

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

*На правах рукописи*

УДК: 616.34-022-036.11:616.981.25-02-053.2

ЯКУБОВА НОЗИЛАХОН РУСТАМ КИЗИ

**Особенности клинического течения острых кишечных инфекций  
стафилококковой этиологии у детей раннего возраста**

5А510107 – «ДЕТСКИЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ»

ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА НА ПОЛУЧЕНИЕ АКАДЕМИЧЕСКОЙ  
СТЕПЕНИ МАГИСТРА

Научный руководитель:  
доцент Рашидов Ф.А.

Ташкент – 2015 год

## АННОТАЦИЯ

Развитие стафилококковых инфекций в большинстве случаев связывается с предшествующим носительством стафилококков в различных экологических нишах. *S. aureus* обитает главным образом на слизистой носа, полости рта, реже — в желудочно-кишечном тракте, во влагалище, в подмышечных впадинах и на коже промежности. Факторами риска развития манифестных форм стафилококковой инфекции у носителей являются: иммунодефицитные состояния, нарушение целостности кожи и слизистых, инвазивные вмешательства и угнетение нормальной микрофлоры кожи и слизистых [13]. Наиболее восприимчивы к стафилококковым инфекциям новорожденные и дети первых месяцев жизни. Основным источником инфицирования детей *S. aureus* в родильных домах и детских стационарах являются медицинские работники — носители патогена на слизистой верхних дыхательных путей и коже. Реже источником инфекции являются матери (5-14%) или больные различными формами стафилококковой инфекции [18]. Передача инфекции в основном происходит воздушно-капельным путем и через загрязненные руки. В первые дни жизни *S. aureus* изолируется со слизистой носа у 10-18% новорожденных, к 6 неделе частота выделения данного микроба достигает 40%. Дети, выписанные из родильных домов, в течение нескольких месяцев могут оставаться носителями тех же фаготипов стафилококков, которыми они были инфицированы в первые дни жизни. У детей старше года частота носительства *S. aureus* на слизистой носа достигает 52,3%. На слизистой зева *S. aureus* обнаруживается у 39,4% здоровых людей [5]. В составе кишечной микрофлоры *S. aureus* обнаруживается у 40-46% здоровых детей первого года и у 9-14,3% детей 2-3 года жизни [2]. В патогенезе стафилококковой инфекции, основную роль играет массивная доза инфекции. В организм сразу поступает огромное количество стафилококков и продуктов их жизнедеятельности.

## ABSTRACT

The development of staphylococcal infections in most cases is associated with the previous carriage of staphylococci in different ecological niches. *S. aureus* lives mainly on the mucosa of the nose, mouth, at least - in the gastrointestinal tract, the vagina, in the armpits and in the skin of the perineum. Risk factors for the development of manifest forms of staph infection in carriers are: immunodeficiency states, violation of the integrity of the skin and mucous membranes, invasive intervention and oppression of the normal microflora of the skin and mucous membranes [13]. The most susceptible to staphylococcal infections newborns and children the first months of life. The main source of infection with *S. aureus* children in hospitals and children's hospitals are health care providers - carriers of the pathogen to the mucosa of the upper respiratory tract and skin. Less common source of infection is the mother (5-14%) or patients with various forms of staphylococcal infection [18]. Transmission occurs mainly by airborne droplets and through contaminated hands. In the first days of life *S. aureus* isolated from the nasal mucosa in 10-18% of infants 6 weeks to highlight the frequency of the microbe is 40%. Children discharged from maternity wards, in a few months may be carriers of the same phage types of staphylococci, they were infected in the first days of life. In children older than one year frequency of *S. aureus* carriage in the nasal mucosa reaches 52.3%. In the pharyngeal mucosa *S. aureus* is found in 39.4% of healthy people [5]. As part of the intestinal microflora *S. aureus* is found in 40-46% of healthy infants and 9-14,3% of children 2-3 years of life [2]. In the pathogenesis of staphylococcal infections, the major role played by a massive dose of infection. The body immediately receives a huge number of staphylococci and their metabolic products.

## XULOSA

Ko'p hollarda stafilokokk infeksiyalari rivojlanishi turli ekologik bo'shliqlarni stafilokokklar oldingi tashish bilan bog'liq. *S. aureus* kamida, asosan burun, og'iz shilliq qavatiga yashaydi - oshqozon-ichak tizimi, vagina ichida, qo'ltiq va Oralik teri. Tashuvchilar ichida Staph infeksiya aniq shakllarini rivojlantirish uchun xavf omillar: immunitet tanqisligi davlatlar, teri va shilliq [13] normal mikroflora teri va shilliq, invaziv aralashuv va zulm yaxlitligini buzish. stafilokokk infeksiyalari chaqaloqlarga va bolalar hayotining dastlabki oy uchun eng sezgir. *S. aureus* shifoxonalarda bolalar va bolalar shifoxonalari bilan infeksiyani asosiy manbai sog'liqni saqlash ko'rsatuvchi provayderlar bor - yuqori nafas olish yo'llari va teri shilliq qo'zg'atuvchining tashuvchilar. Infeksiya kamroq umumiy manba stafilokokk infeksiyasi [18] turli shakllari bilan onasini (5-14%) yoki bemor bo'ladi. Transmission havodan tomchilar va ifloslangan qo'li bilan asosan shakllanadi. Hayotining birinchi kunlarida *S. aureus* mikrobi chastotasi 40% ni tashkil etadi ta'kidlash uchun chaqaloqni 6 hafta 10-18% da mukozadan xavfsiz holatga. Stafilokokklar bir xil faj turdagi tashuvchilar bo'lishi mumkin bir necha oy ichida, tug'ruq bo'limlari ozod Bolalar, ular hayotining birinchi kunlarida enfekte qilindi. Bolalarda burun mukozasida *S. aureus* tashish katta ko'ra bir yil chastota 52,3% tashkil etadi. Xalkum mukozasida *S. aureus* sog'lom odamlar [5] of 39,4% da uchraydi. Ichak mikroflorasi qismi sifatida *S. aureus* sog'lom bolaning 40-46% va bolalar 9-14,3% topilgan hayot 2-3 yil [2]. Stafilokokk infeksiyalari patogenezida, asosiy roli infeksiya bir katta dozada o'ynadi. tana darhol stafilokokklar katta sonini va ularning metabolik mahsulotlar oladi.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	3
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	11
1.1. Концепция дальнейшего углубления демократических реформ и формирования гражданского общества в стране.....	11
1.2. Роль стафилококков в этиологии диарейных заболеваний ...	13
1.3. Особенности стафилококковой инфекции у детей раннего возраста.....	24
<b>Выводы к главе I</b> .....	37
<b>ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	38
2.1. Характеристика обследованных детей.....	38
2.2. Методы исследования .....	39
<b>Выводы к главе II</b> .....	45
<b>ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ</b> .....	46
3.1. Факторы, приводящие к стафилококковой инфекции у детей раннего возраста .....	46
3.2. Особенности клинического течения стафилококкового энтероколита у детей раннего возраста .....	58
3.3. Антибиотикочувствительность и антибиотикорезистентность стафилококковой инфекции у детей раннего возраста.....	66
<b>Выводы к главе III</b> .....	71
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	72
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	77
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	78
<b>СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ</b> .....	79

<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>80</b>
--	-----------

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- ВОЗ** - всемирная организация здравоохранения
- ДВС** - диссеминированный внутрисосудистый синдром
- ДИБ** - детская инфекционная больница
- ГКС** - глюкокортикостероиды
- ИТШ** - инфекционно-токсический шок
- ЛПС** - липополисахарид
- ОКИ** - острые кишечные инфекции
- ОДЗ** – острые диарейные заболевания
- СОЭ** - скорость оседания эритроцитов
- ТДС** - токсико-дистрофический синдром
- S** - Сальмонелла
- Sh** - шигелла
- R** - Резистентный
- Rp** – плазмид
- ЭПЭ** – энтеропатогенные эшерихии
- ЭИЭ** – энтероинвазивные эшерихии
- ЭТЭ** – Энтеротоксигенные эшерихии
- E.coli** - Escherchia coli.
- ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт
- ОПН** – острая почечная недостаточность
- ПЦР** – полимеразы цепная реакция
- УПФ** – условно- патогенная флора

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность.** Острые кишечные инфекции (ОКИ) до настоящего времени занимают ведущее место в инфекционной патологии детского возраста, уступая по заболеваемости только гриппу и острым респираторным инфекциям. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется до 1-1,2 млрд. «диарейных» заболеваний и около 5 млн. детей ежегодно умирают от кишечных инфекций и их осложнений[23]. В Республике Узбекистан в 70-годы прошлого столетия ОКИ также были широко распространены[2,23,24]. Так, если в 1971 году в республике переболело 141747 человек указанными инфекциями, то в 1972 году этот показатель составил 142308. В настоящее время благодаря осуществлению широкомасштабных профилактических мероприятий заболеваемость ОКИ в республике значительно снизилась[12,23].

По терминологии ВОЗ - острые кишечные инфекции (ОКИ) – это большая группа инфекционных заболеваний человека с энтеральным (фекально-оральным) механизмом заражения, вызываемых патогенными (шигеллы, сальмонеллы и др.) и условно-патогенными бактериями (протей, клебсиеллы, клостридии и др.), вирусами (рота-, астро-, калици-, группы Норфолка и др.) и простейшими (амеба хистолитика, криптоспоридии, балантидия коли и др.)[24].

Кишечные инфекции встречаются как в виде спорадических случаев, так и в виде эпидемических вспышек, вплоть до пандемий (холера). Для большинства ОКИ бактериальной этиологии характерен летне-осенний подъем заболеваемости, для вирусных диарей– осенне-зимний период года.

Острые кишечные инфекции у детей из-за широкой распространенности представляют значительную проблему для здравоохранения. По данным ВОЗ, велика смертность от острых кишечных инфекций, составляющая в



отдельных странах до 50–70% от общей смертности детей до 5 лет. Ведущей причиной тяжести острых кишечных инфекций, у детей, приводящей к летальным исходам, является развитие обезвоживания. В связи с этим, основой рационального лечения больных ОКИ является широкое использование оральной регидратации с применением глюкозо-солевых растворов в сочетании с правильным питанием. Применение глюкозо-солевых растворов для оральной регидратации физиологически обосновано, так как установлено, что глюкоза обладает свойством усиливать перенос калия и натрия через слизистую тонкой кишки – это способствует быстрому восстановлению нарушений водно-солевого баланса и нормализации обмена веществ[34].

Род *Staphylococcus* включает более 20 видов, различающихся по значению в патологии человека. Важнейшим патогенным для человека видом является *Staphylococcus aureus* — стойкий, высоковирулентный, легко приобретающий устойчивость к антимикробным препаратам возбудитель инфекции. Менее вирулентны коагулазоотрицательные стафилококки (KOC), среди которых наиболее часто патологические процессы у человека вызывают *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus saprophyticus*. Основную клиническую и эпидемиологическую проблему в настоящее время представляют метициллин-резистентные (оксациллинрезистентные) штаммы стафилококков *S. aureus* (MRSA) и *S. epidermidis* (MRSE), которые устойчивы ко всем β-лактамам антибиотикам и часто проявляют ассоциированную устойчивость к другим классам антибиотиков. Метициллин-резистентные штаммы стафилококков являются основными возбудителями госпитальных инфекций, однако в настоящее время отмечается рост числа носительства MRSA и заболеваний во внебольничных условиях [25]. Частота встречаемости MRSA среди штаммов стафилококков, изолированных у амбулаторных больных, достигает по данным разных авторов 33,3-59,2% [12, 16]. Имеются сообщения о выделении штаммов *S. aureus* со сниженной

чувствительностью к ванкомицину, что делает терапию стафилококковых инфекций в определенных ситуациях весьма проблематичной [20].

Развитие стафилококковых инфекций в большинстве случаев связывается с предшествующим носительством стафилококков в различных экологических нишах. *S. aureus* обитает главным образом на слизистой носа, полости рта, реже — в желудочно-кишечном тракте, во влагалище, в подмышечных впадинах и на коже промежности. Факторами риска развития манифестных форм стафилококковой инфекции у носителей являются: иммунодефицитные состояния, нарушение целостности кожи и слизистых, инвазивные вмешательства и угнетение нормальной микрофлоры кожи и слизистых [13]. Наиболее восприимчивы к стафилококковым инфекциям новорожденные и дети первых месяцев жизни. Основным источником инфицирования детей *S. aureus* в родильных домах и детских стационарах являются медицинские работники — носители патогена на слизистой верхних дыхательных путей и коже. Реже источником инфекции являются матери (5-14%) или больные различными формами стафилококковой инфекции [18]. Передача инфекции в основном происходит воздушно-капельным путем и через загрязненные руки. В первые дни жизни *S. aureus* изолируется со слизистой носа у 10-18% новорожденных, к 6 неделе частота выделения данного микроба достигает 40%. Дети, выписанные из родильных домов, в течение нескольких месяцев могут оставаться носителями тех же фаготипов стафилококков, которыми они были инфицированы в первые дни жизни. У детей старше года частота носительства *S. aureus* на слизистой носа достигает 52,3%. На слизистой зева *S. aureus* обнаруживается у 39,4% здоровых людей [5]. В составе кишечной микрофлоры *S. aureus* обнаруживается у 40-46% здоровых детей первого года и у 9-14,3% детей 2-3 года жизни [32].

Носительство стафилококков имеет клиническое и эпидемиологическое значение. Установлено, что у новорожденных детей — носителей стафилококков, чаще развиваются манифестные формы

стафилококковой инфекции. Вероятность развития сепсиса у новорожденных детей в 3 раза выше у носителей *S. aureus* в носовых ходах и в 10 раз выше при сочетанном носительстве этих микроорганизмов в носовых ходах и пупочной ранке по сравнению с неносителями [19]. Носительство *S. aureus* на слизистой носа и зева у детей раннего и дошкольного возраста ассоциируется с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей [6].

Неуклонный рост числа заболеваний, связанных с нарушением биологического равновесия между макроорганизмом и разнообразными популяциями микробной флоры его отдельных органов и систем, сложившегося в процессе эволюции, привлекает внимание врачей различных специальностей: педиатров, гастроэнтерологов, неонатологов, инфекционистов и др. Наиболее уязвимы в этом отношении дети, состояние здоровья которых вызывает тревогу во всех регионах Российской Федерации [6, 29, 49]. В структуре детской патологии лидируют болезни органов дыхания, проблема успешного лечения которых остается нерешенной до настоящего времени [71, 101]. Интенсивная медикаментозная терапия, в частности применение антибиотиков при бронхолегочных заболеваниях у детей, часто приводит к количественным и качественным изменениям микробиоценоза кишечника, способствующим отягощению течения основного заболевания [56, 102, 103].

Дисбактериоз кишечника у детей раннего возраста характеризуется выраженными нарушениями нормальной микрофлоры толстой кишки и часто протекает в ассоциированных вариантах [59]. Возбудители этих инфекций, как правило, принадлежат к группе условно-патогенных бактерий, среди которых в последнее годы доминируют *Staphylococcus spp.* Им же принадлежит значительная роль в развитии дисбактериоза кишечника, поскольку достаточно часто колонизация слизистых оболочек

различных биотопов организма ребенка стафилококками является стадией предшествующей локальной или системной инфекции [19, 90].

Сведений о клинической картине кишечных инфекций, стафилококками, весьма немногочисленны [51]. Одновременное развитие нескольких возбудителей приводит не только к суммированию болезнетворных возможностей, но и вызывает взаимное усиление вирулентности ассоциантов. Наряду с этим в популяциях взаимодействующих микроорганизмов увеличивается число особей, устойчивых к антибиотикам [8].

Подтверждением этиологической значимости условно-патогенных микроорганизмов, в частности культур выделенных в микробных ассоциациях, является изучение их патогенного потенциала и биологических свойств. К ведущим факторам патогенности, особенно на начальном этапе развития инфекционного процесса, относят синтез гемолизинов различных типов, адгезивную, антикомплементарную (АКА), антиинтерфероновую (АИА), антилизосимную (АЛИА), ДНК-азную, энтеротоксигенную активности [11, 19].

Исследования, направленные на изучение влияния биологических свойств микробных ассоциаций позволят в каждом конкретном случае провести целенаправленную профилактику и лечение диарей, в частности вызванных ассоциациями и монокультурами бактерий родов *Staphylococcus*.

Исходя из вышеизложенного, оценка этиологической роли клинических штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных в виде ассоциаций и монокультур, в возникновении дисбиотических состояний кишечника детей, требует всестороннего исследования.

**Цель исследования.** Изучение особенностей клинического течения диарей, вызванных стафилококками у детей раннего возраста.

### **Задачи исследования:**

- Изучить факторы, приводящие к развитию стафилококковой инфекции у детей раннего возраста
- Изучить клиническое течение стафилококковой инфекции у детей раннего возраста
- Изучить антибиотикочувствительность стафилококков, возбудителей энтероколита у детей

### **Материалы и методы исследования:**

Для выполнения поставленных задач нами проводилось клиническое обследование 30 больных детей раннего возраста, у которых длительное время наблюдалась кишечная дисфункция в виде диареи, находившихся на стационарном лечении в отделении детской инфекционной больницы № 4 Шайхонтаурского района г. Ташкента, в период с сентября 2011 года по 2015 год. Все больные дети подвергнуты клиническому и развернутому бактериологическому исследованию. Развернутое бактериологическое исследование диарейных заболеваний для установления этиологической структуры заболеваний, вида и степени дисбактериоза методом по Н.М. Грачовой с соавт. (1986) и В.А.Знаменской с соавт. (1986) модифицированным в отделе СЭМ МСО МЗ РУз.

**Практическая значимость:** На основании полученных данных разработана схема комплексного обследования и лечения стафилококковых энтероколитов у детей раннего возраста.

**Научная новизна:** Стафилококковая инфекция в настоящее время относится к часто регистрируемым острым кишечным инфекциям. Доказано, определяющая роль различных видов стафилококков при современном течении диарейных заболеваний. Своевременная коррекция антибактериальной терапии, обеспечит высокую эффективность лечения. Анализ клинических данных стафилококковой инфекции у детей раннего возраста выявил резкую выраженность и продолжительность

интоксикационного синдрома, температурной реакции и местной симптоматики.

**Структура и объём диссертации.** Работа изложена на 89 страницах компьютерного текста и состоит из введения, трёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 132 источников, из них 89 отечественных и стран СНГ, 43 иностранных авторов, включает 11 таблиц, 10 рисунков.

## ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Углубление демократических реформ и формирование гражданского общества – основа будущего Узбекистана

Народ Узбекистана, торжественно провозглашая свою приверженность правам человека и принципам государственного суверенитета, осознавая высокую ответственность перед нынешним и будущими поколениями, подтверждая свою верность идеалам демократии и социальной справедливости, стремясь обеспечить достойную жизнь гражданам республики, ставя задачей создание гуманного демократического правового государства, принимает в лице своих полномочных представителей настоящую Конституцию Республики Узбекистан.

Внимание и всемирная забота о наших детях, молодом поколении – в этом мы прежде всего видим проявление нашей веры в завтрашний день, знак огромного, непреложного уважения к нашему народу.

Объявление наступающего 2014 года Годом здорового ребенка и реализация государственной программы в этом направлении явятся ещё одним подтверждением этих великих целей и задач, которые мы ставим перед собой.

За истекшие 22 года нашего независимого развития на пути формирования демократического государства и гражданского общества, обеспечения устойчиво развивающейся экономики, достойного места, которое занимает наша страна на международной арене, нельзя не задаваться простым вопросом – на чём прежде всего строятся эти достижения? Фундамент, на котором базируются все эти успехи, - это физически здоровое и духовно зрелое, современное поколение,

обладающее самостоятельным мышлением и развитым интеллектом, способное взять на себя ответственность за судьбу Родину, построить государство с великим будущим.

Конституция Республики Узбекистан, принятая 8 декабря 1992 года, стала главной правовой и законодательной основой построения независимого демократического государства с социально ориентированной рыночной экономикой, формирования в стране гражданского общества, где главной ценностью становятся интересы, права и свободы человека, обеспечивается верховенство закона.

Принципы и положения, долгосрочные цели и задачи, заложенные в Конституции, а также правильно избранная и глубоко продуманная Стратегия достижения поставленных целей явились надёжным и решающим фактором, определившим коренные изменения и осуществление важнейших общественно-политических, социально-экономических и гуманитарных реформ, выход нашей страны на те рубежи, которыми мы можем по праву гордиться. При разработке Государственной программы «Год здорового ребенка» основное внимание необходимо уделить таким вопросам, как охрана материнства и детства, укрепление здоровой атмосферы в семье, её экономических и духовно-нравственных основ.

В формировании здорового ребенка важнейшая роль принадлежит системе здравоохранения, на которую возложена большая ответственность.

