

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

УДК:616.935-093/-098-002-036-092

ПАРДАЕВА ЗИЛОЛА СУВАНКУЛОВНА

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОСТРОФАЗНЫХ
БЕЛКОВ В КРОВИ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ДИЗЕНТЕРИИ**

5A 510107 – Инфекционные болезни

Научный руководитель:
**доктор медицинских наук,
профессор Бабаходжаев С.Н.**

Ташкент – 2013

СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ	2
ПЕРЕЧЕНЬ ПРИНЯТЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	10
1.1 ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ДИЗЕНТЕРИИ	10
1.2 КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОСТРОФАЗНЫХ БЕЛКОВ В КРОВИ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ДИЗЕНТЕРИИ	24
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1 Клиническая характеристика обследованных больных.....	35
2.2 Методы исследований	36
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
3.1 Изучение особенностей клинического течения острой бактериальной дизентерии, вызванной шигеллой Флекснера, Зонне на современном этапе у взрослых.....	46
3.2 Особенности изменений показателей острофазных белков в крови при бактериальной дизентерии и их прогностическое значение	56
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	62
ВЫВОДЫ	72
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	73
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	74

ПЕРЕЧЕНЬ ПРИНЯТЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

1. ИТШ - инфекционно-токсического шок
2. ИТЭ - инфекционно-токсическая энцефалопатия
3. ИФА - иммунно-ферментный анализ
4. ОКИ - острые кишечные инфекции
5. ПЦР - полимеразной цепной реакции
6. РАЛ - реакция агглютинации латекс
7. РИФ - реакция иммунофлуоресценции
8. РКА - реакции коагглютинации
9. РПГА - реакция пассивная гемагглютинация
10. СРБ - С - реактивный белок
11. СОЭ - скорость оседания эритроцитов
12. ЦНС - центральная нервная система
13. ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
14. НИИЭМИЗ МЗ РУЗ - Научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Минздрава Республики Узбекистан

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Острые кишечные инфекции (ОКИ) являются одними из наиболее распространённых инфекционных болезней во всем мире, уступая лишь респираторным вирусным инфекциям, при этом значительный удельный вес в структуре острых кишечных инфекций занимают шигеллёзы [7,19,27,39].

Среди ОКИ ведущее место занимают инвазивные диареи, и, прежде всего, бактериальная дизентерия. В этиологической структуре шигеллёза, дизентерия Зонне составляет 60% - 80%, реже встречается дизентерия Флекснера и очень редко – дизентерия, вызываемая другими видами бактерий [37].

В ответ на инфекционный агент при дизентерии в организме развивается комплекс физиологических реакций, направленных на локализацию очага воспаления и скорейшее восстановление нарушенных функций. При этом возникающая постагgressивная реакция сопровождается быстро развивающимися нарушениями обмена веществ, что приводит к развитию гиперметаболического ответа, росту энергопотребностей, белковым потерям, мышечному истощению и расстройствам иммунного статуса.

В настоящие времена значительно изменилась картина клинического течения бактериальной дизентерии, чаще стали регистрироваться её тяжёлые и осложнённые формы (ДВС-синдром, нейротоксикоз, гемолитико-уремический синдром, парез кишечника, пневмония, дающие высокую летальность).

Клиническое течение и исход острой дизентерии во многом зависят от патогенности, вирулентности, токсигенности шигелл, а также от состояния иммунного статуса макроорганизма.

Циркуляция антигенов – токсинов шигелл в крови вызывает сенсибилизацию организма, что обусловливает специфику развития инфекционного процесса при шигеллезах.

Типичные формы шигеллёза характеризуются выраженной колитической синдрома с выраженным мезинхимальным воспалительным процессом, катарально-фибринозными, фибринозно-некротическими изменениями в толстом кишечнике, а также развитием сидрома интоксикации.

При развитии острой фазы воспалительного процесса участвуют системы всего организма: иммунная, центральная нервная, эндокринная, сердечно - сосудистая.

В настоящее время центральное место как при вялотекущем, так и при остром воспалении отводят С - реактивному белку (СРБ), который играет ключевую роль в развитии врожденного иммунитета, участвует в активации системы комплемента.

Количественный уровень С-реактивного белка высоко чувствителен к дисфункции эндотелия сосудов и отражает текущий патологический процесс [12,64], что важно для прогноза течения заболевания, как при неинфекционной, так и при инфекционной патологии.

С - реактивный белок (количественно) – служит маркером процессов, сопровождающихся острым воспалением, разрушением клеток, т.е., является острофазовым белком, одним из основных участников воспалительного процесса, развивающегося при любом инфекционном заболевании или повреждении тканей.

Синтез гепатоцитами СРБ с последующим его высвобождением в системный кровоток, наряду с другими белками (фибриноген, гаптоглобин и др.) стимулируют противовоспалительные цитокины. Его уровень отражает активность патологического процесса, и контроль над ним важен для

мониторинга этих заболеваний. При острых диареях, а также при лихорадочных состояниях неясного генеза С-реактивный белок позволяет отличить вирусную инфекцию от бактериальной инфекции.

Характерной особенностью СРБ является его повышение при развитии бактериальных осложнений на фоне течения различных заболеваний и снижение при гладком их течении и эффективно проводимой антибактериальной терапии, т.е., повышение концентрации этого белка является самым ранним признаком инфекции, а рациональная терапия, проявляется быстрым (уже на 2 сутки) снижением концентрации СРБ.

При острых кишечных инфекциях развитие эндотоксинемии опасна усилением как местного, так и общего воспалительного ответа за счёт гиперсекреции противовоспалительных цитокинов посредством активации эндотоксинзависимых клеточных рецепторов.

Поэтому исследование динамики СРБ на фоне развития эндотоксинемии кишечного происхождения при инфекционных заболеваниях вызывает особый интерес для установления возможностей роли СРБ, как одного из гуморальных факторов детоксикации эндотоксинов.

Развитие экссудативной фазы воспаления в толстом кишечнике, которая возникает вслед за повреждением клеток и тканей при дизентерии обусловлена выделением медиаторов воспаления. В зависимости от степени повреждения стенки капилляров и венул и интенсивности действия медиаторов характер образующегося экссудата может быть разным.

При легком повреждении сосудов в очаг воспаления просачиваются только низкомолекулярные альбумины, при более тяжелом повреждении в экссудате появляются крупномолекулярные глобулины и, наконец, наиболее крупные молекулы фибриногена, превращающиеся в ткани в фибрин. В

состав экссудата входят также клетки крови, эмигрирующие через сосудистую стенку, и клеточные элементы поврежденной ткани.

Определение концентрации фибриногена в плазме крови наиболее широко используемый тест, применяющийся не только при диагностике нарушений гемостаза, но и при распознавании и оценке тяжести воспалительных, иммунных, деструктивных и неопластических процессов, при которых возникает гиперфибриногенемия, как острофазовая реакция при которой происходит увеличение его уровня.

Фибриноген является чувствительным маркёром воспаления и некроза тканей, т.е. одним из белков острой фазы воспаления, основным белком плазмы, влияющий на величину СОЭ (с повышением концентрации фибриногена скорость оседания эритроцитов увеличивается).

Изучение состояния антиоксидантной системы организма при различных заболеваниях, сопряженных с развитием воспалительного процесса может иметь определенное патогенетическое значение.

Выраженными антиоксидантными свойствами обладает церулоплазмин – фермент, синтезируемый в печени, а также макрофагами и лимфоцитами. Он также является одним из показателей состояния иммунной системы.

Выявлено, что в присутствии супероксида (например, в воспаленном сосудистом эндотелии), церулоплазмин выступает катализатором окисления липопротеидов низкой плотности.

Церулоплазмин инактивирует свободные радикальные формы кислорода и предохраняет от повреждающего действия на липидные мембранны. Уменьшение содержания антиоксидантов в тканях приводит к тому, что продукты перекисного окисления начинают производить вместо физиологического патологический процесс [17,44,45,58].

Церулоплазмин - это медьсодержащий белок плазмы, играющий важную роль в метаболизме меди и железа и в механизмах прооксидантных и антиоксидантных реакций.

Установлено, что роль церулоплазмина в транспорте самой меди не очень значительна, поскольку оборот меди в нем медленный (основную роль в транспорте меди играют альбумин и транскупреин). А, следовательно, в качестве маркера состояния обмена меди в организме, церулоплазмин становится информативным, только при её выраженному дефиците.

Церулоплазмин относится к белкам острой фазы, концентрация его в крови повышается во время воспаления, инфекции, травматических состояний – в результате активации транскрипции гена церулоплазмина интерфероном и цитокинами.

Таким образом, учитывая вышеперечисленные свойства острофазных белков в крови (СРБ, фибриноген, церулоплазмин), мы решили изучить динамику их изменений при бактериальной дизентерии для прогнозирования начала воспаления, развития бактериальных осложнений и контроля эффективности антибактериальной терапии.

Цель исследования – изучение клинико-патогенетического значения острофазных белков крови у больных при бактериальной дизентерии.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинического течения острой бактериальной дизентерии (Флекснера, Зонне).
2. Изучить изменения острофазных белков крови (С-реактивный белок, церулоплазмин, фибриноген) при острой бактериальной дизентерии.
3. Изучить прогностическое значение изменения острофазных белков крови при острой бактериальной дизентерии.

Научная новизна.

Содержание уровня церулоплазмина и С-реактивного белка в периферической крови у больных со среднетяжёлой формой бактериальной дизентерии, вызванной шигеллой Флекснера и Зонне, отражает степень выраженности острой фазы воспалительного процесса. Установлено, что уровень С-реактивного белка имеет закономерную причинно-следственную связь с повышением уровня СОЭ.

Снижение количественного содержания в периферической крови уровня С-реактивного белка, а также уровня церулоплазмина определяет эффективность проводимой антибактериальной терапии.

Уровень фибриногена при среднетяжёлой форме острой бактериальной дизентерии не является показателем развития острой фазы воспалительного процесса.

Практическая значимость результатов исследования.

1. Определение уровня церулоплазмина, СРБ в сыворотке крови у больных с острой бактериальной дизентерией в период разгара способствует оценке прогнозирования тяжелых осложнений при данной патологии.
2. Определение содержания С-реактивного белка в периферической крови у больных среднетяжёлой формой шигеллёза, вызванного дизентерией Флекснера и Зонне, отражает степень выраженности воспалительного процесса.
3. Установлено понижение количественного содержания СРБ в периферической крови, которая определяет эффективность проводимой антибактериальной терапии.

Реализация результатов. Результаты диссертационной работы внедрены в клинике НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз и в учебных процессе инфекционной кафедры Ташкентской Медицинской Академии.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

1.1. ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ДИЗЕНТЕРИИ.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) являются одним из наиболее распространённых инфекционных болезней во всем мире, уступая лишь респираторным вирусным инфекциям, при этом значительный удельный вес в современных условиях в структуре острых кишечных инфекций занимают шигеллёзы [7,19,27,39].

В последние годы, заболеваемость ОКИ в Республике Узбекистан остаётся на стабильно высоком уровне и представляет серьёзную проблему для практического здравоохранения [2,8,17,30].

Анализ заболеваемости ОКИ среди взрослого и детского контингента в Республике Узбекистан в целом, а также в разрезе вилоятов, показывает на не снижающийся уровень этих болезней, изменение клинического течения в сторону увеличения удельного веса тяжёлых и среднетяжёлых форм болезни и высокую частоту летальных исходов, в том числе при острой дизентерии особенно у детей раннего и грудного возраста [9,11,30,36,44]. Это обусловлено, с одной стороны, изменившимися свойствами микроорганизмов, вызывающих ОКИ (полирезистентность к значительному числу антибактериальных препаратов, устойчивость во внешней среде, высокая вирулентность современных штаммов и т.д.), а также недостаточностью усовершенствования этиотропных и патогенетических методов терапии ОКИ на ранних этапах инфекционного процесса, с другой - особенностями макроорганизма (частота сопутствующих и фоновых заболеваний, незавершенность фагоцитоза, низкая реактивность организма, дисбактериоз кишечника) [2,3,10,13,44,50].

