

отметить хорошую переносимость препаратов ЯК и ФК и отсутствие на них аллергических реакций. На основании результатов исследования нами разработаны и внедрены два рационализаторских предложения по использованию препаратов ЯК и ФК в процессе реабилитационных мероприятий в группах детей с бронхолегочной патологией. Оба препарата можно использовать не только в стационарных, но и в амбулаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стеблева Т. Ф., Войтович А. В. и др. // Вестн. хир. — 2000. — № 1. — С. 57–60.
2. Хмылова Г. А. Биологические свойства нового кровезамещающего раствора полифункционального действия на основе полиэтиленгликоля и фумарата натрия — полиоксифумарина (Экспер. исслед.): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб, 1999.
3. Пикужа О.И., Булатов В.П., Вахитова Л.Ф. и др. Практическое применение солей янтарной кислоты

в педиатрии./ Метод. реком. для системы последип. образ.—Казань, 2005.

4. Ивницкий Ю.Ю., Головкин А.И., Софронов Г.А. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма/Уч. пособие. В.-мед. академия. — СПб, 1998.

Поступила 09.03.06.

METABOLIC ASPECTS OF TREATMENT OF BRONCHOPULMONARY DISEASES IN CHILDREN BY SUCCINAT AND FUMARAT SALTS

Kh.M. Vakhitov, O.I. Pikuza, E.A. Samorodnova, L.F. Vakhitova, L.Z. Shakirova

Summary

Therapeutic usage of succinat and fumarat salts in treatment of children with bronchopulmonary diseases is reported. New regimens with relation to age dosages are introduced. It was found that the usage of these salts in treatment of children with high incidents of respiratory diseases lead to quick normalization of clinical and laboratory signs of diseases.

УДК 616 — 003. 268 — 053. 2 — 07 : [613. 287. 1 : 579. 842. 16

ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ ГРУДНОЕ МОЛОКО, КОНТАМИНИРОВАННОЕ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНОЙ МИКРОФЛОРОЙ

В.А. Анохин, Е.Е. Хасанова, С.В. Халиуллина,
В.М. Бондаренко, О.Д. Зинкевич

Кафедра детских инфекций (зав. — проф. В.А. Анохин) Казанского государственного медицинского университета, Городская инфекционная клиническая больница (главврач — В.А. Саматов), г. Казань, лаборатория генетики вирулентности бактерий (зав. — проф. В.М. Бондаренко) НИИ эпидемиологии и микробиологии РАМН им. Н.Ф. Гамалеи, г. Москва, лаборатория иммунологии и биохимии (зав. — ст. научн. сотр. О.Д. Зинкевич) НИИ эпидемиологии и микробиологии МЗ РТ, г. Казань

Острые кишечные инфекции (ОКИ) до настоящего времени занимают ведущее место в структуре инфекционной патологии детского возраста, уступая по заболеваемости только острым респираторным инфекциям и являясь одной из главных причин летальности. По данным ВОЗ, ежегодно в мире от ОКИ и их осложнений умирают более 5 млн детей [4]. Несмотря на значительные достижения в изучении клинических проявлений и патогенеза ОКИ, этиология и эпидемиология 50–80% случаев инфекционной диареи остается нераспознанной, что создает трудности в дифференциальной диагностике и лечении [3].

Среди возбудителей бактериальных инфекционных болезней у детей раннего возраста достаточно часто выявляются различ-

ные виды условно-патогенных бактерий (УПБ), среди которых немалую значимость имеют инкапсульные энтеробактерии. Клебсиеллы, как и другие условно-патогенные бактерии, формируют патологию преимущественно у лиц с пониженной резистентностью организма (госпитальная инфекция, развитие заболевания у новорожденных, в первую очередь, недоношенных детей [2]). В ряду потенциальных источников инфекции отдельные авторы рассматривают и материнское молоко, обсемененное этими микробами [6].

Традиционно к факторам патогенности клебсиелл относят капсулу полисахаридной природы, обладающую антифагоцитарной активностью, фимбрии, обеспечивающие адгезию микроба к поражаемой клет-

ке, сидерофоры, осуществляющие транспорт железа, необходимого для размножения бактерий, токсины — эндотоксин, термолabileный и термостабильный энтеротоксины, гемолизины, ферменты патогенности — ДНКаза, РНКаза, IgA-протеаза и др. [9]. У ряда микробов гены, детерминирующие факторы патогенности, сгруппированы в генетические блоки, которые получили название "островов" патогенности [11]. Показано, что клинические изоляты клебсиелл могут содержать в них нуклеотидные последовательности генов, контролирующих синтез адгезинов, токсинов, белков, обеспечивающих размножение в тканях [10], ферментов IgA-протеаз [1].