В воспитании здорового ребенка большое значение имеет медицинская культура населения, особенно родителей. Необходимо дальнейшее усиление роли образования и спорта в формировании здорового ребенка. Для достижения такой благородной цели, как воспитание здорового и гармонично развитого поколения, этот вопрос и впредь должен находиться в центре внимания государства и общества и оставаться приоритетным направлением нашей политики.



В программе «Год здорового ребенка» мы в первую очередь должны чётко определить наши приоритетные задачи – повышение эффективности средств, которые направляются на развитие различных сфер, в первую очередь социальной сферы, создание необходимых условий в соответствии с требованиями самой жизни. Процесс реформ, демократизации и обновления общества – это не разовый и одномоментный, а непрерывно продолжающийся процесс, преследующий в конечном итоге понятные, находящие поддержку у населения цели [1,2,3].

## **1.2. Роль стафилококков в этиологии диарейных заболеваний**

Острые кишечные инфекции (ОКИ) до настоящего времени занимают ведущее место в инфекционной патологии детского возраста, уступая по заболеваемости только гриппу и острым респираторным инфекциям. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется до 1-1,2 млрд. «диарейных» заболеваний и около 5 млн. детей ежегодно умирают от кишечных инфекций и их осложнений.

Периодические спады и подъёмы заболеваемости ОКИ, наблюдаемые в последние годы, до настоящего времени не нашли достаточно чёткого и полного объяснения [27,28], что обуславливает актуальность и необходимость изучения этиологических и клинических особенностей течения ОКИ у детей [29,30].

По терминологии ВОЗ острые кишечные инфекции (ОКИ) или – острые диарейные заболевания, это большая группа заболеваний, объединенных развитием диарейного синдрома. Число клинических форм ОКИ превышает 30 нозологических единиц, возбудителями которых могут быть бактерии, вирусы и простейшие. По литературным данным в 30-40% случаях инфекционная диарея обусловлена вирусами, в 20% - патогенными бактериями, в 40% - микроорганизмы выделить не удается [31,42].

Источником инфекции является человек и/или животные. Ведущий путь передачи для детей раннего возраста – контактно-бытовой, для детей старшего возраста – пищевой или водный. Воздушно-капельным, трансмиссивным и парентеральным путем кишечные инфекции не передаются. При ОКИ, протекающих с бактериемией (например, брюшной тиф, кампилобактериоз), возможно внутриутробное инфицирование плода. Кишечные инфекции встречаются как в виде спорадических случаев, так и в виде эпидемических вспышек, вплоть до пандемий (холера). Для большинства ОКИ бактериальной этиологии характерен летнее-осенний подъем заболеваемости, для вирусных диарей – осеннее - зимний период года. Входными воротами инфекции и органом «мишенью» является желудочно-кишечный тракт. Клинически ОКИ характеризуются симптомами интоксикации (вялость, сниженный аппетит, лихорадка и др.), нередко развитием синдромов инфекционного токсикоза (токсикоз с эксикозом, нейротоксикоз, гиповолемический или инфекционно-токсический шок и др.) и диарейным синдромом. Особенности клинических проявлений каждой нозологической формы ОКИ определяются, главным образом, наличием того или иного набора ведущих («пусковых») факторов патогенности у возбудителя инфекции (способность к инвазии, продукция экзо- и эндотоксинов, их тропизм действия и др.).

Программа по борьбе с диарейными заболеваниями за последние годы благодаря большому объему проводимых организационно-медицинских мероприятий, научных исследований, реализуется в повседневную медицинскую практику. В проблеме изучения острых кишечных инфекций особую актуальность приобретают вопросы своевременной диагностики и терапии, так как диарейный синдром, особенно у детей раннего возраста сопровождается развитием осложнений, приводящих к неблагоприятным исходам [39,34,41].

В зависимости от механизма передачи возбудителя инфекционные болезни делят на 4 большие группы:

I. Кишечные инфекционные болезни (шигеллезы, эшерихиозы, сальмонеллез, брюшной тиф, холера, полиомиелит, ботулизм, бруцеллез и др.). При этом основная локализация возбудителя в течение всего инфекционного процесса — кишечник.

II. Инфекционные заболевания дыхательных путей (грипп, ОРВИ, дифтерия, скарлатина, менингококковая инфекция, паротитная инфекция, туберкулез и др.). В этих случаях возбудитель локализуется в дыхательных путях: слизистых оболочках ротоглотки, трахеи, бронхов, альвеол — там, где обра-

зуется местный воспалительный очаг.

III. Кровяные (трансмиссивные) инфекции (сыпной тиф, риккетсиозы, туляремия, арбовирусные энцефалиты, геморрагические лихорадки и др.). Возбудитель при этих инфекциях локализуется, в основном, в крови и лимфе.

IV. Инфекции наружных покровов (рожа, трахома, бешенство, листериоз, сибирская язва, ящур, столбняк и др.) [22].

По тяжести клинических проявлений типичные варианты инфекционного заболевания делят на легкие, среднетяжелые и тяжелые. Тяжесть необходимо оценивать на высоте заболевания, но не раньше, чем максимально проявятся все клинические симптомы, свойственные данной инфекции.

При этом учитывают выраженность общих и местных симптомов. Среди общих симптомов для оценки тяжести инфекционного заболевания ведущее значение имеют: выраженность температурной реакции, явления общей интоксикации, наличие рвоты, адинамия, ухудшение аппетита, головная боль, сердечно-сосудистые и общемозговые нарушения.

К легким формам относят случаи заболевания, протекающие со слабо выраженными симптомами интоксикации, мало выраженными

местными изменениями и функциональными сдвигами. При среднетяжелой форме симптомы интоксикации выражены умеренно: температура в пределах 38°-39°С, головная боль, слабость, ухудшение аппетита, возможна повторная рвота и др. Тяжелые формы характеризуются высокой лихорадкой, многократной рвотой, изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы, выраженными местными проявлениями, тяжелыми метаболическими нарушениями и др. Показателями особой тяжести являются гипертермия, судорожный, менингеальный, энцефалитический и другие синдромы. Течение инфекционных заболеваний различают по характеру и длительности. По характеру течение может быть гладким, без обострений, рецидивов и осложнений, или негладким, с обострениями, рецидивами и осложнениями. По длительности течение инфекционной болезни может быть острым, когда процесс заканчивается в течение 1-3 мес, затяжным — с продолжительностью болезни до 4-6 мес. и хроническим — свыше 6 месяцев [18,22].

Среди многочисленных методов лабораторной диагностики инфекционных заболеваний особенно большую роль играют методы обнаружения возбудителя (бактериоскопический и бактериологический), методы выявления нарастания титра специфических антител в динамике заболевания (серологический, иммуноферментный, радиоиммунный и др.).

Бактериоскопический и бактериологический методы. Материалом для бактериоскопического и бактериологического исследований служат различные выделения больного (смывы из зева и носоглотки, кал, моча, слюна, мокрота, желчь, рвотные массы), а также кровь, спинномозговая жидкость, содержимое пустулы, афт, язв, биопсийный и секционный материал. Для обнаружения возбудителя используют методику непосредственного микроскопирования материала от больного (малярия, лептоспироз, менингококковая инфекция, лямблиоз, возвратный тиф, амебиаз и др.) или метод бактериологического посева на селективные

среды. Широко используется метод гемокультуры (посев крови) при брюшном тифе, паратифах, менингококкемии, лептоспирозе, септических состояниях, а также заболеваниях, вызываемых условно-патогенной флорой. Обнаружение возбудителя в этих случаях с высокой достоверностью указывает на этиологию заболевания. Высоко достоверно также обнаружение возбудителя в посевах из зева (дифтерия), в ликворе (менингококковый менингит, сальмонеллез), в содержимом пузырьков (ветряная и натуральная оспа), карбункуле (сибирская язва), лимфатическом узле (туляремия, чума). В то же время обнаружение в фекалиях сальмонелл, холерного вибриона, стафилококка и др., или дифтерийной палочки, в-гемолитического стрептококка, менингококка, вируса полиомиелита, аденовирусов и многих других в слизи из зева не является абсолютным доказательством наличия соответствующей инфекции, так как может быть и при носительстве возбудителей этих болезней. [21]

Долгое время о природе заразных болезней практически ничего не было известно. Их связывали с особыми «миазмами» — ядовитыми испарениями воздуха. Представление о «миазах» как о причине повальных болезней сменилось учением о «контагиях» (Д. Фракасторо, XVI в.). Учение о контагиозных болезнях, передающихся от больного человека здоровому, получило дальнейшее развитие в трудах Д. С. Самойловича (1784), который полагал, что возбудителями инфекционных болезней, в частности чумы, являются мельчайшие живые существа.

Однако подлинно научную основу учение об инфекционных болезнях получило лишь во второй половине XIX столетия, со времени бурного расцвета бактериологии и особенно в XX в., в период становления иммунологии [20].

Вопросы, связанные с деятельностью иммунной системы и эндэкологии кишечника, их взаимосвязь, иммуно- и биокоррекция,

иммунодиагностика при различных диарейных заболеваниях по-прежнему остаются актуальными. Многие авторы подчёркивают роль и значение иммунной системы как ведущего фактора, влияющего на состояние нормофлоры, поскольку иммунодефициты стали приметой нашей жизни. [32].

Особое место среди инфекционных факторов риска, в настоящее время, занимает кишечный дисбактериоз, значимость которого в формировании и развитии болезней, в том числе и органов пищеварения, следует считать несомненной.

В последующие годы проблемы дисбактериоза стали актуальны как результат нарушения экологии, постепенного ухудшения состояния здоровья наших детей, неоправданного массивного лечения.

Таблица 1.2.1

### Нормальная микрофлора кишечника человека

№	Наименование микроорганизмов	Нормальный состав
1	Кишечная палочка	$10^{6-7}$
2	Споровые анаэробы	$10^{3-5}$
3	Лактобациллы	$10^6$ и выше
4	Бифидобактерии	$10^7$ и выше
5	Патогенная и условно патогенная микрофлора	
	Staphylococcus -	$10^3$
	Enterococcus -	$10^3$
	Streptococcus -	$10^3$
	Candida albicans -	$10^3$
	Proteus mirabilis -	$10^{2-3}$
	Proteus vulgaris -	$10^{2-3}$

6	Salmonella, Shigella, Yersinia	0
7	Кишечная палочка со слабыми ферментативными свойствами	до 10%
8	Гемолизирующая кишечная палочка	0
9	Условно патогенные грамотрицательные микроорганизмы	$10^{2-3}$
10	Klebsiella pneumoniae, enterobacter aerogenes, oxytoca, agglomerans	$10^3$
11	Listeria monocytogenes, providencia rettgeri, alcalifaciens, stuartii	$10^2$
12	Aeromonas, pasteurilla, citrobacter	$10^2$

Актуальность проблемы инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами, во всем мире неуклонно возрастает. Стафилококки являются возбудителями значительной части внебольничных и нозокомиальных бактериемий, пневмоний, инфекций кожи и мягких тканей, костей и суставов. Особое значение имеет распространение стафилококков, резистентных к метициллину (или к оксациллину), и стафилококков со сниженной чувствительностью к ванкомицину. Эти особенности стафилококков служат причиной существенного ограничения выбора антибактериальных препаратов для лечения инфекций, вызванных этими штаммами микроорганизмов.

К сожалению, следует констатировать тревожный и неприятный факт: отмеченные тенденции роста устойчивости грамположительных бактерий носят прогрессирующий характер, и в ближайшей перспективе не видно реальных мер по сдерживанию этого процесса как в масштабах популяции в целом, так и на уровне отдельных медицинских учреждений (таблица, см. бумажную версию журнала).

Стафилококки относятся к семейству Micrococaceae, род Staphylococcus и представляют собой грамположительные сферические

клетки, обычно расположенные в виде скоплений неправильной формы («виноградная гроздь»). Первых представителей рода выделили Пастер и Кох, а из гнойных очагов поражений у человека – Розенбах. Стафилококки хорошо переносят высушивание, сохраняя вирулентность, но погибают при прямом воздействии солнечного света в течение 10–12 ч. Довольно устойчивы к нагреванию – при 70–80°C погибают за 20–30 мин, а при 150°C – за 10 мин; сухой жар уничтожает их за 2 ч. Менее устойчивы к дезинфектантам, но резистентны к воздействию чистого этанола. 14 из 27 известных видов обнаружены на коже и слизистых оболочках человека; большинство из них лучше растет в аэробных условиях. По наличию коагулазы все стафилококки разделяют на две группы. Среди патогенных видов коагулазоположительны лишь *S. aureus*, остальные виды коагулазоотрицательны. Основные поражения человека вызывают *S. aureus*, *S. epidermidis* и *S. saprophyticus*.

Стафилококки (особенно *S. epidermidis*) – представители нормальной микрофлоры кожи человека, дыхательных путей и пищеварительного тракта, их также постоянно обнаруживают в воздухе и окружающей среде. Патогенные свойства конкретного штамма стафилококка определяются суммирующим действием нижеперечисленных внеклеточных факторов, токсинов и инвазивных свойств этого штамма; патогенность стафилококков варьирует от пищевых отравлений до бактериемий и диссеминированных абсцессов во всех органах.

Факторами патогенности *S. aureus* являются микрокапсула, компоненты клеточной стенки, ферменты и токсические субстанции.

Микрокапсула защищает бактерии от комплемент-опосредованного поглощения полиморфноядерными фагоцитами, способствует адгезии микроорганизмов и их распространению по тканям.

Компоненты клеточной стенки стимулируют развитие воспалительных реакций: усиливают синтез ИЛИ-1 макрофагами, активируют систему комплемента и являются мощными



хемоаттрактантами для нейтрофилов. Тейхоевые кислоты запускают комплементарный каскад по альтернативному пути, активируют свертывающую и калликреин-кининовую системы, а также облегчают адгезию к эпителиальным поверхностям. Белок А (агглютинин А) неспецифически связывает Fc-фрагменты молекулы IgG (что активизирует компоненты комплемента по классическому и альтернативному пути) и усиливает активность естественных киллеров. Активация комплемента приводит к проявлению различных местных и системных реакций, например анафилаксии, феномену Артюса, угнетению активности фагоцитов и т.д.

Ферменты проявляют разнонаправленное действие: каталаза защищает бактерии от действия O<sub>2</sub>-зависимых микробицидных механизмов фагоцитов; β-лактамаза разрушает молекулу β-лактамовых антибиотиков; липазы облегчают адгезию и проникновение в ткани. Коагулаза, существующая в трех антигенных формах, вызывает свертывание сыворотки; сам фермент не взаимодействует с фибриногеном, а образует тромбиноподобное вещество, предположительно взаимодействующее с протромбином.

Гемолизины. Выделяют четыре антигенных типа гемолизин, вызывающих полный гемолиз кровяных сред. Золотистые стафилококки способны одновременно синтезировать несколько подобных продуктов:

- 1) α-гемолизин (α-токсин) наиболее часто выявляют у бактерий, выделенных из клинических образцов; неактивен в отношении эритроцитов человека, но быстро лизирует эритроциты барана;
- 2) β-гемолизин (сфингомиелиназа) оказывает умеренное действие на эритроциты человека; обнаруживается у 20% изолятов. Проявляет выраженные свойства холодового гемолиза (максимальная активность при низких температурах);
- 3) γ-гемолизин – двухкомпонентный гемолизин с умеренной активностью в отношении эритроцитов человека;

4)  $\delta$ -гемолизин – агрегат низкомолекулярных соединений, проявляющих детергентные свойства, которые обуславливают цитотоксичность широкого спектра.

Токсины. Наибольшее значение имеют:

1) эксфолиатины А и В, обуславливающие развитие синдрома «ошпаренной кожи»;

2) токсин синдрома токсического шока (TSST-1), ответственный за развитие синдрома специфического симптомокомплекса (предположительно за счет стимулирования выделения фактора некроза опухолей);

3)  $\delta$ -токсин (лейкоцидин), ингибирующий всасывание воды и активирующий образование цАМФ (что имеет значение при стафилококковых диареях), а также оказывающий цитотоксическое действие на полиморфноядерные лейкоциты;

4) энтеротоксины А-Е, ответственные за развитие пищевых интоксикаций (энтеротоксины В и С также приводят к развитию синдрома токсического шока).

Инфекции, вызываемые *S. aureus*, разнообразны и включают более 100 нозологических форм. Бактерии способны поражать практически любые ткани организма человека. Наиболее часто наблюдаются переменные поражения кожи и ее придатков – от стафилококкового импетиго (импетиго Бокхарта) до тяжелых фолликулитов. *S. aureus* является основным возбудителем маститов у женщин и инфекционных осложнений хирургических ран и пневмоний. Внебольничные пневмонии, вызываемые *S. aureus*, регистрируются довольно редко, но в стационарах этот возбудитель считается одним из лидирующих этиологических агентов госпитальных пневмоний. Стафилококковые бактериемии у госпитализированных пациентов, развивающиеся при проникновении *S. aureus* через катетеры из ран или очагов кожных поражений, – главный фактор патогенеза широкого спектра поражений. *S. aureus* – основной

возбудитель инфекций опорно-двигательного аппарата (остеомиелиты, артриты и т.д.). В частности, он вызывает 70–80% септических артритов у подростков, реже – у взрослых. Приблизительно у 10% пациентов со стафилококковой бактериемией развиваются эндокардиты. Как следствие инфекций придаточных пазух носа, носоглотки, полостей уха и сосцевидного отростка, а также бактериемий возбудитель проникает в центральную нервную систему и вызывает образование эпидуральных абсцессов и гнойных внутричерепных флебитов.

*S. epidermidis* наиболее часто колонизирует гладкую кожу и поверхность слизистых оболочек. Характеризуется слабой вирулентностью, подавляющее большинство инфекций – нозокомиальные, их чаще наблюдают у пациентов со сниженным иммунитетом. Типичными для эпидермального стафилококка считаются поражения, обусловленные колонизацией *S. epidermidis* различных протезов, катетеров, дренажей или диссеминированием возбудителя после хирургических вмешательств. Достаточно часто бактерия вызывает поражение мочевыводящей системы (особенно у лиц старше 50 лет с различными формами уропатологии в анамнезе) и суставные инфекции, развивающиеся не позднее 12 месяцев после имплантации протеза (50% всех случаев).

*S. saprophyticus* колонизирует кожные покровы гениталий и слизистую оболочку уретры.

У большинства людей стафилококки обитают на коже и слизистых оболочках носа и глотки. Даже если кожа будет очищена от стафилококков, почти незамедлительно произойдет реинфекция микроорганизмами, находящимися в воздухе.

Штаммы стафилококков со сниженной чувствительностью к оксациллину выявляются со все возрастающей частотой. Большинство исследований указывает на наличие резистентности у 25% *S. aureus* и более чем у 50% коагулазонегативных стафилококков. Выявление резистентности к пеницилиназоустойчивым полусинтетическим

пенициллинам (клоксациллин, диклоксациллин, метициллин, оксациллин) у стафилококков – важнейший фактор в выборе адекватных антимикробных препаратов. Резистентность стафилококка связана с наличием гена *mec A*, кодирующего пеницилиназосвязывающий белок PBP2a, который обладает низкой аффинностью к  $\beta$ -лактамам. Наличие PBP2a указывает на низкую чувствительность ко всем  $\beta$ -лактамным антибиотикам (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы) и непредсказуемую клиническую эффективность этого класса препаратов. Стафилококки, несущие модифицированные пенициллинсвязывающие белки, обозначаются как метициллин (оксациллин)-резистентные *S. aureus* (MRSA) и *S. epidermidis* (MRSE). Стафилококки, несущие обычные пенициллинсвязывающие белки, обозначаются как метициллин (оксациллин)-чувствительные *S. aureus* (MSSA) и *S. epidermidis* (MSSE).

Приобретение стафилококками резистентности к оксациллину сопровождается изменением чувствительности *in vitro* к другим классам антибактериальных препаратов. MRSA – это только *S. aureus*.

### **1.3. Особенности стафилококковой инфекции у детей раннего возраста**

В инфекционной патологии человека все большую значимость приобретают условно-патогенные грамотрицательные энтеробактерии. Основными причинами этого являются: нарушение экологической обстановки, нерациональное применение антибиотиков и других препаратов, подавляющих защитные силы макроорганизма; наличие постоянного резервуара условно-патогенных микробов в природе.

Такие факторы, как рацион питания, санитарное состояние среды, загрязнение воздуха и гигиенические привычки человека, влияют на качественный состав условно-патогенной флоры человека. Например, лактобактерии обычно присутствуют в кишечнике людей, потребляющих

большое количество молочных продуктов, а бактерия гемофильная палочка обитает в дыхательных путях людей с хроническими obstructивными заболеваниями легких [22].

