

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

«TASDIQLAYMAN»
Sog'liqni saqlash vazirligi
Ilmiy texnik kengashi raisi
_____ **Sh.K.Atadjanov**
«_____» _____ **2024 yil**

ХОЛОВ УКТАМ АСАДОВИЧ
МИРЗОЕВА МЕХРИНИСО РИЗОЕВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЦИКЛИЧЕСКИХ
НУКЛЕОТИДОВ И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ
САЛЬМОНЕЛЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

(Монография)

Бухоро 2024 .

Холов Уктам Асадович, Мирзоева Меҳринисо Ризоевна

Клинико-патогенетические аспекты циклических нуклеотидов и перекисного окисления липидов при сальмонеллезной инфекции у детей раннего возраста [матн], монография /Холов Уктам Асадович, Мирзоева Меҳринисо Ризоевна/ Бухоро–2024.–144 б.

Автор:

Холов Уктам Асадович – к.м.н., доцент кафедры Эпидемиологии Бухарского Государственного медицинского института

Мирзоева Меҳринисо Ризоевна - д.м.н., профессор Заведующая кафедрой Эпидемиологии Бухарского Государственного медицинского института

Рецензенты:

Келдиёрова Зилола Дониёровна - К.м.н., старший преподаватель кафедры Эпидемиологии Бухарского Государственного медицинского института

Ярмухамедова Н.А – д.м.н., доцент, Заведующая кафедрой инфекционных болезней Самаркандского Государственного медицинского университета

В последние годы среди острых кишечных инфекций у детей отмечается интенсивный рост сальмонеллезов, которые в детском возрасте характеризуются не только высоким уровнем заболеваемости, но и преобладанием случаев со среднетяжелым и тяжелым клиническим течением. Основной при этом является гастроинтестинальная форма сальмонеллезной инфекции. По данным указанных авторов, гастроинтестинальная форма в детском возрасте наблюдается в 45-97,2% всех случаев сальмонеллезной инфекции. Большинство исследователей отмечают, что современное течение сальмонеллеза, особенно его гастроинтестинальной формы, отличается разнообразной клинической симптоматикой с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем. Это обуславливает определенную сложность диагностики, дифференциального диагноза, рационального проведения патогенетической терапии, а также высокую частоту как затяжного, так и хронического течения болезни и неблагоприятных ее исходов .

Бухоро-2024.

Холов Уктам Асадович, Мирзоева Меҳринисо Ризоевна

Ёш болаларда салмонелёз касаллигининг кечишида циклик нуклеотид ва липидларнинг оксидланишининг клиник – патогенетик хусусиятлари [матн], монография / Холов Уктам Асадович/ Бухоро–2024.–144 б.

Муаллифлар:

Холов Уктам Асадович – тиббиёт фанлари номзоди, Бухоро давлат тиббиёт институти, Эпидемиология кафедраси доценти.

Мирзоева Меҳринисо Ризоевна - тиббиёт фанлари доктори, профессор, Бухоро давлат тиббиёт институти, Эпидемиология кафедраси мудири.

Такризчилар:

Келдиёрова Зилола Дониёровна - PhD, Бухоро давлат тиббиёт институти, Эпидемиология кафедраси катта ўқитувчиси.

Ярмухамедова Н.А – тиббиёт фанлари доктори, доцент, Самарқанд давлат тиббиёт университети Юқумли касалликлар кафедраси мудири

Сўнги йилларда болаларда ўткир ичак инфекциялари орасида салмонеллёзнинг интенсив ўсиши кузатилди, бу болалик даврида нафақат юқори касалланиш даражаси, балки ўртача ва оғир клиник кечадиган ҳолатларнинг устунлиги билан ажралиб туради бири салмонелла инфекциясининг ошқозон-ичак шаклидир. Ушбу муаллифларнинг фикрига кўра, болалик давридаги ошқозон-ичак шакли Салмонелла инфекциясининг барча ҳолатларининг 45-97,2% да кузатилади. Кўпгина тадқиқотчиларнинг таъкидлашича, салмонеллёзнинг замонавий курси, айниқса унинг ошқозон-ичак шакли, патологик жараёнда турли органлар ва тизимларни ўз ичига олган турли хил клиник белгилар билан тавсифланади. Бу диагностика, дифференциал диагностика, патогенетик терапияни оқилона ўтказишда маълум бир мураккабликни келтириб чиқаради, шунингдек касалликнинг узоқ ва сурункали курсининг юқори частотасини ва унинг ноқулай натижаларини келтириб чиқаради.

Бухоро-2024.

Xolov O'ktam Asadovich, Mirzoyeva Mehriniso Rizoyevna

Clinical and pathogenetic aspects of cyclic nucleotides and lipid peroxidation in salmonella infection in young children [text]: monograph / Xolov O'ktam Asadovich, Mirzoyeva Mehriniso Rizoyevna / Bukhara–2024.-134 p.

Author:

Xolov O'ktam Asadovich – Candidate of medical sciences , dotsent, Department of Epidemiology, Bukhara State Medical Institute

Yarmuhammedova N.A - Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Epidemiology, Bukhara State Medical Institute

Reviewers:

Keldiyorova Zilola Doniyorovna – PhD., Bukhara State Medical Institute, Senior Lecturer, Department of Epidemiology.

Мирзоева Мехринисо Ризоевна - Doctor of Medical Sciences, dotsent, Head of the Department of Infectious Diseases of Samarkand State Medical University

In recent years, among acute intestinal infections in children, there has been an intensive increase in salmonellosis, which in childhood is characterized not only by a high incidence rate, but also by the predominance of cases with a moderate and severe clinical course. The main one is the gastrointestinal form of salmonella infection. Most researchers note that the modern course of salmonellosis, especially its gastrointestinal form, is characterized by diverse clinical symptoms involving various organs and systems in the pathological process. This causes a certain complexity in diagnosis, differential diagnosis, rational conduct of pathogenetic therapy, as well as a high frequency of both protracted and chronic course of the disease and its unfavorable outcomes.

Buxoro - 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4-9
ГЛАВА I. Особенности патогенеза, клинического течения и лечения сальмонеллезной инфекции у детей.....	10-27
ГЛАВА II. Материалы и методы исследования.....	28-31
ГЛАВА III. Клиническая характеристика обследованных больных.....	32-55
ГЛАВА IV. Циклические нуклеотиды у детей раннего возраста больных сальмонеллезом тифимуриум.....	56-67
ГЛАВА V. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) на мембране эритроцитов больных детей сальмонеллезом тифимуриум.....	68-79
ГЛАВА VI. Содержание калия и натрия в эритроцитах у больных детей сальмонеллезом тифимуриум.....	80-95
ГЛАВА VII. Эффективность индометацина в комплексном лечении больных детей сальмонеллезом тифимуриум.....	96-106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	107-128
ВЫВОДЫ	129
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	130
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	131-154

ПЕРЕЧЕНЬ ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ - антиген

АТ - антитела

ЛПС - липополисахарид

ПС - полисахарид

РПГА - реакция пассивной гемагглютинации

РГАЭ - реакция гемагглютинации аутоэритроцитов

ЦН - циклические нуклеотиды

ц-АМФ - циклический аденозинмонофосфат

ц-ГМФ - циклический гуаназинмонофосфат

ДК - диеновый конъюгат

ПГ - простагландин

МДА - малоновый диальдегид

ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы

ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. За последние годы среди острых кишечных инфекций отмечается рост сальмонеллезов у детей (В.И. Покровский с соавт., 1981,1983; С.Г. Пак с соавт., 1988; М.К. Усманов, О.М. Миртазаев, 1991; О.С. Махмудов, М.А. Ахмедов, 1991; И.Б. Мухамедов, 1989, 1992; Д.И. Махмудова, 1993) под сальмонеллезными заболеваниями понимают группу разнообразных по своему клиническому проявлению и тяжести течения заболеваний, вызванных микробами из рода сальманелл (О.С.Махмудов с соавт., 1979; С.Г.Пак с соавт., 1998; В.И.Покровский с соавт., 1989). Клиника сальмонеллеза у детей характеризуется большим полиморфизмом, зависящим от индивидуальных особенностей реактивности макроорганизма и от свойств самого возбудителя, отсутствием характерных симптомов начального периода, определенной трудностью диагностики, недостаточностью эффективности этиотропной терапии, что делает проблему сальмонеллеза весьма актуальной (А.Г. Валиев с соавт., 1994; Д.И. Махмудова, 1993).

В патогенезе сальмонеллеза у детей ведущее место принадлежит токсическому и инфекционному процессам (С.Г. Пак с соавт.,1988; С.Г. Худойдодова, 1997 ; И.Б. Мухамедов, 1992).

Основным структурным элементом эндотоксинового комплекса сальмонелл является липополисахарид (О. Westphal et al., 1975; А.Г. Валиев, 1993). Как показывают экспериментальные исследования, липополисахарид оказывает многообразное воздействие на организм. Наиболее изученной является способность липополисахарида вызывать усиление секреции электролитов и жидкости в тонкой кишке (С.Г. Пак с соавт., 1988; А.В. Алимов, 1994). В соответствии с результатами исследований последних лет гиперсекреторную диарею связывают со способностью липополисахарида и особенно его составной части «липида А» активизировать синтез циклического аденозинмонофосфата. По данным R.A. Gianella et al, (1978), усиление секреции электролитов и жидкостей вызывают простагландины, синтез которых активизируется при воспалительной реакции в тонкой кишке, Сведения о резкой активации биосинтеза циклических нуклеотидов и простагландинов в условиях экспериментального воспроизведения сальмонеллеза и других диарейных заболеваний

свидетельствовали о закономерности этого явления. Эти наблюдения вызывают особый интерес в связи с тем, что ряд биологических эффектов эндотоксина (лихорадка, гиперсекреторная диарея, гипотензия, эндотоксиновый шок) резко угнетались под воздействием препаратов ингибиторов биосинтеза простагландинов С.Г. Пак с соавт.(1988).

Одним из таких препаратов является индометацин, эффективность применения которого при сальмонеллезной инфекции показана работами С.Г. Пак с соавт. (1988).

Указанный препарат улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает выраженность аллергических изменений (Тихонова Л.В с соавт, 1987). В то же время, данных об использовании индометацина у детей, больных сальмонеллезом, нет. Представляет особый интерес изучение возможности комплексного применения индометацина у детей, больных сальмонеллезом, раннего возраста. Необходимо отметить, что при сальмонеллезной инфекции у детей не изучено влияние индометацина в комплексной терапии данного заболевания. Не изучено влияние индометацина на показатели циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ), на агрегационную и адсорбционную способности эритроцитов больных.

В связи с этим нами поставлена цель:

Цель исследования: Изучить динамику циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и перекисного окисления липидов (ПОЛ) , а также О-4,О-5 монорецепторов О-антигена *S. typhimurium* и биохимические показатели в периферической крови у больных детей сальмонеллезом раннего возраста и оценить эффективность индометацина в комплексном лечении при данной патологии.

Задачи исследования :

1. Изучить динамику показателей циклических нуклеотидов, ПОЛ, О-4 и О-5 монорецепторов *S. typhimurium* в периферической крови в зависимости от особенностей клинического течения сальмонеллезной инфекции у детей
2. Оценить уровни содержания натрия и калия в эритроцитах в зависимости от показателей циклических нуклеотидов, ПОЛ, О-4 и О-5 рецепторов сальмонелла тифимуриум в периферической крови больных детей сальмонеллезом раннего возраста.

3. Изучить показатели перекисного окисления липидов на мембране эритроцитов больных детей сальмонеллезом в зависимости от активности циклических нуклеотидов и O-4 и O-5 рецепторов сальмонеллы тифимуриум в периферической крови больных. Разработать тактику комплексного применения в лечении сальмонеллеза у детей индометацина с учетом его влияния на агрегационные свойства эритроцитов,

содержание натрия и калия в эритроцитах, а также показатели циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ).

4. Разработать тактику комплексного применения в лечении сальмонеллеза у детей индометацина с учетом его влияния на агрегационные свойства эритроцитов,

содержание натрия и калия в эритроцитах, а также показатели циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ).

Научная новизна При комплексном изучении динамики содержания циклических нуклеотидов и O-4 и O-5 рецепторов сальмонеллы тифимуриум в периферической крови больных детей сальмонеллезом раннего возраста впервые выявлено значение данного показателя на развитие интоксикации и диарейного синдрома, а также в проявлении обезвоживания организма при данной патологии. Специфический эндотоксин сальмонеллы в периферической крови способствует активации циклических нуклеотидов, выраженность которых зависит от тяжести и периода заболевания.

У больных детей сальмонеллезом тифимуриум доказан дисбаланс содержания натрия и калия в эритроцитах, зависящий от активности цАМФ и цГМФ, а также O-4 и O-5 рецепторов O-антигена в сыворотке крови. Установлена эффективность индометацина в комплексной терапии больных детей сальмонеллезом раннего возраста со среднетяжелым и тяжелым течением болезни.

Разработана тактика комплексного применения в лечении сальмонеллеза у детей раннего возраста индометацина с учетом его влияния на содержание O-4 и O-5 рецепторов O-антигена сальмонеллы, калия и натрия в эритроцитах, показателей циклических нуклеотидов и перекисного окисления липидов на мембране эритроцитов у обследованных больных детей.

Практическая ценность. Методы оценки содержания O-4 и O-5 рецепторов антигена сальмонеллы тифимуриум, ПОЛ, цАМФ и цГМФ, калия и натрия в эритроцитах

больных детей сальмонеллезом рекомендуется использовать в широкой клинической практике для оценки и прогнозирования тяжести заболевания.

В комплексном лечении больных детей сальмонеллезом со среднетяжелым и тяжелым течением рекомендуется использовать индометацин. Указанный препарат улучшает микроциркуляцию и реологию крови, уменьшает нежелательные осложнения при данной патологии.

Вышеуказанные положения дают основание рекомендовать этот метод в диагностике и лечении сальмонеллезной инфекции у детей раннего возраста с последующим их широким использованием в медицинской практике.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенного исследования внедрены в практику инфекционного отделения районной инфекционной больницы Гиждуванского района Бухарской области, а также КИБ НИИЭМИЗ МЗ Республики Узбекистан.

Материалы диссертации включены в учебную программу на кафедрах инфекционных болезней II ТашГосМИ и БухМИ.

Настоящая работа выполнена по плану НИР НИИЭМИЗ МЗ РУз ГКНТП-4.1

Апробация работы . Основные положения диссертации доложены и обсуждены:

- на научно-практической конференции Гиждуванской районной больницы (г. Гиждуван, 1996 г.).

- на научно-практической конференции кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией БухМИ (1996 г.).

- на научно-практической конференции НИИЭМИЗ МЗ РУз (г. Ташкент, 1996 г.).

- на научном семинаре кафедры детских инфекционных болезней ТашМПИ (г. Ташкент, 1998 г.).

-на межкафедральной научной конференции Бухарского медицинского института с участием кафедр инфекционных болезней с эпидемиологией и педиатрии (г. Бухара, 1998 г.).

-на апробационном совете при НИИЭМИЗ МЗ РУз (г. Ташкент, 1999 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 2 статьи.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 154 страницах машинописного текста, включает 27 таблиц и 4 рисунка. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования» и 5 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 149 работ, в том числе 26 иностранных авторов.

Материалы, представленные в диссертации обработаны и проанализированы лично автором.

ГЛАВА I . ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ САЛЬМОНЕЛЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

В последние годы среди острых кишечных инфекций у детей отмечается интенсивный рост сальмонеллезов (О.С. Махмудов с соавт., 1979, 1991; Л.Н.Милютина, 1993; Д.И.Махмудова, 1993; Ш.Ш.Шавахабов, 1994; И.Б.Мухамедов, 1989, 1992), которые в детском возрасте характеризуются не только высоким уровнем заболеваемости, но и преобладанием случаев со среднетяжелым и тяжелым клиническим течением (Н.В. Воротынцева с соавт., 1988; О.С. Махмудов, М.Н. Ахмедов, 1991; М.Х. Усманов, О.М. Муртазаев, 1991; И.Б. Мухамедов, 1989,1992). Основной при этом является гастроинтестинальная форма сальмонеллезной инфекции (О.С. Махмудов с соавт., 1979; Л.Н. Милютина, 1990; Ц.Я. Минсбарг, 1984; А.Ф. Белая с соавт, 1989; О.С. Махмудов, М.А. Ахмедов, 1991; И.Б. Мухамедов, 1989, 1992). По данным указанных авторов, гастроинтестинальная форма в детском возрасте наблюдается в 45-97,2% всех случаев сальмонеллезной инфекции.

Большинство исследователей отмечают, что современное течение сальмонеллеза, особенно его гастроинтестинальной формы, отличается разнообразной клинической симптоматикой с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем. Это обуславливает определенную сложность диагностики, дифференциального диагноза, рационального проведения патогенетической терапии, а также высокую частоту как затяжного, так и хронического течения болезни и неблагоприятных ее исходов (Ц.Я. Минсбарг, 1984; Д.И. Махмудова, 1993; Л.Н. Милютина, 1993; Покровский В.И. и др., 1981).

Заболеваемость у детей в настоящее время в большинстве случаев обусловлена представителем сальмонелл группы В и Д - *S.typhimurium* и *S. Enteritidis* (Р.А. Рашидова с соавт., 1989; О.С. Махмудов, М.Н. Ахмедов, 1991; И.Б. Мухамедов, 1989, 1992). По данным Т.А. Савченко (1985), М.Х. Усманова, О.М. Миртазаева (1991), *S. typhimurium* обнаруживается у 65-98% детей с гастроинтестинальной формой сальмонеллеза. По мнению многих специалистов, сальмонеллез в современных условиях - патология

младшего возраста, в основном встречающаяся у детей до трех лет, на долю которых приходится 53-100% всех случаев сальмонеллезной инфекции у детей (М.Ф.Коршунов, Р.Х.Бегайдарова, 1988; О.С. Махмудов, 1991; Д.И. Махмудова, 1993). Столь высокая частота сальмонеллеза у детей раннего и младшего возрастов может быть объяснена рядом причин. Во-первых, по данным Л.Н. Милютиной (1990), у 20-30% больных сальмонеллез возникает после перенесения других кишечных инфекций, что, по мнению автора, является располагающим фактором к заражению сальмонеллезом и способствует его более тяжелому течению. Во-вторых, более частому развитию сальмонеллеза у детей раннего возраста способствует искусственное и раннее смешанное вскармливание (Ю.П. Федянин с соавт., 1982; Д.И. Махмудова, 1983; Н.С. Милютина, 1990,1993), обуславливающее более напряженную функциональную деятельность кишечника и повышенную возможность проникновения возбудителя в организм ребенка (В.И. Покровский с соавт., 1989).

Для младшего детского возраста характерна не только высокая заболеваемость сальмонеллезом, но и преобладание тяжелых и среднетяжелых форм, причем, чем меньше возраст ребенка, тем тяжелее протекает заболевание (С.Г. Пак с соавт., 1988; Д.И. Махмудова, 1993; И.Б. Мухамедов, 1989, 1992).

Подтверждением этому являются наблюдения М.Ф.Коршунова и Р.Х.Бегайдаровой (1988), которые отметили, что на первом месяце жизни тяжелое течение сальмонеллеза наблюдается у 80%, на первом году – у 45%, а среди детей старшего года – у 24,5% больных.

Легкое течение сальмонеллеза характерно для детей в возрасте старше 3-х лет, в гораздо меньшей степени - для младшего возраста. Сальмонеллез у детей, по данным О.С. Махмудова, М.Н. Ахмедова (1991), Гришковой Л.А. с соавт (1988), Бегайдаровой Р.Х., Муравьева Л.Е. (1992) может протекать с осложнениями в виде пневмонии, экссудативного плеврита, гепатохолестита, отита, пиелонефрита, менингита, геморрагического синдрома, гипохромной анемии, перитонита, остеомиелита и др (С.Б.Поздняк с соавт, 1990; Л.Д.Габлоева с соавт., 1990).

Патогенез сальмонеллеза - сложная и до настоящего времени не разрешенная до конца проблема (Р.А.Рашидова, 1989; Н.Д.Ющук, 1980; И.В. Рубцов с соавт., 1983; В.И. Покровский с соавт., 1989; А.Д. Мхитарян, 1989; А.Г. Валиев, 1993; И.Б. Мухамедов, 1992).

Сложность патогенетических механизмов данной инфекции обусловлена рядом факторов, результат взаимодействия которых приводит к развитию той или иной степени выраженности инфекционного процесса (В.И. Покровский с соавт., 1989; С.Г. Пак с соавт., 1988; А.Г. Валиев, 1993; А.Х.Закирходжаев и соавт., 1983; И.Б. Мухамедов, 1992). Характер патологического процесса с одной стороны зависит от патогенности и вирулентности возбудителя, а также антигенной чужеродности для макроорганизма и токсинообразования, с другой стороны - от состояния макроорганизма, его гомеостаза и иммунной системы (М.В. Войно- Ясенецкий, 1981). Известно, что энтеральное введение различным животным или людям большого количества очищенного эндотоксина сальмонелл, либо убитых микробов, не вызвало клинических проявлений интоксикации (С.Г. Пак и соавт.,1988, Г.А. Ибадова, 1997).

Для развития клинически выраженного заболевания обязательным условием является пероральное заражение живыми сальмонеллами (Ю.Я. Тендетник, 1980; Р.А. С.Г.Пак и соавт., 1988). Сальмонеллезные эндотоксины всасываются в кровь, особенно через тонкий кишечник и распространяются по всему организму (Х.М. Галимзянов, 1980; А.Г. Валиев, 1990, 1993), выявляются в периферической крови (А.Г. Валиев, 1993; И.Б. Мухамедов и соавт., 1987, 1988; Ф.Ш. Латипова, 1990) и в моче больных (О.Ф. Белая с соавт., 1989; Л.Д. Габлоева с соавт, 1990) . По мнению В.И. Покровского с соавт. (1989) токсические вещества сальмонелл считаются первым фактором, определяющим возникновение и тяжесть заболевания. Сальмонеллы и их токсины способствуют более быстрому проникновению их из кишечника в лимфатическое и кровяное русло, играя роль сенсibilизаторов инфекционного начала (К.В. Бунин, 1979; Р.А. Рашидова, Х.М.Галмзянов и соавт., 1979, 1983). Данными А.Ф. Блюгера с соавт. (1975), В.А. Постовита (1984) установлено, что сальмонеллы способны паразитировать и размножаться в клетках типа макрофагов (Fule et al, 1988).

Патогенетический процесс при сальмонеллезах и клиническая симптомология связаны с дозой возбудителя (Е.П.Шувалова, 1980). Различные серовары сальмонелл обуславливают неодинаковое возникновение клинически выраженных форм и бессимптомного бактерионосительства, что объясняется неодинаковой степенью патогенности различных серологических вариантов сальмонелл для человека. Н.И. Лебедев (1972), Л.П. Кадынцева (1985) также находят связь между тяжестью заболевания и видом возбудителя.

Из исследований многих авторов очевидно, что заболевание сальмонеллезами осуществляется только при попадании их через рот вместе с токсином живых микробов, при этом достаточно часто развивается бактериемия (Haskett G., 1990).

По данным Ю.Я. Тендетник с соавт. (1980), сальмонеллам присущи высокие инвазивные свойства, благодаря которым они способны проникать в кровь уже через несколько минут после перорального или же внутрикишечного заражения. Причем считают, что при пероральном заражении основная масса сальмонелл сохраняется в глотке и легких, а при кишечном - в месте их введения в мезентеральных узлах и печени. По мнению авторов, именно из печени и мезентеральных лимфатических узлов и происходит вторичная диссеминация возбудителя. Установлено, что сальмонеллы, остающиеся в просвете кишки, погибают. При этом их количество уменьшается в тысячу раз уже к исходу 30-й минуты опыта.

Принято считать, что в собственно слизистой оболочке тонкой кишки идет интенсивное разрушение бактерий, в процессе которого происходит высвобождение эндотоксина. Всасывание последнего в кровь, а также его действие на энтероциты, знаменуют собой начало клинических проявлений сальмонеллеза (Г.И. Микрюкова, 1983). В процессе бактериемии и последующей фиксации микробов в клетках макрофагально- гистиоцитарной системы сальмонеллы разрушаются и при этом высвобождаются новые порции эндотоксина (Х.М.Галмзянов и соавт., 1979, 1980, 1983).

Бактериемия у больных сальмонеллезом встречается часто, но обычно бывает кратковременной (Т.А. Савченко, 1985). В эксперименте показано, что бактериемия

носит перемежающийся характер. Это объясняется чередованием размножения сальмонелл в макрофагах и последующим их выходом в кровь (В.А. Постовит, 1984).

Проникая в кровь, эндотоксин фиксируется на тромбоцитах и, по мнению ряда исследователей, в свободном виде в плазме не определяется (И.В. Рубцов с соавт., 1983). Кровяные пластинки человека имеют рецепторы для эндотоксина. Прикрепление липополисахарида к тромбоцитам ведет к их агрегации и образованию микротромбов в сосудах легких, селезенки, печени (С.П. Аткинов с соавт., 1989). Затем развивается деструкция кровяных пластинок (И.В. Иванов, 1987).

В лизисе тромбоцитов немаловажную роль играет система комплемента: при дефекте компонентов комплемента С3-С9 деструкция не развивается (И.В.Иванов., 1987) агрегация и распад кровяных пластинок обуславливают тромбоцитопению. При разрушении тромбоцитов выделяется большое количество биологически активных веществ: аденозинфосфат, III тромбоцитарный фактор, серотонин и гистамин (R.V. Davies et al., 1960), антигепариновый (И.В. Иванов, 1987) и фибринолитический (J.M. Bergstein, 1976) факторы.

Высвобождение большого количества биогенных аминов под действием эндотоксина приводит к повышению проницаемости сосудов, расширению капилляров и, следовательно, к гипотонии; кроме того, гистамин вызывает спазм гладкой мускулатуры кишечника. Гистамин и серотонин усиливают всасывание эндотоксина из желудочно-кишечного тракта (Р.Д. Элин, 1982)

Эндотоксин активирует фактор Хагемана (XII плазменный фактор), причем для этого необходим липид А это «запускает» весь механизм свертывания крови;

Под действием липополисахаридов моноциты выделяют вещества с прокоагулянтной активностью.

Итак, эндотоксины активируют все фазы свертывания крови, что в случае высокой концентрации токсина в плазме вызывает развитие ДВС - синдрома (Р.Х.Мударисова, 1991). Очень рано воспалительные и тромботические изменения наблюдаются в селезенке (раньше, чем в печени): в ее синусах повреждается эндотелий, отмечаются микротромбы из тромбоцитов и фибрина, обтурирующие межэндотелиальные щели, и резкий застой крови; эти нарушения сопровождаются прогрессирующей

тромбоцитопенией и развитием синдрома ДВС (Р.Х. Мударисова, 1991; А.Г.Валиев и соавт., 1994).

При сальмонеллезе у детей раннего возраста, сопровождающегося развитием диареи, закономерно выявляются нарушения в системе гемостаза, характеризующиеся биохимическими, иммунологическими, микроциркуляторными нарушениями (Э.В. Кошуба, 1986; D.M. Mannel et al., 1980, М.Н.Иброгимов и соавт., 1990). Установлена связь степени тяжести и продолжительности течения сальмонеллеза у детей с концентрацией фибриногена, фибрин-мономера в крови, количеством тромбоцитов, показателями коагулограммы и тромбоэластограммы, активностью фибринолиза, агрегацией тромбоцитов, эритроцитов (С.Г. Пак с соавт., 1988; D.G. McKay et al., 1958). Выраженность подобных изменений происходит под воздействием эндотоксинемии и специфической монорецепторной антигенемии (Р.М. Хаитов с соавт., 1982; А.Г. Валиев, 1993).

Одновременно развивается ДВС-синдром - следствие воздействия эндотоксина на свертывающую систему крови при тяжелом и осложненном течении сальмонеллеза (С.Г. Пак с соавт., 1988; В.И. Покровский с соавт., 1989; R.J. Elin, 1976; W.R. Bell, 1980).

В настоящее время выявлены признаки воздействия эндотоксина на все механизмы регуляции гомеостаза (И.В. Иванов, 1987). Предполагается повреждающее действие эндотоксина на клетки отдельных органов и систем организма , в том числе на клетки крови (лейкоциты, тромбоциты, эритроциты), стимулирующее и тормозящее его действие на соответствующие рецепторы клеточных мембран (Ю.О. Каган, 1988; D.M. Mannel et al., 1980).

Эндотоксин реализует свою патогенность в виде токсикога только в тех случаях, когда заболеванию предшествует сенсibilизация О-антигеном и его рецепторами организма ребенка (А.В. Папаян с соавт., 1984; А. Г.. Valiev et al., 1994).

При этом основным патогенным фактором на фоне сенсibilизированного организма являются иммуноциркулирующие комплексы, повреждающие сосудистую стенку, клеточные мембраны, вызывающие ДВС-синдром (З.С. Баркаган, 1988; Р.А. Рашидова, 1989; М.А.Гулямова, 1990). Патоморфологические изменения при

сальмонеллезе у детей характеризуются переваскулярным отеком, сосудистым стазом, тромбозами, кровоизлияниями, дистрофическими изменениями внутренних органов (Л.А. Гульман, 1980; Ю.Я. Тендетник, 1980; Л.В. Папаян с соавт., 1984; М.Ф. Коршунов, 1988; А.М. Земсков, 1988; П.А. Годованный и соавт., 1985).

В клинических условиях интоксикация и гиповолемия у больных сальмонеллезом наблюдаются одновременно, что не позволяет судить о конкретной роли каждого из этих факторов в развитии нарушений гемостаза (В.Д. Шестакова с соавт., 1986; С.Г. Пак с соавт., 1988; Р.А. Рашидова с соавт., 1989; А. Brunelli et al, 1985; S. Benhamer et al, 1988).