Особое значение уделяется установлению до начала лечения индивидуального диагноза, включающего "нозологический" (этиология и

клиническая форма) и "патогенетический" диагнозы (патогенез состояния с учетом физиологических особенностей организма, тяжести, периода болезни, возможных осложнений и сопутствующих заболеваний) [3,22,32].

На современном этапе клиницисты сталкиваются со значительными трудностями в этиологической расшифровке ОКИ, что, по-видимому, обусловлено бесконтрольным применением различных антибиотиков широкого спектра действия в амбулаторных условиях и при самолечении [19,26,51].

Более 40-60% случаев ОКИ оказываются этиологически нерасшифрованными и при исследовании секционного материала от умерших детей раннего возраста [5,35]. Снижение расшифровки ОКИ возможно связано и с переходом грамотрицательных бактерий в так называемое «некультивируемое» состояние. Феномен образования «некультивируемого» состояния у патогенных бактерий, является способом поддержания жизнеспособности бактерий в пессимальных для их активного роста условиях [47,60].

Наиболее распространенными заболеваниями кишечной группы являются дизентерия, сальмонеллез, пищевыми токсикоинфекциами, вызванные условно-патогенной микрофлорой. Ведущее место среди ОКИ занимают инвазивные диареи, и, прежде всего, бактериальная дизентерия.

Уделяя внимание на дизентерию, было установлено, что её вызывают бактерии рода *Shigella*, включающие более 40 серологически и биохимически дифференцируемых вариантов.

Шигеллы хорошо растут на обычных питательных средах; при разрушении микробных клеток выделяется эндотоксин, который играет большую роль в патогенезе болезни и обуславливает клинические проявления.

Кроме того, шигеллы продуцируют несколько видов экзотоксина: цитотоксин, повреждающий мембранные эпителиальные клетки; энтеротоксины, усиливающие секрецию жидкости и солей в просвет кишки; нейротоксин, обнаруживаемый в основном у бактерий Григорьева-Шига (*Sh. dysenteriae* серовара 1)[53,63].

Выраженная вирулентность (например, шигелл Флекснера 2а, например), наличие у отдельных штаммов трансмиссивной лекарственной устойчивости, особенно множественной, во многом обуславливает способность этих микроорганизмов вызывать массовую заболеваемость в виде крупных эпидемий, большую тяжесть течения заболевания [1,21,24,].

Дизентерия относится к антропонозам с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. В условиях организованных коллективов наибольшее значение имеют пищевой и водный пути[41]. Для развития заболевания достаточно инфицирование менее чем 100 микробными клетками шигелл.

Само наименование «дизентерия», данное еще Гиппократом, в буквальном переводе с греческого означает расстройство кишечника. Инфекционная природа болезни была доказана значительно позже, когда были открыты возбудители дизентерии.

На современном этапе произошла эволюция возбудителей дизентерии. Наибольшее распространение получили бактерии, устойчивые во внешней среде, хорошо сохраняющиеся в воде и пищевых продуктах. Это в значительной мере определило трудности борьбы с дизентерией[42].

Источником возбудителя инфекции при дизентерии являются больные острой и хронической формой, а также бактерионосители, лица с субклинической формой инфекции, которые выделяют шигеллы во внешнюю среду с фекалиями.

Наиболее контагиозны больные острыми, типично протекающими формами заболевания. В эпидемическом отношении особую опасность представляют больные и бактерионосители из числа постоянных работников питания и водоснабжения.

Больные дизентерией заразны с начала болезни, а иногда и с конца инкубационного периода. Длительность выделения возбудителя больными, как правило, не превышает недели, но может затягиваться и до 2-3 нед.

Роль реконвалесцентов, больных острой затяжной и хронической дизентерией, как источников инфекции несколько выше при дизентерии Флекснера.

По восприимчивости к дизентерии люди весьма неоднородны. Так, у людей с группой крови A(II) Rh(-) отмечено преобладание клинически выраженной формы инфекции, а также наибольшая чувствительность к инфекции.

Большой теоретический и практический интерес представляет процесс смены возбудителей дизентерии. В начале XX столетия преобладали шигеллы Григорьева-Шига. Перед второй мировой войной и в послевоенные годы у больных чаще всего выделяли шигеллы Флекснера[49].

В последние 15—20 лет в большинстве стран Европы и Америки, а также почти на всей территории Советского Союза с наибольшей частотой встречается возбудитель вида Зонне. Но совсем недавно в ряде стран, например, в Гватемале, в США, вновь появилась дизентерия, вызванная шигеллами Григорьева-Шига, которая протекает очень тяжело. В современных условиях наибольшее распространение у нас в стране и в других странах Средней Азии и Закавказья, все чаще регистрируется дизентерия, вызванная шигеллой Флекснера и Зонне[54,56,61].

Причины такой смены возбудителей многочисленны, сложны и не до конца изучены. Перед исследователями стоит важная задача своевременно информировать практических врачей о тенденциях в динамике распространения того или иного вида дизентерийных микробов.

Ведь различные шигеллы вызывают заболевания, клинические проявления которых неодинаковы. Дизентерия Зонне, например, отличается более легким течением, преобладанием стертых форм. Характерно для нее поражение желудка и тонкого отдела кишечника, в то время как классическое течение дизентерии представляет собой ярко выраженный колит—воспаление толстой кишки. Клиническая картина дизентерии Зонне скорее похожа на сальмонеллез. А дизентерия Флекснера протекает обычно тяжелее и часто приводит к развитию - затяжных и хронических форм.

Так, в этиологической структуре шигеллёза, дизентерия Зонне составляет 60%-80%, реже встречается дизентерия Флекснера и очень редко – дизентерия, вызываемая другими видами бактерий [43].

Клиническое течение и исход острой дизентерии во многом зависят от патогенности, вирулентности, токсигенности шигелл, а также от состояния макроорганизма.

Последнее десятилетие, по данным многих авторов, характеризуется увеличением частоты регистрации тяжелых форм и осложненного течения дизентерии [4,46]. Повреждение, вызванное патогеном, кроме местных изменений сопровождается развитием общей реакции организма на инфекционный стресс.

Ранняя диагностика шигеллёза определяет необходимый объём неотложной помощи и дальнейшую тактику лечения и основывается на комплексе данных, полученных при объективном клиническом обследовании больных [6,7,44].

На основании клинического обследования определяется степень выраженности интоксикации, обезвоживания, а также преобладающий синдром поражения желудочно-кишечного тракта [9,12].

Проявления дизентерии могут быть представлены в следующих ее основных формах: колитическая и гастроэнтероколитическая, каждая из которых может протекать по-разному и быть легкой, средней тяжести и тяжелой; затяжной и хронической (рецидивирующей и непрерывно текущей); протекать стерто, когда отсутствуют или едва выражены основные симптомы болезни (стертая форма дизентерии), а также в форме клинически бессимптомного бактерионосительства.

Начало заболевания, как правило, острое; редко отмечаются продромальные явления в виде общего недомогания, потери аппетита, слабости и головной боли. Заболевание начинается с озноба, повышения температуры, головной боли, адинамии, симптомов поражения кишечника, в основном толстой кишки.

Типичен дистальный колит, который сопровождается схваткообразными болями в животе, чаще в левой подвздошной области, где пальпируется спазмированная, болезненная сигмовидная кишка; боль усиливается при дефекации, появляются тенезмы.

Число дефекаций достигает от 2-3 до 20-30 в сутки; иногда бесконечно. Н.К. Розенберг при тяжелой дизентерии прошлых лет отмечал частоту стула, достигающую 299 раз за сутки. При резко выраженным колитическом синдроме дефекация сводится к дизентерийному «плевку», состоящему только из слизи и крови. Характерны тошнота и рвота.

Появляются тахикардия, гипотония, выраженность которых так же, как и высота лихорадки, соответствует тяжести болезни. У детей и подростков в остром периоде дизентерии появляются клонико-тонические судороги и менингеальные знаки, что до развития колитического синдрома в начале

болезни может быть ошибочно принято за начало менингита. По сути своей это менингизм, легко регрессирующий под влиянием дезинтоксикационной терапии.

Морфологические проявления дизентерии Флекснера 2а характеризуются значительной распространенностью патологического процесса. У 95% наряду с тотальным поражением толстой кишки поражение подвздошной, реже — тощей кишки.

В зависимости от периода болезни в толстой кишке преобладают катарально-фибринозные, фибринозно-язвенные и геморрагические, флегмонозно-некротические и распространенные язвенные формы воспаления. В тонкой кишке чаще всего обнаруживаются катарально-фибринозные изменения. Значительно чаще диагностируются тяжелые дисбиотические нарушения в кишечнике.

Причиной гастроэнтероколитического варианта острой дизентерии является, как правило, шигеллы Зонне, тяжесть которых в основном зависит от степени обезвоживания организма. Летальность в эпидемический период у детей может достигать 2-7% [2,5,12,28,31].

Среди осложнений болезни наиболее частыми являются: инфекционно-токсический шок, инфекционно-токсическая энцефалопатия, перфорация кишки с развитием перитонита, перитифлит, серозный перитонит, пневмония.

Безусловными ранними клиническими признаками инфекционно-токсического шока (ИТШ) являются гипертермия, сменяющаяся гипотермией, безучастность больного, бледность и мраморность кожи, акроцианоз. По мере углубления шока нарастает выраженная общая слабость. Характерны тахикардия, резкое падение артериального давления, олигурия.

Инфекционно-токсическая энцефалопатия (ИТЭ) протекает обычно на фоне клинической картины нарастающей общей интоксикации. При этом

отмечаются резко выраженные головные боли, нарушения сна. Появляется психомоторное возбуждение, возникает нарушение сознания, выявляются менингеальные симптомы.

Лабораторное подтверждение дизентерии проводится бактериологическим и серологическим методами. Бактериологический метод (высев шигелл из испражнений) при 3-кратном исследовании обеспечивает подтверждение диагноза у 40—60% больных. Патматериалом для бактериологических исследований являются испражнения, рвотные массы, промывные воды желудка, моча, кровь, ликвор, желчь и др. Наибольшее число положительных результатов приходится на 1-ю неделю заболевания [27].

Ускоренная диагностика острых кишечных диарейных инфекций может осуществляться без выделения чистых культур по обнаружению антигенов возбудителей и их токсинов в биосубстратах — слюне, моче, копро-фильтратах, крови. С этой целью используют иммунологические методы, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью: иммуно-ферментный анализ (ИФА), реакция агглютинации латекса (РАЛ), реакции коагглютинации (РКА), иммунофлуоресценции (РИФ), полимеразной цепной реакции (ПЦР). Отечественные предприятия производят пока небольшой ассортимент диагностических препаратов для этих методов. Выпускается тест-система ИФА на антигены шигелл Зонне.

Выявление антител к шигеллам проводится с помощью реакции непрямой (пассивной) гемагглютинации (РИГА, РПГА). Отечественные предприятия выпускают для этой реакции пять видов эритроцитарных диагностикумов (из шигелл Зонне, Флекснера, Флекснера-6, дизентерии-1, дизентерии-2). Реакцию ставят с парными сыворотками в соответствии с наставлением к указанным диагностическим препаратам. Диагностически достоверным показателем, подтверждающим заболевание, является

увеличение титра антител не менее чем в 8 раз. Установление этиологического диагноза острой дизентерии только на основании 4-кратного нарастания титра антител или исследования сыворотки, взятой однократно не ранее 5—6-го дня болезни, может приводить к диагностическим ошибкам. В таких случаях результаты реакции оценивают с учетом эпидемической обстановки, формы и сроков болезни, при этом титр однократно взятых сывороток должен быть не менее 1:400. В виду недостаточной чувствительности и специфичности нецелесообразно использовать для серодиагностики дизентерии реакцию агглютинации.

В том случае, если заболевание протекает атипично (в виде гастроэнтерита, гастроэнтероколита), для исключения дизентерийной природы заболевания следует проводить ректороманоскопию.