В природе существует постоянный резервуар условно-патогенных микробов: теплокровные животные, почва, вода, растения. Источником инфекции могут быть люди и животные, больные и носители. Пути передачи инфекции: пищевой, водный, контактно-бытовой, редко — воздушно-капельный. При определенных условиях микроорганизмы, считающиеся условно-патогенными, могут вызывать заболевание. Например, гноеродный стрептококк может обитать в глотке, не причиняя вреда, но если механизмы защиты организма ослаблены или стрептококк относится к особенно опасному штамму, он может вызвать воспаление гортани. Точно также другие микроорганизмы, относящиеся к условно-патогенной флоре, могут распространяться в организме, вызывая заболевания у людей с ослабленной иммунной системой. Например, у людей со злокачественными новообразованиями толстой кишки микробы, в норме живущие только в кишечнике, могут попадать в кровь и инфицировать сердечные клапаны. Воздействие массивных доз радиации также способствует распространению этих микроорганизмов, что может привести к тяжелому инфекционному заболеванию.

Условно-патогенные возбудители могут вызывать заболевания различных органов и систем: желудочно-кишечного тракта, бронхо-легочной и мочеполовой систем и др. Как правило, регистрируются спорадические случаи болезни в течение всего года. Однако условно-патогенная микрофлора (УПМ) может вызывать внутрибольничные инфекции в отделениях реанимации, недоношенных детей, хирургических стационарах.

С биологической точки зрения отсутствует принципиальная разница между облигатно-патогенными и условно-патогенными микроорганизмами. Они отличаются лишь по степени выраженности

инвазивных свойств. УПМ обладают более слабым патогенным потенциалом, ограниченной возможностью колонизации макроорганизма и проявляют вирулентные свойства только при определенных условиях (при снижении иммунологической резистентности организма, нарушении структурно-функциональной целостности естественных защитных барьеров и др.).

Заболевания значительно чаще выявляют среди детей, особенно раннего возраста, пожилых людей, ослабленных различными заболеваниями. Факторами, обуславливающими снижение резистентности и, следовательно, способствующими реализации инфекции, являются острые и хронические заболевания; терапия антибиотиками, глюкокортикоидами и иммунодепрессантами; экстремальные состояния, голодание, авитаминоз и др. После перенесенных заболеваний формируется нестойкий и непродолжительный иммунитет.

До настоящего времени стафилококковые инфекции (СИ) остаются серьезной проблемой практической педиатрии. Имеющиеся на сегодня сообщения свидетельствуют о прогрессирующем росте заболеваемости и смертности от данной патологии [22].

Род *Staphylococcus* включает более 20 видов, различающихся по значению в патологии человека. Важнейшим патогенным для человека видом является *Staphylococcus aureus* — стойкий, высоковирулентный, легко приобретающий устойчивость к антимикробным препаратам возбудитель инфекции. Менее вирулентны коагулазоотрицательные стафилококки (КОС), среди которых наиболее часто патологические процессы у человека вызывают *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus saprophyticus*. Основную клиническую и эпидемиологическую проблему в настоящее время представляют метициллин-резистентные (оксациллинрезистентные) штаммы стафилококков *S. aureus* (MRSA) и *S. epidermidis* (MRSE), которые устойчивы ко всем  $\beta$ -лактамным антибиотикам и часто проявляют ассоциированную устойчивость к другим

классам антибиотиков. Метициллин-резистентные штаммы стафилококков являются основными возбудителями госпитальных инфекций, однако в настоящее время отмечается рост числа носительства MRSA и заболеваний во внебольничных условиях [25]. Частота встречаемости MRSA среди штаммов стафилококков, изолированных у амбулаторных больных, достигает по данным разных авторов 33,3-59,2% [3, 12, 16]. Имеются сообщения о выделении штаммов *S. aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину, что делает терапию стафилококковых инфекций в определенных ситуациях весьма проблематичной [20].

Развитие стафилококковых инфекций в большинстве случаев связывается с предшествующим носительством стафилококков в различных экологических нишах. *S. aureus* обитает главным образом на слизистой носа, полости рта, реже — в желудочно-кишечном тракте, во влагалище, в подмышечных впадинах и на коже промежности. Факторами риска развития манифестных форм стафилококковой инфекции у носителей являются: иммунодефицитные состояния, нарушение целостности кожи и слизистых, инвазивные вмешательства и угнетение нормальной микрофлоры кожи и слизистых [13]. Наиболее восприимчивы к стафилококковым инфекциям новорожденные и дети первых месяцев жизни. Основным источником инфицирования детей *S. aureus* в родильных домах и детских стационарах являются медицинские работники — носители патогена на слизистой верхних дыхательных путей и коже. Реже источником инфекции являются матери (5-14%) или больные различными формами стафилококковой инфекции [18]. Передача инфекции в основном происходит воздушно-капельным путем и через загрязненные руки. В первые дни жизни *S. aureus* изолируется со слизистой носа у 10-18% новорожденных, к 6 неделе частота выделения данного микроба достигает 40%. Дети, выписанные из родильных домов, в течение нескольких месяцев могут оставаться носителями тех же фаготипов стафилококков, которыми они были инфицированы в первые дни жизни. У детей старше

года частота носительства *S. aureus* на слизистой носа достигает 52,3%. На слизистой зева *S. aureus* обнаруживается у 39,4% здоровых людей [5]. В составе кишечной микрофлоры *S. aureus* обнаруживается у 40-46% здоровых детей первого года и у 9-14,3% детей 2-3 года жизни [32].

Носительство стафилококков имеет клиническое и эпидемиологическое значение. Установлено, что у новорожденных детей — носителей стафилококков, чаще развиваются манифестные формы стафилококковой инфекции. Вероятность развития сепсиса у новорожденных детей в 3 раза выше у носителей *S. aureus* в носовых ходах и в 10 раз выше при сочетанном носительстве этих микроорганизмов в носовых ходах и пупочной ранке по сравнению с неносителями [19]. Носительство *S. aureus* на слизистой носа и зева у детей раннего и дошкольного возраста ассоциируется с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей [6].

Клинические варианты инфекции, вызываемые *S. aureus*, разнообразны и включают более 100 нозологических форм от стафилодермий до септических эндокардитов и синдрома токсического шока. Различают локализованные и генерализованные формы стафилококковой инфекции. В большинстве случаев стафилококковая инфекция протекает в локализованных формах (омфалит, везикулопустулез, псевдофурункулез, ларинготрахеобронхит, энтероколит и др.)

Омфалит — воспаление дна пупочной ранки, кожи, подкожно-жирового слоя вокруг пупка и пупочных сосудов. Характерно длительное мокнутие пупочной ранки, гнойное отделяемое, выпячивание пупка, гиперемия и отечность кожи вокруг него. При прогрессировании воспалительного процесса возможно развитие пупочного сепсиса.

Везикулопустулез — своеобразное поражение кожи новорожденных, проявляющееся у ребенка на 5-6 день жизни в виде пузырьков, наполненных мутным содержимым, располагающихся на волосистой части



головы, туловище и складках кожи. Состояние больного зависит от обилия высыпаний.

Псевдофурункулез (множественные абсцессы кожи) развиваются у детей раннего детского возраста с измененной иммунологической реактивностью. На коже появляются инфильтраты диаметром 0,5-1 см, которые в дальнейшем нагнаиваются. Заболевание протекает длительно, сопровождается лихорадкой, симптомами интоксикации, падением массы тела.

Пемфигус (пузырчатка новорожденных) — наиболее частая и контагиозная форма стафилодермии. Заболевание протекает с умеренно выраженными симптомами интоксикации и характеризуется появлением на коже живота, шеи, крупных складок пузырей различной величины, наполненных серозно-гнойным содержимым. После вскрытия элементов образуется эрозивная поверхность.

У детей старшего возраста стафилококковое поражение кожи обычно проявляется фолликулитом, фурункулезом, реже — карбункулом, гидраденитом.

Заболевания дыхательных путей. Возможна любая топика поражения (назофарингит, синуситы, ангина, ларинготрахеиты, пневмония). Для стафилококковой пневмонии характерен выраженный токсикоз, дыхательная недостаточность, склонность к абсцедированию и высокая частота плевральных осложнений (пневмоторакс, пиопневмоторакс, эмпиема плевры).

Заболевания желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто стафилококковые поражения ЖКТ развиваются у детей первых месяцев жизни, которые составляют 64,9% от общего числа заболевших. Стафилококковые энтероколиты в этом возрасте характеризуются затяжным течением и длительным бактериовыделением *S. aureus*. У новорожденных на фоне септицемии, обусловленной *S. aureus*, возможно развитие язвенно-некротических энтероколитов с перфорацией кишечника.

Сепсис. *S. aureus* занимает лидирующее место в этиологической структуре сепсиса у детей разных возрастных групп. Чаще развивается у новорожденных и недоношенных детей. Летальность достигает 20-25% [23]. У недоношенных и новорожденных детей симптомы сепсиса выражены нерезко и могут быть неспецифичными: гипотермия, субфебрилитет, отказ от груди, плоская весовая кривая, бледно-серый цвет и мраморность кожных покровов, похолодание конечностей, беспокойство или патологическая сонливость, гепатоспленомегалия. Могут развиваться дыхательные расстройства, желтуха, геморрагическая или гнойничковая сыпь. Характерно длительное волнообразное течение заболевания. У детей старшего возраста клиническая картина сепсиса более типична: септическая лихорадка с ознобами, гнойные очаги инфекции (пневмония, кардит, энтероколит, пиелонефрит и др.), тахикардия, склонность к гипотензии и коллапсу, гепатоспленомегалия. При тяжелом сепсисе развивается полиорганная недостаточность, септический шок. Характерна выраженная воспалительная реакция крови.

Заболевания ЦНС. Среди всех случаев гнойных менингитов на стафилококковые менингиты приходится 2-3%. Стафилококковый менингит чаще развивается у детей первых месяцев жизни и обычно имеет вторичное происхождение на фоне стафилококкового сепсиса. Характерна склонность к затяжному волнообразному течению. Возможно поражение 3, 5, 7 и 11 пары черепно-мозговых нервов и развитие абсцессов мозга.

Заболевания костей и суставов. *S. aureus* чаще всего служит этиологическим фактором при остеомиелите и гнойном артрите у детей. Остеомиелит следует подозревать у каждого лихорадящего ребенка с болями в руках или ногах и лейкоцитозом. *S. aureus* также вызывает 70-80% случаев септических артритов у подростков.

Среди патологии, обусловленной золотистым стафилококком, особое место занимают поражения, вызванные действием токсинов, — синдромы токсического шока, «ошпаренной кожи» и пищевые отравления.

Синдром токсического шока (СТШ). Пусковым моментом для развития заболевания является образование *S. aureus* специфических токсинов (TSST-1, реже — энтеротоксинов В и С). Чаще заболевание возникает на фоне менструации у девочек, молодых женщин, которые пользуются тампонами. СТШ может развиваться на фоне гнойных ран, фарингитов, абсцессов и других очагов стафилококковой инфекции. Клинически проявляется высокой лихорадкой, рвотой, диареей, скарлатиноподобной экзантемой с последующей десквамацией на ладонях и подошвах через 1-2 недели, а также снижением артериального давления с развитием шока и полиорганной недостаточности (почечная или печеночная недостаточность, тромбоцитопения, нарушение ментального статуса) [11].

Синдром «ошпаренных младенцев» (эксфолиативный дерматит Риттера) наблюдается у новорожденных, инфицированных штаммами *S. aureus*, продуцирующими эксфолиатину. Заболевание начинается бурно. Характерно формирование очагов эритемы на коже с последующим образованием (через 2-3 суток) больших пузырей (как при термических ожогах) и обнажением мокнущих эрозированных участков.[45,31]

Стафилококковый синдром «ошпаренной кожи» представляет собой тяжелую инфекцию, вызванную *S. aureus*, которая характеризуется образованием на коже крупных пузырей и распространенным шелушением. Инфекция развивается у старших детей и значительно реже у взрослых. В большинстве случаев заболевание начинается с подъема температуры и появления скарлатиноподобной кожной сыпи. Затем образуются крупные пузыри и появляется распространенное шелушение кожи. Известный также под названием «токсический эпидермолиз кожи», этот синдром (синдром Лайела) может вызываться другими возбудителями или быть связан с применением лекарственных препаратов. Возможно тяжелое геморрагическое поражение слизистых оболочек органов дыхания и верхних отделов пищеварительного тракта.[16,27]

Пищевые отравления развиваются в результате употребления инфицированной *S. aureus* пищи, содержащей энтеротоксин, и характеризуется коротким инкубационным периодом (2-6 часов) и непродолжительным течением. Клинически проявляется рвотой, абдоминальными болями и водянистой диареей. Возможно развитие дегидратации.[19]

В настоящее время определена этиологическая роль коагулазоотрицательных стафилококков в развитии гнойно-воспалительных процессов у детей. Подавляющее число заболеваний, вызываемых КОС, имеют нозокомиальный характер и развиваются у новорожденных и пациентов со сниженной резистентностью [25]. КОС в настоящее время признаны основными возбудителями внутрибольничных инфекций в палатах интенсивной терапии новорожденных клиник США и Европы [7]. Факторами риска развития КОС-инфекций являются: использование внутрисосудистых катетеров, недоношенность, длительная госпитализация [9, 17]. Установлена этиологическая роль *S. epidermidis* как в развитии локализованных ГВЗ (пиодермии, конъюнктивиты, инфекции мочевыводящих путей), так и тяжелых генерализованных процессов у новорожденных детей в 24,8-44,7% случаев [8]. Частота выделения *S. epidermidis* при септицемиях у детей первого года жизни достигает 27-38,1%, у недоношенных детей — 62% [15]. Массивная контаминация кишечника эпидермальным стафилококком может стать причиной развития у недоношенных детей некротических энтероколитов [10].

Лабораторная диагностика стафилококковых инфекций включает выделение возбудителя из гноя, мокроты, слизи из зева и носа, спинномозговой жидкости, фекалий и других биологических материалов. Наибольшую значимость имеет выделение культур стафилококков из стерильных в норме биосубстратов (кровь, СМЖ, моча, плевральный экссудат). Даже однократное выделение из крови *S. aureus* редко бывает результатом случайного загрязнения пробы. Для экспресс-идентификации

золотистого стафилококка (*S. aureus*) применяют тест латекс-агглютинации с использованием коммерческих наборов частиц латекса, нагруженных АТ. Серологические исследования (РПГА, ИФА) в диагностике стафилококковых инфекций принципиального значения не имеют. Выделенные штаммы стафилококков тестируют на резистентность к антибиотикам. Первым этапом определения чувствительности стафилококков к антибиотикам должен быть тест на чувствительность к оксациллину, который проводится дискодиффузионным методом. Стафилококки, проявляющие устойчивость к оксациллину, следует считать устойчивыми к действию всех  $\beta$ -лактамных антибиотиков, включая цефалоспорины.[24,67]

Диагностика стафилококковых интоксикаций в основном базируется на клинических данных (при токсическом шоке - исключительно на них). Лабораторные исследования играют вспомогательную роль. Сероконверсия в отношении TSST-1 после перенесенного заболевания или образование токсина *in vitro* выделенным от больного штаммом подтверждают диагноз токсического шока, а выявление стафилококкового энтеротоксина в пищевом продукте - диагноз пищевого токсикоза.[75,96]

Основа лечения стафилококковых инфекций - проведение адекватной антибактериальной терапии. При поверхностных поражениях кожи достаточно обработки пораженных участков антисептиками или топическими антибиотиками (фузидиевая кислота, мупироцин). Антибактериальное действие мупироцина заключается в нарушении синтеза РНК и белков в клетках бактерий. Мупироцин обладает высокой активностью *in vitro* в отношении стафилококков, в том числе метициллинрезистентных штаммов и стрептококков.[102,107]

Для системной терапии выбор антибиотика зависит от тяжести инфекции и чувствительности выделенного штамма стафилококка. В лечении стафилококковых инфекций, вызванных метициллин-чувствительными штаммами, целесообразно назначение оксациллина,

аминогликозидов, линкосамидов (линкомицин, клиндамицин), макролидов, ЦС II-III поколения. Эти антибиотики являются препаратами выбора в эмпирическом лечении нетяжелых внебольничных случаев стафилококковой инфекции. В случаях инфекций, вызванных метициллин-резистентными штаммами стафилококков (MRSA/MRSE), применяют ванкомицин, тейкоплакин, линезолид, рифампицин, ко-тримоксазол, фузидин, фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) [42,67]. Данные препараты используют как в случаях подтвержденной MRSA или MRSE инфекции, так и в эмпирической терапии госпитальных и тяжелых случаев внебольничных стафилококковых инфекций до получения результатов бактериологического исследования. Стартовая эмпирическая терапии тяжелых КОС-инфекций должна включать препараты эффективные в отношении метициллин-резистентных стафилококков [21]. Нежелательно использовать рифампицин и фузидин в монотерапии стафилококковых инфекций в связи с быстрым развитием резистентности возбудителя к данным препаратам. Клиндамицин применяется в лечении синдрома токсического шока, поскольку способен тормозить синтез токсина (TSST-1) *S. aureus*. [105]

Для усиления антибактериальной активности, а также для предупреждения развития антибиотикорезистентности при тяжелых формах стафилококковой инфекции целесообразно использовать комбинации антибиотиков:  $\beta$ -лактамы и аминогликозиды,  $\beta$ -лактамы и клиндамицин, ко-тримоксазол и рифампицин, ванкомицин и аминогликозиды, ванкомицин и рифампицин, ванкомицин и фузидин и др. Длительность антибактериальной терапии зависит от клинической формы СИ. При локализованных формах длительность терапии 5-7 дней, при генерализованных формах (сепсис, остеомиелит, гнойный артрит, эндокардит) — 3-6 недель и более [14].

В связи с быстрым развитием резистентности стафилококков к антибактериальным препаратам, постоянно проводятся исследования по созданию новых классов антибиотиков эффективных против метициллин-резистентных и ванкомицин-резистентных штаммов стафилококков. В настоящее время в России зарегистрирован новый препарат — первый представитель нового класса антибиотиков, циклических липопептидов — даптомицин. Препарат характеризуется быстро проявляющимся бактерицидным действием в отношении широкого спектра грамположительных возбудителей, включая метициллин-, ванкомицин-резистентные стафилококки и ванкомицин-резистентные энтерококки. Препарат обладает высокой активностью в отношении бактерий, как в стадии роста, так и в стационарной фазе. Даптомицин применяется для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей, вызванных чувствительными штаммами грамположительных микроорганизмов, и для терапии бактериемии, вызванной *Staphylococcus aureus*. Вероятность формирования резистентности среди бактерий низка из-за уникальности механизма действия препарата. На различных стадиях испытаний находятся новые гликопептиды, анти-MRSA-цефемы, ингибиторы пептидной дефермилазы, новые оксазолидиноны, глицилициклины [78,93].

Пиобактериофаг и бактериофаг стафилококковый применяются для лечения и профилактики гнойных инфекций кожи, слизистых, висцеральных органов, вызванных стафилококковыми бактериями, при стафилококковых дисбактериозах кишечника, а также для санации носителей стафилококков в различных экологических нишах. Важным условием эффективной фаготерапии является предварительное определение фагочувствительности стафилококков, выделенных от больного. Дозы и способ введения бактериофагов зависят от характера очага инфекции (местно в виде орошения, примочек и тампонирования; внутрикожно; в полости — брюшную, плевральную, суставную; в мочевого пузырь через катетер; per os и per rectum). Длительность курса лечения —

5-15 дней. При рецидивирующем течении заболевания возможно проведение повторных курсов лечения.

В комплексной терапии тяжелых форм стафилококковой инфекции используются антистафилококковый иммуноглобулин и гипериммунная плазма.[82,89,94]

В терапии затяжных и хронических форм стафилококковой инфекции применяются стафилококковый анатоксин, лечебная стафилококковая вакцина (антифагин). Анатоксин стафилококковый обладает антитоксическим, антимикробным, иммуномодулирующим и иммунокорректирующим действиями и применяется для специфической иммунотерапии острой и хронической стафилококковой инфекции у взрослых людей и подростков. Вакцина стафилококковая (антифагин стафилококковый) — иммунобиологический препарат; вызывает у привитых формирование специфического антимикробного противостафилококкового иммунитета. Применяется для лечения острых и хронических заболеваний кожи стафилококковой этиологии: фурункулов, карбункулов, гидраденита, пиодермии (стафилодермии) у детей с 6 месячного возраста и взрослых.[106]

Для санации носителей *S. aureus* на коже и слизистой носа используется мазь муперацина. Применение системных антибиотиков для санации назального носительства необоснованно, исключая случаи носительства MRSA у пациентов с рецидивирующей стафилококковой инфекцией. Для санации носителей стафилококков на слизистой зева и носа целесообразно применение иммунотропной терапии: бронхомунала, имудона, IRS-19. Для эффективной санации детей-носителей *S. aureus* в кишечнике необходима коррекция состава кишечной микрофлоры с использованием бактериофагов и пробиотиков.[98]



## Выводы к главе I

До настоящего времени стафилококковые инфекции (СИ) остаются серьезной проблемой практической педиатрии. Имеющиеся на сегодня сообщения свидетельствуют о прогрессирующем росте заболеваемости и смертности от данной патологии [22].