Определенное значение в повреждении эндотелия, кроме прямого действия эндотоксина на клетки, имеет система комплемента, установлено, что в ранние сроки после введения эндотоксина повреждаются тромбоциты и полиморфноядерные лейкоциты (О.Г. McKay et al., 1958, 1976). Под влиянием эндотоксинемии в тромбоцитах образуются тромбоксаны (С.Г. Пак с соавт., 1988). Тромбоксан является основным медиатором местного спазма сосудов, способствующий образованию тромбов (К.М. Лакин с соавт., 1982; R.H. Goldstein et al., 1980). Сальмонеллезный эндотоксин оказывает непосредственное действие и на клетки крови (С.Т. Нормоеше, 1979; R. Pichiniems et al, 1990) С помощью электронномикроскопического исследования обнаружено прилипание к тромбоцитам частиц эндотоксина (липополисахарида), приготовленного по методу Буавена и введенного экспериментальному животному. При этом наблюдалось разрушение цитолеммы тромбоцитов под действием лизосомальных ферментов. В этом феномене определенную роль играет система комплемента, так как удаление ее компонентов приводило к торможению прилипания частиц липополисахарида к тромбоцитам и дегрануляции последних (G. E. Namer et al, 1990). По данным этих авторов установлено, что следствием воздействия эндотоксина на тромбоциты является их агрегация и запуск реакции высвобождения физиологически активных веществ, депонированных в гранулах тромбоцитов. Вначале, в стадии индукции, из мембраны тромбоцита высвобождается Ca^{+2} который в стадии трансмиссии проникает внутрь клетки. Одновременно уменьшается активность аденилатциклазы и снижается

содержание циклического аденозинмонофосфата (Н.Д. Ющук, 1980).
Заключительная фаза реакции высвобождения - секреция - состоит из выхода серотонина, АДФ и Ca^{+2} из плотных телец тромбоцитов.

Полагают, что эндотоксин может действовать и непосредственно на фибрин-мономер, приводя к образованию микротромбов. Причем это действие эндотоксина не ингибируется гепарином (В.П. Балуда, 1979).

Таким образом, при воздействии сальмонеллезного эндотоксина происходит глубокая перестройка гомеостаза, направленного как на элиминацию чужеродного антигена, так и на защиту органов и тканей от повреждения, которое может быть следствием ДВС-синдрома (С.Г. Пак с соавт., 1988; Е.А. Вашев, 1989).

Большое внимание уделяется в настоящее время изучению патогенетической роли циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) при различных инфекционных заболеваниях (О.Ф. Белая с соавт., 1989).

Имеется небольшое число работ, посвященных изучению частоты и динамики выявления ЦИК при бактериальных кишечных инфекциях (Н.В. Ванеева с соавт., 1978; А.Г. Валиев, 1993).

Наиболее существенным патоморфологическим субстратом реологических нарушений, определяющих состояние кровотока на уровне мелких сосудов, является внутрисосудистая агрегация форменных элементов крови (Ф.А.Рашидов, 1995). В литературе описаны многочисленные и тяжелые последствия этого феномена как в клинике, так и в эксперименте - гипоксия тканей и повреждение жизненно важных органов, развитие так называемой «анемии повреждения», депонирование и секвестрация в русле микроциркуляции (И.В.Рубцов и соавт., 1983).

В последние годы многие исследователи в развитии реологических нарушений и, в частности, в возникновении феномена агрегации форменных элементов крови, придают большое значение электрокинетическим эффектам - состоянию электронегативности эритроцитов (С.Г.Худойдодова, 1997).

Внеклеточные сигналы в форме первичных посредников - гормонов, нейромедиаторов и других биологически активных веществ - при достижении клеток-мишеней вызывают образование вторичных посредников внутри клетки

- циклических нуклеотидов (ЦН) - аденозин- 3',5'- монофосфата (цАМФ) и гуанозин-3',5'-монофосфата (цГМФ) (Н.Д. Ющук с соавт., 1979).

Роль ЦН как универсальных регуляторов функций клетки известна давно (П.М.Сидаков с соавт., 1979). Увеличение или уменьшение концентрации циклических нуклеотидов в клетке приводит к различным изменениям ее метаболизма в зависимости от типа клетки и ее состояния в данный момент (Н.Д. Ющук с соавт., 1979).

Основным механизмом реализации их регуляторной функции является фосфорилирование белка, т.е. перенос остатков фосфорной кислоты на аминокислоты в цепи (С.Г. Пак с соавт., 1988; А.Г. Фролов, 1980).

Универсальность компонентов нуклеиновых кислот и белков, их структуры и принципов функционирования явилась той основой, на которой возникла концепция универсальных регуляторов.

Активация аденилатциклазы происходит под действием катехоламинов, адренкортикотропного гормона, глюкагона, вазопрессина, простагландинов E₁ и E₂. Гуанилатциклаза активируется ацетилхолином,

инсулином, эстрогенами. Фармакологическое действие многих лекарств связано либо с ингибированием (кофеин, теofilлин, папаверин), либо со стимуляцией (левамизол) фосфодиэстеразы (Ю.С. Цека, 1988; А.И. Боровицкая с соавт., 1988).

Таким образом, система ЦН является важнейшим звеном регуляции функций клеток, в том числе и лимфоцитов. Согласно современным представлениям адекватный иммунный ответ возможен лишь при условии согласованного взаимодействия различных субпопуляций Т-клеток, клеток В-ряда и клеток макрофагального ряда (В.В. Фомин с соавт., 1987). Предполагают, что функциональная настройка этих клеток осуществляется сигналами, выделяемыми взаимодействующими в процессе иммунного ответа клетками. Доказано, что действие на клетки таких регуляторов межклеточного взаимодействия, как тимозин, интерферон, интерлейкины, катехоламины, простагландины опосредуются через систему ЦН (Р.Д. Элин, 1982; В.А. Малолв с соавт., 1983; А.И. Дубовцев, 1987).

В последние годы большое внимание уделяется изучению роли ЦН в формировании физиологических и патологических процессов. Установлено, что функциональная взаимосвязь в клетке между цАМФ и цГМФ сводится к стимулирующим и тормозящим контролирующим взаимодействиям (К.В. Бунин, 1981).

Так, в эксперименте установлено, что повышение внутриклеточной концентрации цАМФ угнетает функцию иммунных Т-киллеров, естественных и антителозависимых киллеров, а также клеток-супрессоров, а цГМФ снимает это ингибирование, но сам, как правило, не влияет ни активность этих клеток. Функциональная активность Т-хелперов зависит от взаимодействия с различными медиаторами иммунного ответа, продукция которых определяется концентрацией ЦН (Н.Д. Ющук с соавт., 1979).

В эксперименте также установлено, что в лимфоцитах, стимулированных митогеном, цГМФ в регуляции пролиферации клеток выполняет роль противоположную цАМФ.

Очевидно, что цАМФ вместе с Ca^{2+} может быть сигналом к пролиферации клеток, который реализуется через активацию цГМФ- протеинкиназы. цГМФ может увеличивать синтез белка в лимфоцитах (С.Г Пак и соавт., 1988).

Важная роль циклическим нуклеотидам отводится в процессах фагоцитоза, воспаления и иммуногенеза. ц-АМФ стимулирует миграцию макрофагов и подвижность полиморфно-ядерных лейкоцитов, вызывает освобождение лизосомальных ферментов из фагоцитов. При этом содержание цАМФ в лейкоцитах быстро увеличивается. Содержание цАМФ в фагоцитирующих макрофагах повышается и более выражено при фагоцитозе живых микробов (А.Г. Фролов, Н.Д Ющук, 1980).

Антитела способствуют повышению внутриклеточного уровня цАМФ, функционирование клеток - предшественников антителообразования определяется соотношением цАМФ - цГМФ (Н.Н. Войтенок, 1982).

Воздействие одного из циклических нуклеотидов может проявляться при повышении его внутриклеточной концентрации или при изменении состава клеточной среды, в результате чего тот или иной регулятор может действовать

эффективно. Не исключено, что антагонистические отношения ЦН проявляются в сложных системах, когда для регуляции клеточной функции требуется разновременная модификация многих белков, осуществляемая согласованным действием попеременно активируемых цАМФ- и цГМФ-зависимых протеинкиназ.

Так, высокие концентрации цГМФ, путем подавления циклической нуклеотидфосфордиэстеразы или стимуляции цАМФ-зависимой протеинкиназы, могут давать такой же эффект, как и цАМФ. С другой стороны, более низкие концентрации цГМФ могут не дать никакого эффекта, т.к. они быстро разрушаются соответствующими фосфордиэстеразами (С.Г. Пак с соавт., 1988).

Проблема лечения сальмонеллезов у детей является наиболее дискуссионной и требует дальнейшей разработки (Д.И. Махмудова, 1983, И.Б. Мухамедов, 1990,1992; О.С. Махмудов, М.Н. Ахмедов, 1991, А.А. Абидов с соавт., 1997; Г.А. Ибадова, 1997)

Это обусловлено недостаточной эффективностью применяемых в настоящее время методов этиопатогенетической терапии, провоцированием пролонгированного дисбаланса иммунной системы , микробиоценоза желудочно-кишечного тракта и другими причинами, способствующими дестабилизации мембран клеток органов и тканей, что определяет высокую частоту негладкого течения и неблагоприятных исходов (Э.А. Кошуба, 1986; В.В. Фомин с соавт., З.О. Карьев, 1978; Е.П. Шувалова, 1980; М.А. Туманян, 1987; Д. И. Махмудова, 1993;Г. А. Ибадова, 1998). Нивелировать негладкое течение, оптимизировать исходы можно применением адекватной терапии, разработанной на основе патогенетических механизмов формирования болезни (К. В. Бунин, 1978; В. И. Покровский с соавт., 1983; А.И. Николаев, 1984;; N. Alam et al.,1989;Г.А. Ибадова, 1997).

В этой связи нам импонирует мнение А.М. Земскова с соавт. (1988), что будущее медицины и биологии, вероятно, будет принадлежать модуляторам физиологических реакций вообще, которые должны дополнять этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию, а взгляды на болезнь, как диалектическое взаимоотношение причины, организма и среды следует расширить за счет эндогенных фазовых факторов, составляющих внутреннее звено

противоречий, лежащих в основе ряда инфекций и иных патологических процессов (В.И. Бычкова с соавт, 1981).

Касаясь вопросов этиотропной терапии сальмонеллеза, следует отметить что большинство исследователей единодушны в вопросе отказа от антибактериальной терапии у взрослых больных с гастроинтестинальной формой (В.И. Покровский с соавт., 1981). У педиатров нет однозначного решения данного вопроса: с одной стороны, высокая, обратнопропорциональная возрасту частота тяжелых форм, генерализации инфекции, сальмонеллезного нозопаразитизма с длительным бактериовыделением, с другой, наличие большого фактического материала о неблагоприятном влиянии применения антибактериальной терапии в результате полирезистентности возбудителя, подавлением иммунной системы и нарушений биоценоза кишечника(А. И. Грекова, В.П. Тимина, ,988). В связи с этим для педиатров не приемлемы крайние меры - широкое «шаблонное» применение антибиотиков и в противоположность этому - полный отказ от них (В.И. Бычкова с соавт., 1981; Н.М. Грачева с соавт., 1985; К.В. Лаврова с соавт., 1985; Н.И. Воротынцева с соавт., 1988; А.И. Грекова с соавт., 1988; И.В. Лукашук с соавт., 1989, С.В. Кузнецов, 1984; Ф.А. Туманов, 1985; Л.Н. Милютин, 1990; Г.В. Мельник, 1989).

Проведены и продолжают проводиться исследования эффективности антимикробной терапии при сальмонеллезе в зависимости от клинических форм, тяжести течения и свойств возбудителя (Ф.А. Туманов, 1985; А.А. Новокшонова с соавт., 1988; Г.В. Мельник, 1989; А.И. Грекова, 1988; Е.И. Титова, 1983; G. Nyerges et al., 1981; T. Landervirta, 1989; V. Barnas et al., 1990; R.P. Fule et al., 1988; T. Butter et al., 1990; V. Sveningson et al., 1990; C.E. Cherubin et al., 1990). Однако решение

вопроса, на наш взгляд, заключается в выработке объективных критериев

обоснования дифференцированного применения антибиотиков с учетом не только свойств возбудителя, но и индивидуальных особенностей, иммунореактивности больного ребенка, что возможно при использовании с прогностической целью комплексной оценки фенотипа клеток иммунной системы и их функциональной активности (Ibadova, Sh. Shavakhabov, 1997). При этом большие затруднения возникают в связи с гетерогенностью величин показателей иммунного

статуса, отражающих возрастные и индивидуальные особенности, различия клинических вариантов заболевания (А.А. Новокшонова с соавт., 1988).

С оценкой иммунологического статуса тесно связана иммунокоррекция, которая может проводиться только с учетом ее результатов. Модуляция иммунологического статуса под влиянием лечения является подтверждением эффективности последнего (Д.К Новиков, 1986; М.А. Туманян, 1987; А.М. Земсков, 1988; Д.И. Махмудова, 1993; Л.Я. Османова с соавт.,1989). Ряд исследователей считают обоснованным использование в лечении тяжелых форм сальмонеллеза у детей, наряду с антибактериальной терапией, иммунокорректирующих препаратов иммунозаместительного (И. А. Верещагин с соавт., 1987) и иммуномодулирующего действия (Ю.С. Цека, 1988; А.И. Боровицкая с соавт.,1989; М. А. Гулямова с соавт.,1988; И.И. Дищук с соавт.,1989).

С целью иммуномодуляции использованы различные вещества липополисахаридной, полисахаридной природы, нуклеиновые кислоты, нейтральные синтетические липиды, т.е. вещества, способные стимулировать противоинфекционный иммунитет и неспецифическую резистентность (А.И. Боровицкая с соавт, 1988). Безусловно, оптимальным в этом плане было бы использование синтетических и полусинтетических вакцин, обладающих высокой иммуногенностью (Р.В. Петров, 1976), но их создание, а также вопросы фенотипической коррекции иммунного ответа на антигены *S. typhimurium* у иммунологически низкореагирующих особей находятся в стадии экспериментальных разработок (Р.И. Хайтов с соавт, 1981; М.С.Озерная, 1990; Т. Hackett, 1990).

Другим направлением исследований является использование препаратов гуморальных факторов тимуса (типовтин. тимозин, тималин) и костного мозга - миелопид (Л.Я. Османова с соавт., 1989). Препараты тимуса обуславливают дифференцировку предшественников Т-клеток в иммунокомпетентные Т-лимфоциты, усиливают экспрессию маркеров и тимусзависимую функцию Т-клеток (А.И. Боровицкая с соавт., 1988., 1988; Д.К. Новиков, 1986).

Наряду с препаратами тимуса для стимуляции иммуногенеза использованы левамизол (П. М. Козюк, 1981; М. А. Гулямова с соавт., 1988; Ю.П. Федянин с соавт., 1988) элеутерококки (И. О. верещагин с соавт., 1983), лизоцим и прополис (Л.В. Дерябина с соавт, 1988), продигитозан (А.И. Боровицкая с соавт., 1988), заманиха и китайский лимонник (И.А. Верещагин с соавт., 1987. Л.В. Тихоновой с соавт. (1987,1988) при лечении детей с острыми кишечными инфекциями , в том числе с сальмонеллезом , установлен иммунокорректирующий эффект индометацина. Дис- и гипогаммаглобулинемия, имеющая место при сальмонеллезе у детей раннего возраста, послужили основанием для рекомендаций по внутримышечному (С.В. Кузнецов, 1984) и внутривенному (А.И. Верещагин с соавт., 1989) введению гаммаглобулина. Широко распространенное назначение неспецифического гаммаглобулина детям с затянувшимся течением и дистрофическими нарушениями не дает желаемого эффекта, вследствие того, что это превентивная не направленная заместительная иммунотерапия оправдана лишь у больных с установленной, или предполагаемой первичной, или вторичной гипоиммуноглобулинемией, с уровнем ниже 300 мг%.

Перспективными и неисследованными методами являются использование иммунокорректирующего воздействия препаратов антиоксидантного и мембраностабилизирующего действия при сальмонеллезе у детей (И.А. Горбачева, 1987).

Установлено, что витамин Е, обладающий мощным антиоксидантным свойством, связан с резистентностью к инфекциям (И.А. Горбачева, 1987; И.Б.Мухамедов с соавт., 1990), оказывает стимулирующее воздействие на фагоциты и макрофаги (А.И. Николаев с соавт., 1984; И.А. Горбачева, 1987), антигенспецифические и неспецифические супрессоры, способствуют восстановлению липидного обмена (А. А. Гульман с соавт., 1988; О Ш. Исматуллаев 1991).

Деструкция клеточных мембран, в результате нарушения процессов перекисного окисления липидов, по-видимому, является одной из причин слабой реакции иммунокомпетентных клеток на воздействие модуляторов (Л.А. Гульман с соавт., 1988; И.Б.Мухаммедов и соавт., 1990). Таким образом, анализ литературных данных

показывает значение липополисахарида (эндотоксина) сальмонелл в патогенезе сальмонеллезной инфекции у детей раннего возраста. Эндотоксин сальмонелл вызывает активацию циклических нуклеотидов и простагландинов, активацию перекисного окисления липидов и вызывает дисбаланс ионов натрия и калия. С целью нормализации вышеуказанных патологических процессов необходима коррекция индометацином.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико лабораторные исследования проводились в течение 1994-1997 гг. на базе инфекционной больницы Гиждуванского района (гл. врач Хамраев Б. С.) и на базе клиники НИИЭМИЗ МЗ Республики Узбекистан (директор, доктор медицинских наук, профессор М.М.Хакимов).

Под нашим наблюдением находилось 98 детей с гастроинтестинальной формой сальмонеллеза в возрасте от 1 месяца до 2-х лет. Диагноз у всех больных был подтвержден бактериологически – выделением копрокультуры *Salmonella typhimurium*. Среди больных было 43 девочки (43,9%) и 55 мальчиков (56,1%).

При оценке тяжести течения болезни у обследованных больных мы руководствовались следующими критериями: остротой развития болезни, выраженностью токсикоза и эксикоза, высотой и продолжительностью температурной реакции, выраженностью и продолжительностью кишечных расстройств, наличием геморрагического синдрома, вовлечением в патологический процесс сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, показателями копрограммы. На основе совокупности этих критериев у 20 детей (20,4%) течение болезни было расценено как легкое, у 46 (46,9%) - как среднетяжелое и у 32 (32,7%) - как тяжелое.

В наших исследованиях изучена эффективность индометацина в комплексном лечении сальмонеллеза у детей раннего возраста с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания. Все больные дети были подразделены на 2 группы: I группа - дети больные сальмонеллезом с тяжелым и среднетяжелым течением, получившие этиотропную и патогенетическую терапию (38 больных детей). II группа - дети, больные сальмонеллезом с тяжелым и среднетяжелым течением, получившие этиотропную и патогенетическую терапию в сочетании с препаратом индометацин (35 больных детей)

По количеству больных детей, возрасту и полу, а также по клиническим проявлениям обе группы сопоставимы. Этиотропная терапия включала в себя антибиотики широкого спектра действия, в зависимости от чувствительности микроорганизмов к применяемым антибиотикам в среднетерапевтических дозах, в

зависимости от возраста ребенка в расчете на килограмм веса больного, проводимая в течение 5-7 дней. Индометацин назначался в дозе 1 мг/кг массы тела ребенка внутрь через 8 часов 3 раза в сутки. Больные дети принимали препарат только в течение 24-36 часов. На курс лечения каждый больной ребенок получал не более 25-30 мг препарата. Особо тяжелым больным препарат вводили через зонд.

Критериями, на основании которых мы судили о терапевтической эффективности указанных методов лечения детей раннего возраста больных сальмонеллезом, явились продолжительность симптомов интоксикации (вялость, слабость, капризность, плохой аппетит, нарушение сна, беспокойство, плаксивость и др.), поражение желудочно-кишечного тракта (рвота, тошнота, частый жидкий стул, отсутствие аппетита, урчание живота, обложенность языка и др.).

Всем больным проводили в динамике заболевания общеклинические исследования (общий анализ крови, мочи, кала). Копрологические исследования позволили обнаружить в испражнениях наличие слизи, лейкоцитов, простейших, эритроцитов, эпителиальных клеток с целью оценки глубины поражения кишечника при сальмонеллезной инфекции у детей раннего возраста.

Определение специфических антигенов (АГ) и антител (АТ), а также ЦИК на мембране эритроцитов детей, больных сальмонеллезом, осуществляли по методике определения реакции гемагглютинации аутоэритроцитов (РГАЭ), предложенной А.Г. Валиевым (1993).

Специфические АТ в сыворотке крови определяли по общепринятой методике в микрометоде, применяя эритроцитарный антигенный диагностикум сальмонелл группы В.

Для определения содержания циклических нуклеотидов в плазме крови образцы подготавливали следующим образом: кровь, взятую из локтевой вены, собирали в охлажденную пробирку, содержащую 1% от объема крови 0,5 М ЭДТА рН 7,4 и перемешивали. После осаждения форменных элементов центрифугированием при 2000 об/мин в течение 15 мин. к 1 мл плазмы добавляли 3 мл этилового спирта. Денатурированные белки плазмы осаждали центрифугированием при 2000 об/мин в течение 15 мин., осадок промывали 2 мл спирта и центрифугировали при тех же условиях. Объединенную надосадочную жидкость упаривали на Vartex Evaporator

(USA). Концентрацию цАМФ и цГМФ определяли с использованием наборов фирмы Amersham (UK) радиоиммунным методом. Счет образцов проводили на счетчике Mark. Содержание ЦН в сыворотке крови проводили в диагностическом центре «Маджик» при Институте онкологии и радиологии АН РУз.

Определение содержания Na^+ и K^+ в эритроцитах больных сальмонеллезом проводили фотокалориметрически с использованием диагностических наборов «Microastrip».

Определение малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах проводили, используя метод определения перекисей в тесте с барбитуровой кислотой (Л.И. Андреева с соавт., 1989).

Определение диеновых конъюгатов (ДК) на мембране эритроцитов проводили по методу (В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкормилова, 1983).

Результаты всех исследований подвергнуты статистической обработке с использованием методических приемов и критериев, описанных И.П. Ашмариним, А.А. Воробьевым (1962).

Корреляционный анализ проведен на персональном компьютере IBM, с использованием стандартной программы для обработки полученных результатов «Статграф».

ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ ФОРМОЙ САЛЬМОНЕЛЛЕЗА, ВЫЗВАННОГО SALMONELLA TYPHIMURIUM

Под наблюдением находились 98 детей в возрасте от 1 месяца до 2-х лет с гастроинтестинальной формой сальмонеллеза. Диагноз у всех 98 больных был подтвержден бактериологически - выделением копрокультуры *Salmonella typhimurium*.

Среди больных было 43 девочки (43,9%) и 55 мальчиков (56,1%). В клинику больные поступали в следующие сроки от начала болезни: в первые 2 дня - 21 ребенок (21,43%), на 3-5 дни - 33 (33,67%), на 6-8 дни - 24 (24,49%), на 9-10 дни - 10 (10,20%) и позже этого срока - 10 (10,20%). На стационарное лечение дети поступали с диагнозом «Острая кишечная инфекция» (3 ребенка - 64,29%), реже - «Дизентерия» (19 детей - 19,39%), «Сальмонеллез» (10 детей - 10,20%) и острый гастроэнтерит (6 детей - 6,12%).

При оценке тяжести течения болезни у обследованных больных мы руководствовались следующими критериями: остротой развития болезни, выраженностью токсикоза и эксикоза, высотой и продолжительностью температурной реакции, выраженностью и продолжительностью желудочно-кишечных расстройств, наличием геморрагического синдрома, вовлечением в патологический процесс сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, показателями копрограммы. На основе совокупности этих критериев у 20 детей (20,4%) течение болезни было расценено как легкое, у 46 (46,9%)-как среднетяжелое и у 32 (32,7%) - как тяжелое.

У 37 больных (37,76 %) болезнь протекала по типу гастроэнтероколита, у 26 (26,53%) - по типу энтероколита, у 19 (19,39%) - по типу гастроэнтерита, у 12 (12,24%) - по типу энтерита, у 3 (3,06%) - по типу колита и 1 больного (1,02%) был сальмонеллезный гастрит.

Тяжесть течения гастроинтестинальной формы сальмонеллеза находилась в отчетливой зависимости от клинических вариантов. Так, гастроэнтероколит у большинства больных имел тяжелое, несколько реже среднетяжелое течение и только у 1 больного протекал в легкой форме, гастроэнтерит и энтероколит имели

преимущественно среднетяжелое течение, а энтерит и колит - в большинстве случаев протекали легко (Таблица 1).

Таблица 1

Тяжесть течения гастроинтестинальной формы сальмонеллеза при различных его клинических вариантах

	Клинические варианты	Число больных							
		Всего		В том числе с течением болезни					
				Тяжелым		среднетяжелым		Легким	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1	Гастро-энтероколит	37	37,7	20	62,5	16	34,8	1	5,0
2	Гастроэнтерит	19	19,4	4	12,5	9	18,6	6	30,0
3	Энтероколит	26	26,5	6	18,8	16	34,8	4	20,0
4	Энтерит	12	12,2	2	6,2	4	8,7	6	30,0
5	Колит	3	3,1	-	-	-	-	3	15,0
6	Гастрит	1	1	-	-	1	2,2	-	-
	ВСЕГО	98	100	32	100	46	100	20	100

При оценке тяжести болезни у обследованных нами больных мы проанализировали зависимость ее от преморбидного фона и наличия сопутствующих заболеваний. Анализ показал, что неблагоприятный преморбидный фон (наличие в анамнезе рахита, гипотрофии, анемии) способствовал утяжелению течения сальмонеллеза у обследованных нами детей (Таблица 2). Так, у больных с тяжелым течением болезни достоверно чаще, чем у больных с легким течением сальмонеллеза отмечались в анамнезе рахит, гипотрофия и анемия.

Отягощающее влияние неблагоприятного преморбидного фона на клиническое течение болезни подтверждается и тем, что у детей с легким течением сальмонеллеза гипотрофия ни в одном случае не достигала III степени, тогда как среди больных с течением заболевания средней тяжести III степень гипотрофии отмечена у 13, а среди больных с тяжелым течением - у 19.

Учитывая указанную связь тяжести болезни у обследованных нами детей с наличием и выраженностью гипотрофии, мы проследили возможность такой взаимосвязи с характером питания детей. Из 98 больных 33 ко времени заболевания находились на грудном вскармливании, 36 - на смешанном и 29 - на искусственном вскармливании. Сопоставление тяжести болезни в этих группах больных (Таблица 3) показало, что если среди детей, находящихся на грудном вскармливании, в 1/3 случаев течение болезни было легким и только менее чем у 20% больных - тяжелым, то среди детей, получавших искусственное вскармливание, оно напротив, более чем в половине случаев было тяжелым у только у 2-х из 29 детей - легким (различия Достоверны $P < 0,01$). Следовательно, характер вскармливания влияет на тяжесть течения у обследованных детей гастроинтестинальной формы сальмонеллеза.

Таблица 2

Влияние неблагоприятного преморбидного фона на тяжесть болезни
у обследованных детей

	Течение болезни	Число обследованных	Число больных с предшествующими заболеваниями					
			Рахит		Гипотрофия		Анемия	
			абс.	% (M±m)	абс.	%	абс.	%
1.	Легкое	20	6	30,0±8.4	8	40,0±11,0	9	45,0±4,9
2.	Среднетяжелое	46	21	45.6±7.3	27	58.7±7.3	33	6.2±3.6
3.	Тяжелое	32	18	56.2±8.8	29	90.6±5.2	32	28.1±7.4
	ВСЕГО	98	45	45.9±5.0	64	65.3±1.5	74	75.5.±3,4

Дети, находящиеся на грудном вскармливании переносили болезнь в целом легче, чем находящиеся на смешанном и, особенно, на искусственном вскармливании.

У 64 детей (65,3%) имели место сопутствующие заболевания. Наиболее часто регистрировалась ОРВИ (у 41 детей - 45,9%) , почти вдвое реже - пневмония (у 23 - 23,6%). Наличие сопутствующих заболеваний, особенно пневмонии, также отягощало течение сальмонеллеза. Так, при легком течении гастроинтестинальной формы сальмонеллеза пневмонии не было ни у одного ребенка, а ОРВИ зарегистрирована только у 10 из 20 детей (50,00 ± 11,18%). При среднетяжелом течении сопутствующие заболевания наблюдались уже чаще – у 28 из 46 детей (60,87± 7,20%), в том числе у 9 (19,56 + 5,87%) – пневмония и у 19(41,30+7,26%)- ОРВИ.

Таблица 3

Тяжесть течения гастроинтестинальной формы сальмонеллеза у детей
с различным характером вскармливания

	Характер вскармливания	Число больных						
		Всего	в том числе с течением болезни					
			Легким		Среднетяжелым		Тяжелым	
			абс.	% (M±m)	абс.	% (M±m)	абс.	% (M±m)
1.	Грудное	33	11	33.3±8.2	16	48.5±8.7	6	18.1±6.7
2.	Смешанное	36	7	19.4±6.6	19	52.8±8.32	10	27.8±7.4
3.	Искусственное	29	2	6.9±4.7	11	37.9±9.0	16	55.1±9.2

Но наибольшая частота сопутствующих заболеваний отмечена у детей с тяжелым течением сальмонеллеза - у 26 из 32 детей ($81,25 \pm 6,90\%$), в том числе у 14 ($43,75 \pm 8,77\%$) - пневмония, у 12 ($37,50 \pm 8,56\%$) - ОРВИ

(различия в частоте сопутствующих заболеваний у детей с легким и тяжелым течением сальмонеллеза достоверны - $0,005 < P < 0,01$).