Цель нашего исследования — изучение клинических особенностей острой клебсиеллезной кишечной инфекции у детей, получавших грудное молоко, инфицированное бактериями *K. pneumoniae*, в зависимости от возраста, преморбидного фона детей, генетических и фенотипических факторов патогенности клебсиелл.

Под нашим наблюдением находились 28 грудных детей с острой клебсиеллезной кишечной инфекцией: 14 — с легкой формой, 10 — со среднетяжелой, 4 — с тяжелой. Болезнь диагностирована по клиническим критериям (цикличность процесса с острым началом заболевания, наличием синдромов интоксикации и поражения желудочно-кишечного тракта) и лабораторным показателям (отсутствие в биологическом материале классических патогенных микроорганизмов, вызывающих ОКИ, повторный высеv *K. pneumoniae* из кала в концентрации более 106 КОЕ/г и санация кишечника больного после лечения) [7]. Фактором передачи инфекции во всех наблюдаемых нами случаях являлось материнское молоко, инфицированное бактериями *K. pneumoniae* в концентрации 5—1600 КОЕ/мл молока. Идентичность штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из свежесобранного грудного молока и соответственно из фекалий младенцев, была подтверждена совпадением фенотипических и генотипических характеристик этих микробов, а именно бактерио- и фагочувствительностью, адгезивной активностью, Ig-протеазной активностью, наличием *iga*-, *cnf-1*-, *irp-2*-, *fimA*-, *stx-2*-генов патогенности.

Бактериологическое исследование молока проводили в соответствии с методическими рекомендациями по бактериологическому контролю грудного молока

МЗ СССР [8]. Бактериологическое подтверждение этиологии ОКИ, вызываемых УПБ, осуществлялось согласно методическим рекомендациям для микробиологов [7]. Детерминанты патогенности штаммов *K. pneumoniae* определяли методом ПЦР на базе лаборатории генетики вирулентности бактерий НИИ им Н.Ф. Гамалеи РАМН с использованием предложенного набора праймеров [10]. IgA-протеазную активность *K. pneumoniae* устанавливали в Казанском НИИЭМ МЗ РФ разработанным в институте иммуноферментным способом [5].

В период с 2001 по 2003 г. под нашим наблюдением находились 33 ребенка с ОКИ, спровоцированными грамотрицательной флорой материнского молока. Трое детей перенесли ОКИ, вызванную синегнойной палочкой: у одного ребенка в возрасте первых суток жизни диагностирована легкая форма ОКИ, у 2 в возрасте 3 недель и 2 месяцев жизни — среднетяжелая. У 2 младенцев наблюдали ОКИ, вызванную *Enterobacter sp.*: среднетяжелую форму у ребенка 9 дней и тяжелую — у ребенка 11 дней жизни. Один ребенок в возрасте 12 дней переболел ОКИ, обусловленной ЭПКП 075. Острую клебсиеллезную кишечную инфекцию перенесли 28 грудных детей.

Анализ особенностей клебсиеллезной ОКИ у детей, получавших грудное молоко, инфицированное бактериями *K. pneumoniae*, показал, что легкая форма острой кишечной клебсиеллезной инфекции имела место у 50% детей, среднетяжелая — у каждого третьего ребенка. Тяжелую форму острой кишечной клебсиеллезной инфекции мы наблюдали у 4 детей, что составило $14,28 \pm 6,73\%$ всех случаев ОКИ у группы детей, получавших грудное молоко, инфицированное бактериями *K. pneumoniae*.

Возраст пациентов варьировал от 2 дней до 3 месяцев жизни. Более чем в половине случаев ($p < 0,001$) это были новорожденные.

Патологическое течение беременности наблюдалось практически у каждой второй матери этих младенцев, а осложненное течение родов — у каждой третьей (табл. 1). Поздно приложили к груди каждого второго ($53,57 \pm 9,59\%$) новорожденного, а патологические синдромы в периоде адаптации имели место также практически у каждого второго. Неблагоприятные факторы в группах детей с различной формой ОКИ встречались примерно с одинаковой частотой, за исключением таких состояний, как недоно-

Таблица 1

Особенности интранатального и раннего неонатального периода у детей, получавших грудное молоко, инфицированное бактериями *K. pneumoniae* (абс./%)