Наиболее часто стафилококковые поражения ЖКТ развиваются у детей первых месяцев жизни, которые составляют 64,9% от общего числа заболевших. Стафилококковые энтероколиты в этом возрасте характеризуются затяжным течением и длительным бактериовыделением *S. aureus*. У новорожденных на фоне септицемии, обусловленной *S. aureus*, возможно развитие язвенно-некротических энтероколитов с перфорацией кишечника.[43,56]

Носительство стафилококков имеет клиническое и эпидемиологическое значение. Установлено, что у новорожденных детей — носителей стафилококков, чаще развиваются манифестные формы стафилококковой инфекции.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническая характеристика обследованных больных

В основу работы положено клиническое наблюдение, истории болезни и данные лабораторных исследований 30 больных детей раннего возраста, у которых длительное время наблюдалась кишечная дисфункция в виде диареи, находившихся на стационарном лечении в отделении детской инфекционной больницы № 4 Шайхонтаурского района г. Ташкента, в период с сентября 2011 года по ноябрь 2014 года. В комплекс исследований включались оценка анамнеза, клинического статуса, анализа крови, копроцитограммы, микробиологический анализ кала на дисбактериоз, бактериологические посевы кала на патогенную кишечную инфекцию, посев кала на стафилококк, кровь на стерильность, взятие молока у матерей на стерильность.

Все больные дети подвергнуты клиническому и развернутому бактериологическому исследованию. Из 30 больных детей мальчиков составили 16 (53,33%), девочек 14 (46,67%). Распределение больных с стафилококковым энтероколитом по полу представлено на рис 2.1.1.

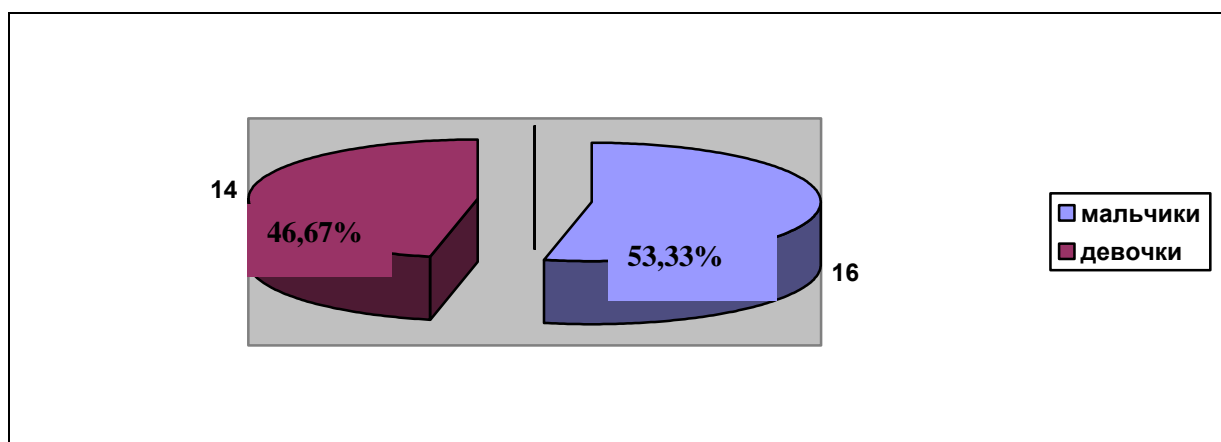


Диаграмма 2.1.1. Распределение больных со стафилококковым энтероколитом по полу.

Возраст больных составил до 1 мес. 5 (16,67%), от 1 мес. до 1 года – 18 (63,33%), от 1 года до 3 лет – 7 (20%). Распределение больных со стафилококковым энтероколитом по возрасту представлено на рис 2.1.2.

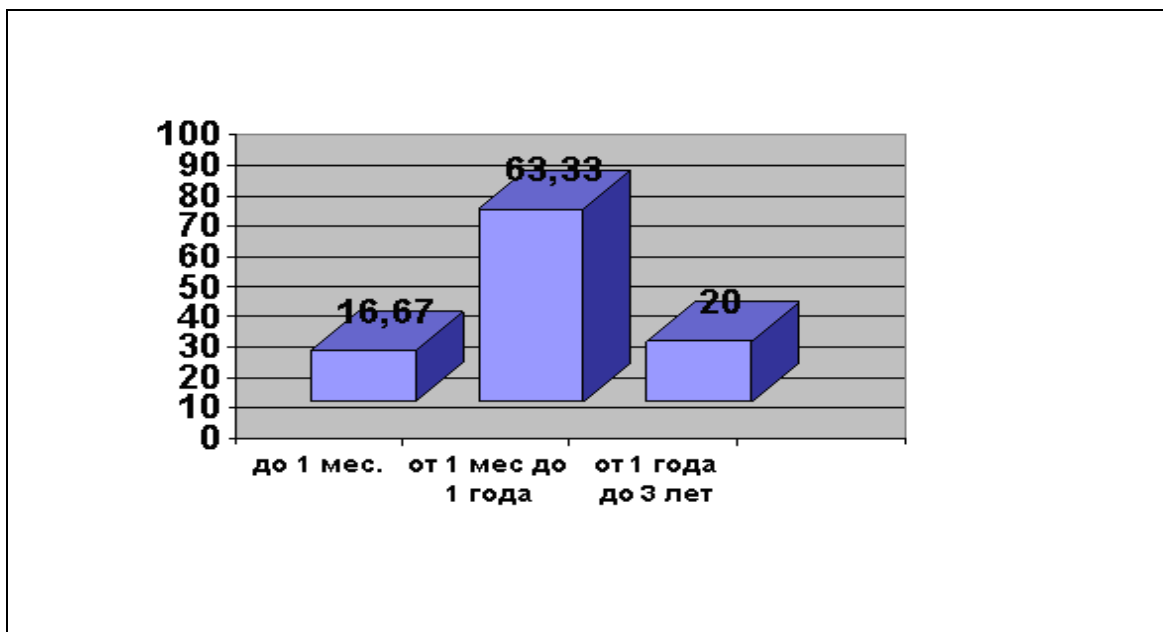


Диаграмма 2.1.2. **Распределение больных со стафилококковым энтероколитом по возрасту**

## 2.2. Методы исследования

I. Учитывая цель и задачи исследования, всем пациентам были проведены:

- 1) Клинико-лабораторное обследование по общепринятым стандартам;
- 2) Развернутое бактериологическое исследование кала для установления этиологической структуры заболеваний, вида и степени дисбактериоза методом по Н.М.Грачовой с соавт. (1986) и В.А.Знаменской с соавт. (1986) модифицированным в отделе СЭМ МСО МЗ РУз.

При макроскопическом исследовании оценивают количество кала, его форму, консистенцию, запах, наличие в нем не переваренной пищи и патологических примесей - слизи (мутной или прозрачной), гноя, крови, гельминтов, конкрементов. При микроскопическом исследовании

учитываются повышенное количество лейкоцитов, эритроцитов, наличие крахмала, жира и продуктов его расщепления, цист простейших, яйца глист, клеток кишечного эпителия. При химическом исследовании кала проводят реакции на скрытую кровь, на растворимый белок, на желчные пигменты, стеркобилиноген, ферменты поджелудочной железы и кишечника.

При макроскопическом исследовании оценивают количество кала, его форму, консистенцию, запах, наличие в нем не переваренной пищи и патологических примесей - слизи (мутной или прозрачной), гноя, крови, гельминтов, конкрементов. При микроскопическом исследовании учитываются повышенное количество лейкоцитов, эритроцитов, наличие крахмала, жира и продуктов его расщепления, цист простейших, яйца глист, клеток кишечного эпителия. При химическом исследовании кала проводят реакции на скрытую кровь, на растворимый белок, на желчные пигменты, стеркобилиноген, ферменты поджелудочной железы и кишечника.

Ход микробиологического исследования.

#### 1. Взятие материала на исследование.

Все обследуемые за 1-3 дня до взятия пробы находились на диете, исключающий прием продуктов, усиливающих процессы брожения в кишечнике. От момента последнего принятия пищи до взятия материала должно пройти не менее 8-10 часов. Материалом служит кал после естественной дефекации, который собирают в стерильный герметичный контейнер с широким горлышком и плотно закрывающейся крышкой, без консерванта. Не следует обрабатывать посуду дезинфицирующими растворами и другими химическими веществами. Материал берут из средней порции кала стеклянной или деревянной палочкой в количестве не менее 2 ч. Материал необходима доставить в лабораторию в кратчайшие сроки, не позднее, чем через 2 часа после взятия пробы. В промежутке

между взятием пробы и до посева оптимальным является хранение материала при температуре +40С.

## 2. Схема проведения микробиологического исследования.

- После взвешивания 1г нативного кала его гомогенизируют в 9 мл физиологического раствора или фосфатного буфера, получая исходное разведение материала (10<sup>-1</sup>). Содержимое контейнера тщательно перемешивают стеклянной палочкой и оставляют при комнатной температуре на 10-15 минут.

- Из исходного разведения делают высев на среды, обычно используемые для выделения патогенных энтеробактерий и массивный посев на жидкие среды обогащения; попутно готовят дополнительные 100-кратные разведения материала в физиологическом растворе: 10<sup>-3</sup>, 10<sup>-5</sup>, 10<sup>-7</sup> и 10<sup>-9</sup>.

- Из приготовленных разведений делают дозированные посеvy на питательные среды для культивирования различных групп микроорганизмов. Для получения роста на агаровых средах изолированных, доступных для счета колоний применяют стеклянные бусы, которые помещают в чашку с посевным материалом. При легком покачивании чашки с бусами в течение одной минуты материал равномерно распределяется по питательной среде. Посев бусами начинают со среды, где засеян наиболее разведенный материал, а затем бусы переносят на чашки с посевами менее разведенного материала.

- Все среды инкубируют при 370С 24-48 часов; чашки со средой Сабуро оставляют после этого еще на 2 суток при комнатной температуре. Для культивирования анаэробов используют анаэроостаты; посеvy инкубируют не менее 2-х суток.

## 3. Учет результатов исследования.

Определение общего микробного числа (ОМЧ) не является информативным, поэтому необходимо произвести подсчет количества и идентификацию конкретных видов микроорганизмов. После ночной

инкубации производят подсчет колоний каждого вида аэробных организмов на плотных средах с учетом степени разведения кала и величины посевной дозы по формуле:

$$M=N*10^{n+1},$$

Где M- число микробов в 1г кала;

N- число выросших на чашке колоний;

n- степень разведения материала.

Например, если на чашке с агаром Рогоза СЛ (M130) при посеве 0,1 мл из разведения материала 10<sup>-5</sup> выросло 28 колоний лактобактерий, то, пользуясь вышеуказанной формулой, можно рассчитать число лактобактерий в 1г исследуемого кала:  $M=28*10^{(5+1)}$ , т.е.  $M=28*10^6$  или  $2,8*10^7$  (КОЕ/г)

- Количество бифидобактерий, бактериоидов, лактобактерий, эшерихий, клостридий энтерококков и стафилококков определяют по характерным культуральным свойствам на агаровых средах, а также по наличию характерных клеток в мазках, окрашенных по Граму.

- Со сред обогащения делают высев на среды для патогенных кишечных бактерий и далее ведут исследование общепринятыми методами.

- Выделенные культуры идентифицируют по соответствующим схемам.

Бифидобактерий являются грамположительными палочками, образуют скопления в виде иероглифов, размеры клеток от 4 до 10 мкм, с утолщенными в виде «булавы» или раздвоенными концами. На агаре Рогоза отмечается рост характерных для лактобактерий колоний. Из типичных колоний готовят мазок и окрашивают по Граму; также ставят каталазный и оксидазный тесты. Лактобактерии в мазке имеют вид грамположительных палочек, расположенных короткими цепочками, отрицательные по оксидазе и каталазе. На среде Рогоза также могут вырастать молочнокислые бактерии родов *Lactococcus*, *Streptococcus*.

На агаре с желчью и эскулином бактериоиды в результате гидролиза эскулина образуют черные колонии. Бактероиды являются грамтрицательными полиморфными палочками. Подсчет колоний ведется с учётом морфологии и каталазного теста.

На желчно - эскулиновом агаре с азидом натрия энтерококки дают рост черных колоний. Если выросли другие по морфологии колонии, то их принадлежность к роду *Enterococcus* можно подтвердить по отсутствию каталазной активности и характерной морфологии клеток при микроскопии мазков, окрашенных по Граму.

На среде Сабуро отмечается рост подозрительных на грибы Кандида колоний (сметанообразные, плотной консистенции по всей площади; размеры варьируют от 1-2 мм до 1 см в диаметре; цвет колоний от белого до кремового), из которых готовят мазок и окрашивают по Граму или фуксином. При обнаружении в мазке грамположительных, неравномерно окрашенных, крупных круглых или овальных, почкующихся клеток применяется методы, позволяющие определить филаментацию и наличие хламидоспор. Они являются обязательными для дифференциации кандид от дрожжей. После этого подсчитывают количество идентичных колоний.

#### 4.Интерпретация результатов исследования.

При трактовке результатов следует учитывать, что кишечная микрофлора человека весьма лабильная система, подверженная колебаниям в зависимости от многих эндогенных и экзогенных факторов, поэтому, чтобы отличить так называемые дисбактериальные реакции от дисбиоза необходимо проведение 2-3-х кратных исследований с интервалом 1-2 дня. При дисбиозе, как патологическом состоянии, изменения в составе микрофлоры констатируются длительно и, как правило, коррелируют с клиническими проявлениями патологического процесса у больного.

Имеется прямая зависимость между временем взятия посева и началом антибактериальной терапии, поэтому материал для исследования следует брать до начала лечения.

## 2) взятие крови на стерильность

Кровь из вены для посева всегда берут иглой, соединенной со стерильным шприцем. Техника взятия крови такая же, как и для серологических реакций. Место укола тщательно стерилизуют.

Если производят посев крови на стерильность, берут 10 мл крови, тотчас выливают ее в приготовленную заранее колбу или бутылку со стерильным сахарным бульоном, полученным в лаборатории. Колбу держат в левой руке, ватную пробку вынимают и края колбы слегка обжигают на пламени горелки. Вливают кровь, обжигают пробку и горлышко колбы и закупоривают колбу.

Если производят посев на брюшной тиф или паратиф (так называемый анализ крови на гемокультуру), то в первые дни заболевания берут не менее 10 мл крови и чем позднее, тем берут большее ее количество (до 30 — 40 мл). Посев делают не на сахарный бульон, а на желчь или желчный бульон, которые также получают в лаборатории.

Когда посев закончен, колбы сейчас же доставляют в лабораторию с сопроводительной наклейкой, на которой указана фамилия больного, дата взятия крови и какой анализ следует произвести.

## 3) взятие грудного молока на стерильность

Перед сцеживанием молока тщательно помойте руки и молочные железы с мылом, обработайте соски и околососковую область ватными тампонами, смоченными 70% спиртом (каждая железа обрабатывается отдельным тампоном).

Сцедите первые 5-10 мл в отдельную посуду (т.к. эта порция молока не пригодна для исследования), последующие 4-5 мл сцедите в стерильный контейнер с красной крышкой, старайтесь при этом не касаться краёв контейнера телом.



Молоко из каждой железы собирайте в отдельный контейнер. После сцеживания плотно закройте крышку, стараясь не дотрагиваться краев контейнера руками.

Промаркируйте каждый контейнер, указав фамилию, инициалы, дату рождения, на каждом контейнере необходимо указать: «правая молочная железа» или «левая молочная железа».

Молоко до отправки в лабораторию должно храниться в холодильнике не более 24-х часов.

## **Выводы к главе II**

На стафилококковую инфекцию были обследованы 30 детей поступавших с диагнозом острая диарея по типу поражения ЖКТ: энтерит, гастроэнтерит и гастроэнтероколит. Наряду с тщательным клиническим наблюдением за больными детьми, проводились общепринятые комплексные обследования, включающие общий анализ мочи, клинический анализ крови, копрологическое исследование. Все обследованные больные с дифференциально - диагностической целью подвергались тщательному бактериологическому обследованию. Состояние микробиоценоза толстой кишки оценивали по результатам посева фекалий на дифференциально-диагностические питательные среды. Для установления этиологического фактора были использованы бактериологические и иммунологические методы диагностики.

Все больные дети подвергнуты клиническому и развернутому бактериологическому исследованию. Из 30 больных детей мальчиков составили 16 (53,33%), девочек 14 (46,67%). Возраст больных составил до 1 мес. 5 (16,67%), от 1 мес. до 1 года – 18 (60%), от 1 года до 3 лет – 7 (23,3%).

Для проведения сравнительного анализа клинического течения стафилококкового энтероколита в процесс обследования были выделены

три группы детей. Поступили в стационар с острым началом заболевания 24 ( 80%) детей. Из них у 22 (73,3%) обследованных больных была диагностирована среднетяжелая форма и у 8 (26,7%) – тяжелая форма. Среди обследованных больных преобладали больные с среднетяжелой формой болезни.

## **ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **3.1. Факторы, приводящие к стафилококковой инфекции у детей раннего возраста**

В структуре острых диарей у детей раннего возраста стафилококковые диареи в последние годы занимают лидирующие позиции. И в период эпидемии острых диарей частота заболеваний у детей раннего возраста может значительно возрастать.

В своих исследованиях мы попытались изучить этиологическую структуру, клинические особенности острых диарейных заболеваний, вызванных стафилококками. По специально разработанным картам изучалось семиотика и динамика клинического течения инфекционного процесса, характер и типы поражения ЖКТ и эффективность проводимой терапии.

Среди большого разнообразия клинических форм стафилококковой инфекции наиболее часто встречается поражение пищеварительного тракта. При этой локализации принято выделять токсикоинфекцию, известную с прошлого столетия. Во второй половине этого столетия выявлены другие формы, преимущественно в виде энтероколита, энтерита, возникающие в основном у детей раннего возраста.

Энтериты, энтероколиты наблюдаются главным образом у детей раннего возраста. Они могут быть первичными. Входными воротами является желудочно-кишечный тракт, где развиваются патологические процессы. Наряду с этим различают вторичные процессы, возникающие вследствие проникновения стафилококка в кишечник из других очагов в организме. Заболевают, как правило, дети, раннего возраста, особенно

первого года жизни, ослабленные предшествующими болезнями. Имеют значение анатомо-физиологические особенности желудочно-кишечного тракта (легкая ранимость слизистой оболочки, недостаточная моторная, ферментативная активность и бактерицидность желудочного сока, секретов поджелудочной железы, желчи и др.), несовершенство ретикулоэндотелиальной системы, незрелость коры большого мозга и др.

В основу работы положено клиническое наблюдение, истории болезни и данные лабораторных исследований 30 больных детей раннего возраста, у которых длительное время наблюдалась кишечная дисфункция в виде диареи, находившихся на стационарном лечении в отделении детской инфекционной больницы № 4 Шайхонтаурского района г. Ташкента, в период с сентября 2011 года по ноябрь 2014 года. В комплекс исследований включались оценка анамнеза, клинического статуса, анализа крови, копроцитограммы, микробиологический анализ кала на дисбактериоз, бактериологические посевы кала на патогенную кишечную инфекцию, посев кала на стафилококк, кровь на стерильность, взятие молока у матерей на стерильность. Для группы сравнения были взяты 20 больных с микст-инфекцией, стафилококковая диарея в сочетании с УПФ, бактериологически подтвержденные.

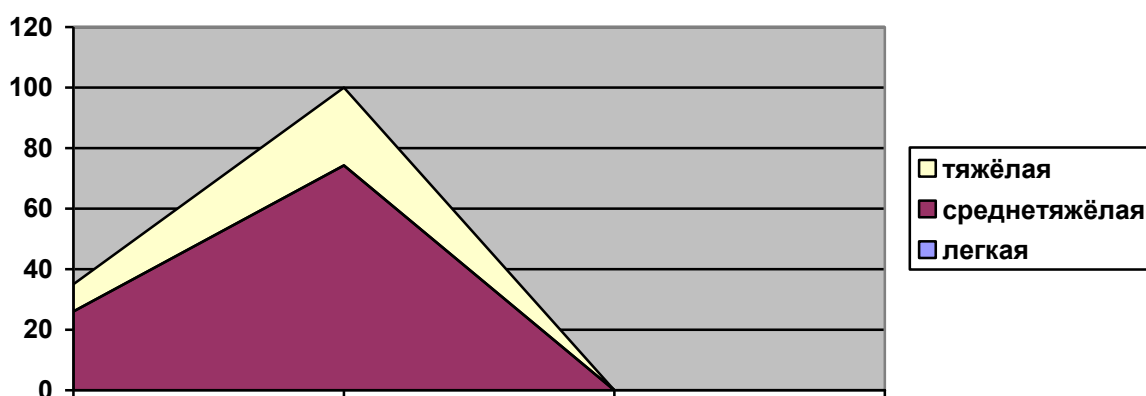
Таблица 3.1. 1.