В целом, несмотря на значительное многообразие клинических проявлений, клиническая картина гастроинтестинальной формы сальмонеллеза у обследованных больных складывалась из симптомов поражения желудочно-кишечного тракта, нарастающих явлений общей интоксикации и лихорадки.

Начальный период болезни характеризовался симптомами токсикоза с эксикозом.

Болезнь, как правило, начиналась остро с повышения температуры тела и появления частого жидкого стула, обычно темно-зеленого цвета, со слизью и нередко комочками непереваренной пищи. Примерно у 1/4 больных появлялась рвота, которая у большинства была одно- или двукратной, либо срыгивание.

Дисфункция желудочно-кишечного тракта сопровождалась вздутием живота, снижением аппетита, обложенностью языка. Дети становились беспокойными, кожные покровы у них были бледными, иногда с цианотичным оттенком и «мраморностью». В дальнейшем кишечные явления (учащение стула, появление в кале большого количества слизи, а иногда крови) нарастали и достигали максимума к 4-7 дням болезни.

Учитывая выраженный полиморфизм клинических проявлений, мы попытались свести их в таблицу, отразив как частоту, так и выраженность отдельных симптомов (Таблица 4).

Как это следует из таблицы 4, наиболее частыми симптомами болезни были учащение стула, обложенность языка и изменение копроцитограммы. Далее по частоте следовали вялость, адинамия, боли в животе и лихорадка. Почти у всех детей отмечалось приглушение тонов сердца и у подавляющего большинства - жесткое дыхание при аускультации. У всех детей стул учащался и терял оформленный характер. У 2/3 больных он был жидким и менее чем у 1/3 - кашицеобразным. Более чем у 75% детей аппетит был понижен, либо вообще отсутствовал, а у 2/3 детей отмечено снижение массы тела.

Клинические формы гастроинтестинальной формы сальмонеллеза у обследованных детей раннего возраста

Таблица 4

Симптомы болезни	Число больных с наличием симптома		
	Абс.	% (M±m)	
Лихорадка	77	78,57 ±4,14	
в том числе с максимальной температурой тела			
	до 38° С	42	42,86 ± 5,00
	до 39° С	26	26,53 ± 4,46
	до 40° С	7	7,14 ±2,60
	до 41°С	2	2,04 ± 1,43

Из них в течении:		
1-2 дней	34	34,69 ± 4,81
3-5 дней	17	17,35 ± 3,84
6-10 дней	15	15,31 ± 3,64
11 дней и более	11	11,22 ± 3,19
Приглушенность тонов сердца	81	82,65 ± 3,82
Тахикардия	56	57,14 ± 5,00
Брадикардия	6	6,12 ± 2,42
Жесткое дыхание	72	73,47 ± 4,46
Наличие сухих хрипов в легких	41	45,92 ± 5,03%
Наличие влажных хрипов в легких	23	23,47 ± 4,28
Понижение аппетита	74	75,51 ± 4,34
Отсутствие аппетита	9	9,18 ± 2,92
Снижение массы тела	64	65,31 ± 4,81
Вялость, адинамия	74	75,51 ± 4,34
Бледность кожных покровов	20	20,41 ± 4,07
Гиперемия кожных покровов	6	6,12 ± 2,42
Рвота или срыгивание		
В том числе:	22	22,45 ± 4,21
1-2 раза в сутки	15	15,31 ± 3,64
3-5 раз в сутки более 5 раз в сутки	7	7,12 ± 2,42
Учащение стула в том числе:	98	100,00 ± 0,00
жидкий стул	68	69,39 ± 4,66
кашицеобразный стул	30	30,61 ± 4,61
Из них кратностью		
3-5 раз в сутки	44	44,90 ± 5,02
6-12 раз в сутки	30	48,98 ± 5,05
13-20 раз в сутки	6	6,12 ± 2,42
Примесь слизи и зелени в кале	69	70,41 ± 4,61

Примесь крови в кале	10	10,20 ±3,06
Изменение копроцитограммы	98	100,00 ±0,00
Сухость языка	57	58,16 ±4,98
Обложенность языка	98	100,00 ±0,00
Боли в животе		
в том числе:		
разлитые	45	45,92 ± 5,03
локализованные в эпигастрии	10	10,20 ±3,06
локализованные вокруг пупка	10	10,20 ±3,06
локализованные в подвздошных областях	12	12,24 ±3,31
Вздутие живота	75	76,53 ± 4,28
Уплотнение и болезненность сигмовидной кишки	3	3,06 ± 1,74
Гиперимия ануса	88	89,80 ± 3,06
Поражение слизистой полости рта	26	26,53 ± 4,46
В том числе: молочница	17	17,53 ±3,84
Катаральный афтозный стоматит	9	9,18 ±2,92
Токсикоз	78	79,59 ±4,07
в том числе : I степени	30	30.82 ±3.96

I степени	32	32,78 ± 3,92
III степени	16	20.5 ±4.5
Эксикоз	32	41.0 ± 5.5
в том числе: I степени	6	7.69 ±4.7
II степени	20	62.5 ±8.5
III степени	6	7.69 ±4.7
Увеличение печени	22	22,45 ± 6,21
Увеличение селезенки	10	10,20 ±3,06
Нейтрофилез	38	38,78 ± 4,92
Лимфоцитоз	3	3,06 ± 1,74
Гипо- или анэозинофилия	55	56,02 ± 5,04

Токсикоз и эксикоз зарегистрированы более, чем у половины больных, что соответствует превалированию у них тяжелого и среднетяжелого течения болезни. Увеличение печени имело место у 22 больных (22,45 %), увеличение селезенки наблюдалось реже - у 10 больных (10,2%).

Наиболее характерным для копроцитограммы у больных было обнаружение лейкоцитов, эритроциты в кале встречались значительно реже, как правило в количестве, не превышающем 7-10 в поле зрения. Проявлением нарушения функционального состояния кишечника являлось наличие в кале непереваренных мышечных и растительных волокон, нейтрального жира и зерен крахмала. У 77 детей наблюдались боли в животе, о чем мы судили по появлению у них беспокойства и плача при дефекации, болезненной гримасы и плача при пальпации.

Как было указано выше, у 20 детей течение болезни расценено как легкое. У этих детей наблюдались слабовыраженные симптомы общей интоксикации в виде недомогания, понижения аппетита, повышения температуры тела до 37,2-37,4 градусов по Цельсию в течении 2-3 дней, одно-, реже двухкратной рвоты. Отмечались урчание в животе, жидкий стул до 3 - 5 раз в сутки желтовато-зеленого цвета, часто без патологических примесей. Интоксикация длилась не более 3-5 дней, течение болезни было доброкачественным.

У 6 из 20 детей с легким течением гастроинтестинальной формы сальмонеллеза болезнь протекала по типу гастроэнтерита, еще у 6 - по типу энтерита, у 4 - по типу энтероколита, у 3 - по типу колита. И только у 1 ребенка был гастроэнтероколит.

У 46 детей течение болезни было средней тяжести. Заболевание у них началось остро - с повышения температуры тела до 38-39 градусов по Цельсию. Интоксикация была более выраженной и продолжительнее, чем у детей с легким течением болезни. У больных этой группы рвота наблюдалась в 2,8 раза чаще, чем у больных с легким течением заболевания. Обычно она была одно- или двухкратной, но у 5 детей наблюдалась 3-5 раз в сутки.

Стул у всех детей был учащенным, причем у 1/3 его частота составляла 6-12 раз в сутки. У 2/3 больных стул был жидким, у остальных кашицеобразным. У 33 из 46 детей стул имел примесь слизи и зелени, еще у 5 - примесь крови. Наиболее часто заболевание протекало по типу гастроэнтероколита (16 больных) и энтероколита (16 больных). У 9 детей наблюдался гастроэнтерит, у 4 - энтерит и 1 ребенка заболевание протекало по типу гастрита.

У 28 детей со среднетяжелым течением сальмонеллеза зарегистрированы сопутствующие заболевания в виде ОРВИ (у 19) и пневмонии (у 9). Длительность интоксикации у больных со среднетяжелым течением болезни составляла в среднем 10-12 дней.

У 32 детей наблюдалось тяжелое течение гастроинтестинальной формы сальмонеллеза. Оно характеризовалось более продолжительной интоксикацией, длительной лихорадкой ремиттирующего типа с максимальной температурой тела до 39-41 градусов по Цельсию. Длительность лихорадки у детей с тяжелым течением гастроинтестинальной формы сальмонеллеза составляла в среднем 12-15 дней. Заболевание характеризовалось значительной выраженностью симптомов общей интоксикации и большей частотой стула, которая у 2/3 больных достигала 6-20 раз в сутки. Боли в животе и метеоризм наблюдались почти у всех больных (за исключением одного ребенка). Рвота у 2/3 больных была многократной, в том числе у 9 детей ее частота превышала 5 раз в сутки. У всех 32 больных наблюдался токсикоз I-III степени и эксикоз (у 6 - I-ой, у 20 - II, у 6-III степени).

Кардициркуляторные расстройства проявлялись общим цианозом, похолоданием конечностей, частым пульсом слабого наполнения и напряжения, артериальной гипотензией. У 4 больных (12,5%) заболевание осложнилось парезом кишечника.

Более чем у половины больных с тяжелым течением болезни она протекала по типу гастроэнтероколита, еще у 10 больных наблюдался гастроэнтерит и энтероколит (соответственно у 4 и 6 больных) и только у 2 - энтерит.

Сопутствующие заболевания имели место у 26 из 32 детей, в том числе у 12 - ОРВИ и у 14 – пневмония.

В целом можно отметить, что чем тяжелее протекала гастроинтестинальная форма сальмонеллеза, тем разнообразнее и выраженнее была ее клиническая симптоматика. Это наглядно видно из Таблицы 5, в которой приведены данные о частоте клинических симптомов в зависимости от тяжести течения болезни. Эти данные показывают, что подавляющее большинство симптомов при тяжелом течении болезни наблюдалось достоверно чаще, чем при среднетяжелом и тем более легком течении. В свою очередь значительная часть симптомов у больных со среднетяжелым течением болезни встречалась чаще, чем у больных, у которых сальмонеллез имел легкое течение.

Таблица 5

Частота клинических проявлений при гастроинтестинальной форме сальмонеллеза в зависимости от тяжести болезни

№ пп	Симптомы Болезни	Число больных с наличием симптома						P1	P2	P3
		Легкое		Среднетяжелое		тяжелое				
		Абс.	% (M±m)	абс.	% (M±m)	абс.	% (M±m)			
1.	Лихорадка	6	30.1±10.25	42	91.3±4.16	29	90.6±5.15	<0.001	<0.001	>0.5
	в том числе с максимальной температурой до	6	30,0±10.25	33	71.7±6.64	3	9.4±5.15	<0.001	<0.05	<0.01
	до 39 градусов	-	-	9	19.6±5.84	17	53.Ш.96	<0.001	<0.00	<0.01
	до 40 градусов	-	-	-	-	7	21.9±7.31	-		
	до 41 градуса	-	-	-	-	2	6.3±4.28	-		
2.	Приглушение тонов сердца	12	60,0±10.95	39	91.3±4.16	30	93.8±4.28	>0.05	<0.01	>0.2
3.	Тахикардия	4	20,0±8.92	25	54.4±7.34	27	84.4±6.42	<0.01	<0.00	<0.001
4.	Брадикардия	-	-	3	6.5±3.64	3	9.4±5.15	<0.05	<0.00	>0.5
5.	Жесткое дыхание	10	50,0±11.18	32	69.6±6.78	30	93.8±4.28	>0.2	<0.00	<0.01
6.	Сухие хрипы в легких	10	50,0±11.18	19	41.3±7.26	12	37.5±8.56	>0.5	>0.5	>0.5

7.	Влажные хрипы в легких	-	-	9	19.6±5.84	14	45.8±8.77	0.001	0.001	0.01
8.	Снижение Аппетита	12	60,0± 10.95	36	78.3±6.08	26	81.3±6.9	>0.2	>0.5	>0.5
9.	Отсутствие Аппетита	-	-	3	6.5±3.64	6	18.8±7.01			>0.1
10.	Снижение массы Тела	-	-	34	73.9±6.47	30	93.8±4.28			<0.02
11.	Вялость. А динамия	6	30,0 ±10.25	36	78.3±6.08	32	100	<0.001	<0.00	<0.00
12.	Бледность кожных	-	-	6	13.0±5.02	14	45.8±8.77			<0.01
13.	Гиперемия кожных	-	-	-	-	6	18.8±6.9			
14.	Рвота или Срыгивание	2	10,0±6.71	13	28.3±6.64	29	90.6±5.15	0,05	<0.05	<0.00
15.	Учащение стула в том числе: жидкий стул	9	45,0±11,12	30	65,2±7,02	29	90,6±5,15	>0,1	<0.00	<0.01
	кашицеобразный стул	11	55.0±11.12	16	34.7±7.02	3	9.4±5.15	>0.1	<0.00	<0.00

	из них с кратностью:									
	3-5 раз в сутки	16	80,0+8,94	16	34,8+7,02	12	37,5+8,56	<0,001	<0,001	>0,5
	6-12 раз в сутки	11	55,0+11,12	16	34,7+7,02	3	9,4+5,15	>0,1	<0,001	<0,001
	13-20 в сутки	-	-	3	6,5+3,64	3	9,4+5,15		0,05	0,5
16	Примесь слизи и зелени в кале	9	45,0+11,11	33	71,7+6,64	27	84,4+6,42	<0,05	<0,01	>0,1
17	Примесь крови в кале	-	-	5	10,9+4,59	5	15,6+6,42			0,5
18	Сухой язык	-	-	25	54,4+7,34	32	100,0	<0,001	<0,001	<0,001
19	Обложенный язык	20	100,0	56	100,0	32	100,0	-	-	-
20	Боли в животе	11	55,0+11,12	35	76,1+6,29	31	96,9+3,07	0,5	<0,001	<0,01
21	Вздутие живота	9	45,0+11,12	35	76,1+6,29	31	96,9+3,07	<0,02	<0,001	<0,01
22	Гиперемия ануса	10	50,0+11,18	46	100	32	100	<0,001	<0,001	--

Примечание: P1- достоверность с легкой формой

P2- Достоверность со среднетяжелой формой

P3- Достоверность со среднетяжелой и тяжелой формами

Приводим для иллюстрации выписки из истории болезни.

1. Ребенок Т.Ш. 9 месяцев, поступил в клинику 28.09. 1995 г. на 6-й день болезни с жалобами на слабость и учащение стула до 3-5 раз в сутки.

Заболевание началось с учащения стула до 5 раз в сутки и последующего развития общей слабости. В поликлинике, куда мать обратилась на следующий день, произведено копрологическое исследование - стул был кашицеобразным, при микроскопии обнаружены лейкоциты в количестве 15- 20 в поле зрения и посеве кала, из которого выделена культура *Salm. typhimurium*, что дало основание направить ребенка в стационар с диагнозом «Сальмонеллез».

При поступлении: общее состояние удовлетворительное, температура тела 37,1 градус по Цельсию. Кожа и видимые слизистые обычного цвета, сыпи нет. Сердце - тоны чистые, ясные; в легких - жесткое дыхание. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, не вздут. Сигмовидная кишка не пальпируется. Печень, селезенка не увеличены. Стул кашицеобразный, с небольшой примесью слизи.

Общий анализ крови:

эритроцитов- $3,5 \cdot 10^{12}$ /л, НЬ - 112 г/л, лейкоцитов $8,9 \cdot 10^9$ /л., эозинофилов - 1, сегментоядерн. нейтроф. - 45%, палочкоядер. нейтрофил - 2%, моноц. - 60 %, лимфоциты - 46%, СОЭ - 20 мм/час.

Анализ мочи - без особенностей. Анализ кала : кашицеобразный, коричневого цвета, слизь в незначительном количестве, лейкоцитов 20-25 в поле зрения, эритроцитов - 1 в поле зрения.

Получал лечение: гентамицин по 15 мг. 2 раза в сутки внутримышечно в течении 5 дней, витамины В₁ и В₆- 0,5 мл внутримышечно, глюконат кальция по 0,25 3 раза внутрь 5 дней.

На протяжении всего периода пребывания в клинике был сохранен ,температура тела нормализовалась на 2-ой день пребывания в клинике, стул нормализовался на 4-ый день. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии на 6 день пребывания с отрицательным результатом контрольного бактериологического исследования кала. Заключительный диагноз: Сальмонеллез (*Salm. typhimurium*) энтероколитической формы, легкое течение.

2. Ребенок К., 9 мес., поступил в клинику 10. 05. 1996 г. на 10-й день болезни с жалобами на общую слабость, тошноту, жидкий стул до 5-ти раз в сутки.

Заболевание началось со слабости, тошноты, появления однократной рвоты и учащения стула, который стал жидким с примесью слизи. К врачу мать обратилась лишь на 3-й день болезни. В поликлинике был произведен посев кала и на госпитализацию девочка была направлена с диагнозом «Сальмонеллез» только после получения результата бак. исследования - выделения копрокультуры *Salm. typhimurium*.

При поступлении: общее состояние удовлетворительное, температура тела 36,6 градусов по Цельсию. Ребенок средней упитанности. Кожные покровы и видимые слизистые обычного цвета, сыпи нет. Сердце - тоны приглушены. В легких везикулярное дыхание, легочной звук. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, активно участвует в акте дыхания. Печень и селезенка не увеличены. Сигмовидная кишка не прощупывается. Стул кашицеобразный, коричневого цвета с примесью слизи.

Ребенок активен, охотно вступает в контакт.

Анализ крови при поступлении: эритроцитов - 3,6 10^{11} /л, Hb - 110 г/л, ЦП - 0,9, лейкоцитов - 5,6 10^9 /л, эозинофилы - 3%, сегментоядерных нейтрофилов - 66%, лимфоцитов - 24%, моноцитов - 7%, СОЭ - 4 мм/ч.

Общий анализ кала кашицеобразный, коричневого цвета, слизь в большом количестве, лейкоциты и эритроциты - 6-8 в поле зрения.

Получал лечение: гентамицин по 12 мг 2 раза в сутки, внутримышечно в течении 5-ти дней, глюконат кальция по 0,2 г 3 раза внутрь - 5 дней, но-шпа по 0,02 г 3 раза внутрь - 5 дней. Регидрон 500,0 по 1 чайной ложке через каждые 5 минут в течении 6 дней, диетотерапия.

На протяжении всего пребывания в клинике температура тела оставалась нормальной, аппетит был удовлетворительным. Стул нормализовался на 6-й день лечения. Выписан в удовлетворительном состоянии после контрольного посева кала, который был отрицательным. Заключительный диагноз: Сальмонеллез (*Salm. typhimurium*), энтероколитическая форма, легкое течение.

3. Ребенок Н. 11 месяцев, поступила в клинику 27. 06. 1995 г. с жалобами на общую слабость, повышение температуры тела до 37,4 градусов по Цельсию, сонливость, понижение аппетита, боли в животе, частый жидкий стул до 5-6 раз в сутки.

Заболевание началось остро с появления жидкого частого стула, болей в животе, снижения аппетита и общей слабости. Указанные симптомы постепенно нарастали, но в поликлинику мать обратилась лишь на 9-й день болезни, откуда ребенок был направлен в клинику с диагнозом «Острая кишечная инфекция».

При поступлении: ребенок вялый, капризен. Температура тела - 37,7 градусов по Цельсию. Кожа и видимые слизистые обычного цвета. Сердце - тоны чистые, приглушены. В легких жесткое дыхание, рассеянные сухие хрипы. Язык суховат, обложен белым налетом. Живот мягкий, болезненный при пальпации в эпигастральной области. Печень и селезенка не увеличены. Стул жидкий, зеленовато-коричневого цвета, с примесью слизи. Мочеиспускание в норме.

Анализ крови при поступлении эритроцитов- $3,5 \cdot 10^9$ Нб – 110,0г/л ЦП - 0,9, лейкоцитов – $13,0 \cdot 10^9$, эозинофилов -3%, сегментоядерных нейтрофилов -55% , палочкоядерных нейтрофилов - 2%, лимфоцитов - 40%, СОЭ - 3 мм/ч.

Общий анализ кала - кашицеобразный, желто-зеленого цвета, слизь и лейкоциты в большом количестве.

Анализ мочи - без особенностей.

В посеве кала, взятом в день поступления, выделена копрокультура *Salm. typhimurium*.

Получала лечение: пенициллин 2500 ед. через 6 часов внутримышечно в течении 6 дней, полимиксин по 250 тыс. ед. через 6 часов внутримышечно в течении 4 дней, фуразолидон по 0,02 г 4 раза внутрь в течении 4 дней , витамин В₆ — 0,7 внутримышечно через день № 4, гемодез 100,0 мл. внутривенно капельно № 2, глюкоза 10,0% - 100,0 мл. внутривенно капельно № 10.

В результате проведенного лечения общее состояние улучшилось. На 8 день от начала лечения восстановился аппетит, на 9-й день лечения нормализовался стул. Температура тела нормализовалась на 6 день лечения. Выписана в удовлетворительном состоянии на 11 день болезни с нормальным стулом и отрицательным результатом бак. исследования кала.

Заключительный диагноз: Сальмонеллез (*Salm. typhimurium*), энтероколитическая форма, среднетяжелое течение.

4.Ребенок С. 10 месяцев, поступила в клинику 24.08.1995 г., на 6-й день болезни с жалобами на слабость, тошноту, частый жидкий стул. Заболевание началось с появления тошноты, двукратной рвоты, к которым присоединился жидкий стул с примесью слизи

и зелени. При обращении в поликлинику был произведен посев кала, из которого выделена копрокультура *Salm. typhimurium*, что и послужило основанием для направления ребенка в клинику.

Ребенок от 2-й беременности, родился с весом 2,700 г, со второго месяца находится на искусственном вскармливании.

При поступлении: несколько пониженного питания, кожные покровы и видимые слизистые обычного цвета, сыпи нет. Пульс 128 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения и напряжения. Сердце - тоны приглушены; в легких - везикулярное дыхание, хрипов нет. Живот мягкий, вздут, болезненный при пальпации вокруг пупка. Язык суховат, обложен белым налетом. Печень и селезенка не увеличены. Сигмовидная кишка не пальпируется. Стул жидкий, с примесью слизи и зелени.

Анализ крови при поступлении: эритроцитов - $3,5 \cdot 10^{12}$ /л, НЬ - 96,0 г/л, ЦП - 0,8, лейкоцитов - $8,9 \cdot 10^9$ /л, эозинофилов - нет, сегментоядерные нейтрофилы - 45%, палочкоядерные нейтрофилы - 1%, лимфоцитов - 47%, моноцитов - 7%, СОЭ - 30 мм/час.

Общий анализ кала : кашицеобразный, зеленого цвета, слизь в небольшом количестве, лейкоцитов - 12-15 в поле зрения.

Анализ мочи без патологии.

Получала лечение: кефзол 150 тыс.ед. 2 раза в сутки, внутримышечно в течении 10 дней, фуразолидон 0,02 г 4 раза внутрь в течении 5 дней, колибактерин 2 дозы 3 раза внутрь в течении 11 дней, регидрон 500,0 мл по 1 чайной ложке внутрь каждые 5 минут по схеме. В результате проведенного лечения на 11 день нормализовался стул, еще через 2 дня восстановился аппетит и исчезла слабость.

Выписана в удовлетворительном состоянии с нормальным стулом и отрицательным результатом бак. исследования кала.

Заключительный диагноз: Сальмонеллез (*Salm. typhimurium*), гастроэнтеритическая форма, течение средней тяжести.

5. Ребенок М-в Х, 8 месяцев, поступил в клинику 17.07. 1996 г. на 7-й день болезни с жалобами на общую слабость, повышение температуры тела до 38,6 градусов по Цельсию, ухудшение аппетита, боли в животе, частый - до 6 раз в сутки жидкий стул зеленого цвета, с примесью слизи, рвоту в первые 2 дня болезни.

Заболевание началось с возникновения слабости, сухого кашля, повышения температуры тела до 38 градусов по Цельсию. Был госпитализирован в детскую

больницу с диагнозом «Пневмония», однако на следующий день появился жидкий стул и из посева кала была выделена копрокультура *Salm. typhimurium*, в связи с чем был переведен в инфекционную клинику с диагнозом «Сальмонеллез».

При поступлении: Ребенок пониженного питания, тургор и эластичность кожи снижены. Кожные покровы на ощупь сухие, дряблые, сыпи нет. Сердце - тоны приглушены. Пульс - 128 ударов в минуту, среднего наполнения и напряжения. В легких на фоне жесткого дыхания масса сухих и влажных средне- и мелкопузырчатых хрипов. В зеве разлитая гиперемия. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот вздут, урчит, при пальпации болезнен в эпигастральной области, вокруг пупка и по ходу толстой кишки. Сигмовидная кишка уплотнена, при пальпации отмечается урчание. Анус гиперемирован. Печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги, селезенка пальпируется по краю реберной дуги. Стул жидкий, 4-6 раз в сутки, зеленого цвета с примесью слизи. Ребенок вялый, капризен, беспокоен.

Анализ крови: Эритроцитов $3,5 \cdot 10^{12}$ /л., НЬ-110 г/л, ЦП-0,9, лейкоциты- $4,0 \cdot 10^9$ /л эозинофилы -1%, сегментоядерные нейтрофилы - 54%, палочкоядерные нейтрофилы - 1%, лимфоциты - 38%, моноциты - 6%, СОЭ - 10 мм/ час.

Анализ мочи: белок - 0,033%, лейкоциты в осадке - 12 в поле зрения.

Анализ кала : жидкий, зеленый, слизь в незначительном количестве, лейкоциты - 4-5 в поле зрения.

В посеве кала, взятом в день поступления, повторно выделена *Salm. typhimurium*. Получил лечение: кефзол по 200 тыс. ед. 4 раза в течении 11 дней, преднизолон по схеме, всего 145 мг в течении 7 дней внутривенно, ампициллин по 250 тыс. 4 раза внутримышечно в течении 9 дней, кокарбоксилаза по 50 мг 2 раза внутривенно ежедневно в течении 7 дней, сульфокамфокаин 10% 0,5 внутримышечно ежедневно в течении 7 дней, полимиксин 200 тыс. 3 раза внутримышечно в течении 7 дней.

В результате проведенного лечения общее состояние улучшилось, хрипы в легких исчезли на 12 день, вялость и беспокойство - на 9 день лечения. К этому же сроку восстановился аппетит. Стул стал реже - 1-2 раза в сутки, но вплоть до дня выписки оставался кашицеобразным, без патологических примесей.

Выписан на 18 день пребывания в клинике.

Диагноз: Сальмонеллез (*Salm. typhimurium*), гастроэнтероколитическая форма, тяжелое течение. Сопутствующее заболевание: двухсторонняя мелкоочаговая бронхопневмония.

6.Ребенок А. 1 год 4 месяца, поступил 14.08.1996 г. на 4-й день болезни с жалобами на слабость, повышение температуры тела до 39,1 градусов по Цельсию. В этот же день дважды была рвота, затем появился жидкий стул с примесью слизи. К врачу мать обратилась лишь на 4-й день болезни и Ребенок был направлен в клинику с диагнозом «Острая кишечная инфекция».

Родился от 3-ей беременности, с 2-х месяцев находится на искусственном вскармливании.

При поступлении: понижение питания, лобные бугры выражены, редкий волосистой покров на затылке.

Кожные покровы сухие на ощупь, бледные. Пульс 124 удара в минуту, удовлетворительного наполнения и напряжения. Сердце - тоны приглушены. В легких масса сухих хрипов на фоне жесткого дыхания. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот мягкий, вздут, болезнен при пальпации в эпигастриальной области и вокруг пупка. Печень и селезенка не пальпируются. Сигмовидная кишка не прощупывается. Стул жидкий, желтый, с примесью слизи до 6 — 8 раз в сутки. Мочеиспускание в норме. Ребенок вялый, беспокоен, капризен.

Анализ крови при поступлении : эритроциты - $3,2 \cdot 10^{12}$ /л., НЬ - 92,8 г/л, ЦП - 0,8, лейкоциты - $7,3 \cdot 10^9$ /л., эозинофилы - 1%, сегментоядерные нейтрофилы - 50%, палочкоядерные нейтрофилы - 8%, лимфоциты - 33%, моноциты - 8% , СОЭ - 12 мм/час.

Анализ мочи: без особенностей.

Анализ кала: Жидкий, коричневый, слизь, лейкоциты - 12-16 в поле зрения.

Получал лечение: гентамицин по 20 мг 2 раза в течении 5 дней, преднизолон по убывающей схеме внутривенно в течении 3-х дней, всего 65 мг., фуразолидон по 0,02 г 4 раза в течении 8 дней, гидрокортизон по убывающей схеме в течении 3-х дней внутривенно, всего 250 мг, церукал 1,0 внутривенно № 3, витамин В₆ 1,0 мл внутримышечно через день № 4, раствор глюкозы 10% - 200,0 мл внутривенно капельно в течении 7 дней, гемодез по 120,0 мл внутривенно №4 капельно, раствор Рингера 100,0 мл внутривенно капельно №3, регидрон внутрь 1000,0 мл по 1 чайной ложке через каждые 5 минут по схеме.

В результате проведенного лечения общее состояние улучшилось. Стул нормализовался на 16-й день лечения, за день до этого нормализовалась температура тела. Аппетит с падением температуры восстановился. В легких к 16 дню лечения полностью исчезли хрипы и дыхание стало везикулярным. В эти же сроки ребенок стал активным, беспокойство исчезло.

Выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение в поликлинике с нормальным стулом, но с положительным результатов контрольного бак. исследования кала (выделена копрокультура *Salm. typhimurium*).

