток различной степени, чаще белкового, реже жирового характера, в строме — явления токсического гепатита. При локализации септического очага в пупочной и воротной венах в печени могут быть обнаружены абсцессы.

Заслуживают внимания результаты изучения селезенки у умерших детей. Как правило, ее внешний вид и клеточные элементы не были изменены и только у 17% детей была констатирована гиперплазия селезенки с наличием в клеточном составе ее пульпы миелоидных клеток и сегментоядерных лейкоцитов. Септический процесс у этих детей протекал по типу септикопиемии и отличался длительным течением.

В почках, по данным Е. И. Семеновой (1964), обнаруживались изменения в межуточной ткани, скопления лейкоцитов в виде очаговых и диффузных инфильтратов, иногда в виде скоплений лейкоцитов мелкими группами. Лейкоцитарные инфильтраты были найдены и в стенках мочевыводящих путей на всем протяжении; в некоторых случаях отмечалась картина межуточного лимфоцитарного очагового нефрита. Этими явлениями в почках Е. И. Семенова объясняет патологические изменения в моче (септическая пиурия).

Изменения в нервной системе проявляются в виде полнокровия вещества и оболочек головного и спинного мозга. Степень выраженности его бывает разной. Однако в наших наблюдениях мы чаще (больше чем у половины детей) встречали отек головного мозга.

При сочетании сепсиса с тяжелой внутричерепной родовой травмой у большинства детей было обнаружено кровоизлияние в различные участки мягкой и твердой мозговой оболочки, в вещество мозга, мозжечок и на-

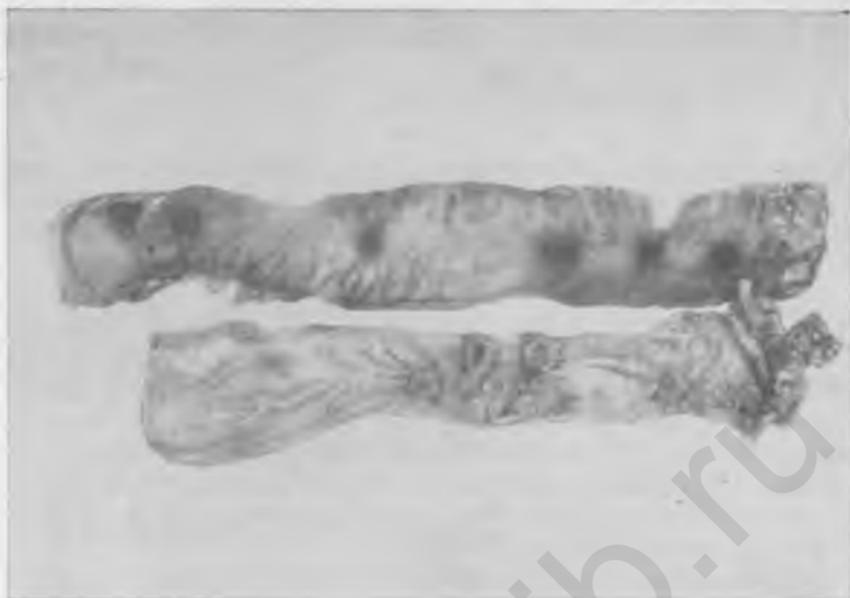


Рис. 12. Острые и рубцующиеся язвы в толстой кишке (макропрепарат).

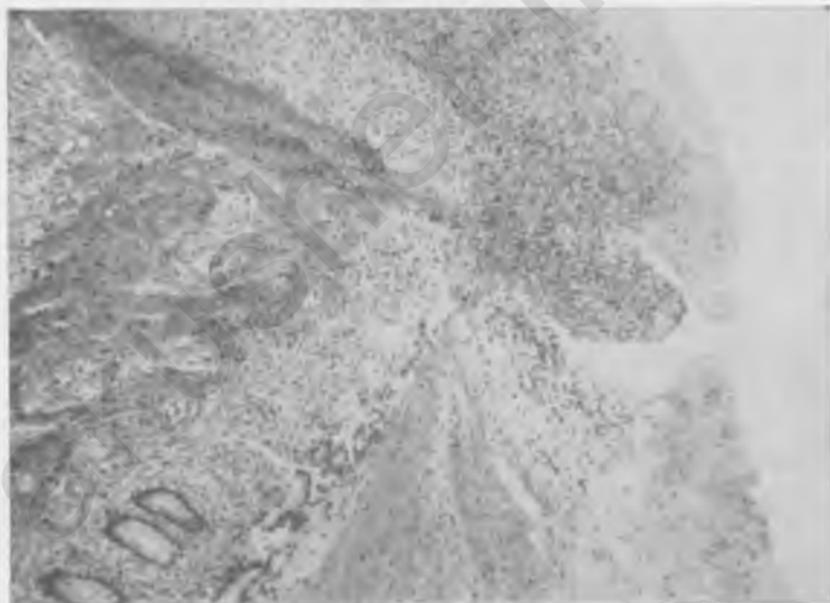


Рис. 13. Острая язва; на дне ее нити фибрина и инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 280$.

мет мозжечка, спинномозговой канал. У половины детей выявлены участки множественных кровоизлияний. В основном кровоизлияния были старыми, только у 4 детей с геморрагическим синдромом наряду со старыми обнаружены очаги свежих кровоизлияний.

Патоморфология язв кишечника при сепсисе у недоношенных детей более подробно изучена нами совместно с патологоанатомом Ю. Г. Алексеевским. Язвы локализовались в толстом кишечнике у 27 детей, в дистальном отделе подвздошной кишки — у 8 и у 38 детей отмечалось сочетанное поражение тонкого и толстого кишечника. Макроскопически в тонком и толстом кишечнике язвы располагались, как правило, независимо от места прикрепления брыжейки, имели различную глубину вплоть до серозной оболочки. В тонком кишечнике в большинстве случаев обнаруживались острые язвы с четко очерченными розовато-буроватыми краями, дно их нередко прокрашивалось желчью в зеленоватый цвет. В толстом кишечнике при изолированном поражении встречались острые и рубцующиеся язвы с плотными, возвышающимися над поверхностью белесоватыми краями (рис. 12). При сочетанном поражении кишечника в дистальном отделе подвздошной кишки в большинстве наблюдений имелись острые язвы, а в толстом — рубцующиеся. Наряду с язвенными дефектами в указанных отделах кишечника встречались участки некроза слизистой оболочки неправильной формы, различной величины.

При микроскопическом исследовании острых язв тонкого и толстого кишечника гистологическая картина была сходной: в дне язвенных дефектов обнаруживались некротический детрит, нити фибрина. Края язв негусто инфильтрированы нейтрофильными лейкоцитами, лимфоидными клетками (рис. 13). В ряде случаев по краю язвенных дефектов при окраске по Граму—Вейгерту обнаруживались колонны микробов (палочек и кокков) и нити грибов. В окружности язв слизистая оболочка кишечника не имела эпителиальной выстилки, а сохранившийся эпителий вблизи от этих участков был в состоянии дистрофии, нередко некробиоза и некроза с отторжением и слущиванием его в просвет кишечника. Подслизистая оболочка в окружности язв — отекая, разрыхлена, богата клеточными элементами (лимфоидными клетками и клетками типа гистиоцитов). В ряде

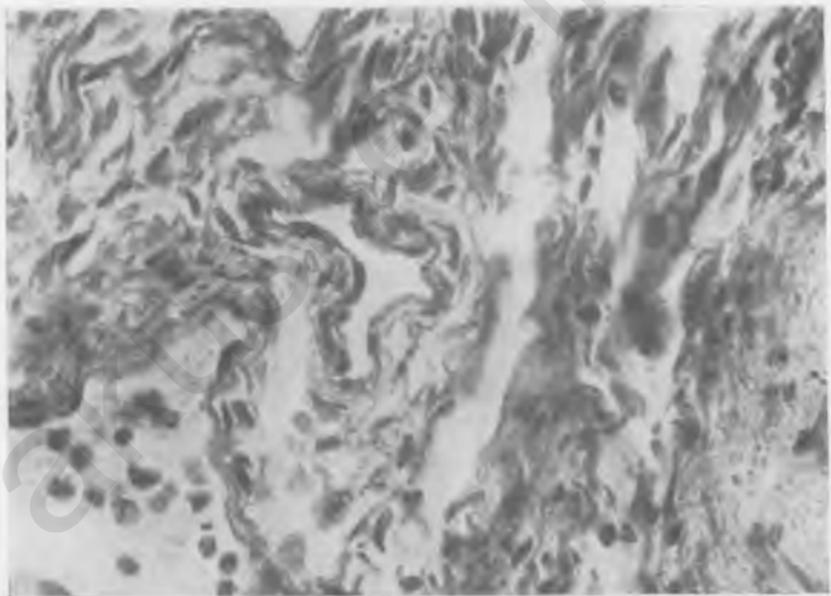
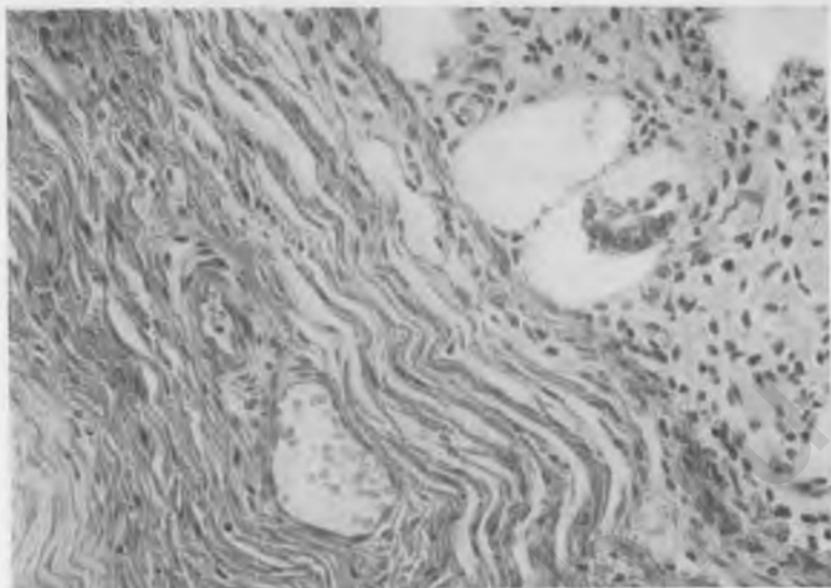


Рис. 14. Парез мелкой артерии подслизистой оболочки толстой кишки. Окраска пикрофуксин-фукселином. $\times 280$.

Рис. 15. Дистония сосудов подслизистой оболочки кишки. Окраска пикрофуксин-фукселином. $\times 280$.

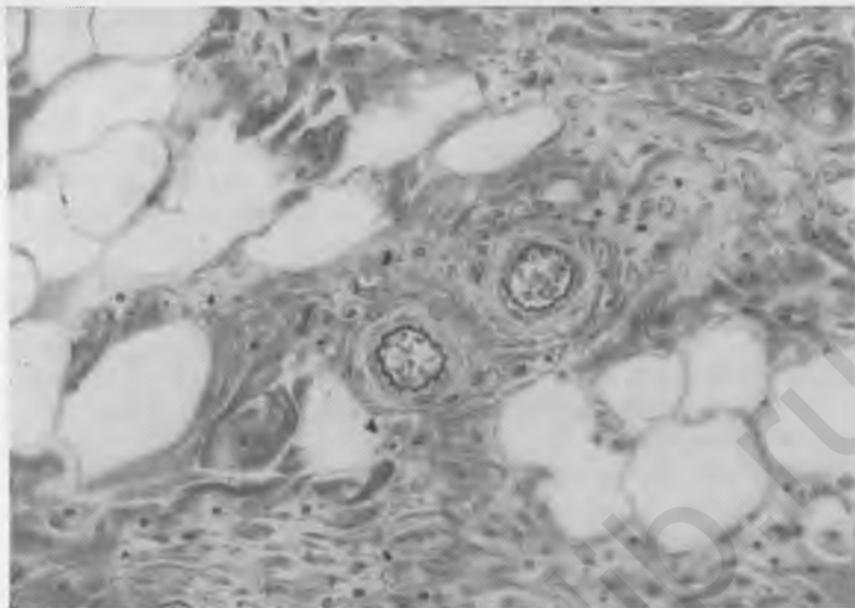


Рис. 16. Разрешающийся спазм в мелких артериях подслизистой оболочки кишки. Окраска пикрофуксин-фукселином. $\times 280$.

случаев в подслизистой оболочке обнаруживались очаговые кровоизлияния.

Просвет артерий мышечного типа в подслизистой оболочке по периферии язв расширен, внутренняя эластическая мембрана их растянута, лишена складок, иногда представлена в виде пунктирной линии: эндотелий набухший, нередко собран в отдельные группы по 2—3 клетки с выбуханием некоторых из них в просвет сосуда в виде частокола. Мышечные элементы средней оболочки были гипертрофированы, ядра мышечных волокон имели вытянутую форму. Наружная эластическая мембрана растянута в виде тонкой непрерывной линии. Во многих наблюдениях имели место бухтообразные выпячивания сосудистой стенки. Описанные морфологические изменения сосудов подслизистой оболочки характерны для состояния вторичного пареза (рис. 14), который, как правило, сопровождается дистонией сосудистой стенки (рис. 15).

В окружности сосудов часто обнаруживались очаговые кровоизлияния — свежие и имеющие определенную давность с наличием глыбок гемосидерина и единичных сидерофагов. Вены подслизистой оболочки гиперемиро-

ваны с расширенным просветом, мышечные элементы стенки умеренно гипертрофированы. В стенке отдельных вен встречались нежные эластические волокна, циркулярно охватывающие стенку. В непораженных сегментах кишечника артерии мышечного типа обычно находились в состоянии спазма, разрешающегося спазма (рис. 16) или в нормотоническом состоянии; вены в этих участках — с широким просветом, полнокровные.

В рубцующихся язвах при микроскопическом исследовании имелись признаки репарации с явлениями «наползания» эпителия на язвенную поверхность. Подслизистая оболочка в окружности язв резко утолщена, склерозирована, местами представлена грануляционной тканью, инфильтрирована лимфоидными и плазматическими клетками, среди которых в небольшом количестве выявлялись нейтрофильные лейкоциты. Артерии подслизистой оболочки имели утолщенную стенку; внутренняя эластическая мембрана их была собрана в неглубокие складки; эндотелий — набухший, просвет артерий — неширокий, мышечные элементы средней оболочки — гипертрофированы. Вены подслизистого слоя с растянутым широким просветом гиперемированы, стенки их богаты эластическими волокнами. В ряде случаев отмечался склероз стенок вен.

Таким образом, гистологическое исследование сосудов подслизистой оболочки пораженного кишечника показало, что наряду с указанными выше факторами функциональное состояние сосудов имеет значение в механизме образования язв кишечника у недоношенных детей.

При септическом процессе наряду с общими гемодинамическими расстройствами в органах и тканях, в том числе и кишечнике больного ребенка, развиваются местные циркуляторные нарушения, проявляющиеся спазмом артерий мышечного типа. Если спазм артерий разрешается и сосуд приобретает обычное нормотоническое состояние, то трофика стенки кишки, в том числе и слизистой оболочки, не страдает, при этом обмен и питание эпителия сохраняются, поскольку сосуды обмена (капилляры, мелкие вены) по И. К. Есиновой (1970), сохраняют свою функцию. Однако у больных сепсисом спазм артерий подслизистой оболочки кишечника нередко разрешается патологически — вторичным парезом. Это может быть связано с тем, что при сепсисе снижается сосудистое сопротивление, обусловленное действием не-

посредственно на гладкие мышцы физиологически активных веществ типа гистамина, ацетилхолина, серотонина и др. (А. М. Чернух, 1968; Zweifach, 1956). Снижению сосудистого сопротивления также способствуют ацидоз и накопление анионов в крови у больных сепсисом (Molnar e. a., Selkuntz — цит. по И. К. Есиповой, 1972). В условиях паралича стенки сосуда нарушаются обменные процессы, создаются условия для возникновения гипоксии. При этом страдает трофика эпителия, вначале возникают дистрофические изменения эпителиальных клеток, затем некробиоз и некроз с отторжением погибших клеток в просвет кишечника и образование язвенных дефектов. Возникновение язв в дистальном отделе подвздошной кишки и в толстом кишечнике может быть обусловлено тем, что в указанных отделах имеются меньшие компенсаторно-приспособительные возможности для восстановления нарушений гемодинамики в связи с худшим кровоснабжением их по сравнению с другими участками кишечника (И. М. Мирончик, 1971; Rossilg e. a., 1959).

При патологоанатомическом исследовании умерших детей у ряда из них находили различные врожденные аномалии, общую брыжейку толстого и тонкого кишечника, гипертрофию пилорического отдела желудка, врожденные пороки сердца (сужение легочной артерии, незаращение межжелудочковой перегородки), кисты в области легких, яичников, аплазию нескольких сегментов легких, поликистоз почек и др. Эти находки лишней раз подчеркнули, что внутриутробное развитие многих детей протекало неблагоприятно.

Глава 5. НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССОВ

КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОЕ РАВНОВЕСИЕ

Как известно, гомеостатическая система у недоношенных характеризуется лабильностью и легкой ранимостью. Особенно уязвимо у преждевременно родившихся детей кислотно-щелочное равновесие (КЩР), о чем свидетельствуют многочисленные исследования последних лет (А. Е. Козлова, 1971; Kerpel-Fronius e. a., 1970; Martin e. a., 1969; Prisci e. a., 1970, и др.). Полагают, что одной из наиболее частых причин нарушения КЩР являются инфекционно-воспалительные заболевания и прежде всего сепсис. Однако состояние КЩР при сепсисе у недоношенных изучено крайне недостаточно. Более того, по данным Н. И. Капрановой (1970), наблюдавшей 37 недоношенных детей, больных сепсисом, средние цифры основных показателей, характеризующих обмен кислот и оснований, даже в разгар инфекционного процесса не свидетельствуют о тяжелом нарушении КЩР ($\text{pH } 7,33 \pm 0,005$; $\text{BE} - 4,9 \pm 0,3$; $\text{SB } 18,5 \pm 0,3$; $\text{pCO}_2 34,8 \pm 0,7$).

Нами проведено исследование параметров КЩР в цельной крови методом Siggaard — Andersen на аппарате «микро-Аstrup» у 90 недоношенных детей, больных пупочным сепсисом, 50 из которых родились с массой до 1500 г, 40 — от 1501 до 2500 г. У 26 детей из этой группы сепсис закончился летально.

Исследование проводили в динамике (от 2 до 12 раз) в различные периоды заболевания — в период, предшествующий разгару, в период разгара болезни и в период репарации. Полученные результаты сравнивали с показателями КЩР у 65 так называемых здоровых недоношенных детей, у которых в зависимости от возраста средние величины pH колебались от 7,35 до $7,40 \pm 0,008$; BE — от $-4,1$ до $-1 \pm 0,36$; SB — от 19,8 до $22 \pm 0,4$ ммоль/л; pCO_2 — от 36,5 до $39 \pm 0,8$ мм рт. ст.

Анализируя результаты исследований КЩР при сепсисе у недоношенных детей, мы пришли к выводу, что средние величины основных показателей обмена кислот и щелочей не дают полного представления о тех сдвигах в обменных процессах, которые происходят в организме преждевременно рожденного ребенка. Так, в период, предшествующий разгару септического процесса (как правило, в возрасте от 10 до 20 дней), средние показатели были: рН $7,35 \pm 0,007$; pCO_2 $38 \pm 1,0$; ВЕ $-4,7 \pm 0,44$; SB $20 \pm 0,37$. Однако нормальные показатели КЩР наблюдались лишь у 27% исследованных, еще у 18% детей зафиксирован декомпенсированный метаболический ацидоз [рН $7,29 \pm 0,0016$; pCO_2 $36,0 \pm 1,3$; SB $17,5 \pm 0,8$; ВЕ $-8 \pm (-1,0)$]. В 9% исследований отмечался декомпенсированный метаболический алкалоз, наиболее выраженный у детей, которые в родильном доме получали активную антиацидотическую терапию (внутривенное введение 4% раствора гидрокарбоната натрия, внутримышечное введение кокарбоксилазы), назначение глутаминовой кислоты (рН $7,48-7,52$; избыток оснований до $+6$).

В этот же период у отдельных больных наблюдались и другие изменения реакции внутренней среды в виде декомпенсированного смешанного ацидоза (3%) или компенсированных метаболических и дыхательных сдвигов ацидотического и алкалогического характера.

Таким образом, уже в начальной стадии заболевания, еще до развития клинических проявлений сепсиса, у большинства детей имели место нарушения КЩР. Преобладал, как и следовало ожидать, метаболический ацидоз. Однако наблюдались и другие виды кислотно-щелочного дисбаланса.

Еще более мозаичной была картина КЩР в фазе разгара сепсиса (табл. 13). Как видно из табл. 13, в фазе разгара сепсиса процент нормальных показателей КЩР значительно уменьшается, но резко возрастает количество декомпенсированных состояний, в первую очередь речь идет о метаболическом (27,6%) и смешанном (11,2%) ацидозе. У 11,8% детей наблюдались декомпенсированные алкалотические реакции. При этом в процессе болезни у одного и того же больного можно было наблюдать нарушения КЩР различного характера.

Чем же можно объяснить такой полиморфизм изменений кислотно-щелочного обмена у недоношенных детей при сепсисе? Во-первых, многообразием клинических

Варианты КЩР у недоношенных в зависимости от фазы септического процесса (в процентах)

Период сепсиса	Нормальные показатели КЩР	Ацидоз					Алкалоз				
		декомпенсированный			компенсированный		декомпенсированный			компенсированный	
		метаболический	дыхательный	смешанный	метаболический	дыхательный	метаболический	дыхательный	смешанный	метаболический	дыхательный
Предшествующий разгару	27,0	17,9	9,0	3,0	9,0	2,7	9,0	—	—	10,4	12,6
Разгар	16,8	27,6	8,2	11,2	6,6	6,9	3,3	6,9	1,6	6,2	4,6
Репарация	37,5	2,5	—	5,0	5,0	—	5,0	17,5	7,5	5,0	15,0

проявлений сепсиса. Так, например, при таком осложнении сепсиса, как некротически-язвенный энтероколит наблюдался умеренный метаболический ацидоз ($pH\ 7,34 \pm 0,007$; $BE\ -4,7 \pm 0,75$; $SB\ 19,9 \pm 0,48$; $pCO_2\ 36,8 \pm 1,51$), который резко усиливался при перфорации язв ($pH\ 7,28 \pm 0,01$; $BE\ -8,5 \pm 0,75$; $SB\ 17,6 \pm 0,63$; $pCO_2\ 35,2 \pm 1,4$). Напротив, при присоединении пневмонии ацидоз носил поначалу респираторный характер ($pH\ 7,32 \pm 0,003$; $BE\ -2,7 \pm 0,3$; $SB\ 21,7 \pm 0,27$; $pCO_2\ 50,0 \pm 1,3$), а при тяжелой сливной пневмонии нарушения КЩР носили уже смешанный характер ($pH\ 7,28 \pm 0,01$; $BE\ -6,1 \pm 0,63$; $SB\ 18,2 \pm 0,53$; $pCO_2\ 47,3 \pm 1,5$). Во-вторых, степень зрелости недоношенных детей. Так, метаболический декомпенсированный ацидоз чаще всего развивался у глубоконедоношенных детей (масса при рождении до 1500 г). Выявлялся он, как правило, на высоте септической интоксикации и продолжался от 2 до 35 дней.

Труднее объяснить природу алкалотических реакций, которые в одних случаях носили метаболический [$pH\ 7,43 \pm 0,009$; $BE\ \pm 4,6 \pm (+0,86)$; $SB\ 28,1 \pm 1,3$; $pCO_2\ 37 \pm 0,9$], в других — дыхательный ($pH\ 7,50 \pm 0,008$; $BE\ -0,5 \pm 0,2$; $SB\ 23,2 \pm 0,29$; $pCO_2\ 27,5 \pm 0,74$), в третьих — смешанный характер ($pH\ 7,60 \pm 0,02$; $BE\ +6,6 \pm 1,1$; $SB\ 29,2 \pm 1,0$; $pCO_2\ 27,4 \pm 1,2$). Эти сдвиги в КЩР у недоношенных хотя и встречаются реже, чем ацидоз, тем не менее, как уже было видно из табл. 13, являются далеко

не редкостью. Поэтому они требуют углубленного изучения причин их возникновения и правильной врачебной тактики при их коррекции.

