

9983

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
РОСТОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ, МИКРОБИОЛОГИИ И ГИГИЕНЫ

На правах рукописи

П. Ф. ПРОКОПЕНКО

**КИШЕЧНЫЕ КОЛИИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ,
ИХ СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА
И ТЕРАПИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских
наук



гор. Ростов-на-Дону
1965 г.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
РОСТОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ, МИКРОБИОЛОГИИ И ГИГИЕНЫ

На правах рукописи

П. Ф. ПРОКОПЕНКО

КИШЕЧНЫЕ КОЛИИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ,
ИХ СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА
И ТЕРАПИЯ

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских
наук

гор. Ростов-на-Дону
1965 г

Работа выполнена на кафедре госпитальной педиатрии (зав. проф. В. П. Давыдов) Ростовского-на-Дону государственного медицинского института и Ростовского научно-исследовательского института эпидемиологии, микробиологии и гигиены

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор В. П. ДАВЫДОВ,
старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук
И. И. ГОРИЕНКО.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Т. Д. ЯНОВИЧ,
кандидат медицинских наук, доцент А. Г. ШОВКУН.

Защита диссертации состоится 22 апреля 1965 г.
на заседании Ученого совета Ростовского государственного
медицинского института (Нахичеванский пер., № 38).

Автореферат разослан 19 марта 1965 г.

За последние годы достигнуты определенные успехи в снижении летальности от желудочно-кишечных заболеваний с токсическим синдромом у детей раннего возраста. Однако эта проблема до настоящего времени остается весьма актуальной в связи с относительно высокой заболеваемостью кишечными колиинфекциями.

На 2-м Всероссийском съезде педиатров в 1964 г. Л. С. Кугиной указано, что около 30—40% всех кишечных инфекций приходится на кишечные колиинфекции детей раннего возраста и что эти инфекции не дают устойчивого снижения и занимают особое место в патологии детей.

Этиология 30—40% кишечных инфекций остается не установленной.

Несмотря на большую отечественную и зарубежную литературу, до настоящего времени проблема кишечных инфекций у детей раннего возраста имеет много спорных и неясных вопросов.

В последнее десятилетие работами отечественных и зарубежных исследователей доказано, что определенное место в этиологии кишечных заболеваний принадлежит патогенным штаммам кишечной палочки различных серологических типов. Многие авторы (Э. М. Новгородская, Н. И. Зацепин, А. Л. Либов, И. В. Цимблер, Кауфман, Оклиц и другие) считают, что только определенные «маркированные» 0111, 055, 026, 086, 025, 145, 408 и др. штаммы кишечной палочки вызывают острые кишечные расстройства. В литературе имеется небольшое количество сообщений о роли нетипирующихся диагностическими коли-сыворотками штаммов кишечной палочки в этиологии кишечных расстройств (М. С. Маслов, А. Ф. Тур, В. М. Берман, В. П. Давыдов, И. И. Горюченко, Ф. И. Шевченко). Нет единого мнения об источниках инфек-

ций и путях передачи, нерешенными остаются вопросы терапии и профилактики кишечных колиинфекций.

Применяемые в последние годы новые отечественные антибиотики (синтомицин, левомицетин, биомицин, тетрациклин, колимицин, мицерин, мономицин, полимиксин) сыграли определенную роль в лечении многих инфекционных заболеваний, в том числе и колибациллезов.

Неомотря на достигнутые успехи, вопросы профилактики и терапия кишечных колиинфекций, особенно с токсическим синдромом, представляют трудную задачу и требуют дальнейшего изучения. У педнатров до сих пор нет на вооружении специфических средств борьбы и профилактики кишечных колиинфекций.

Учитывая вышесказанное, мы поставили перед собой две задачи:

Первая задача — изучить роль типизирующихся и нетипизирующихся штаммов кишечной палочки в этиологии кишечных заболеваний детей раннего возраста, выяснить некоторые вопросы эпидемиологии при этих заболеваниях и наметить ряд противоэпидемических мероприятий.

Вторая задача — провести клинико-бактериологическое испытание нового биологического препарата — адаптированного колипротейного бактериофага, созданного сотрудниками Ростовского научно-исследовательского института эпидемиологии, микробиологии и гигиены (А. Г. Никонов, И. И. Гориенко, Н. В. Карницкая, М. С. Гольдберг, В. Г. Мандровская) в профилактике и терапии желудочно-кишечных заболеваний детей раннего возраста и токсико-септических состояний новорожденных, вызванных патогенными штаммами кишечной палочки (0111, 055, 025, 026, 086, 145) и бактериями протей.

Работа состоит из двух частей. Первая часть работы включает обзор литературы, посвященной роли кишечной палочки в этиологии и эпидемиологии кишечных колиинфекций, вопросам клиники, профилактики и терапии этих заболеваний. Вторую часть работы составляют собственные исследования и клинические наблюдения.