Заключительный диагноз: Сальмонеллез (*Salm. typhimurium*) гастроэнтеритическая форма, тяжелое течение. Сопутствующие заболевания: 2-х сторонняя бронхопневмония, рахит II степени, гипотрофия II степени, анемия.

ГЛАВА IV. ЦИКЛИЧЕСКИЕ НУКЛЕОТИДЫ У БОЛЬНЫХ ДЕТЕЙ САЛЬМОНЕЛЛЕЗОМ ТИФИМУРИУМ РАННЕГО ВОЗРАСТА.

Циклические нуклеотиды в сыворотке крови изучались у 98 детей раннего возраста больных сальмонеллезом тифимуриум. Среди обследованных детей у 20 (20,4%) заболевание протекало в легкой форме, у 46 (46,9%) - среднетяжелой форме и у 32 (32,7%) - тяжелой.

Изучено содержание аденозин-3,5-монофосфата (цАМФ) и гуанозин-3,5-монофосфата (цГМФ) в сыворотке крови в динамике заболевания: при поступлении детей в стационар, в период разгара заболевания, а также в период ранней реконвалесценции.

Содержание цАМФ и цГМФ в сыворотке крови у больных детей сальмонеллезом тифимуриум раннего возраста представлено в Таблице 6 .

Исследованиями установлено, что у здоровых детей в возрасте до 1 года концентрация цАМФ в сыворотке крови составляет $15,8 \pm 1,2$ нМоль/мл, а содержание цГМФ - $2,9 \pm 0,4$ нМоль/мл (Таблица 6).

При сальмонеллезе тифимуриум у детей раннего возраста уровень цАМФ в сыворотке крови независимо от тяжести болезни был значительно повышен (РОДИ), а содержание цГМФ понижено (РОД 1). При этом установлено, что концентрации цАМФ и цГМФ зависят от степени тяжести болезни. Если при легкой форме сальмонеллеза содержание ЦАМФ было в пределах $21,0 \pm 1,3$ нМоль/мл, то при среднетяжелой форме этот показатель достоверно оказался выше и составил $29,8 \pm 1,7$ нМоль/мл (Р0,001). Наиболее высокое содержание цАМФ оказалось у больных Детей с тяжелым течением заболевания $42,6 \pm 1,2$ нМоль/мл (Р<0,001).

Таблица 6

Содержание цАМФ и цГМФ в сыворотке крови у детей раннего возраста больных сальмонеллезом тифимуриум

	Тяжесть болезни	Количество обследованных детей	Циклические нуклеотиды			
			цАМФ (нМоль/мл)		цГМФ (нМоль/мл)	
			М±m	Рздр	М±m	Рздр
1.	Легкая	20	$21,0 \pm 1,3$	<0.001	$2,8 \pm 0,3$	>0.05
2.	Среднетяжелая	46	$29,8 \pm 1,1$ Р ₁ <0.001	<0.001	$1,5 \pm 0,2$ Р ₁ <0.001	<0.001
3.	Тяжелая	32	$42,6 \pm 1,2$ Р ₁ <0.001 Р ₂ <0.001	<0.001	$0,9 \pm 1,1$ Р ₁ <0.001 Р ₂ <0.001	<0.001
4.	Здоровые дети	20	$15,8 \pm 1,2$	-	$2,9 \pm 0,4$	-

Примечание: Р₁ - достоверность различий с показателями легкой формы

Р₂ - достоверность различий с показателями среднетяжелой формы

Таким образом, содержание цАМФ у больных детей сальмонеллезом раннего возраста зависит от тяжести заболевания. При этом наиболее высокое содержание цАМФ в сыворотке крови наблюдалось у больных детей с тяжелым течением заболевания.

При анализе содержания цГМФ в сыворотке крови больных детей сальмонеллезом наблюдалась обратная динамика, при всех формах тяжести заболевания содержание цГМФ оказалось достоверно сниженным при среднетяжелой и тяжелой формах болезни ($P < 0,001$), а у больных детей сальмонеллезом тифимуриум легкой формы содержание цГМФ было равно $2,8 \pm 0,3$ нМоль/мл и не отличалось от показателей здоровых детей ($P > 0,05$).

Таким образом содержание цГМФ зависит от степени тяжести сальмонеллеза у детей раннего возраста. Чем тяжелее протекало заболевание, тем более низким было содержание цГМФ в сыворотке крови.

Вдальнейших наших исследования нами изучено содержание ЦН в зависимости от тяжести и периода заболевания (Таблица 7, 8).

Исследованиями установлено, что содержание цАМФ при поступлении больных в стационар оказалось повышенным у всех больных, независимо от тяжести заболевания. В период разгара болезни содержание цАМФ достоверно увеличилось, особенно при среднетяжелой и тяжелой формах сальмонеллеза ($P < 0,01 - < 0,001$). Необходимо отметить, что у больных детей со среднетяжелым и легким течением сальмонеллеза в этот период рост концентрации цАМФ в сыворотке крови оказался менее интенсивным по сравнению с тяжелым течением заболевания.

В период угасания клинических симптомов отмечалось достоверное снижение концентрации цАМФ в сыворотке крови больных.

Более интенсивное снижение концентрации цАМФ в сыворотке крови детей, больных сальмонеллезом, отмечалось у пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания. У этих детей в период ранней реконвалесценции содержание цАМФ в сыворотке крови нормализовалось, тогда как у больных детей с тяжелым течением заболевания в этот период показатель указанного теста оказался еще повышенным ($P < 0,001$).

Таким образом, содержание цАМФ в сыворотке крови детей больных сальмонеллезом тифимуриум зависит от тяжести и периода заболевания. При этом наиболее резкое снижение цАМФ оказалось у больных детей сальмонеллезом с тяжелым течением заболевания.

При анализе содержания цГМФ в сыворотке крови больных детей сальмонеллезом в зависимости от тяжести и периода нами наблюдалась обратная динамика (Таблица 8).

Динамика содержания цАМФ в сыворотке крови у больных детей сальмонеллезом раннего возраста

Таблица 7

№ П.н	Тяжесть течения	КОЛ-ВО обслед.	Содержание ц АМФ мМоль/мл					
			Периоды болезни					
			При поступлении		Разгар		Период ранней реконвалесценции	
(M±m)	Pздр	(M±m)	Pздр	(M±m)	Pздр	(M±m)	Pздр	
1.	Легкая	20	20.5±1.3	<0,001	26.9±1.1 P ₁ >0.001	<0,001	16.0±1,2 P ₁ >0.5	>0.05
2.	Средне-тяжелая	46	23.6±1.1 P ₂ <0,001	<0.001	30.6±1.2 P ₁ <0.001 P ₂ <0.001	<0.01	19.6±1.2 P ₁ <0.01 P ₂ <0.01	<0.001
3.	Тяжелая	32	31.3±1.0 P ₂ <0.001	<0.001	44.9±1.4 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	<0.001	24.5±1.3 P ₁ <0.001 P ₂ <0.001	<0.001
4.	Здоровые дети	20	15.8±1,2		-		-	

Примечание: P₁ - достоверность разницы показателя по сравнению с периодом поступления больных в стационар. P₂ - достоверность разницы показателя по сравнению с легким течением болезни.

Динамика содержания ц ГМФ в сыворотке крови у больных детей сальмонеллезом тифимуриум раннего возраста

Таблица 8

№ п. н	Тяжесть течения	Кол-во обслед. больных	Содержание цГМФ нМоль/мл Периоды болезни					
			При поступлении		Разгар		Период ранней реконвалесценции	
			(M±m)	Pздр	(M±m)	Pздр	(M±m)	Pздр
1.	Легкое	20	2.2±0.2	>0.05	1.7±0.1 P ₁ >0.05	<0.01	2.8±0,5 P ₁ >0.5	>0.05
2.	Среднетяжелое	46	1.6±0.2 P ₂ <0.001	<0.001	1.2±0.1 P ₁ <0.001 P ₂ <0.001	<0.01	1.8±0.2 P ₁ <0.01 P ₂ <0.001	<0.001
3.	Тяжелое	32	1.1±0.2 P ₂ <0.001	<0.001	0.8±0.1	<0.001	1.4±0.2 P ₁ >0.5 P ₂ <0.001	<0.001
4.	Здоровые дети	20	2.9±0.4		-			

Примечание. P₁- достоверность разницы показателя по сравнению с периодом поступления больных в стационар .P₂- достоверность разницы показателя по сравнению с легким течением болезни.

Исследованиями установлено, что содержание цГМФ в сыворотке крови больных детей оказалось пониженным ($P < 0,001$), за исключением больных детей с легкой формой ($P > 0,05$).

Необходимо отметить, что у больных детей сальмонеллезом тифимуриум со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания в периоде разгара болезни содержание цГМФ уменьшалось более интенсивно ($P < 0,001$) по сравнению с поступлением больных в стационар. При этом наиболее достоверное ($P < 0,001$) уменьшение цГМФ в сыворотке крови больных детей наблюдалось при тяжелом течении заболевания. В период угасания клинических симптомов заболевания отмечалось достоверное повышение этого показателя. При этом более интенсивное увеличение содержания цГМФ в сыворотке крови больных детей отмечалось при среднетяжелом течении сальмонеллеза. Данный показатель у больных детей сальмонеллезом со среднетяжелым течением приблизился к нормальной величине, тогда как у больных детей с тяжелым течением сальмонеллеза в этот период показатель указанного теста оказался все еще сниженным ($P < 0,001$).

Таким образом, содержание цГМФ в сыворотке крови у больных детей сальмонеллезом тифимуриум зависит от тяжести заболевания. Полученные данные

показывают значение ЦН в патогенезе сальмонеллезной инфекции у детей раннего возраста.

Учитывая то обстоятельство, что в развитии выраженной интоксикации и эксикоза патогенетическую роль играли ЦН, представляло интерес изучить содержание цАМФ и цГМФ в сыворотке крови у больных детей с тяжелым течением сальмонеллеза в зависимости от интенсивности развития токсикоза различной степени выраженности (Таблица 9).

Таблица 9

№ п/н	Степень токсикоза	кол-во обслед. детей	Содержание ЦН в сыворотке крови			
			цАМФ (нМоль/мл)		цГМФ (нМоль/мл)	
			М±m	Рздор.	М±m	Рздор.
1.	I степень (компен- сация)	11	22,8±1,1 P2<0,001	<0,001	2,0±0,1 P2<0,001	<0,01
2.	II степень (субкомпен- сация)	15	32,3±1,3 P1 <0,001	<0,001	1,2±0,3 P1 <0,001	<0,001
3.	III степень (декомпен- сация)	6	43,3±1,2 P1<0,001 P2 <0,001	<0,001	0,7±0,2 P1 <0,001 P2<0,001	<0,001
4.	Здоровые дети	20	15,8±1,2	-	2,9±0,4	

Примечание: P1 - достоверность различий с показателем ЦН с токсикозом I степени (компенсация).

P2 достоверность различий с показателем ЦН с токсикозом II степени (субкомпенсация).

Полученные данные показывают зависимость ЦН от выраженности токсикоза при сальмонеллезной инфекции у детей (Таблица 9).

Исследованиями установлено, что содержание цАМФ в сыворотке крови у тяжелых больных детей сальмонеллезом тифимуриум с проявлениями токсикоза и эксикоза с увеличением их интенсивности закономерно повышалось (P<0,001), напротив, с

увеличением степени токсикоза содержание цГМФ прогрессивно уменьшается ($P < 0,001$).

При этом наиболее выраженное увеличение цАМФ и подавление цГМФ в сыворотке крови больных детей сальмонеллезом тифимуриум с тяжелым течением отмечалось при токсикозе III степени.

Таким образом, полученные данные показывают патогенетическое значение ЦН в развитии токсикоза у больных детей сальмонеллезом тифимуриум раннего возраста.

При анализе динамики ЦН в сыворотке крови у больных детей сальмонеллезом с тяжелым течением в зависимости от выраженности эксикоза, нами установлено, что с потерей жидкости из организма у больных прогрессивно нарастает содержание цАМФ и уменьшается содержание цГМФ в сыворотке крови (Рисунок 1). Наиболее выраженное увеличение цАМФ наблюдалось у больных детей с эксикозом III степени.

Больной О, 1 год, 3 месяц, поступил в детскую инфекционную больницу 12.08.95 г. с жалобами, со слов матери, на общую слабость, вялость, снижение аппетита, повышение температуры тела, однократную рвоту, частый жидкий стул до 4-6 раза в сутки.

При поступлении состояние тяжелое, сознание ясное. Ребенок правильного телосложения, пониженного питания. Кожа чистая, сухая. Подкожно-жировой слой развито слабо.

Тургор и эластичность снижены. Язык сухой, обложен белым налетом. Дыхание ровное. В легких ослабленное везикулярное дыхание. Тоны сердца приглушены. Пульс ритмичен, 128 ударов в минуту. Живот мягкий, слегка вздут, болезнен вокруг пупка. Сигмовидная кишка уплотнена, болезненна. Печень +2 см выступает из-под реберной дуги.

Анализы: общий анализ крови-эритроциты - $2,9 \cdot 10^{12}/л$, Гем - 82,0 г/л, лейкоциты $11 \cdot 10^9/л$, ЦП - 0,8, СОЭ - 12 мм/час. Общий анализ мочи - без особенностей.

Копрология - жидкий, слизь (++) , лейкоциты - 14-18 в поле зрения. При посеве высеяна *Sal. Typhimurium*. Показатели сыворотки крови: цАМФ- 28,7 нМоль/мл, цГМФ-1,1 нМоль/мл.

Лечение: ампициллин, гентамицин, дезинтоксикационная терапия, витаминотерапия, спазмолитики, кокарбоксилаза, индометацин, регидрон.

На 6-й день пребывания в реанимационном отделении состояние ребенка улучшилось и переведен в инфекционное отделение в среднетяжелом состоянии, где получал соответствующее лечение и на 11-й день выписан домой в удовлетворительном состоянии при отрицательном результате бактериологического посева.

Заключительный диагноз:- Сальмонеллез (*Sal. typhimurium*) гастроинтестинальная вариант, тяжелая форма, осложненная токсикозом с эксикозом I степени.

Сопутствующее: Анемия - инфекционно-алиментарной этиологии. Рахит I степени. Гипотрофия II степени. Показатели в сыворотке крови при выписке: цАМФ- 20,6 нМоль/мл, цГМФ-2,4 нМоль/мл.

Таким образом установлена зависимость содержания ЦН в сыворотке крови больных детей сальмонеллезом от тяжести и периода заболевания, также от выраженности токсикоза с эксикозом.

Большой интерес представляет корреляционный анализ между содержанием цАМФ и цГМФ в сыворотке крови больных детей сальмонеллезом тифимуриум и некоторыми симптомами поражения желудочно-кишечного тракта (частотой стула, рвоты).

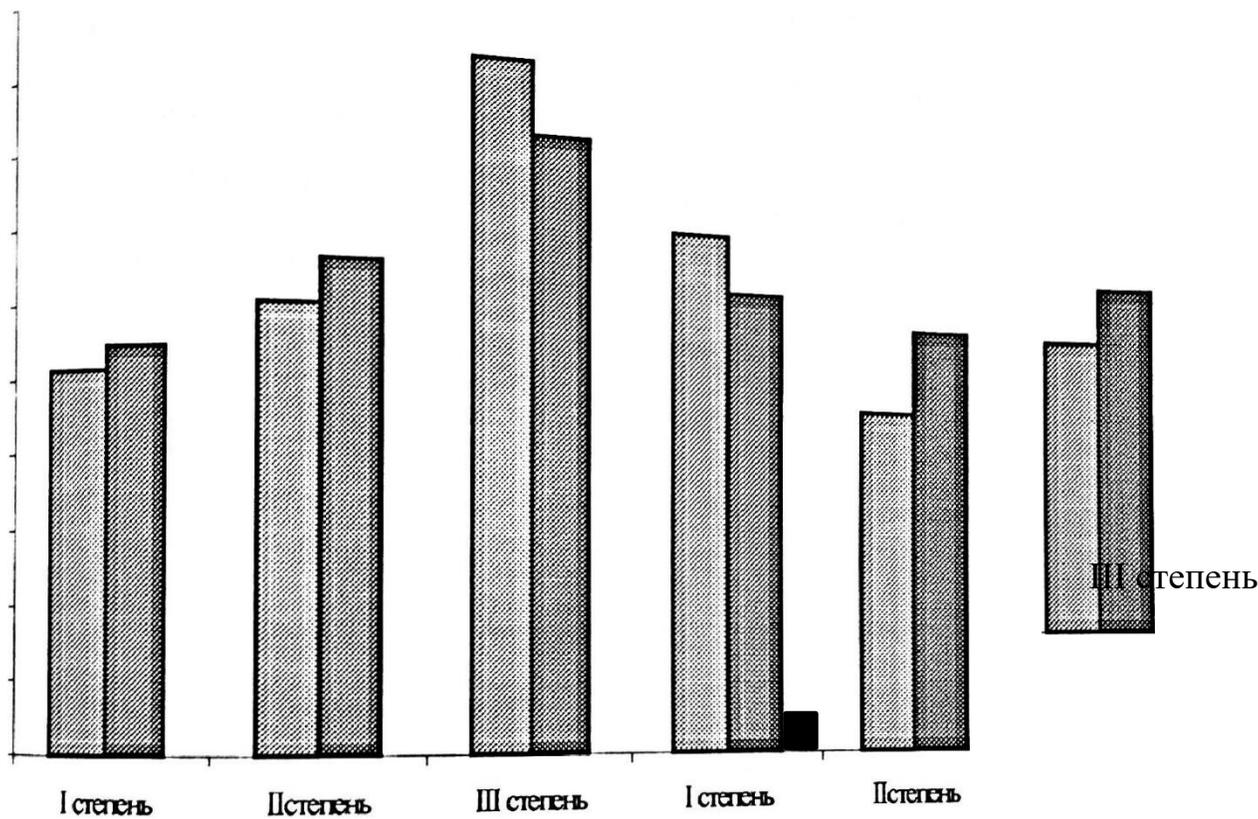
Данные корреляционного анализа между этими показателями представлены в Таблице 10.

Исследованиями установлено, что между содержанием цАМФ в сыворотке крови и частотой стула и рвоты существует прямая и постоянная взаимосвязь, которая зависит от тяжести заболевания.

Коэффициент парной корреляции между содержанием цАМФ и цГМФ в сыворотке крови и частотой стула, рвотой у больных детей сальмонеллезом в зависимости от тяжести заболевания

Таблица 10

№ п/н	Тяжесть Болезни	кол-во обслед. детей	Коэффициент корреляции			
			ц АМФ		цГМФ	
			цАМФ + частота стула г	цАМФ+ частота рвоты г	цГМФ + частота стула г	цГМФ+ частота рвоты г
1.	Легкое	20	+0,2	+0,2	-0,2	-0,2
2.	Средне-тяжелое	46	+0,6	+0,5	-0,45	-0,4
3.	Тяжелое	32	+0,7	+0,7	-0,6	-0,6



Токсикоз

Эксикоз

Рис.1. Динамика содержания цАМФ и цГМФ в сыворотке крови больных детей раннего возраста в зависимости от степени токсикоза с эксикозом.

Так, при тяжелом течении сальмонеллеза у детей раннего возраста коэффициент корреляции между содержанием цАМФ и частотой стула был равен $r = +0,7$, а частотой рвоты $-r = +0,6$. Коэффициент парной корреляции у этих больных между содержанием цГМФ и частотой стула $r = -0,6$, а частотой рвоты $-r = -0,6$.

Рис. 1. Динамика содержания цАМФ и цГМФ в сыворотке крови больных детей сальмонеллезом раннего возраста в зависимости от степени токсикоза с эксикозом.

Между содержанием цГМФ и частотой стула выявлена обратная корреляционная связь.

Полученные данные показывают патогенетическое значение циклических нуклеотидов в развитии диарейного синдрома и рвоты при сальмонеллезной инфекции.

Учитывая то, что в патогенезе развития сальмонеллезной инфекции у детей немаловажное значение имеет содержание O-4, O-5 рецепторов O- антигена сальмонелл, (А.Г.Валеев, 1993г.) мы определили динамику этих показателей на мембране эритроцитов и сопоставили их с содержанием ЦН при данной патологии.

При изучении динамики содержания O-4, O-5 рецепторов O-антигена сальмонелл на мембране эритроцитов у больных детей сальмонеллезом раннего возраста показали, что уровень этих рецепторов зависит от тяжести заболевания. Так же у больных детей сальмонеллезом раннего возраста с тяжелым течением содержание O-4, O-5 рецепторов на мембране эритроцитов был наивысшим и составил в средней геометрической титре $2,28 \pm 0,03$, $2,31 \pm 0,04$ соответственно ($P < 0,001$).

У больных детей сальмонеллезом со среднетяжелым течением О-4, О-5 рецепторы О-антигена сальмонелл был выявлен достоверно реже ($P < 0,001$).

Так содержание О-4 рецептора О-антигена у этих детей был равен в среднем геометрическом титре $1,85 \pm 0,04$, а содержание О-5 рецептора в среднегеометрическом титре $1,74 \pm 0,03$. У больных детей с легким течением заболевания содержание вышеперечисленных рецепторов О-антигена на мембране эритроцитов выявилось еще реже и составил О-4 рецептора в среднегеометрическом титре $1,26 \pm 0,03$, а для О-5 рецептора в среднегеометрическом титре $1,21 \pm 0,04$

При сопоставлении полученных нами данных выявлена прямая и постоянная корреляционная взаимосвязь между цАМФ и содержанием О-4, О-5 рецепторов О-антигена, которая зависит от тяжести заболевания: чем более выраженнее инфекционный процесс, тем выше коэффициент парной корреляции (Таблица 11).

Коэффициент парной корреляции между содержанием цАМФ и цГМФ в сыворотке крови и содержанием специфических рецепторов О- антигена на мембране эритроцитов больных сальмонеллезом в зависимости от тяжести заболевания

Таблица 11

№ п/п	Тяжесть болезни	Кол-во обслед. детей	Коэффициент корреляции			
			ц АМФ		ц ГМФ	
			цАМФ +О-4 рецептор	цАМФ+ О-5 рецептор	цГМФ+О-4 рецептор	цГМФ+ О-5 рецептор
1.	Легкая	20	+0,2968	+0,3148	-0,2139	-0,2231
2.	Средне-тяжелая	46	+0,5667	+0,5749	-0,5873	-0,5977
3.	Тяжелая	32	+0,6539	+0,6648	-0,6768	-0,7143

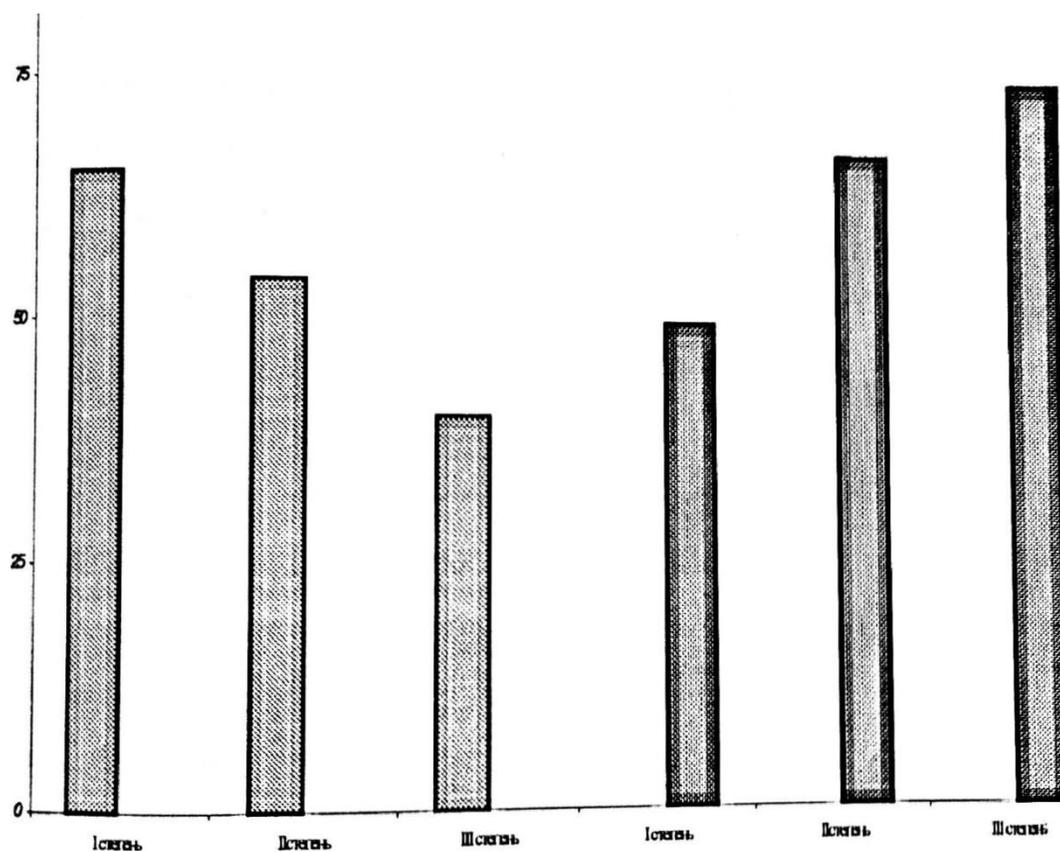
При сопоставлении цГМФ и содержанием О-4, О-5 рецепторов О- антигена на мембране эритроцитов выявлена обратная корреляционная взаимосвязь, которая зависит от тяжести заболевания.

Полученные данные показывают влияние специфического О-антигена, особенно О-4, О-5 рецепторов, на активацию циклических нуклеотидов в сыворотке крови больных детей сальмонеллезом раннего возраста.

Резюме. 1. У больных детей сальмонеллезом раннего возраста наблюдается активация цАМФ и подавление цГМФ в сыворотке крови, уровень которых зависит от тяжести и периода заболевания, а также от выраженности токсикоза и эксикоза.

2. У больных детей сальмонеллезом раннего возраста содержание цАМФ и цГМФ четко коррелирует с частотой стула и рвоты.

3. Между содержанием O-4, O-5 рецепторов O-антигена сальмонелл и содержанием ЦН в сыворотке крови больных детей сальмонеллезом существует корреляционная взаимосвязь.



Калий

Натрий

Рис.2. Содержание калия и натрия в эритроцитах больных детей сальмонеллезом с тяжелым течением и различной степени эксикоза.

ГЛАВА V. ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ (ПОЛ) НА МЕМБРАНЕ ЭРИТРОЦИТОВ БОЛЬНЫХ ДЕТЕЙ САЛЬМОНЕЛЛЕЗОМ, ВЫЗВАННЫМ *SALMONELLA TYPHIMURIUM*

Изучен процесс липопериоксидации по образованию диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) у 98 детей больных сальмонеллезом тифимуриум раннего возраста в динамике заболевания.

Процесс ПОЛ изучали в начале болезни, в периоде разгара и в периоде ранней реконвалесценции. При обследовании 20 здоровых детей в возрасте от 3 месяцев до 2-х лет содержание ДК был в пределах $0.025 \pm 0,003$ мкМоль/л на 1 млн. эритроцитов, а показатель МДА был в пределах $0,019 \pm 0,003$ мкМоль/л на 1 млн. эритроцитов.

Показатель ПОЛ на мембране эритроцитов больных детей сальмонеллезом тифимуриум раннего возраста в зависимости от тяжести заболевания представлен в Таблице 12.

Таблица 12

Содержание ДК и МДА на мембране эритроцитов у детей больных сальмонеллезом в зависимости от тяжести заболевания

№ п/н	Тяжесть болезни	Количество обследованных детей	Показатель ПОЛ в эритроцитах			
			Диеновый конъюгат ДК, мк моль/л x 10 ⁶ эрит		Малоновый диальдегид МДА, мк моль/л x 10 ⁶ эрит.	
			(M±m)	Рздоров.	M±m	Рздр.
1.	Легкая	20	0.046±0.002 P ₂ <0.001	<0.001	0.033±0.002 P ₂ <0.001	<0.001
2.	Средне-Тяжелая	46	0.056±0.003 P ₁ . <0.001	<0.001	0.042±0.001 P ₁ .001	<0.001
3.	Тяжелая	32	0.074±0.002 P ₁ <0.001 P ₂ <0.001	<0.001	0.068±0.002 P ₁ .001 P ₂ <0.001	<0.001
4.	Здоровые дети	20	0.025±0.003	-	0.019±0.003	-

Примечание: P₁- достоверность различия показателя по сравнению с легкой формой заболевания.
P₂- достоверность различия показателя по сравнению со среднетяжелой формой.

Исследованиями установлено, что содержание ДК и МДА на мембране эритроцитов зависит от тяжести заболевания (Таблица 12). При атомнаиболее высокое содержание ДК и МДА на мембране эритроцитов выявлено у больных детей с тяжелым

течением сальмонеллеза. У этого контингента содержание ДК и МДА в эритроцитах 3 раза больше выявлялось по сравнению с здоровыми детьми. При среднетяжелой форме содержание этих компонентов оказалось в 2 раза больше, а при легкой форме 1,8 выше по сравнению с показателями здоровых детей ($P < 0,001$).

Таким образом, у больных детей сальмонеллезом раннего возраста наблюдается активация процессов липопериоксидации на мембране эритроцитов, при этом наиболее повышенное содержание ДК и МДА на мембране эритроцитов отмечалось у больных детей с тяжелым течением по сравнению со среднетяжелым и легким течениями заболевания. В дальнейших наших исследованиях нами изучены процессы ПОЛ на мембране эритроцитов у больных детей сальмонеллезом раннего возраста в динамике заболевания (Таблицы 13 и 14).