При острой дизентерии, как правило, выявляются признаки воспаления слизистой оболочки дистального отдела толстой кишки — катаральные, катарально-геморрагические, эрозивные, язвенные, фибринозные. При обострении (рецидиве) хронической дизентерии наблюдаются атрофические изменения слизистой оболочки кишечника.

Определенное диагностическое значение имеет и копроцитологическое исследование кала. С его помощью можно выявлять поражение дистальных отделов толстой кишки. Наличие в испражнениях значительного количества слизи и обнаружение большого количества лейкоцитов (более 15 клеток в поле зрения) могут свидетельствовать о воспалении слизистой оболочки толстой кишки. А присутствие даже единичных эритроцитов указывает на нарушение целостности слизистой оболочки, от массивности диапедезного кровотечения, которое в свою очередь зависит от выраженности язвенного процесса или кровоизлияния в нее.

Большое количество слизи в стуле при шигеллозе является благоприятным признаком, так как свидетельствует о сохраненной функции бокаловидных клеток слизистой оболочки толстой кишки.

В периферической крови при острой бактериальной дизентерии определяется лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов (сдвиг иногда достигает 20-30%).

Обобщение многолетних исследований по вопросам терапии ОКИ позволило сформулировать стратегию и тактику комплексной терапии (диетотерапия, этиотропная, патогенетическая, симптоматическая) в каждую фазу инфекционного процесса в зависимости от этиологии, патогенеза и тяжести болезни, возраста больного [12,48].

Важнейшими из мероприятий, направленных на снижение острой бактериальной дизентерии, являются совершенствование рациональной терапии, а также осуществление проведения контроля за полнотой выздоровления.

Несмотря на большое количество работ, посвященных вопросами патогенеза, диагностики и лечения, исследователи продолжают поиск наиболее эффективных методов диагностики, лечения и прогноза.

Лечение больных дизентерией должно быть комплексным и строго индивидуализированным. Это обеспечивается путем учета нозологической и клинической формы (варианта); тяжести и периода болезни; наличия осложнений и сопутствующих заболеваний (в том числе глистных и протозойных инвазий); индивидуальных особенностей больного, в частности переносимости отдельных препаратов.

Постельный режим необходим, как правило, только для больных тяжелыми формами болезни в разгаре инфекционного процесса. Больным со среднетяжелыми формами разрешается выходить в туалет. Больным легкими формами и реконвалесцентам назначают палатный режим и меры о приятия реабилитационного характера: лечебная физкультура, трудотерапия (за исключением работ, связанных с приготовлением и раздачей пищи).

Одним из важнейших слагаемых в комплексной терапии кишечных больных является лечебное питание. В остром периоде при значительных кишечных расстройствах назначают с тол №4 по Певзнеру; с улучшением состояния, уменьшением дисфункции кишечника и появлением аппетита больных переводят на стол №2, а за 2 -3 дня перед выпиской из стационара - на общий стол №15.

Установлено, что важным свойством шигелл является их способность быстро изменять свою чувствительность к различным антибактериальным средствам в зависимости от частоты их применения в том или ином регионе. В большинстве случаев лекарственная устойчивость передается шигеллам от бактерий желудочно-кишечного тракта генами трансмиссивных плазмид резистентности.

Выраженная вирулентность (например, шигелл Флекснера 2а), наличие у отдельных штаммов трансмиссивной лекарственной устойчивости к антибактериальным препаратам, особенно множественной, во многом обуславливает способность этих микроорганизмов вызывать массовые заболевания в виде крупных эпидемий, характеризующиеся тяжелым течением заболевания[25]. Летальность в эпидемический период может достигать 2-7%.

Учитывая, наблюдающееся за последние годы увеличение частоты тяжелых и осложненных форм бактериальной дизентерии, что во многом связано с появлением в последние годы антибиотико-резистентных штаммов шигелл и недостаточности усовершенствования этиотропной, патогенетической терапии, в комплексное лечение больных острой дизентерией, вызванной полирезистентными штаммами, перспективно рациональное применение новых антибиотиков, к которым чувствительны возбудители с последующим установлением эффективности антибактериальной терапии.

Этиотропные средства применяют с учетом этиологии клинического варианта, тяжести и периода болезни. Назначать больному антибактериальный препарат необходимо с учетом сведений о «территориальном пейзаже лекарственной устойчивости», т.е. чувствительности к нему штаммов шигелл, выделяемых от больных в данной местности в последнее время. После получения из лаборатории ответа об антибиотикочувствительности выделенного от больного возбудителя, в случае если патогенный микроорганизм оказался резистентным к назначенному ранее антибиотику (химиопрепаратору) и от его применения нет положительного эффекта, следует продолжать курс лечения другим препаратом.

Комбинации из двух и более антибиотиков (химиопрепаратов) должны быть строго ограничены тяжелыми случаями заболевания. Продолжительность курса этиотропной терапии определяется улучшением состояния больного, нормализацией температуры тела, уменьшением кишечных расстройств (частота дефекации, исчезновение примеси крови, уменьшение количества слизи в испражнениях, изменение хара к тера стула). При среднетяжелой форме острого бактериального шигеллёза, курс этиотропной терапии может быть ограничен 3 - 4 днями, при тяжелой - 4-5 днями[62].

Сохраняющаяся в период ранней реконвалесценции легкая дисфункция кишечника (кашицеобразный стул до 2 - 3 раз в сутки, умеренные явления метеоризма) не должна служить поводом для продолжения этиотропного лечения.

Назначение повышенных дозировок антибактериальных препаратов и проведение повторных курсов этиотропной терапии с целью нормализации функции кишечника и ликвидации продолжающегося в периоде реконвалесценции бактериовыделения не оправданы.

В этих случаях решающую роль играет устранение дисбактериоза с применением бактериопрепараторов, стимулирующая терапия, нацеленная на повышение защитных функций организма, усиление тканевого иммунитета и фагоцитоза, стимуляцию репарационных процессов в кишечнике.

Выздоровление при дизентерии обычно сопровождается освобождением организма от возбудителя.

Однако при недостаточности иммунной системы очищение организма от возбудителя затягивается до 1 месяца и более. Формируется реконвалесцентное носительство, а у части переболевших болезнь приобретает хроническое течение.

После перенесенного заболевания или бессимптомной инфекции формируется непродолжительный видо- и типоспецифический иммунитет. В защите организма от инфекции основная роль принадлежит факторам местного иммунитета (микрофаги, Т-лимфоциты, секреторные IgA).

Достаточно напряженный местный иммунитет поддерживается только при систематическом антигенном раздражении. В отсутствие антигенных воздействий длительность сохранения специфических IgAs в защитном титре не превышает 2-3 мес при дизентерии Зонне и 5-6 мес при дизентерии Флекснера.

На основании вышеизложенного, считается перспективным изучение такой нозологической единицы острой кишечной инфекции, как осткая бактериальная дизентерия в связи с его не снижающимся уровнем, изменением его клинического течения в сторону увеличения удельного веса тяжёлых и среднетяжёлых форм.

1.2. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОСТРОФАЗНЫЙ БЕЛКОВ В КРОВИ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ДИЗЕНТЕРИИ

Тяжесть заболевания при ОКИ в одних случаях может быть обусловлена преобладанием симптомов инфекционного токсикоза, в других - важностью местных проявлений (частота стула и его характер, болевой синдром, тенезмы и т.д.) и зависит от свойств возбудителя [9].

На современном этапе развития представлений о патогенезе инфекционных заболеваний приоритетным направлением научных исследований является расшифровка патогенетических аспектов синдрома интоксикации, как универсального синдром комплекса, выраженность которого часто выступает критерием тяжести процесса и определяет его исход.

Установлено, что патогенность возбудителя дизентерии определяется 4 основными факторами: способностью к адгезии, инвазии, внутриклеточному размножению и токсинообразованию.

Одним из ведущих факторов в патогенезе болезни является токсинемия за счет поступления шигеллезных ядов, а также экзо- и эндотоксинов других кишечных бактерий, продуктов воспаления и некроза из пораженных отделов толстой кишки.

Токсины шигелл могут фиксироваться тканями ЦНС и поражать центры вегетативной нервной системы. Помимо непосредственного воздействия на ряд органов (сердечно-сосудистая система, надпочечники и органы пищеварения) эндотоксин шигелл способствует развитию общеобменных нарушений. У лиц с иммунодефицитом и трофической недостаточностью характерно распространенное и длительное поражение кишечника

Шигеллы могут находиться в желудке от нескольких часов до нескольких суток (в редких случаях). При этом некоторые из них уже здесь распадаются, освобождая эндотоксин. Преодолев кислотный барьер желудка, шигеллы попадают в тонкий кишечник, где прикрепляются и выделяют энтеротоксин и цитотоксин. При гибели шигелл происходит выделение эндотоксина, который вызывает развитие синдрома интоксикации.

В толстой кишке взаимодействие шигелл со слизистой оболочкой происходит несколько стадий. Специфические белки наружной мембранны шигелл вступают во взаимодействие с рецепторами плазматической мембранны колоноцитов, что обуславливает адгезию, а затем инвазию возбудителей в эпителиальные клетки и в подслизистый слой. Происходит активное размножение шигелл в клетках кишечника. Выделяющийся ими гемолизин обеспечивает развитие воспалительного процесса. Воспаление поддерживает цитотоксический энтеротоксин, выделяемый шигеллами.

При гибели возбудителей выделяется липополисахаридный комплекс, катализирующий общие токсические реакции.

Наиболее тяжёлую форму дизентерии вызывают шигеллы Григорьева-Шига, способные прижизненно выделять термолабильный белковый экзотоксин (токсин Шиги).

В результате действия шигелл и ответной реакции макроорганизма развиваются нарушения функциональной деятельности кишечника и микроциркуляторных процессов, серозный отёк и деструкция слизистой оболочки толстой кишки. Под действием токсинов шигелл в толстой кишке развивается острое катаральное или фибринозно-некротическое воспаление с возможным образованием эрозий и язв. В конечном итоге всё это определяет развитие экссудативной диареи при гипermоторной дискинезии толстой кишки.

При тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания может развиться бактериемия. В толстой кишке инвазия шигеллами колоноцитов возникает

несколько позже, но массивно. Это приводит к более значительному местному и резорбтивному действию токсинов шигелл. Прогрессирует межэпителиальное поражение шигеллами колоноцитов; увеличиваются дефекты эпителиального покрова; иммунные комплексы, составной частью которых является эндотоксин, фиксируются в капиллярах слизистой оболочки толстой кишки и нарушая микроциркуляцию, усиливают ее повреждение.

Секреция сенсибилизованными эозинофилами и тучными клетками токсических субстанций в сочетании с нарушением кровообращения в подслизистом слое и цитотоксическим эффектом лейкоцитов определяют развитие патологического процесса со 2-й недели заболевания. В результате этого развивается ДВС-синдром, в том числе локальный (в кишечнике), с дальнейшим развитием тромбозов мезентериальных сосудов, а также сосудов легких и головного мозга.

Эндогенная интоксикация, как звено общего синдрома интоксикации является одновременно и составным компонентом общего синдрома воспалительного ответа [32,34]. Не вызывает сомнений, что пусковым механизмом в развитии синдрома интоксикации при многих инфекционных заболеваниях являются экзотоксины и бактериальные липополисахариды, т.е эндотоксины грамотрицательных микроорганизмов [31,33].

Эндотоксины могут оказывать прямой цитопатический эффект и являются мощным стимулом для секреции эндогенных медиаторов клетками-мишениями к которым относятся, в первую очередь, эндотелиальные клетки сосудов, гранулоциты, тромбоциты, макрофаги.

В ответ на инфекционный агент в организме происходит развитие комплекса физиологических реакций, направленных на локализацию очага воспаления и скорейшее восстановление нарушенных функций.

Возникающая постагgressивная реакция сопровождается быстро развивающимися нарушениями обмена веществ, что приводит к

развитию гиперметаболического ответа, росту энергопотребностей, белковым потерям, мышечному истощению и расстройствам иммунного статуса.