Работа занимает 337 страниц машинописного текста, в работе приведены 43 таблицы, 8 диаграмм, 2 графика; библиографический указатель включает 341 работу отечественных авторов и 96 иностранных авторов. Работа состоит из 5 глав.

В главе I — «Этиология желудочно-кишечных заболеваний недизентерийного происхождения» — даны основные этапы развития учения о кишечной палочке как о патогенном начале для человека и животных. При освещении указанного вопроса показана роль отечественных авторов, доказавших экспериментальными и клиническими исследованиями наличие патогенных свойств у кишечной палочки. В первом разделе также приводится краткая история вопроса о роли патогенных штаммов кишечной палочки, бактерий протей, паракришечной палочки и их ассоциаций в этиологии острых кишечных инфекций у детей раннего возраста. Освещено состояние вопроса роли энтеровирусов в этиологии острых кишечных заболеваний.

Глава II — «Клиника, терапия и профилактика кишечных колиинфекций у детей» — посвящена особенностям клинического течения кишечных колиинфекций у детей раннего возраста. Приведенные в работе литературные данные показывают, что кишечные колиинфекции у детей раннего возраста характеризуются полиморфизмом клинической картины — от легчайших, стертых форм до тяжелых, токсических. По мнению многих авторов (Н. И. Зацепин, Э. М. Новгородская, Е. Н. Хохол и др.) и наших данных, кишечная палочка серотипа O111 B4 значительно чаще, по сравнению с кишечной палочкой других серологических типов вызывает тяжелое и длительное течение. Многообразие клинической картины кишечных колиинфекций, по мнению ряда авторов (М. С. Маслов, В. М. Берман, Г. Н. Сперанский, В. П. Давыдов, Б. Г. Шервиндт и др.), зависит, главным образом, от возрастной и индивидуальной реактивности детского организма.

Изучение вопроса терапии желудочно-кишечных заболеваний показало, что в настоящее время нет специфических средств борьбы с кишечными колиинфекциями. Образование в процессе санации и лечения устойчивых форм энтеропатогенных штаммов кишечной палочки, развитие побочных явлений при применении новейших антибиотиков снижает эффективность проводимой терапии. (В. М. Берман, А. Л. Либов, Н. И. Нисевич, П. Н. Кашкин, В. Д. Тимаков, А. Б. Черномордик и др.).

Особое внимание уделено терапии дизентерии, брюшного тифа, колиинфекций специфическим бактериофагом. В настоящее время фаготерапия в борьбе с кишечными инфекциями вновь привлекает к себе внимание клиницистов и микробиологов.

Часть вторая — «СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ»

В главе III — «Значение кишечной палочки и энтеровирусов в возникновении желудочно-кишечных заболеваний у детей раннего возраста и новорожденных» представлены данные наблюдений над 1410 детьми, поступившими в стационар с различными заболеваниями. Из них 388 детей — с простой диспепсией, 238 — с субтоксической и токсической диспепсией, 272 — с энтеритом, 98 — с энтероколитом, 110 — с «клинической дизентерией», 18 — с бактериологически подтвержденной дизентерией, 150 — с парентеральными расстройствами со стороны кишечника и 136 детей с различными соматическими заболеваниями (рахит, анемия, пневмония) без расстройства стула.

Большинство больных с острыми кишечными инфекциями составляли дети в возрасте до 2 лет (89%). Из общего числа детей, поступивших в стационар, в 60,5% случаев отмечались проявления рахита I—II ст., в 55,3% — гипотрофия I—II ст., в 28% случаев — проявления эксудативного диатеза, в 49,5% случаев дети находились на искусственном или смешанном вскармливании. В процессе клинических наблюдений и бактериологических исследований установлено, что при острых кишечных инфекциях в 10—40,7% случаев выделялись энтеропатогенные кишечные палочки различных серологических типов (O111, O55, O25, O26, O,86). При простой диспепсии патогенные коли выделялись в 10%, при субтоксической и токсической — в 40,7%, при энтерите — в 13,6%, при энтероколите — в 15,3, при «клинической дизентерии» — в 10,9%. При дизентерии, подтвержденной бактериологически, из 18 больных у 5 выделены патогенные коли. В 5,1% случаев энтеропатогенные штаммы кишечной палочки выделены у соматических больных без дисфункции кишечника (рахит, анемия, пороки сердца) и в 12% случаев у больных с парентеральными нарушениями со стороны кишечника. В 2—6% выделялись бактерии протей в чистой культуре или в сочетании с кишечной или паракишечной палочками, в 1,5% случаев лямблии и глисты. В 30—40% случаев при острых кишечных заболеваниях выделялись нетипирующиеся штаммы кишечной палочки, которые по своим биологическим свойствам мало отличались от энтеропатогенных штаммов кишечной палочки, выделенных от больных кишечными инфекциями детей.

Следовательно, у больных детей с различными острыми

кишечными заболеваниями патогенные кишечные палочки обнаруживались в 3,5 раза чаще, чем у соматических больных без дисфункции кишечника. И надо полагать, что последние являются причиной острых расстройств пищеварения.