Вполне вероятно, что одной из причин возникновения алкалоза может быть антиацидотическая терапия. Так, у 5 детей декомпенсированный метаболический алкалоз развился на фоне лечения глутаминовой кислотой в сочетании с кокарбоксилазой. В ряде случаев алкалоз дыхательного генеза возникал при присоединении острой респираторной вирусной инфекции.

Однако, на наш взгляд, одна из наиболее существенных причин сдвига рН цельной крови в щелочную сторону — компенсаторная реакция в ответ на внутриклеточный ацидоз.

Это предположение позволяет нам сделать предварительные результаты исследования параметров КЩР в эритроцитах по методике М. Ф. Фейзулы, которые проводятся в клинике для недоношенных детей Института педиатрии АМН СССР (А. Г. Антонов).

У так называемых здоровых преждевременно родившихся детей КЩР в эритроцитах определялся следующими величинами: рН 7,20; SB 17,7; BE —15,2, т. е. реакция внутренней среды эритроцитов была более кислой, чем реакция цельной крови. При этом разница в величине рН цельной крови и эритроцитов в среднем составляла 0,17.

У недоношенных детей с нарушением кислотно-щелочного баланса чаще всего мы наблюдали параллельные изменения в цельной крови и в эритроцитах, причем разница в показателях рН составляла от 0,16 до 0,20. Однако в ряде случаев указанный параллелизм отсутствовал. У одних детей в эритроцитах по сравнению с цельной кровью наблюдалась еще более кислая среда и разница в величинах рН достигала 0,32, у других мы наблюдали разнонаправленность реакций в цельной крови и в эритроцитах. Так, при сепсисе у некоторых больных с алкалозом метаболического и респираторного характера отмечался глубокий внутриклеточный ацидоз. При этом разница между величинами рН плазмы и эритроцитов колебалась от 0,30 до 0,40.

Иллюстрацией разнонаправленности реакции внеклеточной и внутриклеточной жидкости у недоношенного ребенка с сепсисом служит рис. 17. На графике четко видно, что в то время как в возрасте 21 дня в цельной

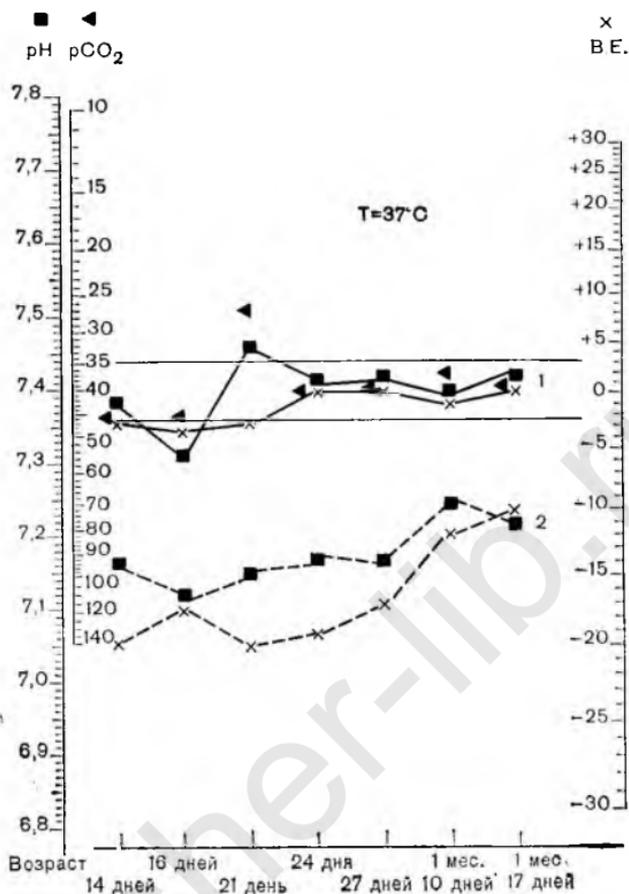


Рис. 17. Показатели КЩР в цельной крови (1) и в эритроцитах (2) у недоношенного ребенка в зависимости от возраста.

крови отмечался респираторный алкалоз (рН 7,46; рСО₂ 27; ВЕ —3), в эритроцитах имел место глубокий ацидоз (рН 7,15; ВЕ —20). Показатель рСО₂ имел одно и то же значение и для внеклеточной и для внутриклеточной жидкости. С возрастом по мере выздоровления у этого ребенка происходила постепенная нормализация КЩР и к 1 мес. 10 дням в эритроцитах и в цельной крови отмечались нормальные показатели.

Однако не во всех случаях компенсаторный алкалогический сдвиг в плазме в последующем приводит к нормализации КЩР. При истощении компенсаторных возможностей в цельной крови также возникал ацидоз, что

являлось неблагоприятным признаком. Так, из 10 больных с подобной динамикой показателей КЩР умерли 7.

Таким образом, КЩР у недоношенных детей характеризуется своеобразным полиморфизмом — от ацидоза до алкалоза. Характер этих нарушений может быть обусловлен многообразием клинических проявлений сепсиса, степенью зрелости организма недоношенного ребенка, его компенсаторными возможностями. При этом чрезвычайно важно учитывать тот факт, что изменения реакции среды могут протекать разнонаправленно в плазме и в эритроцитах. Все это необходимо учитывать при проведении корригирующей терапии.

АКТИВНОСТЬ ГИДРОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ В ЛЕЙКОЦИТАХ КРОВИ

Цитохимические показатели активности окислительно-восстановительных и гидролитических ферментов крови, характеризующие различные стороны внутриклеточного метаболизма, используются как вспомогательный критерий для определения степени тяжести и фазы патологического процесса. В наших наблюдениях цитохимические исследования лейкоцитов включали определение активности щелочной фосфатазы в нейтрофилах (ЩФН), кислой фосфатазы в нейтрофилах (КФН), кислой фосфатазы в лимфоцитах (КФЛ) у 150 недоношенных детей; из них у 40 выявлен местный гнойно-воспалительный процесс, у 90 — сепсис и 20 детей составили контрольную группу.

Для выявления активности гидролитических ферментов использовали метод азосочетания по Goldberg, Varca (1962) с подсчетом индекса активности по Karlow (1955).

У преждевременно родившихся детей, несмотря на отсутствие явных патологических сдвигов, обнаруживался высокий процент содержания фосфатазы положительных гранулоцитов (табл. 14). Как полагают Р. П. Нарцисов и И. А. Комиссарова (1969), такие сдвиги могут объясняться значительной задержкой химической дифференцировки, более глубоким химическим сдвигом влево, так как максимум активности кислой фосфатазы приходится на более раннюю стадию (миелоциты), чем щелочной фосфатазы (палочкоядерный и сегментоядерный гранулоцит). Поэтому данные вопросы при оценке

Активность ЩФН, КФН и КФЛ у здоровых недоношенных детей в зависимости от массы при рождении

Возраст при исследовании	n	Масса детей при рождении, г		
		до 1500 M±m±σ	n	1501–2500 M±m±σ
Активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах (ЩФН), ед.				
10–20 дней	10	73,0±5,6±17,8	10	76,0±4,7±15,2
21–30 »	10	66,0±5,8±18,5	10	51,0±6,1±19,5
2 мес	9	51,0±5,0±16,0	10	41,0±5,5±17,5
Активность кислой фосфатазы в нейтрофилах, %				
0–20 дней	6	30,0±6,4±15,7	6	28,0±9,0±24,0
11–30 »	9	25,0±5,0±15,2	7	40,0±11,3±30,0
22 мес	8	21,0±5,8±16,5	7	32,5±10,4±27,7
Активность кислой фосфатазы в лимфоцитах, %				
10–20 дней	6	73,5±2,0±4,7	6	87,3±1,0±2,4
21–30 »	9	60,9±4,6±13,8	8	69,3±5,0±14,0
2 мес	10	52,8±2,8±9,0	7	52,5±5,4±14,4

полученных результатов в динамике патологического процесса должны учитываться.

Бактериальная инфекция и воспалительный процесс местного характера в значительной степени могут способствовать повышению характера активности гидролитических ферментов в нейтрофилах (табл. 15, 16). Не исключено, что такая реакция организма является одним из проявлений мобилизации неспецифических защитных механизмов, обеспечивающих локализацию инфекционно-воспалительного процесса.

На участие в иммунологических реакциях гидролитических ферментов лейкоцитов имеется указание в работах ряда исследователей (И. Е. Терентьева и соавт., 1960; М. Г. Шубич, 1965; Н. И. Татишвили, Н. Д. Бакрадзе, 1966, и др.).

Таким образом, бактериальная инфекция местного характера способствует у недоношенных детей пролиферативным сдвигам миелоидной ткани, что обеспечивает выброс в периферическое русло более молодых функционально активных клеток. Это не сопровождается выраженной активацией ферментативных процессов в лимфоцитах. По-видимому, эти сдвиги наряду с другими факторами неспецифической защиты в определенных ус-

Таблица 15

Активность ЩФН, КФН и КФЛ у недоношенных детей с местным гнойно-воспалительным процессом в зависимости от массы при рождении

Период болезни	n	Масса детей при рождении, г		
		до 1500 M±m±σ	n	1501—2500 M±m±σ
Активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах (ЩФН)				
Разгар	15	138,4±8,8±28,0	25	136,2±4,7±24,7
Репарация	10	71,7±5,5±14,8	21	81,9±4,4±20,3
Выздоровление	6	57,6±6,0±14,6	23	59,3±3,6±18,8
Активность кислой фосфатазы в нейтрофилах (КФН)				
Разгар	7	65,7±7,9±21,0	7	52,8±5,8±15,5
Стихание	7	43,7±11,5±25,0	7	40,8±9,6±21,5
Выздоровление	6	19,6±5,9±14,6	6	32,6±9,8±24,0
Активность кислой фосфатазы в лимфоцитах (КФЛ)				
Разгар	15	74,5±3,9±15,2	7	84,4±4,6±12,2
Стихание	6	69,0±3,7±9,1	6	81,5±6,1±14,9
Выздоровление	6	54,0±3,5±8,6	6	69,3±2,2±5,5

Таблица 16

Содержание щелочной фосфатазы в нейтрофилах у недоношенных детей в зависимости от характера воспалительного процесса и их сочетания

Статистические обозначения	Омфалит		Конъюнктивит + катаральный омфалит	Катаральный омфалит + пневмония	Гнойный омфалит + пневмония
	гнойный	катаральный			
M±m ±σ	140±12,8 ±34,0	117±8,7 ±27,5	121±8,2 ±27,2	127±8,5 ±22,5	128±13,0 ±40,0

Таблица 17

Активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах в разные фазы септического процесса у недоношенных детей в зависимости от массы при рождении

Период болезни	n	Масса детей при рождении, г		
		до 1500 M±m±σ	n	1501—2500 M±m±σ
Разгар	36	131±5,2±28,4	47	132±4,1±24,7
Стихание	15	76±5,1±20,0	27	75,0±2,6±13,3
Репарация	19	73±6,1±27,0	26	72,6±4,1±21,2
Выздоровление	8	58±5,4±15,4	12	59,6±6,4±22,4

ловиях оказываются достаточными для локализации и в последующем ликвидации инфекционного процесса.

В период разгара септического процесса активность ЩФН по сравнению со здоровыми детьми (табл. 17) значительно повышается.

При стихании проявлений болезни этот показатель по сравнению с периодом разгара снижался и приближался к нормальному. Однако это снижение по сравнению со здоровыми детьми данной возрастной группы в дальнейшем шло медленно. Так, в период репарации септического процесса содержание ЩФН в среднем по сравнению со здоровыми детьми оставалось относительно высоким. Только перед выпиской содержание этого фермента у детей, перенесших тяжелый септический процесс, приближалось к показателям у здоровых детей в возрасте 2 мес.

Следовательно, нормализация ферментативных процессов в нейтрофилах задерживается примерно на 2 мес и более.

Таблица 18

Активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах у недоношенных детей, больных сепсисом, в зависимости от формы болезни и развития некоторых осложнений

Форма сепсиса и некоторые осложнения	n	Активность ЩФН $M \pm m \pm \sigma$
Септицемия	50	$141 \pm 5,9 \pm 30,0$
Септикопиемия	15	$148 \pm 7,8 \pm 28,5$
Менингит	6	$147 \pm 13,2 \pm 32,3$
Некротически-язвенное поражение кишечника	16	$177 \pm 12,2 \pm 37,1$
Перфорация язв, перитонит	6	$216 \pm 16,0 \pm 39,0$
Токсическое поражение печени	9	$78,6 \pm 7,2 \pm 21,5$

Из приведенных в табл. 18 данных следует, что активность ЩФН при септикопиемической форме болезни по сравнению с септицемической несколько выше, однако эта разница несущественна. Не выявлена значительная разница в зависимости от локализации пиемического очага. При развитии менингита в среднем активность ЩФН почти не отличается от таковой при развитии других пиемических очагов.

Высокое среднее значение активности ЩФН отмечено при грозном осложнении сепсиса у недоношенных де-

тей — некротически-язвенном энтероколите, а наивысшее — в первые дни перфорации язв кишечника (в пределах 190—252). В последующем, несмотря на прогрессивное ухудшение общего состояния на фоне развития гнойного перитонита, активность ЩФН имела тенденцию к снижению. Значительное снижение уровня фермента было отмечено при поражении печени на фоне выраженной желтухи ($78,6 \pm 7,2$).

Снижению ЩФН у недоношенных детей, больных сепсисом, способствует также наслоение вирусной инфекции (в среднем до $66,0 \pm 11$). После стихания острых проявлений болезни ЩФН относительно долгое время остается сниженной.

Следует подчеркнуть, что в тех случаях, когда антибиотики способствовали снижению проявлений септической интоксикации и улучшению общего состояния ребенка, мы отмечали значительное (статистически достоверное) снижение содержания ЩФН. При этом если эффективность антибиотика была непродолжительной, то снижение уровня ЩФН также носило временный характер. Подобная закономерность была особенно выражена при введении антибиотиков резерва, применяемых в особо тяжелых случаях (ампиокс, цепорин, ампициллин). Динамика содержания ЩФН у недоношенных детей, больных сепсисом, на фоне лечения антибиотиками резерва (ампиокс, цепорин) представлена в табл. 19.

Длительность курса лечения этими антибиотиками составляла 10—14 дней.

Таблица 19

Динамика изменений в нейтрофилах на фоне лечения антибиотиками резерва

п	Содержание ЩФН				
	до применения $M \pm m \pm \sigma$	п	на фоне лечения $M \pm m \pm \sigma$	п	к концу лечения $M \pm m \pm \sigma$
8	$139 \pm 12 \pm 34$	7	$81,8 \pm 7,5 \pm 19,9$	7	$118 \pm 6,0 \pm 13,3$

Заметное снижение активности ЩФН было отмечено также при кратковременном курсе лечения преднизолоном, которое проводили при развитии выраженного токсикоза и истощения функции коры надпочечников.

Одним из факторов, способствующих повышению

ЩФН при сепсисе у недоношенных, можно считать переливание крови. В период, когда септическая интоксикация исчезала, переливание крови выявляло тенденцию к повышению ЩФН.

Содержание кислой фосфатазы в нейтрофилах у детей, больных сепсисом, представлено в табл. 20.

Таблица 20

Активность кислой фосфатазы в нейтрофилах у детей, больных сепсисом, в зависимости от фазы болезни и массы при рождении

Период болезни	n	Масса при рождении, г	
		до 1500 M±m±σ	1501—2500 M±m±σ
Разгар	6	54,5±13,5±33	15 47,4±4,5±22,9
Репарация	6	49,2±6,6±16,1	13 45,6±8,0±29,0
Выздоровление	6	52,8±3,7±9,0	6 37,8±9,8±24,0

По сравнению с детьми контрольной группы активность КФН в острой фазе сепсиса значительно повышается, причем это повышение было несколько больше выражено у детей, родившихся с низкой массой, у них же отмечается относительно высокий уровень активности этого фермента в последующие периоды патологического процесса. У детей массой при рождении 1500—2500 г по мере стихания проявлений болезни выявлена тенденция к снижению активности КФН (табл. 21).

Таблица 21

Активность кислой фосфатазы в нейтрофилах у недоношенных детей, больных сепсисом, в зависимости от формы болезни и развития некоторых осложнений

Форма сепсиса и некоторые его осложнения	n	Активность КФН M±m±σ
Септицемия	19	59,3±5,9±25,7
Септикопиемия	7	51,0±12,0±32
Менингит	5	48,6±11,0±25
Некротически-язвенное поражение кишечника	16	70,0±6,6±26,6
Перфорация язв, перитонит	6	62,0±15,0±36,3
Токсическое поражение печени	7	52,2±11,4±30,0

Из табл. 21 следует, что статистически значимой разницы между средними величинами активности КФН в зависимости от формы болезни и наличия различных осложнений не выявлено. Это обусловлено, по всей вероятности, большей вариабельностью активности фермента. Значительные колебания содержания КФН в период патологического процесса нередко наблюдались у одного и того же ребенка. Несмотря на это, почти при всех осложнениях септического процесса можно было отметить в среднем значительное повышение активности этого фермента.

Анализ отдельных заболеваний показал, что высокое содержание КФН чаще отмечалось при некротически язвенном поражении кишечника. Самое высокое содержание КФН (100%) и ЩФН (195—220%) мы наблюдали при тяжелом течении некротически-язвенного энтероколита. Низкий уровень КФН можно наблюдать в периоде выздоровления от септического процесса. КФН резко падает перед смертью (до 0%).

Таким образом, определение КФН при сепсисе у недоношенных детей наряду с данными ЩФН могут указывать на тяжесть патологического процесса. Высокий уровень этого фермента в периоде репарации, возможно, связан с напряженностью миелопролиферации.

Активность КФЛ на фоне септического процесса отличалась относительной стабильностью. Данные, подтверждающие это, приведены в табл. 22.

Таблица 22

Активность кислой фосфатазы в лимфоцитах в динамике септического процесса у недоношенных детей в зависимости от их массы при рождении

Период болезни	n	Масса при рождении, г		
		до 1500 M ± m ± σ	n	1501—2500 M ± m ± σ
Разгар	15	77,0 ± 2,4 ± 9,5	36	79,0 ± 2,5 ± 13,2
Репарация	6	75,0 ± 1,6 ± 3,9	13	73,6 ± 2,7 ± 9,8
Выздоровление	6	74,3 ± 3,2 ± 7,8	10	54,0 ± 6,2 ± 19,8

Из табл. 22 следует, что активность КФЛ в острый период септического процесса очень мало отличается от данных, полученных у здоровых недоношенных детей соответствующих возрастных групп. Примерно такие же

результаты были получены у детей с местным гнойно-воспалительным заболеванием (выявленные различия в средних цифрах статистически недостоверны). В период стихания и репарации септического процесса содержание этого фермента у детей, родившихся с массой ниже 1500 г, остается значительно повышенным. Тенденция к задержке нормализации этого фермента была отмечена и у недоношенных детей с местным гнойно-воспалительным заболеванием.

У детей, родившихся с массой более 1500 г, содержание фермента в период выздоровления снижается до нормального уровня ($P < 0,01$).

Данные содержания КФЛ в зависимости от формы и осложнений болезни представлены в табл. 23.

Таблица 23

Активность кислой фосфатазы в лимфоцитах у недоношенных детей, больных сепсисом, в зависимости от формы болезни и развития некоторых осложнений

Форма сепсиса и некоторые его осложнения	n	Активность КФЛ $M \pm m \pm \sigma$
Септицемия	25	$71,2 \pm 2,3 \pm 12$
Септикопиемия	13	$75,7 \pm 3,4 \pm 12,5$
Менингит	5	$56,0 \pm 6,1 \pm 14,0$
Некротически-язвенное поражение кишечника	15	$67,4 \pm 2,6 \pm 10,3$
Перфорация язв и перитонит	6	$55,0 \pm 13,3 \pm 34$
Токсическое поражение печени	7	$67,5 \pm 5,7 \pm 15,1$

В периоде разгара болезни самое высокое содержание фермента было отмечено у детей с септикопиемией, а самое низкое — при развитии менингита и перфорации язв кишечника ($P < 0,01$).

Таким образом, цитохимические исследования активности щелочной и кислой фосфатазы в лейкоцитах периферической крови недоношенных детей, больных сепсисом, выявили ряд существенных сдвигов. Значительные изменения обнаружены в динамике активности щелочной фосфатазы в нейтрофилах. Уровень активности этого фермента в период разгара болезни значительно повышался. Дальнейшие изменения его находились в тесной связи с тяжестью и продолжительностью септической

интоксикации. Стихание проявлений болезни, репаративные процессы сопровождались снижением уровня активности фермента. Наиболее высокие значения показателя выявлялись при осложнениях сепсиса — некротически-язвенном энтероколите, а еще больше — в первые дни перфорации язв и развития перитонита. Дальнейшее ухудшение состояния детей в таких случаях сопровождалось снижением активности фермента. Наслоение на септический процесс респираторной вирусной инфекции также обуславливало снижение активности фермента.

Динамика изменений активности фермента при сепсисе и местных гнойных заболеваниях существенно не отличалась, за исключением того, что при местных гнойных заболеваниях активность фермента относительно быстро нормализовалась. При сепсисе этот процесс происходил более медленно, что отражало наличие патологических сдвигов, все еще сохранявшихся в организме недоношенного ребенка, перенесшего тяжелую септическую интоксикацию. Эти данные позволяют отметить, что повышение активности щелочной и кислой фосфатазы в нейтрофилах, являясь результатом миелопролиферативного процесса, представляет собой неспецифическую реакцию организма.

Факт повышения активности фермента приобретает большое значение, если это происходит при отсутствии конкретных проявлений какого-нибудь заболевания, а возможность его развития подозревается. При наличии стертых проявлений интоксикации и отсутствии заболевания местного характера повышенное значение активности щелочной фосфатазы в нейтрофилах может быть решающим в диагностике септицемии. Исследования, проводимые у недоношенных детей, больных местными гнойно-воспалительными заболеваниями, показали, что активность ЩФН у них в большинстве случаев повышается в начале разгара болезни на относительно короткое время, в то время как при генерализации инфекции процесс снижения активности фермента происходит медленно. В связи с этим необходимы повторные цитохимические исследования в динамике заболевания.

Наши исследования показали, что дальнейшее повышение активности щелочной фосфатазы на фоне септического процесса может наблюдаться не только при развитии тяжелых осложнений (некротически-язвенном поражении кишечника и перфорации язв), но и при

обострении септической интоксикации на фоне снижения эффективности лечения антибиотиками, переливания крови и др. Причинами снижения активности фермента в гранулоцитах могут быть наслоение респираторной вирусной инфекции и уменьшение септической интоксикации под влиянием лечения.

Приведенные данные показывают, что полученные результаты цитохимических исследований должны оцениваться в зависимости от каждого конкретного случая. В свою очередь клиническая характеристика каждого септического процесса может быть в значительной степени уточнена с помощью этих исследований. Р. П. Нарциссов (1973) считает, что чтение цитохимического показателя должно производиться в клиническом контексте.

Таким образом, определение активности гидролитических ферментов может во многом помочь лечащему врачу в оценке общего состояния и определении тактики лечения тяжелобольного недоношенного ребенка. Наряду с другими показателями энзиматический статус существенным образом может отражать состояние реактивности защитных механизмов организма. Наибольшей информативностью обладает метод определения активности щелочной фосфатазы в нейтрофилах.

Глава 6. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Функциональное состояние коры надпочечников изучено нами у 52 недоношенных детей, больных сепсисом. В остром периоде септического процесса у всех детей определена экскреция с мочой 17-оксикортикостероидов (17-ОКС). Для выявления эффективности и разработки показания к применению гормональной терапии в остром периоде болезни исследования проводили до назначения гормона и на фоне гормонотерапии. Все анализы были проведены врачом Т. М. Гашковой в биохимической лаборатории Института педиатрии АМН СССР (зав. — проф. Ю. А. Юрков) в период с 1971 по 1973 г. Результаты анализов сравнивали с аналогичными данными, полученными при исследовании здоровых недоношенных детей сотрудниками клиники для недоношенных детей и лаборатории биохимии Института педиатрии АМН СССР (Л. Е. Пробатова, Е. Ч. Новикова, Ю. А. Юрков, Т. М. Гашкова, 1967).