Исследованиями установлено, что в период разгара сальмонеллеза на мембране эритроцитов детей содержание ДК и МДА повышалось наиболее максимально, при этом наиболее повышенное содержание ДК и МДА на мембране эритроцитов отмечалось у больных детей с тяжелым течением по сравнению с со среднетяжелым и легким течениями заболевания ($P < 0,001$), в периоде угасания клинических проявлений заболевания у всех обследованных больных отмечалось достоверное снижение ДК и МДА в эритроцитах ($P < 0,01 - < 0,001$). Если при легкой форме заболевания, реконвалесценции снижалось более

интенсивно и показатели приближались к норме ($P > 0,05$), то у больных детей с тяжелым течением в этом периоде содержание продуктов ПОЛ на мембране эритроцитов оставалось

повышенным по сравнению с показателями здоровых детей и эти показатели составляли в среднем: ДК- 0.044 ± 0.002 мкмоль/л на 1 млн. эритроцитов, МДА - 0.037 ± 0.003 мкмоль/л на 1 млн. эритроцитов.

Таким образом, у больных детей сальмонеллезом раннего возраста повышение уровня ДК и МДА на мембране эритроцитов носил однонаправленный характер, причем степень интенсивности процессов ПОЛ на мембране эритроцитов зависела от тяжести заболевания, достигая максимума при тяжелых формах сальмонеллеза, что может служить дополнительным критерием оценки тяжести патологического процесса. Для иллюстрации полученных результатов приводим выписки из историй болезни.

Больной У. О. 1г. 2 мес. История болезни №782.

Поступил в реанимационное отделение инфекционной больницы 25.06.95 г. на третий день болезни в тяжелом состоянии.

Из анамнеза: родился в асфиксии, с весом 3 кг, 500 г.; в возрасте 1 год 2 месяца поступил в отделение с диагнозом ОРВИ в среднетяжелом состоянии. В палате, где находился ребенок, были поносящие больные. Ребенок заболел остро, на 2 день пребывания в стационаре: температура повысилась до 39°C, стал очень беспокойным, постоянно плачет, вскрикивает во сне, срыгивает. Через 10-12 часов появился водянистый, зловонный стул с примесью слизи. В течении суток состояние резко ухудшилось. Стул участился до 12-15 раз в сутки. Температура тела 39-40° С., ребенок терял сознание, отмечались судороги. Конечности холодные.

Кожа горячая, сухая, легко собирается в складки. Пульс нитевидный. Дыхание 58 в минуту, поверхностное. В легких грубое жесткое дыхание, местами мелкопузырчатые влажные хрипы. Губы цианотичны. Язык сухой, обложен серо-белым налетом. Живот мягкий, вздут, урчит, болезнен. Печень+2,5 см, селезенка+2 см. Патологические менингеальные симптомы положительные.

Анализ крови: Гем - 90 г/л, эритроциты $3 \cdot 10^{12}$ /л., ЦП - 0,8, лейкоциты - $17,1 \cdot 10^9$, СОЭ - 30 мм/час.

Мочевина в крови - 9,4 ммоль/л, общий белок 60,0 г/л.

Анализ мочи: белок - 0,0161%, лейкоциты 10-15 в поле зрения.

Копрология - слизь в большом количестве, лейкоциты 25-30 в поле зрения, эритроциты - 6-8 в поле зрения. Простейшие не обнаружены.

При посеве высеяна *Salmtyphimurium*.

С диагностической целью произведена спинно-мозговая пункция: жидкость вытекала частыми каплями, мутная, реакция Панди (++) , белок - 5,0%, цитоз - 840 в 1 мм³. Клинический диагноз: Сальмонеллез (*Sal. typhimurium*) генерализованная форма, септический вариант, тяжелое течение. Осложнения: Менингоэнцефалит. Двусторонняя бронхопневмония кардиореспираторным и токсическим синдромом. Дыхательная недостаточность II степени. Анемия - гипохромная.

Лечение: Клофаран 200 мг х 3 раза в/в, ампициллин 500 мг х 4 раза в/в, гормонотерапия, дезинтоксикационная терапия, альбумин 10% 100 мл, кокарбоксилаза, эуфиллин 2,4% 2,0 мл в/в, строфантин 0,05% 0,1 мл в/в, седуксен 1 мл, ГОМК 20% 2,0 мл в/в, индометацин - через зонд 1 мг/кг, кислородотерапия.

На день лечения состояние ребенка в динамике улучшилось и больной переведен в инфекционное отделение в среднетяжелом состоянии, который выписан домой на 24 день в удовлетворительном состоянии. Результаты ПОЛ на мембране эритроцитов

ДК: начало - 0,054 мМоль/л на 10^6 эрит., разгар - 0,078 мМоль/л на 10^6 эрит., угасание - 0,040 мМоль/л на 10^6 эрит.

МДА: начало 0,048 мМоль/л на 10^6 эрит, разгар - 0,056 мМоль/л на 10^6 эрит, угасание - 0,034 мМоль/л на 10^6 эрит.

Больная Т. Ш., 11 месяцев поступила в инфекционное отделение 18.09.94 году с диагнозом ОКИ.

Состояние при поступлении средней тяжести. Больная вялая, слабая, капризная. Из анамнеза - болеет в течение 4-х дней. Заболевание началось остро со слабости, капризности, снижения аппетита, повышения температуры тела до 38,1 С, жидкого и частого стула. Кожа чистая, анемичная, сухая. Тургор и эластичность снижены, язык суховат. Дыхание ровное. В легких ослабленное везикулярное дыхание. Сердечные тоны слегка приглушены, шумов нет. Пульс ритмичный - 132 ударов в минуту, среднего наполнения и напряжения. Живот мягкий, слегка вздут, болезненен вокруг пупка. Печень +1,0 -1,5 см., из под реберной дуги. Стул жидкий, частый до 3-5 раз в сутки с примесью слизи. Мочится свободно.

Анализы: общий анализ крови - эритроциты - $3,1 \cdot 10^{12}$ /л, Гем - 88,0 г/л, ЦП - 0,9, лейкоциты $10,2 \cdot 10^9$, СОЭ - 12 мм/час.

Анализ мочи без особенностей.

Копрология - слизь (++) , крахмал (++) . Лейкоциты 8-10 в поле зрения.

При посеве высеяна *Salmonella typhimurium*.

Диагноз: Сальмонеллез (*Salmonella typhimurium*), гастроинтестинальный вариант , среднетяжелая форма.

Лечение. Ампициллин, фуразолидон, витаминотерапия, индометацин, регидрон, смекта.

Выписана домой в удовлетворительном состоянии на 9 день болезни при отрицательном результате бактериологического исследования на сальмонеллез.

Результаты ПОЛ на мембране эритроцитов:

ДК: начало — 0,055 мМоль/л на 10^6 эрит, разгар — 0,053 мМоль/л на 10^6 эрит, угасание - 0,048 мМоль/л на 10^6 эрит.

МДА: начало - 0,052 мМоль/л на 10^6 эрит, разгар - 0,072 мМоль/л на 10^6 эрит, угасание - 0,044 мМоль/л на 10^6 эрит.

Таким образом, содержание ДК и МДА на мембране эритроцитов зависит от тяжести и периода заболевания.

Таблица 13

Содержание ДК на мембране эритроцитов у больных детей сальмонеллезом в зависимости от тяжести и периода заболевания

№ п/н	Тяжесть течения болезни	Количество обследованных детей	Периоды					
			При поступлении ДК, ммоль/л x1 млн. Эритр.		Разгар болезни ДК, ммоль/л 1 млн. Эрит.		В период ранней реконвалесценции ДК, ммоль/л 1 млн. эрит.	
			М±m	Рздоров	М±m	Рздоров	М±m	Рздоров
1.	Легкая	20	0.029±0.002 P ₂ <0.001	>0.05	0.048±0.003 P ₂ <0.001	<0.001	0.027±0.002 P ₂ >0.05	>0.05
2.	Среднетяжелая	46	0.039±0.001 P ₁ <0.001	<0.01	0.060±0.001 P ₁ <0.001	<0.001	0.029±0.003 P ₁ >0.05	>0.05
3.	Тяжелая	32	0.068±0.003 P ₁ <0.001 P ₂ <0.001	<0.001	0.080±0.002 P ₁ <0.001 P ₂ <0.001	<0.001	0.044±0.002 P ₁ <0.001 P ₂ <0.001	<0.001
4.	Здоровые	20	0.025±0.003	-			-	-

Примечание: P1 – достоверность различия показателя по сравнению с легкой формой заболевания.

P2- достоверность различия показателя по сравнению со среднетяжелой формой.

Таблица 14

Содержание МДА на мембране эритроцитов у детей больных сальмонеллезом в зависимости от тяжести периода заболевания

№ п/п	Тяжесть течения болезни	Количество обследованных детей	Периоды					
			В начале заболевания МДА, ммоль/л x1 млн. Эритроц.		Разгар болезни МДА, ммоль/л 1 млн. Эритроц.		В период ранней реконвалесценции МДА, ммоль/л 1 млн. эритроц.	
			М±m	Рздоров	М±m	Рздоров	М±m	Рздоров
1.	Легкая	20	0.020±0.004	>0.05	0.037±0.002	<0.01	0.019±0.002	>0.05
2.	Среднетяжелая	46	0.039±0.001	<0.001	0.051±0.003	<0.001	0.021±0.001	>0.05
3.	Тяжелая	32	0.055±0.003	<0.001	0.067±0.002	<0.001	0.038±0.002	<0.01
4.	Здоровые	20	0.019±0.003	-		-	-	-

В дальнейшем нами изучена активация ПОЛ у больных детей сальмонеллезом с тяжелым течением заболевания в зависимости от степени токсикоза. Полученные данные показывают зависимость содержания ДК и МДА на мембране эритроцитов детей больных сальмонеллезом от выраженности токсикоза при данной патологии (Таблица 15). Чем выраженнее проявления токсикоза, тем сильнее была активация липопериоксидации на мембране эритроцитов.

Таблица 15

Содержание ДК и МДА на мембране эритроцитов больных детей Сальмонеллезом тифимуриум с тяжелым течением заболевания и различной степенью токсикоза.

№ п/п	Показатель токсикоза	Количество обследованных детей	Содержание ПОЛ в эритроцитах			
			ДК, мк моль/л 10 ⁶ эритр		МДА, мк моль/л 10 ⁶ эритр	
			(M±m)	Рздоров.	M±m	Рздр.
1.	I степень (компенсация)	11	0.057±0.003 P ₂ <0.001	<0.001	0.044±0.002 P ₂ <0.001	<0.001
2.	II степень (субкомпенсация)	15	0.066±0.002 P ₁ <0.001	<0.001	0.056±0.003 P ₁ <0.001	<0.001
3.	III степень (декомпенсация)	6	0.078±0.004 P ₁ <0.001 P ₂ <0.001	<0.001	0.068±0.004 P ₁ <0.001 P ₂ <0.001	<0.001
4.	Здоровые дети	20	0.025±0.003	-	0.019±0.003	-

Примечание: P1 – достоверность различия показателя по сравнению с токсикозом I степени (компенсация)

P2- достоверность различия показателя по сравнению с токсикозом II степени (субкомпенсация).

Полученные данные показывают патогенетическое значение процессов липопериоксидации в развитии токсикозов и эксикозов при сальмонеллезной инфекции у детей раннего возраста. В дальнейших наших исследованиях нами изучена взаимосвязь показателя ПОЛ на мембране эритроцитов с содержанием специфических рецепторов O - антигена сальмонелл на мембране эритроцитов у детей больных сальмонеллезом (Таблица 16).

Исследованиями установлено, что между содержанием ДК и МДА на мембране эритроцитов и содержанием 0-4,0-5 рецепторов O-антигена на мембране эритроцитов

существует прямая и постоянная взаимосвязь. Необходимо отметить, что с нарастанием тяжести состояния коэффициент парной корреляции увеличивается.

Таблица 16.

Коэффициент парной корреляции между содержанием ПОЛ на мембране эритроцитов и показателем специфического монорецепторного О-антигена на мембране эритроцитов у больных детей сальмонеллезом тифимуриум раннего возраста

№ п/н	Тяжесть болезни больных	Кол-во обслед.	Коэффициент парной корреляции			
			ДК+0-4 рецептор	ДК+0-5 рецептор	МДА+0.4 рецептор	МДА+0.5 Рецептор
	легкая	20	+0.36	+0.28	+0.29	+0.31
	среднетяжелая	45	+0.46	+0.51	+0.44	+0.49
	тяжелая	32	+0.71	+0.68	+0.69	+0.72

Полученные данные показывают значение специфических рецепторов О-антигена в активации липопериоксидации на мембране эритроцитов больных детей сальмонеллезом тифимуриум раннего возраста.

В дальнейших наших исследованиях нами проанализирована взаимосвязь между показателем процессов липопериоксидации мембран эритроцитов и содержанием ц-АМФ, ц-ГМФ в сыворотке крови больных детей сальмонеллезом в зависимости от тяжести заболевания (Таблица 17).

Как наглядно представлено в Таблице 17 между содержанием ПОЛ на мембране эритроцитов и уровнем ц АМФ в сыворотке крови существует прямая и постоянная корреляционная связь. С нарастанием тяжести заболевания отмечается увеличение степени прямой корреляции. При сопоставлении показателя ДК и МДА и содержания цГМФ в сыворотке крови наблюдалась обратная корреляционная взаимосвязь, также зависит от тяжести заболевания.

Последние данные показывают значение мембранных нарушений эритроцитов больных детей сальмонеллезом тифимуриум в активации циклических нуклеотидов в сыворотке крови детей больных сальмонеллезом.

Таблица 17

Коэффициент парной корреляции между показателем ПОЛ на мембране эритроцитов и показателем ЦН в сыворотке крови больных детей сальмонеллезом тифимуриум раннего возраста

№ п/н	Тяжесть болезни	кол-во обслед. больных	Коэффициент парной корреляции			
			ДК+ц АМФ	ДК+ц ГМФ	МДА+ц АМФ	МДА+ц ГМФ
1.	Легкая	20	+0.3	-0.3	+0.3	-0.3
2.	Средне-тяжелая	46	+0.5	-0.6	+0.6	-0.6
3.	Тяжелая	32	+0.7	-0.7	+0.7	-0.7

Резюме: 1. У детей раннего возраста больных сальмонеллезом наблюдается активация процессов липоперексидации на мембране эритроцитов уровень которых зависит от тяжести и периода заболевания.

2. Между содержанием ДК и МДА на мембране эритроцитов и содержанием ЦН в сыворотке крови существует корреляционная взаимосвязь.

3. Содержание ДК и МДА на мембране эритроцитов больных детей сальмонеллезом прогрессивно увеличивается с нарастанием токсикоза при данной патологии.

ГЛАВА VI. СОДЕРЖАНИЕ КАЛИЯ И НАТРИЯ В ЭРИТРОЦИТАХ у БОЛЬНЫХ ДЕТЕЙ САЛЬМОНЕЛЛЕЗОМ ТИФИМУРИУМ РАННЕГО ВОЗРАСТА

С целью оценки патогенетического значения циклических нуклеотидов (ЦН) при сальмонеллезной инфекции у детей нами изучено содержание калия и натрия в эритроцитах в динамике заболевания и сопоставлено с активацией аденилциклаз в сыворотке крови.

Содержание калия и натрия в эритроцитах изучалось у 98 детей больных сальмонеллезом тифимуриум раннего возраста в динамике заболевания: при поступлении детей в стационар, в период разгара заболевания, а также в периоде ранней реконвалесценции.

Нами установлено, что у здоровых детей содержание калия в эритроцитах находилось в пределах от 80,3 мМоль/л до 113,6 мМоль/л, в среднем составляло 102.5 ± 2.2 мМоль/л.

Содержание натрия в эритроцитах здоровых детей того же возраста находилось в пределах от 12.6 мМоль/л до 22.3 мМоль/л, в среднем она составляла 17.6 ± 1.1 мМоль/л.

Учитывая важное значение содержания калия и натрия в эритроцитах в развитии диарейного синдрома у больных детей сальмонеллезом раннего возраста нами изучена динамика вышеперечисленных микроэлементов при данной патологии (Таблица 18).

Таблица 18

Динамика содержания калия и натрия в эритроцитах больных детей сальмонеллезом в зависимости от тяжести заболевания

№ п/н	Тяжесть болезни	кол-во обслед	содержание калия и натрия в эритроцитах			
			Калий(мМоль/л)		Натрий(мМоль/л)	
			М±m	Рздоров	М±m	Рздоров
1.	Легкая	20	88.6 ± 1.6	<0.001	21.7 ± 1.2	<0.001
2.	Средне тяжелая	46	67.3 ± 1.2	<0.001	29.5 ± 0.9	<0.001

3.	Тяжелая	32	51.9±2.2	<0.001	38.9±1.3	<0.001
4.	Здоровые дети	20	102.5±2.18	-	17.6±1.1	

Исследованиями установлено, что у больных детей сальмонеллезом раннего возраста наблюдается глубокий дисбаланс содержания калия и натрия в эритроцитах, который зависит от тяжести заболевания. Так у всех обследованных больных сальмонеллезом детей раннего возраста наблюдалось достоверное снижение калия в эритроцитах ($P < 0,01$) и содержание натрия повышалось ($P < 0,001$). При этом содержание этих микроэлементов зависело от тяжести заболевания. Необходимо отметить, что у больных детей сальмонеллезом с тяжелым течением происходило резкое снижение содержания калия в эритроцитах ($51,9 \pm 2,2$ мМоль/л) и повышение содержания натрия в эритроцитах ($38,9 \pm 1,3$ мМоль/л) по сравнению с больными детьми со среднетяжелым течением ($P < 0,001$).

Большой интерес представляет изучение динамики содержания калия и натрия в эритроцитах больных детей сальмонеллезом раннего возраста в зависимости от тяжести и периода заболевания (Таблица 19,20)

Таблица 19

Динамика содержания калия в эритроцитах больных детей сальмонеллезом в зависимости от тяжести и периода заболевания

№ п/н	Тяжесть течения болезни	кол-во обслед.	Периоды болезни					
			При поступлении		Разгар		Период угасания	
			(M±m) мМоль/л	Pздр	(M±m) мМоль/л	Pздр	(M±m) мМоль/л	Pздр
1.	Легкая	20	98.6±1.6	>0.05	82.3±1.5 P ₂ <0.01	<0.001	101.6±3,8 P ₂ >0.05	>0.05
2.	Средне-тяжелая	46	69.6±2.1 P ₁ <0.001	<0.001	55.3±1.2 P ₁ <0.001 P ₂ <0.01	<0.001	85.9±1.8 P ₁ <0.001 P ₂ <0.001	<0.01
3.	Тяжелая	32	58.3±1.7 P ₁ <0.001	<0.001	49.6±1.5 P ₁ <0.001 P ₂ <0.001	<0.001	69.3±1.7 P ₁ <0.001 P ₂ <0.001	<0.001
4.	Здоровые дети	20	102.5±2.18		-		-	

Примечание: P₁ – достоверность разницы показателя по сравнению с легкой формой заболевания.

P₂ – достоверность разницы показателя с периодом поступления больных в стационар.

Таблица 20

Динамика содержания натрия в эритроцитах больных детей сальмонеллезом в зависимости от тяжести и периода заболевания

№ п/н	Тяжесть течения болезни	Кол-во обслед. больных	Периоды болезни					
			По и поступлении		Разгар		В период угасания	
			(M±m) мМоль/л	Pздр	(M±m) мМоль/л	Pздр	(M±m) мМоль/л	Pздр
1.	Легкая	20	18.1±0.9	>0.05	23.6±1.4 P ₂ <0.01	<0.001	18.3±1.3 P ₂ >0.05	>0.05
2.	Средне-тяжелая	46	27.6±1.2 P ₁ <0.001	<0.001	32.8±1.2 P ₁ <0.001 P ₂ <0.01	<0.001	22.8±1.3 P ₁ <0.001 P ₂ <0.05	<0.001
3.	Тяжелая	32	32.9±1.3 P ₁ <0.001	<0.001	42.9±1.3 P ₁ <0.001 P ₂ <0.001	<0.001	30.9±1.2 P ₁ <0.001 P ₂ >0.05	<0.001
4.	Здоровые дети	20	17.6±1.1		-		-	

Примечание: P₁ - достоверность разницы показателя по сравнению с легкой формой заболевания.
P₂ - Достоверность разницы показателя с периодом поступления больных в стационар.

Как представлено в таблице 19, у больных детей сальмонеллезом даже в период болезни наблюдается дисбаланс содержания калия и натрия в эритроцитах.

В периоде разгара болезни наблюдаются резкие снижения содержания калия и повышение содержания натрия в эритроцитах, особенно при среднетяжелом и тяжелом течениях заболевания (P<0,001). В периоде ранней реконвалесценции у больных детей с легким течением заболевания содержание калия и натрия в эритроцитах нормализовалось и содержание этих микроэлементов в эритроцитах не отличалось от показателей здоровых детей (P>0,05). У больных детей сальмонеллезом со среднетяжелым и тяжелым течением в периоде ранней реконвалесценции содержание калия в эритроцитах все же остается пониженным, а содержание натрия повышенным (P<0,01-<0,001). В качестве примера приводим выписки из историй болезни.

Больной Г. Ш., 7 месяцев. № ист. болезни 1734. Поступил на третий день болезни 10.10.94 г. с диагнозом ОКИ. Родился в срок. Вес при рождении 3 кг 200 гр.

Со 2 месяца жизни находится на искусственном вскармливании, заболел остро со слабостью, вялостью, капризностью, тошнотой с последующей рвотой. Стул жидкий, частый до 9-12 раз в сутки, с примесью слизи. Отмечались повышение температуры тела, нарушение сна. Отмечается выраженный токсикоз и эксикоз, резкая бледность кожных покровов с цианозом носогубного треугольника. Черты лица заострены. Выражение лица страдальческое. Тургор кожи и питание ребенка понижены, конечности холодные.

Дыхание частое, поверхностное с участием вспомогательной мускулатуры. Тоны сердца приглушены, тахикардия. Пульс частый, 136 ударов, легко сжимаемый.

Живот мягкий, отмечается урчание, болезненность вокруг пупка и в эпигастральной области.

Печень увеличена на +2, +2,5 см, средней плотности, болезненна. Стул жидкий с примесью слизи, темно-зеленого цвета.

Общий анализ крови: эритроциты - $2,6 \cdot 10^{12}/л$, Гем - 70,0 г/л, лейкоциты - $15,0 \cdot 10^9/л$, ЦП - 0,8, СОЭ - 13 мм/час.

Общий анализ кала: жидкий, зеленый, слизь, лейкоциты в большом количестве. При посеве высеян *Sal. typhimutium*.

Общий анализ мочи: Удельный вес - 1015, белок - 0,033%. В осадке единичные лейкоциты и эритроциты.

Диагноз: Сальмонеллез (*Sal.typhimurium*) гастроинтестинальная форма, гастроэнтероколитический вариант, тяжелое течение.

Сопутствующие: рахит I-II степени, подострое течение, гипотрофия II степени. Анемия - инфекционно-алиментарная.

Лечение: Ампициллин, гентамицин, дезинтоксикационная терапия, витаминотерапия, индометацин, альбумин 10% - 80 мл, кокарбоксилаза, гормонотерапия, симптоматическая терапия.

На 6 день лечения в реанимационном отделении состояние ребенка несколько улучшилось и переведен в инфекционное отделение. 28.06.94 выписан домой в

удовлетворительном состоянии, при отрицательном результате бактериологического посева на сальмонеллез.

Результаты исследований по содержанию калия и натрия в эритроцитах:

Калий: начало - 84,2 мМоль/л, разгар - 66,8 мМоль/л, угасание – 100,2 мМоль/л.

Натрий: начало - 30,4 мМоль/л, разгар - 35,3 мМоль/л, угасание – 28,2 мМоль/л.

Больной ребенок Дж. Д., 6 месяцев, поступил в инфекционную больницу 14.10.94 года в тяжелом состоянии.

Ребенок от II беременности и родов, родился в срок, в роддоме, ВПР (вес при рождении) - 3 кг 200 гр. Находится на смешанном вскармливании. Перенес пневмонию.

Впервые дисфункция кишечника отмечена 5.07. 94 г. Ребенок лечился дома, беспорядочно, некоторое время отмечалось улучшение состояния, но жидкий стул со слизью держался. 10.10 вечером состояние ухудшилось, температура повысилась до 38,3 град, стул участился до 12- 14 раз в сутки. 14.10.94 поступил в реанимационное отделение инфекционной больницы. Состояние при поступлении тяжелое, температура высокая до 39,5 град., беспокойный, вяло реагирует на окружающие. Губы и язык сухие, язык густо обложен серо-белым налетом. На слизистой полости рта афты, гиперемия. Дыхание учащенное, 48-52 раз в минуту, цианоз носогубного треугольника. На фоне жесткого дыхания, местами мелкоколиберные влажные хрипы. Пульс 142 ударов в 1 мин, слабого наполнения и напряжения. Тоны сердца приглушены, на верхушке систолический шум. Живот мягкий, слегка вздут, при пальпации отмечается болезненность вокруг пупка. Печень увеличена на 1,5-2,0 см, сигмовидная кишка уплотнена, болезненна. Стул до 12-14 раз в сутки, обильный, водянистый, с зеленоватым оттенком, слизистый. Диурез снижен, малыми порциями.

Анализы: от 14.10.94г. Нб- 92,4 г/л, эритроциты – 3,1 10^{12} /л, лейкоциты -8,6 10^9 /л, СОЭ-26 мм/ч, белок 62,2 г/л, мочевины крови- 8,32 мМоль/л.

Анализ мочи: - белок 0,165% ,лейкоциты-10-12 в поле зрения,эритроциты -30-35 в поле зрения, цилиндры единичные.

Копрограмма. слизь (+++), детрит (++) из кала высеяна *Sal. typhimurium*.

Клинический диагноз: Сальмонеллез (*Sal.typhimurium*) генерализованная форма, тяжелое течение. Двусторонняя бронхопневмония с кардиореспираторным и токсическим синдромом. Анемия - инфекционно-алиментарной этиологии.

Лечение: Гентамицин, ампициллин, глюкоза 10%, реополиглюкин, кокарбоксилаза, ношпа, индометацин 1 мг/кг, витаминотерапия, калия хлорид 4%, симптоматическая терапия. 16.10.94 состояние ребенка в динамике улучшилось и он переведен в инфекционное отделение. 24.10.94 г. выписан домой в удовлетворительном состоянии.

Результаты исследований по содержанию калия и натрия в эритроцитах:

Калий: начало - 84,4 мМоль/л, Разгар - 72,4 мМоль/л, угасание -98,6 мМоль/л.

Натрий: начало 28,4мМоль/л, разгар- 40,2 мМоль/, угасание 26,4 мМоль/л.

Таким образом установлен глубокий дисбаланс содержания калия и натрия в эритроцитах больных

детей сальмонеллезом тифимуриум, выраженность которого зависит от тяжести и периода заболевания. Наиболее выраженное снижение калия и повышение натрия в эритроцитах наблюдается у больных детей с тяжелым течением заболевания.

Большой интерес представляет изучение содержания калия и натрия в эритроцитах у тяжело больных детей сальмонеллезом тифимуриум с проявлением токсикоза II-III степени (Таблица 21).

Таблица 21

Содержание калия и натрия в эритроцитах больных детей сальмонеллезом тифимуриум с тяжелым течением болезни и различной степенью токсикоза с эксикозом

№ п/н	Степень токсикоза с эксикозом	кол-во обслед	Содержание калия и натрия в эритроцитах			
			Калий (мМоль/л)		Натрий (мМоль/л)	
			М±m	Рздоров.	М±m	Рздоров.

1.	I степень (компенсация)	11	67.8±2.2 P ₂ <0.001	<0.001	26.5±1.1 P ₂ <0.001	<0.001
2.	II степень (субкомпенсация)	15	62.6±3.1 P ₁ <0.001	<0.001	32.8±1.3 P ₁ <0.001	<0.001
3.	III степень (декомпенсация)	6	51.3±1.2 P ₁ <0.001 P ₂ <0.001	<0.001	41.9±1.3 P ₁ <0.001 P ₂ <0.001	<0.001
4.	Здоровые дети	20	102.5±2.1	-	17.6±1.1	-

Примечание: P1- достоверность различия показателей содержания калия и натрия в эритроцитах с показателем токсикоза I степени.

P2-достоверность различия показателей содержания калия и натрия в эритроцитах с показателем токсикоза II степени.

Исследованиями установлено, что с нарастанием степени токсикоза у больных детей сальмонеллезом наблюдается достоверное ($P<0,001$) снижение содержания калия в эритроцитах, напротив у этих больных отмечалось нарастание в эритроцитах ($P<0,001$). Необходимо отметить, что наиболее резкое снижение содержания калия и повышение натрия в эритроцитах наблюдается при токсикозе III степени. Полученные данные показывают значение нарушения дисбаланса ионов калия и натрия в эритроцитах в развитии токсикоза при данной патологии.

В дальнейшем нами проведен анализ динамики содержания калия и натрия в эритроцитах больных детей сальмонеллезом с тяжелым течением в зависимости от степени эксикоза. Данные представлены на Рис. 2.

Исследованиями установлено, что с нарастанием эксикоза отмечено прогрессивное снижение калия в эритроцитах и, наоборот, нарастание содержания натрия ($P<0,001$). Наиболее выраженный дисбаланс калия и натрия отмечен у больных детей с тяжелым течением заболевания с III степенью эксикоза. Полученные данные показывают взаимосвязь между содержанием калия и натрия в эритроцитах и развитием эксикоза при данной патологии.

Таким образом, нами установлена закономерная динамика обоих компонентов минерального обмена калия и натрия в эритроцитах у больных детей с сальмонеллезом раннего возраста.

В дальнейшем нами проанализирована взаимосвязь между содержанием калия и натрия в эритроцитах и частотой стула и рвотой у больных детей сальмонеллезом раннего возраста. С этой целью нами проведен корреляционный анализ (Таблица 22).