Установлено, что в 58% случаев при острых кишечных заболеваниях выделялась кишечная палочка 0111В4, в 20% — кишечная палочка 055В5, в 11,2% — кишечная палочка 025К11:6, в 2,9% — кишечная палочка 026В6, в 7,9% — кишечная палочка 086В7. Отмечается отчетливое преобладание кишечной палочки двух серологических типов 0111В4 и 055В5, которые в сумме составили 78% всех выделенных кишечных палочек.

С целью изучения частоты и длительности бактерионосительства бактериологическому обследованию подвергнуты 350 детей в лечебнопрофилактических учреждениях г. Ростова. Проведенные исследования показали, что в организованных детских коллективах процент обнаружения патогенных кишечных палочек колебался от 5 до 25,3%. Следовательно, в городе Ростове имеет место широкое носительство энтеропатогенных кишечных палочек. В 49,1% выделена кишечная палочка серотипа 0111В4, в 29,8% — кишечная палочка 025К11:6, в 14% — кишечная палочка 055В5, кишечная палочка 086В7 и 026В6 в 7,1% случаев.

Кишечная палочка серотипа 0111В4 и 025К11:6 выделялась одинаково часто во всех детских коллективах, что, по-видимому, связано с широким ее распространением в г. Ростове.

Приведенные данные частоты выделения патогенных коли у больных детей с острыми кишечными заболеваниями и у детей без дисфункции кишечника еще не дают оснований утверждать, что последние являются причиной острых расстройств пищеварения. Одним из доказательств этиологической роли типизирующихся и нетипизирующихся штаммов кишечной палочки при различных формах кишечных расстройств служат положительные реакции агглютинации в динамике с сыворотками больных и выделенными штаммами кишечной палочки. Серологические реакции (по типу ауто-Видаля) были изучены у 190 больных детей с кишечными колиинфекциями.

Из 120 больных детей, выделявших энтеропатогенные кишечные палочки (0111, 025, 055, 026, 086), серологическая реакция обнаружена положительной у 79 человек (65,8%). Из 70 человек, выделявших неагглютинирующиеся штаммы кишечной палочки, серологическая реакция с аутоштаммами

оказалась положительной у 40 детей (57,1%). На наличие положительных иммунологических сдвигов при кишечных колиинфекциях указали В. П. Давыдов, И. В. Голубева, И. Т. Тищенко, Б. Г. Шервиндт и др.

Проведенные исследования показали, что у детей, страдающих кишечными расстройствами без токсикоза, положительная реакция (по типу Видаля) наблюдалась в 45,5% случаев.

Обращает на себя внимание, что у больных, где кишечная колиинфекция протекала с явлениями токсикоза, реакция (по типу Видаля) отмечалась в 78%.

Установлены определенные закономерности динамики нарастания антител в зависимости от возраста ребенка и времени взятия крови от начала заболевания. В возрасте до 6 м. положительные реакции агглютинации отмечены в 31,6%, в возрасте от 1 года до 2 лет — в 80,9%, в возрасте старше 2 лет — у 14 из 16 обследованных. Антитела в сыворотке крови больных начинают обнаруживаться к концу второй недели заболевания. Серологическая реакция агглютинации (по типу ауто-Видаля) может быть использована со второй недели болезни в качестве дополнительного лабораторного метода при кишечных колиинфекциях.

Для доказательства роли энтеропатогенных штаммов кишечной палочки и нетипирующихся штаммов *E. coli*, выделенных от больных детей, в этиологии кишечных заболеваний, проведено изучение биологических свойств последних. Изучено 278 культур энтеропатогенных кишечных палочек различных серологических типов и 282 культуры, не давших агглютинации с колидиагностическими сыворотками. В качестве контроля изучено 50 культур обычных нетипирующихся штаммов кишечной палочки, выделенных из испражнений здоровых детей ясельного возраста (контрольная группа).

Для сравнительной оценки биологических свойств выделенных культур кишечной палочки изучались следующие свойства:

1. Гемолитическая активность.
2. Наличие эндотоксина.
3. Патогенность.
4. Фаголизабильность.

Проведенные исследования показали, что типпирующиеся штаммы кишечной палочки (0111, 025, 055, 086, 026) в 68% случаев обладали гемолитической активностью, вызывая гемолиз эритроцитов кролика. Нетипирующиеся штаммы ки-

шечной палочки, выделенные от больных кишечными инфекциями детей, в 54,6% случаев обладали гемолитической активностью. Кишечные палочки, выделенные от здоровых детей ясельного возраста, значительно реже содержали гемолизин (18%).