Из обследованных детей 19 родились с массой до 1500 г (от 850 — до 1500 г), 33 — с массой от 1501 до 2200 г. У 11 детей септический процесс протекал на фоне тяжелой внутричерепной родовой травмы. У большинства из них (7 детей) определялись признаки внутричерепного кровоизлияния.

У 5 детей было диагностировано наличие некротически-язвенного энтероколита, у 3 из них с последующей перфорацией язв.

У 27 детей септический процесс носил острое, у 15 — подострое и у 10 — затяжное течение. Умерли 8 детей. Большинство исследований проведено в остром периоде болезни. Только у 11 детей проявления сепсиса развились в конце 2-й и начале 3-й недели жизни, в связи с чем исследования у них проводили в этом возрасте.

Среднее содержание 17-ОКС в моче здоровых недоношенных детей до и после введения АКТГ, по данным Л. Е. Пробатовой и соавт. (1968), представлено в табл. 24.

Таблица 24

Среднее содержание 17-ОКС в моче здоровых недоношенных детей до и после введения АКТГ (по данным Л. Е. Пробатовой, Е. Ч. Новиковой, Ю. А. Юркова, Т. М. Гашковой, 1967)

Фракции 17-ОКС	Число детей	Число исследований	До введения АКТГ в среднем мг/кг $M \pm m$	После введения АКТГ, в среднем мг/кг $M \pm m$
Суммарные	10	24	$0,107 \pm 0,012$	$0,201 \pm 0,008$
Связанные с глюконовой кислотой	10	24	$0,034 \pm 0,011$	$0,160 \pm 0,012$
Свободные	10	24	$0,023 \pm 0,006$	$0,041 \pm 0,007$

Сравнивая данные суммарных групп для здоровых детей со сводными данными о выделении общих 17-ОКС у больных недоношенных детей, можно отметить у последних более высокое значение показателей ($0,178 \pm 0,014$ против $0,107 \pm 0,012$, $P < 0,001$).

В периоде разгара сепсиса выделение 17-ОКС в суточной моче увеличивается у всех детей независимо от их массы при рождении.

Однако следует отметить, что по сравнению со здоровыми детьми увеличение экскреции 17-ОКС у детей, родившихся с массой более 1500 г, значительное ($P < 0,01$), чем у детей, родившихся с массой ниже 1500 г ($P < 0,05$).

После введения АКТГ в суммарной группе и в группах, составленных в зависимости от массы при рождении, выделение 17-ОКС в моче значительно увеличивается.

Обращает на себя внимание тот факт, что разница в показателях у детей, родившихся с массой до 1500 г, после введения АКТГ достигает высокой степени ($P < 0,001$). У детей с массой при рождении более 1500 после нагрузки АКТГ соотношение свободных и связанных фракций 17-ОКС в моче почти не меняется, а у глубоко недоношенных детей увеличение свободных фракций по

отношению к исходным данным достигает значительных величин ($P < 0,01$).

Анализ отдельных случаев показывает, что указанные выше сдвиги не являются типичными для всех обследованных. Полученные нами данные у 11 детей из общей группы представлены в табл. 25.

Таблица 25
Экскреция 17-ОКС с мочой у недоношенных с исходным высоким уровнем гормона

Фракции 17-ОКС	Экскреция 17-ОКС с мочой, мг/кг в сутки	
	до введения АКТГ	после введения АКТГ
	$M \pm m \pm \sigma$	$M \pm m \pm \sigma$
Суммарные	$0,279 \pm 0,03 \pm 0,12$	$0,167 \pm 0,019 \pm 0,06$
Связанные с глюкуроновой кислотой	$0,224 \pm 0,06 \pm 0,01$	$0,112 \pm 0,015 \pm 0,04$
Свободные	$0,055 \pm 0,007 \pm 0,02$	$0,055 \pm 0,011 \pm 0,03$

Из табл. 25 следует, что отличительным от данных общей группы является более высокий исходный уровень экскреции 17-ОКС с мочой (больше, чем в 2 раза) ($P < 0,01$). Выявленное различие обусловлено в основном за счет связанной фракции. После стимуляции с АКТГ получен противоположный эффект — выделение гормонов значительно уменьшалось ($P < 0,001$). Такое явление мы наблюдали у детей с очень тяжелым течением заболевания.

Считаем важным подчеркнуть, что именно у этих детей развивались самые тяжелые осложнения сепсиса: некротически-язвенный энтероколит, пиелитические очаги, геморрагический синдром. В то же время летального исхода среди этой группы детей не было.

В периоде разгара сепсиса у другой группы, состоящей из 12 детей, экскреция 17-ОКС с мочой была немного выше, чем у здоровых недоношенных детей. Уровень суммарных 17-ОКС в моче у этих детей колебался в пределах от 0,022 до 0,091 и в среднем составлял $0,060 \pm 0,004$ мг/кг ($\delta \pm 0,019$). Содержание фракции, связанной с глюкуроновой кислотой, в среднем равнялось $0,031 \pm 0,003$ ($\pm 0,015$), а свободной $0,029 \pm 0,003$ ($\delta \pm 0,014$). Обращает на себя внимание тот факт, что 5 детей из 12 были из двоен, 5 детей родились в тяжелой синей асфик-

сии, 3 ребенка извлечены путем кесарева сечения. За исключением 3 детей у остальных сепсис протекал очень тяжело и у 4 закончился летально. У 9 детей септический процесс в начальном периоде протекал стерто; гнойный омфалит, гнойный конъюнктивит; дакриоцистит, несмотря на массивную антибиотикотерапию, сохранялись продолжительное время.

При повторных исследованиях оставался низкий уровень содержания гормонов. Реакция на введение АКТГ была слабой — содержание гормонов повышалось всего на 50—60%, и в среднем уровень суммарных 17-ОКС составлял $0,098 \text{ мг/кг} \pm 0,01$. У остальных 3 детей сепсис протекал относительно легко, проявления интоксикации купировались сравнительно быстро. Несмотря на исходное низкое содержание гормонов, введение АКТГ способствовало их повышению более чем в 2 раза ($0,166 \pm 0,05 \text{ мг/кг}$).

Анализ данных показал, что по отношению к детям, страдающим только сепсисом, в среднем наименьший уровень гормонов в моче обнаруживался у детей, сепсис у которых развился на фоне внутричерепной родовой травмы ($0,154 \pm 0,01 \text{ мг/кг}$), а наибольший — при осложнениях сепсиса некротически-язвенным энтероколитом.

В среднем уровень экскреции 17-ОКС у детей с некротически-язвенным энтероколитом ($0,365 \pm 0,04 \text{ мг/кг}$) превышал данные у здоровых более чем в 3 раза, а у детей суммарной группы — более чем в 2 раза ($P < 0,001$), но, по-видимому, этот уровень в данном случае явился предельным, так как в ответ на введение АКТГ дальнейшее повышение экскреции гормонов не происходило ($0,328 \pm 0,02 \text{ мг/кг}$).

В фазе репарации сепсиса значение данных о выделении гормонов с мочой равнялось $0,0157 \pm 0,017 \text{ мг/кг}$ (связанные $0,115 \pm 0,022 \text{ мг/кг}$; свободные $0,042 \pm 0,008 \text{ мг/кг}$), что по отношению к данным суммарной группы в периоде разгара болезни и здоровых недоношенных детей занимало промежуточное положение (меньше, чем у первых, и больше, чем у вторых). После введения АКТГ экскреция гормонов значительно увеличивалась и в среднем достигала до $0,226 \pm 0,02 \text{ мг/кг}$ (связанные — $0,143 \pm 0,019$, свободные — $0,078 \pm 0,01 \text{ мг/кг}$).

В период разгара септического процесса 10 детям, у которых при исследовании функции коры надпочечников были выявлены признаки истощения, назначено ле-

чение преднизолоном. Повторные исследования этим детям проводили на 6—8-й день лечения, причем было установлено, что гормонотерапия в значительной степени способствует улучшению функционального состояния этого органа (табл. 26).

Таблица 26

Экскреция 17-ОКС у недоношенных детей, больных сепсисом, до и во время лечения преднизолоном

Время проведения исследования	Статистические обозначения	Экскреция 17-ОКС с мочой, мг/кг в сутки					
		до введения АКТГ			после введения АКТГ		
		суммарные	свободные	связанные с глюкокуроновой кислотой	суммарные	свободные	связанные с глюкокуроновой кислотой
До назначения гормона	M	0,274	0,065	0,209	0,289	0,087	0,202
	± m	0,017	0,003	0,014	0,024	0,007	0,017
	± σ	0,058	0,013	0,045	0,07	0,024	0,055
На фоне лечения гормоном	M	0,231	0,107	0,124	0,489	0,181	0,308
	± m	0,03	0,006	0,02	0,028	0,013	0,014
	± σ	0,09	0,02	0,07	0,09	0,04	0,046

На фоне лечения гормоном экскреция 17-ОКС после введения АКТГ увеличилась более чем в 2 раза ($P < 0,05$), в то время как до назначения гормона такое увеличение почти отсутствовало.

В ряде случаев эффект, полученный от гормонотерапии, оказывался временным: после отмены препарата на введение АКТГ получали извращенную ответную реакцию либо она отсутствовала.

Таким образом, в большинстве случаев организм недоношенного ребенка на заболевание сепсисом отвечает повышенной выработкой гормонов коры надпочечников. До генерализации инфекционного процесса под влиянием комплекса воздействий в организме ребенка, по-видимому, происходят определенные адаптационные сдвиги, благодаря чему развитие сепсиса в большинстве случаев не способствует чрезмерному перенапряжению функции надпочечников. Это находит свое подтверждение в том, что в период разгара болезни пробы с АКТГ часто были положительными. При этом, как и следовало ожидать, разница в зависимости от степени недоношенности достигала значительной степени — потенциальные возможно-

сти надпочечников по выделению глюкокортикоидных гормонов в условиях септического процесса у глубоко недоношенных меньше, чем у детей, родившихся с более высокой массой.

Возникает сочетание неблагоприятных факторов. С одной стороны, функциональная возможность железы ограничена фактором недоношенности, с другой — развившийся сепсис вызывает повышение ее деятельности, что необходимо для мобилизации неспецифических защитных механизмов организма. Тем не менее нередко в этих случаях надпочечники, по-видимому, справляются с повышенными требованиями, о чем свидетельствует немалое число случаев благоприятного исхода сепсиса даже у глубоко недоношенных детей, не получавших гормональное лечение. При развитии осложнений сепсиса сдвиги показателей со стороны функции коры надпочечников могут быть очень быстрыми. Это выражается в значительном истощении и чрезмерном перенапряжении функции органов. Первый вариант в основном наблюдался у детей с тяжелым преморбидным фоном (дети, родившиеся в синей асфиксии, извлеченные путем кесарева сечения у тяжелобольных матерей). Септический процесс у детей со сниженной функцией надпочечников протекал стерто, часто с последующим развитием тяжелых осложнений. Летальность среди детей этой группы была самой высокой (из 9 детей умерли 4).

Перенапряжение функции железы, выражающееся в высоком содержании гормонов и максимальной мобилизации резервных возможностей органа, также встречается при тяжелом течении сепсиса с развитием различных осложнений. Однако при этом патологический процесс протекал относительно бурно, с выраженными проявлениями болезни.

Летальный исход среди детей этой группы не наблюдался. Повторные исследования не выявили признаков резкого истощения функции железы после ее напряженной деятельности.

Из всех патологических процессов, встречающихся при сепсисе у недоношенных детей, максимальное напряжение функции железы происходит при некротическом язвенном энтероколите. У детей, больных сепсисом и перенесших при рождении асфиксию, язвы в кишечнике возникали на фоне подавленной функции коры надпочечников.

При затяжном течении язвенного процесса, возможно, происходит адаптация организма к этим условиям. Так, исследования, проводимые в поздние сроки от начала язвенного процесса, выявили относительно низкую экскрецию гормонов при сохранении резервных сил коры надпочечников.

У детей с внутричерепной родовой травмой, больных сепсисом, можно отметить лишь тенденцию к снижению экскреции гормонов.

Из результатов собственных наблюдений следует, что само по себе заболевание сепсисом не является прямым показанием к назначению недоношенному ребенку лечения гормонами. Этот вопрос должен решаться сугубо индивидуально. Тяжелое, но вялое и затяжное течение процесса, что часто сопровождается различными осложнениями, является показанием к назначению преднизолона.

Как влияет применение гормона на течение и исход септического процесса, на его осложнение у детей, родившихся преждевременно? Зависит ли эффективность лечения гормоном от его продолжительности, от таких факторов, как степень недоношенности, возраст ребенка и др.? Мы стремились ответить на эти вопросы путем тщательного анализа результатов лечения сепсиса у недоношенных детей преднизолоном в комплексе с другими средствами. Результаты этих исследований представлены в главе, посвященной лечению сепсиса.

Глава 7. СОСТОЯНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ

Длительное время считали, что у новорожденных иммунологическая реактивность отсутствует. В настоящее время не подлежит сомнению тот факт, что даже плод при соответствующей ситуации (внутриутробное инфицирование, иммунологический конфликт) способен отвечать определенным уровнем синтеза специфических антител и иммуноглобулинов. Бесспорно и то, что способность к иммунологическому ответу не означает зрелости иммунной системы плода и новорожденного. Основную массу антител и иммуноглобулинов, обеспечивающих защиту организма в первые дни жизни, ребенок получает от матери. Гемохориальное строение плаценты человека обеспечивает не только переход материнских антител и мелкодисперсных иммуноглобулинов, но и способствует активному их синтезу (Brambell, 1958; Silverstein, Lukacs, 1962; Gitlin, 1963; Stiehm, Fudenberg, 1966; Kohler, Forr, 1966; Berg, Nilsson, 1969; Sterzl, 1971, и др.).

Иммунологический ответ, как специфический, так и неспецифический, связан с воздействием на организм чужеродных субстанций, прежде всего антигенной природы.

Сепсис у новорожденных детей является заболеванием, в течение которого в организм ребенка поступает большое количество различного рода антигенных раздражителей микробного, токсического и другого характера.

СОСТОЯНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА

Противостафилококковый антитоксин

Считается признанным, что накопление в крови противостафилококкового антитоксина является результатом специфического иммунологического ответа организ-

ма. Этому гуморальному фактору специфического иммунитета придается большое значение (Б. В. Воскресенский и соавт., 1961; Г. В. Выгодчиков, 1963).

Количество образующегося в организме антитоксина зависит от тяжести и продолжительности заболевания, токсинообразовательной активности микробов и способности организма реагировать на болезнь (Г. В. Выгодчиков, 1963). Антитоксины принадлежат к классу G иммуноглобулинов и поэтому являются показателями более зрелого иммунитета.

Мы изучили содержание сывороточного антитоксина у 35 недоношенных детей, больных сепсисом, и у 20 детей с местными гнойно-воспалительными заболеваниями методом гемолиза кроличьих эритроцитов по Г. В. Выгодчикову (1963) в модификации А. В. Машкова (микрометод). Полученные данные приведены в табл. 27, 28.

У детей, больных сепсисом, в разные периоды заболевания содержание стафилококкового антитоксина в сыворотке крови в среднем находилось на низком уровне. Только в разгаре заболевания можно было отметить появившуюся тенденцию к повышению. У детей с местными гнойно-воспалительными заболеваниями уровень антитоксина был также довольно низким. Однако, в отличие от детей, больных сепсисом, в период стихания болезни и особенно при выздоровлении этот показатель значительно повышался.

У глубоконедоношенных детей — с массой при рождении до 1500 г — в период разгара болезни в сыворотке крови антитоксин обнаруживался в значительно меньшем количестве, чем у детей, родившихся с более высоким весом ($P < 0,05$).

Отчетливой зависимости содержания противостафилококкового антитоксина от формы сепсиса (септикопиемия или септицемия), наличия осложнений (пневмония, некротически-язвенный энтероколит и др.) отметить не удалось. В то же время внутривенное введение антистафилококковой и нередко обычной нативной плазмы сопровождалось значительным подъемом содержания антитоксина в крови (до 1,5—2 АЕ).

Таким образом, противостафилококковый антитоксический иммунитет у недоношенных выражен очень слабо. Возникновение в организме инфекционного очага, по-видимому, в определенной степени стимулирует выработку антитоксина. Однако этот вопрос определенным образом

Таблица 27

Содержание противостафилококкового антитоксина у недоношенных детей, больных сепсисом и местными гнойно-воспалительными заболеваниями

Период болезни	При местных заболеваниях				При сепсисе				P
	число детей	число исследований	возраст в днях	$M \pm m \pm \sigma$	число детей	число исследований	возраст в днях	$M \pm m \pm \sigma$	
Предшествующий разгару болезни	—	—	—	—	20	20	12—18	$0,44 \pm 0,16 \pm 0,06$	—
Разгар болезни	20	25	12—25	$0,65 \pm 0,04 \pm 0,2$	35	65	18—35	$0,56 \pm 0,03 \pm 0,3$	$> 0,05$
Стихание проявлений болезни	20	26	26—35	$0,72 \pm 0,08 \pm 0,45$	27	27	36—45	$0,47 \pm 0,03 \pm 0,18$	$< 0,01$
Выздоровление	15	15	36—45	$1,1 \pm 0,1 \pm 0,43$	22	22	46—65	$0,41 \pm 0,01 \pm 0,06$	$< 0,001$

Таблица 28

Содержание противостафилококкового антитоксина у недоношенных детей, больных сепсисом, в зависимости от их массы при рождении

Период болезни	Масса детей при рождении, г						P
	до 1500			1501—2500			
	число детей	число исследований	$M \pm m \pm \sigma$	число детей	число исследований	$M \pm m \pm \sigma$	
Предшествующий разгару болезни	6	6	$0,37 \pm 0,04 \pm 0,12$	14	14	$0,46 \pm 0,039 \pm 0,14$	$> 0,05$
Разгар болезни	15	35	$0,48 \pm 0,033 \pm 0,21$	20	30	$0,63 \pm 0,064 \pm 0,35$	$< 0,05$
Стихание проявлений болезни	10	10	$0,36 \pm 0,05 \pm 0,16$	17	17	$0,49 \pm 0,03 \pm 0,13$	$> 0,05$
Выздоровление	7	7	$0,39 \pm 0,03 \pm 0,08$	15	15	$0,5 \pm 0,03 \pm 0,14$	$> 0,05$

зависит от степени зрелости организма ребенка к моменту рождения.

Существенное влияние на иммунологический ответ организма оказывает и возраст ребенка — чем он старше, тем выраженнее этот эффект. Так, на примере детей с местными гнойными заболеваниями мы убедились, что чем больше времени проходило от начала заболевания, тем выше был уровень антитоксина в крови, что обычно соответствовало возрасту 1—1½ мес.

У детей, больных сепсисом, подобного явления мы не наблюдали. В периоде выздоровления, несмотря на то, что возраст большинства детей равнялся 1½—2 мес, содержание противостафилококкового антитоксина не увеличивалось.

Следовательно, можно говорить, что после кратковременной стимуляции функции антитоксинообразования в организме недоношенного ребенка, перенесшего сепсис, либо подавляется, либо истощается.

Антитела к стафилококку

Размножение стафилококка в организме сопровождается выработкой антимикробных антител. Поскольку в отличие от антитоксина они могли принадлежать и к классу М-иммуноглобулинов, представляло интерес отдельно проследить за их накоплением. Антитела к стафилококку выявлялись реакцией непрямой пассивной гемагглютинации (РПГА). Среднегеометрический титр антител (М-геом) и доверительный интервал определяли методом пробитов по Ю. А. Урбаху (1967). Исследование проведено у 71 ребенка с сепсисом и у 42 детей с местными гнойно-воспалительными заболеваниями.

До развития септического процесса, когда у детей диагностировали только различные гнойно-воспалительные или воспалительные заболевания (омфалит, конъюнктивит, пневмония), противостафилококковые антитела были обнаружены только у 45% исследованных детей (табл. 29).

В процентном отношении в период разгара болезни наиболее часто РПГА была положительной при сепсисе (47,1% М-геом. 1:60; доверительный интервал 50÷75), чем при местных гнойно-воспалительных заболеваниях (28,6%). Однако М-геометрический титр антител при местных гнойно-воспалительных заболеваниях был зна-

Содержание противостафилококковых антител у недоношенных детей с местными гнойными заболеваниями и сепсисом

Заболевания	Период болезни	Число обследованных детей	Число произведенных исследований	Число исследований с отрицательной РПГА	Число исследований с положительной РПГА при титре								М-геом. титр (доверительный интервал)	
					1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280	для всех исследований	при положительной РПГА
Местные гнойные заболевания	Разгар	42	43	31			2	4	2	1	2	1	До 1:10	1:160
	Репарация	28	28	22			2	1	—	1	2	—	» 1:10	(115÷240)
	Выздоровление	28	28	22			2	1		1	2	—	» 1:10	
Сепсис	Период, предшествующий разгару	20	29	20		3	3	1	2				» 1:10	1:60
	Разгар	71	140	74	4	19	17	8	6	12			» 1:10	(50÷75)
	Репарация	52	71	46	6	4	6	4	1	4			» 1:10	1:45
	Выздоровление	27	30	27	1	—	—	2	—	—	—	—	» 1:10	(25+81)

чительно выше (М-геом 1:160, доверительный интервал 115÷240), чем при сенсисе.

Дети с массой при рождении менее 1500 г начинали синтезировать антитела к стафилококку в острой фазе болезни в возрасте старше 1 мес, тогда как более зрелые недоношенные дети (с массой при рождении более 1500 г) продуцировали антитела начиная уже с конца 2-й недели жизни.

У этой группы больных более высокие (более 1:140) титры антител выявлялись повторно и нередко имели тенденцию к повышению, что не было свойственно глубоко-недоношенным детям.

Из 27 детей, обследованных в периоде выздоровления (возраст старше 2½ мес), антитела к стафилококку были выявлены только у 3 детей.

Большое значение имеет вопрос о том, в каком возрасте заболевает ребенок. Наши наблюдения показали, что если недоношенные дети впервые заражаются и заболевают в возрасте старше 1½ мес, то в большинстве случаев они способны отвечать выраженным специфическим иммунным ответом. М-геометрический титр антител в периоде разгара болезни у этих детей был высоким (1:265).

Таким образом, низкая продукция антител к стафилококку при тяжелом септическом процессе у недоношенных детей, особенно с массой до 1500 г, обусловлена как факторами самой недоношенности, так и ранним возрастом ребенка. Развитие сепсиса в самом раннем возрасте в значительной степени подавляет процесс антителообразования.

И, наконец, следует отметить, что в период выздоровления случаи положительной РПГА были единичными. Это свидетельствует о том, что к периоду выздоровления антистафилококковые антитела быстро покидают кровяное русло.

Иммуноглобулины

Иммуноглобулины сыворотки крови определяли методом радиальной диффузии по Манчини у 35 недоношенных детей, больных сепсисом (из них 12 родились с массой до 1500 г и 23 — более 1500 г), у 24 больных местными гнойными заболеваниями и у 31 здорового недоношенного ребенка (табл. 30).

Содержание иммуноглобулинов у здоровых недоношенных детей в зависимости от их возраста

Класс иммуноглобулинов	Возраст детей	Число детей	Содержание иммуноглобулина, мг%	
			$M \pm m$	$\pm \sigma$
IgG	10 дней	16	$640 \pm 43,2$	$\pm 172,0$
IgM	10 »	16	$37,7 \pm 2,3$	$\pm 11,3$
IgA	10 »	16	$5,0 \pm 1,9$	$\pm 7,9$
IgG	20 »	24	$563,5 \pm 23,6$	$\pm 115,0$
IgM	20 »	24	$51,5 \pm 2,5$	$\pm 12,3$
IgA	20 »	24	$19,3 \pm 2,0$	$\pm 9,7$
IgG	30 »	31	$537,6 \pm 19,5$	$\pm 108,3$
IgM	30 »	31	$52,9 \pm 2,0$	$\pm 10,8$
IgA	30 »	31	$26,4 \pm 1,9$	$\pm 10,4$
IgG	1 мес 10 дней	23	$475,6 \pm 29,5$	$\pm 141,3$
IgM	1 » 10 »	23	$55,0 \pm 3,0$	$\pm 14,5$
IgA	1 » 10 »	23	$26,3 \pm 1,2$	$\pm 5,9$
IgG	1 » 20 »	19	$595,0 \pm 32,5$	$\pm 97,6$
IgM	1 » 20 »	19	$54,4 \pm 4,3$	$\pm 13,1$
IgA	1 » 20 »	19	$34,2 \pm 1,6$	$\pm 5,0$

В табл. 31 представлено содержание иммуноглобулинов у недоношенных детей в различные периоды местных гнойно-воспалительных заболеваний и септического процесса.