#### Возрастно-половая структура

Всего больных	Возраст в годах			Пол	
	новорожденные	До года	1-3 года	мальчики	девочки
30	5	18	7	16	14
100%	(16,6%)	(60%)	(23,3%)	(53,3%)	(46,6%)

Как видно из таблицы 3.1.1 средний возраст детей составил  $14,0 \pm 8,34$ ; по полу преобладали мальчики.

Критериями оценки тяжести заболевания служили острота развития болезни, выраженность температурной реакции, степень и продолжительность желудочно-кишечных расстройств, вовлечение в патологический процесс других органов и систем, показатели копрограммы. На основе этого у 22 (73,3%) больных детей установлена среднетяжёлая форма заболевания, у 8 (26,7%) – тяжёлая форма стафилококковой диареи.



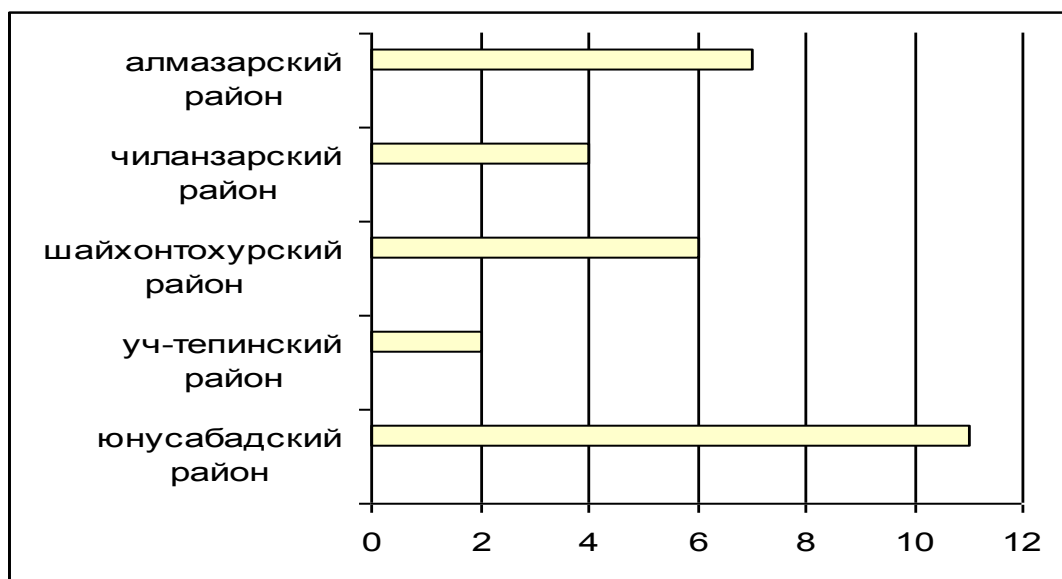
**Рис. 3.1 Распределение больных по тяжести состояния.**

При изучении тяжести болезни в зависимости от возраста больных детей, было установлено, что у детей до 1 года стафилококковая диарея в 15 (65,2%) случаев протекала в среднетяжёлой и в 8 (34,7%) случаев – в тяжёлой форме. У детей старше 1 года эта клиническая форма диагностирована в 6 (85,7%) случаев протекала в среднетяжёлой и в 1 (14,2%) случаев – в тяжёлой форме.

Таким образом, при изучении тяжести болезни в зависимости от возраста больных детей, установлено, что у детей возраст больных оказывает значительное влияние на течение заболевания: среднетяжёлое и тяжёлое течение в основном встречается у детей раннего возраста.

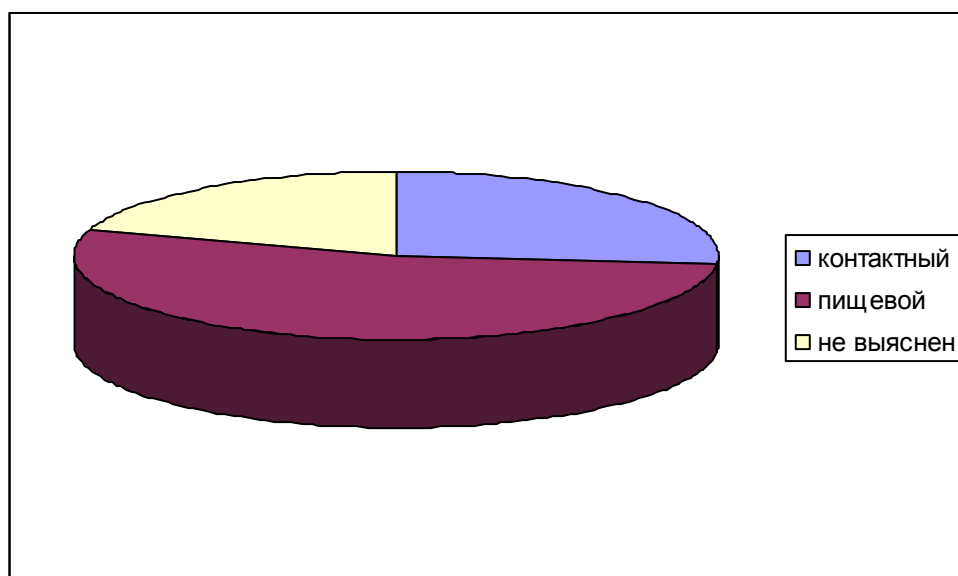
Учитывали только бактериологически подтвержденные случаи стафилококковых энтероколитов. Всего было выделено 30 детей, поступивших из г. Ташкента, из разных районов города, наибольшее число

было из Ю-Абдского района – 11 (36,6%), Уч Тепинского района – 2 (6,6%), Шайхантахурского района – 6 (20%), из а из Чиланзарского района – 4 (13,3%), из Алмазарского района – 7 (23,3%).



**Рис.3.2. Распределение больных по районам города Ташкента**

Изучение эпидемиологического анамнеза позволило установить контактный путь передачи инфекции у 8 (26,6 %), пищевой – у 16 ( 53,3%) больных, у 6 ( 20 %) детей выявить источник инфекции не удалось.



**Рис.3.3 Распределение больных по путям передачи**

Анализ данных анамнеза жизни обнаружил наряду с дисбиотическим изменениями в кишечнике у 25 (83,3%) другие отягощающие факторы. Из них у 12,6% матерей пациентов беременность протекала с токсикозом в I и II половине, у 8,6% детей обнаружена асфиксия при родах, у 3 (1,0%) — гемолитическая болезнь новорожденных на фоне несовместимости по АВО системе. У большинства больных детей в анамнезе имелись: гипохромная анемия I - II степени, гипотрофия, рахит, перинатальная энцефалопатия, токсико-дистрофические состояние которые отягощали течение основного заболевания.

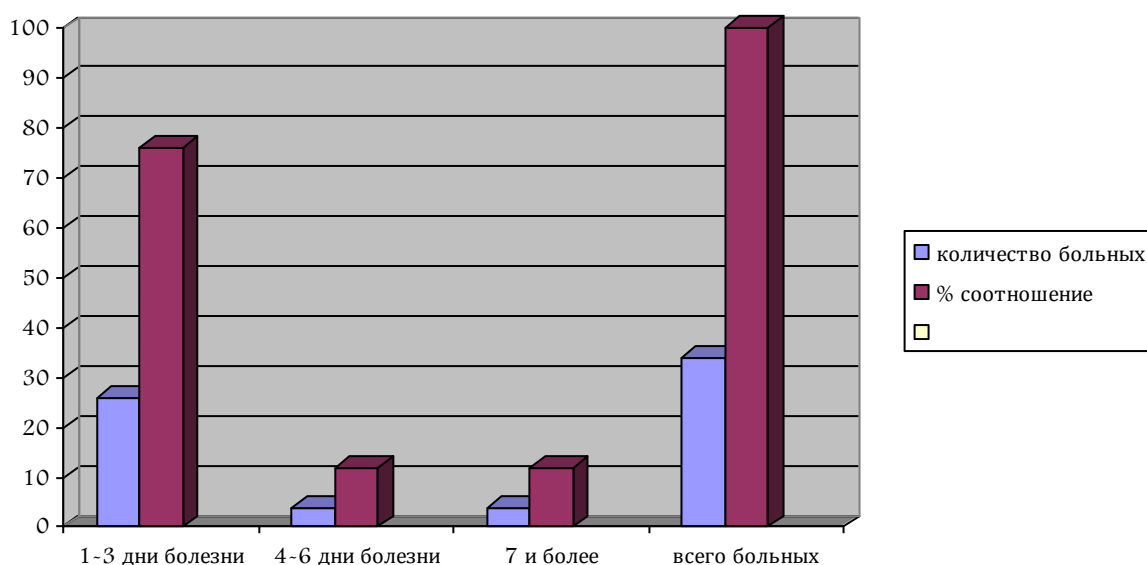


Рис. 3.4 Сроки поступления больных в стационар

Таким образом, для стафилококковой диареи у детей раннего возраста свойственно острое или внезапное развитие болезни. Эти особенности относится ко всем детям, начиная с 3 месяца до 1 года жизни.

Преморбидный фон у всех 30 (100%) детей отягощен сопутствующими заболеваниями: анемия 1 степени-у 26, анемия 2 степени- у 4, рахит у 21 и перинатальное поражение ЦНС –у 4 случаев и у 5 гипотрофии различной степени и др.

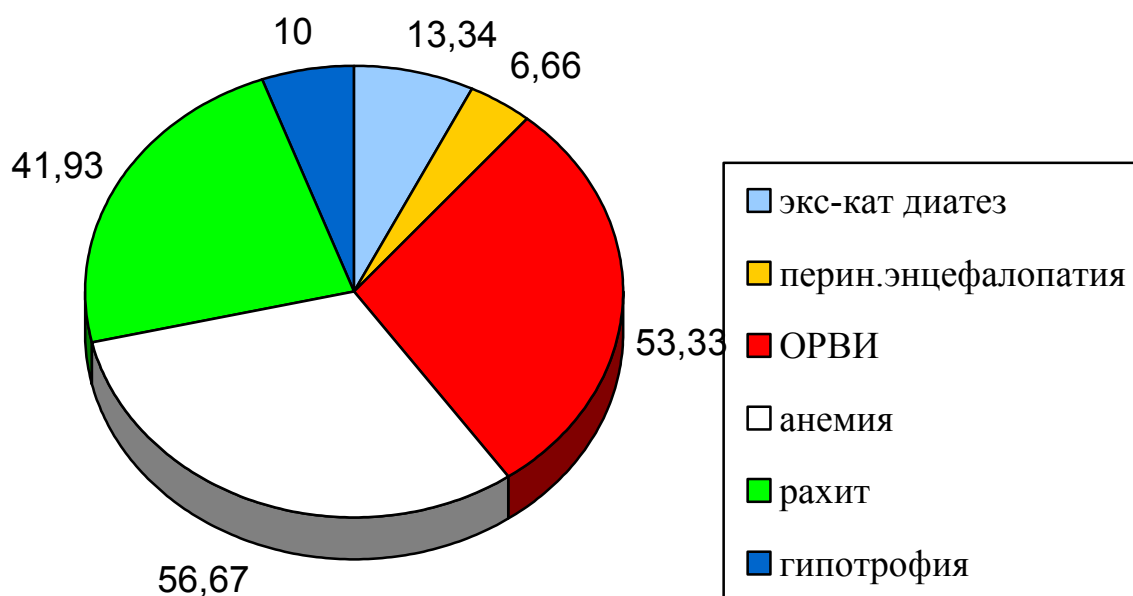


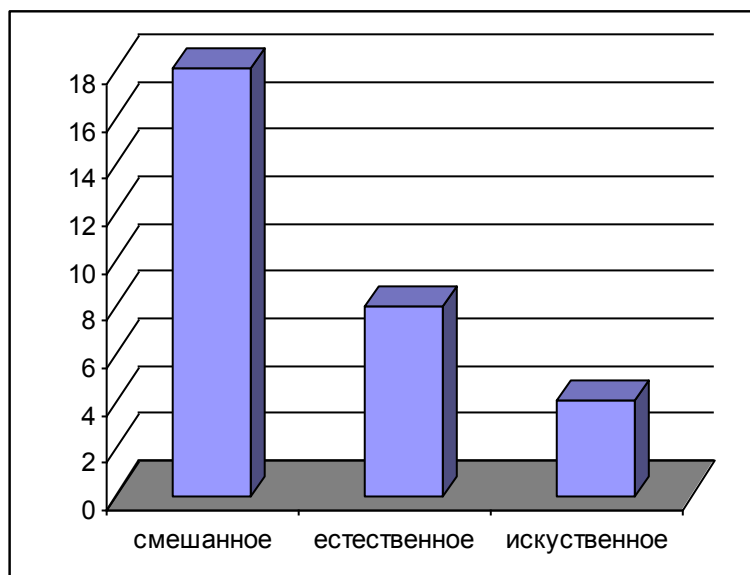
Таблица 3.1.2.

### Структура и число сопутствующих заболеваний

Сопутствующие заболевания	Всего больных n=30	Возраст больных	
		0 - 1 год n=23	1- 3 лет n=7
Анемия	30 (100%)	23 (100%)	7 (100%)
Гипотрофия	5 (16,6%)	3 (13%)	2 (28,5%)
Рахит	21 (70%)	15 (65,2%)	6 (85,7%)
Экссудативный катаральный диатез	5 (16,6%)	2 (8,6%)	3 (42,8%)
Перинатальная энцефалопатия	4 (13,3%)	3 (13%)	1 (14,2%)

У большинства больных 19 (63,3%) детей к основному диагнозу сопутствовали заболевание органов дыхания, в том числе острый бронхит диагностирован – у 17 и очаговая бронхопневмония - у 2 обследованных детей. При распределении больных в зависимости от видов вскармливания выявлено, что в большинстве случаев дети находились на смешанном вскармливании – 18 ( 60 %), при грудном вскармливании было – 8 ( 26 %), а на искусственном – 4 (14 %).





**Рис. 3.5 Распределение больных по характеру вскармливания**

Нами также изучено влияние ряда факторов (преморбидный фон, характер вскармливания, сопутствующие болезни) на тяжесть течения стафилококковых диарей у детей. Регидратация и правильное кормление является основной частью лечения. Все дети с диареей должны ежедневно на протяжении двух недель получать обогащенную поливитаминами и микроэлементами пищу. У этих детей могут возникнуть трудности с усвоением любого молока, за исключением грудного. Если ребёнок находится на исключительно грудном вскармливании, рекомендуется чаще и дольше кормить грудью. Если анализы материнского молока на стерильность были отрицательными. Если ребёнок не находится на грудном вскармливании, рекомендуется кормить заменителем грудного молока с низким содержанием лактозы, например, биокефир (йогурт), или совсем без содержания лактозы, специальные безлактозные смеси, например НАН безлактозный. Можно давать другую (твёрдую) пищу, приемлемую возрасту ребёнка, чтобы обеспечить адекватное количество калорий. Кормить часто и малыми порциями, не менее 6 раз в день. При лактозной недостаточности, развившейся на фоне патологии слизистой оболочки пищеварительного тракта, активность лактазы восстанавливается

по мере выздоровления. Дети с диареей, у которых нет обезвоживания, должны получать дополнительно дома с целью профилактики обезвоживания и продолжать получать рацион питания, соответствующий их возрасту, включая продолжение грудного вскармливания. Через определенное время возможно расширение диеты: вначале допускается небольшое увеличение лактозной нагрузки, затем и физиологическая возрастная диета под контролем общего самочувствия и характера стула.

Впервые поступивших в стационар детей было 22 (73,3 %), повторно поступивших — 8 (26,6 %), из них двое проходили курс стационарного лечения по поводу диареи трижды.

У 3 детей острая кишечная инфекция протекала в виде энтерита, у 4 — в виде энтероколита, в том числе у 9 — с явлениями гемоколита. 2 детей второго полугодия жизни (чаще 9–12 мес.) имели клинику острого гастрита. У половины их них возбудитель (*Staphylococcus aureus*) был выделен из промывных вод желудка и рвотных масс.

Таблица 3.1.3

**Распределение больных зависимости от степени тяжести и по типу поражения ЖКТ**

Всего больных	Легкая	Средне – тяжелая	Тяжелая	Поражения ЖКТ		
				Гастроэнтерит	Энтерит	Гастроэнтеро- колит
n = 30	0	22 (73,3%)	8 (26,6)	23 (76,6%)	3 (10%)	4 (13,3%)

Кишечная инфекция привела к развитию осложнений у 19 детей (63,3 %). Дегидратация отмечалась у 18 больных (I степени — у 13, II степени — у 5). У двух детей 8- и 9-месячного возраста острая кишечная инфекция (ОКИ) стафилококковой этиологии сопровождалась развитием инвагинации кишечника, которая была устранена консервативным лечением в хирургическом отделении после установления диагноза.

Постинфекционная анемия развилась у 12 детей. Суперинфекция ОРВИ отмечалась у 2 больных, бронхит — у 1, отит — у 1. На фоне гипотрофии заболевание протекало у 2 больных, внутриутробной инфекции — у 5 больных.

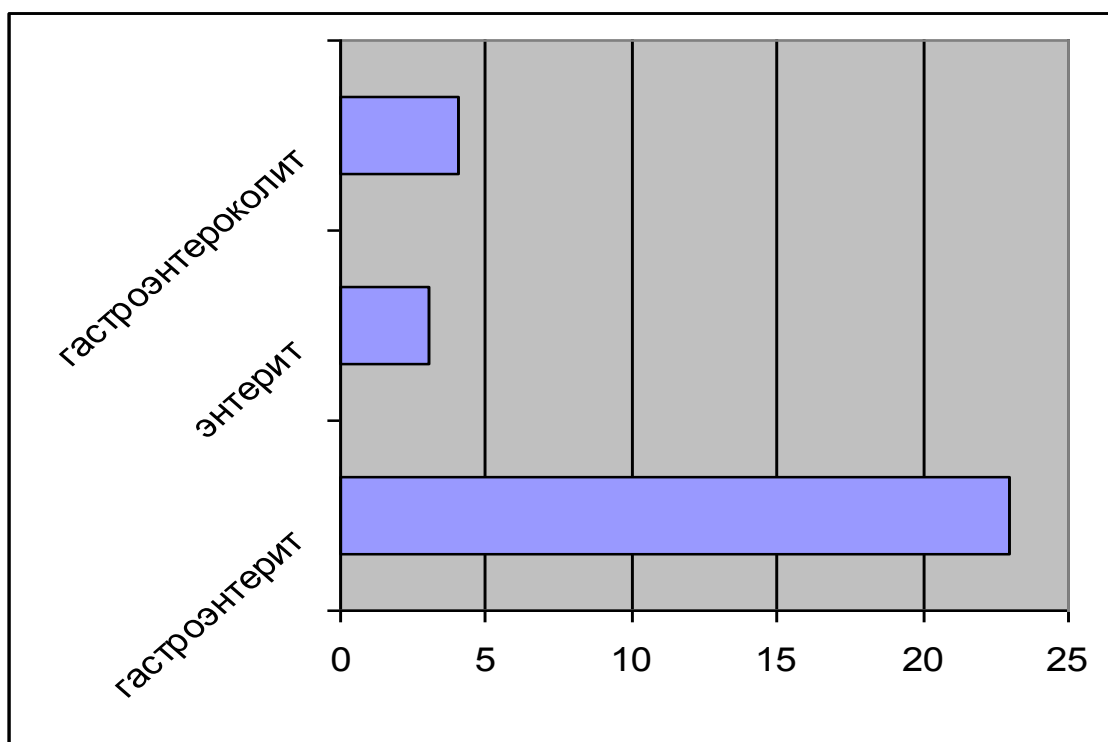


Рис. 3.6. Топический диагноз

Таблица 3.1.4

**Сравнительная характеристика симптомов диарейного синдрома**

Клинический признак	Больные со стафилококковой диареей n=30	Больные с микст ОКИ n = 20
1. Боли в животе	24	19
2. Вздутие живота	16	10
3. Урчание кишечника	14	16
4. Болезненная сигма	3	9
5. Зияние ануса	2	6

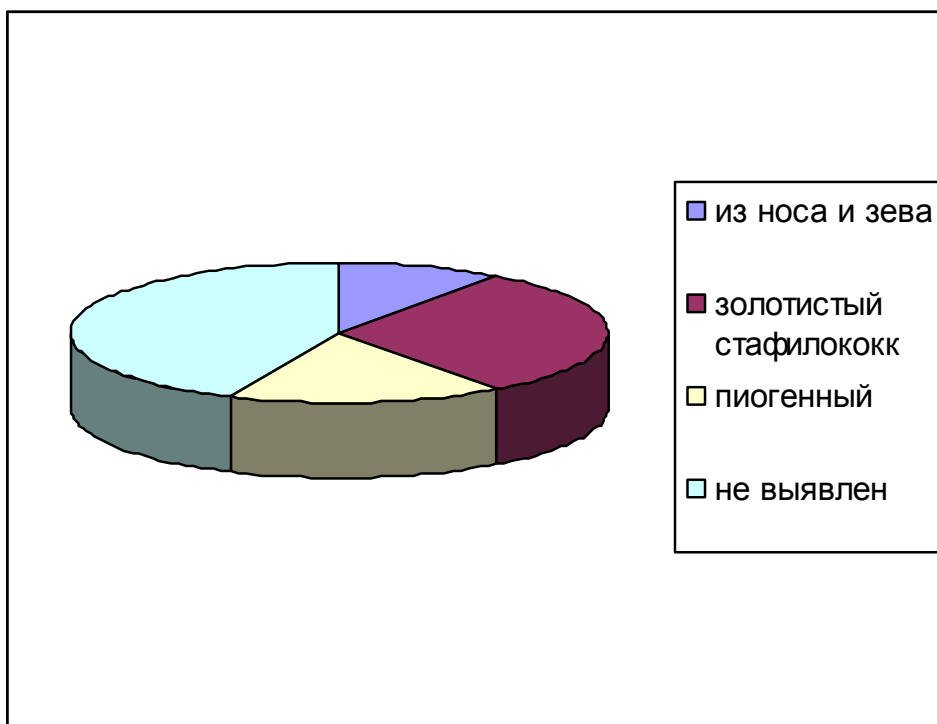
6. Длительность диареи: 1) до 3 суток	11	12
2) от 4 до 7 дней	12	16
3) 8 и более дней	0	10
7. Продолжительность боли в животе: 1) до 3 –суток	12	8
2) 4-7 дней	3	2
3) более 7 суток	4	2

Генерализация с последующим развитием стафилококкового сепсиса наблюдалась в 3 случаях у детей раннего возраста (2 и 3 месяцев жизни).