Неблагоприятные факторы	Клинические варианты ОКИ			
	ОКИ л. ф. (n=14)	ОКИ ср.-т. ф. (n=10)	ОКИ т. ф. (n=4)	всего
Патологическое течение беременности	5/35,7±13,3	5/50,0±16,7	2/50,0±28,9	12/ 42,9±9,5
Осложненное течение родов	5/35,7±13,3	3/30,0±15,3	1/25,0±25,0	9/32,1±9,0
Асфиксия	1/7,1±7,1	1/10,0±10,0	2/ 50,0±28,9	4/ 14,3±6,7
Недоношенность	1/7,1±7,1	1/10,0±10,0	3/75,0±25,0 *	5/17,9±7,4
ЗВУР	0/0	1 /10,0±10,0	2/50,0±28,9	3/ 10,7±6,0
Позднее прикладывание к груди	8/57,1±13,7	5/50,0±16,7	2/ 50,0±28,9	15/53,6±9,6
Патологические синдромы в периоде адаптации	6/42,9±13,7	5/50,0±16,7	2/ 50,0±28,9	13/ 46,4±9,6
Сочетание 2-3 факторов	3/21,4±11,4	2/20,0±13,3	3/75,0±25,0	8/ 28,6±8,7
Сочетание более 4 факторов	1/7,1±7,1	2/20,0±13,3	2/50,0±28,9	5/17,9±7,4

* p<0,01 в сравнении с показателями при легкой форме (л. ф.) и p<0,03 при среднетяжелой (ср.-т. ф.).

Таблица 2

Зависимость формы тяжести кишечной инфекции у детей от массивности колонизации кишечника бактериями *K. pneumoniae*

Колонизация кишечника детей	Клинические варианты ОКИ (в абс./%)		
	ОКИ л. ф. (n=14)	ОКИ ср.-т. ф. (n=10)	ОКИ т. ф. (n=4)
10 ⁶	9/64,3±13,3	3/30,0±13,3	0
10 ⁷	3/21,4±11,4	5/50,0±16,7	2/50,0±28,9
10 ⁸	2/14,3±9,7	2/20,0±13,3	2/ 50,0±28,9

шенность, асфиксия, задержка внутриутробного развития. Среди детей с тяжелой формой острой кишечной клебсиеллезной инфекции достоверно чаще, чем в других группах ОКИ, регистрировались недоношенные.

Достоверно чаще отмечался непостоянный тип выделения грамотрицательных бактерий из материнского молока. Эта особенность не стала исключением и в случае клебсиеллезной бактериолактации. Нам не удалось выявить зависимость формы тяжести кишечной инфекции у детей от характера бактериолактации и массивности обсеменения бактерий *K. pneumoniae* грудного молока. Установлено, что массивность роста в 7–8 log КОЕ/г достоверно чаще встречалась при среднетяжелой и тяжелой (p<0,03) формах заболевания (табл. 2).

У всех детей (100%) кишечная инфекция начиналась остро, т.е. указывались конкретно день и час начала заболевания.

Легкая форма острой кишечной клебсиеллезной инфекции протекала на фоне нормальной (35,72%) или субфебрильной (64,28%) температуры, беспокойство отмечалось в 71,43% случаев, вялость — в 14,28%. На сниженный аппетит обращали внимание в каждом седьмом (14,28%), на нарушение

сна — в каждом пятом (21,43%) случае. Из кишечных проявлений при легкой форме заболевания срыгивания и рвота наблюдались нечасто (по 14,28%), метеоризм — почти у каждого второго ребенка (42,86%). Болевой синдром проявлялся беспокойством, поджиманием ног у большинства детей (71,43%). Стул чаще имел энтеритный характер (71,43%), был необильным, плохо переваренным, полужидкой консистенции, в среднем до 5 раз в сутки, но оставался каловым. Гастроэнтерит и энтероколит наблюдались по 14,28% случаев. У 42,86% детей в стуле одно-двукратно была замечена примесь зелени.

Среднетяжелая форма заболевания у всех детей начиналась с подъема температуры до фебрильных цифр. Беспокойство отмечалось у всех детей (100%), причем выраженное у каждого третьего (30%). У большинства младенцев был нарушен ночной сон (80%) и снижен аппетит (70%). Упорные срыгивания имели место у каждого пятого (20%), а рвота — у каждого третьего (30%) ребенка. Метеоризм наблюдался в 40% случаев, увеличение печени — в 20%. Стул с частотой до 10 раз обычно свидетельствовал о развитии энтероколита (60%). Гастроэнтерит выявлялся в 30%

случаев, а клиника изолированного энтерита — в одном. Дефицит массы до 5%, не связанный напрямую с явлениями обезвоживания, был у 20% детей.