Существенных различий у детей с разной массой при рождении в динамике изменений содержания иммуноглобулинов не выявлено. Изменения в содержании иммуноглобулинов в ответ на местный инфекционный процесс и на генерализацию инфекции у недоношенных детей были почти одинаковыми. Однако степень выраженности при сепсисе значительно больше. Это, по-видимому, обусловлено мощностью антигенной стимуляции, имеющей место при генерализации инфекционного процесса.

При местных гнойно-воспалительных заболеваниях в периоде разгара болезни существенное значение приобретает повышение IgG и IgA (см. табл. 31). При стихании проявлений болезни уровень этих двух фракций существенно не отличается от аналогичных данных у здоровых недоношенных детей.

В период разгара септического процесса содержание всех трех классов иммуноглобулинов по сравнению с показателями у здоровых детей (возраст 1 мес) было зна-

Содержание иммуноглобулинов у недоношенных детей

Период болезни	Классы иммуноглобулинов, мг%									P		
	n	IgG			IgM			IgA			по отношению к здоровым детям	по отношению к детям с местными гнойно-воспалительными заболеваниями
		M	±m	±σ	M	±m	±σ	M	±m	±σ		
При местных гнойно-воспалительных заболеваниях												
Разгар	24	721,3	± 75,4	± 369,7	59,0	± 6,9	± 33,8	29,1	± 3,6	± 18,9	IgG < 0,05	—
Стихание проявлений болезни	18	657,3	± 107,0	± 302,8	53,5	± 10,2	± 30,2	21,2	± 5,9	± 16,8	IgM > 0,05	—
	Выздоровление	18	633,4	± 36,1	± 149,1	65,8	± 11,1	± 35,5	29,8	± 5,1	± 21,1	
При сепсисе												
Разгар	41	733,0	± 51,5	± 329,0	84,4	± 7,9	± 50,5	58,0	± 6,3	± 0,3	IgG < 0,001	> 0,05
Стихание проявлений болезни	22	427,4	± 27,5	± 129,6	48,6	± 4,3	± 20,4	40,3	± 6,6	± 17,2	IgM > 0,001	< 0,05
											IgA < 0,001	< 0,001
Выздоровление	13	368,3	± 39,0	± 140,9	45,0	± 5,8	± 20,9	33,1	± 4,6	± 16,7	IgG < 0,001	< 0,001
											IgM > 0,05	> 0,05
											IgA > 0,05	> 0,05

чительно повышено ($P < 0,001$). Значительное повышение IgA и IgM было отмечено и по отношению к больным с местными гнойно-воспалительными заболеваниями.

Заслуживает внимания тот факт, что повышение этих факторов иммунитета на фоне септического процесса носит кратковременный характер. В периоде проявления сепсиса и выздоровления все классы иммуноглобулинов снижаются в значительной степени. Относительно быстрое и значительное снижение иммуноглобулинов на фоне патологического процесса свидетельствует о быстрой истощаемости функции систем, обеспечивающих выброс в кровяное русло этих факторов иммунитета у недоношенных детей, больных сепсисом.

Таким образом, на основании изучения некоторых показателей специфического иммунитета установлено, что на заболевание микробной этиологии организм преждевременно родившихся детей отвечает выработкой факторов специфического иммунитета. Степень выраженности этого ответа, динамика изучаемых показателей в разные фазы болезни зависят от ряда факторов. На выработку антител к стафилококку прежде всего оказывают влияние степень недоношенности и возраст ребенка. Раннее развитие септического процесса в значительной степени подавляет функцию систем, обеспечивающих выброс в кровяное русло специфических антител. Почти аналогичные данные получены при исследовании противостафилококкового антитоксина. У детей с местными гнойно-воспалительными заболеваниями при стихании проявлений болезни и выздоровлении содержание в крови антитоксина продолжает повышаться, в то время как при сепсисе, наоборот, происходит его значительное снижение, что свидетельствует об истощении иммунной системы.

Динамика содержания иммуноглобулинов на фоне патологического процесса отражает общую реакцию организма. Если заболевание носит местный характер, то иммуноглобулины повышаются на кратковременный период и по мере улучшения состояния детей наблюдается их нормализация. Когда инфекционный процесс принимает септическое течение, иммунная система преждевременно родившегося ребенка отвечает максимальной мобилизацией своих ресурсов, о чем свидетельствует самое высокое содержание в сыворотке крови иммуноглобулинов в разгаре септического процесса. Однако такая реакция

Таблица 32

Содержание в крови пропердина, комплемента и фагоцитарная активность лейкоцитов у недоношенных детей, больных местными гнойно-воспалительными заболеваниями, в разные периоды болезни

Период болезни	Пропердин			Комплемент			Фагоцитарная активность лейкоцитов, %		
	п	$M \pm m \pm \sigma$	P по сравнению со здоровыми детьми	п	$M \pm m \pm \sigma$	P по сравнению со здоровыми детьми	п	$M \pm m \pm \sigma$	P по сравнению со здоровыми детьми
Разгар	20	$2,6 \pm 0,3 \pm 1,4$	$< 0,05$	20	$34,3 \pm 2,3 \pm 10,6$	$< 0,01$	20	$34,0 \pm 2,3 \pm 8,9$	$< 0,001$
Стихание проявлений болезни	20	$2,7 \pm 0,2 \pm 0,8$	$> 0,05$	20	$39,4 \pm 2,5 \pm 11,0$	—	18	$36,5 \pm 3,1 \pm 13,2$	$< 0,001$
Выздоровление	17	$3,2 \pm 0,4 \pm 1,2$	$< 0,05$	16	$32,0 \pm 5,1 \pm 16,2$	$> 0,05$	18	$34,3 \pm 4,3 \pm 12,2$	$< 0,001$

Таблица 33

Содержание пропердина, титр комплемента и фагоцитарная активность лейкоцитов у здоровых недоношенных детей (по данным Е. А. Лепарского, 1967)

Возраст детей при исследовании	Число детей	Пропердин $M \pm m \pm \sigma$	Число детей	Комплемент $M \pm m \pm \sigma$	Число детей	Фагоцитарная активность лейкоцитов, % $M \pm m \pm \sigma$
10 дней	51	$3,0 \pm 0,2 \pm 1,8$	47	$38 \pm 2,7 \pm 19$	28	$58 \pm 2,8 \pm 14,9$
20 »	55	$3,4 \pm 0,2 \pm 1,5$	46	$47 \pm 2,5 \pm 7$	35	$63 \pm 3,0 \pm 17,8$
1 мес	53	$3,0 \pm 0,2 \pm 1,6$	45	$39 \pm 2,3 \pm 16$	38	$63 \pm 2,0 \pm 12,9$
1 » 10 дней	36	$2,2 \pm 0,2 \pm 1,7$	31	$39 \pm 2,3 \pm 13$	25	$62 \pm 3,2 \pm 16,1$
1 » 20 »	23	$2,6 \pm 0,4 \pm 2,0$	20	$41 \pm 5,5 \pm 24$	19	$64 \pm 2,2 \pm 9,8$
2 »	16	$2,8 \pm 0,5 \pm 1,9$	16	$34 \pm 10,2 \pm 41$	21	$53 \pm 4,5 \pm 20,7$

кратковременна. Вслед за ней наступает отчетливое и быстрое снижение иммуноглобулинов.

Таким образом, при заболевании недоношенного ребенка сепсисом вслед за кратковременной стимуляцией происходит значительное подавление специфической иммунологической реактивности в период, когда происходит ее становление.

СОСТОЯНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ

У 96 детей, больных сепсисом, и у 20 детей с местными гнойно-воспалительными заболеваниями (табл. 32) исследовали содержание в крови пропердина, компонента, фагоцитарной активности лейкоцитов. Результаты исследования больных детей сравнивали с таковыми у здоровых недоношенных детей, полученными Е. А. Лепарским (1967) (табл. 33). При этом показатели, полученные в период разгара сепсиса, сравнивались с аналогичными показателями у здоровых детей в возрасте 20 дней; в период стихания проявлений болезни — с показателями у здоровых детей в возрасте 1 мес и в период выздоровления — с показателями у здоровых детей в возрасте 1 мес 20 дней.

Ниже мы приводим данные исследования отдельных показателей неспецифической реактивности у недоношенных детей в различные периоды заболевания сепсисом и в зависимости от формы заболевания (табл. 34—36).

Рассмотрев динамику содержания показателей неспецифического иммунитета при сепсисе у недоношенных детей и сравнив их с аналогичными данными, полученными у больных с местными гнойными заболеваниями и с нормальными величинами, можно отметить, что на фоне течения патологического процесса они претерпевали определенные изменения. Если провести сравнение полученных данных в разгаре септического процесса с исходными данными, то можно отметить значительные изменения. Содержание пропердина в острой фазе заболевания не превышало данных, полученных у здоровых детей. Однако если исходный показатель низкий (у глубоконедоношенных детей), то в разгаре болезни отмечалось его постепенное, но заметное повышение.

Септикопиемическая форма болезни также сопровождалась более отчетливым повышением уровня пропердина.

Таблица 34

Содержание пропердина в динамике септического процесса у недоношенных детей

Период болезни	Число обследованных детей	Число произведенных исследований	$M \pm m \pm \sigma$	Значение P	
				по отношению к показателям детей с местными гнойными заболеваниями	по отношению к показателям здоровых детей
Предшествующий разгару болезни	51	51	$2,6 \pm 0,35 \pm 1,8$	—	$> 0,05$
Разгар	85	281	$3,1 \pm 0,25 \pm 1,3$	$> 0,05$	—
Период репарации	60	66	$2,7 \pm 0,2 \pm 1,1$	—	—
Выздоровление	38	44	$2,8 \pm 0,28 \pm 1,5$	$> 0,05$	—

Таблица 35

Содержание пропердина в разные периоды септического процесса у недоношенных детей в зависимости от их массы при рождении

Период болезни	Масса при рождении, г					
	число обследованных детей	число произведенных исследований	до 1500	число обследованных детей	число произведенных исследований	1501—2500
			$M \pm m \pm \sigma$			$M \pm m \pm \sigma$
Период, предшествующий разгару болезни	18	18	$2,4 \pm 0,3 \pm 1,3$	33	33	$2,8 \pm 0,3 \pm 1,6$
Разгар: I исследование	36	50	$2,7 \pm 0,2 \pm 1,6$	44	58	$2,7 \pm 0,15 \pm 1,0$
	36	73	$3,7 \pm 0,3 \pm 1,2$	49	100	$3,1 \pm 0,15 \pm 1,5$
Репарации	23	26	$3,0 \pm 0,2 \pm 1,0$	37	40	$2,5 \pm 0,4 \pm 1,2$
Выздоровление	19	20	$3,0 \pm 0,35 \pm 1,6$	19	24	$2,8 \pm 0,3 \pm 1,5$

Таблица 36

Изменение фагоцитарной активности лейкоцитов у недоношенных детей, больных сепсисом, в зависимости от формы болезни

Период болезни	Септицемия			Септикопиемия			Значение Р
	число обследованных детей	число произведенных исследований	$M \pm m \pm$	число обследованных детей	число произведенных исследований	$M \pm m \pm$	
Предшествующий сепсису	24	24	$53,4 \pm 2,9 \pm 13,01$	6	6	$65,3 \pm 2,0 \pm 5,1$	$< 0,01$
	66	122	$47,2 \pm 1,85 \pm 20,2$	7	18	$63,1 \pm 3,3 \pm 14,01$	$< 0,001$
	10	10	$56,6 \pm 2,8 \pm 10,9$	5	5	$50,5 \pm 6,8 \pm 16,6$	$> 0,05$

Содержание компонента в разгаре септического процесса больше, чем у детей с местными гнойными заболеваниями, но не превышало нормальных величин. Септикопиемия сопровождалась значительным повышением содержания компонента.

Показатели фагоцитарной активности лейкоцитов (ФАЛ) были значительно выше у детей во все периоды септического процесса по сравнению с аналогичными показателями у недоношенных с местными гнойно-воспалительными заболеваниями. Но по сравнению с исходными данными после перехода инфекции в септическую фазу в среднем ФАЛ снижалась. В периоде выздоровления отмечалось ее небольшое повторное повышение. Только в этом периоде ФАЛ доходила до уровня показателей здоровых недоношенных детей.

Анализ отдельных заболеваний показывает, что только у небольшого числа детей показатели неспецифического иммунитета в разные фазы болезни находятся на достаточно высоком уровне. Септический процесс у таких детей протекает относительно легко и заканчивается выздоровлением. Септикопиемическую форму характеризуют высокие показатели неспецифической за-

щиты. В основном это касается детей, у которых менингеальные очаги развивались в возрасте 1½—2 мес и носили ограниченный характер. При развитии менингита высокие показатели неспецифического иммунитета определялись кратковременно.

Развитие некротически-язвенного энтероколита сопровождалось низким содержанием пропердина, сниженным фагоцитарной активностью лейкоцитов, относительно стабильным уровнем комплемента.

Сочетание сепсиса с внутричерепной родовой травмой существенно не отражалось на изучаемых показателях. Создалось впечатление, что при наличии внутричерепного кровоизлияния в мозг ответная реакция организма недоношенного ребенка на развитие септического процесса в виде повышения факторов неспецифической защиты запаздывала.

Таким образом, показатели неспецифической защиты у недоношенных детей с местными гнойными заболеваниями низкие. Переход инфекционного процесса в септическую фазу сопровождался их повышением. Это свидетельствует о мобилизации функции систем, обеспечивающих неспецифический иммунологический ответ организма. Однако следует учесть, что на фоне такого тяжелого патологического процесса, как сепсис, возможности организма недоношенного ребенка максимально обеспечить неспецифическую иммунологическую защиту ограничены. Доказательством является тот факт, что в большинстве случаев в острой фазе сепсиса содержание пропердина и комплемента не превышало аналогичных данных здоровых недоношенных детей, а фагоцитарная активность лейкоцитов оказывалась сниженной.

Подытоживая все вышесказанное, можно заключить, что значительное подавление специфической иммунологической реактивности в начальном периоде ее становления, ограниченность возможностей максимального обеспечения неспецифической защиты лежат в основе низкой общей иммунологической реактивности организма недоношенного ребенка на фоне септического процесса. Это в значительной степени обуславливает тяжелое течение болезни и высокую летальность.

Глава 8. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Лечение сепсиса должно быть ранним, комплексным, с учетом периода болезни и индивидуальных особенностей больного. При этом, исходя из представлений о патогенезе септического процесса, комплексная терапия должна проводиться в трех направлениях.

1. Воздействие на возбудителя.
2. Воздействие на макроорганизм (повышение защитных сил ребенка, коррекция обменных нарушений и симптоматическая терапия).
3. Санация первичного и метастатических гнойных очагов.

В периоде разгара септического процесса, как известно, характеризующегося бурным размножением микробов в организме ребенка, антибактериальная терапия занимает ведущее место. Еще до недавнего времени довольно действенным антимикробным оружием было комбинированное применение пенициллина и стрептомицина, которые выступают как синергисты. Однако в настоящее время устойчивость возбудителей к бензилпенициллину очень высока: по данным Е. И. Семеновой (1965), устойчивые формы составляют свыше 95%, а по данным Л. Г. Квасной и А. Д. Островского (1975), — 80,2%. Поэтому роль этого антибиотика в терапии сепсиса значительно уменьшилась.

Одной из важных причин образования устойчивых к пенициллину штаммов микробов является широкое распространение микроорганизмов, образующих фермент пенициллиназу.

Наибольшее практическое значение при этом имеют пенициллинообразующие стафилококки, которые, согласно данным, полученным в ряде стран, составляют до 80% всех штаммов среди возбудителей инфекционных процессов.

Безусловно, что теоретически верным является положение о том, что выбор антибиотика определяется показателями антибиотикограммы. Однако на практике зачастую антибиотики приходится назначать до получения результатов исследования на чувствительность микроба к ним. Это, во-первых, обусловлено интересами больного, ибо исход заболеваний во многом зависит от рано начатого лечения. Во-вторых, иногда не удается выделить возбудителя болезни. Наконец, далеко не всегда бактериологические данные, полученные при определении чувствительности микробов *in vitro*, находят подтверждение *in vivo*. Именно поэтому целесообразно, не дожидаясь результатов антибиотикограммы, назначение одного или сразу двух антибиотиков широкого спектра действия. При этом наибольший терапевтический эффект можно получить при применении новых, мало употребляемых антибиотиков, так называемых антибиотиков резерва. К таким препаратам относятся полусинтетические пенициллины. Они сохраняют основные достоинства бензилпенициллина (бактерицидность, низкий уровень токсичности) и вместе с тем обладают дополнительными свойствами, среди которых в первую очередь следует назвать устойчивость к пенициллиназе. Это метициллин, ампициллин, оксациллин, пентрексил и др.

Наблюдения показывают, что антибиотикотерапия в периоде разгара сепсиса у недоношенных детей должна проводиться без перерыва, до наступления стойкого клинического улучшения в состоянии ребенка. Прекращение лечения антибиотиками при уменьшении проявлений септической интоксикации и относительной стабилизации общего состояния детей может привести к значительному ухудшению течения болезни, появлению различных осложнений.

Отмена лечения антибиотиками недоношенных детей, больных сепсисом, определяется стойкостью таких положительных симптомов, как отсутствие вялости, появление двигательной активности, прекращение срыгивания, наличие активного сосания, непрерывный тип нарастания массы тела, исчезновение серой окраски кожных покровов, лейкоцитоза, нейтрофилеза, токсической зернистости нейтрофилов, снижение активности ЩФН, уменьшение проявлений анемии, полное отсутствие воспалительных изменений со стороны пупка и пупочных сосудов, легких, слизистых оболочек, уха и пр. Даже

при соблюдении этих условий появление признаков ухудшения состояния ребенка после отмены антибиотиков должно настораживать в отношении возможного обострения септического процесса

В ряде случаев в сочетании с антибиотиками практикуется назначение сульфаниламидных препаратов из расчета 0,2 г на 1 кг массы тела. У недоношенных детей длительность лечения этими препаратами не должна превышать 5—6 дней, поскольку эти средства могут усиливать гипоксическое состояние путем связывания ферментных систем. В последнее время появились сульфаниламиды пролонгированного действия — сульфадиметоксин, мадрибон и др., суточная терапевтическая доза которых составляет всего 0,12 г на 1 кг массы тела.

Поскольку характер заболевания и длительное применение антибактериальных препаратов способствуют развитию дисбактериоза и кандидамикозов, рекомендуется совмещать применение указанных выше антибактериальных лекарств с нистатином или леворином. Другим средством, направленным на борьбу с дисбактериозом, является препарат мексаформ производства югославской фирмы «Плива»; 1 мл суспензии этого лекарства содержит 80 мг йодхлоргидроксихинолина (энтеро-септол) и 8 мг фенантролинхинона. Эти вещества, как показывают исследования зарубежных и отечественных авторов, а также наши исследования, весьма эффективны при явлениях дисбактериоза, причем, подавляя патогенную флору, они щадят обычных обитателей кишечного тракта и способствуют их росту. Опыт применения мексаформа в нашей клинике показал, что этот препарат не вызывает побочных явлений, хорошо переносится недоношенными детьми, в короткий срок saniрует кишечник от патогенных штаммов стафилококка и оказывает терапевтический эффект в комплексном лечении некротически-язвенного поражения кишечника при сепсисе. При этом курс лечения у септических больных целесообразно проводить в течение 1—2 нед в суточной дозе 5—10 капель на 1 кг массы тела. Непременным условием терапевтического успеха является раннее (при первом подозрении на сепсис) назначение препарата. В последнее время появились работы о положительном воздействии бифидумбактерина с этой же целью (В. И. Чистякова с соавт., 1975). Применение бифидумбактерина с профилактической целью значительно умень-

шает число больных с некротическим язвенным энтероколитом.

Мы очень редко и только вследствие крайней необходимости прибегали к стимулирующей терапии в остром периоде заболевания. У недоношенных детей стимулирующая терапия после очень кратковременного эффекта, как правило, сопровождается ухудшением общего состояния, истощением его иммунобиологических сил. Особенно это относится к трансфузиям крови и внутримышечному введению витамина В₁₂. Мы полагаем, что кровь в острой фазе септического процесса у преждевременно родившихся детей можно переливать только по жизненным показаниям, когда наступает резкая анемизация и уровень гемоглобина становится менее 40 ЕД, а количество эритроцитов — ниже 2 000 000.

Изучение влияния гемотрансфузий на течение септического процесса, проведенное нами у 100 детей, показало, что при переливании консервированной крови в острой фазе болезни большей частью (у $68,6 \pm 7\%$) происходит обострение или усиление проявлений септической интоксикации. При этом нередко может обостриться также течение таких осложнений, как некротически-язвенный энтероколит, пневмония, парапроктит, отит и др. Возможен и летальный исход. Улучшение общего состояния в результате переливания крови в остром периоде заболевания отмечено у $19,6 \pm 6\%$ детей, у $11,8 \pm 5\%$ детей состояние не изменилось. При проведении гемотрансфузий в период стихания проявлений болезни, когда септическая интоксикация отсутствовала, состояние детей (у $77,6 \pm 6\%$) быстро улучшалось.

По данным Т. В. Голосовой и соавт. (1972), значительному улучшению общего состояния детей, увеличению уровня специфических антител, повышению показателей неспецифического иммунитета способствует прямое переливание крови от донора, иммунизированного стафилококковым анатоксином.

В лечении сепсиса у недоношенных детей большая роль отводится введению плазмы. Этот препарат способствует поддержанию иммунных сил и снятию токсикоза. Плазму вводят внутривенно из расчета 5—7 мл на 1 кг массы тела, но не более 10 мл. Следует подчеркнуть, что объем жидкости, превышающей 10 мл, при струйном введении представляет большую нагрузку на сердечно-сосудистую систему преждевременно родившихся детей.

Именно поэтому и 20% раствор глюкозы, который широко применяют при септических токсикозах у недоношенных, рассчитывают по 5—7 мл на 1 кг массы тела. Из других дезинтоксикационных средств используют полиглюкин и гемодез.

Наши данные о применении антистафилококковой плазмы и антистафилококкового гамма-глобулина (гипериммунный) совпадают с данными наблюдений В. А. Таболина с соавт. (1970), которые отмечают высокую эффективность антистафилококковой плазмы в ранние сроки заболевания. Дозируют антистафилококковую плазму по 5—8 мл/кг, вводя не менее 3 раз с двухдневными интервалами.

Применение стафилококкового анатоксина у недоношенных детей, больных сепсисом, не дало видимого эффекта. Это может быть объяснено тем, что выработка специфических антител начинается в срок, соответствующий периоду разгара сепсиса, и значительно подавляется самим патологическим процессом. Дополнительная стимуляции при этом (в частности, введение анатоксина) не приводит к желаемым результатам. Л. Г. Квасная и А. Д. Островский (1975) также установили, что применение анатоксина менее эффективно у новорожденных и дает положительные результаты у больных более старшего возраста.

Применение негипериммунного гамма-глобулина при сепсисе у недоношенных детей не оказывало существенного влияния на течение и исход патологического процесса.

Исследованиями последних лет доказано выраженное нарушение обменных процессов в организме новорожденных недоношенных при сепсисе, особенно в острый период болезни. Поэтому коррекции обменных нарушений необходимо придавать большое значение.

Мы уже отмечали, что при сепсисе у недоношенных чаще всего развивается декомпенсированный метаболический ацидоз. Назначение корригирующей терапии в таких случаях должно быть строго индивидуально. Дело в том, что при сепсисе, как показано исследованиями сотрудницы нашей клиники Г. В. Яцык, протекающем с явлениями нейротоксического синдрома, содержание натрия в крови увеличивается до 165—170 ммоль/л. В подобной ситуации применение широко распространенного раствора бикарбоната натрия противопоказано,

так как может привести к ухудшению состояния ребенка, вплоть до развития судорог. Поэтому в таких случаях целесообразно проводить коррекцию более мягкими средствами: глутаминовой кислотой, кокарбоксилазой, действие которых, правда, проявляется медленнее.