Любые бактериальные инфекции, будь то местный процесс или сепсис вызывают реакцию «острой фазы воспаления», которая сопровождается синтезом в печени белков-реактантов, т.е. повышением уровней белков острой фазы воспаления.

Однако на современном этапе многие аспекты значения «острой фазы воспалительного» и состояния антиоксидантной системы при дизентерии изучены недостаточно [20,55].

Циркуляция антигенов-токсинов шигелл в крови вызывает сенсибилизацию организма, что обуславливает специфику развития инфекционного процесса при шигеллезах.

Шигеллы проникают в энteroциты, нарушается нормальный синтез белка, следствием чего являются слущивание эпителия, некротизация и образование дефектов слизистой оболочки [9,18]. Облегчается возникновение аутоинфекций, которая усугубляет тяжесть заболевания.

В связи с этим С-реактивный белок - лучший диагностический показатель, чем СОЭ (скорость оседания эритроцитов), которая не подвержена быстрым изменениям.

Выявлено, что одним из основных белков острой фазы воспаления является СРБ – самый чувствительный и самый быстрый индикатор повреждения тканей при воспалении, некрозе, травме, один из лучших показателей активности воспаления.

Белки «острой фазы воспаления» функционально подобны иммуноглобулину G, за исключением того, что СРБ не является антигеноспецифичным. Под воздействием антигенов, иммунных комплексов, бактерий (через 4-6 часов после повреждения) клетки печени начинают

синтезировать и продуцировать СРБ, который стимулирует иммунные реакции, в том числе и фагоцитоз, участвует во взаимодействии Т и В-лимфоцитов, активирует классическую систему комплемента.

Биологические свойства СРБ основаны на его способности соединять эндогенные (внутренние) и экзогенные (внешние) вещества организма и стимулировать их удаление из организма. Эндогенными веществами могут быть нежизнеспособные продукты тканей и клеток.

Важнейшими экзогенными субстратами, которые инактивируют СРБ, являются бактерии. Учитывая способность СРБ связываться с микроорганизмами, активизируя тем самым систему комплемента по классическому пути и приводя к опсонизации бактериальных клеток, СРБ рассматривают также как один из возможных факторов резервного пути связывания эндотоксина (ЭТ)[14,15].

Токсины кишечника в повышенных количествах проникает в системный кровоток с развитием эндотоксинемии. А, это опасно усилением, как местного, так и общего воспалительного ответа за счет гиперсекреции провоспалительных цитокинов посредством активации эндотоксин-зависимых клеточных рецепторов [26,45].

Поэтому, исследование динамики уровня СРБ на фоне развития эндотоксинемии кишечного происхождения при дизентерии, вызывает особый интерес для установления возможной роли СРБ, как одного из гуморальных факторов детоксикации ЭТ.

Количество СРБ не всегда увеличивается в случае вирусной инфекции и инфицирования спирохетами или это увеличение может быть небольшим. Поэтому при отсутствии травмы значительно увеличенный уровень СРБ может быть показателем бактериальной инфекции.

Изменения показателя СРБ начинаются спустя 5-10 часов от начала острого воспаления, и может увеличиться в сотни раз. С уменьшением воспаления показатель СРБ быстро снижается. Этим он отличается от неспецифического показателя воспаления СОЭ. Оба показателя резко возрастают в начале заболевания, но СРБ появляется и исчезает раньше, чем изменяется СОЭ.

Уровень СРБ при эффективной терапии снижается в течение последующих дней, нормализуясь на 6 - 10 сутки, в то время как СОЭ снижается только спустя 2-4 недели. Кроме того, СОЭ зависит от количества эритроцитов и их морфологии (она более высока, когда в плазме больше фибриногена или глобулинов). СРБ считается более точным и чувствительным показателем воспаления, нежели СОЭ или лейкоцитоз. Число лейкоцитов может изменяться в ситуациях, не связанных с воспалением (дисгормональные состояния, анемии и др.).

Характерной особенностью СРБ является его повышение при развитии бактериальных осложнений на фоне течения различных заболеваний и снижение - при гладком их течении и эффективно проводимой антибактериальной терапии [10,13,19].

Быстрая нормализация уровня СРБ позволяет использовать этот показатель для наблюдения за течением болезни и контроля эффективности антибактериальной терапии.

Если заболевание переходит в хроническую стадию в fazu ремиссии, как правило, уровень С-реактивного белка снижается до полного его исчезновения и вновь возрастает при обострении процесса.

То есть, концентрация СРБ в крови имеет высокую корреляцию с активностью заболевания, стадией процесса.

Исходя из перечисленного вышеизложенного материала установлено, что количественный уровень СРБ является маркером процессов, сопровождающихся острым воспалением, разрушением клеток. Его уровень

отражает активность патологического процесса, и контроль за уровнем СРБ важен для мониторинга этих заболеваний.

При лихорадочных состояниях неясного генеза, СРБ, позволяет отличить вирусную инфекцию от бактериальной и решить, в свою очередь, вопрос о необходимости назначения антибиотиков. Повышение концентрации этого белка является самым ранним признаком инфекции, а эффективная терапия проявляется быстрым (уже на 2 сутки) снижением концентрации. [57,59].

Именно поэтому, предлагается использовать количественное определение СРБ как один из маркеров прогнозирования начала воспаления, использовать этот тест для наблюдения за течением болезни и контроля над процессом лечения и эффективности антибактериальной терапии [10,13,19].

За последнее десятилетие были разработаны высокочувствительные методы определения СРБ ($< 0,5$ мг/л). С такой чувствительностью может улавливаться изменение СРБ не только в условиях острого, но также и хронического, низкой степени выраженности эндогенного воспаления.

Показано, что повышение СРБ даже в интервале концентраций < 10 мг/л и пограничных с верхней границей нормы значений у кажущихся здоровыми людей говорит о повышенном риске развития атеросклероза, а также первого инфаркта, тромбоэмболий.

При экссудативной фазе острого фибринозного воспаления, развивающегося при дизнентерии, которая возникает вслед за повреждением клеток и тканей отмечается выделение медиаторов воспаления.

В зависимости от степени повреждения стенки капилляров и венул и интенсивности действия медиаторов характер образующегося экссудата может быть разным. При легком повреждении сосудов в очаг воспаления

просачиваются только низкомолекулярные альбумины, при более тяжелом повреждении в экссудате появляются крупномолекулярные глобулины и, наконец, наиболее крупные молекулы фибриногена, превращающиеся в ткани в фибрин.

Одним из чувствительных маркером воспаления и некроза тканей (один из белков острой фазы воспаления) является фибриноген, основной белок плазмы, влияющий на величину СОЭ (с повышением концентрации фибриногена скорость оседания эритроцитов увеличивается).

Определение концентрации фибриногена в плазме крови наиболее широко используемый тест, применяемых не только при диагностике нарушений гемостаза, но и при распознавании и оценке тяжести воспалительных, иммунных, деструктивных и неопластических процессов, при которых возникает гиперфибриногенемия как острофазовая реакция. Фибриноген (фактор I) - белок, синтезирующийся в основном в печени.

В крови он находится в растворенном состоянии, но в результате ферментативного процесса, под воздействием тромбина и фактора XIIIa, может превращаться в нерастворимый фибрин. Он также составляет основу сгустка, при свертывании крови.

Изучение состояния антиоксидантной системы организма при различных заболеваниях, сопряженных с развитием воспалительного процесса может иметь определенное патогенетическое значение. Выраженными антиоксидантными свойствами обладает церулоплазмин – фермент, синтезируемый в печени.

Церулоплазмин относится к белкам острой фазы, концентрация его в крови повышается во время воспаления, инфекции, травматических состояний — в результате активации транскрипции гена церулоплазмина интерфероном и цитокинами.

Церулоплазмин впервые описан в 1944 г. Холмбергом и Лауреллом. Церулоплазмин – белок фракции альфа-2-глобулинов плазмы, т. е. является белком острой фазы воспаления, в котором содержится около 95% общего количества меди сыворотки крови: на одну молекулу церулоплазмина приходится 6-8 атомов меди. Высокое содержание меди придаёт ему голубой цвет («небесно-голубой белок плазмы»).

Синтезируется церулоплазмин преимущественно паренхиматозными клетками печени и, в меньшей степени, макрофагами и лимфоцитами. Сначала образуется пептидная цепь, а затем добавляется медь от внутриклеточной АТФазы (фермент отсутствует при болезни Вильсона-Коновалова).

Роль церулоплазмина в транспорте самой меди не очень значительна, поскольку оборот меди в нём медленный (основную роль в транспорте меди играют альбумин и транскупреин).

Церулоплазмин - это белок плазмы, играющий важную роль в метаболизме не только меди, но и железа. В качестве маркера состояния обмена меди в организме церулоплазмин информативен, когда имеется ее выраженный дефицит.

Участие церулоплазмина в транспорте и метаболизме железа в организме обусловливает его важнейшую роль в регуляции ионного состояния железа - окислении Fe^{2+} в Fe^{3+} . Это делает возможным включение железа в трансферрин без образования токсических продуктов железа.

Церулоплазмин может действовать как прооксидант или как антиоксидант в зависимости от наличия других факторов. В присутствии супероксида (например, в воспаленном сосудистом эндотелии), он выступает

катализатором окисления липопротеидов низкой плотности. Он является одним из показателей состояния иммунной системы.

Церулоплазмин инактивирует свободное радикальные формы кислорода и предохраняет от повреждающего действия на липидные мембранны.

Уменьшение содержания антиоксидантов в тканях приводит к тому, что продукты перекисного окисления начинают производить вместо физиологического патологический процесс [20,55,58].

Таким образом, обобщая данные литературы можно сделать вывод о том, что при острой дизентерии формируются различные иммуно патологические реакции: циркуляция антигенов - токсинов шигелл в крови вызывает сенсибилизацию организма, что обуславливает специфику развития инфекционного процесса при шигеллезах.

Шигеллы проникают в энteroциты, нарушаются нормальный синтез белка. В результате активация процессов катаболизма, чрезмерного накопления продуктов промежуточного и конечного обмена при несостоятельности систем детоксикации, развивается синдром эндогенной интоксикации.

Липополисахариды, как источники токсинов, влияют на продукцию активных кислородных метаболитов фагоцитами, приводящего к развитию каскадного механизма воспалительной реакции.

Изменение содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных шигеллезами является системной реакцией иммунной системы организма на инфекционно-воспалительный процесс, результатом сложных межклеточных взаимодействий в иммунной системе и объясняется его выраженность и продолжительность, что имеет значение для уточнения отдельных патогенетических механизмов шигеллезной инфекции. Все это обуславливает развитие интоксикационного синдрома.

Поэтому изучение клинико-патогенетического значения острофазных белков в крови при бактериальной дизентерии, является актуальной проблемой для прогнозирования клинического течения, развития осложнений и коррекции терапии.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных больных

Для решения поставленных задач были обследованы 60 больных с бактериальной дизентерией в период разгара заболевания в клинике инфекционной больницы при НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Минздрава Республики Узбекистан за период 2010-2012гг. (директор НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Минздрава Республики Узбекистан – д.м.н., профессор М.Д.Ахмедова).

В исследование вошли больные с острой бактериальной дизентерией со среднетяжёлой формой в возрасте от 16 до 70 лет.

Диагностика проводилась в соответствии с клинической классификацией, рекомендованной В.И. Покровским [39,40]. Этиологический диагноз был установлен на основании результатов бактериологического обследования.

Исследования проведены на базе лаборатории кишечных инфекций, национальной коллекции микроорганизмов человека НИИЭМИЗ, а также на базе лаборатории при институте гематологии.

Все больные с момента поступления в стационар обследованы комплексно клиническими, общелабораторными исследованиями (гемограмма, копrogramма, уринограмма), биохимическими методами (определение С-реактивного белка, церулоплазмина, фибриногена сыворотки крови), бактериологическими (для определения этиологии ОДЗ) в динамике болезни: в периоды разгара болезни и реконвалесценции.