Диагноз стафилококковой этиологии ОКИ ставился на основании клинических проявлений и результатов бактериологического исследования фекалий. Учитывался массивный, неоднократный рост возбудителя при бактериологическом исследовании, нарастание титра антител или обнаружение их в больших разведениях при серологическом исследовании, положительная реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) с аутоштаммом выделенного золотистого стафилококка.

Обследование матерей показало наличие у них золотистого стафилококка на слизистых зева и носа — у 3 человек, эпидермального стафилококка — у 5 человек, пиогенного стафилококка — у 9 человек, не выделена микрофлора — у 13 человек. Обследовались только матери детей первых трех месяцев жизни. Инфицированность золотистым стафилококком у 7 матерей была выявлена в период беременности.

Бактериологическое исследование грудного молока матерей, кормящих грудью, позволило выявить присутствие в молоке: *Staphylococcus aureus* — у 14 матерей, *Staphylococcus epidermidis* — у 3 матерей, *Staphylococcus haemolyticus* — у 3 матерей. У 10 матерей в молоке не удалось выявить стафилококковую флору.



**Рис. 3.7 Обследование матерей на наличие стафилококка**

При копрологических исследованиях слизь в небольшом количестве обнаруживались у всех больных, лейкоциты – до 8-10 в поле зрения- у 18, эритроциты – 1-3 в поле зрения у – 6.

В последующем нами было изучена картина периферической крови. Полученные нами результаты показывают, что у многих детей снижались показатели гемоглобина, причем у 2 они были равны 80-90г/л. У одного достигал высоких показателей (132г/л). Это было связано с резким обезвоживанием организма. Количество эритроцитов определялось в пределах 1,8 – 2,9 млн в 1мм. Низкими были и показатели гемоглобина. Так, из 30 обследованных у всех наблюдалось анемия различной выраженности, из них у 4 она была очень выраженной. Надо полагать, что анемия у них развилась до заражения стафилококковой инфекцией, но не была диагностирована. Стафилококковая инфекция, очевидно, усугубила течение анемии, но не являлась ее следствием. При микстинфекциях лейкоцитарная формулы крови, имеет ряд особенностей, свойственных многим вирусным заболеваниям. Наблюдается заметное преобладание

лимфоцитоза над нейтрофиллезом. Так, из числа обследованных лимфоцитоз с соответствующей нейтропенией наблюдался у 8 детей (50%), причем у 7 лимфоциты в периферической крови достигал 40 - 52. В процессе заболевания происходило заметное их снижение вплоть до полного исчезновения из периферической крови. По нашим наблюдениям, нормальные показатели СОЭ были у 12 детей. У остальных она была повышена в пределах 12 – 25 мм/ч и только у одного больного СОЭ достигала 36 мм/ч. Отмеченные нами гематологические сдвиги в периферической крови в одинаковой степени относились ко всем детям и в возрасте до одного года и в возрасте от одного года до трех лет (лейкопения с относительным лимфоцитозом, нормальная или умеренное повышение СОЭ, снижение гемоглобина и эритроцитов).

Заболевание у всех больных сопровождалось токсикозом и обезвоживанием организма, которое отмечено у 13 детей, из них I степени у 9, II-III степени у 4 больных. В клинической картине у наблюдавшихся нами больных ведущими являются синдромы гастроэнтерита и интоксикации. В наших наблюдениях такой признак общей интоксикации, как слабость и вялость, выявляли почти у всех больных 28(93,3%).

Лихорадка была постоянным клиническим признаком, лишь у 29,4% детей температура тела была нормальная, у остальных повышена и варьирует от 37,5 С до 38,5 С. Однако продолжительность ее у 22 больных детей не превышало 1-3 дней. В разгар болезни одним из частых симптомов являлась гипертермия, которая наблюдалась у 39,0% больных с моно – инфекцией и у 75,0% - микст – инфекцией.

В то же время продолжительность лихорадочного периода у большинства больных не превышала трех дней.

У наблюдавшихся нами больных также выявлялись признаки эксикоза, чаще отмечалось жажда, сухость во рту, бледность кожных покровов и видимых слизистых, слабость, а при тяжелом течении наблюдалось осиплость голоса, акроцианоз, снижение тургора кожи и

уменьшение диуреза. У детей в возрасте до одного года отмечалось западение большого родничка. Указанные симптомы сочетались с изменениями ССС. У больных наблюдались тахикардия, слабый пульс, глухость тонов сердца при аускультации.

Наши исследования показали, что общетоксические признаки болезни развиваются быстро и одновременно с появления диареи и рвоты. Наибольшая выраженность токсикоза приходилась на 2-4 день болезни. Из токсических признаков на первый план выступала вялость, адинамия (76%), снижение аппетита (70,6%), бледность кожных покровов (88%), редко судороги (11,8%).

Анализ клинической картины показал, что при микст-инфекциях возникают некоторые особенности течения заболевания, позволяющие предположить наличие смешанной инфекции: преобладают признаки бактериальной инфекции, усиливается интоксикация, увеличивается выраженность проявлений энтероколита, увеличиваются сроки нормализации стула. Таким образом, при микст-инфекциях УПМ оказывает определенное влияние на клиническую картину, что сопровождается поражением не только тонкой, но и толстой кишки и приводит к развитию ассоциированной инфекции.

### **3.2. Особенности клинического течения стафилококкового энтероколита у детей раннего возраста**

Среди большого разнообразия клинических форм стафилококковой инфекции наиболее часто встречается поражение пищеварительного тракта. При этой локализации принято выделять токсикоинфекцию, известную с прошлого столетия. Во второй половине этого столетия выявлены другие формы, преимущественно в виде энтероколита, энтерита, возникающие в основном у детей раннего возраста.

В патогенезе стафилококковой инфекции, основную роль играет массивная доза инфекции. В организм сразу поступает огромное количество стафилококков и продуктов их жизнедеятельности.

Энтериты, энтероколиты наблюдаются главным образом у детей раннего возраста. Они могут быть первичными. Входными воротами является желудочно-кишечный тракт, где развиваются патологические процессы. Наряду с этим различают вторичные процессы, возникающие вследствие проникновения стафилококка в кишечник из других очагов в организме. Заболевают, как правило, дети , раннего возраста, особенно первого года жизни, ослабленные предшествующими болезнями. Имеют значение анатомо-физиологические особенности желудочно-кишечного тракта (легкая ранимость слизистой оболочки, недостаточная моторная, ферментативная активность и бактерицидность желудочного сока, секретов поджелудочной железы, желчи и др.), несовершенство ретикулоэндотелиальной системы, незрелость коры большого мозга и др.

Под воздействием стафилококков и их токсинов возникают острые воспалительные изменения, преимущественно в тонкой кишке. Происходят некроз эпителия, иногда более глубоких слоев слизистой оболочки, инфильтрация слизистой и подслизистой оболочек, главным образом лимфоцитами, с выраженным расстройством кровообращения (полнокровие, стазы, мелкие кровоизлияния). Обычно возникает гиперплазия лимфатических узлов; в паренхиматозных органах наблюдается полнокровие, может быть белковая и жировая дистрофия. Несмотря на бурное течение болезни, изменения обычно быстро подвергаются обратному развитию, клинические проявления держатся несколько суток, летальные исходы редки. Ферменты, выделяемые стафилококком (коагулаза, фибринолизин, гиалуронидаза), способствуют проникновению возбудителя в ткани и генерализации процесса, особенно у ослабленных детей; часто определяется бактериемия, в капиллярах возникают септические тромбы.



В кишечнике появляются серозно-десквамативные, фибринозно-гнойные некротические изменения слизистой и подслизистой оболочек с последующим образованием язв. Между распространенностью и выраженностью морфологических изменений и тяжестью клинических проявлений имеется некоторый параллелизм. При более легких поражениях процесс может ограничиваться катаральными изменениями, по мере нарастания тяжести возникают фибринозно-некротические язвенные поражения, может быть дифтеритическое воспаление с фибринозными пленчатыми наложениями. Морфологические изменения более часты и более выражены в тонкой кишке (энтерит), но они могут распространяться и на толстую кишку (энтероколит). Язвенные энтериты, энтероколиты могут приводить к перфорации. В других органах определяется полнокровие, белковая и жировая дегенерация.

В клинике выделяют формы, протекающие в виде гастроэнтерита, гастроэнтероколита, энтериты, энтероколиты. Появляются резкие боли в эпигастральной области, многократная и даже неукротимая рвота. Температура преимущественно высокая (39-40° С). В первые же часы в наиболее тяжелых случаях могут быть судороги, нарушение сознания, изменения сердечно-сосудистой деятельности - цианоз, приглушенность, а затем глухость сердечных тонов, снижение артериального давления (максимального и минимального); на коже могут появляться геморрагии, различная сыпь. Стул обычно бывает обильный, жидкий, водянистый, может быть мутным, зловонным, иногда с примесью слизи и отдельными прожилками крови. Понос может появляться через несколько часов от начала заболевания, ему обычно предшествует рвота. Нередко удается установить одновременное заболевание нескольких членов семьи или даже группы лиц из одного коллектива после употребления одной и той же пищи, что помогает в диагностике.

Дальнейшее течение при правильной терапии, как правило, благоприятное, явления интоксикации быстро проходят, температура

снижается, рвота прекращается и через сутки - двое самочувствие больного становится удовлетворительным; длительно держится приглушенность сердечных тонов и диарея. Стул, нормализуется к концу первой, реже второй недели.

Заболевания, протекающие по типу пищевой токсикоинфекции, могут наблюдаться у детей раннего возраста. В тех случаях течение менее благоприятное, возникает синдром токсической диспепсии или же острейшего энтерита, когда стул становится очень обильным, зловонным, мутным, серого цвета. Кишечные изменения, повышенная температура держатся долго (до 2 нед и больше).

Стафилококковые энтериты, энтероколиты у детей раннего возраста и начинаются, и протекают различно. Возможен либо изолированный преимущественно в кишечнике первичный стафилококковый процесс, либо сочетанное поражение кишечника и воспалительных стафилококковых процессов другой локализации. Заболевания первой группы (изолированные процессы) относительно доброкачественны. Начало может быть как острым, так и постепенным, нередко с предшествующими или одновременными катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей. Температура повышена умеренно, она может быть нормальной или субфебрильной. Стул учащен до 3-4 раз, реже до 8-10, преимущественно с изменениями, характерными для энтероколита. Испражнения необильные, то полугустые, то более жидкие, со слизью, примесью гноя, иногда с прожилками крови. Язык часто обложен, живот умеренно вздут или же без изменений; иногда прощупывается селезенка. Явления интоксикации незначительны: несколько сниженный аппетит, срыгивание, иногда рвота. Процесс длительный, затягивается на недели и даже месяцы, особенно без соответствующего лечения. Могут, быть периоды улучшения. Дети становятся капризными, анемичными, бледными, худеют, но значительной потеря веса обычно нет.

Стафилококковые энтериты, энтероколиты второй группы, являющиеся частью общей генерализованной стафилококковой инфекции, протекают значительно тяжелее. Им свойственны тяжелые и обычно распространенные морфологические изменения в кишечнике (некротические, язвенные, фибринозные). Начало может быть острым, с возникновением пневмонии, отита, диареи. Одновременно с этим или на 1-2 дня раньше могут наблюдаться катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей, вероятнее всего, за счет ОВРИ.

Начало болезни может быть и более постепенным, а кроме того, в виде обострения, как бы «взрыва», при присоединении пневмонии, на фоне предшествующей легко протекающей стафилококковой диареи.

Стул учащен до 6-8-10 раз, со слизью, может быть и примесь крови. В наиболее тяжелых случаях выражены симптомы энтерита, свидетельствующие о распространенном процессе с вовлечением тонкой кишки (жидкий, водянистый, зловонный стул). Живот вздут, язык обложен; нередко несколько увеличиваются размеры печени, часто прощупывается селезенка. Интоксикация проявляется высокой температурой, рвотой, нарушением сердечной деятельности и другими симптомами.

Новорожденные дети 5(16,6%) с подтвержденной стафилококковой этиологией ОКИ имели типичный анамнез — мастит у матери, длительное мокнутие пупка, омфалит, пиодермию, плохо прибавляли в весе, были беспокойны во время еды или сразу после кормления грудью. Клиническая картина заболевания также была характерной: неустойчивый с рождения стул ярко-желтого цвета, непереваренный, со слизью, частые срыгивания, снижение тургора тканей. Лечились до поступления в стационар по поводу дисбактериоза кишечника 96 % детей первых двух месяцев жизни. У всех отмечалась неэффективность симптоматической терапии. В крови и копрограмме этих больных при поступлении в стационар обнаруживались признаки воспаления различной степени выраженности.

Таблица 3.2.1.

**Признаки клинических проявлений**

Клинические симптомы	абс	%
t <sup>0</sup> нормальная	3	10
37 - 38 <sup>0</sup> С	19	63,3
38,1 - 39 <sup>0</sup> С	8	26,6
Продолжительном t <sup>0</sup> –	18	60
2 день		
2 – 3 день	10	33,3
Свыше 3 дней	2	6,6
Рвота	10	33,3
боли в животе	24	80
тенезмы	3	10
Урчание кишечника	17	56,6
Метеоризм	13	43,3
Зияние ануса	2	6,6

Заражение желудочно – кишечного тракта в 43,8% случаях происходило в результате развития гастроэнтерита вызванного полирезистентными стафилококкам

Таблица 3.2.2

**Клиническая характеристика стафилококковых диарей в сочетании с УПФ у детей раннего возраста, %**

Клинические параметры	Стафилококковая диарея (моноинфекция) (n = 30)	Микст инфекция с УПФ (n = 20)
Начало болезни:		
острое	22,9	53,8
постепенное	77,1	46,2
Тяжесть течения:		
легкая	45,8	53,8
среднетяжелая	41,6	38,5

тяжелая	12,6	7,7
Симптомы интоксикации	68,8	76,9
Локализация поражения ЖКТ:		
гастроэнтерит, энтерит	91,6	76,9
энтероколит	8,4	23,1
Лихорадка:	77,1	69,3
> 39 °С	6,3	7,7
продолжительность более 3 дней	22,9	15,4
Рвота:	85,7	76,9
повторная	62,5	46,5
продолжительность более 3 дней	29,2	11,6
Диарея:		
водянистый стул	64,6	65,4
с патологическими примесями	8,3	23,1
кашицеобразный без примесей	27,1	11,6
Кратность:		
менее 10 раз	77,1	50,0
более 10 раз	22,9	50,0
Длительность:		
менее 7 дней	50,0	30,8
более 7 дней	50,0	69,2

У 81 % наблюдаемых детей появление жидкого стула отмечали с рождения, стул был периодически неустойчивым у 100 % детей этой группы. Беспокоили частые, упорные срыгивания, в последующем перешедшие в рвоту (в 2,5–3-месячном возрасте), 92 % детей. У 49 % детей запоры на 1–2-м месяце жизни сменились поносами на 2–3-м месяце. Эквиваленты тенезмов наблюдались у 13 больных.

Повышение температуры и жидкий стул от 7 до 15 раз за сутки при поступлении в стационар были у большинства (98 %) детей. Вздутие живота у 37 %, беспокойство — у 85 %.

Резкие воспалительные изменения крови встречались примерно у половины больных. 53 % детей имели сдвиг формулы крови влево без

лейкоцитоза и повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), в копрограмме у них наблюдались выраженные признаки воспаления как тонкого, так и толстого кишечника.

Гиперлейкоцитоз (до 20 000–30 000) и значительно повышенная СОЭ (до 25–40 мм/час) отмечены у 5 % (3 человека) больных, два из которых имели гепатоспленомегалию. Заболевание у этих детей в последующем приняло генерализованный характер. Посев крови на стерильность дал рост золотистого стафилококка. Течение стафилококкового энтероколита у 43 детей осложнилось поражением легких, печени, мозговых оболочек, развитием полиорганной недостаточности, синдрома системного воспалительного ответа, что дало основание поставить диагноз стафилококкового сепсиса, от которого двое детей умерли.

Дети до года обычно заболевали остро (88 %). Начало заболевания у них характеризовалось повышением температуры и появлением диареи смешанного характера. Чаще встречалась вялость и многократная рвота, у 39 % детей она сочеталась с кетоацидозом. Воспалительные изменения в крови и копрограмме были выявлены у 93 % детей этой группы.

Дети в возрасте от года до 3 лет чаще поступали в стационар с клиникой секреторной водянистой диареи (78 %), у 33 % из них были нерезко выраженные катаральные явления. В крови и копрограмме этих детей не было существенных воспалительных изменений.

Экспресс-тест кала на ротавирусы у этих детей был негативным. В этой группе не отмечено склонности к затяжному течению и неблагоприятному исходу. У части детей (22 %) этой возрастной группы острая кишечная инфекция протекала как пищевая токсикоинфекция с острым гастритом и выделением золотистого стафилококка из рвотных масс или промывных вод желудка. Такая картина чаще наблюдалась у детей после года при переходе на питание с общего стола.

### **3.3. Антибиотикочувствительность и антибиотикорезистентность стафилококковой инфекции у детей раннего возраста**

При этиотропной терапии перед назначением антибиотиков целесообразно провести адекватное микробиологическое исследование. Выделение и идентификация возбудителя обычно занимает не менее 48 часов, к этому времени значение результата микробиологического исследования для выбора терапии и потенциальное влияние самой антимикробной терапии на течение заболевания заметно снижаются. В связи с отсутствием адекватных условий и учитывая, что многие диагностические методы обладают недостаточно высокой чувствительностью, поэтому сразу назначалась соответствующая эмпирическая терапия. В большинстве случаев пероральная регидратация в сочетании с препаратами цинка (Приказ №225 МЗ РУз) остаётся одной из основных подходов к лечению диарей.

Этиотропная терапия детей со стафилококковыми поражениями кишечника включала назначение нитрофуранов и/или цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон). По показаниям проводилась дезинтоксикационная, регидратационная и симптоматическая терапия. 6 детей получили специфический антистафилококковый иммуноглобулин, 2 — плазму, 12 — стафилококковый бактериофаг.

При определении чувствительности к антибактериальным препаратам установлено, что все культуры (100%) выделенных штаммов стафилококков оказались чувствительны к тетрациклину, 91,43% штаммов – к цефтриаксону, 82,86% - к гентамицину. Обращает на себя внимание уровень резистентности стафилококков к Цефалоспорином 1, 2 поколений : 94,28% штаммов – к цефазолину, 68,57% - к цефтазидиму и цефотаксиму. 97,14% культур; проявляли высокую чувствительность к препаратам Фторхинолонового ряда: ципрофлоксацину, чувствительности выделенной микрофлоры на антибактериальные препараты.