При тяжелом септическом процессе, протекающем с выраженными диспептическими расстройствами, может развиваться калиопенический синдром (концентрация калия в крови снижается до 2,7 ммоль/л). Недостаток калия приводит к изменению деятельности вегетативной нервной системы. У детей появляются тахикардия, расширение границ сердца, срыгивание или рвота, вздутие живота, развивается паралитический илеус. Назначение ацетата калия в виде 0,5% раствора по 15 мл в сутки (0,07—0,1 г на 1 кг массы тела) заметно улучшает общее состояние детей (уменьшает метеоризм, нормализует сердечную деятельность).

Нередко при сепсисе у недоношенных имеет место нарушение водно-минерального обмена, сопровождающееся дегидратацией. Регидратацию следует проводить с учетом трех возможных типов дегидратации: изотонического, гипотонического и гипертонического. В первом случае рекомендуется внутривенно капельное введение смеси, состоящей из раствора Рингера и 5% раствора глюкозы в соотношении 1:1 из расчета 30 мл на 1 кг массы в течение 3—4 ч капельно. При гипотонической дегидратации эти растворы вводят в соотношении 3:2, при гипертонической дегидратации — 1:3. При явлениях угнетения дыхания и сердечной деятельности назначают обычно подкожные инъекции кордиамина по 0,1 мл 2—3 раза в день (в зависимости от состояния ребенка). Кордиамин можно назначать внутрь по 2—3 капли в день. При выраженной сердечной недостаточности назначают сердечные гликозиды (коргликон, дигоксин и др.)

Очень важно с первых дней болезни вводить в организм достаточное количество витаминов: аскорбиновую кислоту, тиамин, рибофлавин. При геморрагическом синдроме назначают викасол в течение 3 дней и витамин Р в течение 10 дней. По тем же показаниям применяют внутрь 5% раствор хлорида кальция по 1 чайной ложке 3 раза в день.

Особо следует остановиться на применении кортикостероидов у недоношенных детей, страдающих сепсисом. Этот вопрос пока остается наименее разработанным. Под

нашим наблюдением находилось 102 недоношенных ребенка, больных сепсисом, которые получали преднизолон. Среди них было 60 детей с массой при рождении до 1500 г.

Показанием к назначению лечения кортикостероидами служило нарастание интоксикации при остром течении болезни, нередко (у $\frac{1}{3}$ больных) развившееся вследствие присоединения пневмонии, затяжное течение сепсиса, при котором преднизолон назначали с целью заместительной терапии; обострение пневмонии или других интеркуррентных заболеваний в дистрофическом периоде или в периоде репарации. Преднизолон назначали из расчета 1 мг на 1 кг массы в сутки. У 72 детей лечение гормоном проводили в течение 5—10 дней (включая дни снижения дозы препарата), у 30 детей — от 11 до 20 дней. Терапию гормонами проводили в комплексе с антибиотиками, витаминами С, В₁, ацетатом калия, внутривенными введениями 10% раствора глюкозы, плазмы, веществ, поддерживающих деятельность сердечно-сосудистой системы, и другими симптоматическими средствами. Применение гормонов у 10 детей сочетали с переливанием крови, а у 12 с внутримышечным введением гамма-глобулина.

Трудно судить о том, под влиянием каких из этих средств происходят сдвиги в состоянии ребенка. Однако тщательность наблюдения, назначение отдельных препаратов в разные сроки, стабильность фона лечения каким-либо препаратом, характер сдвигов и др. помогают с большой убедительностью оценить полученные результаты.

Оценка существенности различий полученных результатов проведена с помощью статистического метода обработки качественных показателей, предложенного В. С. Генесом (1967). Использована составленная В. С. Генесом таблица частоты выявления в процентах (Р), их ошибки (Рm) и параметрический критерий (t).

Данные об изменении общего состояния детей в зависимости от продолжительности лечения гормонами представлены в табл. 37.

Улучшение в общем состоянии наступило у 49 больных. Была выявлена определенная зависимость эффективности лечения гормонами от возраста детей. Наилучшие результаты получены у детей старше 1 мес (табл. 38).

Таблица 37

Изменение общего состояния недоношенных детей, больных сепсисом, на фоне лечения гормоном, в зависимости от массы тела при рождении и продолжительности лечения

Масса тела при рождении, г	Продолжительность лечения гормоном	Число детей	Общее состояние детей		
			улучшилось	без изменения $P \pm P_m$	ухудшилось
До 1500	5—10 дней	43	46,5 ± 8	23,3 ± 6	30,2 ± 7
	11—20 »	17	11,8 ± 8	41,2 ± 12	47,0 ± 12
свыше 1500	5—10 »	29	55,2 ± 9	20,7 ± 8	24,1 ± 8
	11—20 »	13	84,6 ± 10	15,4 ± 10	—

Таблица 38

Изменение общего состояния недоношенных детей, больных сепсисом, на фоне лечения гормонами в зависимости от возраста ребенка при назначении препарата

Масса тела при рождении	Возраст при назначении гормонов	Число детей	Общее состояние детей		
			улучшилось	без изменения $P \pm P_m$	ухудшилось
До 1500 г	До 1 мес	34	23,5 ± 7	35,3 ± 8	41,2 ± 9
	Старше 1 мес	26	53,9 ± 10	19,2 ± 8	26,9 ± 9
Свыше 1500 г	До 1 мес	28	53,6 ± 10	25,0 ± 8	21,4 ± 8
	Старше 1 мес	14	85,6 ± 10	7,2 ± 7	7,2 ± 7

Применение гормонов в периоде разгара сепсиса приводило к резкому уменьшению общей интоксикации: исчезали адинамия, урежались или полностью прекращались срыгивания, нарастала масса тела. Наибольший эффект гормонотерапии был отмечен у детей с пневмонией, особенно при назначении лечения с первых дней поражения легких.

Наиболее выраженный эффект от гормонотерапии при сепсисе был получен в случаях, когда лечение назначали в периоде репарации в связи с обострением или наложением пневмонии.

В процессе лечения преднизолоном или вскоре после его отмены у 21 ребенка ($20,6 \pm 4\%$) выявились клинические признаки некротически-язвенного поражения ки-

шечника, а еще у 31 ребенка ($30,4 \pm 5\%$) после начала приема препарата появились гнойные осложнения. Частота этих осложнений в зависимости от продолжительности лечения и возраста детей при лечении гормонами представлена в табл. 39.

Таблица 39

Частота язвенно-некротического энтероколита и гнойных поражений, появившихся на фоне лечения преднизолоном, в зависимости от продолжительности лечения

Масса тела при рождении	Продолжительность лечения, дни	Число детей	Частота некротически-язвенного поражения кишечника	Частота гнойных поражений
			$P \pm Pm$	
До 1500 г	5—10	43	$21,0 \pm 6$	$37,3 \pm 7$
	11—20	17	$29,5 \pm 11$	$17,7 \pm 10$
Свыше 1500 г	5—10	29	$13,8 \pm 7$	$20,7 \pm 8$
	11—20	13	$23,1 \pm 12$	$46,2 \pm 14$

Частота выявления язвенного поражения кишечника при лечении гормонами не превышает частоты этих осложнений у детей, больных сепсисом, но не получавших гормоны ($37,4\%$). Тем не менее мы отметили более высокую тенденцию частоты развития язв при гормонотерапии длительностью свыше 10 дней.

Частота гнойных очагов, развившихся на фоне лечения преднизолоном, также не превышала таковую у детей, которым гормонотерапия не проводилась (соответственно $30,4$ и $31,9\%$).

Появление геморрагического синдрома или усиление его проявлений на фоне лечения гормонами имело место у 10 детей, что не превышает частоты развития этого синдрома среди детей больных сепсисом, не получавших лечения гормонами.

Зависимость развития или усиления проявлений геморрагического синдрома от массы детей при рождении и продолжительности гормонотерапии не установлена.

В период лечения гормонами состояние у 28 детей продолжало ухудшаться, а у 25 почти не изменилось (52%). 20 детей в последующем выздоровели, а у 33 наступил летальный исход. Из общего числа детей, получавших лечение гормонами, летальность составляла $32,4\%$.

Дальнейшее ухудшение состояния при лечении гормонами и летальный исход в основном имели место у детей, септический процесс у которых развился на фоне внутричерепного кровоизлияния. Назначение этим детям преднизолона как в периоде разгара болезни, в дни прогрессирования септической интоксикации, так и в дни относительной стабилизации состояния, не дало положительного эффекта.

Наблюдения показывают, что в ряде случаев раннее назначение гормональных препаратов может затушевать начальные проявления генерализации инфекции, а также способствовать бессимптомному течению некротически-язвенного энтероколита.

Таким образом, кортикостероиды следует назначать очень осторожно, строго индивидуально, в случаях выраженного токсикоза, при клинических симптомах недостаточности надпочечников, при кровоизлиянии в них.

В терапию сепсиса у недоношенных детей необходимо включать антигистаминные препараты (димедрол, пипольфен, супрастин и др., при необходимости чередуя их каждые 8—10 дней).

В периоде репарации септического процесса воздействие на макроорганизм выдвигается на первое место. При выраженной анемии показаны трансфузии крови через 2 дня на третий, которые следует начинать с небольших доз — 2—3 мл на 1 кг массы тела, постепенно увеличивая до 5—8 мл. Стимулирующая терапия у недоношенных детей и в этот период должна проводиться строго индивидуально, очень осторожно, вследствие быстрой истощаемости функциональных сил их организма.

Важно подчеркнуть, что на всех стадиях сепсиса огромное внимание должно быть уделено рациональному вскармливанию и уходу.

При лечении гнойно-воспалительных очагов следует стремиться к полной санации их (широкий разрез с созданием условий для оттока, пункция). В комплексе терапии омфалитов и пневмонии неплохие результаты дает применение электрического поля УВЧ.

Большую трудность представляет лечение наиболее часто встречающегося осложнения стафилококкового сепсиса у недоношенных детей — некротически-язвенного энтероколита. Это осложнение возникает примерно у $\frac{1}{4}$ недоношенных, больных сепсисом. Если процесс заканчивается прободением язв и развитием перитонита, то

прогноз весьма пессимистичен. В последние годы в нашей клинике при первом подозрении на язвенное поражение кишечника в лечении наряду с уже упоминавшимся мексаформом вводится бальзам Шостаковского (поливинилбутиловый эфир) по $\frac{1}{2}$ чайной ложки 2 раза в день, облепиховое масло по одной чайной ложке 3 раза в день. Как известно, в терапевтических клиниках эти лекарства применяют при лечении язвенных поражений желудка и кишечника, используя их обволакивающее, противовоспалительное и бактериостатическое действие. На фоне такого лечения несколько уменьшилось количество случаев прободения язв кишечника.

ЛЕТАЛЬНОСТЬ

Летальность от сепсиса у недоношенных детей остается очень высокой. Среди наблюдавшихся больных в среднем она составляла 36,4%. Данные о летальности от сепсиса в зависимости от массы при рождении представлены в табл. 40. Самая высокая летальность отмечена среди глубоконедоношенных детей (56,5%).

Таблица 40

Летальность от сепсиса в зависимости от массы детей при рождении

Масса при рождении, г	Число больных	Из них умерли	Летальность, %
До 1000 (I группа)	39	22	56,5
От 1001 до 1500 (II группа)	150	65	43,3
От 1501 до 2000 (III группа)	154	40	26,0
От 2001 до 2500 (IV группа)	47	15	32,0
Всего	390	142	36,4

Во II группе летальность по сравнению с I была на 13,2% ниже, а в III группе — более чем на 30% ниже. Следовательно, чем больше масса ребенка при рождении, чем меньше степень недоношенности, тем ниже летальность от сепсиса. В то же время летальность в IV группе детей составила 32%, что на 6% больше, чем в III группе. У этой группы детей имели место серьезные отяг-

чающие обстоятельства, внутриутробное инфицирование (3 детей родились у матерей с эндометритом). Сепсис у них протекал тяжело, с такими осложнениями, как гнойный менингит, перитонит, нефрит и др. У 3 детей имелись множественные врожденные уродства (врожденный порок сердца, киста почки, гидронефроз). У одного ребенка сепсис, наслонившийся на кровоизлияние в спинномозговой канал, осложнился гнойным менингитом. У 2 детей септический процесс развился на фоне гемолитической болезни новорожденных. У 10 из 15 умерших обнаружены проявления внутричерепной родовой травмы.

Отчетливой зависимости летальности от возраста к моменту заболевания отметить не удалось. Исключения составляли дети, родившиеся с массой до 1000 г. Чем раньше они заболевали сепсисом, тем выше была летальность. Наибольшая летальность отмечена в группе детей, у которых сепсис протекал на фоне внутричерепной родовой травмы (табл. 41).

Таблица 41

**Летальность от сепсиса в зависимости от наличия
внутричерепной родовой травмы**

Группа детей в зависимости от массы при рож- дении	Общее число де- тей, больных сеп- сисом	Из них умерли		Число детей без травмы (из об- щего числа)	Из них умерли		Число детей с травмой (из об- щего числа)	Из них умерли	
		абс.	%		абс.	%		абс.	%
I	39	22	56,5	15	5	33,3	24	17	70,8
II	150	65	43,3	79	22	29,1	71	43	60,5
III	154	40	26,0	88	10	11,4	66	30	45,4
IV	47	15	32,0	33	5	15,1	14	10	71,4
Всего	390	142	36,4	215	42	19,5	175	100	57,2

Как уже было указано, у этих же детей в большем проценте случаев наблюдались тяжелые осложнения сепсиса: некротически-язвенный энтероколит с последующей перфорацией язв, гнойный менингит и др.

Развитие сепсиса на фоне тяжелой внутричерепной родовой травмы у недоношенных детей нередко приводит к различным осложнениям и обуславливает высокую летальность — 57,2%. Среди недоношенных детей, больных сепсисом без выраженных проявлений внутричереп-

ной родовой травмы, летальность была значительно ниже — 19,5%. Таким образом, можно отметить, что высокая летальность при сепсисе у преждевременно родившихся в основном обуславливается не только степенью незрелости организма ребенка, но и частым сочетанием этого заболевания с внутричерепной родовой травмой.

Из числа детей, умерших от тяжелого септического процесса и его осложнений, у 15 на вскрытии был обнаружен некротически-язвенный энтероколит без проявлений перитонита. В этих случаях часть язв оказалась зарубцевавшейся, свежие элементы были мелкими и неглубокими. Следует отметить, что при жизни у этих детей, а также из числа детей, выздоровевших от сепсиса и некротически-язвенного энтероколита, в периоде разгара болезни нередко наблюдались изменения со стороны желудочно-кишечного тракта, дающие основание думать о возможности развития перитонита. Отмечались резкое вздутие живота, срыгивания с примесью желчи, а иногда и кишечным содержимым, резкое ослабление перистальтики кишечника, отсутствие стула и выделение газа, усиление одышки и др. В таких случаях тщательное наблюдение за ребенком и лабораторные исследования позволяют исключить наличие перитонита. Перитонит, развившийся вследствие перфорации кишечника и на фоне язв без видимой перфорации, заканчивался летально. Операция, как правило, не приводила к желаемым результатам, дети погибали вскоре после нее.

Летальность от сепсиса, осложнившегося язвенным поражением кишечника, составляла 69,5%. Из этого числа 3 детей умерли в возрасте до 20 дней, 11 — до 1 мес, 42 — от 1 до 2 мес, 17 — от 2 до 4 мес жизни.

Летальность в группе детей с массой при рождении до 1500 г равнялась 75%, а с массой от 1501 до 2500 г — 56,7%.

В заключение еще раз необходимо подчеркнуть, что терапия сепсиса у недоношенных должна начинаться как можно раньше, быть комплексной и проводиться с учетом индивидуальных особенностей больного до нормализации картины крови и стойкого нарастания массы тела.

Глава 9. ПРОФИЛАКТИКА

Как уже было показано, инфицирование ребенка происходит во внутриутробном периоде, в процессе родового акта и после рождения. Поэтому профилактические мероприятия должны охватывать период беременности (антенатальная профилактика), период родов (интранатальная профилактика), а также период после рождения ребенка (постнатальная профилактика).

Профилактика в антенатальном периоде. В настоящее время хорошо известно, что острые и хронические инфекционные заболевания женщин во время беременности могут быть источником гнойно-воспалительных и септических заболеваний у новорожденных. Подтверждением сказанного служат врожденные пиодермия, пневмония и другие заболевания детей, матери которых во время беременности болели ангиной, гриппом и прочими заболеваниями. При инфекционных заболеваниях во время беременности в результате тяжелых деструктивных изменений в плаценте может иметь место проникновение инфекции в плод.

Нами отмечено, что при нефропатии и других осложнениях беременности, а также при экстрагенитальных заболеваниях беременных иммунологическая реактивность плода и новорожденного снижается. Поэтому профилактику гнойных заболеваний новорожденных следует начинать с самых ранних сроков беременности. Абсолютно необходимо раннее (в первые $1\frac{1}{2}$ —2 мес беременности) обращение будущих матерей в женскую консультацию. В санитарно-просветительной работе среди населения должно уделяться этому вопросу большое внимание. В женской консультации необходимо тщательное обследование женщины с целью выявления у них инфекционных заболеваний, а также патогенной вагинальной флоры

с тем, чтобы своевременно начать лечение. Исследование влагалищных мазков на гонорею и другую патогенную флору проводят при первом обращении беременной в женскую консультацию. Исследование крови проводят дважды: в первой и во второй половине беременности.

При патронаже беременных акушерка должна обращать внимание на бытовые условия беременной, ее контакт с инфекционными больными и больными с гнойными процессами и т. д.

Профилактика гнойно-септических заболеваний включает рациональное питание, достаточное пребывание на свежем воздухе, правильный режим дня, спокойную обстановку в семье, личную гигиену и контроль за состоянием здоровья женщины при регулярном посещении ею женской консультации (санация зубов и других очагов инфекции).

В последнее время в связи с тем что основным возбудителем гнойно-септических заболеваний является патогенный стафилококк, все большее применение находит метод иммунизации беременных стафилококковым анатоксином, который создает достаточно напряженный активный иммунитет у матери и, следовательно, пассивный иммунитет у новорожденного. Применяемый для этой цели очищенный адсорбированный стафилококковый анатоксин обеспечивает создание антитоксического и антибактериального иммунитета. Прививки делают во второй половине беременности троекратно. Первый раз препарат вводят в женской консультации на 35-й неделе беременности, второй — на 38—39-й неделе, третий — при выписке родильницы из родильного дома (не позднее 8-го дня).

В настоящее время доказано, что метод однократной вакцинации при поступлении рожениц в родильный дом (экспресс-метод) неэффективен.

Иммунизация беременных стафилококковым анатоксином приводит к снижению заболеваемости женщин маститами, а новорожденных — гнойными заболеваниями.

На основании большого числа наблюдений (А. И. Дмитриева и Б. В. Воскресенский, 1964; А. Д. Островский с соавт., 1965; Г. В. Выгодчиков, 1970; Л. Н. Владимирова, 1973) сделано заключение, что прививки анатоксина безвредны для матери и для ребенка. Однако проведение прививок среди медицинского персонала родильных домов показало, что прививки, снижая число гной-

ных заболеваний, не оказывают влияния на носительство патогенного стафилококка.

Профилактика в интранатальном периоде. При поступлении беременной в родильный дом особое внимание обращают на заболевания, перенесенные ею в последние недели и дни перед родами, — грипп, ангину, катары верхних дыхательных путей, кишечные инфекции, пиодермию, гонорейю, воспалительные заболевания органов и пр. У женщин, перенесших эти заболевания, клинические проявления их часто уже отсутствуют, однако сами женщины на неопределенный период остаются носителями или выделителями патогенных микробов. Поэтому при приеме рожениц в родильный дом необходимо тщательно расспросить их о перенесенных заболеваниях или недомоганиях, измерить температуру, тщательно осмотреть, а при необходимости взять мазки из влагалища на патогенную флору. При выявлении признаков инфицированности женщину направляют на роды во 2-е акушерское отделение, а за ребенком после его рождения устанавливают тщательное наблюдение.

Большое значение имеет рациональное ведение родов, назначение антибиотиков при длительном безводном периоде. Кроме того, необходимы правильная гигиеническая организация обслуживания женщин в момент родов, строгое соблюдение стерильности предметов ухода, белья, рук персонала и всего, что соприкасается с ребенком.

Профилактика гнойно-септических заболеваний после рождения ребенка. Основной принцип обслуживания новорожденных — асептика и антисептика и безупречная личная гигиена персонала. Работа в родильном отделении всегда должна проводиться в стерильных, повторно сменяемых (каждые 2 ч) в течение суток масках. Для каждого новорожденного имеется стерильный комплект белья, индивидуальный пакет со стерильными инструментами (ножницы, зажимы) и перевязочным материалом. Прежде чем приступить к работе в родильном отделении, акушерка принимает душ, переодевается и тщательно обрабатывает руки.

Приступая к приему новорожденного, врач и акушерка вновь тщательно обрабатывают руки. По данным Всесоюзного научно-исследовательского института дезинфекции и стерилизации Министерства здравоохранения СССР, из всех средств, применяемых для обработки рук,

наиболее эффективной является жидкость С-4. В ее состав входят муравьиная кислота, перекись водорода, вода и надмуравьиная кислота, которая образуется в момент приготовления раствора. Методика обработки рук проста, занимает 2—3 мин и обеспечивает эффективность в 98—100% случаев.

Лоток, покрытый стерильной пленкой, на которой акушерка принимает ребенка, должен быть предварительно обработан спиртом. Эта важная профилактическая мера предупреждает инфицирование кожи новорожденного в первые минуты его жизни. Чем тщательнее проводятся первоначальные манипуляции с новорожденным тотчас после родов, тем меньше возможности его инфицирования патогенными штаммами микроорганизмов.

Профилактику гонорейного конъюнктивита проводят сразу же после рождения ребенка. С этой целью используют 30% раствор альбумида натрия. Для обработки глаз пользуются стерильными сухими глазными пипетками. Стерильные пипетки содержатся в закрытом сосуде, легко поддающемся дезинфекции (самый простой способ — автоклавировать пипетки, предварительно заключив их в пробирку, отверстие которой закрыто ватой). Для каждого новорожденного используют отдельную пипетку.

Большое значение имеет метод обработки пуповины, который бывает двух видов — закрытый и открытый. В настоящее время повсеместно применяют открытый метод обработки пуповины, предложенный В. Е. Роговиным (1955) и осуществляемый с помощью металлических скобок. При использовании этого метода пуповина отпадает в 58% случаев на 3-и сутки и в 92,3% — на 5-е. Однако следует помнить, что во время родов у женщины с рзусотрицательной кровью, т. е., когда есть опасность развития у ребенка гемолитической болезни, пуповину обрабатывают закрытым методом (наложение лигатуры и повязки), чтобы можно было воспользоваться сосудами пуповины для проведения заменного переживания крови.

Одна из главных забот при уходе за новорожденными — уход за кожей и слизистыми оболочками. Любые, даже незначительные, повреждения кожи и опрелость могут служить входными воротами инфекции с последующим возникновением гнойных процессов и даже сеп-

тических заболеваний. Кожа только что родившегося ребенка требует очень бережного ухода. С целью удаления слизи и следов крови, поступивших из родовых путей женщины, а чаще обильных скоплений смазки в глубоких складках кожу обрабатывают мягкой (марлевой) стерильной салфеткой, смоченной в стерильном масле. Масло, используемое для этой цели (вазелиновое, подсолнечное, персиковое), заготавливают для каждого ребенка в отдельном пузырьке в количестве 15 мл.

Нельзя долго оставлять смазку в складках кожи ребенка, так как жиры смазки разлагаются и образуют низшие жирные кислоты, которые раздражают кожу и легко приводят к опрелостям.

В случаях сильного загрязнения ребенка, при инфицированных околоплодных водах, при наличии у матери во время беременности или родов инфекции рекомендуется проводить детям ванны с дезинфицирующим раствором перманганата калия. Эта процедура должна продолжаться не более 2—3 мин при температуре 37—38°C.