Определяя наличие содержания эндотоксина реакцией с трипафлавином установлено, что типизирующиеся штаммы кишечной палочки в 67,6% случаев содержали эндотоксин, давая отрицательную реакцию с трипафлавином. У нетипизирующихся штаммов кишечной палочки, выделенных от больных с кишечными инфекциями детей, отрицательная реакция с трипафлавином отмечена в 56,7%. Следовательно, в обоих случаях отмечается высокий процент культур, содержащих эндотоксин. Штаммы кишечных палочек, выделенные от здоровых детей, также содержали эндотоксин в 44% случаев. Таким образом, реакция агглютинации с трипафлавином, предложенная И. Е. Минкевичем, как метод обнаружения эндотоксина, не может быть использована как вспомогательный метод в сочетании с другими тестами при определении патогенных свойств кишечной палочки, так как все штаммы (выделенные как от больных, так и от здоровых детей) в довольно большом проценте давали отрицательную реакцию агглютинации с трипафлавином.

При внутрибрюшинном заражении белых мышей энтеропатогенными штаммами кишечной палочки, выделенными от больных кишечными инфекциями детей, в 71,3% случаев отмечалась гибель подопытных животных. Нетипизирующиеся штаммы кишечной палочки, выделенные от больных с острым расстройством пищеварения, также обладали патогенными свойствами и вызывали гибель подопытных животных в 63% случаев. Штаммы *E. coli*, выделенные от здоровых детей, давали гибель белых мышей лишь в 14% случаев. Следовательно, нет существенной разницы в патогенных свойствах у типизирующихся и нетипизирующихся штаммов кишечной палочки, выделенных от больных детей с острым расстройством пищеварения.

Таким образом, проведенные экспериментальные исследования подтвердили, что как типизирующиеся, так и нетипизирующиеся штаммы кишечной палочки, выделенные от больных детей, обладая патогенными свойствами, могут служить причиной острых кишечных расстройств у детей раннего возраста.

Фаголизабильность культур кишечной палочки, выделенных от больных детей, оказалась высокой. Типирующиеся штаммы кишечной палочки (0111, 055, 025, 026, 086) в 97,8% лизировались специфическими монофагами.

Это положение является важным обстоятельством при использовании колифага в лечебных и профилактических целях. Адаптированный к условиям существования в живом организме кишечный бактериофаг обладает еще одним очень ценным свойством: он не лизирует обычные непатогенные кишечные палочки и не вызывает дисбактериоза, что отмечается довольно часто при лечении антибиотиками.

Учитывая, что часть кишечных инфекций остаются бактериологически не подтвержденными, нами, наряду с изучением бактериальной флоры и простейших, проводились исследования на энтеровирусы. Наличие только единичных положительных иммунологических реакций требует дальнейших исследований, которые нами продолжаются.

В разделе — «Роль энтеропатогенных штаммов кишечной палочки в происхождении токсико-септических состояний новорожденных» — представлены данные о 115 детях в возрасте от 5 до 15 дней, страдающих токсико-септическим состоянием. В 1960—1963 гг. обследован ряд вспышек токсико-септических состояний среди новорожденных, имевших место в гг. Таганроге, Гуково, Азове и Шахтах.

Проведенные исследования показали, что в г. Таганроге вспышка среди новорожденных была вызвана патогенной кишечной палочкой серотипа 055В5. Из 64 заболевших детей кишечная палочка 055В5 выделена из кала 22 детей (34,4%). Кишечная палочка 055В5 выделена также из внутренних органов и крови сердца погибших детей (И. И. Горненко). В гг. Гуково, Азове, Шахтах вспышки среди новорожденных были вызваны патогенной кишечной палочкой 0111В4. Из 51 заболевшего ребенка *E. Coli* 0111В4 обнаружена у 17 детей (33,3%).

Кишечные палочки, выделенные из кала больных детей и из трупного материала, оказались тождественными по биохимическим и серологическим свойствам и в 95% высевались в чистой культуре. Это позволило сделать нам заключение о роли указанных возбудителей в этиологии токсико-септических заболеваний среди новорожденных.

Глава IV—«НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ЭНТЕРОПАТОГЕННЫМИ ШТАММАМИ КИШЕЧНОЙ ПАЛОЧКИ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Вопросы эпидемиологии кишечных колиинфекций у детей раннего возраста требуют дальнейшего изучения.

В связи с тем, что нет единого мнения об источниках кишечных колиинфекций и о путях передачи, нами обследовано 350 детей в организованных детских коллективах, 198 человек обслуживающего персонала, 98 матерей больных детей, изучено 208 смывов с предметов внешней среды (игрушки, ложки, кружки, горшки, пеленальные столы), 69 проб молока и молочных продуктов, 21 проба воздуха, 42 смыва с рук матерей, кормящих детей, и 39 смывов с груди кормящих матерей.

В детских коллективах, где не регистрировались случаи кишечных инфекций (ясли №№ 15, 16), энтеропатогенные кишечные палочки выделялись в 5,4% случаев. В коллективах, где на протяжении длительного времени (ясли № 13, дом ребенка № 2 и № 3) регистрировались случаи кишечных заболеваний, патогенные коли обнаруживались в 23,4—25,3%. Следовательно, частота обнаружения патогенных коли в организованных детских коллективах находится в прямой зависимости от заболеваний кишечными инфекциями в этих коллективах.