Таблица 22

Коэффициент парной корреляции между содержанием калия и натрия в эритроцитах больных детей сальмонеллезом раннего возраста с частотой стула и рвоты

№ п/н	Тяжесть	кол-во обслед. детей	Коэффициент парной корреляции			
			Содержание калия+частота стула	Содержание калия+частота рвоты	Содержание натрия+частота стула	Содержание натрия+частота рвоты
1.	Легкая	20	-0.29	-0.24	+0.23	+0.25
2.	Средне-тяжелая	46	-0.56	-0.57	+0.51	+0.60
3.	Тяжелая	32	-0.71	-0.73	+0.76	+0.75

Исследованиями установлена обратная корреляция между частотой стула и рвотой с одной стороны, содержанием калия в эритроцитах больных - с другой.

При сопоставлении содержания натрия в эритроцитах больных и частотой стула и рвотой у больных детей сальмонеллезом установлена прямая корреляционная взаимосвязь. При этом нами выявлена зависимость коэффициента корреляции от тяжести заболевания. Чем выраженнее была диарея и рвота, тем выше был коэффициент корреляции. Учитывая значение ЦН в развитии дисбаланса калия и натрия в эритроцитах, изучена взаимосвязь содержания калия и натрия в эритроцитах больных и содержания ЦН в сыворотке крови детей больных сальмонеллезом раннего возраста (Таблица 23).

Исследованиями установлено, что между содержанием калия и натрия в эритроцитах и содержанием ц АМФ, цГМФ в сыворотке крови больных сальмонеллезом существует корреляционная взаимосвязь. При этом между содержанием калия в эритроцитах и количеством цАМФ наблюдается обратная

корреляция, а содержанием цГМФ - прямая и постоянная корреляционная взаимосвязь ($P < 0,001$).

При сопоставлении содержания натрия в эритроцитах больных и содержанием цАМФ существует прямая и постоянная корреляционная взаимосвязь, а содержанием цГМФ - обратная корреляция (Таблица 23) .($P < 0,001$).

Полученные данные показывают патогенетическое значение циклических нуклеотидов в развитии дисбаланса минерального обмена при сальмонеллезной инфекции у детей раннего возраста.

Резюме: 1. У больных детей сальмонеллезом раннего возраста наблюдается глубокий дисбаланс в содержании калия и натрия в эритроцитах уровень которого зависит от тяжести и периода заболевания, а также от степени токсикоза с эксикозом. 2. Между содержанием калия и натрия в эритроцитах и содержанием ЦН существует корреляционная взаимосвязь, что подтверждает патогенетическую роль ЦН в развитии эксикоза при данной патологии.

Таблица 23

Коэффициент парной корреляции между содержанием ЦН и содержанием калия и натрия в эритроцитах ц больных детей сальмонеллезом раннего возраста

№ п.н.	Тяжесть болезни	Кол-во обслед.	Коэффициент парной корреляции			
			цАМФ		цГМФ	
			цАМФ+калий	цАМФ+натрий	цГМФ+калий	цГМФ+натрий
1.	Легкая	20	-0,35	+0,37	+0,41	-0,38
2.	Среднетяжелая	46	-0,49	+0,51	+0,56	-0,49
3.	Тяжелая	32	-0,65	+0,76	+0,78	-0,68

ГЛАВА VII. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНДОМЕТАЦИНА У БОЛЬНЫХ САЛЬМОНЕЛЛЕЗОМ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Проблема лечения сальмонеллеза у детей является наиболее дискуссионной и требует дальнейшей разработки. Это обусловлено недостаточной эффективностью применяемых в настоящее время методов этиопатогенетической терапии, провоцированием дисбаланса иммунной системы, микробиоциноза желудочно-кишечного тракта и другими причинами, способствующими дестабилизации иммунной системы, что определяет высокую частоту негладкого течения и неблагоприятных исходов. В лечении сальмонеллезной инфекции у детей помимо этиотропных средств необходимо применять препараты, модулирующие физиологические реакции, которые должны дополнять этиотропную и симптоматическую терапию.

Одним из таких препаратов является индометацин. В наших исследованиях изучена эффективность индометацина в комплексном лечении сальмонеллеза у детей раннего возраста с тяжелым и среднетяжелым течениями заболевания.

Все больные дети были подразделены на две группы: 1 группа- дети, больные сальмонеллезом с тяжелым (12) и (26) со среднетяжелым течением, получавшие этиотропную и патогенетическую терапию (38 больных детей); 2 группа- дети, больные сальмонеллезом с тяжелым (15) и (20) со среднетяжелым течением, получавшие этиотропную и патогенетическую терапию в сочетании с препаратом индометацин (35 больных детей).

По количеству больных детей, возрасту, полу, а также по клиническим проявлениям обе группы были сопоставимы. Этиотропная терапия включила в себя антибиотики широкого спектра действия в зависимости от чувствительности сальмонелл к применяемым антибиотикам (гентамицин, ампициллин, кефзол, клафоран и др.) в средне-терапевтических дозах, в зависимости от возраста ребенка, в расчете на килограмм веса, в течении 5-7 дней.

Индометацин назначался в дозе 1 мш/кг массы тела ребенка внутрь. Больные дети принимали препарат только в пределах 24-36 часов. На курс лечения каждый

ребенок получал не более 25-30 мг препарата. При среднетяжелой форме сальмонеллеза у детей индометацин назначался в дозе 1 мг на килограмм веса ребенка 3 раза в течении 24 часов. При тяжелой форме данный препарат назначался через зонд в дозе 1 мг на килограмм веса ребенка в течении 36 часов.

Критериями, на основании которых мы судили о терапевтической эффективности указанных методов лечения больных сальмонеллезом детей раннего возраста явились продолжительность симптомов интоксикации (вялость, слабость, капризность, плохой аппетит, нарушение сна, беспокойство, плаксивость и другие), поражение желудочно-кишечного тракта (рвота, тошнота, частый жидкий стул, урчание в животе, обложенность языка и другие).

Исследованиями установлено, что в 1-ой группе больных детей среднетяжелым течением сальмонеллеза, леченных антибиотиками и патогенетическими методами терапии, симптомы интоксикации держались от $11,0 \pm 0,1$ дня, что достоверно больше этого показателя во II группе, получивших дополнительно индометацин (Рисунок 3).

Жидкий и частый стул чаще отмечался у больных детей в 1-ой группе, леченных только антибиотиками в сочетании патогенетической терапией - $10,0 \pm 0,2$.

Напротив, у больных сальмонеллезом с гастроинтестинальной формой со среднетяжелым течением, получивших антибиотики и патогенетическую терапию, после лечения индометацином продолжительность диареи составила $6,0 \pm 0,3$ дня, что достоверно продолжительность диареи ($P < 0,001$) меньше, чем у больных детей 1-ой группы.

Рис. 3. Продолжительность некоторых клинических симптомов у больных детей сальмонеллезом со среднетяжелым течением в зависимости применения индометацина

Продолжительность интоксикации

Продолжительность диареи

Продолжительность лихорадки

■
общепринятая
+ индометацин

■
общепринятая



Рис.4. Продолжительность некоторых клинических симптомов у

больных детей сальмонеллезом с тяжелым течением в зависимости применения индометацина

Продолжительность интоксикации

Продолжительность диареи

Продолжительность лихорадки

Дни

■
Общепринята



Общепринятая+индометацин

я

Продолжительность лихорадки у больных детей 1-ой группы была в среднем $8,0 \pm 0,4$ дня, напротив у больных детей получавших индометацин после полного курса леченые

продолжительность лихорадки уменьшилась и составила $5,0 \pm 0,2$ дня ($P < 0,001$)

Таким образом, применение индометацина у детей больных сальмонеллезом гастроинтестинальной формой со среднетяжелым течением оказало выраженный терапевтический эффект, что способствовало сокращению длительности интоксикации, желудочно-кишечных расстройств, а также лихорадки.

Определенный интерес представляет изучение основных клинических проявлений у детей больных сальмонеллезом гастроинтестинальной формой заболевания с тяжелым течением в зависимости от различных методов терапии. Так, у больных 1-ой группы симптомы интоксикации держались $12,3 \pm 0,3$ дня, что оказалось достоверно ($P < 0,001$) больше этого показателя во II группе детей получавших дополнительно индометацин (Рисунок 4).

У больных детей сальмонеллезом гастроинтестинальной формой с тяжелым течением заболевания 1 группы жидкий стул и его частота наблюдались достоверно ($p < 0,001$) дольше, чем у больных детей, получавших дополнительно индометацин. Так у больных 1 группы, получавших только общепринятую терапию, продолжительность диареи составила $12,3 \pm 0,2$ дня, напротив, у детей больных сальмонеллезом, получавших дополнительно индометацин, продолжительность диарейного синдрома была достоверно ($P < 0,001$) меньше, чем у детей 1-ой группы ($8,0 \pm 0,2$ дня).

Кроме того установлено, что у детей больных сальмонеллезом гастроинтестинальной формой с тяжелым течением заболевания получавших общепринятую терапию (1 группа) другие симптомы поражения желудочно-кишечного тракта как вздутие живота, обложенность языка, плохой аппетит и другие держались более продолжительное время по сравнению с таковыми у детей, получавших дополнительно индометацин ($P < 0,01 - < 0 001$).

В дальнейшем нами проанализирована продолжительность лихорадки у детей больных сальмонеллезом гастроинтестинальной формой с тяжелым течением в зависимости от методов проводимой терапии. Установлено, что у детей 1-ой группы

продолжительность лихорадки была в среднем $10,5 \pm 0,3$ дня, тогда как у детей II группы, получавших дополнительно индометацин продолжительность температуры достоверно уменьшилась и составила $5,9 \pm 0,2$ дня ($P < 0,001$).

Таким образом, применение индометацина на фоне комплексного лечения больных детей сальмонеллезом раннего возраста с тяжелым течением заболевания оказывало выраженный терапевтический эффект, что способствовало сокращению длительности интоксикации, частоты диареи и ее продолжительности, рвоты и лихорадки.

В дальнейшем нами была изучена динамика общеклинических анализов (общий анализ крови, мочи, кала), биохимических показателей крови (общий белок и его фракции, мочевины, креатинина) в зависимости от способа лечения (Таблица 24, 25).

Исследованиями установлено, что у больных детей сальмонеллезом гастроинтестинальной формой с тяжелым и среднетяжелым течением получавших на фоне общепринятой терапии индометацин отмечалось повышение уровня гемоглобина ($P < 0,001$), число эритроцитов ($P < 0,05$) снижение СОЭ ($P < 0,001$), количество лейкоцитов ($P < 0,001$), уровня мочевины ($P < 0,001$), креатинина ($P < 0,01$), повышение общего белка, в том числе альбумина.

Полученные данные показывают эффективность индометацина на клинико-биохимические показатели крови у детей больных сальмонеллезом раннего возраста.

В дальнейших наших исследованиях нами изучено влияние индометацина на показатели ЦН в плазме, процесс липопериоксидации на мембране эритроцитов по образованию ДК и МДА, а также содержание калия и натрия в эритроцитах больных детей сальмонеллезом (Таблица 26). Как наглядно представлено в таблице 26, после применения индометацина в комплексном лечении сальмонеллеза, отмечено снижение концентрации цАМФ и повышение цГМФ ($P < 0,01 - < 0,001$), нормализация показателей ДК и МДА в эритроцитах ($P < 0,001$). Кроме того, нами наблюдалась более интенсивная нормализация содержания ионов калия и натрия ($P < 0,001$). Необходимо отметить, что у больных детей сальмонеллезом раннего возраста со среднетяжелым течением, получавших индометацин наблюдалась более

быстрая нормализация вышеуказанных биохимических показателей по сравнению с больными детьми с тяжелым течением заболевания. Полученные данные показывают эффективность индометацина в нормализации процессов липопериоксидации, циклических нуклеотидов и ионного обмена в крови и эритроцитах больных сальмонеллезом раннего возраста.

Таблица 24

Динамика клинико-лабораторных показателей крови у детей больных сальмонеллезом гастроинтестинальной формой со среднетяжелым течением в зависимости от проводимой терапии

№ п/н	Лабораторные показатели	Показатели при поступлении	Больные дети получавшие общепринятую терапию	Рс показатели больных при поступлении	Больные дети получавшие индометацин	Рс-контрольной группы	Рс-показатели больных при поступлении в стационар
1.	Гемоглобин г/л	72.0±8.2	83.0±12.6	>0.5	112	<0.001	<0.01
2.	Эритроциты 10 ² /л	2.7±0.3	3.1±0.5	>0.5	4.5±0.3	<0.01	<0.01
3.	Лейкоциты 10 ⁹ /л	4.9±0.2	5.9±0.2	<0.05	7.8±0.43	<0.001	<0.01
4.	Палочкоядерные нейтрофилы	2,8±0.05	4,9±0.06	<0.01	6	<0.001	<0.001
5.	Лимфоциты	25.2±0.5	30.6±0,6	<0.01	31	<0.001	<0.001
6.	Эозинофилы	0.05±0.005	0.26±0.006	<0.01	0.35±0.01	<0.001	<0.001
7.	СОЭ мм/час	12.0±2.0	9.2±2.8	>0.5	7.8±1.9	<0.001	<0.001
8.	Гематокрит %	45.0±3.0	39.0±4.0	>0.5	43.0±3.0	<0.001	<0.001
9.	Общий белок	51.6±1.2	62.3±1.1	<0.01	72.4±1.0	<0.001	<0.001

Таблица 25

Динамика клинико-лабораторных показателей крови у детей больных сальмонеллезом гастроинтестинальной формой с тяжелым течением в зависимости от проводимой терапии

№ п/н	Лабораторные показатели	Показатели при поступлении	Больные дети получавшие общепринятую терапию	Рс показатели больных при поступлении	Больные дети получавшие индометацин	Рс-контрольной группы	Рс-показатели больных при поступлении в стационар
1.	Гемоглобин г/л	69,7±5,6	88,6±10,0	>0.5	118±6,0	<0.001	<.001
2.	Эритроциты 10 ¹² /л	2,7±0.1	3.2±0.2	>0.5	4.0±0.2	<0.01	< 0.001
3.	Лейкоциты 10 ⁹ /л	10.0±0.2	8.1±0.3	<0.05	6.3±0.3	<0.001	<0.001
4.	Палочкоядерные нейтрофилы	2	3	<0.001	5	<0.001	<0.001
5.	Лимфоциты	11.0±0.2	17.0±0.3	<0.001	28,0±0.5	<0.001	<0.001
6.	Эозинофилы	2	1	<0.001	0	<0.001	<0.001
7.	СОЭ мм/час	15.0±3.0	12.0±1.2	<0.5	6.0±2.3	<0.001	<0.001
8.	Гематокрит %	47.9±0.6	39.8±0.9	<0.001	42.3±0.2	<0.001	<0.001
9.	Общий белок	46.0±1.3	50.0±2.9	>0.5	66.3±1.8	<0.001	<0.001

Таблица 26

Динамика ЦН, ПОЛ и содержания калия и натрия в эритроцитах больных детей сальмонеллезом гастроинтестинальной формой со среднетяжелым течением в зависимости от проводимой терапии

№ п/п	Лабораторные показатели	Показатели при поступлении	Больные дети получавшие общепринятую терапию	P-с показатели больных при поступлении в стационар	Больные дети получавшие виндометацин	P-с контрольной группой	P-с показателями больных при поступлении в стационар
1.	цАМФ сыворотке (мМоль/л)	23,6±1,2	19,6±1.2	0,01	16.1±1.1	<0.001	<0.003
2.	цГМФ сыворотке (мМоль/л)	1,6±0.2	1.8±0.2	<0.001	2.7±0.1	<0.001	<0.001
3.	ДК в эритроцитах (мМоль/л)	0.039±0.001	0.029±0.003	0.001	0.028±0.002	0.5	<0.001
4.	МДД в эритроцитах (мМоль/л)	0.039±0.001	0.021±0.001	0.001	0.020±0.002	0.5	<0.001
5.	Калий эритроцитах	69.6±2.1	85.9±1.8	<0.001	98.7±1.3	<0.001	<0.001
6.	Натрий эритроцитах	27.6±1.2	22.3±1.3	<0.001	17.8±1.2	<0.001	<0.001

Таблица 27

Динамика ЦН, ПОЛ и содержания калия и натрия в эритроцитах больных детей сальмонеллезом
гастроинтестинальной формой с тяжелым течением в зависимости от проводимой терапии

№ п/н	Лабораторные показатели	Показатели при поступлении	Больные дети получавшие общепринятую терапию	P-с показатели больных при поступлении в стационар	Больные дети получавшие виндометацин	P-с контрольной группой	P-с показателями больных при поступлении в стационар
1.	цАМФ в сыворотке (нМоль/л)	31.3±1,0	24.5±1.3	0,001	16.1±1.1	<0.001	<0.001
2.	цГМФ в сыворотке (нМоль/л)	1,1±0.2	1.4±0.2	<0.001	2.7±1.2	<0.001	<0.001
3.	ДК в эритроцитах (нМоль/л)	0.068±0.003	0.044±0.002	0.001	0.028±0.002	<0.001	<0.001
4.	МДА в эритроцитах (нМоль/л)	0.055±0.003	0.038±0.002	0.001	0.020±0.002	<0.001	<0.001
5.	Калий в эритроцитах	58.3±1.7	69.3±1.7	<0.001	98.7±1.3	<0.001	<0.001
6.	Натрий в эритроцитах	32.9±1.3	30.9±1.2	0.05	17.8±1.2	<0.001	<0.001

Заключение

Сальмонеллезы остаются серьезной социально-экономической проблемой для большинства стран мира. О важности борьбы с острыми кишечными инфекциями, так называемыми диарейными болезнями, свидетельствует принятие ВОЗ специальной программы (Ш.Ш. Шавахабов,1994).

По различным данным в структуре заболеваемости острыми кишечными инфекциями в странах СНГ сальмонеллез составляет от 20 до 50%.

В настоящее время во всех экономически развитых странах мира сальмонеллез распространен повсеместно, а заболеваемость имеет неуклонную тенденцию к росту. Рост заболеваемости сальмонеллезом совпадает с широким развитием животноводства и птицеводства (С.Г. Пак с соавт., 1988). Не исключением является в этом отношении и Республика Узбекистан, где наблюдается постоянный, причиняемый от сальмонеллезом социально-экономический ущерб, что обуславливает необходимость значительного усиления борьбы с этой группой инфекций, в частности, дальнейшего совершенствования их диагностики и лечения (Д.И. Махмудова, 1994).

В патогенезе сальмонеллеза главенствующую роль играет активация циклических нуклеотидов и простагландинов, что обуславливает проявления интоксикации и лихорадки, а также развитие диарейного синдрома (С. Г. Пак ссоавт.,1998).

Сведения о резкой активации биосинтеза циклических нуклеотидов и простагландинов в условиях экспериментального воспроизведения сальмонеллеза и других диарейных заболеваний, свидетельствовали о закономерности этого явления. Эти наблюдения вызывают особый интерес в связи с тем, что ряд биологических эффектов эндотоксина (лихорадка, гиперсекреторная диарея, гипотензия , эндотоксиновый шок) резко угнетались под воздействием препаратов - ингибиторов биосинтеза простагалиндинов (С.Г. Пак ссоавт., 1988).

Одним из таких препаратов является индометацин, эффективность применения которого при сальмонеллезной инфекции показана работами С.Г. Пака с соавт. (1988).

Указанный препарат улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает выраженность аллергических изменений (М.Ф.Коршунов, Р.Х.Бегайдарова, 1988). В то же время данные об использовании индометацина у детей раннего возраста, больных сальмонеллезом, отсутствуют.

Представляет особый интерес изучение возможности комплексного применения индометацина, который нормализует процессы перекисного окисления липидов,

патогенетическое значение которых известно при диарейных заболеваниях вообще и при сальмонеллезе, в частности (С.Г. Пак с соавт., 1988).

Не изучено влияние индометацина на показатели циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ), на процессы липопереоксидации мембран, а также содержание ионов калия и натрия в эритроцитах.

В связи с этим нами поставлена цель - изучить динамику циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) в периферической крови у больных сальмонеллезом детей раннего возраста и оценить эффективность индометацина в комплексном лечении при данной патологии.

Для выполнения данной цели исследования были поставлены следующие задачи:

Изучить особенности клинического течения сальмонеллезной инфекции у детей в зависимости от показателей циклических нуклеотидов в периферической крови.

Оценить уровни натрия и калия в эритроцитах в зависимости от показателей циклических нуклеотидов в периферической крови больных сальмонеллезом детей раннего возраста.

Изучить показатели перекисного окисления липидов на мембране эритроцитов детей, больных сальмонеллезом в зависимости от активности циклических нуклеотидов в периферическом крови.

Разработать тактику клинического применения индометацина при лечении сальмонеллеза у детей, с учетом его влияния на клинико-биохимические показатели, показатели циклических нуклеотидов и ПОЛ в эритроцитах.

При комплексном изучении динамики содержания циклических нуклеотидов в периферической крови больных сальмонеллезом детей раннего возраста впервые выявлено значение данного показателя на развитие интоксикации и диарейного синдрома, а также на проявления обезвоживания организма при данной патологии. Специфический эндотоксин сальмонелл в периферической крови способствует активации циклических нуклеотидов, выраженность которого зависит от тяжести и периода заболевания. В результате проведенных исследований доказан дисбаланс содержания ионов натрия и калия в эритроцитах, зависящий от активности цАМФ и цГМФ у больных сальмонеллезом детей раннего возраста, что показывает патогенетическое значение ЦН в периферической крови при сальмонеллезной интоксикации у детей раннего возраста.

Впервые показана эффективность индометацина в комплексной терапии больных сальмонеллезом детей раннего возраста.

Разработана тактика применения индометацина при лечении сальмонеллеза у детей, с учетом его влияния на содержание ионов натрия и калия в эритроцитах, показатели циклических нуклеотидов и перекисного окисления липидов на мембране эритроцитов у этих больных. С целью осуществления поставленных целей и задач исследования нами изучено состояние ЦН, ПОЛ, специфической антигенемии и содержания ионов натрия и калия в эритроцитах больных

Клинико-лабораторные исследования проводились в течение 1994-1996 гг. на базе инфекционной больницы Гиждуванского района и на базе клиники НИИЭМИЗ МЗ Республики Узбекистан. Под нашим наблюдением находились 98 детей с гастроинтестинальной формой сальмонеллеза в возрасте от 1 месяца до 2-х лет. Диагноз у всех 98 больных был подтвержден бактериологически, выделением копрокультуры *Salmonella typhimurium*.

Среди больных было 43 девочки (43,9%) и 55 мальчиков (56,1%). У 79 больных (80,6%) эпидфактором послужил контакт с больными сальмонеллезом в семье, 19 детей (19,3%) заразились в соматическом стационаре, куда они поступили по поводу пневмонии. В клинику больные поступали в следующие сроки от начала болезни: в первые 2 дня - 21 ребенок (21,4%), на 3-5 дни - 33 (33,6%), на 6-8 день - 24 (24,5%), на 9-10 день - 12 (10,2%) и позже этого срока - 10 (10,2%).

На стационарное лечение дети поступали с диагнозом “Острая кишечная инфекция” (63 ребенка - 64,3%), реже - “Дизентерия” (19 детей- 19,4%), “Сальмонеллез” (10детей- 6,1%).

При оценке тяжести течения болезни у обследованных больных мы руководствовались критериями: остротой развития болезни выраженностью токсикоза и эксикоза, высотой и продолжительностью желудочно-кишечных расстройств, наличием геморрагического синдрома, вовлечением в патологический процесс сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, показателями копрограммы.

На основе совокупности этих критериев у 20 детей (20,4%) течение болезни было расценено как легкое, у 46 (46,9%) - как среднетяжелое и 32 (32,7%) - как тяжелое.

В наших исследованиях изучена эффективность индометацина в комплексном лечении сальмонеллеза у детей раннего возраста с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания. Все больные дети были подразделены на 2 группы: I группа - дети, больные сальмонеллезом с тяжелым и среднетяжелым течением, получавшие этиотропную и патогенетическую терапию (38 детей) (контрольная группа); II группа - дети больные сальмонеллезом с тяжелым и среднетяжелым течением, получавшие этиотропную и патогенетическую терапию в сочетании с препаратом индометацин (35 детей).

По количеству больных детей, возрасту, полу, а также по клиническим проявлениям обе группы были сопоставимы.

Этиотропная терапия включала в себя антибиотики широкого спектра действия в зависимости от чувствительности микроорганизмов к применяемым антибиотикам в

средне-терапевтических дозах в зависимости от возраста ребенка на килограмм веса больного, проводимая в течение 5-7 дней. Индометацин назначался в дозе 1 мг/кг массы тела ребенка внутрь. Больные дети принимали препарат в течение 24-36 часов. На курс лечения каждый больной ребенок получал не более 25-30 мг препарата.

Критериями, на основании которых мы судили о терапевтической эффективности указанных методов лечения больных сальмонеллезом детей раннего возраста, явились продолжительность симптомов интоксикации (вялость, слабость, капризность, плохой аппетит, нарушение сна, беспокойство, плаксивость и др.), поражение желудочно-кишечного тракта (рвота, тошнота, частота стула, урчание в Животе, обложенность языка и др.).

Всем больным проводили в динамике заболевания общеклинические исследования (общий анализ крови, мочи, кала)

Копрологические исследования позволили обнаружить в испражнениях наличие слизи, эпителиальных клеток с целью оценки глубины поражения желудочно-кишечного тракта при сальмонеллезной инфекции у детей раннего возраста.

Определение специфических АГ, АТ, а также ИК на мембране эритроцитов больных сальмонеллезом проводили по методике реакции гемагглютинации аутоэритроцитов (РГАЭ), предложенной А.Г. Валиевым (1993).

Специфические АТ в сыворотке крови определяли по общепринятой методике в микрометодике, применяя эритроцитарный антигенный диагностикум сальмонелл группы В (А.Г. Валиев с соавт., 1993).

Концентрацию цАМФ и цГМФ определяли с использованием наборов фирмы "Amersham" (Англия) радиоиммунным методом. Счет образцов проводили на счетчике Mark. Необходимо отметить, что определение содержания цАМФ и цГМФ проводили в медицинском центре Научно-исследовательского института онкологии и радиологии АН РУз.

Определение содержания ионов натрия и калия в эритроцитах больных сальмонеллезом проводили фотокалориметрическим методом с использованием диагностических наборов фирмы АВВОТ (США).

Определение МДА в эритроцитах осуществляли методом определения перекисей в тесте с барбитуровой кислотой (Л.И. Андреева с соавт., 1989).

Определение ДК на мембране эритроцитов осуществляли по методу, предложенному В.Б. Гавриловым, М.И. Мишкормиловой (1983).

Результаты всех исследований подвергнуты статистической обработке с использованием методических приемов и критериев, описанных М.П. Ашмариним и А.А. Воробьевым (1962).

Корреляционный анализ выполнен на IBM с применением стандартной программы Статграф.

Согласно поставленной цели и задачам циклические нуклеотиды изучались у 98 детей раннего возраста, больных сальмонеллезом тифимуриум в динамике заболевания.

Изучено содержание 3,5-аденозинмонофосфата (цАМФ) и 3 5- гуанозинмонофосфата (цГМФ) в сыворотке крови больных детей в динамике заболевания: при поступлении детей в стационар, в период разгара заболевания, а также в период ранней реконвалесценции.

При сальмонеллезе тифимуриум у детей раннего возраста уровень цАМФ в сыворотке крови независимо от тяжести болезни был значительно повышен ($P < 0,001$), а содержание цГМФ - понижено ($P < 0,001$), хотя некоторые авторы отмечают активацию цГМФ при сальмонеллезе (С.Г. Пак с соавт., 1988).

При этом установлено, что концентрации цАМФ и цГМФ зависят от тяжести и периода болезни.

Наиболее высокое содержание цАМФ в сыворотке крови оказалось у больных детей с тяжелым течением заболевания - $42,6 \pm 1,2$ мМоль/мл ($P < 0,001$).

При анализе содержания цГМФ в сыворотке крови больных сальмонеллезом детей наблюдалась обратная динамика, т.е. независимо от тяжести заболевания содержание цГМФ оказалось достоверно сниженным ($P < 0,001$) при среднетяжелой и тяжелой формах болезни.

Полученные данные показывают значение циклических нуклеотидов в патогенезе сальмонеллезной инфекции у детей раннего возраста. Действительно, сальмонеллезный эндотоксин при экспериментальной инфекции способствует развитию глубокого дисбаланса ЦН в сыворотке крови у экспериментальных животных (С. Г. Пак с соавт., 1988). Но подобных исследований у больных сальмонеллезом детей раннего возраста мы в литературе не встречали.

В дальнейших наших исследованиях изучено содержание ЦН в зависимости от тяжести и периода заболевания.

Исследованиями установлено, что содержание цАМФ при поступлении больных в стационар оказалось повышенным независимо от тяжести заболевания. В период разгара болезни содержание этого компонента достоверно увеличилось, особенно при среднетяжелой и тяжелой формах сальмонеллеза ($P < 0,01$ - $< 0,001$). Необходимо отметить, что у больных детей с легким течением сальмонеллеза в этот период рост концентрации цАМФ в сыворотке крови оказался менее интенсивным по сравнению с детьми с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания.

В период угасания клинических симптомов отмечалось достоверное снижение концентрации цАМФ в сыворотке крови больных.

Более интенсивное снижение концентрации цАМФ в сыворотке крови детей, больных сальмонеллезом, отмечалось у пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания. У этих детей в период ранней реконвалесценции содержание цАМФ в сыворотке крови нормализовалось, тогда как у больных детей с тяжелым течением заболевания в этот период показатель указанного теста оказался еще достоверно повышенным ($P < 0,001$).