В связи с тем что родовые пути матери являются одним из основных источников инфицирования кожных покровов новорожденных патогенной микробной флорой, во многих родильных домах была введена обязательная профилактическая обработка кожи у всех новорожденных, которую проводят после окончания первого туалета. Методика ее заключается в том, что порошком ксероформа припудривают кожу всего тела и головы ребенка, особенно кожные складки на шее, в пахах, подмышечных впадинах и в области пуповинной культи. В дальнейшем при каждом туалете ребенка состояние кожи и ее складок внимательно контролируют и по мере необходимости вновь припудривают их ксероформом.

Мы не считаем необходимым прибегать к этому методу обработки кожи у всех новорожденных. Однако следует помнить о ценных свойствах ксероформа и пользоваться им как антисептиком при соответствующих показаниях (неудовлетворительное состояние кожных покровов, инфицированные околоплодные воды и т. д.). Ксероформ употребляют в чистом виде и в виде 20% присыпок, к которым иногда добавляется стрептомицин.

Два раза в сутки (утром и днем) проводят туалет новорожденных: обрабатывают лицо, тщательно осматривают всю кожу. Во время утреннего туалета лицо, ушные раковины, глаза ребенка обтирают стерильной ва-

той, смоченной в кипяченой воде или 2% растворе борной кислоты. При этом надо следить, чтобы жидкость не попадала в наружный слуховой проход. Вместо раствора борной кислоты для промывания глаз можно применять слабый раствор (1:8000) перманганата калия. Слизистую оболочку полости рта обтирать не следует. Слегка и неглубоко протирают ноздри ребенка, используя для этого жгутик из ваты, смоченный в стерильном вазелиновом масле или 2% растворе борной кислоты. В качестве профилактики пиодермий в Институте акушерства и гинекологии Министерства здравоохранения СССР во время утреннего туалета ежедневно (1 раз в день) протирают складки кожи спиртом с левомицетином или синтомицином.

Rp.: Spiritus aethylici 70% 100,0
Laevomycetini 2,0
D. S. Наружное

Если у ребенка обнаруживается небольшое покраснение кожи, ее смазывают стерильным растительным маслом. В качестве профилактики опрелостей, которые возникают иногда при пользовании автоклавированными пеленками, плохо впитывающими жидкость, можно рекомендовать смазывание ягодиц мазью, составленной по следующей прописи:

Rp.: Bismuthi subnitrat̄is
Zinci oxydati pulv. subtil̄ aa 5,0
Acid̄i borici pulv. subtil̄ 4,0
Lanolini
Vaselini aa 50,0
M. f. ung.
D. S. Мазь

Эту же мазь можно использовать и при лечении опрелостей. Нельзя пеленать новорожденного уже использованными и только подсушенными пеленками. Регулярная смена пеленок не менее 6 раз в сутки имеет особенно важное значение для предупреждения опрелостей и инфицирования кожных покровов. При каждом пеленании ребенка его необходимо подмывать. Не следует ограничиваться проведением его по мере надобности и в другие часы.

Уход за культей пуповины — обязанность врача и медицинской сестры детского отделения. Во время ежедневного осмотра детей врач делает туалет пуповины. Если туалет пуповины производит сестра, то о каждом

случае, при котором состояние пуповины или пупочной ранки вызывает опасения, она обязана сообщать врачу. Прежде чем приступить к туалету пуповины, руки моют с мылом и протирают спиртом. При закрытом методе обработки пуповины повязку, наложенную во время первичной обработки, если она не загрязнена мочой и калом, не трогают в течение первых 2 дней. В дальнейшем, во время осмотра детей, врач меняет повязку, предварительно протирая пупочное кольцо спиртом с грамицидином. Такой же обработке подвергается пуповина при наложении скобок Роговина. После отпадения пуповины пупочную ранку до полной ее эпителизации ежедневно смазывают йодной настойкой или 10% раствором перманганата калия. Обычно через 2 дня ранка заживает.

Большое значение для состояния кожи новорожденного имеет белье. Его надо стирать только с мылом, отдельно от белья взрослых. После стирки белье обязательно кипятят либо автоклавируют и проглаживают. Желательно организовать глажение белья при отделении новорожденных в специально отведенном для этого месте, чтобы избежать перевозки его из прачечной после глажения. Чистое белье должно храниться в особых шкафах с полками, которые обтирают раствором хлорамина и периодически моют горячей водой с мылом. Грязное белье собирают при туалете детей в закрытые баки (желательно педальные) и убирают из баков после каждого пеленания детей.

Большое значение в предотвращении развития инфекционных заболеваний имеет правильная организация обслуживания новорожденных в родовспомогательных учреждениях. В родильных домах для новорожденных выделяют специальные светлые, солнечные, сухие, хорошо проветриваемые палаты. На каждого новорожденного должно приходиться не менее 2,5 м² площади, желательно 3—3,5 м². Полы должны быть покрашены масляной краской или покрыты линолеумом. В палатах новорожденных поддерживают постоянную, без колебаний, температуру: +21—22°C для доношенных и +25°C для недоношенных; влажность воздуха должна быть 50—60%. Детские палаты вентилируют с помощью фрамуг, форточек, электрических вентиляторов.

Не следует устраивать детские палаты с большим количеством коек. Рациональнее иметь палаты не более

чем на 15—20 детей. Размещение родильниц и новорожденных в небольших палатах значительно уменьшает опасность внутрибольничной и особенно перекрестной инфекции. Желательно планировать помещения так, чтобы одна палата постоянно была свободной.

В менее крупных учреждениях, где нет возможности выделить самостоятельные отделения новорожденных, детей обязательно помещают в отдельную комнату. Необходимо по возможности избегать скученности детей в палатах, что до сих пор является одной из главных причин периодически возникающих инфекционных заболеваний среди новорожденных.

В целях предупреждения нарастания и пассирования инфекции и профилактики возникновения эпидемических вспышек инфекционно-токсических заболеваний среди новорожденных необходимо строго соблюдать цикличность в функционировании палат (поочередное освобождение и заполнение женских и соответствующих детских палат) и раздельное содержание здоровых и больных (инфицированных) детей и матерей. В этом заключается основной принцип работы детского отделения, обеспечивающий его эпидемиологическое благополучие.

Обнаружение в помещении родильных домов даже единичных штаммов стафилококков, обладающих теми или иными признаками патогенности, служит тревожным сигналом эпидемиологического неблагополучия.

Тесное повседневное общение новорожденного во время кормления не только с матерью, но и с окружающей средой женских палат, обязывает акушеров и педиатров строго соблюдать санитарно-гигиенический режим в стационаре (особенно надо следить за чистотой коек). Большое значение имеют соблюдение индивидуальной гигиены родильниц, ежедневный туалет молочных желез — обмывание их теплой водой с мылом, помимо обработки сосков дезинфицирующим раствором (раствор фурацилина, борной кислоты и т. д.) перед каждым кормлением, и последующее обтирание их свежим полотенцем, ежедневная смена сорочки.

Для предупреждения капельной инфекции кормление детей матери должны проводить в стерильных масках, меняя их при каждом кормлении. Детей обычно подают на свежих пеленках, которые также служат для одного кормления. Кормление детей желательно проводить в условиях наименьшего движения в палатах, так как при

движении и перемещении постельных принадлежностей микрофлора воздуха значительно ухудшается.

К персоналу отделения новорожденных надо предъявлять повышенные требования в отношении соблюдения личной гигиены.

Основным источником стафилококковой инфекции в акушерско-гинекологических клиниках являются больные гнойно-септическими заболеваниями кожных покровов, а также лица, страдающие стафилококковыми заболеваниями из числа медицинского и обслуживающего персонала. Кроме больных различными формами стафилококковых заболеваний, важным и наиболее многочисленным источником инфекции являются здоровые носители патогенного стафилококка (в носу, зеве и на кожных покровах) из числа лиц медицинского и обслуживающего персонала. В настоящее время в зарубежной и в отечественной литературе принято разделение носителей патогенного стафилококка на три категории (Г. Н. Чистович, 1969). Эпидемиологически наиболее опасны злостные носители патогенного стафилококка в носу, к которым по классификации Г. Н. Чистовича относятся носители, выделяющие один и тот же фаготип патогенного стафилококка в течение длительного времени. Носительство в носу всегда более массивно, при этом стафилококк выделяется даже при спокойном дыхании (Н. Б. Мордвинова, 1972). Носительство в зеве менее опасно, так как зачастую не бывает массивным, причем стафилококк выделяется в окружающую среду только при кашле, чиханье.

Один раз в квартал следует обследовать весь медицинский и обслуживающий персонал на носительство патогенного стафилококка. Бактериологические исследования смывов со слизистой оболочки зева и носа проводят 3 раза с интервалом 10 дней с обязательным фаготипированием выделенных штаммов. Носители, выделяющие один и тот же фаготип патогенного стафилококка, расцениваются как «злостные» и подлежат обязательной санации. Для исключения хронических заболеваний их обследуют у отоларингологов.

В настоящее время в родильных домах выделяют в основном со слизистой оболочки носа стафилококк третьей фагогруппы, чаще фаготипы: 75, 77, 54, на основании чего они считаются эпидемическими для данного периода времени.

Для санации носителей патогенного стафилококка предложены мази на вазелиновой основе с антисептиками: гексахлорофен и трибаск (последний рекомендован Фармакологическим комитетом для санации носителей патогенного стафилококка). Мазь с гексахлорофеном содержит 1%, мазь с трибаском — 5% активно действующего вещества. Методика санации носителей патогенного стафилококка состоит в следующем: мазь вносят в передний отдел носа стерильным ватным тампоном. Для полного распределения мази производят легкий массаж крыльев носа в течение 1—2 мин. Гексахлорофеновой мазью санируют 1 раз в сутки, мазью с трибаском — 2 раза в сутки в течение 5—6 дней, не допуская перерывов. Эффективность составляет 50—60%. У большинства лиц, не поддающихся санации, как правило, выявляют хронические заболевания верхних дыхательных путей, которые требуют специального лечения.

Персонал детских палат или отделения должен периодически подвергаться медицинскому осмотру специалистов; дермато-венерологов, гинекологов, терапевтов, фтизиатра и т. д.

Проведение дезинфекционных мероприятий складывается из текущей и заключительной дезинфекции. Объем работ при проведении текущей дезинфекции строго разделяют по отделениям родильного дома: приемный покой, предродовые палаты, родильные залы, послеродовые и детские отделения. Для проведения текущей дезинфекции используют 1% раствор хлорамина или 0,5% раствор осветленной хлорной извести. Учитывая тот факт, что растворы хлорамина моющими свойствами не обладают, а наличие органических примесей в обеззараживающем материале снижает его активность, все объекты моют предварительно мыльно-содовым раствором или раствором моющего средства. Применять менее концентрированные растворы хлорамина нецелесообразно, так как из 64 штаммов патогенного стафилококка, выделенного в родильных домах, 15 устойчивы к воздействию хлорамина 0,2% концентрации в течение 1—1½ ч.

По данным Научно-исследовательского института дезинфекции и стерилизации Министерства здравоохранения СССР, высокой эффективностью при обработке помещений и различных объектов обладает 3% перекись водорода с 0,5% раствором моющего средства. Данная рецептура имеет преимущества перед хлорамином: от-

сутствие запаха, наличие моющих свойств позволяет объединить чистку и дезинфекцию в один процесс.

Влажную уборку с применением одного из указанных дезинфицирующих средств в родильных домах проводят 3 раза в день, обычно после туалета детей. Во время кормления детей палаты проветривают.

Заключительную дезинфекцию послеродовых палат и детских комнат после выписки родильниц и детей, а также генеральную уборку родильных залов и предродовых палат проводят не реже одного раза в неделю с использованием раствора 6% перекиси водорода с 5% моющего средства («Новость», «Прогресс», «Сульфанола» и др.) или 5% раствора хлорамина. Помещение и все оборудование (кровати, прикроватные тумбочки, раковины и т. д.) протирают стерильной ветошью, обильно смоченной дезинфицирующим раствором. Затем помещение закрывают на 1 ч, после чего моют водой стерильной ветошью; персонал при этом надевает чистые халаты, обувь, маски. После окончания уборки включают бактерицидные лампы на 1—1½ ч. Уборочную ветошь стирают, автоклавируют при температуре +121°C в течение 45 мин и хранят упакованной в крафт-бумагу. После уборки палат, перед включением бактерицидных ламп, вносят прошедшие камерную обработку постельные принадлежности (матрацы, подушки, одеяла).

Камерное обеззараживание постельных принадлежностей нельзя заменить проветриванием их при включенных бактерицидных лампах, так как при этом обеззараживания не наступает. Непосредственно перед поступлением родильниц в палаты кровати заправляют постельными принадлежностями.

Большое значение имеет обеззараживание воздуха во всех подразделениях родильного дома. Для этих целей используют ультрафиолетовые лучи от ламп БУВ — стационарных или переносных. Ультрафиолетовые облучатели (потолочные или настенные) размещают на высоте не менее 2 м от пола из расчета 2 Вт потребляемой мощности на 1 м² помещения.

Для обеззараживания воздуха послеродовых палат в настоящее время рекомендуется использовать передвижные рециркуляционные воздухоочистители типа ВОПР-0,9 и ВОПР-1,5, предназначенные для очистки воздуха от пыли и снижения микробной обсемененности. Установлено, что воздухоочистители обеспечивают быст-

рую и эффективную очистку воздуха. Обсемененность его и запыленность в течение первых 15 мин работы снижается в 7—10 раз.

В комплексе санитарно-гигиенических мероприятий большое внимание следует уделять обработке белья. В отделениях выделяют специальные емкости с вложенными в них клеенчатыми мешками, 1 раз в сутки клеенчатые мешки с грязным бельем отправляют на склад грязного белья, где санитарки отделений в специально выделенной для этих целей одежде сортируют и упаковывают грязное белье в хлопчатобумажные мешки для отправки в прачечную. Машину перед загрузкой чистого белья дезинфицируют 1% раствором хлорамина. Хранят чистое белье в отдельной комнате на стеллажах в упаковке.

Белье для детских и послеродовых палат после стирки в прачечной комплектуют и подвергают камерному обеззараживанию при наличии камеры; в отсутствие ее белье обеззараживают в автоклаве текучим паром в течение 45 мин.

Особое внимание уделяют гигиеническому содержанию молочных комнат. Влажную уборку с применением дезинфицирующих средств проводят не реже 3 раз в день. Стерильные емкости для сцеживания грудного молока раздают перед каждым кормлением, молоко разливают в стерильные бутылки и закрывают стерильными пробками.

Для исключения возможности повторного инфицирования глюкозы, смесей для обработки детей (вазелиновое масло и т. д.) их получают из аптеки в мелкой фасовке.

Немаловажную роль в профилактике стафилококковых заболеваний в родильных домах играет применение эффективных методов стерилизации перевязочного, шовного материала, хирургического белья, перчаток, инструментария и приборов. Стерилизацию проводят различными методами: влажным паром под давлением, сухим нагретым воздухом; растворами химических веществ, газами, гамма-лучами. Выбор того или иного метода стерилизации зависит от особенностей стерилизуемого объекта и самого метода, от его достоинств и недостатков. Основным требованием, предъявляемым к любому методу стерилизации, является наличие у стерилизующего агента спорцидных свойств — уничтожение всех микро-

организмов и спор, так как без споридности нет стерилизации.

К сожалению, в практике довольно часто используют средства, не отвечающие основному требованию. До сего времени для стерилизации используют метод кипячения, который себя не оправдал как метод стерилизации, но может быть рекомендован только как метод обеззараживания, т. е. уничтожения вегетативных форм микроорганизмов. Данный метод может быть применен при обработке смотровых инструментов, т. е. в тех случаях, когда необходимо предотвратить перенос вегетативных форм возбудителей инфекции от больного к здоровому. Для этих целей может быть использован и тройной раствор, состоящий из 2% растворов формалина, 0,3% раствора фенола, 1,5% раствора двууглекислой соды, способный убить кишечную палочку за 45 мин, но не обладающий споридными свойствами. К таким же неэффективным средствам стерилизации следует отнести растворы диоксида, сулемы, карболовой кислоты, этилового спирта, роккала.

Для стерилизации пригодны 6% перекись водорода при экспозиции 3 ч, 2% раствор глютарового альдегида при экспозиции 45—60 мин. Для стерилизации изделий из резины и пластмасс эффективны 1% раствор йодоната по свободному йоду и 1—2% растворы надкислот (надкусная, надмуравьиная) при экспозиции 1 ч.

Самым распространенным методом стерилизации является стерилизация нагревания влажным паром под давлением или горячим воздухом. Широкое использование пара объясняется рядом положительных свойств, отвечающих основным требованиям стерилизации. Пар используется в паровых стерилизаторах (автоклавах). Этим методом стерилизуют материал, белье, инструменты, детали к аппаратам, сделанные из коррозионностойких материалов. Институтом дезинфекции и стерилизации Министерства здравоохранения СССР разработаны 3 режима стерилизации в автоклавах: $+132 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 20 мин; $+126 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 45 мин. Бактериологический контроль за работой автоклавов осуществляют сотрудники дезинфекционных станций или дезинфекционных отделений санитарно-эпидемиологических станций один раз в квартал согласно «Методическим указаниям по контролю паровых стерилизаторов (автоклавов) в лечебных учреждениях, утвержденным Министерст-

вом здравоохранения СССР 28 ноября 1972 г. № 988-72.

Не менее распространенным методом стерилизации является использование нагретого воздуха в воздушных (сухожаровых) стерилизаторах. Данный метод используют для стерилизации режущих инструментов, стекла, шприцев с пометкой $+200^{\circ}\text{C}$. В настоящее время промышленность освоила выпуск воздушных стерилизаторов СС-200, ШСС-250, которые обеспечивают равномерный прогрев стерилизационной камеры и незначительный перепад температуры, чего лишены зарубежные воздушные аппараты. В частности, чехословацкие суховоздушные шкафы дают перепад температуры порядка $20-30^{\circ}\text{C}$, что существенно отражается на процессе стерилизации. Режим стерилизации: $+160^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч; $+180^{\circ}\text{C}$ в течение 45 мин.

Для стерилизации инструментов из термолабильных материалов, а также приборов с оптической системой рекомендован газовый метод стерилизации; стерилизующим агентом является смесь окиси этилена с бромистым метилом, условно названная «ОБ», или «ОКЭБМ».

Эффективность указанных методов стерилизации также зависит от метода подготовки инструментов к стерилизации, т. е. от метода их мытья. В качестве моющего средства Научно-исследовательский институт дезинфекции и стерилизации Министерства здравоохранения СССР предложил комплекс перекиси водорода с моющим средством в концентрации 1:1. В качестве моющего средства используют «Новость», «Прогресс», «Сульфол», триас-А.

Качество предстерилизованной обработки инструментов и шприцев оценивают постановкой бензидиновой пробы с обязательной регистрацией результатов в журнале. Качество мойки определяют проверяя 1% от одновременно вымытых инструментов.

Использование эффективных методов мытья инструментов, их подготовка к стерилизации, применение того или иного метода стерилизации и освобождение медицинского персонала от стерилизации на постах обеспечиваются путем организации централизованных стерилизационных отделений (ЦСО) при больнице в целом. Технологический процесс в ЦСО организуют таким образом, чтобы переходить от более грязных операций к более чистым. Для создания ЦСО имеются разрабо-

таные проекты, налажен выпуск стерилизаторов (паровых и воздушных) большой производительности. Приняты к серийному выпуску моечные машины для игл и шприцев.

В каждом родильном доме или отделении должна быть комната для изоляции больных детей. При отсутствии изолятора можно пользоваться палатой с полубоксовой системой. Количество коек, предназначенных для изоляции детей, составляет 10%. Изоляции подлежат дети с гнойничковыми поражениями кожи, респираторными заболеваниями, конъюнктивитами, омфалитами, диареями и др. Смена халата, тщательная дезинфекция рук являются необходимыми условиями обслуживания изолированных детей. При заболевании или повышении температуры родильница должна быть переведена во 2-е акушерское отделение. Ребенок заболевшей матери, даже если он остается здоровым, также должен быть изолирован от других детей.

Для правильного и всестороннего проведения профилактических мероприятий необходимы повседневный тесный контакт акушера и педиатра, преемственность в обслуживании беременных женщин и новорожденных детей.

После выписки из родильного дома ребенок должен находиться под наблюдением участкового педиатра. Особое внимание должно уделяться детям, у которых отмечаются пиодермия, выделения из пупочной ранки и т. д. При малейшем подозрении на переход местного инфекционного процесса в общее заболевание новорожденного необходимо госпитализировать.

В домашних условиях большое значение имеет предохранение ребенка от контактов с заразными больными.

Следует упомянуть о влиянии на здоровье детей одного из частых осложнений послеродового периода матери — мастита, который, как правило, вызывается стафилококком. По данным Э. И. Агроник (1969), у детей, матери которых болели маститом и которые вскармливались грудью матери во время заболевания, имеют место высокий процент заболеваемости, низкая прибавка массы тела, снижение многих показателей неспецифической иммунологической реактивности, повышение уровня стафилококкового анатоксина в крови. У некоторых детей развивались тяжелые гнойно-септические заболевания (флегмоны, остеомиелит, сепсис). Дети, ко-

торые получали неинфицированное молоко, болели значительно реже, а показатели неспецифического иммунитета у них находились на более высоком уровне. В связи с этим большое значение имеет профилактика маститов, которая сводится к предупреждению трещин сосков и контролю за соблюдением беременной гигиенического режима.

При заболеваниях матери маститом ребенка нельзя кормить молоком из больной груди.

Итак, профилактика гнойно-септических инфекций может быть обеспечена четкой работой всех учреждений охраны здоровья женщин и детей; женской консультации, родильного дома и детской поликлиники, соблюдением правил асептики и антисептики при уходе за новорожденными и тщательной личной гигиены.

akusher-lib.ru

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, в настоящее время произошел резкий сдвиг среди возбудителей гноеродной инфекции в сторону стафилококка. Если, по данным Е. И. Семеновой (1969), высеваемость стафилококка на вскрытии детей, погибших от сепсиса в 1958 г., имела место в 60% случаев, то в 1975 г. она уже достигла 95% (Л. Г. Квасная и др.).

Число стафилококковых заболеваний непрерывно растет как у взрослых, так и у детей, причем наиболее часто поражаются дети раннего возраста, особенно новорожденные, у которых эти заболевания протекают особенно тяжело и нередко являются причиной летального исхода.

Стафилококковая инфекция бывает иногда и причиной эндемических вспышек в родильных домах. Устойчивость стафилококка к антибиотикам значительно сказалась на течении стафилококковой инфекции, которое в последнее время приобрело заметное своеобразие, что затрудняет диагностику и заставляет менять лечебную тактику.

Развитие сепсиса, как теперь установлено, обусловлено сочетанием особенностей микробного начала и измененной реактивностью организма заболевшего ребенка.

Условно патогенные стафилококки могут вызвать септическое заболевание у детей с пониженной реактивностью. В сложной борьбе между микро- и макроорганизмами в инфекционном процессе ведущая роль принадлежит макроорганизму.

Сепсис, как мы уже подчеркивали, можно расценивать как фазу инфекционного процесса, развивающуюся при определенных условиях и состояниях организма ребенка. Отсюда следует, что всякий местный гнойно-воспалительный очаг у новорожденного представляет боль-

шую опасность и требует экстренного и рационального лечения.

Большую опасность для плода и новорожденного представляют различные заболевания матери во время беременности — инфекционной и неинфекционной природы, первые — в связи с прямой угрозой внутриутробного инфицирования, вторые — как факторы, ослабляющие иммунитет плода и ребенка. Поэтому профилактика и лечение заболеваний у беременных, осложнений беременности являются залогом здоровья новорожденного.

Большую опасность для новорожденного представляют заболевания матери в процессе родового акта, когда уже имеется нарушение в маточно-плацентарном барьере и существует угроза непосредственного инфицирования ребенка при прохождении инфицированных родовых путей (эндометрит в родах и др.).

Наши исследования показали нецелесообразность назначения антибиотиков с профилактической целью при отсутствии признаков заболевания в период пребывания ребенка в родильном доме. Мы сопоставили особенности течения сепсиса, сроки его возникновения, тяжесть и исходы у детей, которые получили в родильном доме антибиотики с профилактической целью, с этими же показателями у детей, которые стали получать лечение антибиотиками в тот период, когда возникло подозрение на заболевание. Никакой разницы в пользу первой группы детей мы не наблюдали.