При обследовании 28 человек обслуживающего персонала в коллективах, где не регистрировались случаи кишечных заболеваний, патогенные коли не обнаружены.

При обследовании 170 человек обслуживающего персонала в коллективах, где отмечались вспышки кишечных заболеваний, патогенные коли обнаруживались в 10—33,3% случаев. В ряде случаев выделялись энтеропатогенные кишечные палочки у матерей больных детей (26,5%). Установлено, что в большинстве случаев (89,4%) у матерей выделялась кишечная палочка того же серотипа, что и у больного ребенка. В 21,4% патогенные коли выделены со смывов рук кормящих матерей, в 10,2% — с груди кормящих матерей. Определенную эпидемиологическую опасность могут иметь предметы ухода, внешней среды, молоко и молочные продукты. При бактериологическом исследовании 208 смывов с предметов внешней среды патогенные кишечные палочки обнаружены в

6,2%, при исследовании 69 проб молока и молочных продуктов патогенные коли обнаружены в 13% случаев.

Следовательно, нахождение энтеропатогенных коли у обслуживающего персонала и матерей больших детей, значительная обсемененность ими различных предметов внешней среды, обнаружение их в молоке и молочных продуктах представляет эпидемиологическую опасность в организованных детских коллективах, где имеются группы грудных детей (наиболее восприимчивый контингент).

Одной из эпидемиологических особенностей колибациллезов считается их высокая контагиозность (Э. М. Новгородская, Л. Б. Хазенсон, Н. И. Зацепин и др.). Эта точка зрения подтверждается и нашими исследованиями. Аналогичные данные мы наблюдали в ряде детских коллективов (ясли № 13, 43, дом ребенка № 2 и № 3). Кроме того, нами наблюдался ряд вспышек токсико-септических состояний в ряде родильных домов. Мы полагаем, что вспышки токсико-септических заболеваний новорожденных детей в гг. Таганроге, Гуково, Азове, Шахтах произошли в результате грубого нарушения санитарно-гигиенического режима, в результате чего наступило значительное обсеменение патогенными кишечными палочками предметов внешней среды, которые послужили путями передачи инфекции. Мы присоединяемся к мнению М. С. Маслова, считающего, что степень заразительности при кишечных колиинфекциях находится в прямой зависимости от санитарно-гигиенических условий, возраста и состояния здоровья ребенка. Так, в благополучных по кишечным инфекциям детских коллективах (ясли №№ 15, 16) патогенные коли обнаруживались в 5,4% случаев, в смывах с предметов внешней среды микроорганизмы не выростали совсем или выделялись только воздушные кокки, что указывает на высокий уровень санитарного состояния в наблюдаемых коллективах.

Определенное эпидемиологическое значение имеют сроки выделения патогенных коли. Установлено, что в первые три дня болезни патогенные коли выделены в 23,9%, между 4 и 6 днями в 26,3%, между 7 и 9 днем в 21,5%, между 10 и 15 днем в 18,5% и в более поздние сроки в 9,8% случаев. Следовательно, с эпидемиологической точки зрения больные колиинфекцией опасны для окружающих в течение всего срока болезни и требуют проведения противоэпидемических мероприятий до выздоровления больного.

Глава V—«АДАПТИРОВАННЫЙ КОЛИПРОТЕЙНЫЙ БАКТЕРИОФАГ В ПРОФИЛАКТИКЕ И КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ КИШЕЧНЫХ КОЛИИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ И ТОКСИКО-СЕПТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ НОВОРОЖДЕННЫХ, ВЫЗВАННЫХ ЭНТЕРОПАТОГЕННЫМИ КИШЕЧНЫМИ ПАЛОЧКАМИ СЕРОТИПОВ 0111, 055, 025, 026, 086, 145 И БАКТЕРИЯМИ ПРОТЕЯ»

Лечение больных с кишечными колиинфекциями представляет определенную трудность. Выделенные от больных патогенные кишечные палочки и бактерии протей оказываются устойчивыми ко многим антибиотикам. Поиски специфической профилактики и терапии не принесли положительных результатов. Симптоматическое лечение не всегда бывает успешным. Учитывая изложенное, группа научных сотрудников РИЭМГ, по методу профессора А. Г. Никонова, изготовила специфический колипротейный бактериофаг, адаптированный к условиям существования в живом организме.

С июня 1960 г. (после разрешения медицинским Советом Ростоблздравотдела) начато клиническое испытание препарата.

В 1960 г. для лечения и профилактики применялся колипротейный бактериофаг в виде монофагов, в 1961—1963 гг.— производственный поливалентный колипротейный бактериофаг к пяти наиболее часто встречающимся патогенным кишечным палочкам серотипов 0111, 055, 025, 026, 086 и бактериям протей.

Бактериофаг назначался per os за 30—40 минут до еды с 1—3% раствором соды (дети до 6-месячного возраста раствор соды не получали).