В клинике всем больным проводилась базисная терапия, включавшая адекватную диету, патогенетическое, этиотропное и симптоматическое лечение.

Патогенетическая терапия включала орально-парентеральную регидратацию глюкозо-солевыми растворами по стандартам ВОЗ, детоксикационную терапию, пребиотики, эубиотики, ферменты, энтеросорбенты, по показаниям сердечно-сосудистые средства, гормоны, препараты для восстановления гемостаза, спазмолитики, диуретики и другие средства.

Этиотропная терапия проводилась всем больным с наличием гемоколита по приказу №595 от 29 декабря 2006 года. Выбор препарата производился с учетом чувствительности возбудителя.

Эффективность терапии оценивали на основании динамического наблюдения за выраженностью основных проявлений болезни и динамика лабораторных и иммунологических показателей.

2.2. Методы исследований

Биохимические методы исследования

Методика определения активности церулоплазмина

Церулоплазмин - поливалентный окислитель (оксидаза), он инактивирует супероксидные анионные радикалы, образующиеся при воспалении, и защищает тем самым биологические мембранны.

Определение церулоплазмина в плазме крови проводили на базе института гематологии модифицированным методом Раввина. Принцип

метода основан на окислении р-фенилендиамина при участии церулоплазмина [20].

В ходе работы используются следующие реагенты:

1. 0,5 %-ный водный раствор солянокислого р-фенилендиамина.

2. 0,4 М ацетатный буфер, pH 5,5. Готовят из двух растворов:

1) 54,44 г ацетата натрия растворяют в 1 л дистиллированной воды;

2) 22,6 мл ледяной уксусной кислоты доводят до 1 л.

Полученные растворы смешивали в отношении 9:1 в большом количестве.

3. 3%-ный раствор фтористого натрия. После растворения соли в дистиллированной воде раствор профильтровывают.

Ход работы. В пробирки вносят по 8 мл ацетатного буфера и 0,1 мл плазмы, взятой натощак. В контрольную пробирку добавляют 2 мл раствора фтористого натрия (для инактивации ферментативной активности церулоплазмина). Затем во все пробирки вносят по 1 мл раствора р-фенилендиамина (используемого в качестве субстрата). Пробирки встряхивают, помещают в термостат и инкубируют в течение часа при температуре 37⁰C.

После инкубации во все пробирки (за исключением контрольной) добавляют по 2 мл раствора фтористого натрия. Содержимое пробирок перемешивают, затем их переносят в холодильник, где выдерживают 30 мин при 4⁰C. Пробы колориметрируют против контроля (бледно-розовой окраски) в кюветах с шириной слоя 1,0 см при $\lambda = 530$ нм.

Умножая значение оптической плотности на коэффициент пересчета 875, получают величину концентрации церулоплазмина в мг/л.

У здоровых людей содержание церулоплазмина колебляется в пределах от 200 до 600 мг/л.

Колориметрический метод определения содержания фибриногена плазмы

Фибриноген не только важнейший из белков свертывания крови, но также и источник образования фибринопептидов, обладающих противовоспалительной активностью.

Принцип метода основан на специфической реакции свёртывания фибриногена фибрином с последующим растворением его в щелочи и биуретовой реакции между белком и реагентом Горналла, содержащим сернокислую медь.

В ходе работы используются следующие реагенты:

1. 1,34% щавелевокислый натрий.
2. Тромбин, очищенный от плазминогена (активность – 7-10 сек).
3. Реактив Горналла.

Ход работы. Кровь для определения берется либо венопункцией, либо после прокола мякоти пальца. В качестве стабилизатора используется 1,34% раствор щавелевокислого натрия (1 часть оксалата натрия на 9 частей крови). Оксалатную кровь центрифугируют в течение 10 минут при 2000 об/мин. Плазму отсасывают в чистую пробирку и разливают по 0,2 мл в две пробирки (для параллельных исследований). К 0,2 мл плазмы добавляют 0,1 мл раствора тромбина (активность – 7-10 сек) и инкубируют при 37°C в течение часа.

Образовавшийся сгусток трижды промывают охлажденным физиологическим раствором, сушат на фильтровальной бумаге, помещают в пробирку, где приготовлен 1 мл раствора едкого натрия. А затем, прогревают, для полного растворения в течение 5 минут на водяной бане при 60°C. Охладив, к каждой пробе добавляют 4 мл реагента Горналла. Через 30 минут пробу выливают в кювету, 1 см колориметрируют при зеленом светофильтре, против дистиллированной воды.

Для определения количества фибриногена в г/л предварительно строится график соотношения показаний ФЭКа и концентрации фибриногена в растворе. Для этого используют стандартные разведения чистого фибриногена, начиная от 0,5 до 10 г/л.

Полученные в опыте показания ФЭКа сопоставляют с калибровочным графиком с определением содержание фибриногена в испытуемой плазме в г/л.

У здоровых людей содержание фибриногена колебляется в пределах от 2 до 4 г/л.

Диагностическое значение. Фибриноген (плазменный фактор 1) синтезируется, главным образом, клетками печени. В крови он находится в растворенном состоянии и под влиянием фермента тромбина переходит в твёрдое состояние – фибрин. Является одним из белков острой фазы воспаления.

Экспресс-тест для качественного определения С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови человека

С-реактивный белок – это белок острой фазы, чувствительный и быстрый индикатор повреждения тканей при воспалении, некрозе, травме. Под воздействием антигенов, иммунных комплексов, бактерий клетки печени начинают продуцировать СРБ, который стимулирует иммунные реакции, в том числе и фагоцитоз, участвует во взаимодействии Т и В-лимфоцитов, активирует классическую систему комплемента.

К классическим методам определения концентрации СРБ в плазме (сыворотке) крови относятся радиальная иммунодиффузия, иммунотурбидиметрия и нефелометрия. Взятие крови желательно производить натощак [16].

В работе использован экспресс-тест для качественного определения С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови человека.

Принцип метода исследования.

Реагент СРБ представляет собой суспензию полистериного латекса покрытый фракциями гаммаглобулинов против человеческого СРБ. При присутствии в образце СРБ, наличие агглютинации указывает на содержание СРБ равной или большей, чем 6 мг/л без предварительного разбавления.

В ходе работы используются следующие реагенты:

Латекс: латексные частицы, покрытые козьими IgG против человеческого СРБ pH азид натрия 0,95 г/л 8,2

Контрольный +: человеческая сыворотка с концентрацией СРБ > 20 мг/L.

Азид натрия 0,95 г/л

Контрольный - : сыворотка животного. Азид натрия 0,95 г/л

СРБ-латексный чувствительность откалиброван для ERM-Da-472/IFCC.

Для проведения данного метода исследования используются свежие и прозрачные образцы сыворотки.

Загрязнение сыворотки жирами или микробами могут привести к ошибочным результатам.

Если проверка не может быть выполнена немедленно, то образцы хранятся при температуре от +2 до +8°C в течение 8 дней или замораживаются при температуре -20°C сроком на 3 месяца. Образцы, содержащие фибрин, центрифугируются.

Ход работы.

При проведении качественного метода необходимо:

1. Перед использованием реагенты и образцы поставить их в помещение с комнатной температурой.

2. На место для реакции №1 положить одну каплю (50 µl) положительного контрольного реагента. На место для реакции №2 положить одну каплю (50 µl) отрицательного контрольного реагента. С

помощью пипетки поместить одну каплю ($50 \mu\text{l}$) каждого неразбавленного образца для испытаний на последовательных полей.

3. Аккуратно ресуспендировать латекс реагент и добавить по одной капле ($50 \mu\text{l}$) для каждого поле теста. Использовать палку для распространения реакционной смеси в течение всех полей испытания.

4. Центрифугировать (80-100 об.в.м) в течение 2 минут и прочитать результаты непосредственно под прямым светом.

При проведении полуколичественного метода необходимо:

1. Перед использованием реагенты и образцы поставить их в помещение с комнатной температурой.

2. Сделать серийное двойное разведение образца в физиологическом растворе ($\text{NaCl} 9 \text{ г/л}$).

3. Выполнить разведения для каждого образца как в качественном методе.

Разведения	1/2	1/4	1/8	...
Образцы сыворотки Соляной раствор	100 μl 100 μl	100 μl	100 μl	...
Объем образца		100 μl	100 μl	...
	50 μl	50 μl	50 μl	...

Ход проведения интерпретации полученных результатов.

При определении равномерной молочной подвески с не агглютинацией в течение 2 минут реакция считают отрицательной.

При определении видимых полей агглютинации в течение 2 минут реакцию считают положительной.

Образец реакция должен быть сравнен с положительным контролем.

У здоровых людей содержание С реактивного белка не более 6 мг/л.

Технические характеристики метода исследования.

1. Аналитическая чувствительность: 6 (5-10) мг/л, при описанных выше условиях анализа

2. Высокая концентрация СРБ образцов может дать отрицательные результаты – это называется Prozone эффектом, при этом никакого эффекта прозоны не обнаруживаются до 1600 мг/л (Примечание).

3. Диагностическая чувствительность: 95,6%

4. Диагностическая специфичность: 96,2%. Загрязненная сыворотка и больше времени, чем 3 минут может привести к ложноположительным агглютинациям.

Бактериологические методы

Бактериологическое исследование кишечной инфекции проводится общепринятым методом желательно до антиактериальной терапии. Испражнения для бактериологического исследования отбирают с помощью стерильных деревянных шпателей в количестве 3-5г в стерильный сосуд с плотно закрывающейся крышкой.

Исследование взятого материала необходимо начать как можно быстрее после доставки его в лабораторию (не позже чем через 2 ч). Если невозможно приступить к исследованию в течение 2 ч, следует отобрать небольшое количество материала и поместить его в соответствующую транспортную среду.

При отборе испражнений желательно направлять для исследования патологические примеси (слизь, частицы эпителия и др.), избегая попадания в материал примеси крови, обладающей бактерицидными свойствами.

Для взятия материала могут быть использованы ректальные тампоны (с ватным наконечником). Тампон необходимо увлажнить стерильной жидкостью, не обладающей бактериостатическим эффектом, или транспортной средой. Тампон вводят *per rectum* на глубину 5-6 см и, поворачивая, осторожно извлекают, контролируя появление на тампоне

фекальной окраски. Тампон помещают в сухую пробирку, если к исследованию материала приступят в течение 2ч, в ином случае — в транспортную среду.

Для исследования проводят забор частиц испражнений, содержащих слизь и гной (но не кровь), возможен забор материала из прямой кишки ректальной трубкой.

Для посева используют 20% жёлчный бульон, комбинированную среду Кауфмана, селенитовый бульон. Результаты бактериологического исследования можно получить не ранее чем через 3-4 дня от начала заболевания.

Наиболее достоверный метод лабораторной диагностики шигеллёза — выделение копроКультуры шигелл.

Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам

При исследовании высеваемых штаммов сальмонелл, шигелл, эшерихий на чувствительность к антибиотикам, в большинстве случаев выявлялась их устойчивость к целому ряду наиболее часто применяемых антибактериальных препаратов: ампициллину, левомицетину сукцинат, полимиксину, фуразолидону, цефотаксиму и другим препаратам. Это соответствовало данным исследователей о развитии у возбудителей ОКИ бактериальной этиологии полирезистентности к широкому ряду антибактериальных препаратов [10,23,29,38,44,51,52].

При определении лекарственной чувствительности используют чистую культуру возбудителя.

Для определения чувствительности микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам рекомендуются методы диффузии в агар с применением бумажных дисков.

Для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам используют метод диффузии. Метод основан на диффузии антибиотика из небольшого фокуса (лунка в агаре, стандартный диск из фильтровальной бумаги, пропитанный антибиотиком) в плотную питательную среду, обычно агар в чашке Петри.

Метод диффузии в агар антибиотика из луночек или цилиндриков значительно сложнее, чем использование дисков.