Диагностика сепсиса у недоношенных вследствие их анатомо-физиологических особенностей чрезвычайно трудна. Трудности диагностики усугубляются малым процентом высева культуры возбудителя из крови.

В связи с этим следует подчеркнуть, что диагноз сепсиса ставят при наличии комплекса клинических симптомов и данных лабораторных исследований, но ведущее значение в постановке диагноза принадлежит клинике.

Большое значение имеет своевременная диагностика заболевания, что позволяет рано приступить к его лечению.

При работе с недоношенными детьми большое внимание следует придавать микросимптоматике болезни, а также антенатальному анамнезу. Знание особенностей течения беременности у матери иногда имеет решающее значение.

Правильной оценке состояния здоровья новорожденного и прогноза течения местных гнойно-воспалительных очагов способствует также знание перенесенных патологических состояний в период его рождения. Так, известно, что гипоксия, перенесенная внутриутробно и в период рождения ребенка (асфиксия, внутричерепная родовая травма), значительно изменяет реактивность его организма: подавляется неспецифическая защита организма, функциональное состояние коры надпочечников, наступают глубокие изменения клеточного метаболизма.

У недоношенных детей чаще развивается пупочный сепсис, который чаще протекает в виде септицемии.

Для стафилококкового сепсиса настоящего времени характерны стертость симптомов, подострое течение, что обусловлено не только особенностями возбудителя заболевания, незрелостью организма детей, родившихся преждевременно, но и лечением, которое получает ребенок. Применение полусинтетических пенициллинов и других антибиотиков резерва безусловно накладывает отпечаток на течение сепсиса у новорожденных, уменьшает его проявления и способствует более продолжительному течению (если не происходит быстрого излечения), что имеет свои преимущества у недоношенных, так как в течение этого периода (несмотря на тяжелые условия) происходит определенное «дозревание» организма детей.

В то же время затяжное течение и длительное отсутствие явного терапевтического эффекта приводят к истощению резервных сил организма, развитию различных осложнений, в том числе одного из самых грозных — некротически-язвенного энтероколита.

Сепсис у недоношенных протекает очень тяжело, сопровождается серьезными изменениями в обменных процессах и функционировании всех органов и систем. У глубоконедоношенных, менее зрелых заболевание протекает особенно тяжело и часто имеет плохой прогноз. Следует все же подчеркнуть, что организм недоношенного ребенка не остается интактным к инфекции, а обнаруживает определенную степень реактивности, однако после напряженного (порой кратковременного) функционирования многих систем наступает их истощение. Эту особенность организма недоношенных следует прежде всего учитывать при назначении лечения. Последнее, помимо антибактериальной терапии, должно носить характер заместительного, но ни в коем случае не стимулирующе-

го. Стимулирующая терапия у недоношенных усугубляет истощение многих функций их организма («подстегнутых» уже инфекцией), в первую очередь иммунитета.

В настоящее время нет достоверных тестов для диагностики сепсиса у поворожденных, а тем более у недоношенных. У последних сепсис может длительно протекать без клинической манифестации, без изменений в периферической крови, хотя ранняя и быстрая анемизация должна всегда настораживать врача.

Из новых методов исследования можно рекомендовать определение цитохимических показателей гидролитических ферментов крови: щелочной и кислой фосфатазы нейтрофилов. По нашим данным и данным А. А. Ариповой (1974), цитохимический анализ при имеющихся клинических проявлениях сепсиса увеличивает надежность диагноза и уменьшает процент ошибочных заключений, а при скудной клинической симптоматике играет роль дополнительного диагностического теста.

При работе с недоношенными детьми в поле зрения врача должны постоянно находиться все малейшие отклонения в статусе ребенка, каждому микросимптому должно придаваться большое внимание. Это может быть поздняя и выраженная желтуха, симптом вторично вскрывшегося пупка или длительно не отпадающая кровянистая корочка в центре пупка, иногда только полиадения и т. д.

Постановка диагноза сепсиса у недоношенных во многом зависит от искусства врача, от его наблюдательности.

ЛИТЕРАТУРА

- Абрикосов А. И.* Аллергические изменения в сосудистой стенке и их роль в патологии.—«Тр. I Моск. гос. мед. ин-та», 1935, т. 1, вып. 1, с. 152—159.
- Абрикосов А. И.* Некоторые вопросы патологии раневого сепсиса.—«Хирургия», 1942, № 11—12, с. 36—40.
- Абрикосов А. И.* Основные вопросы патогенеза и патологической анатомии сепсиса.—«Бюлл. экспер. биол. и мед.», 1944, т. 18, вып. 1—2, 7—8, с. 3—12.
- Агейченко М. Д.* Патологическая анатомия сепсиса новорожденных плодов. Автореф. дис. канд. Минск, 1968.
- Агроник Э. И.* Клинико-иммунологическая характеристика детей, матери которых страдают маститом в послеродовом периоде. Автореф. дис. канд. М., 1969.
- Алексеевских Ю. Г., Тагиев Н. А.* Клинико-анатомические параллели язвенного поражения кишечника при сепсисе у недоношенных детей.—В кн.: Материалы II съезда педиатров Армении, 1972, с. 248—250.
- Алексеевских Ю. Г., Тагиев Н. А.* Некротически-язвенное поражение кишечника при пупочном сепсисе у недоношенных детей и роль сосудистого фактора в его происхождении.—«Вопр. охр. мат. и дет.», 1973, № 4, с. 50—55.
- Алитовская Т. Н.* К диагностике сепсиса новорожденных на секционном столе.—В кн.: Вопросы возрастной реактивности в инфекционных и иммунологических процессах. М., 1955, с. 159—163.
- Аршавский И. А.* Физиологические механизмы особенностей реактивности в различные возрастные периоды. В кн.: Проблемы реактивности и шока. М., 1962, с. 216—222.
- Аршавский И. А.* Очерки по возрастной физиологии. М., 1967, с. 476.
- Аршавский И. А., Суrowцева З. Ф., Немец М. Г.* Проницаемость плацентарного барьера при нормальной беременности и в условиях ее патологии.—В кн.: Гисто-гематологические барьеры. М., 1961, с. 293—301.
- Аршавская Э. И.* Особенности реактивности организма в период новорожденности.—В кн.: Биологические основы периода новорожденности. М., 1968, с. 28—35.
- Афанасьева В. М.* К вопросу о морфологии пупочного сепсиса, леченного антибиотиками.—«Арх. патол.», 1959, т. 21, вып. 4, с. 64—68.
- Афанасьева В. М.* Морфология пупочного сепсиса в разные периоды антибиотикотерапии у детей раннего возраста.—«Педиатрия», 1962, № 1, с. 15—20.

- Афонина Л. Т., Артемкина Е. В., Сорокин А. Ф.* Клинико-морфологические особенности язвенно-некротического энтероколита у недоношенных детей.—«Вопр. охр. мат. и дет.», 1968, № 5, с. 51—56.
- Бадалов Н. В., Лебедев В. П.* К вопросу о функциональном состоянии коры надпочечников у детей первых двух месяцев жизни.— В кн.: Материалы конфер. молодых ученых московских НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РСФСР. М., 1966, с. 51—52.
- Базан О. И.* Стафилококковые пневмонии как одна из ведущих этиологических форм пневмоний настоящего времени.— В кн.: Тезисы 2-й Всерос. научно-практич. конфер. детск. патологоанат. М., 1965, с. 82—83.
- Балабан В. Г.* и др. Участие стафилококков в кишечных заболеваниях у детей раннего возраста.— В кн.: Тр. 3-го съезда педиатров Укр. ССР. Киев, 1964, с. 195—200.
- Балабан В. Г., Исаева Э. Г.* Безочаговый стафилококковый сепсис у детей первых месяцев жизни. В кн.: Матер. II научн. сессии МСГМИ. М., 1967, с. 115—116.
- Барашнев Ю. И., Лепарский Е. А.* Гнойный менингит у новорожденных детей.—«Вопр. охр. мат. и дет.», 1966, т. II, вып. 5, с. 23—28.
- Берман В. М.* Возрастная реактивность в инфекционных и иммунологических процессах.— В кн.: Тр. VII Всесоюзн. съезда детск. врачей. М., 1959, с. 204—208.
- Билибин А. Ф.* Сепсис.— В кн.: Руководство по инфекционным болезням. Под ред. А. Ф. Билибина и Г. П. Руднева. М., 1967, с. 513—536.
- Блинов Н. И.* Патогенез сепсиса в современном освещении.—«Вест. хир. им. Грекова», 1952, № 6, с. 15—20.
- Блуда В. П., Малярский В. Н., Ойвин И. А.* Лабораторные методы исследования свертывающей системы крови. М., 1962.
- Богомаз Г. А.* Соотношения между показателями неспецифического и специфического иммунитета при септических заболеваниях у новорожденных детей.— Тез. докл. 4-го съезда педиатров Укр. СССР. Киев, 1965, с. 42—44.
- Богомаз Г. А.* Неспецифический иммунитет при стафилококковых пневмониях у детей раннего возраста.—«Вопр. охр. мат. и дет.», 1968, № 8, с. 17—20.
- Бодяжина В. И., Курдюкова В. Г.* Влияние патогенных факторов на проницаемость плаценты для стафилококков.—«Акушер. и гинекол.», 1964, № 1, с. 8—13.
- Борима Т. В.* Аргирофильное вещество плаценты в норме и при некоторых патологических состояниях. Дис. канд. Киев, 1957.
- Борукаев Р.* Терапия длительным сном нарушений высшей нервной деятельности, вызванных стафилококковой интоксикацией у белых крыс.— В кн.: Тр. Ин-та высш. нервн. деят. Серия патофизиол. М., 1957, т. 3, с. 217—226.
- Бродский Р. Ф.* Клиника преждевременных родов и патоморфологические изменения плаценты.—«Акушер. и гинекол.», 1953, № 1, с. 54—56.
- Будыка Л. А.* Система свертывания крови у здоровых новорожденных и у детей с внутричерепной родовой травмой. Автореф. дис. канд. М., 1968.
- Бутомо В. Г.* Основные положения и некоторые методы при изучении обменных процессов между матерью и плодом.— В кн.: Во-

- просы теории обоснования и практики методов рационального родовспоможения.—Тр. ВМАА имени С. М. Кирова. Л., 1950, т. 25, с. 5—20.
- Быстрова В. В.* Изменения в легких при сепсисе у детей.— В кн.: *Вопр. возрастной реактивности в инфекции и иммунологических процессах.* М., 1955, с. 180—190.
- Вайль С. С.* Раневой сепсис и его особенности при огнестрельных повреждениях таза и органов мочеотделения.—«Вестн. хир. им. Грекова», 1946, № 66, с. 8—13.
- Вишневедская Л. О., Войт Е. Б., Камышева А. В.* К морфологии кишечных заболеваний у детей I-го месяца жизни, вызванных патогенными штаммами кишечной палочки.—«Педиатрия», 1960, № 4, с. 27—31.
- Вишевский А. В.* Хирургический сепсис как нервниодистрофический комплекс.— Сб. трудов. М., 1950, т. I, II, с. 78—85.
- Вишевский А. В., Вишевский А. А.* Новокаиновая блокада и масляно-бальзамические антисептики как особый вид патогенетической терапии. М., 1952.
- Воздвиженский С. И., Остромоухова Г. А., Дикая К. Е.* Перфорация кишечника у новорожденных детей.—«Педиатрия», 1968, № 10, с. 33.
- Волков Л. Ф.* О влиянии механического повреждения на реактивность организма при стафилококковой инфекции. Автореф. дис. канд. Л., 1953.
- Выгодчиков Г. В.* В кн.: *Стафилококковые инфекции.* М., 1963, с. 1.
- Выгодчиков Г. В., Алексеева Н. И., Церцвадзе Г. Г.* и др. Изучение распространенности стафилококковых заболеваний среди детей в микрорайоне.—Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол., 1970, № 4, с. 89—90.
- Вылегжанин А. И.* Газовый состав крови и внутриутробное развитие плодов у беременных, страдающих поздним токсикозом или гипертонической болезнью.— В кн.: *Внутренняя патология и беременность.* Киев, 1955, с. 210—221.
- Гайдай В. Я.* Клинико-физиологическая характеристика новорожденных, матери которых перенесли поздний токсикоз беременных и рекомендации по их выхаживанию.—«Педиатрия», 1966, № 1, с. 71.
- Гаппаров Г. М.* Роль стафилококковой инфекции при некоторых заболеваниях у детей. Автореф. дис. канд. М., 1965.
- Гильман Л.* Пупочный сепсис. Автореф. дис. докт. Харьков, 1954.
- Голосова Т. В., Анкина Т. А., Мельник В. М.* Влияние прямых иммунотрансфузий на иммунитет при лечении заболеваний стафилококковой этиологии у детей раннего возраста. В сб.: *Стафилококковые инфекции. Материалы межвузовской конференции.* Л., 1972, с. 198.
- Голосовкер С. Я.* Пиодермия у детей. Л., 1960.
- Гольберг Л. Я.* О возрастных особенностях реактивности организма.—«Сов. педиатрия», 1936, № 6, с. 3.
- Горизонтов П. Д.* Физиологическое и патогенетическое значение плаценты.—«Акуш. и гинекол.», 1946, № 5, с. 1—6.
- Грицевская Е. В.* К этиологии пневмоний у детей раннего возраста.— Тез. докл. научной сессии ЛСГМИ. Л., 1964, с. 90—91.
- Грицевская Е. В., Гуревич П. С.* К этиологии пневмонии у детей раннего возраста.— Тез. докл. II Всерос. конфер. детск. патологоанат. М., 1965, с. 80—81.

- Давыдовский И. В. Сепсис.—«Саратовский вестник здравоохранения», 1928, с. 3—4.
- Давыдовский И. В. Сепсис.—БМЭ, 1963, т. 20, с. 751.
- Данилова В. А. Стафилококковые заболевания у детей (клинико-лабораторное изучение). Л., 1967.
- Данченко Н. Т. Рентгенологические изменения в легких при сепсисе у недоношенных детей.—«Вопр. охр. мат. и дет.», 1971, т. 16, вып. 10, с. 10—14.
- Дарве Ж. Основы дерматологии. М., 1930.
- Дауранов И. Г. Некоторые показатели функционального состояния лейкоцитов периферической крови у недоношенных детей первых месяцев жизни. Дис. канд. М., 1968.
- Дашко И. С. Особенности клиники и лечение сепсиса у детей первого месяца жизни. Дис. канд. Киев, 1963.
- Дергачев И. С. Возрастные особенности патоморфологии токсикосептического состояния у детей грудного возраста.—«Вопр. педиатр.», 1947, № 1, с. 2—4.
- Дергачев И. С. Патологическая анатомия и патогенез болезней новорожденных детей грудного и раннего возраста. М., 1964.
- Державин В. М. Эпифизарный остеомиелит у детей.—«Хирургия», 1962, № 6, с. 108—112.
- Долгопольская А. М. Бактериологические особенности послеродовых и послеабортных заболеваний в связи с применением антибиотиков.—«Акуш. и гинекол.», 1958, № 1, с. 46—49.
- Долецкий С. Я., Ленюшкин А. И. Гнойно-воспалительные заболевания новорожденных. М., 1965.
- Дробеня З. Ф. Патоморфологические изменения в плаценте при поздних токсокозах беременности.—«Акуш. и гинекол.», 1955, № 4, с. 22—25.
- Есипова И. К. Очерки по гемодинамической перестройке сосудистой стенки. М., 1972.
- Здоровский П. Ф.—В кн.: Проблема реактивности в учении об инфекции и иммунитете. М., «Медгиз», 1950.
- Здоровский П. Ф.—В кн.: Проблемы инфекции и иммунитета. М., 1961.
- Израэльсон М. М. Влияние некоторых экстрацептивных раздражений на развитие сифилитической и стафилококковой инфекции у кроликов.—В кн.: Актуальные вопросы дерматовенерологии. М., 1953.
- Исаева Э. Г. Безочаговый стафилококковый сепсис у детей первых месяцев жизни. Автореф. дис. канд. Киев, 1965.
- Капранова Е. И. Кислотно-щелочное равновесие и некоторые обменные процессы у здоровых и больных недоношенных детей. Автореф. канд. дис. М., 1970.
- Квасная Л. Г. К вопросу о путях проникновения инфекции у новорожденных.—«Вопр. охр. мат. и дет.», 1961, № 1, с. 59—64.
- Квасная Л. Г. К вопросу о диагностике и терапии сепсиса у детей раннего возраста.—«Вопр. охр. мат. и дет.», 1962, № 7, с. 15—21.
- Квасная Л. Г. Клинико-анатомические параллели при сепсисе у детей раннего возраста.—«Вопр. охр. мат. и дет.», 1964, № 9, с. 3—7.
- Квасная Л. Г., Островский А. Д. Сепсис новорожденных. Л., 1975.
- Климова Л. И., Брыскина В. И., Ковалев В. Т. Клинико-рентгенологические изменения в легких при сепсисе у недоношенных детей первых месяцев жизни.—В кн.: Реактив. орган. недоношенных

- детей и организация их выхаживания. Свердловск, 1971, с. 211—214.
- Козлова А. Е.* К вопросу о применении корригирующих щелочных растворов в комплексной терапии пневмоний у новорожденных недоношенных детей. Автореф. дис. канд. М., 1971.
- Колтыгин А. А., Ланговой Н. И., Власов В. А.* Детские болезни. Изд. 10-е. М., 1957.
- Крылов В. Ф.* Стафилококковые заболевания (клинические формы и лечение). Автореф. дис. канд. М., 1968.
- Курдюкова В. Г.* Некоторые данные о внутриутробной инфекции плода.—«Педиатрия», 1961, № 3, с. 14—17.
- Лабинская А. С.* К анализу возможных источников пиогенной инфекции у детей.—«Вопр. охр. мат. и дет.», 1960, № 5, с. 45—50.
- Лашане Я. И.* Функционально-морфологическое состояние эндокринных желез новорожденного как выражение адаптационного синдрома.—«Пробл. эндокринол.», 1963, № 2, с. 62.
- Лебедев Д. Д.* Реактивность организма и ее значение в физиологии и патологии. М., 1960.
- Лепарский Е. А.* Некоторые показатели неспецифической иммунологической реактивности у недоношенных детей. Канд. дис. М., 1967.
- Либов А. Л.* Пути дальнейшего снижения летальности при кишечных инфекциях у детей.—Тез. докл. ко II съезду детск. врачей. Л., 1964, с. 17—18.
- Либов А. Л., Левина А. В.* К эпидемиологии стафилококковых суперинфекций в стационарах.—В кн.: Проблемы острых инфекционных болезней у детей. Л., 1958, с. 49—54.
- Лохов Д. Д.* Морфологические изменения при сепсисе у детей в свете нарушения регуляторных механизмов организма.—«Вопр. педиатр., охр. мат. и дет.», 1952, т. 20, вып. 6, с. 7—14.
- Макарова А. П.* К вопросу клинического течения сепсиса у детей первых месяцев жизни.—«Вопр. охр. мат. и дет.», 1962, № 1, с. 21—27.
- Маркова И. В.* Зависимость возрастных различий в чувствительности к барбитуратам от развития гипофиз-адреналовой системы.—«Бюлл. экспер. биол. и мед.», 1960, № 10, с. 87.
- Маркузе К. М.* Письмо.—«Вестн. хир. им. Грекова», 1954, т. 74, № 1, с. 73—74.
- Маслов М. С.* Реактивность детского организма в свете расстройств регуляторных механизмов.—«Педиатрия», 1946, № 3, с. 3.
- Маслов М. С.* Сепсис и септическое состояние у детей. Л., 1959.
- Матар Адиб Ханна.* Особенности течения пупочного сепсиса у недоношенных детей. Автореф. дис. канд. М., 1970.
- Мельников А. В.* Клиника септических осложнений огнестрельных ран. М., 1943.
- Мирончик И. Н.* Морфология язвенных процессов толстого кишечника при условно патогенных инфекциях у детей.—«Арх. патол.», 1964, № 10, с. 13—21.
- Михайлова З. М.* Состояние неспецифической иммунологической реактивности в течение инфекционного процесса у детей. Дис. докт. М., 1967.
- Михайлова З. М., Лепарский Е. А.* Показатели неспецифической реактивности новорожденных и детей первых недель жизни.—«Педиатрия» (София), 1966, № 6, с. 541—548.
- Михайлова З. М., Михеева Г. А.* Показатели неспецифической им-

- мунологической реактивности у здоровых детей в различные возрастные периоды.—«Педиатрия», 1967, № 1, с. 47.
- Могильницкий Б. Н.* Раневая интоксикация (токсемия).—«Клин. мед.», 1944, т. 22, вып. 3, с. 12—15.
- Мордвинова Н. Б., Эрисгави Т. В.* Эпидемиологическая характеристика носителей патогенного стафилококка в связи с количественной оценкой микробных очагов в верхних дыхательных путях.—«Жури. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.», 1972, № 7, с. 48—52.
- Морозова А. Н.* Анализ причин мертворождаемости на основе патологоанатомических вскрытий.—«Акуш. и гинекол.», 1946, № 2, с. 25—30.
- Николаев А. П., Тюрин М. М.* Эффективные методы борьбы с внутриутробной асфиксией плода.—«Акуш. и гинекол.», 1948, № 1, с. 6—13.
- Николаев Н. М.* Возрастные особенности ретикуло-эндотелиальных барьеров в раннем возрасте и значение их в картине инфекционно-токсических процессов у детей.— В кн.: Ретикуло-эндотелиальная система, кроветворение и пигментный обмен. М., 1935, с. 37.
- Новикова Е. Ч.* Особенности развития недоношенных детей. Дис. докт. М., 1967.
- Новикова Е. Ч., Антонов А. Т., Лепарский Е. А., Ладыгина В. Е.* Особенности течения пупочного сепсиса у недоношенных детей.— «Вопр. охр. мат. и дет.», 1967, № 7, с. 26—31.
- Новикова Е. Ч., Генералов А. И., Лепарский Е. А., Ладыгина В. Е.* Тяжелые осложнения пупочного сепсиса у недоношенных детей.—«Вопр. охр. мат. и дет.», 1966, т. 11, с. 1.
- Новожилова В. Д.* Значение вирулентности патогенных стафилококков в развитии стафилококковых заболеваний у детей раннего возраста.— В кн.: Материалы II сессии ЛСГМИ. Л., 1967.
- Петерсон И. С.* Функциональные изменения гранулоцитов крови у детей при некоторых хирургических заболеваниях. Дис. канд. М., 1967.
- Петропольская И. В.* Клиника стафилококковых поражений кишечника у детей раннего возраста.— В кн.: Тр. Воронежск. мед. ин-та. Воронеж, 1964, т. 41, с. 209—213.
- Приходженко Е. М.* Роль патогенного стафилококка при респираторных катарах у детей раннего возраста.— В кн.: Матер. II сессии ЛСГМИ. Л., 1967, с. 135—136.
- Пробатова Л. Е., Гашкова Т. М., Юрков Ю. А., Новикова Е. Ч.* Экскреция с мочой 17-оксикортикостероидов у недоношенных детей.—«Педиатрия», 1966, № 9, с. 19—22.
- Рейниш М. С.* Активность фибринолиза в крови новорожденных детей.—«Вопр. охр. мат. и дет.», 1966, № 1, с. 11—16.
- Рейниш М. С.* Активатор спонтанного фибринолиза в крови новорожденных детей.—«Вопр. охр. мат. и дет.», 1968, № 5, с. 42—45.
- Роговин В. Е.* Рациональный способ перевязки, обработки пуповины новорожденного и ухода за ней.—«Сов. мед.», 1955, № 9, с. 62—65.
- Светловидова В. М.* Некоторые вопросы диагностики стафилококковой инфекции.— Тез. докл. сессии ЛСГМИ. Л., 1964, с. 31—32.
- Семенов П. П.* К вопросу о рефлекторных влияниях на течение ста-

- филококковой инфекции.—«Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол.», 1953, № 11, с. 70.
- Семенова Е. И.* Стафилококковые заболевания у детей первых трех месяцев жизни.—«Педиатрия», 1960, № 3, с. 8—12.
- Семенова Е. И.* Стафилококковые заболевания у детей первых трех месяцев жизни. Медгиз, 1964.
- Сиротинин Н. Н.* О действии гистамина на новорожденных.—«Бюлл. exper. биол. и мед.», 1949, № 5, с. 361.
- Сиротинин Н. Н.* Об эволюции реактивности организма.—В кн.: Проблема реактивности и шока. М., 1952, с. 8.
- Сиротинин Н. Н.* Онтогенез реактивности организма.—В кн.: Вед. пробл. возрастной физиологии и биохимии. М., 1966, с. 337—346.
- Скворцов М. А.* Морфология и патогенез пупочного сепсиса.—«Педиатрия», 1945, № 6, с. 17—25.
- Сотникова К. А., Минина Г. И., Столбовская Н. А.* и др. Этапное выхаживание недоношенных детей.—«Педиатрия», 1971, № 10, с. 66—70.
- Софиенко Т. Г.* Роль патоморфологических и гистохимических изменений в плаценте в антенатальной гибели плода.—В кн.: Физиология и патология внутриутробного плода и новорожденного. Киев, 1965, с. 22—29.
- Сперанский Г. Н.* Сепсис раннего детского возраста.—«Педиатрия», 1937, № 3, с. 3—6.
- Сперанский Г. Н., Розенталь А. С.* К изучению сепсиса у детей раннего возраста.—«Вопр. педиатр.», 1947, № 6, с. 1—2.
- Стражеско М. Д.* Патогенез раневого сепсиса и принципы его лечения.—«Мед. журн.», 1947, т. 17, с. 12—47.
- Струков А. И.* К вопросу о сепсисе и травматическом истощении.—Сб. научных работ. ЭГ МЭП, 1945, т. 45, с. 184—193.
- Таболин В. А., Дещекина М. Ф., Карасева К. Г.* Клиника и исход гнойного менингита у новорожденных детей.—«Вопр. охр. мат. и дет.», 1965, № 2, с. 61—64.
- Талалаев В. Т.* Патология сепсиса.—«Клин. мед.», 1933, т. XI, вып. 19—20, с. 929—932.
- Тальман И. И.* Сепсис.—В кн.: Опыт Советской медицины в Великой Отечественной войне. М., 1953, т. 3, с. 15—99.
- Танцюра Е. М.* Морфологические изменения внутренних сосудов при остром сепсисе.—В кн.: Сб., посвященный 50-летию научной деятельности А. В. Крымова. Киев, 1950, с. 272—276.
- Тастанбеков Б. Д.* Некоторые вопросы клиники и ликвородиагностика внутричерепной родовой травмы у недоношенных детей. Дис. канд. М., 1972.
- Темпер Р. М.* Множественная лекарственная устойчивость стафилококков (экспериментальные исследования). Дис. канд. М., 1968.
- Троицкая А. Д.* Течение воспалительного процесса, вызванного стафилококковой инфекцией в условиях измененного состояния нервной системы и медикаментозного сна.—В кн.: Труды ЛСГМИ. Пиодермиты. М.—Л., 1953, № 15, с. 32.
- Федосов С. И.* Лимфатические узлы таза женщины как очаг латентной стафилококковой инфекции.—В кн.: Материалы II сессии ЛСГМИ. Л., 1967, с. 110—115.
- Фейзулла М. Ф.* Показатели кислотно-щелочного баланса электролитов и белков крови при инфекционных заболеваниях после родов и аборт. Дис. канд. М., 1971.