В процессе клинического испытания препарата отработывалась методика применения бактериофага для профилактики и терапии кишечных колиинфекций (П. Ф. Прокопенко, В. П. Давыдов, И. И. Гориенко).

В результате накопившегося опыта в настоящее время применяется следующая схема:

Для профилактики фаг назначается 3 раза в день в течение 3 дней в следующей дозировке:

1. Детям до 6 месяцев по 10 мл, от 6 месяцев до 1 года по 15 мл, от 1 года до 3 лет по 20 мл. Детям старше 3 лет по 25 мл.

2. Взрослым фаг назначается по 50 мл 2 раза в день в течение 3 дней.

3. Для санации носителей бактерий протей фаг назначается в той же дозировке в течение 5—8 дней.

Для лечения фаг назначается:

I. При нетоксических формах кишечных заболеваний

1. Детям до 6 месяцев по 10 мл перед каждым кормлением, от 6 месяцев до 1 года по 15 мл перед каждым кормлением, детям старше года по 20 мл перед каждым кормлением в течение 3 дней.

2. При обнаружении бактерий протей те же дозы. Срок лечения 5—8 дней.

II. При кишечных колиинфекциях с явлениями токсикоза фаг назначается:

1. Детям до 6 месяцев по 15 мл 3—4 раза в день в течение 3—4 дней.

2. Детям от 6 месяцев до одного года по 20 мл 3—4 раза в день в течение 3—4 дней.

3. Детям старше года по 25—30 мл 3 раза в день в течение 3—4 дней.

4. При обнаружении бактерий протей те же дозы, курс лечения 5—8 дней.

5. При токсико-септическом состоянии фаг назначается по одной чайной ложке в теплом грудном молоке перед каждым кормлением в течение 4—5 дней.

При положительных бактериологических находках после проведенной фаготерапии курс лечения повторяется по вышеуказанной схеме.

Испытание колипротейного бактериофага проводилось в гг. Ростове, Таганроге, Шахтах, Гуково, Азове, Новочеркасске, Батайске, Армавире, Нальчике, Курске под нашим руководством и наблюдением.

Всего за 4 года (1960—1963 гг.) санации и лечению было подвергнуто 767 человек. Из них 648 детей и 119 человек взрослых (обслуживающий персонал, беременные, матери больных детей).

Санации колипротейным бактериофагом подвергнуто 245 детей и 119 человек взрослых (обслуживающий персонал лечебно-профилактических учреждений, беременные). Из 245 у 69 детей выделена кишечная палочка, серотипа 026B6 (28,2%), у 50 — кишечная палочка 0111B4 (20,4%), у 42 —

кишечная палочка 055В5 (17,2%), у 36 — кишечная палочка 145 (14,7%), у 32 — кишечная палочка 025К11:6 (13%), у 10 — кишечная палочка 086В7 (4,1%), у 6 — бактерии протей (2,4%).

Из 119 взрослых у 44 человек выделена кишечная палочка 026В6 (36,9%), у 21 — кишечная палочка 055В5 (17,6%), у 20 — кишечная палочка 145 (16,8%), у 18 — кишечная палочка 0111В4 (15,1%), у 7 — кишечная палочка 025К11:6 (5,8%), у 9 — бактерии протей (7,8%).

Кроме того, санации и лечению было подвергнуто 40 человек детей, у которых периодически отмечалась дисфункция кишечника. У 15 из 40 детей этой группы выделена кишечная палочка 025К11:6, у 5 — кишечная палочка 0111В4, у 2 — кишечная палочка 026В6, у 1 — кишечная палочка 086В7 и у 17 — бактерии протей.

В результате проведенных наблюдений установлено, что из 245 детей (бактерионосителей патогенных коли) у 240 наступило освобождение кишечника от возбудителя после первого курса лечения (97,9%), у 4 — после второго курса (1,6%) и только в одном случае проведено три курса лечения (0,5%).

Из 119 человек взрослых у 116 (97,47%) наступило освобождение кишечника от патогенных коли после первого курса лечения, у 2 (1,67%) — после второго курса, у 1 (0,86%) — после третьего курса лечения.

Из 40 детей с неустойчивым стулом у 23 (57,5%) наступило очищение кишечника и нормализация стула после первого курса, у 17 (42,5%) — после второго курса лечения. Во всех 17 случаях, где бактериофаг назначался повторно из кала после первого курса лечения выделялись бактерии протей.

Полученный выраженный saniрующей эффект колипротейного бактериофага при бактерионосительстве детей и взрослых, энтеропатогенных штаммов *E. coli* и бактерий протей позволил нам провести наблюдения по изучению его эффективности в лечении кишечных колиинфекций.

Фаготерапии подвергнуто 363 ребенка с различными кишечными колиинфекциями (простая, субтоксическая и токсическая диспепсия, энтерит, энтероколит). У 180 детей кишечные расстройства протекали без токсического синдрома, а у 183 детей кишечные инфекции протекали с явлениями токсико́за.