Наиболее удовлетворительным и приемлемым для клинических целей считается метод с использованием дисков из фильтровальной бумаги, помещенных на поверхность среды в чашке Петри. Определение чувствительности проводится на одной из следующих питательных сред:

1) среда на переваре Хоттингера с содержанием 120-140 мг% аминного азота, 1-2 % агара, pH 7,2-7,4;

2) козеиново-дрожжевая среда с таким же содержанием аминного азота и агара и значением pH;

3) мясопептонная среда с таким же содержанием агара и pH. Допускается добавление в среду 5% крови или сыворотки, что не оказывает отрицательного влияния на результаты анализа.

Для определения чувствительности в стерильные чашки Петри разливают по 20 мл одной из вышеуказанных питательных сред. Затем на поверхность агара засевают суспензию суточной агаровой культуры исследуемого микробы в сахарном бульоне (1 млрд. микробных тел. на 1 мл по оптическому стандарту).

Покачиванием чашки культуру равномерно распределяют по поверхности питательной среды, а ее излишек отсасывают пастеровской пипеткой. На поверхность засеянного агара пинцетом накладывают диски с

различными антибактериальными препаратами (до 5-6). Чашки выдерживают 30 мин. при комнатной температуре (период преддиффузии препаратов в агар), затем помещают в термостат при 37°C на 16-18 часов. Для избежания размывания зон задержки роста конденсационной водой чашки ставят вверх дном.

Результаты оценивают по диаметру зоны задержки роста микробов вокруг дисков с антибиотиками, включая диаметр самого диска. Единичные колонии и рост микроорганизмов в виде тонкой пленки вокруг зоны задержки не учитывают. Отсутствие зоны задержки роста микробов указывает на то, что испытуемый штамм устойчив к данному препарату. Зоны диаметром до 10мм указывают на малую чувствительность, зоны диаметром более 10 мм - на чувствительность микробы.

Копрологическое исследование

— вспомогательный метод диагностики при котором микроскопически обнаруживают повышенное содержание нейтрофилов, их скопления, наличие эритроцитов и слизи в мазке.

Статистическая обработка материала

Цифровой материал обрабатывали методом вариационной статистики с использованием программы «Microsoft Excel» 2003(XP) на Pentium-4, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчётом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения, стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных изменений при сравнении средних величин определялось по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) в сравниваемых группах. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности ($p<0,05$).

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Изучение особенностей клинического течения острой бактериальной дизентерии, вызванной шигеллой Флекснера, Зонне на современном этапе у взрослых

В исследование были взяты 60 больных в возрасте от 16 до 70 лет с бактериологически подтверждённым диагнозом «острая бактериальная дизентерия». Больные, находились на стационарном лечении в клинике при НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Минздрава Республики Узбекистан за период 2010-2012гг. с наличием болей в области живота, тошноты, рвоты, метеоризма, жидкого стула, сухости и бледности кожных покровов, с плохим аппетитом или анорексией, вялостью, гипертермией от субфебрильных до гектических значений и других симптомов (директор НИИЭМИЗМЗ РУз – д.м.н., профессор М.Д.Ахмедова).

У всех 60(100)% больных с острой бактериальной дизентерией отмечалась среднетяжёлая форма течения заболевания. Оценку тяжести заболевания проводили с учетом выраженности и длительности проявлений интоксикации, диареи, выраженности колитического синдрома и имеющихся осложнений болезни. Установлено, что в 2010-2011гг. отмечалось превалирование дизентерии, вызванной шигеллой Флекснера, а в 2012 году дизентерии, вызванной шигеллой Зонне.

Больных от 16 до 25 лет было 19 (31,66%) человек, от 21 до 40 лет было 32(53,33%) человек, от 41 до 60 лет – было 8,33(8,33%), от 60 и выше - 4(6,67%) больных. Отмечено превалирование больных в возрасте от 21 до 40 лет над другими возрастными группами (табл.3.1). Мужчин всего было 36(60,0%), а женщин 24(40,0%). Жителей из сельской местности было 39(65,0%) человек. Городских жителей было 21(35,0%) больных.

Отмечалось превалирование больных с острой бактериальной дизентерией из сельской местности над городскими жителями.

Анализ эпидемиологического фактора, выявил превалирование пищевого пути передачи, который отмечался у 33(55,0%) больных, над водным путём передачи, который отмечался у 5(8,33%) больных и над контактно-бытовым, что составило у 22(36,66%) больных (табл.3.1).

Таблица 3.1

Распределение больных бактериальной дизентерии по возрасту, полу и местожительству, пути передачи

Показатели	Общая группа (n=60)		Шигеллы Флекснера (n=30)		Шигеллы Зонне (n=30)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Распределение больных по возрасту						
16-20 лет	19	31,66±6,0	7	23,33±7,72	12	40±8,94
21-40 лет	32	53,33±6,44	17	56,66±9,04	15	50,0±9,12
41-60 лет	5	8,33±3,56	4	13,33±6,20	1	3,33±3,27
60 и выше	4	6,67±3,22	2	6,66±4,55	2	6,66±4,55
Распределение больных по полу						
Мужчина	36	60,0±6,32	11	36,66±8,79	17	56,66±9,04
Женщина	24	40,0±6,32	19	63,33±8,79	13	43,33±9,04
Распределение больных по месту жительства						
Город	21	35,0±6,15	8	26,66±8,07	13	43,33±9,04
Село	39	65,0±6,15	22	73,33±8,07	17	56,66±9,04
Распределение больных по пути передачи						
Пищевой	33	55,0±6.42	18	60,0±8.94	15	50,0±9.12
Водный	5	8.33±3.56	3	10,0±5.47	2	6.66±4.55
Контактно-бытовой	22	36.66±6.22	9	30,0±8.36	13	43.33±9.04

При поступлении в стационар у больных с острой бактериальной дизентерией были выявлены сопутствующие заболевания.

Так, у 27(45,0%) больных выявлена гипохромная анемия, у 8(13,33%) больных выявлен хронический холецистит, у 5(8,33%) больных - хронический панкреатит, у 5(8,33%) - лямблиоз кишечника, у 3(5,0%) больных обнаружен дисбактериоз кишечника.

Обострение язвы двенадцатиперстной кишки был диагностирован у 2(3,33%) больных с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера.

Хронический холецистит был диагностирован у 20(7,3%) больных с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера и у 2(6,66%) больных с дизентерией, вызванной шигеллой Зонне.

Хронический панкреатит был диагностирован у 4(13,33%) больных с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера и у 1(3,33%) больного с дизентерией, вызванной шигеллой Зонне.

Полная характеристика сопутствующих заболеваний обследованных детей показана в таблице 3.2.

При изучении характера осложнений выявлено, что у 14(23,33%) обследованных больных развился гемоколит. Из них у 14(46,66%) больных дизентерия была вызвана шигеллой Флекснера, у 2 больных шигеллой Зонне.

У 1(1,66%) больного с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера наблюдался токсический нефрит.

Следовательно, при острой бактериальной дизентерии, вызванной шигеллой Флекснера, отмечалось превалирование осложнений в виде гемоколита и токсического нефрита, нежели, чем при острой бактериальной дизентерии, вызванной шигеллой Зонне (табл.3.2).

Таблица 3.2

Особенности частоты проявления сопутствующих заболеваний и осложнений при бактериальной дизентерии

Сопутствующие заболевания и осложнения	Общая группа (n=60)		Шигеллы Флекснера (n=30)		Шигеллы Зонне (n=30)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Сопутствующие заболевания						
Анемия	27	45,0±6.42	12	40,0±8.94	15	50,0±9.12
Дисбактериоз	3	5,0±2.81	-	-	3	10,0±5.47
Кишечный лямблиоз	5	8,33±3,56	1	3,33±3,27	4	13,33±6,20
Хронический холецистит	8	13,33±4,38	6	20,0±7,30	2	6,66±4,55
Сахарный диабет	1	1,66±1,64	-	-	1	3,33±3,27
ИБС	1	1,66±1,64	1	3,33±3,27	-	-
Хронический пиелонефрит	1	1,66±1,64	-	-	1	3,33±3,27
Herpes labialis	1	1,66±1,64	-	-	1	3,33±3,27
Хронический панкреатит	5	8,33±3,56	4	13,33±6,20	1	3,33±3,27
Язва 12 перстной кишки	2	3,33±2,31	2	6,66±4,55	-	-
Бронхиальная астма	1	1,66±1,64	1	3,33±3,27	-	-
Осложнение						
Гемоколит	16	26,66±5,70	14	46,66±9,10	2	6,66±4,55
Токсический нефрит	1	1,66±1,64	1	3,33±3,27	-	-

Начало заболевания у всех больных носило острый характер, с наличием выраженного диарейного синдрома и имело место несвоевременная госпитализация больных в профильный стационар (табл.3.2). Изучая анамнез заболевания было выявлено, что 35(58,33%) обследованных больных до поступления в стационар не получали лечение по

поводу основного заболевания; 11(18,33%) больных получали амбулаторное лечение и 13(21,66%) больных занимались самолечением на дому (табл.3.3).

Антибиотикотерапию получали 4 (6,66%) больные до поступления в нашей стационар(табл.3.3). Отсутствие лихорадки до поступления в стационар отмечалось у 36(60,0%) больных с острой бактериальной дизентерией. Из них у 14(46,66%) острые бактериальные дизентерии были вызваны шигеллой Флекснера, у 22(73,33%) больных шигеллой Зонне (табл.3.3). Лихорадка до поступления в стационар отмечалась у 24(39,99%) обследованных больных и была более выражена у больных с дизентерией, который был вызван шигеллой Флекснера 16(53,32%) (табл.3.3).

Одним из основных симптомов начального периода у обследованных больных была рвота. Она появлялась, как правило, в первый день болезни, одновременно с появлением жидкого стула, или предшествовала ему.

У большинства больных рвота во время пребывания в стационаре не превышала 1-2 раз в день и наблюдалась в течение 1-3 дней (табл.3.3).

У всех больных отмечалась диарея. Причём частота стула до 10 раз в сутки отмечалось у 40(66,66%) обследованных больных. Из них 28(93,33%) составил больные с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера, 12(40,0%), вызванных шигеллой Зонне.

Частота стула более 10 раз в сутки до поступления в стационар отмечалось у 12(20,0%) обследованных больных. Из них 7(23,33%) составил больные с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера, у 5(16,66%) больных он был вызван шигеллой Зонне (табл.3.3).

Отмечено, что частота стула у больных до поступления в стационар с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера превалировала, над частотой стула у больных с шигеллозом, вызванной дизентерией Зонне (табл.3.3).

Таблица 3.3

Анамнестические данные развития заболевания при острой бактериальной
дизентерии

Показатели	Общая группа (n=60)		Шигелла Флекснер (n=30)		Шигелла Зонне (n=30)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Начало заболевания						
Острое	60	100	30	100	30	100
Лечение до поступления в стационар						
Не было	35	58,33±6,44	16	53,33±9,10	19	63,33±8,79
Амбулаторное	11	18,33±4,99	5	16,66±6,80	6	20,0±7,30
Стационарное	1	1,66±1,64	-	-	1	3,33±3,27
Самолечение	13	21,66±5,31	9	30,0±8,36	4	13,33±6,20
Антибиотикотерапия до поступления в стационар						
	4	6,66±3,21	3	10,0±5,47	1	3,33±3,27
Наличие гипертермии до поступления в стационар						
Нет	36	60,0±6,32	14	46,66±9,10	22	73,33±8,07
До 37,5	12	20,0±5,16	8	26,66±8,07	4	13,33±6,20
До 38,5	8	13,33±4,38	5	16,66±6,80	3	10,0±5,47
Более 38,5	4	6,66±3,21	3	10,0±5,47	1	3,33±3,27
Наличие рвоты до поступления в стационар						
Не было	25	41,66±6,36	11	36,66±8,79	14	46,66±9,10
1-2 раз	24	40,0±6,32	13	43,33±9,04	11	36,66±8,79
3-5 раз	11	18,33±4,99	6	20,0±7,30	5	16,66±6,80
Частота жидкого стула до поступления в стационар						
До 5 раз	8	13,33±4,38	3	10,0±5,47	5	16,66±6,80
До 10 раз	40	66,66±6,08	28	93,33±4,55	12	40,0±8,94
Более 10 раз	12	20,0±5,16	7	23,33±7,72	5	16,66±6,80

Анализ клинических проявлений болезни показал, что симптомы интоксикации, свойственные начальному периоду, нарастили одновременно с увеличением выраженности диарейного синдрома.