- Фролова О. Г. Современные тенденции детской перинатальной смертности. Автореф. дис. докт., М., 1973.
- Цыбульская И. С. Клинико-физиологическая характеристика новорожденных детей от матерей с пороками сердца. Дис. канд. М., 1965.
- Чистович Г. Н. Эпидемиология и профилактика стафилококковых инфекций. Л., 1969.
- Чтецова В. М., Бабинова Н. И., Климова Л. И. Некоторые показатели естественного иммунитета у практически здоровых детей раннего возраста.—«Вопр. охр. мат. и дет.», 1962, № 1, с. 60.
- Шейдина Р. Б. Мозговые осложнения сепсиса новорожденных.—«Вопр. охр. мат. и дет.», 1960, № 1, с. 36—40.
- Шицкова В. В. Клинические варианты, течение и исход стафилококковой пневмонии у новорожденных.—«Вопр. охр. мат. и дет.», 1967, № 7, с. 31—35.
- Шлапоберский В. Я. Хирургический сепсис. Клиника и лечение. М., 1952.
- Штерн И. А. Роль стафилококковой инфекции в заболеваниях новорожденных детей.—«Педиатрия», 1960, № 3, с. 3—8.
- Шубич М. Г., Шмырев В. И., Ашман А. А. Значение определения щелочной фосфатазы лейкоцитов для диагностики нарушений мозгового кровообращения.—«Невропатол. и психиатр. им. Корсакова», 1967, т. 67, в. 1, 29—32.
- Ямпольская З. Г. Методы качественной характеристики клеток крови новорожденных детей.—«Вопр. охр. мат. и дет.», 1966, № 1, с. 15—19.
- Anderson G. S. Spontaneous perforation of the fetal colon.—«Amer. J. Dis. Child.», 1962, v. 103, p. 106.
- Anderson K., McDonald. Staphylococcus biogenesis and the barbe is shop.—«Brit. Med. J.», 1962, v. 5303, p. 518—521.
- Archer G. T. The function of the eosinophyl.—In: The XI-th Congr. of the Intern. Soc. Haematol. Sidney, 1966, p. 304—315.
- Ardtli E., Nigro N. Il titolo antistreptolisnico nell'im mutaro.—«Minerva Pediatr.», 1957, v. 9, p. 170.
- Barnet W. H., Larson W. W. Spontaneous perforation of the colon in the newborn infant.—«Am. J. of Surg.», 1966, v. 111, N 4, p. 559—561.
- Beaven D. W., Burry A. F. Staphylococcal pneumonia in the newborn.—«Lancet», 1956, v. 2, p. 211—215.
- Berg T., Nilsson B. A. The foetal development of serum levels of IgA and IgM.—«Acta Paediat. Scand.», 1969, v. 58, t. 6, p. 577—583.
- Berger G., Schwarze R. Beitrag zur nekrotisierenden Enterokolitis der Früh-und Neugeborenen.—«Dtsch. Ges. wesen», 1972, v. 27, v. 3, p. 597—600.
- Berglund G. The fibrinolytic activity in the newborn.—«Acta Paediatr.», 1958, v. 47, p. 511—515.
- Blanc W. A. Pathways of fetal and early neonatal infection.—«J. of Pediatrics», 1961, v. 59, p. 473—496.
- Братанов Б., Станчев З. Хронические температурные состояния в детском возрасте. София, 1962.
- Bron K. M., Murdagh H. V. Millen G. E. e. a. Arterial constrictor response in a diving mammal.—«Science», 1966, v. 152, N 3721, p. 540—543.

- Castor W. R.* Spontaneous perforation of the bowel in the newborn following exchange transfusion.—«*Canad. Med. Ass. J.*», 1968, v. 99, p. 934.
- Cohn R., Sunshine P., Vies P.* Necrotizing enterocolitis in the newborn infant.—«*Am. J. of Surgery*», 1972, v. 124, N 2, p. 165—168.
- Corkery G. G., Dubowitz V., Sister J., Moosa A.* Clinic perforation after exchange transfusion.—«*Brit. Med. J.*», 1968, v. 4, N 5627, p. 345—349.
- Boissire De A., Becheras Bailis F.* Entero-colite ulcero nécrotique du prématuré.—«*Arch. franc. pédiat.*», 1961, v. 18, N 9, p. 1248—1252.
- De Vell J.* Intestinal perforation with pneumoperitoneum in the newborn infant.—«*Am. J. Dis. Child.*», 1933, v. 43, p. 387—389.
- Dines I., Léb J.* Neonatal peritonitis.—«*Acta Paediatr. Acad. Sci. Hung.*», 1969, v. 10, N 3—4, p. 297—302.
- Di Sant'Agnese.* Combined immunisation against ophieteria tetanus and pertussis in newborn infants.—«*Pediatrics*», 1949, v. 3, p. 20.
- Dörr H.* Erfolg oder Misserfolg der Mastitis Prophylaxe.—«*Münch. Med. Wschr.*», 1959, v. 101, p. 2209—2210.
- Drainer J. K., Anderson J. M.* The aetiology of necrotizing enteritis in the Newborn.—«*Ztschr. Kinderchir.*», 1970, v. 10, N 3—4, p. 379—390.
- Dunceen J. T., Walker J.* Staphylococcus aureus in the milk of nursing mothers and the alimentary canal of their infants.—«*J. Hyg.*», 1942, v. 42, p. 474—484.
- Edsall L.* Active and passive immunity if the infant.—«*Ann. N.-Y. Acad. Sci.*», 1956, v. 66, p. 22.
- Edwards R. L.* Staphylococcal pneumonia in the neonatal period.—«*Lancet*», 1960, v. 2, p. 1057—1058.
- Fetterman J. H.* Neonatal necrotizing enterocolitis—old Pit.—fall of new problem?—«*Pediatrics*», 1971, v. 48, N 3, p. 345—348.
- Fisher A. E.* Fetal peritonitis.—«*Am. J. Dis. Child.*», 1928, v. 36, p. 774—784.
- Gaudier. Lelong M. e. a.* H'allergie au staphylocoque dans l'astme de l'enfant.—«*Pédiatrie*», 1967, v. 22, N 3, p. 293—300.
- Gluck L., Wood H. F.* Fousek Septcemia of the newborn.—«*Ped. Clin. North. Am.*», 1966, v. 13, p. 1131.
- Gitlin D., Kumate J., Arrusti J., Morales C.* The market selectivity of the human placenta in the transfer of proteins from mother to fetus.—«*J. Pediatrics*», 1963, v. 63, N 4, p. 870—871.
- Goldenberg V. E., Wiegenstein L., Hopkins G. B.* Hepatic injury associated with Fromethamine.—«*J.A.M.A.*», 1968, v. 205, N 2, p. 81—84.
- Good R.* Morphological basis of the immun response and hypersensitivity host parasite relationship in living cells symposion. Sprigfeld. USA, 1957.
- Hass L.* Neonatal perforation of the colon.—«*Arch. Dis. Child.*», 1958, v. 33, p. 362.
- Hardy I. D., Savage T. R. Shirodaria C.* Intestinal perforatio following exchange transfusion.—«*Am. J. Dis. Child.*», 1972, v. 124, N 1, p. 136—141.
- Hemmings W. A., Brambell F. W. R.* Protein transfer across the foetal membranes.—«*Brit. Med. Bulla*», 1961, v. 17, p. 96.

- Hepner R., Stephens M.* Congenital sepsis.—«Obstet. Gynec.», 1955, v. 6, N 5, p. 547—549.
- Herman R. E.* Perforation of the colon from necrotizing colitis in the newborn: Report of a survival and a new etiologic concept.—«Surgery», 1965, v. 58, N 2, p. 436—441.
- Hitzig W.* Die physiologische Entwicklung der Immunglobuline gamma- und beta-globuline.—«Helv. Pediat. Acta», 1957, v. 12, p. 596.
- Hitzig W.* Zur Entwicklung der Immunität in Kindesalter.—«Med. Hyg.», 1959, v. 17, p. 353.
- Hopkins G. B., Gould V. E., Stevenson G. K., Oliver T. K.* Necrotizing enterocolitis in premature infants.—«Am. J. Dis. Child.», 1970, v. 120, N 3, p. 229—232.
- Hrodek O.* On the development of coagulation factors in early neonatal life.—«Ann. Paediatr.», 1959, v. 192, N 3, p. 129—142.
- Jeung C. J. e. a.* Serum globulin levels in normal premature post nature and «Small for dates» newborn babies.—«Lancet», 1968, v. 1, N 7553, p. 1167—1170.
- Kay A. W., Richards R. I., Watson A. G.* Acute necrotizing (Pseudomembranous) enterocolitis.—«Brit. J. Surg.», 1958, v. 46, p. 45—57.
- McKay D. G., Wahle G. H.* Epidemic gastroenteritis due to escherichia coli O₁₁₁ A.M.A.—«Arch. of Path.», 1955, v. 60, p. 679—693.
- Kerpel-Frontus E., Helm T., Sulyok E.* The Development of the Renal Acidic fuing processes and their relation to Acidosis in Low-birth-weight in infants.—«Biol. Neonate», 1970, v. 15, N 3—4, p. 156—168.
- Keuth U.* Zur Neugeboernen sepsis.—«Z. Kinderheilk.», 1967, v. 101, N 3 p. 278—294.
- Köhler P. F., Farr K. S.* Elevation of cord over maternal IgG Immunoglobulini; Evidence for an active placental IgG Transport.—«Nature», 1966, v. 210, p. 1070—1071.
- Kundsin R. B.* Characterization of mycoplasma aerosols as to viability particle size and lethality of ultraviolet irradiation.—«J. Bact.», 1966, v. 91, p. 942—944.
- Künzer W.* Zur Physiologie der Blutgerinnung bei Neugeborenen.—«Dtsch. med. Wochenschr.», 1964, v. 89, N 21, p. 1000—1005; N 22, p. 1077—1080.
- Laborie G.* Clinical results of a new antibiotic hexacycline.—«Med. Bordeaux», 1961, v. 138, p. 798—804.
- Lloyd J. R.* The etiology of gastrointestinal perforations in the Newborn.—«J. Pediat. Surg.», 1969, v. 4, N 1, p. 77—84.
- Lukacs V. R., Garacz Gy., Jambon Maria.* Zur Neugeborenen-sepsis. Acta Paediatr. Scientiarum.—«Hungaricoi», 1969, v. 10, N 2, p. 99—104.
- Markarian M., Githenz I. H., Rosenblüt E. e. a.* Hypercoagulability in premature infants with special reference to the respiratory distress syndrome and hemorrhage.—«Biol. Neonat.» 1971, v. 17, N 1/2, p. 84—97.
- Martin C., Beauvieux Y., Bildstein G.* Importance de l'acidose metabolique au cours des infections graves de jeune enfant.—«Ann. Pediat.», 1969, v. 45, N. 6, p. 83—88.
- Meyer W.* Staphylococcal diseases in man problems of their pathogenesis bacteriology, epidemiology and prophylaxis.—«Beitr. Hyd. Epidem.», 1962, v. 15, p. 1—136.

- Mizrahi A., Barlow O., Berdon W.* e. a. Necrotic enterocolitis in premature infants.—«J. Pediatr.», 1965, v. 66, N 4, p. 697—706.
- Oehme J.* Über die physiologischen Grundlagen der Blutstillung Neugeborenen.—«M Schr. Kinderheilk.», 1964, v. 112, N 10, p. 447—452.
- Olive D., Vert P., Deschamps J.* e. a. Les infections bactériennes graves acquises au cours de la réanimation respiratoire du nouveau-né.—«Ann. Pédiat.», 1970, v. 46, N 3, p. 185—194.
- Orme R. L., Shella E.* Perforation of the bowel in the newborn as a complication of exchange transfusion.—«Brit. Med. J.», 1968, v. 4, N 5627, p. 349—351.
- Pettau O., Anderson E., Elfving J.* Bacteriemia in newborns after catheterization of the umbilical vein.—«Acta Paed. Scand.», 1971, Suppl. 206, p. 107.
- Phillips L. L., Skrodets V.* A comparison of the fibrinolytic enzyme system in maternal and umbilical cord.—«Blood. Pediatrics.», 1958, v. 22, N 4, t. 1, p. 715—726.
- Polacek K.* Zakladní rysy fyziologie a patofyziologie novorozence.—«Čslov. Pediat.», 1965, v. 20, N 6, p. 492—503.
- Prtscu R., Malorescu H., Salzberg V.* e. a. Tulbururile echilibrului acido-bazic la prematur.—«Pediatria» (Buc.), 1970, v. 19, N 4, p. 299—312.
- Ramon G., Richow R.* Sur le mécanisme de l'immunité antitoxique naturellement acquise. Nouvelle démonstration portant sur l'innuité antiricinique.—«Compt. Rend. Soc. Biol.», 1936, v. 123, p. 738—741.
- Remmele W., Loeper-Soeth H.* Diffuse peritoneale Fibrose im Säuglingsalter nach fetaler Peritonitis.—«M Schr. Kinderheilk.», 1973, v. 121, N 3, p. 91—97.
- Rogner G.* Die Blutgerinnung bei Frühgeburten.—«Z. Kinderheilk.», 1960, v. 84, N 2, p. 197—212.
- Rosental L., Liberman H.* The role of lysozyme in the development of the intestinal flora of the newborn infant.—«J. Inf. Dis.», 1931, v. 48, p. 226.
- Rosier A., Sarrut S., Deplanque J.* L'enterocolite ulcéronecrotique du prématuré. La Semaine des Hôpitaux.—«Ann de Pédiat.», 1959, v. 34, p. 1428—1436.
- Rudnew W.* 1915. Cit by: Stabard I. Perforation of colon in the newborn infant.—«Am. J. Surg.», 1952, v. 83, p. 107—111.
- Sabransky R.* Perforation of the colon a neonate who recove red.—«J.A.M.A.», 1961, v. 175, N 7, p. 619—620.
- Sacrez R., Willard D., Hauptert G.* La lymphocytosphitie du nourrisson.—«Rev. Pédiat.», 1966, v. 11, N 4, p. 219—224.
- Селье Г.* Очерки об адаптационном синдроме. Пер. с англ. М., 1960.
- Schaedler R., W., Dubas R. J.* The fecal flora of various strains of mice. Its bearing on their susceptibility to endotoxins.—«J. Exp. Med.», 1962, v. 115, p. 1149.
- Schaffer A. I.* Diseases of the newborn. In: W. B. Saunders—Comp. Philadelphia—London, 1960, v. 1, p. 123—128.
- Schiller A. A.* Clinical physiology of the capillary circulation.—«Med. Klin. N. Amer.», 1952, v. 36, p. 201—215.
- Schotmüller H., Bingold K.* Die septischen Erkrankungen. G. Bergman. Handbuch der inneren Medizin. Berlin. 1925, t. 1, S. 776—954.

- Silverstein A., Lukes R.* Fetal response to antigenic stimulus. I. Plasmocellular and lymphoid reaction in the human fetus to intrauterine infection.—«Lab. Investig.», 1962, v. 11/11, N 1, p. 918.
- Singleton E. B., Rosenberg H. W., Samper L.* Radiologic considerations of the perinatal distress syndrome.—«Radiology», 1961, v. 76, p. 200.
- Standard J. E.* Perforation of colon in the newborn infant.—«Am. J. Surg.», 1952, v. 83, p. 107—111.
- Stein H., Beck J., Solomon A., Schmaman J.* Gastroenteritis necrotizing enterocolitis in premature babies.—«Brit. Med. J.», 1972, v. 2, p. 616—619.
- Sterzl I.* Development of immune responses in human ontogeny.—«Minerva Pediatr.», 1971, v. 23, N 4, p. 131—141.
- Stiehm E. R., Fudenberg H. H.* Serum levels of immunoglobulins in health and disease: a survey.—«Pediatrics», 1966, v. 37, p. 715.
- Stevenson G. K., Graham C. B., Oliver T. K., Goldenberg V. S.* Neonatal necrotizing enterocolitis.—«Am. J. Surgery», 1969, v. 118, N 2, p. 260—272.
- Ströder J., Künzer W.* Gerinnungsstudium bei Kindern. IV. Fibrinogen und Fibrinolyse in Nabelschnurblut.—«Ann. Paediatr.», 1957, v. 188, N 4, p. 207.
- Thelender H. E.* Perforation of the gastrointestinal tract of the newborn infant.—«Am. J. Dis. Child.», 1939, v. 58, p. 371—393.
- Thomas C. S., Brocman S. K.* Idiopathic perforation of the colon infancy: Report of two cases and literature Review.—«Ann. Surg.», 1966, v. 165, N 5, p. 853—856.
- Toulakian R. J., Berdon W. E., Amoury R. A., Santulli T. V.* Surgical experience with Necrotizing Enterocolitis in the infant.—«J. Paediatr. Surg.», 1967, v. 2, N 5, p. 389—401.
- Вайсбах Г., Райх И., Домула М., Ленк Х., Феркель Н.* Свертывание крови и фибринолитическая активность при хронической гипоксии новорожденных.—В кн.: Актуальные вопросы педиатрии. Сб. науч. раб., посвящ. 50-летию Ин-та педиатрии АМН СССР. М. 1973, с. 42—57.
- Waldhausen J. A., Herendeen T., King H.* Necrotizing colitis, of the newborn: common cause of perforation of the colon.—«Surgery», 1963, v. 54, p. 365.
- Walker C. H., Balf C. L.* Capillary resistance studies.—«J. Obstet. Gynec. Brit. Emp.», 1954, v. 61, N 1, p. 1—29.
- Wiener A.* The half-life of passively acquired antibody globulin molecules in infants.—«J. Exp. Med.», 1951, v. 94, p. 173.
- Willi H.* Über eine bösartige Enteritis bei Säuglingen des ersten Trimenons.—«Ann. Paediatr.», 1944, v. 162, p. 87.
- Wilson S. E., Woolley M. M.* Primary necrotizing enterocolitis in infants.—«Arch. Surgery», 1969, v. 99, N 5, p. 563—566.
- Zachary R. B.* Meconium and fecal plugs in the newborn.—«Arch. Dis. Child.», 1957, v. 32, p. 22.

Sepsis in prematurely born infants. E. CH. NOVIKOVA, N. A. TAGIEV. Moskov, Publishing House «Meditsina», ... pp., illustrated.

Nowadays, the pathology of infants is highly concerned with the diseases of staphylococcal etiology which are distinguished by their severity and high lethality. Of primary importance among such diseases is the sepsis of the newborn infants which is becoming more prevalent now. Since the antibiotic-resistant forms of microorganisms are becoming more widespread now the course of the staphylococcal infection is changed now and this fact greatly hinders its diagnostics and therapy. The common approach to sepsis now is to treat it as a problem of macroorganisms. Thus, a great attention is paid to sepsis in the prematurely born infants where the disease is especially severe due to the systemic peculiarities caused by the premature birth. The book summarizes the reported data and the results of observations of 390 infants in Clinic for prematurely born and newborn infants of the Institute of Pediatrics of the Academy of Medical Sciences of the USSR. The characteristics of the course of disease in the prematurely born infants are described and they are related in certain cases to the infection pathology of the mother during pregnancy, the changes in the metabolic processes, the state of the immunological reactivity and the diagnostics criteria are given, too. The book gives the principles for sepsis therapy and its prevention taking into account the systemic peculiarities of the prematurely born infants and exhaustion of many functions in short time under the effect of pathological factors.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Глава 1. Этиология и патогенез	6
Пути заражения и входные ворота инфекции	18
Глава 2. Клиника сепсиса	24
Глава 3. Осложненные формы сепсиса	42
Внутричерепная родовая травма и сепсис	42
Геморрагический синдром и сепсис	46
Пневмония и сепсис	63
Некротически-язвенное поражение кишечника и сепсис	70
Глава 4. Патоморфология сепсиса у недоношенных детей	82
Изменения в первичном очаге инфекции при пупочном сепсисе	82
Патоморфологические изменения в других органах	94
Глава 5. Некоторые показатели обменных процессов	102
Кислотно-щелочное равновесие	102
Активность гидролитических ферментов в лейкоцитах крови	107
Глава 6. Функциональное состояние коры надпочечников	117
Глава 7. Состояние иммунологической реактивности	124
Состояние специфического иммунитета	124
Состояние неспецифической защиты	134
Глава 8. Принципы лечения	138
Летальность	148
Глава 9. Профилактика	151
Заключение	167
Литература	171

**Новикова Елена Чеславовна,
Тагиев Надир Амир оглы**

СЕПСИС У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Редактор **Л. М. Рошаль**
Художественный редактор **С. М. Большакова**
Техн. редактор **Т. А. Волкова**
Корректор **Н. М. Рутман**
Обложка художника **Г. Л. Чижевского**

Сдано в набор 12/V 1976 г. Подписано к печати 28/IX 1976 г. Формат бум. 84×108¹/₃₂—5,75 печ. л. (условных 9,66 л.) 10,20 уч.-изд. л. Бум. кн.-журн. Тираж 15 000 экз. МН-76. Заказ № 6406. Цена 70 коп.

Издательство «Медицина». Москва, Петроверигский пер., 6/8
Типография изд-ва «Горьковская правда», г. Горький, ул. Фигнер, 32.