Таким образом, содержание цАМФ в сыворотке крови детей больных сальмонеллезом тифимуриум зависит от тяжести и периода заболевания. При этом наиболее резкое снижение цАМФ оказалось у детей, больных сальмонеллезом с тяжелым течением заболевания.

При анализе содержания цГМФ в сыворотке крови больных детей выявлена обратная динамика.

Исследованиями установлено, что содержание цГМФ в сыворотке крови больных детей оказалось пониженным ($P < 0,01$), за исключением больных детей с легкой формой ($P > 0,05$).

Необходимо отметить, что у детей, больных сальмонеллезом тифимуриум со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания в период разгара болезни содержание цГМФ уменьшалось более интенсивно ($P < 0,001$) по сравнению с периодом поступления в стационар. При этом наиболее достоверное ($P < 0,001$) уменьшение цГМФ в сыворотке крови больных наблюдается при тяжелом течении заболевания. В период угасания клинических симптомов болезни отмечалось достоверное повышение данного показателя. При этом наиболее интенсивное увеличение содержания цГМФ в сыворотке крови больных детей отмечалось при среднетяжелом течении сальмонеллеза. Данный показатель у детей, больных сальмонеллезом со среднетяжелым течением приближался к нормальной

величине, тогда как у больных с тяжелым течением сальмонеллеза в этот период показатель указанного теста оказался все еще пониженным ($P < 0,001$).

Таким образом, установлен дисбаланс ЦН в сыворотке крови больных сальмонеллезом детей раннего возраста в зависимости от тяжести и периода заболевания. Наиболее выраженное увеличение цАМФ и снижение цГМФ было отмечено в разгар болезни у детей с тяжелым течением заболевания. Полученные данные показывают патогенетическое значение ЦН в патологическом процессе при сальмонеллезной инфекции у детей раннего возраста.

Учитывая то обстоятельство, что в развитии выраженной интоксикации и эксикоза организма патогенетическую роль играют ЦН, представляло интерес изучения содержания цАМФ и цГМФ у больных сальмонеллезом с тяжелым течением и явлениями токсикоза и эксикоза различной степени выраженности.

Полученные данные показывают зависимость ЦН от выраженности токсикоза с эксикозом при сальмонеллезной инфекции детей.

Исследованиями установлено, содержание цАМФ и цГМФ в сыворотке крови детей, больных сальмонеллезом тифимуриум зависит от степени токсикоза и эксикоза.

При этом наиболее выраженное увеличение цАМФ и подавление цГМФ в сыворотке крови детей, больных сальмонеллезом тифимуриум с тяжелым течением, отмечено при токсикозе III степени.

Таким образом, полученные данные показывают патогенетическое значение ЦН в развитии токсикоза и эксикоза у больных сальмонеллезом детей.

Определение ЦН в сыворотке крови у детей, больных сальмонеллезом, можно использовать как прогностический критерий для оценки выраженности интоксикации организма и токсикоза при данной инфекции.

Большой интерес представляет корреляционный анализ между содержанием цАМФ и цГМФ в сыворотке крови больных сальмонеллезом тифимуриум и некоторыми симптомами поражения желудочно-кишечного тракта (частотой стула, рвоты).

Исследованиями установлено, что между содержанием цАМФ в сыворотке крови и, частотой стула и рвоты существует прямая и постоянная взаимосвязь, которая зависит от тяжести заболевания ($r = +0,68$, $r = +0,56$ соответственно).

Между содержанием цГМФ и частотой стула и рвоты установлена обратная корреляционная связь ($r = -0,57$, $r = -0,61$ соответственно).

Полученные данные показывают патогенетическое значение циклических нуклеотидов в развитии диарейного синдрома и рвоты при сальмонеллезной инфекции. Учитывая то, что в патогенезе развития сальмонеллезной инфекции у детей немаловажное значение имеет содержание О-4, О-5 рецепторов О- антигена сальмонелл, представляет определенный интерес сопоставление рецепторов О- антигена с содержанием ЦН при данной патологии.

При сопоставлении полученных нами данных выявлена прямая и постоянная корреляционная взаимосвязь между цАМФ и содержанием О-4, О-5 рецепторов О- антигена, которая зависит от тяжести заболевания; чем выражение инфекционный процесс, тем более высок коэффициент корреляции ($r = +0,65$, $r = +0,66$ соответственно).

При сопоставлении цГМФ с содержанием О-4, О-5 рецепторов О- антигена на мембране эритроцитов выявлена обратная корреляционная взаимосвязь, которая зависит от тяжести заболевания ($r = -0,67$, $r = -0,71$ соответственно).

Полученные данные показывают влияние специфического О-антигена, особенно О-4, О-5 рецепторов, на активацию цАМФ и подавление цГМФ. Эти данные согласуются с исследованиями А.Г. Валиева (1993), С.Г. Худойодовой (1997), которые установили патогенетическое значение монорецепторных антигенов в развитии диареи при сальмонеллезной инфекции у взрослых и детей.

В дальнейшем изучен процесс липопереоксидации по образованию диеновых конъюгатов и малонового диальдегида у 98 детей раннего возраста, больных сальмонеллезом тифимуриум, в динамике заболевания.

Процесс ПОЛ изучали при поступлении детей в стационар, в период разгара и в периоде ранней реконвалесценции. При обследовании 20 детей в возрасте от 1 месяца до 2-х лет содержание ДК было в пределах $0,025 \pm 0,003$ мкмоль/л на 1 млн. эритроцитов, содержание МДА $0,019 \pm 0,003$ мкмоль/л на 1 млн. эритроцитов. Полученные данные согласуются с исследованиями И.Б. Мухамедова (1992), А.Г. Валиева (1995).

Исследованиями установлено, что содержание ДК и МДА на мембране эритроцитов зависит от тяжести заболевания. При этом наиболее высокое содержание ДК и МДА на мембране эритроцитов выявлено у больных детей с тяжелым течением сальмонеллеза. У этих детей содержание ДК и МДА в эритроцитах было в 3 раза выше, чем у здоровых детей, при среднетяжелой форме в 2 раза выше, а при легкой форме – 1,8 раза соответственно.

Таким образом, у больных сальмонеллезом тифимуриум детей раннего возраста наблюдается активация процессов липопереоксидации на мембране эритроцитов, при этом наиболее высокое содержание ДК и МДА на мембране эритроцитов отмечалось у больных детей с тяжелым течением по сравнению со среднетяжелым и легким течениями сальмонеллеза.

В дальнейших наших исследованиях изучены процессы ПОЛ на мембране эритроцитов у больных сальмонеллезом детей в динамике заболевания: в начале заболевания, в период разгара, а также в периоде ранней реконвалесценции.

Исследованиями установлено, что в период разгара сальмонеллеза на мембране эритроцитов детей содержание ДК и МДА повышалось наиболее максимально, при этом наиболее высокое содержание ДК и МДА на мембране эритроцитов отмечалось у больных детей с тяжелым течением по сравнению со среднетяжелым и легким течениями заболевания ($P < 0,001$). В периоде угасания клинических проявлений заболевания у всех обследованных больных отмечалось снижение ДК и МДА в эритроцитах. Если при легкой форме заболевания содержание ДК и МДА на мембране эритроцитов в периоде ранней реконвалесценции снижалось более интенсивно и показатели приближались к норме ($P > 0,05$), то у больных детей с тяжелым течением в этом периоде содержание продуктов ПОЛ на мембране эритроцитов оставалось повышенным по сравнению с показателями здоровых детей и эти показатели составляли в среднем: ДК- $0,044 \pm 0,002$ мкмоль/л, МДА- $0,037 \pm 0,003$ мкмоль /л на 1 млн. эритроцитов.

Таким образом, у больных сальмонеллезом детей раннего возраста повышение уровня ДК и МДА на мембране эритроцитов носил однонаправленный характер, причем степень интенсивности процессов ПОЛ на мембране эритроцитов зависела от тяжести заболевания, достигая максимума при тяжелых формах сальмонеллеза, что может служить дополнительным критерием оценки тяжести патологического процесса.

В дальнейшем нами изучена активация ПОЛ у детей, больных сальмонеллезом с тяжелым течением заболевания в зависимости от различной степени токсикога и эксикоза. Полученные данные показывают зависимость ДК и МДА на мембране эритроцитов больных сальмонеллезом детей от выраженности токсикога и эксикоза при данной патологии. Чем выраженнее проявления токсикога, тем сильнее была активация липопереоксидации на мембране эритроцитов ($P < 0,001$),

Полученные данные показывают патогенетическое значение процессов, липопериоксидации в развитии токсикога и эксикоза при сальмонеллезной инфекции у

детей раннего возраста. В дальнейших исследованиях изучена взаимосвязь показателя ПОЛ на мембране эритроцитов с содержанием специфических рецепторов О-антигена сальмонелл на мембране эритроцитов у детей, больных сальмонеллезом.

Исследованиями установлено что между содержанием ДК и МДА на мембране эритроцитов и содержанием О-4,О-5 рецепторов О- антигена на мембране эритроцитов существует прямая и постоянная взаимосвязь.

Необходимо отметить, что с нарастанием тяжести состояния коэффициент парной корреляции увеличивается ($P < 0,001$).

Полученные данные показывают значение специфических рецепторов О- антигена активации процесса липопереоксидации на мембране эритроцитов больных сальмонеллезом тифимуриум детей раннего возраста.

В дальнейших исследованиях проанализирована взаимосвязь между показателем процессов липопереоксидации мембран эритроцитов и содержанием цАМФ и цГМФ в сыворотке крови детей, больных сальмонеллезом, в зависимости от тяжести заболевания.

Установлено, что между содержанием ДК и МДА на мембране эритроцитов и уровнем цАМФ в сыворотке крови существует прямая и постоянная корреляционная взаимосвязь ($P < 0,01 - < 0,001$). С нарастанием тяжести заболевания отмечается увеличение степени прямой корреляции. При сопоставлении показателей ДК и МДА с содержанием цГМФ в сыворотке крови наблюдалась обратная корреляционная взаимосвязь, которая зависит от тяжести заболевания ($P < 0,01 - < 0,001$).

Последние данные показывают значение мембранных нарушений в эритроцитах у детей, больных сальмонеллезом тифимуриум, в активации циклических нуклеотидов в сыворотке крови.

Действительно, под воздействием монорецепторных О-антигенов сальмонелл происходят глубокие патологические процессы в организме больных сальмонеллезом, что, на наш взгляд, способствует активации процессов ПОЛ на мембране эритроцитов (А.Г. Валиев, 1993 ; С.Г.Худойдодова, 1997).

С целью оценки патогенетического значения циклических нуклеотидов при сальмонеллезной инфекции у детей нами изучено содержание ионов калия и натрия в эритроцитах в динамике заболевания и сопоставлено с активацией аденилатциклаз в сыворотке крови. Содержание ионов калия и натрия в эритроцитах изучалось у 98 детей раннего возраста, больных сальмонеллезом тифимуриум в динамике заболевания: при

поступлении детей в стационар в период разгара заболевания, а так же в период ранней реконвалесценции.

Нами установлено, что в здоровых детей в возрасте от 1 мес. до 2 лет содержание ионов калия в эритроцитах находится в пределах от 80,3 мМоль/л до 113,6 мМоль/л, в среднем составляя $102,2 \pm 2,18$ мМоль/л.

Содержание натрия в эритроцитах здоровых детей того же возраста находилось в пределах от 12,6 мМоль/л до 22,3 мМоль/л, в среднем оно составляет $17,6 \pm 1,1$ мМоль/л, что подтверждается данными С.Г. Пак с соавт. (1988), В.И. Покровского с соавт. (1989), В.В. Малова с соавт.(1983).

Учитывая важное значение содержания ионов калия и натрия в эритроцитах в развитии диарейного синдрома у больных сальмонеллезом детей раннего возраста нами изучена динамика вышеназванных ионов при данной патологии в зависимости от тяжести и периода заболевания.

Исследованиями установлено, что у больных сальмонеллезом детей раннего возраста наблюдается глубокий дисбаланс в содержании ионов калия и натрия в эритроцитах, который зависит от тяжести заболевания.

Так, у всех обследованных больных сальмонеллезом детей раннего возраста наблюдалось достоверное снижение содержания ионов калия в эритроцитах ($P < 0,01$), а содержание ионов натрия повышалось ($P < 0,001$). При этом, содержание этих ионов зависело от тяжести заболевания.

Необходимо отметить, что у больных сальмонеллезом с тяжелым течением происходит резкое снижение содержания ионов калия в эритроцитах ($51,9 \pm 2,2$ мМоль/л) и повышение содержания ионов натрия в эритроцитах ($38,9 \pm 1,3$ мМоль/л) по сравнению с больными детьми со среднетяжелым и легким течением заболевания ($P < 0,001$).

Большой интерес представляет изучение содержания ионов калия и натрия в эритроцитах больных сальмонеллезом детей раннего возраста в зависимости от тяжести и периода заболевания. Установлено что у больных сальмонеллезом детей даже в период начала болезни наблюдается дисбаланс в содержании ионов калия и натрия.

В периоде разгара болезни наблюдается резкое снижение содержания ионов калия и повышение содержания ионов натрия в эритроцитах, особенно при среднетяжелом и тяжелом течениях заболевания ($P < 0,001$). В период ранней реконвалесценции у больных детей с легким течением заболевания содержание ионов калия и натрия в эритроцитах

нормализовалось и их содержание не отличалось от показателей здоровых детей ($P > 0,05$). У больных детей сальмонеллезом со среднетяжелым и тяжелым течениями в периоде ранней реконвалесценции содержание ионов калия в эритроцитах все же остается пониженным, а содержание ионов натрия повышенным ($P < 0,01$ - $< 0,001$).

Таким образом, установлен глубокий дисбаланс в содержании ионов калия и натрия в эритроцитах детей, больных сальмонеллезом тифимуриум, выраженность которого зависит от тяжести и периода заболевания. Наиболее выраженное снижение ионов калия и повышение ионов натрия в эритроцитах наблюдается у больных детей с тяжелым течением заболевания.

Большой интерес представляет изучение содержания ионов калия и натрия в эритроцитах у тяжело больных сальмонеллезом тифимуриум с проявлениями токсикоза III степени.

Исследованиями установлено, что с нарастанием степени токсикоза и эксикоза у больных сальмонеллезом детей наблюдается достоверное ($P < 0,001$) снижение содержания ионов калия в эритроцитах, напротив у этих больных отмечалось нарастание содержания ионов натрия в эритроцитах ($P < 0,001$). Необходимо отметить что наиболее резкое снижение ионов калия и повышение ионов натрия в эритроцитах наблюдается у больных с проявлениями токсикоза III степени.

Таким образом, нами установлена закономерная динамика минерального обмена в эритроцитах у больных сальмонеллезом детей раннего возраста.

В дальнейшем нами проанализирована взаимосвязь между содержанием ионов калия и натрия в эритроцитах и частотой стула и рвоты у больных сальмонеллезом детей раннего возраста. С этой целью нами проведен корреляционный анализ. Исследованиями установлена обратная корреляция между частотой стула и рвотой, с одной стороны, и содержанием ионов калия в эритроцитах больных - с другой ($r = -0,71$, $r = -0,69$ соответственно).

При сопоставлении содержания ионов натрия в эритроцитах больных и частотой стула и рвотой у больных детей сальмонеллезом установлена прямая корреляционная взаимосвязь ($r = +0,70$, $r = +0,72$ соответственно). При этом нами выявлена зависимость коэффициента корреляции от тяжести заболевания. Чем выраженнее была диарея и рвота, тем выше был коэффициент корреляции.

Учитывая значение ЦН в развитии дисбаланса в содержании ионов натрия и калия в эритроцитах, изучена взаимосвязь содержания ионов калия и натрия в эритроцитах

больных и содержания ЦН в сыворотке крови больных сальмонеллезом детей раннего возраста.

Исследованиями установлено, что между содержанием ионов калия и натрия в эритроцитах и содержанием цАМФ, цГМФ в сыворотке крови существует корреляционная взаимосвязь. При этом, между содержанием ионов калия в эритроцитах и количественным содержанием цАМФ наблюдается обратная корреляция ($r = - 0,65$), а содержанием цГМФ прямая и постоянная корреляционная взаимосвязь ($r = + 0,78$).

При сопоставлении содержания ионов натрия в эритроцитах больных с содержанием цАМФ существует прямая и постоянная корреляционная взаимосвязь ($r = 0,76$) и содержанием цГМФ обратная корреляция ($r = -0,68$).

Полученные данные показывают патогенетическое значение циклических нуклеотидов в развитии дисбаланса в минеральном обмене при сальмонеллезной инфекции у детей раннего возраста.

В лечении сальмонеллезной инфекции у детей помимо этиотропных средств необходимо применять препараты, модулирующие физиологические реакции, которые должны дополнять этиотропную и симптоматическую терапию (С.Г. Пак с соавт., 1988; О.С. Махмудов, М.Н. Ахмедов, 1991; Д.И. Махмудова, 1994; И.Б. Мухамедов, 1995). Таким препаратом является индометацин.

В наших исследованиях изучена эффективность индометацина в комплексном лечении сальмонеллеза у детей раннего возраста с тяжелым и среднетяжелым течениями заболевания.

Все больные дети были подразделены на две группы: I группа - дети больные сальмонеллезом с тяжелым и среднетяжелым течением, получавшие этиотропную и патогенетическую терапию (38 больных детей); II группа – дети, больные сальмонеллезом с тяжелым и среднетяжелым течением, получившие этиотропную и патогенетическую терапию в сочетании с препаратом индометацин (35 больных детей).

По количеству больных детей, возрасту, полу, а также по клиническим проявлениям обе группы были сопоставимы. Этиотропная терапия включала в себя антибиотики широкого спектра действия, в зависимости от чувствительности микроорганизмов к применяемым антибиотикам, в средне-терапевтических дозах, в зависимости от возраста ребенка на килограмм веса в течение 5-7 дней.

Индометацин назначался в дозе 1мг/кг массы тела ребенка внутрь. Больные дети принимали препарат только в течение 24 часов. На курс лечения каждый ребенок принимал

не более 30-40 мг препарата. Очень тяжелым больным препарат вводили через назогастральный зонд в течение 36 часов.

Исследованиями установлено, что в I-ой группе больных детей со среднетяжелым течением, леченных антибиотиками и патогенетическими методами терапии, симптомы интоксикации держались от $9,0 \pm 0,1$ дня, что достоверно больше этого показателя во II группе, получавших дополнительно в комплексной терапии индометацин.

Жидкий и частый стул чаще отмечался у больных детей в I-ой группе, леченных только антибиотиками в сочетании с патогенетической терапией - $10,0 \pm 0,2$. Напротив, у больных с сальмонеллезом гастроинтестинальной формой со среднетяжелым течением, получавших антибиотики патогенетическую терапию, после лечения индометацином продолжительность диареи составила $6,0 \pm 0,3$ дня, что достоверно ($P < 0,001$) меньше, чем у больных детей I-ой группы. Продолжительность лихорадки у больных детей I группы была, в среднем, $7,0 \pm 0,4$ дня, напротив, у больных детей, получавших индометацин, после полного курса лечения продолжительность лихорадки уменьшилась и составила $4,2 \pm 0,2$ дня ($P < 0,001$).

Таким образом, применение индометацина у детей, больных сальмонеллезом гастроинтестинальной формой со среднетяжелым течением, оказало выраженный терапевтический эффект, что способствовало сокращению длительности интоксикации, желудочно-кишечных расстройств, а так же лихорадки.

Определенный интерес представляет изучение основных клинических проявлений у детей больных сальмонеллезом гастроинтестинальной формой заболевания с тяжелым течением в зависимости от различных методов терапии. Так, у больных I группы симптомы интоксикации держались $12,3 \pm 0,3$ дня, что оказалось достоверно ($P < 0,001$) больше этого показателя, чем во II группе, получавших дополнительно индометацин.

У больных детей сальмонеллезом гастроинтестинальной формой с тяжелым течением заболевания I группы жидкий стул и его частота держались достоверно ($P < 0,001$) дольше, чем у больных детей, получавших дополнительно индометацин. Так, у больных I группы, получавших только общепринятую терапию, продолжительность диарея держалась $12,3 \pm 0,3$ дня, напротив у детей больных сальмонеллезом, получавших дополнительно индометацин, продолжительность диарейного синдрома была достоверно ($P < 0,001$) меньше, чем у детей I группы.

Кроме того установление, что у детей больных сальмонеллезом гастроинтестинальной формой с тяжелым течением заболевания, получавших общепринятую терапию (I группа

) другие симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, такие как чувствительность и вздутие живота, обложенность языка, плохой аппетит и другие, держались более продолжительное время, по сравнению с детьми, получавших дополнительно индометацин ($P < 0,01 - < 0,001$).

В дальнейшем нами проанализирована продолжительность лихорадки у детей больных сальмонеллезом гастроинтестинальной формой с тяжелым течением в зависимости от проводимой терапии.

Установлено, что у детей I группы продолжительность лихорадки была, в среднем, $10,5 \pm 0,3$ дня, тогда как у детей II группы, получавших дополнительно индометацин, продолжительность температуры достоверно уменьшилась и составила $5,9 \pm 0,2$ дня ($P < 0,001$).

Таким образом, применение индометацина на фоне комплексного лечения детей, больных сальмонеллезом с тяжелым течением заболевания оказывало выраженный терапевтический эффект, что способствовало сокращению длительности интоксикации, частоты стула и его продолжительности, рвоты и лихорадки.

В дальнейшем нами была изучена динамика общеклинических анализов (общий анализ крови, мочи, кала), биохимических показателей крови (общий белок и его фракции, мочевины, креатинин) в зависимости от способа лечения.

Исследованиями установлено, что у детей, больных сальмонеллезом гастроинтестинальной формой с тяжелым и среднетяжелым течением, получавших на фоне общепринятой терапии индометацин, отмечалось повышение уровня гемоглобина ($P < 0,001$), числа эритроцитов ($P < 0,05$), снижение СОЭ ($P < 0,001$), количества лейкоцитов ($P < 0,001$), уровня мочевины ($P < 0,001$), креатинина ($P < 0,01$), повышение общего белка, в том числе альбумина. В дальнейших наших исследованиях нами изучено влияние индометацина на показатели ЦН в сыворотке крови, процессы липоперексидации на мембране эритроцитов по образованию ДК и МДА, а также на содержание калия и натрия в эритроцитах больных сальмонеллезом детей. Установлено, что после применения индометацина в комплексном лечении сальмонеллеза отмечено снижение концентрации цАМФ и повышение концентрации цГМФ ($P < 0,01 - < 0,001$). Нормализация показателей ДК и МДА на мембране эритроцитов ($P < 0,001$). Кроме того, нами наблюдалась нормализация содержания ионов калия и натрия в эритроцитах ($P < 0,001$).

Полученные данные показывают эффективность индометацина в нормализации процессов липоперексидации, циклических нуклеотидов и ионного баланса в крови.

ВЫВОДЫ

1. У больных детей сальмонеллезом раннего возраста клиническое течение заболевания характеризуется нарастание тяжелого течения, с развитием токсикоза и эксикоза, активацией липопериоксидации мембран эритроцитов, дисбалансом в содержании ионов натрия и калия в эритроцитах .
2. В сыворотке крови больных детей сальмонеллезом раннего возраста наблюдается активация циклических 3,5- аденозинмонофосфата и подавление 3,5- гуанозинмонофосфата, уровни которых зависят от тяжести и периода заболевания, а также степени токсикоза.
3. Между содержание циклических нуклеотидов в сыворотке крови и содержанием O-4, O-5 рецепторов O-антигена сальмонелл существует корреляционная взаимосвязь, что указывает на патогенетическое значение эндотоксина в развитии диареи и интоксикации при сальмонеллезной инфекции у детей раннего возраста.
4. Доказано значение циклических нуклеотидов в развитии дисбаланса ионов калия и натрия в эритроцитах и в активации процессов липопереоксидации мембран эритроцитов у больных детей сальмонеллезом раннего возраста.
5. Показана эффективность индометацина в комплексном лечении больных детей сальмонеллезом раннего возраста со среднетяжелым и тяжелым течением, который способствует регрессии клинических симптомов и нормализации ЦН, ПОЛ и ионов калия и натрия в эритроцитах больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью оценки тяжести заболевания и выраженности токсикоза и эксикоза у больных детей сальмонеллезом раннего возраста необходимо определять содержание ионов натрия и калия в эритроцитах, а также O-4, O-5 рецепторов O -антигена на мембране эритроцитов больных.
2. В лечении детей раннего возраста, больных сальмонеллезом, дополнительно рекомендуется назначать препарат индометацин с целью нормализации показателей ЦН, ПОЛ и содержания ионов калия и натрия в эритроцитах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абидов А.А., Шавахабов Ш.Ш., Ибадова Г.А. Сравнительная эффективность ультрафиолетового и гелий-неонового внутрисосудистого лазерного облучения крови в комплексном лечении сальмонеллезов у детей раннего возраста. // Проблемы биологии и медицины. - 1997. - № 3. - С. 33-37.
2. Алимов А.В. Клинико-патогенетическая характеристика эндотоксинов при острых осложнениях - пневмониях - у детей раннего возраста. Методы коррекции: Автореф. доктора мед. наук. - 1994. - 35 с.
3. Ашпарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. Л. 1962.
4. Анализ инфекционной анемии у больных сальмонеллезом, по данным иммуноферментного метода (ИФМ) и реакции О- агрегатгемагглютинации (О-АГА)./ И.В. Рубцов, Х.М. Галимзянов, А.В. Трегуб и др.// Тез. докл. III Респ. съезда эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. Ереван, 7-8 июля 1983 г. - Ереван. 1983.-С. 143-144.
5. Антигенный состав протективных фракций *Salmonella typhimurium*. /Н.П. Ванеева, Н.В. Цветкова, Л.Ф. Жукова и др.// Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1978. №. 10. -С. 73 -76.
7. Аткинов С.П. с соавт. Клеточные и гуморальные звенья иммунитета при сальмонеллезе у детей раннего возраста. "Здравоохранение Казахстана. - 1989. - № 4. - С. 40-42.
8. Балуда В.П. Механизмы внутрисосудистого свертывания крови и общие закономерности развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. //Терапевтический архив. - 1979. N 9 - С. 19-25.
9. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания. М.:Медицина. - 1988. - 356 с.
10. Бегайдарова Р.Х., Муравьева Л.Е. Некоторые механизмы поражения клеточных мембран при сальмонеллезе у детей.// Материалы съезда врачей-инфекционистов в г. Суздале. - Москва-Киров. - 1992. - Т. 1.-С. 402-409.
11. Белая Б.А., Бударина Н.А., Белая О.Ф. Особенности выделения мочой сальмонелл группы В у детей раннего возраста, больных сальмонеллезом тифимуриум. // Педиатрия. - 1989. - № 3. - С. 16-20.
12. Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н., Терехова З.Ф. Сальмонеллез. - Рига: Зинатне. -1975.

13. Бунин К.В. Клинико-патогенетические основы рациональной терапии сальмонеллезов. // Клиническая медицина. 1978. № 2. С. 4- 15.
14. Бунин К.В. Биохимические факторы в патогенезе и регуляции иммунитета при кишечных инфекциях. // Диагностика, патогенез, лечение и профилактика острых кишечных инфекций и вирусного гепатита. Тез. Докл. 1-го Всесоюзного съезда инфекционистов. Киев. 11-14 декабря 1979 г.- Киев. -1979. С. 9-11.
15. Бунин. К.В. Роль циклических нуклеотидов и регуляции иммунитета при сальмонеллезах. //Клиническая медицина. -1981. -№ 2.- С. 4-11.
16. Бунин К.В. Белая О.Ф. Определение антигенов шигелл и сальмонелл реакций коаггутинации у больных с острыми кишечными заболеваниями.// Советская медицина. - 1981.- № 5. –С. 9-13.
17. Валиев А.Г. Способ определения монорецепторных антигенов брюшного тифа на поверхности эритроцитов больных брюшным тифом. // Актуальные вопросы кишечных инфекций. Тез. докл. научно- практической конференции. - Ташкент. - 1990. - С 18-19
18. Валиев А.Г. Клинико-иммунологическая характеристика инфекционного процесса и специфическая монорецепторная О- антигенемия при сальмонеллезе тифимуриум.: Автореф. дис. доктора мед. наук. - Ташкент. - 1993. - 37 с.
19. Валиев А.Г., Худойдодова С., Мухамедов И.Б. Болаларда учрайдиган сальмонеллез хасталигида монорецептор О -антигенларининг клиник, патогенетик ва диагностик ахамияти. // Узбекистон эпидемиологлари, микробиологлари, паразитологлари ва инфекционистларининг VI съезди маърузаларининг кискача баёни (Юкумли ва паразитар касалликларининг долзарб муаммолари). Ташкент 11-12 ноябрь 1994 й. - Ташкент. - 1994. -19 бет.
20. Валиев А.Г. троибоцитарно-сосудистая реакция у больных брюшным тифом.//Актуальн. Вопро. Инфекц. Патологии. Сборник научн. Трудов.-Ташкент.-1995- С.45
21. Валиев Е.А ., Татарина А.Н. Клинико- иммунологическая характеристика сальмонеллезной инфекции у детей первого года жизни.//Микробиология, эпидемиология и клиника инфекционных болезней. Сборник научных трудов. – Харьков.1989.-С.42-45.

22.Верещагин И.А., Журавлева О.Д., Бобровицкая А.И. Применение тобромицина при сальмонеллезе у детей раннего возраста.// Кишечные инфекции: Республиканский межведомственный сборник.-Киев: Здоровья. -1987. – Вып.19.-С.42-44.

23. Влияние витамина Е на показатели перекисного окисления липидов при сальмонеллезе у детей раннего возраста. / И.Б. Мухамедов, А.А. Мустафаева, Р.А. Рашидова, Р.Н. Бабаходжаева // Профилактика и диагностика инфекционных заболеваний. - Ташкент : Медицина. - 1990. -С. 53-54.