Тяжелая форма клебсиеллезной инфекции проявлялась выраженным синдромом интоксикации с температурой 39–40° у всех детей (100%). Вялость и беспокойство наблюдались у 50% детей, отказ от груди и нарушенный сон — у 75%. При этой форме ОКИ чаще поражались все отделы желудочно-кишечного тракта — гастроэнтероколит со рвотой, обильными упорными срыгиваниями, метеоризмом, с частотой стула до 16–20 раз в сутки (у 75%). Клиника энтероколита отмечалась у одного ребенка, признаки гемоколита — у 2 (50%) из 4, развитие экзикоза 1–2-й степени — у всех младенцев. Дефицит массы тела более 5% наблюдался у 100% младенцев.

В результате активного и адекватного лечения ОКИ все пациенты выздоровели.

Кроме микробиологического исследования материнского молока и фекалий грудных детей, мы провели бактериологический посев слизи носо- и ротоглотки, кожи пупочного кольца и мочи младенцев. Нами выявлена прямая зависимость количества внекишечных очагов инфекции от тяжести кишечного клебсиеллеза. При легкой форме ОКИ очаги инфекции обнаружили в 2 (14,28%) случаях (ротоглотка, мочевиная система). У детей со среднетяжелой формой ОКИ были очаги роста клебсиелл в 30% случаев (ротоглотка, пупочное кольцо, мочевиная система). При тяжелой форме кишечной клебсиеллезной инфекции имело место обсеменение бактериями *K. pneumoniae* указанных областей и биологических жидкостей в 75% случаев.

Лечение матерей с бактериолактацией и детей с ОКИ проводили бактериофагами и антибиотиками с определением спектра чувствительности микроорганизмов к лекарственным средствам. Исход лечения в 100% случаев был благоприятным.

Таким образом, острая клебсиеллезная кишечная инфекция у детей, получавших грудное молоко, инфицированное бактериями *K. pneumoniae*, чаще протекала в легкой форме. Тяжесть кишечной инфекции не зависела от возраста младенцев, типа и массивности выделения бактерий *K. pneumoniae* из грудного молока. Решающее зна-

чение в этом плане имеют преморбидный фон детей, вскармливаемых инфицированным грудным молоком, и массивность инфицирования кишечника младенцев бактериями *K. pneumoniae*.

Все 28 изучавшихся нами штаммов *K. pneumoniae* грудного молока, обусловивших развитие ОКИ у детей, имели капсулу полисахаридной природы. Адгезивную активность проявляли 100% штаммов, IgA-протеазную — 80% изолятов. Протеазонегативные изоляты *K. pneumoniae* были выделены только у детей с легкой формой ОКИ. Средние показатели общей Ig-протеазной активности штаммов *K. pneumoniae*, вызвавших ОКИ средней тяжести, в 3,75 раза превышали активность штаммов *K. pneumoniae*, обусловивших развитие ОКИ легкой степени, и в 4,5 раза — тяжелой.

Показатели Ig-протеазной активности штаммов *K. pneumoniae* из грудного молока при различных формах клебсиеллезной ОКИ у детей были следующими: при легкой ($n=10$) — $0,04 \pm 0,01$ (1), среднетяжелой ($n=7$) — $0,15 \pm 0,01$ (2), тяжелой ($n=3$) — $0,18 \pm 0,008$ (3) — соответственно $p_{1-2} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$. Показано, что Ig-протеазная активность бактерий *K. pneumoniae* при ОКИ в 2 раза выше, чем у *K. pneumoniae*, выделенных из кишечника здоровых детей с ДБК. В качестве контрольных использован 21 музейный штамм *K. pneumoniae* лаборатории иммунологии и биохимии Казанского НИИЭМ МЗ РФ. Общая Ig-протеазная активность штаммов клебсиелл, выделенных из кишечника детей с ОКИ ($n=20$), составляла $0,1 \pm 0,01$, из кишечника здоровых детей ($n=21$) — $0,042 \pm 0,008$ ($p < 0,001$). Гемолитическая активность выявлена у 8,6% бактерий грудного молока, обусловивших развитие ОКИ у детей за счет штаммов *K. pneumoniae*, вызвавших тяжелую форму ОКИ.