Нормализация стула у большинства больных отмечалась в течение недели. Ухудшалось общее состояние, нарастала вялость, раздражительность, отмечались снижение аппетита вплоть до анорексии в течении первых двух дней и нарушение сна.

Вялость и слабость отмечались у всех обследованных больных, которые в большей степени были выражены у больных с острым бактериальным шигеллозом, вызванным дизентерией Флекснера.

Проявлялись гемодинамические расстройства в виде бледности кожных покровов, цианоза носогубного треугольника, тахикардии, приглушенности тонов сердца. Во время пребывания в стационаре у всех больных отмечалась бледность кожных покровов.

У всех обследованных больных язык был обложен белым налетом. Сухость языка отмечалась у 35 (58,33%) больных.

Снижение аппетита наблюдалось у 41(68,33%) больных с дизентерией, из них у 28 (93,33%), острая бактериальная дизентерия была вызвана шигеллой Флекснера, у 13(43,33%) больных шигеллой Зонне.

Анорексия в первые дни поступления отмечалась у 11(18,33%) больных, у 7(23,33%) с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера, у 4(13,33%) больных дизентерией Зонне (табл.3.4).

Анализ клинических проявлений болезни больных с острой бактериальной дизентерией показал, что у 19(31,66%) больных отмечалась рвота до 1-2 раз, у 34(56,66%) больных рвоты не было. Многократная рвота отмечалась у 7(11,66%) больных, из них у 5 (16,66%) больных острая

бактериальная дизентерия была вызвана шигеллой Флекснера, у 2(6,66%) больных шигеллой Зонне (табл.3.4).

Таблица 3.4

Частота и выраженность проявления клинических симптомов, характеризующих синдром диареи при острой бактериальной дизентерии

Симптомы диареи		Общая группа (n=60)		Шигелла Флекснер (n=30)		Шигелла Зонне (n=30)	
		абс	%	абс	%	абс	%
Язык	Обложен	60	100	30	100	30	100
	сухой	35	58,33±6,36	23	76,66±7,72	12	40,0±8,94
Снижение аппетита		41	68,33±6,0	28	93,33±4,55	13	43,33±6,39
анорексия		11	18,33±4,99	7	23,33±7,72	4	13,33±6,20
Рвота	нет	34	56,66±6,39	23	76,66±7,72	11	36,66±8,79
	1-2 раза	19	31,66±6,0	12	40,0±8,94	7	23,33±7,72
	многократная	7	11,66±4,14	5	16,66±6,80	2	6,66±4,55
Боли в животе	есть	54	90,0±3,87	30	100	24	80,0±7,30
	на пальпацию не реагирует	6	10,0±3,87	-	-	6	20,0±7,30

Жидкий стул до 5 раз за сутки отмечался у 21(35,0%) больных, до 10 раз за сутки – у 31 (51,66%), более 10 раз за сутки у 8 (13,33%) больных с дизентерией (табл. 3.5). Причём, у 8(13,33%) обследованных больных стул носил водянистый характер. У 48(85,71%) больных стул был обильным, у 7(11,66%) больных – малыми порциями. Стул жёлтого цвета был у 33(55,0%) больных, жёлто-зелёного цвета - у 26(43,33%) больных, болотного цвета – у 3(5,0%) больных, коричневого – у 14(23,33%) больных. Стул со слизью отмечался у 60(100%) больных, с примесью крови - у 16(26,66%) больных (табл. 3.5). У 16(26,66%) больных отмечался тенезм, из них у 11 (36,66%)

больных, острая бактериальная дизентерия была вызвана шигеллой Флекснера, у 5(16,66%) больных шигеллой Зонне (табл. 3.5).

Таблица 3.5

Частота и характер сула у больных с острой бактериальной дизентерией

Симптомы диареи		Общая группа (n=60)		Шигелла Флекснер (n=30)		Шигелла Зонне (n=30)	
		абс	%	абс	%	абс	%
Частота стула	жидкий	60	100	30	100	30	100
	до 5 раз в сутки	21	35,0±6,15	8	26,66±8,07	13	43,33±9,04
	до 10 раз в сутки	31	51,66±6,45	19	63,33±8,79	12	40,0±8,94
	более 10 раз	8	13,33±4,38	6	20,0±7,30	2	6,66±4,55
Консистенция стула							
водянистый		8	13,33±4,38	5	16,66±6,80	3	10,0±5,47
обильный		48	80,0±5,16	28	93,33±4,55	20	66,66±8,60
умеренно обилен		18	30,0±5,91	10	33,33±8,60	8	26,66±8,07
малыми порциями		7	11,66±4,14	4	13,33±6,20	3	10,0±5,47
с кровью		14	26,66±5,70	9	30,0±8,36	5	16,66±6,80
со слизью		60	100	30	100	30	100
Цвет стула							
зеленый		26	43,33±6,39	18	60,0±8,94	8	26,66±8,07
болотный		3	5,0±2,81	2	6,66±4,55	1	3,33±3,27
желтый		33	55,0±6,42	21	70,0±8,36	12	40,0±8,94
коричневый		14	23,33±5,46	8	26,66±8,07	6	20,0±7,30
дегтеобразный		-	-	-	-	-	-
тенезмы		16	26,66±5,70	11	36,66±8,79	5	16,66±6,80

Отмечено, что диспептические, диарейные и колитические синдромы более выражены у больных с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера, что указывает на сравнительно тяжелое течение

клинической картины при этом виде дизентерии, чем при шигеллозе, вызванном дизентерией Зонне.

Анализ показателей гемограммы выявил, что у больных с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера уровень повышения СОЭ был выше, чем у больных с шигеллозом, вызванным дизентерией Зонне, что подтверждает наибольшую активность воспаления (табл.3.6).

Таблица 3.6
Показатели гемограммы при бактериальной дизентерии

Показатели	Норма	Шигелла Флекснер (n=30)	Шигелла Зонне (n=30)
Гемоглобин, г/л	120-140	$104,83 \pm 2,56$	$112,48 \pm 3,55$
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,9-5,0	$3,48 \pm 0,11$	$3,23 \pm 0,06$
Цветной показатель усл.ед	0,85-1,05	$0,91 \pm 0,01$	$0,91 \pm 0,01$
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,0-9,0	$7,61 \pm 0,49$	$7,58 \pm 0,38$
Палочка ядер %	1,0-6,0	$3,57 \pm 0,43$	$4,0 \pm 0,60$
Сегмент ядер %	47-72	$61,37 \pm 1,58$	$59,57 \pm 1,19$
Эозинофилы %	0,5-5,0	$1,47 \pm 0,21$	$1,80 \pm 0,20$
Лимфоциты %	10-37	$27,63 \pm 1,42$	$29,40 \pm 1,31$
Моноциты %	3,0-11	$4,47 \pm 0,31$	$5,30 \pm 0,61$
СОЭ мм/час	2,0-15	$14,63 \pm 1,69$	$11,67 \pm 1,82$

3.2 Особенности изменений показателей острофазных белков в крови при бактериальной дизентерии и их прогностическое значение

Изучение уровня церулоплазмина при острой бактериальной дизентерии.

При биохимическом исследовании изменения активности церулоплазмина в сыворотке крови, были выявлены определенные закономерности.

Установлено повышение активности церулоплазмина в плазме крови у больных с острым бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Зонне $661,56 \pm 20$ мг/л (табл.3.6).

Более выраженное повышение уровня церулоплазмина в период разгара выявлено у больных с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера $717,36 \pm 15,87$ мг/л, где наибольше отмечались сопутствующие заболевания и осложнения основного заболевания (табл.3.6).

В период угасания клинических симптомов происходило постепенное понижение изучаемого показателя.

Так, у больных с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера уровень церулоплазмина достигал $400,5 \pm 20,38$ мг/л, а у больных с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Зонне уровень церулоплазмина достигал $369 \pm 22,23$ мг/л (табл.3.7).

Из вышеперечисленного установлено, что у больных с острой бактериальной дизентерией наблюдается повышение уровня церулоплазмина в периоде разгара заболевания, что свидетельствует о развитии острой фазы воспаления данного заболевания и развитии выраженной интоксикации организма.

Установлено последующее возвращением к норме уровня церулоплазмина в периоде ранней реконвалесценции, по мере уменьшения синдрома интоксикации, улучшения общего самочувствия больных, проведения адекватной этиологической терапии.

Таблица 3.7

Изменение уровня церулоплазмина сыворотке крови у больных с бактериальной дизентерии

Уровень церулоплазмина в крови 200- 600 мг/л	Шигелла Зонне (n=30)		Шигелла Флекснера (n=30)	
	Период разгара болезни	Период угасания клинических симптомов	Период разгара болезни	Период угасания клинических симптомов
	M±m	M±m	M±m	M±m
	661,56±20,0	369,16±22,23	717,36±15,87	400,5±20,38

Изучение уровня С-реактивного белка при острой бактериальной дизентерии.

При биохимическом исследовании изменения активности С-реактивного белка в сыворотке крови, были выявлены определенные закономерности

Так, при острой бактериальной дизентерии, вызванной шигеллой Флекснера среднее значение С-реактивного белка в разгар инфекции составило $34,52\pm0,27$ мг/л, что более чем в 6 раз превышало норму.

К периоду ранней реконвалесценции при острой бактериальной дизентерии, вызванной шигеллой Флекснера происходило существенное снижение уровня С-реактивного белка вплоть до нормальных значений $5,23\pm0,05$ (табл.3.8).

при острой бактериальной дизентерии, вызванной шигеллой Зонне среднее значение С-реактивного белка в разгар инфекции составило $28,57 \pm 1,50$ мг/л, что более чем в 5 раз превышало норму.

К периоду ранней реконвалесценции, при острой бактериальной дизентерии, вызванной шигеллой Зонне, происходило существенное снижение уровня СРБ вплоть до нормальных значений $3,70 \pm 0,11$ мг/л (табл.1).

При этом из 60 обследованных больных в разгаре заболевания наблюдали превышение нормы значения С-реактивного белка у подавляющего большинства больных ($n=57$), что составило 95%. Из них 30(100%) составили больные с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера и 27(90%) составили больные с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Зонне.

Из 60 обследованных больных в разгаре заболевания у 3(5%) пациентов, однако, уровень С-реактивного белка оставался нормальным. У всех 3(5%) больных отмечалась дизентерия, вызванная шигеллой Зонне.

Содержание С-реактивного белка в раннюю реконвалесценцию при острой дизентерии не превышало норму у 35(58,33%) больных. Из них 2(6,66%) составили больные с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера и 28(93,33%) составили больные с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Зонне.

Тогда как содержание С-реактивного белка в раннюю реконвалесценцию при остром шигеллезе у 25(41,66%) пациентов значения показателя все еще были выше нормы. Из них 28(93,33%) составили больные с дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера и 2(6,66%) составили больные с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Зонне.

В группе больных с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Зонне, значение С-реактивного белка в разгар инфекции закономерно отличались по уровню С-реактивного белка у больных с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера, что вероятно свидетельствовало о более выраженному воспалительному процессе при острой бактериальной дизентерии, вызванной шигеллой Флекснера.

Клинически у пациентов с уровнем С-реактивного белка 34,52 мг/л и выше отмечали существенно большую длительность патологического стула (на фоне терапии) на фоне выраженной интоксикации и менее выраженного болевого синдрома, что возможно свидетельствовало о более вялом течении инфекции.