129 человек составили дети контрольной группы. Из них у 39 кишечные расстройства протекали по типу простой диспепсии, у 90 — по типу субтоксической и токсической диспепсии.

Для оценки эффективности фаготерапии учитывались: исход заболевания, время нормализации стула, прекращение выделения возбудителя, исчезновение токсикоза и эксикоза. Полное выздоровление после проведенного лечения колипротейным фагом отмечено в 91,5% случаев (332 чел.), в 4,4% случаев отмечено улучшение (16 чел.), в 3,6% случаев эффекта от применения колифага не наблюдалось (13 чел.). Два ребенка умерли (0,5%), оба они поступили в стационар в крайне тяжелом состоянии.

В контрольной группе полное выздоровление отмечено в 72,1% случаев, в 0,8% отмечено улучшение, в 18,6% эффекта от применения антибиотиков не отмечено, 11 детей (8,5%) умерло.

Интересные данные получены при изучении нормализации стула.

В группе фагированных нормализация стула наступила в первые 3 дня после дачи бактериофага, у 195 детей (51%), в контрольной группе у 8 человек (6,7%); у 105 человек (29%) стул нормализовался с 4 по 7 день, в контрольной группе у 16 человек (13,4%); у 22 человек (6,8%) с 8 по 15 день, в контрольной группе у 26 человек (22%); у 7 человек (1,9%) с 16 по 30 день, в контрольной группе у 33 человек (28%); у 3 человек (0,8%) в более поздние сроки, в контрольной группе у 11 человек (9,2%). Выписано с неустойчивым стулом 29 человек (7,5%), в контрольной группе 24 (20,7%).

Таким образом, имеется отчетливая разница в сроках нормализации стула у фагированных детей и у детей из контрольной группы.

В тех случаях, где нормализация стула отмечена позже 7 дня после проведенной фаготерапии, связано либо с поздним назначением бактериофага, либо с очень тяжелым запущенным состоянием.

Так, в первые 7 дней с момента заболевания бактериофаг назначен 134 больным (37,1%), с 8 по 15 день 154 больным (42,6%), с 16 по 30 день 48 больным (13,2%), в более поздние сроки 25 больным (7,1%). Нормализация стула в первые 7 дней отмечена у 300 больных (83%), в контрольной группе у 24 человек (20,1%).

Назначение колифага при кишечных колиинфекциях без явлений токсикоза на 2—3 день приводило к нормализации стула и прекращению выделения возбудителя.

Это позволило нам при лечении нетоксических форм ки-

шечных колиинфекций ограничиться назначением колифага и симптоматических средств без дачи антибиотиков.

При токсических формах желудочно-кишечных расстройств назначение колифага в комплексной терапии в большинстве случаев на 2—3 день приводило к уменьшению или исчезновению явлений токсикоза, нормализации стула на 3—5 день и прекращению выделения патогенных коли.

После проведенного курса лечения колипротейным бактериофагом не отмечалось волнообразного течения заболевания с периодом улучшения и последующего обострения. У больных, подвергавшихся лечению другими средствами без применения специфического бактериофага, часто отмечалось волнообразное, рецидивирующее течение кишечных колиинфекций с длительным выделением патогенных *E. coli*, на что указывали (М. С. Маслов, В. М. Берман, А. Л. Либов, Е. Н. Хохол, Б. Г. Шервиндт, И. В. Голубева и др.).

Назначение колифага в комплексной терапии позволило резко снизить летальность детей при заболеваниях кишечными инфекциями с токсическим синдромом (до 1%), уменьшить пребывание ребенка в стационаре и выписывать его непосредственно в детский коллектив.

ВЫВОДЫ

1. Проведенные клинические наблюдения и бактериологические исследования (1958—1963 гг.) подтвердили этиологическую роль патогенных кишечных палочек различных серологических типов при острых кишечных заболеваниях у детей раннего возраста и токсико-септическом состоянии новорожденных в 10—40% случаев.

2. В г. Ростове и области выделяются кишечные палочки наиболее часто встречающихся серотипов (0111, 055, 025, 026, 086). Кишечные палочки других серотипов (0118, 0125, 0127 и др.) обнаруживались значительно реже (В. А. Куликов).

3. В 30—40% случаев у детей с острыми желудочно-кишечными заболеваниями высеивались нетипирующиеся штаммы кишечной палочки, в 14% — бактерии дизентерийной группы, в 2—6% — бактерии протей, в 1,5% — лямблии и глисты.

4. Энтеропатогенные кишечные палочки пяти указанных серотипов выделялись не только от больных с острыми кишечными заболеваниями, но и от детей с парентеральными

расстройствами (12%) и у соматических больных без дисфункций кишечника (5%).

5. По частоте находок при острых кишечных заболеваниях преобладали кишечные палочки серотипов O111 и O55 (73,9%). При обследовании организованных детских коллективов (ясли, детские сады, дома ребенка) отмечается преобладание *E. coli* серотипов O111 и O25.