Оценка частоты встречаемости фрагментов ДНК, специфичных известным генам кластеров патогенности, показала, что микробы имели все известные маркеры: фимбрии 1 типа (*fimA*), IgA-протеаза (*iga*), железорегулируемый белок (*irp-2*), цитотоксический некротизирующий фактор (*cnf-1*), шигаподобный энтеротоксин 2-го типа (*stx2*). Чаще других выявлялись фрагменты *iga*-гена (в 90% случаев). Нуклеотидная последовательность *cnf-1* гена обнару-

Таблица 3

Частота обнаружения генов вирулентности у изолированных штаммов *K. pneumoniae* (абс./%)

Генетические маркеры патогенности	Штаммы <i>K. pneumoniae</i>		
	1-я группа из кала с ОКИ (n=20)	2-я группа из кала при ДБК (n=45)	P ₁₋₂
<i>fimA</i>	1/507±5,0	6/13,3±5,1	>0,05
<i>iga</i>	18/90,0±6,9	1*/5,6±5,6	<0,001
<i>irp-2</i>	7/35,0±10,9	6/13,3±5,0	<0,05
<i>cnf-1</i>	10/50,0±11,5	3/6,7±3,8	<0,001
<i>stx2</i>	1/5,0±5,0	0/0	>0,05

* Группа сравнения по искомому ампликону составила 18 человек.

жила у 50% бактерий *K. pneumoniae*, *irp-2* гена — у 35% штаммов. При тестировании изолятов *K. pneumoniae* к *fimA*- и *stx2*-генам положительный сигнал был получен в 5% случаев. Нами также установлено, что штаммы *K. pneumoniae*, выделенные из свежесобранного грудного молока и обусловившие развитие ОКИ у младенцев, достоверно чаще несут в своем геноме фрагменты ДНК, специфичные известным генам кластеров патогенности: *sIgA* в 18 раз, *irp-2* почти в 3 раза, *cnf-1* в 8 раз, чем штаммы *K. pneumoniae*, выделенные из фекалий других детей при ДБК. В качестве контроля нами использованы 45 музейных штаммов *K. pneumoniae* НИИ эпидемиологии и микробиологии им Н.Ф. Гамалеи РАМН (табл. 3).

ВЫВОДЫ

1. У грудных детей, получавших материнское молоко, инфицированное бактериями *K. pneumoniae*, чаще регистрируется легкая форма ОКИ. Тяжелая форма кишечной клебсиеллезной инфекции наблюдается преимущественно у недоношенных младенцев.

2. В случае клебсиеллезной бактериолактации развитие и степень тяжести ОКИ у вскармливаемого грудного ребенка зависит от присутствия факторов патогенности бактерий грудного молока — наличия капсулы, адгезивной, Ig-протеазной, гемолитической активности, а также генетических детерминант патогенности — *iga*-, *irp-2*- и *cnf-1*-генов.

Статья подготовлена при государственной поддержке гранта Президента Российской Федерации для молодых российских ученых — МК-1900. 2005. 7.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агапова О.В. Протеазная активность клинических штаммов клебсиелл, связанная с инактивацией секреторного иммуноглобулина А: Автореф. дисс. ... канд биол. наук. — М., 1999.
2. Бондаренко В.М. В.Г. Петровская, Н.И. Потатуркина-Нестерова. Проблема патогенности клебсиелл. — Ульяновск, 1996.
3. Воротынцева, Л.Н. Острые кишечные инфекции у детей. — М., 2001.
4. Горелов В.А., Милютин Л.Н., Усенко Д.В. Лечение острых кишечных инфекций у детей. — М., 2003.
5. Зинкевич О.Д. и др. // Журн. микробиол. — 2004. — № 3, — С. 73—77.
6. Красноголовец В.Н., Киселева Е.С. Клебсиеллезные инфекции. — М., 1996.
7. Клинико-бактериологическая диагностика ОКИ. МР для микробиологов, инфекционистов, эпидемиологов. — Казань, 2003.
8. Методические рекомендации по бактериологическому контролю грудного молока. — М., 1984.
9. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. / Под ред. А.А. Воробьева. — М., 2004.
10. Фиалкина С.В. Генетические детерминанты патогенности клинических штаммов *Klebsiella pneumoniae*: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. — М., 2004.
11. Hentschel U., Hacker J. // Microb. Infect. — 2001. — Vol. 3. — P. 545—548.

Поступила 09.03.06.

ACUTE INTESTINAL INFECTIONS IN CHILDREN TAKING BREAST MILK CONTAMINATED BY GRAM-NEGATIVE FLORA

V.A. Anokhin, E.E. Khasanova, S.V. Khaliullina,
V.M. Bondarenko, O.D. Zinkevich

Summary

A clinico-bacteriological analysis of incidents of acute intestinal infections (AII) in children taking breast milk contaminated by gram-negative rods was performed. The peculiarities of AII due to *Klebsiella* was shown in relation to age, premorbid status, intensity of milk contamination.