24. Влияние ультрафиолетового облучения аутокрови на процессы перекисного окисления липидов при сальмонеллезе. / И.Б.Мухамедов, Р.А. Рашидова, М.Т. Турапов, Х.Т. Яхьяев // Съезд инфекционистов в г. Суздаль (сентябрь.1992 г.) - Москва-Киров. - 1992. –Т.1.-С. 416-418.

25.Войно-Ясеницкий М.Ф. Биология и патология инфекционных процессов. – Ленинград: Медицина.-1981.-207 с.

26.Воротынцева Н.В., Милютин Л.Н., Айзенберг В.Л. Актуальные вопросы терапии острых кишечных инфекций у детей.//Актуальные вопросы профилактики и лечения острых кишечных инфекций. : Тез. Всесоюзной научно- практической конференции.- Москва- Ашхабад.- 1988.- С. 86-94.

27.Галимзянов Х.М. применение реакций энзиммеченных антител (РЭМА) для обнаружения О- антигена *Salm.typhimurium* у больных сальмонеллезом.// Мед. Реф. Журн. – 1980.-№ 2 . – Разд.3,реферат № 440.

28.Галимзянов Х.М.,Милютин Л.Н., Рубцов И. В. Определение О-антигена *Salm.typhimurium* и факторов, влияющих на его уровень, в сыворотке крови детей больных сальмонеллезом.//Диагностика, патогенез, лечение и профилактика острых кишечных инфекций и вирусного гепатита. Тез. Докл. 1-го Всесоюзн. Съезда инфекционистов. Киев. -1979. –С. 137-139.

29.Галимзянов Х.М., Рубцов И.В. Динамика специфической О- антигенемии у больных сальмонеллезом. // Диагностика, патогенез, лечение и профилактика острых кишечных инфекций и вирусного гепатита. Тез. докл. 1-го Всесоюзн. съезда инфекционистов. Киев, 11-14 декабря 1979 г. - Киев. - 1979. - С. 89-90.

30.Галимзянов Х.М., Рубцов И.В., Ветлугина К.Ф. Применение реакции О-агрегатгемагглютинации для оценки эффективности терапии у больных сальмонеллезом.

// Тез. докл. 2-го Всесоюзн. съезда инфекционистов 14-15 декабря 1983 г. - Москва-Кемерово. - 1983. - С. 75-77.

31. Годованный П.А., Коршунов М.В., Стариков Г.Ю. Показатель гуморального и клеточного иммунитета при смешанных кишечных инфекциях. // II Всесоюзн. Съезд инфекционистов. -Ташкент. -1985. - С. 320-322.

32. Горбачева И.А. иммуностимулирующий эффект витамина у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.// Патогенез, диагностика лечение желудочно- кишечных заболеваний.- Ленинград. 1987. –С . 18-20.

33. Грачева Н.М., Щетинина И. Н. Клиническая химиотерапия инфекционных болезней. Москва: Медицина. -1985.-272 с.

34. Грекова А.И., Тимина В.П. Особенности фармакокинетики антибиотиков при острых кишечных инфекциях у детей раннего возраста. // Актуальные вопросы профилактики и лечения острых кишечных инфекций у детей. Тез. докл. Всесоюзной научно- практической конференции. -Москва-Ашхабад. - 1988. - С. 95-96

35. Гульман Л.А. Клиника и течение сальмонеллезных кишечных инфекций в зависимости от возраста детей. // Вопросы охраны материнства и детства. - 1980. - Т.25. -N 7. - С. 66-67

36. Гулямова М.А., Даминов Т.А., Мухамедов У.Б. Эффективность применения левомизола в терапии детей раннего возраста с гастроинтестинальной формой сальмонеллеза. // Третий съезд детских врачей Узбекистана.: Тез. докл. - Ташкент. - 1988. - С. 267-268.

37. Гулямова М.А. Клинико-иммунологические особенности гастроинтестинальной формы сальмонеллеза у детей раннего возраста и обоснование принципов иммунокоррелирующей терапии. // Автореф. Дисс.... канд. мед. наук. - Ташкент. - 1990. 20 с.

38. Гульман Л.А., Османова Л.Я. Коррекция нарушения липидного обмена детей первого года жизни с тяжелой формой кишечных инфекций.// Актуальные вопросы профилактики и лечения острых кишечных инфекций у детей.: Тез. Докл. Всесоюзной научно-практической конференции. –Москва-Ашхабад.-1998.- С. 99-101.

39. Даминов Т.А., Гулямова М.А. Эффективность применения тималина при сальмонеллезе у детей. // Пвесоюзный съезд детских врачей. – Москва.-1988.- С. 196

40. Длительные диареи у детей . / М.Н. Ибрагимов, Е.А. Рославцев, Ш.М. Мамадиева и др. // Клиника, диагностика и патогенез инфекционных заболеваний у детей. : Сборник ЦНИИ эпидемиологии.- Москва.- 1990. – с. 31-37

41. Дубовцев А.И. Эффективность Т- активина в комплексном лечении острых кишечных инфекций у детей первого года жизни. // Актуальные вопросы профилактики и лечения острых кишечных инфекций у детей. . Тез. докл. научно-практической конференции. - Иваново. - 1987. - С. 29.

42. Закирходжаев А.Х., Рашидов Ф.А., Даминов М.Н. Значение О- антигена сальмонелл в развитии дыхательных микроциркуляторных расстройств при сальмонеллезе у детей раннего возраста. // Мед. Журнал Узбекистана. - 1983. №

43. Земсков А.М. Способ выбора адекватной иммунокорректирующей терапии для устранения иммунологической недостаточности. // Иммунология. - 1988. №4. С. 83

44. Иванов И.В. Состояние тромбоцитарного гомеостаза при острых кишечных инфекциях у детей первого года жизни. : Автореф. Дис..канд. мед. Наук.- Хабаровск. - 1987-22 с.

45. Ибадова Г.А. Перекисное окисление липидов у крыс с экспериментальным сальмонеллезом под действием внутрисосудистого лазерного облучения крови. // Узбекский биологический журнал. -1997. № 3 .- С. 29-32.

46. Ибадова Г. А. Нетромицин в комплексном лечении острых диарейных заболеваний у детей раннего возраста .// Киме и фармация. -1997. № 3.- С. 47-49

47. Ибадова Г.А. Клинико-патогенетическое обоснование внутрисосудистой лазеротерапии , комплексном лечении сальмонеллезов у детей раннего возраста. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 1997. - № 3. - С 96-99

48. Ибадова Г.А. Эффективность внутрисосудистой лазеротерапии у детей раннего возраста с затяжным сальмонеллезом на фоне экссудативно-катарального диатеза. // Медицинский журнал Узбекистана. - 1997. - № 5-7. - С. 29-31.

49. Ибадова Г.А. Влияние внутрисосудистого лазерного облучения крови на перекисное окисление липидов. // Узбекский биологический журнал. - 1998.-X» 2. -С. 74-77.

50. Иммуностимуляторы в комплексной терапии кишечных инфекций у детей раннего возраста. / А.И. Боровицкая, Э.Р. Бухтеева, С.С. Иванова, И.А. Андреева.// Кишечные инфекции. - Киев. - 1988. - Вып.20.-С. 78-81.

51. Интенсивная терапия токсикозов и эксикозов у детей раннего возраста . / И. Б. Мухамедов, Р. А. Рашидова. Ю. А. Рахманова, Ю. А. Фомин и др. // Методические рекомендации.- Ташкент. -1989.

52. Исмагуллаев О.Ш. Нарушение перекисного окисления липидов при сальмонеллезе у детей первого года жизни и методы их коррекции.: Автореф. Дисс... канд. Мед. Наук. – Ташкент.- 1991.-19 с.

53.Каган Ю.Д., Стрельцова Т.Х., Лымарева Т.А. Клинико- иммунологическая характеристика сальмонеллезной инфекции у детей в возрастном аспекте. // Педиатрия.- 1988. № 11. – С. 25-28

54.Кадынцева Л.П. Клинико-лабораторная характеристика сальмонеллезов Хайфа и тифимуриум у детей зависимости от условий инфицирования.: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - Москва. - 1985. - 24 с.

55.Карьев З.О. Причины и механизмы нарушения иммунитета при антибиотической терапии. // Молекулярно-генетические аспекты инфекционной патологии. – Ленинград. – 1978. – С. 23-33.

56.К вопросу лечения некоторых больных сальмонеллезом . / В.И. Бычкова, В.И. Корниенко, М.А. Маценой и др. // Новое в диагностике и лечении сальмонеллеза, стафилококковой инфекции и гепатита. - Тирасполь. - 1981. - С. 3-4.

57.Клинико-иммунологическая эффективность лечения острого сальмонеллеза прополисом. / Л. В. Дерябина, М. Н. Арипова, А.С. Скарлышева и др. // Тр. НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных болезней. Ташкент .- 1988 -37.-С. 112-114

58. Клиническая эффективность нового антимикробного препарата хлорхипольдона при кишечных инфекциях у детей. / А.А. Новокшонова, Н. И. Рузасткина, В. Д. Жога, Т. Л. Виноградова. // Актуальные вопросы профилактики и лечения острых кишечных инфекций у детей. : Тез. Докл. Всесоюзн. Научно- практической конференции. – Москва-Ашхабад. -1988. С. 114-115

59.Клиника, лечение и диагностика сальмонеллеза у взрослых. / В. И. Покровский, Н. И. Вавулина, Н. Д. Ющук и др. // Методические рекомендации МЗ РСФСР. Москва.- 1981. – 32 с.

60. Клинические характеристики интоксикационного синдрома при сальмонеллезе. / В.И. Покровский. Л. Е. Бродов. В.В. Малеев и др. // Терапевтический архив. – 1983. – Т. LV. – С. 138-141 (Д-4)

61. Козюк П.М. Применение иммуномодуляторов в комплексном лечении ассоциированных форм сальмонеллеза с лямблиозом. // Новое в диагностике и лечении сальмонеллеза, стафилококковой инфекции и вирусного гепатита. - Тирасполь. - 1981. - С. 91-100.

62. Коршунов М.Ф., Бегайдарова Р.Х. Сальмонеллез у детей. - Воронеж. - 1988. - С. 160.

63. Кошуба Э.А. Возможные закономерности и особенности иммунологических реакций при инфекционной патологии в детском возрасте, их практическая значимость. // Механизмы иммунного ответа при инфекционной патологии: Сб. научных трудов. – Свердловск. – 1986. – С. 7-12

64. Кузнецов С.В. Клинико-иммунологическая характеристика желудочно-кишечной формы заболевания дизентерийной и сальмонеллезной этиологии и обоснование их терапий у детей. // Автореф. Дисс... канд. Мед. Наук. – 1984-25 с.

65. Лаврова К.В., Гиева Г.М., Гриднева Р.К. Показатели гуморального иммунитета при внутрибольничной сальмонеллезной инфекции у детей первого года жизни. // Клинические аспекты инфекционной аутологии.: Тр. НИИАМ им. Пастера. - Ленинград. - 1985. - Т. 63.-С. 140-142.

66. Лакин К.И. Фармакология простациклина и простациклин- подобных соединений. // Вестник АМН СССР. - 1982 - N5. - С. 81-91.

67. Латипова Ф.Ш. Клинико-патогенетическое и диагностическое значение специфической монорецепторной О-антигенемии у больных сальмонеллезом тифимуриум. : Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - Алма-Ата. - 1990. - 21 с.

68. Лебедев Н.И. Эпидемиология и нозогеография сальмонеллезов в СССР. // Автореф. Дисс.... доктора мед. наук. - Харьков. - 1972.

69. Лукашук И.В., Гуменко М.С., Гуменко О.Г. Рациональная антибактериальная терапия при острых кишечных заболеваниях у детей грудного возраста. // Кишечные инфекции. Сборник научных трудов. – 1989.-Вып.21-С. 112-115.

70. Малов В.А., Кузнецова В.А., Большакова Т.Д. Компоненты калликрин- кининовой системы у больных сальмонеллезом при различных методах лечения. // Всесоюзн.

- Конференц. По клинич. Биохимии , морфологии, иммунологии инфекционных болезней.
Тез. Докл. , Рига 18-20 октября 1983.- С. 110-111.
71. Махмудов О. С., Маллина Э.С. Клинические особенности и диагностика гастроинтестинальной формы сальмонеллеза у детей. // Тез. Докл. 1-го Всесоюзн. Съезда инфекционистов. (Киев 11-14 декабря 1979 г.) – Киев. – 1979.- С. 98-100.
72. Махмудов О.С., Ахмедов М.Н. Сальмонеллез у детей. - Ташкент: издательство им. Ибн Сины. -1991. - С. 167-168
- 73.Махмудова Д.И. Применение бифидум бактериина в комплексном лечении желудочно-кишечной формы сальмонеллеза у детей раннего возраста.: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - Ташкент. - 1983. - 19 с.
- 74.Махмудова Д.И. Клинико-иммунологические особенности сальмонеллеза тифимуриум у детей. : Автореф. дисс.... доктора мед. наук. - Москва. - 1993. - 47 с.
- 75.Мельник Г.В. Клиника, диагностика и лечение сальмонеллеза, вызванного сальмонеллой тифимуриум.//Кубанский мед. Институт им. Красной Армии. - Краснодар. - 1989. -11 с.
- 76.Микроюкова Г. И. Сальмонеллез: клиника, прогнозирование течения у детей первых трех месяцев жизни.: Автореф. Дисс...канд.мед. наук. – Новосибирск. – 1983.-18с.
78. Милютин Л.Н Клинико-лабораторная диагностика и вопросы этиотропной терапии сальмонеллезов у детей.: Автореф. дисс.... доктора мед. наук. - Москва. - 1993.-54 с.
- 79.Минсбарг Ц.Я. Сальмонеллез тифимуриум. / Под ред. В.И. Покровского. - Кишинев:Штиница. - 1984. - 161 с.
- 80.Методы агрегационной способности эритроцитов больных в оценке тяжести, осложнения и диагностики сальмонеллезов. / А.Г. Валиев, Ш.Н. Назаров, Ш. Сиддигов и др. // Методические указания. - Ташкент. - 1994. - 9 с.
- 81.Мударисова Р.Х. Состояние микроциркуляции и принципы регидратационной терапии острых кишечных инфекций у детей с гепатодистрофией. : Автореф. дисо... канд. мед. наук. - Москва. - 1991. - 21 с.
- 82.Мухамедов И.Б. Применение УФО-АК у детей раннего возраста с тяжелой формой сальмонеллеза. // Медицинский журнал Узбекистана. - 1992. - № 5. - С. 20-22

83. Мухамедов И.Б., Худайбердиев Я.К., Тураев У.х. Оценка реакции организма на токسينемию при острых кишечных инфекциях. // Вторичные иммунодефициты инфекционной и неинфекционной патологии.: Тез. Докл. 1 областной конф.- Харьков. – 1989. С. 92
84. Мхитарян А.Д. Клиническая классификация сальмонеллеза у детей. // Ереван.- 1989.- Деп. В НПО «Союзмединформ». -22.08.89. № 18381
85. Николаев А.И., Федоренко О.А. Подавление, стимуляция иммуногенеза лекарственными препаратами. // Ташкент. - 1984. - 224 с.
86. Новиков Д.К. Иммунологическим статус как фенотипия болезни и критерий целенаправленной иммунокоррекции.// Сб. научных трудов. - Ленинград. - 1986.. - С. 3-13.
87. Озерная М.С. Клинико-микробиологическое обоснование применения бактериальных и иммунологических препаратов при острых кишечных инфекциях у детей раннего возраста. : Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - 1990. - 22 с.
88. Османова Л.Я. с соавт. Иммуномодулирующая терапия миелопидом при экспериментальной сальмонеллезной инфекции.//Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии – 1989.- № 8.- С. 94-95.
89. Особенности течения и лечения сальмонеллеза у детей раннего возраста, вызванного антибиотикорезистентными штаммами сальмонелл. / И.И. Дищук, Н. И. Леринская, С. А. Краморов и др.// Кишечные инфекции.: Респ. Сборник научн. Трудов.- Киев. – 1989.- Вып. 21. – С. 13-14.
90. Пак. С.Г., Турьянов М.Х., Пальцев М. А. сальмонеллез.- Москва : Медицина. – 1988.- 304 с.
91. Папаян А.В., Цибулькин А.Д. Острые токсикозы в раннем детском возрасте. – Москва. – 1984.-С. 231
92. Перекисное окисление липидов при сальмонеллезе у детей раннего возраста. / И.Б. Мухамедов, А.А. Мустафаева, У.К. Ибрагимов, М.Ф. Сулейманова // В кн.: Всесоюзн. конф. Молекулярные механизмы развития инфекционных заболеваний. Тез. докл. - Звенигород. - 1990. - С. 72.
93. Петров Р.В. Иммунология и иммуногенетика. - Москва. - 1976

- 94.Покровский В.И. и соавт. Сальмонеллезы. Т., «Медицина». 1989
- 95.Поражение нервной системы при сальмонеллезе у детей раннего возраста. / Л.А. Гришкова, И.И. Дишук, О.В. Радионенко, О.В. Корбут. // Кишечные инфекции. - Киев. - 1988. - Вып. 20. - С. 52-54.
- 96.Постовит В.А. Пищевые токсикоинфекции. -1984
- 97.Применение препарата смекта при лечении больных с диарейными заболеваниями. /Ш. Ш. Шавахабов, Г.А. Ибадова, Ш.Р. Юсупов, И.Б. Мухамедов // Инфекционные болезни у детей. : Сб. научн. Трудов.- 1993.-- С. 92-94.
- 98.Рашидов Ф. А. Клинико- патогенетическое значение агрегационной и адсорбционной способности эритроцитов у детей раннего возраста больных сальмонеллезом.- Ташкент.- 1995.-С.12.
- 99.Рашидов Р.А. и соавт. Интенсивная терапия токсикоза и эксикозов у детей раннего возраста. // Метод. Рекомендации. – Ташкент. – 1989.- 16 с.
- 100.Роль кишечной инфекции в развитии гемалитико- уремического синдрома у детей и принципы терапии. / Л.Д. Габлоева, Д.В. Зверев, Г.Н. Суркова и др. // Вопросы терапии инфекционных болезней у детей. - Москва. - 1990. - С. 63-77.
- 101.Савченко Т.А. Особенности клинического течения и бактериологической диагностики сальмонеллеза у детей раннего возраста.: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - Москва. - 1985. - 24 с.
- 102.Сидаков Б.М., Орджаникидзе Н.П. Динамика уровня циклических нуклеотидов в плазме крови у больных острыми кишечными заболеваниями. // Диагностика, патогенез, лечение и профилактика острых кишечных инфекций и вирусных гепатитов. Тез. Докл. 1-го Всесоюзн. съезда инфекционистов. Киев, 11-14 декабря, 1979. Киев. - 1979.-С. 46-47.
- 103.Современное клиническое течение гастроинтестинальной формы сальмонеллеза у детей раннего возраста. / И.Б. Мухамедова, Р.А. Рашидова, Т.Н. Назаров и др. // Медицинский журнал Узбекистана.- 1988. С. 25-27.
- 104.Содержание цАМф и фосфолипидов в слизистой желудочно-кишечного тракта при экспериментальной сальмонеллезной инфекции./ Н.Д. Ющук, А. Г. Фролов, Л. П. Юрко и др. // Диагностика, патогенез, лечение и профилактика

острых кишечных инфекций и вирусного гепатита. Тез. докл. 1-го Всесоюзн. съезда инфекционистов, Киев, 11-14 декабря, 1979 г. - Киев. - 1979 - С .137

105.Тендетник Ю.Я. К патогенезу сальмонеллезов - судьба возбудителя на ранней стадии экспериментального инфекционного процесса. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. -1980. - N12. - С. 93-98

106.Тихонова Л.В. Мухамадиева С.М., Ожигова В.Е. Динамика клинико-иммунологических показателей в комплексной терапии сальмонеллеза антибиотиками и индометацином. // Материалы съезда детских врачей Грузии. - Тбилиси. - 1987. - Т. 2. - С. 236-237.

107.Тихонова Л.В., Мухамадиева С.М., Ожигова В.Е. О влиянии индометацина на течение острых кишечных инфекций у детей. // актуальные вопросы профилактики и лечения острых кишечных инфекций у детей.: Тез. Докл. Всесоюзн. Научно-практической конференции. - Москва-Ашхабад.-1988. – С.117-118.

108. Титова Е. И. Клиника и лечение сальмонеллеза тифимуриум у детей раннего возраста. : Автореф. Дисс... канд.мед. наук. – Москва.- 1983.- 21 с.

109. Туманян М.А. Иммуномодуляторы и противоинфекционный иммунитет. // Актуальные вопросы теоретической и прикладной инфекционной иммунологии; механизмы противо-инфекционного иммунитета.-Москва.- 1987.- С.8.

110.Туманов Ф.А. Антибактериальная терапия больных дизентерией, сальмонеллезом, эшерихиозом и пищевыми токсикоинфекциями неустановленной этиологии.// Автореф. дисс.... доктора мед. наук. - Москва. - 1985. - 38 с.

111.Усманов М.К., Миртазаев А. Сальмонеллезы. (Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, эпидемиологический надзор и профилактика). - Ташкент : издательство Ибн Сины. - 1991. - 119 с.

112.Федянин Е.П., Голуб Т.В., Головина А.Н. Факторы риска заболевания и неблагоприятного исхода сальмонеллеза тифимуриум у детей раннего возраста. // Пищевые токсикоинфекции. - Саратов. - 1982. - С. 75-77.

113.Фомин В.В., Карпова Н.В. Иммунологические показатели при острых кишечных инфекциях у новорожденных детей.//Педиатрия. -1987. - № 1. - С. 106-107.

114. Фролов А.Г. Динамика уровней циклических нуклеотидов(цАМФ и цГМФ) в плазме крови и слизистой оболочке тонкого кишечника больных гастроинтестинальной формой сальмонеллеза.: Автореф. Дисс. Канд. Мед. Наук. – Москва.- 1980.-18 с.

115.Хайтов Р.М. Генетический контроль иммунного ответа на антиген *Salmonella typhimurium*: фенотипическая коррекция антительного ответа на О- и Н-антигены с помощью синтетических неприродных полиэлектролитов. //Иммунология. - 1982. -N 5. - С. 41-44.

116.Худойдодова С.Г. Состояние эритроцитарного и тромбоцитарно-сосудистого гемостаза при сальмонеллезной инфекции у детей раннего возраста. // Автореф. дисс... канд. мед. наук. -Ташкент. - 1997.- 16 с.

117.Цека Ю.С. Эффективность лечения детей с инфекционными диарейными заболеваниями. // Патогенез, диагностика и лечение инфекционных заболеваний. - Саратов. - 1988. - С. 34-40.

118.Шавахобов Ш.Ш. Социальные и медицинские аспекты мероприятий, направленных на совершенствование методов лечения диарейных заболеваний в Республике Узбекистан.: Автореф. дисс.... доктора мед. наук. - Ташкент. - 1994. - 32 с.

119.Шестакова В.Д., Дзюбан Т.И. Особенности клинического течения сальмонеллезной инфекции у детей различного возраста. // Кишечные инфекции у детей.: Сборник научных трудов. - Ленинград. - 1986. - С. 60-64.

120. Шувалова Е.П. Патогенетическая терапия при тяжелых формах сальмонеллеза// Актуальные вопросы эпидемиологии, иммунологии кишечных инфекционных заболеваний. Материалы IV съезда гигиенистов, сан.врачей , эпидемиологов, микробиологов, инфекционистов Узбекистана.Ташкент, 28-29 августа, 1980 г. – Ташкент: Медицина.-1980. – С. 70-72.

121.Элин Р. Д. Неспецифическая резистентность к инфекции.// Иммунологические аспекты инфекционных заболеваний. Пер. с англ. Под редакцией Дж. Дика.- Москва:Медицина. 1982. С. 14035.

122.Эпидемиология и клиника современного сальмонеллеза у детей. / С.Б. Поздняк, С.Б. Юшкевич, Г.П. Мониц, Л.Н. Корень. // Диагностика и лечение основных инфекционных заболеваний в современных условиях. : Тез. докл. III съезда инфекционистов Белоруссии. - Минск. - 1990. - С. 115-116.

123.Ющук Н.Д. Функционально-морфологические состояния кишечника при сальмонеллезной инфекции (Клинико-экспериментальное исследование).// Автореф. Дис... доктора мед. наук.-Москва. -1980.

124.Activation of mouse peritoneal macrophages during infection with *Salmonella typhimurium* does not result in enhanced intracellular killing/ Y.Langerman, M.E.Van der Hulst, P. M. Nibbering et al. // J.Immunol.-1990.-V.144. -№11. - P.4340-4346.

125. Alam N. ,Hantry F.V. , Rapanan M.M. Reporting error in one week diarrhoea surveys: Experience from a prospective study in rural Bangladesh.// J. Epidemiol/-1989.-V.18.-N3.-P.696-700.

126.A strong antibody response to the periplasmic c-terminal domain of the purified omp a or with whole *E.coli* or *Salmonella typhimurium* bacteria. /R.puchiniems, M.Karvonen, L.Viopiovakila// Infect.Immun.-1990. -V.58.- № 6.-P. 1691-1696.

127.Bell W.R. Dissemination intravascular coagulation.// J. Hopk. Med.- 1980. -V. 146. -N 6. - P. 289-299.

128.Butter T. et al. Treatment of experimental *Salmonella typhimurium* infection in mice with ciprofloxacin.// J. Fynbmicrob. Chemother. - 1990. - V.25.-N4. -P. 629-634.

129.Cherubin C.E. et. al. Nontyphoid *Salmonella* carrier state treated with norfloxacin (Letter) // Am. J. Gastroenterol/ - 1990. -V.85.-N.1.-P.100- 101.

130.Davies R. Et al. A role for antibody in the expression of cellular immunity to *Salmonella typhimurium* C5. // Austral. J. Exp. Biol. Vtd. Sci. - 1976.-N3.

131.Elin R.J. Biology of endotoxin. // Ann. Rev. Med. - 1976. -V. 27. -P.127-141.

132.Enterit da salmonella e rotavirus: Caratteristiche della clinica e dati di laboratorio. / A.Brunelli, C.N.Fasdi, K.Fonti et al.// Clin.pediatr. - 1985.-V.67.-№1.-P.34-37.

133. Etude Clinique de cinquante et un de salmonelloses non typhiques SFAX / S. Ben Hamer. A Turki. F. Kanoun et al.//Sem.Hop.- 1988. V.64.№40. – P.2571-2573.

134. Everson S.A. Endothelial injury induced by bacterial endotoxin. (Effect of with bovine-serum albumin). // *Europ. J. Biochem.* - 1972. - V.31. -p. 230-233.

135. Fule R.P. et al. Clinical Distribution and antibiotic resistance pattern of Salmonella isolated during twelve months in Solapur. // *Ind/ J. Pathol Microbiol.* - 1988. -V.31.-N4. -P.280-285.

136. Goldstein R.H. The effect and interaction of bradikinin and prostaglandins on protein and collagen production by lung fibroblasts. // *J/ Biol. Chem.* - 1980. - V. 257. - P. 8630-8633.

137. Gianella R.A. Importance of the intestinal inflammatory reaction in Salmonella - mediated intestinal secretion- infection and immunity, 1979 vol, 1, P. 140-145.

138. Hamer J.E., Olczak S.A., Parkin D. Mixed enteric infection (letter). // *Postgrad. med J.* - 1990. -V.66.-№775-P.441.

139. Haskett J. Salmonella vaccine. - 1990. - V.8.- № 3. - P. 5-11.

140. Hormoeche C.T. Natural resistance to Salmonella typhimurium in different inbred mouse strains. // *Immunology.* -1979. -V.37.-№2. -P311- 318.

141. Ibadova G., Shavakhabov Sh. Intravascular helium-neon laser blood radiation in complex treatment of salmonella infection in children. // *J. International Islamic Medical.* - 1997. -V.II.- P.93-95.

142. Mannel D.M. Endotoxin-induced tumor cytotoxic factors. // In: *Microbiology* (Ed. By D. Schlessinger) - Washington/ - 1980. - P. 141-143.

143. McKay G., Margaretten W., Csavossy Y. An electron microscope study of endotoxin shock in rhesus monkeys. // *Surg. Gynec. Obstet.* - 1976. - V. 125. P. 825-832.

144. McKay D.G., Shapiro S.S. Alteration in the blood coagulation system by bacterial endotoxin in vivo (generalized Shantman reaction). // *J. Exp. Med.* 1958/- V. 107. - P. 353-367.

145. Landervirta J. Ofloxacin in the elimination of enteric Salmonella carriage state. // *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 1989. -V.60.- P.112-115.

146. Nyerges et al. Az a ujszuloftes csecsemokori salmonellosis antibakterial terapijateren szerzett tapasztalataink. // *Orv.Hetil.* - 1981. - V.122.-N27.-P.1623-1626.

147. Shavakhabov Sh., Ibadova G., Mukhamedov I. Induction of premorbid background in the course of acute diarrheal disease in infants. // *Second Regional Congress of Pediatrics of Central Asia and Turkey with International Participation, October 14-17, 1994, Tashkent, Uzbekistan, P.89.*

148. Sveningson B. et al. Efficacy of the combination pivampicilin/pivmetecillin compared to placebo in the treatment of convalescent carriers of nontuphi Salmonella// Infection - 1990. - V.18.-N3.- P.163-165.

149. Valiev A.G., Khudoydodova S., Mukhamedov I. The role of salmonella antigens in pathogenesis of salmonella infection in children. // Second Regional Congress of Pediatrics of Central Asia and Turkey with International Participation, October, 14-17, 1994, Tashkent, Uzbekistan.-P.7