6. Кишечные палочки (как типизирующиеся, так и нетипизирующиеся), выделенные от больных детей с острыми кишечными расстройствами, в 63—71,3% обладали патогенными, в 54,6—68% — гемолитическими свойствами. *E. Coli*, выделенные от здоровых детей обладали этими свойствами соответственно в 14—18% случаев.

7. Наряду с изучением этиологической роли различных бактериальных возбудителей и простейших, изучалась возможность участия энтеровирусов в возникновении острых расстройств пищеварения. Наличие только единичных положительных иммунологических реакций требуют дальнейших исследований в этом направлении.

8. Кишечные колиинфекции поражают преимущественно детей первого года жизни (85,3%).

9. *E. coli* (O111, O25, O55, O26, O86) оказались высокочувствительны к адаптированному колипротейному бактериофагу, созданному группой научных сотрудников Ростовского научно-исследовательского института эпидемиологии, микробиологии и гигиены, по методу профессора Никонова А. Г.

Адаптированный колипротейный бактериофаг обладает ценными свойствами — не лизирует обычные кишечные палочки человека и не вызывает дисбактериоза.

10. Обнаружение патогенных штаммов *E. coli* у матерей больных детей, обслуживающего персонала (няни, кухонные работники, врачи, сестры), у детей ясельного возраста без дисфункции кишечника позволяет считать их возможными источниками инфекции.

11. Адаптированный колипротейный бактериофаг является весьма эффективным средством при санации носителей кишечных палочек различных серотипов — O111, O25, O55, O26, O86 и бактерий протей (детей и взрослых) без назначения антибиотиков.

12. При лечении нетоксических форм острых кишечных колиинфекций возможно ограничиться применением колипротейного бактериофага и симптоматических средств без дачи антибиотиков.

13. Колипротейный бактериофаг эффективен в комплексе лечебных препаратов при кишечных расстройствах с явлениями токсикоза, а также при лечении токсико-септических состояний новорожденных.

14. Адаптированный колипротейный бактериофаг должен найти широкое применение в профилактике и терапии кишечных колиинфекций как простой и доступный метод, не дающий побочных явлений.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ СТАТЕЙ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Этиология желудочно-кишечных заболеваний у детей раннего возраста по данным 1-й детской сом. больницы гор. Ростова-на-Дону. Тезисы трудов научной конференции РГМИ, 1960 г., стр. 175—176.
2. Изучение патогенных свойств типизирующихся и нетипизирующихся штаммов кишечной палочки, выделенных от больных детей, страдающих различными желудочно-кишечными заболеваниями. Сборник трудов РГМИ, т. 14, 1960 г., стр. 396—401.
3. Адаптированный колипротейный бактериофаг и его эффективность в лечении и проф. желудочно-кишечных заболеваний у детей раннего возраста (экспериментальные и клинические данные). Материалы конференции РГМИ «Новые методы диагностики и проф. важнейших заболеваний». 23.XII 1960 г., стр. 56—57.
4. Роль патогенных серотипов 0111, 055, 025, 086, 0,26- в возникновении острых кишечных инфекций у детей раннего возраста. Сборник трудов Горьковского института микробиологии и гигиены за 1961 год, стр. 297—301.
5. Эффективность адаптированного колипротейного бактериофага в лечении и профилактике кишечных инфекций у детей раннего возраста. Тезисы I Всероссийского съезда врачей-эпидемиологов, микробиологов, инфекционистов. Казань, 1961 г., стр. 113—114.
6. Клинико-иммунологическая характеристика колибациллезов у детей раннего возраста. Тезисы трудов научной конференции РГМИ за 1961 год, стр. 28.
7. Терапия токсических форм колиинфекций у детей. Тезисы докладов 3-й межреспубликанской конференции Армении 1962 года, стр. 81—83.
8. Этиология желудочно-кишечных заболеваний у детей раннего возраста недизентерийного происхождения. Тезисы докладов научной конференции ин-та педиатрии АМН СССР совместно с другими научно-исследовательскими институтами 16—18-III 1964 года, г. Москва, стр. 84—86.
9. Этиология, профилактика и лечение токсико-септических инфекций новорожденных детей в родильных домах Ростова-на-Дону и области. Тезисы докладов межобластной научно-практической конференции акушеров, гинекологов и педиатров северокавказских и южноводжских областей 22—25-IX 1964 г., г. Ессентуки, стр. 32—34.
10. Специфическая профилактика и терапия кишечной колиинфекции у детей раннего возраста. Тезисы докладов межобластной научно-практической конференции акушеров, гинекологов и педиатров северокавказ-

ских и южноволжских областей 22—25-IX 1964 г., г. Ессентуки, стр. 68—70.

11. Опыт применения колипротейного бактериофага у детей и взрослых в терапии и профилактике кишечных инфекций, вызванных патогенными кишечными палочками и бактериями протей. Журнал «Советская медицина», 1965 г., № 1, стр. 153.