По результатам наших исследований отмечена высокая резистентность стафилококков к полусинтетическим пенициллинам, хлорамфениколу, нифуроксазиду и формирование их устойчивости к препаратам цефалоспоринового ряда 1 и 2 поколений.

Таблица 3.3.1

**Пациенты, получавшие антибиотики до поступления в стационар**

Возраст детей	Кол-во обследованных	Получавшие антибиотики до поступления в стационар			
		1 антибиотик	2 антибиотика	3 антибиотика и более	Всего
новорожденные	5	(20.5%)	(13.2%)	(8.8%)	(42.6%)
До года	18	(41.3%)	(17.2%)	(13.7%)	(72.4%)
От года до 3 лет	7	(50.0%)	(13.3%)	(16.6%)	(80.0%)
Всего	30	(32.2%)	(14.1%)	(11.8%)	(58.2%)

Таблица 3.3.2

**Спектр чувствительности и устойчивости к антибиотикам**

Наименование антибактериальных препаратов	Степень чувствительности штаммов (%)		
	S-чувствительные	I-умеренно устойчивые	R-устойчивые
Ампициллин	-	-	100,0
Ампиокс	-	-	100,0
Гентамицин	-	77,9%	22,1%
Левомецетин сукцинат	-	27,5%	72,5%
Полимиксин	16,3%	27,5%	44,0%



Кефзол	8,66%	10,23%	81,1%
--------	-------	--------	-------

Таблица 3.3.3

**Эффективность применения препарата Таривид у больных в зависимости от длительности диареи и температуры.**

Группа больных	Количество обследованных	Длительность диареи	Длительность температуры
Получавшие препарат в 2-3-е сутки заболевания	17	4 – 5 дня	2 день
Получавшие препарат на 4-5-е сутки заболевания	13	Более 6-х дней	3-4 дня

У большинства больных после проведенного лечения наступало выздоровление. Однако семеро детей в возрастной группе 2–3 месяца повторно поступали с диареей на стационарное лечение через 1–3 недели. Бактериологическое обследование кала у них вновь давало массивный рост *Staphylococcus aureus*. Все эти дети находились на грудном вскармливании, и посев грудного молока их матерей (у всех 7) давал массивный рост золотистого стафилококка. Шестеро из 7 детей имели противопоказания к введению стафилококкового иммуноглобулина. После второго курса антибактериальной терапии наступило выздоровление. Для двоих детей курс антибиотиков был третьим, с учетом лечения на участке. Формула крови и изменения в копрограмме этих детей требовали назначения противовоспалительной антибактериальной терапии. На фоне лечения состояние детей улучшилось, нормализовалась температура, однако сохранялось беспокойство во время кормления грудью — плач с

гиперемией лица, подтягивание ног, урчание в животе. Продолжал оставаться жидким стул до 10 — 15 раз в сутки. Не выдержав «испытания стационаром», матери этих детей вынужденно перевели их на искусственное вскармливание. В течение последующих 2–3 дней стул быстро нормализовался, исчезли жалобы и наступило полное выздоровление, без рецидивов в последующем.

Таблица. 3.3.4

**Динамика основных клинических проявлений под влиянием  
терапии**

Показатели	Сроки нормализации (в днях)	
	Дети до года	От года до 3 лет
Улучшение общее состояние больных	3,6±0,43	7,0±0,6
Восстановление характера стула	5,7±0,4	8,6±0,9
нормализация копрологических показателей	5,8±0,03	9,6±0,7

На фоне терапии в более ранние сроки при среднетяжелой и при тяжелой) происходило исчезновение примеси слизи в испражнениях. Затем наступала нормализация характера стула. Следует отметить, что восстановление характера стула при гастроэнтеритической форме происходило быстрее, чем у больных с гастроэнтероколитической формой болезни.

На фоне проводимой терапии препаратами отмечалась быстрая эволюция симптомов, дети становились более активными прибавляли в весе, исчезала обложенность языка, одновременно отмечалось улучшение характера стула и показателей копрологии

Итак, нормализация стула происходила быстрее, при назначении антибиотиков с учетом чувствительности. Наиболее эффективным такой вид терапии оказался для детей с гастроэнтеритическим и энтеритическим характером диареи.

**Динамика показателей копрограммы под влиянием терапии у  
больных %**

<b>Копрологические признаки</b>	<b>Дети до года</b>		<b>От года до 3 лет</b>	
	<b>До лечения</b>	<b>После лечения</b>	<b>До лечения</b>	<b>После лечения</b>
Жидкий	9 (52%)	3(17,6%)	22(62,8%)	2(5,7%)
Жидко-кашецеобразный	8(47%)	2(11,7%)	13(37%)	2(5,7%)
Слизь, лейкоциты	17(100%)	5(29,4%)	35(100%)	4(11,4%)
Эритроциты	12(70,5%)	0	18(51%)	0(0%)
Непереваренная клетчатка	17(100%)	13(76,4%)	33(94,2%)	2(5,7%)
Остатки жировой пищи(омыленные жиры)	12(70,5%)	10(58%)	29(82,8%)	8(22,8%)
Внутри клеточный крахмал	16(94,1%)	13(76,4%)	34(97%)	28(80%)
Остатки белковой пищи(непереваренные мышечные волокна	15(88,2%)	8(47%)	35(100%)	18(51%)

### Выводы к главе III

В структуре острых диарей у детей раннего возраста стафилококковые диареи в последние годы занимают лидирующие позиции. И в период эпидемии острых диарей частота заболеваний у детей раннего возраста может значительно возрастать.

В своих исследованиях мы попытались изучить этиологическую структуру, клинические особенности острых диарейных заболеваний, вызванных стафилококками. По специально разработанным картам изучалось семиотика и динамика клинического течения инфекционного процесса, характер и типы поражения ЖКТ и эффективность проводимой терапии. Критериями оценки тяжести заболевания служили острота

развития болезни, выраженность температурной реакции, степень и продолжительность желудочно-кишечных расстройств, вовлечение в патологический процесс других органов и систем, показатели копрограммы. На основе этого у 22 (73,3%) больных детей установлена среднетяжёлая форма заболевания, у 8 (26,7%) – тяжёлая форма стафилококковой диареи.

Анализ данных анамнеза жизни обнаружил наряду с дисбиотическими изменениями в кишечнике у 25 (83,3%) другие отягощающие факторы. Из них у 12,6% матерей пациентов беременность протекала с токсокозом в I и II половине, у 8,6% детей обнаружена асфиксия при родах, у 3 (1,0%) — гемолитическая болезнь новорожденных на фоне несовместимости по ABO системе. У большинства больных детей в анамнезе имелись: гипохромная анемия I - II степени, гипотрофия, рахит, перинатальная энцефалопатия, токсико-дистрофические состояния которые отягощали течение основного заболевания.

Таким образом, золотистый стафилококк, выделенный от больных стафилококковой диареей детей раннего возраста и выделенный из материнского молока, обладают множественной устойчивостью к традиционно применяемым антибиотикам.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие стафилококковых инфекций в большинстве случаев связывается с предшествующим носительством стафилококков в различных экологических нишах. *S. aureus* обитает главным образом на слизистой носа, полости рта, реже — в желудочно-кишечном тракте, во влагалище, в подмышечных впадинах и на коже промежности. Факторами риска развития манифестных форм стафилококковой инфекции у носителей являются: иммунодефицитные состояния, нарушение целостности кожи и слизистых, инвазивные вмешательства и угнетение нормальной микрофлоры кожи и слизистых [13]. Наиболее восприимчивы к стафилококковым инфекциям новорожденные и дети первых месяцев жизни. Основным источником инфицирования детей *S. aureus* в родильных домах и детских стационарах являются медицинские работники — носители патогена на слизистой верхних дыхательных путей и коже. Реже источником инфекции являются матери (5-14%) или больные различными формами стафилококковой инфекции [18]. Передача инфекции в основном происходит воздушно-капельным путем и через загрязненные руки. В первые дни жизни *S. aureus* изолируется со слизистой носа у 10-18% новорожденных, к 6 неделе частота выделения данного микроба достигает 40%. Дети, выписанные из родильных домов, в течение нескольких месяцев могут оставаться носителями тех же фаготипов стафилококков, которыми они были инфицированы в первые дни жизни. У детей старше года частота носительства *S. aureus* на слизистой носа достигает 52,3%. На слизистой зева *S. aureus* обнаруживается у 39,4% здоровых людей [5]. В составе кишечной микрофлоры *S. aureus* обнаруживается у 40-46% здоровых детей первого года и у 9-14,3% детей 2-3 года жизни [2]. В патогенезе стафилококковой инфекции, основную роль играет массивная

доза инфекции. В организм сразу поступает огромное количество стафилококков и продуктов их жизнедеятельности.

Энтериты, энтероколиты наблюдаются главным образом у детей раннего возраста. Они могут быть первичными. Входными воротами является желудочно-кишечный тракт, где развиваются патологические процессы. Наряду с этим различают вторичные процессы, возникающие вследствие проникновения стафилококка в кишечник из других очагов в организме. Заболевают, как правило, дети , раннего возраста, особенно первого года жизни, ослабленные предшествующими болезнями. Имеют значение анатомо-физиологические особенности желудочно-кишечного тракта (легкая ранимость слизистой оболочки, недостаточная моторная, ферментативная активность и бактерицидность желудочного сока, секретов поджелудочной железы, желчи и др.), несовершенство ретикулоэндотелиальной системы, незрелость коры большого мозга и др.

Под воздействием стафилококков и их токсинов возникают острые воспалительные изменения, преимущественно в тонкой кишке. Происходят некроз эпителия, иногда более глубоких слоев слизистой оболочки, инфильтрация слизистой и подслизистой оболочек, главным образом лимфоцитами, с выраженным расстройством кровообращения (полнокровие, стазы, мелкие кровоизлияния). Обычно возникает гиперплазия лимфатических узлов; в паренхиматозных органах наблюдается полнокровие, может быть белковая и жировая дистрофия. Несмотря на бурное течение болезни, изменения обычно быстро подвергаются обратному развитию, клинические проявления держатся несколько суток, летальные исходы редки. Ферменты, выделяемые стафилококком (коагулаза, фибринолизин, гиалуронидаза), способствуют проникновению возбудителя в ткани и генерализации процесса, особенно у ослабленных детей; часто определяется бактериемия, в капиллярах возникают септические тромбы.

В кишечнике появляются серозно-десквамативные, фибринозно-гнойные некротические изменения слизистой и подслизистой оболочек с последующим образованием язв. Между распространенностью и выраженностью морфологических изменений и тяжестью клинических проявлений имеется некоторый параллелизм. При более легких поражениях процесс может ограничиваться катаральными изменениями, по мере нарастания тяжести возникают фибринозно-некротические язвенные поражения, может быть дифтеритическое воспаление с фибринозными пленчатыми наложениями. Морфологические изменения более часты и более выражены в тонкой кишке (энтерит), но они могут распространяться и на толстую кишку (энтероколит). Язвенные энтериты, энтероколиты могут приводить к перфорации. В других органах определяется полнокровие, белковая и жировая дегенерация.

В клинике выделяют формы, протекающие в виде гастроэнтерита, гастроэнтероколита, энтериты, энтероколиты. Появляются резкие боли в эпигастральной области, многократная и даже неукротимая рвота. Температура преимущественно высокая (39-40° С). В первые же часы в наиболее тяжелых случаях могут быть судороги, нарушение сознания, изменения сердечно-сосудистой деятельности - цианоз, приглушенность, а затем глухость сердечных тонов, снижение артериального давления (максимального и минимального); на коже могут появляться геморрагии, различная сыпь. Стул обычно бывает обильный, жидкий, водянистый, может быть мутным, зловонным, иногда с примесью слизи и отдельными прожилками крови. Понос может появляться через несколько часов от начала заболевания, ему обычно предшествует рвота. Нередко удается установить одновременное заболевание нескольких членов семьи или даже группы лиц из одного коллектива после употребления одной и той же пищи, что помогает в диагностике.

Дальнейшее течение при правильной терапии, как правило, благоприятное, явления интоксикации быстро проходят, температура

снижается, рвота прекращается и через сутки - двое самочувствие больного становится удовлетворительным; длительно держится приглушенность сердечных тонов и диарея. Стул, нормализуется к концу первой, реже второй недели.

Заболевания, протекающие по типу пищевой токсикоинфекции, могут наблюдаться у детей раннего возраста. В лих случаях течение менее благоприятное, возникает синдром токсической диспепсии или же острейшего энтерита, когда стул становится очень обильным, зловонным, мутным, серого цвета. Кишечные изменения, повышенная температура держатся долго (до 2 нед и больше).

Стафилококковые энтериты, энтероколиты у детей раннего возраста и начинаются, и протекают различно. Возможен либо изолированный преимущественно в кишечнике первичный стафилококковый процесс, либо сочетанное поражение кишечника и воспалительных стафилококковых процессов другой локализации. Заболевания первой группы (изолированные процессы) относительно доброкачественны. Начало может быть как острым, так и постепенным, нередко с предшествующими или одновременными катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей. Температура повышена умеренно, она может быть нормальной или субфебрильной. Стул учащен до 3-4 раз, реже до 8-10, преимущественно с изменениями, характерными для энтероколита. Испражнения необильные, то полугустые, то более жидкие, со слизью, примесью гноя, иногда с прожилками крови. Язык часто обложен, живот умеренно вздут или же без изменений; иногда прощупывается селезенка. Явления интоксикации незначительны: несколько сниженный аппетит, срыгивание, иногда рвота. Процесс длительный, затягивается на недели и даже месяцы, особенно без соответствующего лечения. Могут, быть периоды улучшения. Дети становятся капризными, анемичными, бледными, худеют, но значительной потеря веса обычно нет.



## ВЫВОДЫ

- Исследования показали, что кишечные инфекции стафилококковой этиологии чаще встречаются у детей раннего возраста, особенно у детей с измененной реактивностью и неблагоприятным преморбидным фоном, и характеризуются тенденцией к развитию распространенных форм поражения желудочно-кишечного тракта, протекающих в тяжелой форме
- У 81 % наблюдаемых детей появление жидкого стула отмечали с рождения, стул был периодически неустойчивым. Беспокоили частые, упорные срыгивания, в последующем перешедшие в рвоту (в 2,5–3-месячном возрасте), 92 % детей. У 49 % детей запоры на 1–2-м месяце жизни сменились поносами на 2–3-м месяце.
- установлено, что наиболее чувствительными являются цефалоспорины II—III поколений (цефотаксим, клафоран, цефтриаксон, торцеф)

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

При ОКИ стафилококковой этиологии у детей необходимо учитывать этиологический фактор для выбора лекарственных средств, с целью определения наиболее эффективной, рациональной и безопасной тактики этиотропного лечения. Рекомендуется раннее включение препаратов, улучшающих микрофлору кишечника, в комплексное лечение.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

- 1.тезис. Эффективность применение бактериофагов при стафилококковых энтероколитах у детей раннего возраста. Алиева.Г.Р.,Рихсиева Г.М.,Якубова Н.Р.,Таджиев Б.М. Педиатриянинг долзарб муаммолари Республика илмий-амалий конференцияси.4-декабр 2013-й. ТашПМИ С.29
- 2.тезис. Особенности клинического течения острых кишечных инфекций стафилококковой этиологии у детей раннего возраста. Якубова Н.Р.,Рашидов Ф.А., Ёш олимларнинг “XXI аср-интеллектуал авлод асри” шиори остидаги "Тиббиётнинг долзарб муаммолари" мавзудаги илмий-амалий анжумани.2015-й. ТашПМИ С.262

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

### Произведения Президента Республики Узбекистан И.А.Каримова

1. Каримов И.А. 2014 год станет годом развития страны высокими темпами, мобилизации всех возможностей, последовательного продолжения оправдавшей себя стратегии реформ. // Доклад Президента Республики Узбекистан Ислама Каримова на заседании Кабинета Министров, посвященном итогам социально-экономического развития в 2013 году и важнейшим приоритетным направлениям экономической программы на 2014 год. /газета Народное слово. 18.01.2014г., №13 (5913), с.1-3.
2. Самадов А. Спорт и здоровая семья – основа формирования здорового ребенка и общества // Народное слово, 29.01.2014, №20 (5920) доклад из очередного заседания Попечительского Совета Фонда Развития детского спорта Узбекистана.
3. Конституция Республики Узбекистан, статья 40.

### Основная литература:

4. Асилова М.У. Диарея у детей: диагностика, клиника, лечение и профилактика. // Илмий – амалий тиббиёт журнали. – 2007. - №2. – С.103 – 106.
5. Закирходжаев А.Х. Детские инфекционные болезни,-2006, Ташкент-с.83-88
6. Махмудов О.С. Современные представления об инфекционной патологии среди детей и основные направления совершенствования стратегии ее профилактики в Узбекистане// Педиатрия (узб.).- 2000.- № 2-3.- С.146-148.

7. Нисевич Н.И., Учайкин В.Ф. Инфекционные болезни у детей. – М.: Медицина, 1990. - С.47-49.
8. Покровский В.И. Энтеробактерии. Руководство для врачей. – Москва, 1985.- с.76-86
9. Шувалова Е.П. Инфекционные болезни. Изд.-во «Медицина».2008.- Гл.5.-С.70-104

### Дополнительная литература

- 10 .Абдумуталова Э.С., Ибадова Г.А., Мирзаев Д.А., Абдухалилова Г.К. Замонавий диареянинг этиологик омиллари ва антибиотикларга сезувчанлигининг тахлили. // «Юқумли касалликлар: муаммолар ва вазифалари», Худудий илмий – амалий анжуман материаллари. Шахрисабз – 2003. – 6 б.
- 11 Акатов А.К., Зуева В.С. Стафилококки. М.: Медицина. - 1983. - 256с.
- 12 Акоев Ю.С. и др. Новый взгляд на дисбиозы у новорожденных детей // Российский педиатрический журнал. - 2000. - №5. - С. 13-14.
- 13 Амерханова А.М. и др. Роль пробиотических микроорганизмов в современных технологиях профилактической и восстановительной медицины и возможности повышения эффективности препаратов на их основе // Новые лекарственные препараты: экспресс-информация. - 2007. - N4. - С. 4-8.
- 14 Андреева И.В. Доказательства обоснованности профилактического применения пробиотиков // Фарматека. - 2006. - №6. - С. 56-62.
- 15 Андреева И.В. Потенциальные возможности применения пробиотиков в клинической практике // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2006. - N2. - С. 151-172.
- 16 Аниховская И.А., Вышегуров Я.Х., Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю. Повышенные титры антител к бифидумбактериям как маркер дисбактериоза кишечника // Физиология человека. - 2005. – Том 31. N2. - С.132-134.
- 17 Анохин В.А., Хасанова Е.Е., Урманчеева Ю.Р. и др. Питание детей с дисбактериозом и минимальными пищеварительными дисфункциями // Вопросы современной педиатрии. - 2005. – Том 4. N3. - С.75-79.
- 18 Асилова М.У. Диарея у детей: диагностика, клиника, лечение и профилактика: научное издание // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. - Т., 2007. - №2. - С. 103-106.

- 19 Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника у детей. Методические рекомендации № 18 Правительства Москвы департамент здравоохранения. 12 сентября 2001 г.
- 20 Барановский А. Ю., Кондрашина Э. А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. М.. Современная медицина, 2000.
- 21 Барсук А.Л. Представления поликлинических врачей-педиатров по вопросам диагностики, профилактики и лечения дисбактериоза // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2006. - N2. - С. 145-150
- 22 Белая О.Ф., Черкасов В.Л., Белая Ю.А. и др. Реакция коаггутинации при кишечных инфекционных заболеваниях: Методические рекомендации. - М., 2000.- 12с.
- 23 Белобородова Э.И., Вековцев А. А. Клиническое применение БАД на основе "Бифидогумма" и "Лактогумма" // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. - 2004. - N18. - С. 123-124.
- 24 Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Мишуровская Т.С., Златкина А.Р. Возможности препаратов на основе микробных метаболитов для восстановления кишечной микробиоты // Consilium medicum. - 2005. – N Прил.1 (Гастроэнтерология). - С. 9-13.
- 25 Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Мишуровская Т.С., Златкина А.Р. Восстановления кишечной микробиоты: возможности препаратов на основе микробных метаболитов // Справочник поликлинического врача. - 2005. - N3. - С. 29-31.
- 26 Бельмер С.В., Малоч А.В. Дисбактериоз кишечника и роль пробиотиков в его коррекции: научное издание // Леч. врач. - М., 2006. - №6. - С. 18-23.
- 27 Билибин А.Ф. Проблемы дисбактериоза в клинике. Журн. тер. архив, 2000, т. 39, № 11, С. 21-28.
- 28 Блат С.Ф. Подходы к коррекции микрoэкологических нарушений // Русский медицинский журнал. - 2007. - Том 15. N1. - С. 50-51.
- 29 Боковой А.Г. Роль условно-патогенных микроорганизмов при ОКИ и проблема дисбактериоза кишечника у детей. - Авт. докт. дисс, 2001.
- 30 Бондаренко А.В., Бондаренко Вл.М., Бондаренко В.М. Дисбактериозы и эубиотики. - М., 2002, С. 8.
- 31 Бондаренко В.М.. Учайкин В.Ф. и др. Дисбактериозы у детей. - 2004, С. 24.
- 32 Бондаренко В.М. Общий анализ представлений о патогенных и условно- патогенных бактериях. Журн. микробиол., 2000, № 4, С. 20-25
- 33 Бродов Л.Е., Ющук Н.Д., Малеев В.В. Диагностика и лечение острых кишечных инфекций // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2004, №4. -С. 4-6.
- 34 Буркин А.В., Харченко Г.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика острых кишечных инфекций у детей Нижнего Поволжья. Журн. микробиол., 2006; 1: 69-72.

- 35 Буторова Л.И., Калинин А.В. Значение лактулозы в регуляции кишечной микрофлоры // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. - 2002. - №6. - С. 21-26.
- 36 Бухарин О.В., Вальшев А.В., Челпаченко О.Е. и др. Колициногенная активность кишечной микрофлоры как показатель дисбиотического состояния желудочно-кишечного тракта // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2002. - №4. - С. 55-57.
- 37 Вальшев А.В, Ф.Г., Гильмутдинов Ф.Г и др. Роль персистирующей условно-патогенной микрофлоры кишечника при дисбиозе в возникновении заболеваний гепатобилиарной системы. Журн. микробиол., 2005, № 4, С 87-88.
- 38 Вековцев А.А. Медико-биологические и технологические аспекты разработки новых БАК препаратов на основе новейших биотехнологий // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. - 2004. - N18. - С. 124-130.
- 39 Верткин А.Л. и др. Побочные эффекты антигеликобактерной терапии: прогностические критерии их развития и коррекция // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2000. - N 1. - С.34-39.
- 40 Волков М.Ю. и др. Коррекция нарушения микробиоценоза человека с помощью пробиотиков // Вопросы питания. - 2006. - N 4.. - С.32-34.
- 41 Гизатулина С.С., Биргер М.О., Колышкина Н.А. Этиологическая структура острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенными бактериями у детей раннего возраста. // Журн. микробиол., эпидемиол. и инф. забол. Москва, 1988; 2: 13-16.
- 42 Глушанова Н.А. Об эффективности коррекции дефицитного дисбактериоза кишечника гомо- и гетеропробиотиками // Сибирский мед. журн. - Томск, 2004. - №3. - С. 75-81
- 43 Горелов А.В., Усенко Д.В., Елизова Л.И. и др. Оценка эффективности пробиотического продукта в коррекции микрoэкологических нарушений при острых кишечных инфекциях у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2005. - N6. - С. 58-61.
- 44 Грачев Н.М., Партин О.С., Леонтьева Н.И. и др. Применение современного пребиотика хилак-форте в комплексной терапии больных острыми кишечными инфекциями и хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта с явлениями дисбактериоза кишечника // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2003. - N5. - С. 32-37.
- 45 Грачева Н.М. и др. Эуфлорины при дисбактериозе кишечника у детей // Новые лекарственные препараты: экспресс-информация. - 2006. - N12. - С. 26-33.
- 46 Грачева Н.М., Гончарова Г.И. и др. Применение бактериальных биологических препаратов в практике лечения больных кишечными

- инфекциями. Диагностика и лечение при дисбактериозе кишечника. Методические рекомендации. - 2006, С. 23.
- 47 Грачева Н.М., Гаврилов А.Ф., Аваков А.А. и др. - Новые лекарственные препараты. 2004, №1, С. 3-12
- 48 Грачева Н.М., Леонтьева Н.И., Щербаков И.Т., Партин О.С. Место пробиотиков в коррекции дисбиозов // Справочник поликлинического врача. - 2005. - №5. - С. 49-51.
- 49 Грачева Н.М., Щербакова Э.Г. и др. Применение бифилиза у больных с ОКИ и при дисбактериозе кишечника. - Новые лекарственные препараты. 2004, №9, С. 41-49.
- 50 Грачева Н.М., Партин О.С., Гаврилов А.Ф. и др. Бифистим в комплексном лечении больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта с сопутствующим дисбактериозом кишечника // Новые лекарственные препараты: экспресс-информация. - 2004. - №3. - С. 6-11.
- 51 Григорьев П.Я., Яковенко Я.П. Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры: клиническое значение и вопросы терапии. Методическое пособие, М. 2000. 16 с.
- 52 Денисов А.К., Кондрашин Ю.И. Дисбактериоз кишечника: пути решения проблемы // Лечащий врач. - 2005. - №2. - С. 43.
- 53 Звягинцева, Т.Д., Сергиенко Е.И. Дисбактериоз кишечника: клиническое значение и перспективы лечения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2003. - №3. - С. 70-74.
- 54 Закирходжаев А.Х. Детские инфекционные болезни 2011 г. Т.
- 55 Закирходжаев А.Х. Клиника и лечение сальмонеллеза у детей раннего возраста в зависимости от вида вскармливания. - Республиканская научно-практическая конференция «Основные направления в формировании гармонично развитого поколения в Республике Узбекистан», Ташкент, 11 ноября, 2010г.-С.64.
- 56 Закирходжаев А.Х., Юсупов А.С., Даминова М.Н. Ўтқир диареяларда орал регидратация. Тиббиёт олий ўқув юртлари магистратура резидентлари учун услубий қулланма. Ташкент 2007 й, б.53.
- 57 Каримова Ш.М., Валиев А.Г. Особенности клиники и диагностики острых кишечных инфекций в современных условиях./ «Юкумли касалликлар: муаммолар ва вазифалар». Худудий илмий – амалий анжуман материаллари. Шахрисабз – 2003. – 62-63 б.
- 58 Киселев С. А., Чичерин Д.С., Харитонов Д.В. Пребиотики: новая стратегия лечения дисбактериоза // Качество жизни. Медицина. - 2004. - №2. - С. 70-71.
- 59 Кондрашин Ю.И., Денисов А.К. Профилактика и лечение кишечных инфекций у детей: научное издание / Ю.И. Кондрашин, // Леч. врач. - М., 2005. - №9. - С. 27
- 60 Конев Ю.В. Дисбиозы и их коррекция // Consilium medicum. - 2005. – Том 7. №6. - С. 432-437.
- 61 Копанев Ю.А. В.А.Алешкин Дисбактериоз кишечника и



- дисбиотические реакции у детей: обзор // Педиатрия. - 2002. - №6. - С. 100-103.
- 62 Копанев Ю.А., Кузьменко Л.Г. Особенности применения препаратов для микробиологической коррекции дисбактериоза кишечника у детей // Лечащий врач. - 2000. - №5-6. - С. 50-51.
- 63 Корсунский А.А. Инфекционные болезни у детей: прошлое, настоящее, будущее. Детские инфекции. 2003, 4: 4-6.
- 64 Лувсандагва Э., Алтанцэцэг Ж., Сувдаа М., Нортмаа М. Клинико-этиологическая характеристика кишечных расстройств у детей раннего возраста. Педиатрия 2000; 1: 40-42.
- 65 Лучшев Л.И.; Бондаренко В.М.; Исаев Н.Т. и др. Косвенный метод экспресс – диагностики дисбактериозов кишечника у больных сальмонеллезом и дизентерией. // Жур. эпидемиол. и инфекцион. болезни, – 2006. –№8. – С. 52–54.
- 66 Малеев В.В. Нарушение водносолевого обмена и его коррекция у больных холерой и пищевыми токсикоинфекциями. Автореф. дисс. доктора мед. наук, М, 2006.
- 67 Махмудов О.С. и др. Сальмонеллезы у детей. Т. 2001 г
- 68 Махмудов О.С., Невский М.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика сальмонеллёза у детей в Узбекистане.-// Мед.журн.Узбекистана.- 2001.- №2.- с. 5-8.
- 69 Махмудов О.С. Диарейные заболевания у детей // Ўзбекистон тиббиёт журн. 2005. -№3.-с.-8-10.
- 70 Милютина Л.Н., Горелов А.В., Воротынцев Н.В. Диагностика и лечение острых кишечных инфекций у детей. Метод. рекомендация. – Москва. – 2000. – 86 с.
- 71 Мирзаев Д.А., Ибадова Г.А., Закинов А.К. Особенности течения, осложнения и исходы острых диарейных заболеваний у детей на современном этапе.// Вест. врача общ. прак. 2001. - №1. – (17). – С. 53-56.
- 72 Мокрецова Е.В., Томилка Г.С. Сальмонеллёз, обусловленный *Sal. Enteritidis*. Клиника, диагностика, лечение и профилактика неблагоприятных исходов: Методическое пособие для специалистов здравоохранения. – Хабаровск, 2003. – 12 с.
- 73 Мухамедов И.М. Проблема дисбактериозов- вчера, сегодня, завтра : научное издание // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Т., 2004. - №1. - С. 153-154..
- 74 Рашидов Ф.А., Туляганов А.Р. Структура диарейных заболеваний у детей раннего возраста. - Республиканская научно-практическая конференция «Основные направления в формировании гармонично развитого поколения в Республике Узбекистан», Ташкент, 11 ноября, 2010г.-С.107.
- 75 Урсова Н.И., Бельмер С.В. Пробиотики в коррекции и профилактике кишечных дисбактериозов // Детская больница. - 2005. - N 1. - С. 58-63.

- 76 Усманов М.К. Некоторые вопросы эпидемиологии и иммунологии сальмонеллезной инфекции в РУз.- Мед.журнал Узбекистана.- 2001.- №5.-С.37-40.
- 77 Ушкалова, Е. "Живое" лекарство: Линекс // Врач. - 2007. – N спец. выпуск. - С. 31-35.
- 78 Учайкин В.Ф. Актуальные вопросы острых кишечных инфекций. Педиатрия. 2003, 3: 5-11.
- 79 Учайкин В.Ф. Решенные и нерешенные проблемы инфекционной патологии у детей. Детские инфекции. 2003, 4: 3-7.
- 80 Учайкин В.Ф., Гаспарян М.О., Дорошенко Е.О., Новокшенов А.А. Применение "Пробифора" при острых кишечных инфекциях у детей // Новые лекарственные препараты: экспресс-информация. - 2004. - N1. - С. 21-28.
- 81 Фазылова А.А. Эткина Э.И., Каюмов Ф.А. Клинико-иммунологическая характеристика детей раннего возраста с дисбактериозом кишечника // Рос. педиатр. журн. - М., 2005. - №5. - С. 45-47.
- 82 Шаджалилова М.С. Рациональная терапия дисбактериоза кишечника у детей: научное издание // Современные аспекты медицинской реабилитации и физиотерапии: Тез. Респ. науч.-практ. конф. (6 июня 2006 г., г. Ташкент). - Т., 2006. - С. 113.
- 83 Шоджалилова М.С. Клинико-лабораторная характеристика генерализованной формы сальмонеллезной инфекции у детей. - Республиканская научно-практическая конференция «Основные направления в формировании гармонично развитого поколения в Республике Узбекистан», Ташкент, 11 ноября, 2010г.-С.132.
- 84 Шувалова Е.П. Инфекционные болезни, М., 2005.
- 85 Шарапова Г.М., Касымов И.А., Рахматуллаева Ш.А. Клиническое течение сальмонеллёза у детей с отягощенным преморбидным фоном. //Журн.теорет и клин. Медицины.-№5.-2006.-С.137.
- 86 Шувалова Е.П., Кроткова М.Р. Особенности современного течения дизентерии по материалам Санкт-Петербурга и применение эубиотиков // Дисбактериоз и эубиотики: Всерос. научно-практ. конф., посвященная 100-летию основания Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского. - М., 2002. - С. 39.
- 87 Шувалова Е.П., Осипова Г.П., Кроткова М.Р. Актуальные вопросы дизентерии и дисбактериоза // Эпидемиология и инфекц. болезни. - 2007. - № 1. -С. 44-48.
- 88 Ющук Н.Д., Бродов Л.Е., Ахмедов Д.Р. Диагностика и дифференциальная диагностика острых кишечных инфекций, М., 2000.
- 89 Ющук Н.Д., Бродов Л.Е. Лечение острых кишечных инфекций, М., 2000.

- 90 Abrams G.D. Microbial effects on mucosal structure and function.// Amer. J Clin. Nutr.- 1977.- Vol.30.P.107-115.
- 91 Anzueto A. Contemporary Diagnosis and Management of Bronchitis. 2nd ed. -Newtown, Pennsylvania.- 1999. - 128p.
- 92 Appelbaum H.C. Prozecky O.W. Transductional analysis of nonmotile mutants in *Proteus mirabilis*.//J.of Gen. Microbiology 1973.-Vol.77.- N.1.- P.89-97.
- 93 Balslev T., Christens B., Ebbesen F., Schumacher H., Corsair B. Gentamycin resistant Enterobacteriaceae at a neonatal care unit. // Udeskr. Lager.-1994.-Vol. 156.-N.43.-P. 6378-6380.
- 94 Barbers L.J., Eraso A J., Pajaro M.C. and Albesa J. Molecular weight determination and partial characterization of *Klebsiella pneumoniae* haemolysins. //Can. J. Microbiol.-1986.-Vol.32.-P.884-885.
- 95 Bartlett J., Breiman R., Mandell L., File T. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management.// Clin. Inf. Dis. 1998, 26. P.811-838.
- 96 Baron E.J., Pfaller M.A., Tenover F.C., Tenover R.H. Manual of Clinical Microbiology.// 7th ed., ed. in chief P.R.Murray. - Washington: Am.Soc. Microbiol.- 1999. - 1773p.
- 97 Bell D., Shapiro C.N., Chamberland M.E., Ciesielski C.A. Preventing bloodborne pathogen transmission from health care settings. Morb Mortal Wkly Rep 1988.-Vol.75.-P.203-1189.
- 98 Benno Y., Mitsuoka T. Effect of diets and aging on human fecal flora.// J. Germfree life Gnotobiol.-1991.- Vol. 21, No.1.P.37-45.
- 99 Beutin L., Prada J., Zamermann S. et.al. Enterohemolysin, new ripe hemolysin produced by some strains of enteropathogenic *E.coli* EPEC.//Zbl.Bakt.Hyg. A.-1998.-A267.- P.576-588.
- 100 Bordello S.P. Microbial flora of the gastrointestinal tract. In: Microbial Metabolism in the Digestive Trakt (ed. M.J. Hill),1986.P.143-152.
- 101 Braun O.H., Heine W.E. Zur physiologischen Bedeutung der Bifidusflora und des faekalen Lysozymes beim Bruckind. Ein Beitrag zur Mikrobiologie des Intestinums. // Klin Pediatr.-1995.- Vol.207, N1.- P.64-67.

- 102 Bruckner D., Colonna P., Bearson B.L. Nomenclature for aerobic and facultative bacteria.// Clin Infect Dis.-1999.-Vol. 29.-P. 713-23.
- 103 Brunder W., Karch H. Genome plasticity in Enterobacteriaceae.// Int. J. Med. Microbiol.- 2000.- Vol 290.-P.153-165.
- 104 . Bryan C.S., Dew C.E., Reynolds K.L. Bacteremia associated with decubitus ulcers. Arch Intern Med.- 1983.-Vol.143.-N5.-P.2093.
- 105 . Cenci G., Caldini G., Braganti S., C Isidori. Fluorimetric Detection of faecal Bacterial Enzymes.//Abstract Book. 19 International Congress on Microbial Ecology and Disease. Rome, September 18-21, 1994. P. 198-202.
- 106 . Christl S.U., Murgstroyd P.R., Gibson G.R., Cummings J.H. Production, metabolism and excretion of hydrogen in the large intestine.// Gastroenterology.-1992.-Vol. 102.-P. 156-161.
- 107 . Clinical Microbiology Procedures Handbook / Ed.in chief H.D. Isenberg. -Washington: Am.Soc. Microbiol., 1992. Vol. 1.-P.312-322.
- 108 . Coconnicr M.H., Lievin V., Bernet-Camarad M.F. et al. Antibacterial Effect of Adhering Human Lactobacillus acidophilus Strain LB.// Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1997. -Vol.41, №5. - P. 1046-1052.
- 109 Collins M.D., Gibson G.R. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. Am. J. Clin. Nutr. 1999, 69 (5).1. P.1052-1057.
- 110 . Corbella X., Dominguez M.A., Pujol M. et.al. Staphylococcus aureus nasal carriage as marker for subsequent staphylococcal infections in intensive care unit patients.// Eur.J. Clin. Microbiol.Infect. Dis.-1997.- Vol. 16,№5.- P.351-357.
- 111 . Duffy L.C., Zielezny M.F., Riepenhoff-Talty M. et al. Effectiveness of Bifidobacterium bifidum in mediating the clinical course of murine rotavirus diarrhea. // Pediatr. Res. 1994.- Vol. 35.-P.690-695.
- 112 . Espersen F. Identifying the patient risk for Staphylococcus aureus bloodstream infections. //J. Chemother.-1995.-№7.-P.11-17.
- 113 . Farthing M JG. Bacterial Overgrowth of the Small Intestine// Gastroenterology, Misiewicz (ed), New York.- 1993.-№2.-P.45.

- 114 . Fein Jared E. Screening of uropathogenic *Esherichia coli* for expression of mannose-sensitive adhesins: impotence of culture conditions. // *J. Clin.Microbiol.*-1982.-Vol.13.-N6.-P. 1088-1095.
- 115 . Ferrari A., Brusa T., Rutili A., Canzi E. Human gastrointestinal tract and methanogenic bacteria. // *Microecol. Therapy.*- 1995.- Vol. 25., P.275-289.
- 116 . Ferrari A., Brusa T., Rutili A., Canzi E. Methanogenic Bacteria in human Gastrointestinal tract. // *Abst. Book. 19 International congress on Microbial Ecology and Disease. Rome, September 18-21, 1994. P.313-315.*
- 117 . Finlay B.D., Falko W S. Common themes in microbial pathogenicity revisited. *Microbiol. // Mol. Biol. Rev.*-1997.-Vol 61.- P.136-169.
- 118 . Freney J., Renaud F., Hansen W., Bollet C. *Manuel de bacteriologie clinique.*
- 119 . Elsevier, Paris, 1992. 439p.
- 120 . Garriguens N., Wittmer A., Duval-Iflah Y. Dissemination of antibiotic resistance genes in the digestive microflora. // *Abstr. 21 Intern. Congress IIIw Microb. Ecol. Disease. Paris, 28-30 October 1996. P.165-171.*
- 121 . Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics.// *J. Nutr.* 1995.-Vol 125, -P.1401 -1412.
- 122 . Gilbert D.N., Moellering R.C., Sande M. A., editors. *The Sanford guide to antimicrobial therapy.* 29 th ed. Hyde Park: Antimicrobial Therapy, Inc.; 1999. -P.38-43.
- 123 . Gilbert D.N., Moellering R.C., Sande M.A. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy.* 31st ed. 2001. - 142p.
- 124 . Gilliland S.E. Health and nutritional benefits from lactic acid bacteria. // *FEMS Microbiol. Rev.*- 1990.- Vol.7. P.256-275,
- 125 . Grys S.J., Furer E., Germanier R. Experimental *Klebsiella* burn wound sepsis: role of capsular polysaccharide.// *Infekt. Immun.*- 1984.- Vol.43, No1.-P.440-447.

- 126 . Haddy R., Cecil N.M.L., Markert R.J. Enterobacter bacteremia in community hospital. // J.Fam. Pract.-1991.-32.-N.6.-P.601-606.
- 127 . Heavey P.M., Rowlandl.R. The gut microflora of developing infant: Microbiology and Metabolism // Microb. Ecol. Health Dis.- 1999.- Vol. 11, №2.-P.75-83.
- 128 . Hentges D.J. The protective function of the indigenous intestinal flora.// Pediatr. Infect. Dis.-1986.- Vol. 5, suppl. 1.
- 129 . Herbert V., Snbar-Sharpe C. I. The Mount Sinai school of medicine complete book of Nutrition. USA, 1990. - 24-77.
- 130 . Ho P., Yuen K., Yam W., Saiyuin Wong S., Luk W. Changing patterns of susceptibilities of blood, urinary and respiratory pathogens in Hong Kong.// J.Hosp. Infect.-1995.-v.31 .-№4.-305-317.
- 131 . Holt J.G., editor. Bergey s manual of systematic bacteriology 1st ed. Baltimor:1. Willians& Wilkins; 1986.
- 132 . Huber T. W., Thomas J. S. Detection of resistance due to inducible beta -lactamase in Enterobacter aerogenes and EnterobactercloacaeV/J.Clin.Microbiol. 1994.-v.32.-N.10.-p.2481-2486.