При этом оказалось, что из общего числа больных, у 11(6,6%) больных с сопутствующей патологией сердечно - сосудистой системы, уровень С-реактивного белка было выше 34,52 мг/л.

Данная сопутствующая патология отмечалась у всех лиц с шигеллезом, вызванного дизентерией Флекснера.

Необходимо отметить, в период разгара острой дизентерии у взрослых, вызванной шигеллой Флекснера средней тяжести течения болезни, характеризуется существенным (в среднем более чем в 6 раз) повышением содержания С-реактивного белка периферической крови с нормализацией уровня показателя к периоду ранней реконвалесценции более чем у половины пациентов (58,33%).

Отсутствие нормализации значений С-реактивного белка в раннюю реконвалесценцию при острой бактериальной дизентерии, вызванной шигеллой Флекснера, клинически ассоциировано с более длительным (в среднем на 2 дня) проявлением интоксикации на фоне терапии, чем у больных с шигеллезом, вызванном дизентерией Зонне.

Действительно, при воспалении концентрация С-реактивного белка в плазме крови увеличивается - в 6 раз, что говорит о прямой связи между

изменением уровня С-реактивного белка и тяжестью клинических проявлений воспаления.

То есть выше концентрация С-реактивного белка - выше тяжесть воспалительного процесса и наоборот.

При эффективной терапии концентрация СРБ снижается уже на следующий день, а если этого не происходит, с учетом изменений уровней СРБ, решается вопрос о выборе другого антибактериального лечения.

То есть содержание С-реактивного белка в периферической крови у больных средней тяжести течения шигеллеза отражает степень выраженности воспалительного процесса.

А снижение количественного содержания в периферической крови СРБ определяет эффективность проводимой антибактериальной терапии.

Таблица 3.8

Изменение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови у больных с бактериальной дизентерии

Уровень С-реактивного белка в крови 0,5-5,0 МГ/Л	Шигелла Флекснера (n=30)		Шигелла Зонне (n=30)	
	Период разгара болезни	Период угасания клинических симптомов	Период разгара болезни	Период угасания клинических симптомов
	M±m	M±m	M±m	M±m
	34,52±0,27	5,23±0,05	28,57±1,50	3,70±0,11

Изучение уровня фибриногена при острой бактериальной дизентерии.

При определении уровня фибриногена при биохимическом обследовании крови, было выявлено, что при острой бактериальной дизентерии, вызванной шигеллой Флекснера, среднее значение фибриногена в период разгара заболевания составляла $3,18\pm0,07$ г/л, а в периоде угасания клинических симптомов $3,59\pm0,08$ г/л, что соответствовало нормативам.

При острой бактериальной дизентерии, вызванной шигеллой Зонне, среднее значение фибриногена в период разгара заболевания составляла $2,61 \pm 0,07$ г/л, а в периоде угасания клинических симптомов $3,27 \pm 0,05$ г/л. Перечисленные данные также соответствуют нормативам.

Таблица 3.8.
Изменение уровень фибриногена в сыворотки крови у больных
с бактериальной дизентерии

Уровень фибриногена в крови $2,0-3,75$ г/л	Шигелла Зонне		Шигелла Флекснера	
	Период разгара болезни	Период угасания клинических симптомов	Период разгара болезни	Период угасания клинических симптомов
	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$
	$2,61 \pm 0,07$	$3,27 \pm 0,05$	$3,18 \pm 0,07$	$3,59 \pm 0,08$

Установлено, что уровень фибриногена при среднетяжёлой форме острой бактериальной дизентерии была в пределах нормы, т.е. данный показатель не являлся основным показателем в развитии острой фазы воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы, заболеваемость острыми кишечными инфекциями (ОКИ) в Республике Узбекистан остаётся на стабильно высоком уровне, уступая лишь респираторным вирусным инфекциям. При этом значительный удельный вес в современных условиях в структуре острых кишечных инфекций занимают шигеллезы и представляет серьёзную проблему для практического здравоохранения [7,19,27,30,39].

На современном этапе многие аспекты этиологии и патогенеза дизентерии, в том числе значение острое воспалительных реакций и состояния антиоксидантной системы изучены недостаточно [20,55].

Установлено, что бактериальные полисахариды, как источники токсинов, влияют на продукцию активных кислородных метаболитов фагоцитами, приводящего к развитию каскадного механизма воспалительной реакции, что является пусковым фактором в развитии синдрома интоксикации при многих инфекционных заболеваниях.

Эндотоксины могут оказывать прямой цитопатический эффект и являются мощным стимулом для секреции эндогенных медиаторов клетками-мишениями к которым относятся, в первую очередь, эндотелиальные клетки сосудов, гранулоциты, тромбоциты, макрофаги.

В результате активации процессов катаболизма при остром бактериальном шигеллёзе, а также при чрезмерном накоплении продуктов промежуточного и конечного обмена при несостоятельности систем детоксикации, развивается синдром эндогенной интоксикации.

На современном этапе развития представлений о патогенезе инфекционных заболеваний приоритетным направлением научных исследований является расшифровка патогенетических аспектов синдрома интоксикации, как универсального синдром комплекса, выраженность которого часто выступает критерием тяжести процесса и определяет его

исход. Эндогенная интоксикация, как звено общего синдрома интоксикации является одновременно и составным компонентом общего синдрома воспалительного ответа [31,46].

При развитии острой фазы воспалительного процесса участвуют системы всего организма: иммунная, центральная нервная, эндокринная, сердечно - сосудистая.

В настоящее время центральное место, как при вялотекущем, так и при остром воспалении отводят С-реактивному белку, церулоплазмину и фибриногену который играет ключевую роль в развитии врожденного иммунитета, участвует в активации системы комплемента.

Целью исследования было определено изучение клинико-патогенетического значения острофазных белков крови у больных при бактериальной дизентерии.

Для достижения цели при ОКИ изучали особенности клинического течения острой бактериальной дизентерии (Флекснера, Зонне), изменения острофазных белков крови, а также проводили прогностическое значение изменения острофазных белков крови при острой бактериальной дизентерии.

Для решения поставленных задач и достижения цели исследования были обследованы 60 (100%) больных со среднетяжёлой формой острого бактериального шигеллёза, вызванного дизентерией Зонне и Флекснера от 16 до 70 летнего возраста. Больные поступали в клинику в период разгара заболевания с развёрнутой картиной диарейного синдрома и с явлениями интоксикации.

Все больные со среднетяжёлой формой острой бактериальной дизентерии от момента начала заболевания обследовались комплексно клиническими, бактериологическими, биохимическими методами, а именно определение уровня острофазных белков: С-реактивного белка,

церулоплазмина и фибриногена в динамике болезни: в периоды разгара болезни и выздоровления.

В клинике всем больным проводилась базисная терапия, включавшая адекватную диету, патогенетическое, этиотропное и симптоматическое лечение. Патогенетическая терапия включала орально-парентеральную регидратацию глюкозо-солевыми растворами по стандартам ВОЗ, детоксикационную терапию, пребиотики, эубиотики, ферменты, энтеросорбенты, препараты для восстановления гемостаза, спазмолитики и другие средства.

У больных со среднетяжёлой формой острой бактериальной дизентерии, проанализирована взаимосвязь характера и частоты проявлений осложнений от вида шигелл (Зонне и Флекснера).

Одним из основных симптомов начального периода у обследованных больных была диарея. Причём частота стула до 10 раз в сутки отмечалось у 40(66,66%) обследованных больных. Из них 28(93,33%) составилит больные с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера, 12(40,0%), вызванных шигеллой Зонне. Частота стула более 10 раз в сутки до поступления в стационар отмечалось у 12(20,0%) обследованных больных. Из них 7(23,33%) составилит больные с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера, у 5(16,66%) больных он был вызван шигеллой Зонне.

Отмечено, что частота стула у больных до поступления в стационар с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера, превалировала, над частотой стула у больных с дизентерией, вызванной шигеллой Зонне.

При поступлении в стационар у больных с острой бактериальной дизентерией были выявлены сопутствующие заболевания.

Так, у 27(45,0%) больных выявлена гипохромная анемия, у 8(13,33%) больных выявлен хронический холецистит, у 5(8,33%) больных - хронический панкреатит, у 5(8,33%) - лямблиоз кишечника, у 3(5,0%) больных обнаружен дисбактериоз кишечника.

Обострение язвы двенадцатиперстной кишки был диагностирован у 2(3,33%) больных с острой бактериальной шигеллой, вызванной дизентерией Флекснера.

Хронический холецистит был диагностирован у 20(7,3%) больных с острой бактериальной шигеллой, вызванной дизентерией Флекснера и у 2(6,66%) больных с дизентерией, вызванной шигеллой Зонне.

Хронический панкреатит был диагностирован у 4(13,33%) больных с острой бактериальной дизентерией, который был вызван шигеллой Флекснера и у 1(3,33%) больного с дизентерией, вызванным шигеллой Зонне.

При изучении характера осложнений выявлено, что у 14(23,33%) обследованных больных развился гемоколит. Из них у 14(46,66%) больных дизентерия была вызвана шигеллой Флекснера, у 2 больных шигеллой Зонне.

У 1(1,66%) больного с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера, наблюдался токсический нефрит.

Следовательно, при острой бактериальной дизентерии, вызванной шигеллой Флекснера, отмечалось превалирование осложнений в виде гемоколита и токсического нефрита, нежели, чем при острой бактериальной шигеллой, вызванной дизентерии Зонне.

Снижение аппетита наблюдалось у 41(68,33%) больных, из них у 28 (93,33%), острые бактериальная дизентерия, вызвана шигеллой Флекснера, у 13(43,33%) больных шигеллой Зонне.

Анорексия в первые дни поступления отмечалась у 11(18,33%) больных, у 7(23,33%) с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера, у 4(13,33%) больных шигеллой Зонне.

Анализ клинических проявлений болезни больных с острой бактериальной дизентерией во время пребывания в стационаре показал, что у 19(31,66%) больных отмечалась рвота до 1-2 раз, у 34(56,66%) больных рвоты не было. Многократная рвота отмечалась у 7(11,66%) больных, из них у 5 (16,66%) больных с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера, у 2(6,66%) больных шигеллой Зонне.

Жидкий стул до 5 раз за сутки отмечался у 21(35,0%) больных, до 10 раз за сутки – у 31 (51,66%), более 10 раз за сутки у 8 (13,33%) больных с дизентерией. Причём, у 8(13,33%) обследованных больных стул носил водянистый характер. У 48(85,71%) больных стул был обильным, у 7(11,66%) больных – малыми порциями. Стул со слизью отмечался у 60(100%) больных, с примесью крови - у 16(26,66%) больных. У 16(26,66%) больных отмечался тенезм, из них у 11 (36,66%) больных отмечалась острая бактериальная дизентерия, вызванная шигеллой Флекснера, у 5(16,66%) больных шигеллой Зонне.

Отмечено, что диспептические, диарейные и колитические синдромы более выражены у больных с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера, что указывает на сравнительно тяжелое течение клинической картины при этом виде дизентерии, чем при дизентерии, вызванном шигеллой Зонне.

Учитывая вышеперечисленной главе свойства острофазных белков в крови (СРБ, фибриноген, церулоплазмин), решено изучить динамику их изменений при бактериальной дизентерии для прогнозирования начала воспаления, развития бактериальных осложнений и контроля эффективности антибактериальной терапии.

Изучая, при биохимическом исследовании изменения активности С-реактивного белка в сыворотке крови, были выявлены определенные закономерности.

Так, при дизентерии, вызванном шигеллой Флекснера среднее значение С-реактивного белка в разгар инфекции составило $34,52\pm0,27$ мг/л, что более чем в 6 раз превышало норму.

К периоду ранней реконвалесценции при дизентерии, вызванной шигеллой Флекснера происходило существенное снижение уровня С-реактивного белка вплоть до нормальных значений $5,23\pm0,05$ (табл.3.8).

При дизентерии, вызванной шигеллой Зонне, среднее значение С-реактивного белка в разгар инфекции составило $28,57\pm1,50$ мг/л, что более чем в 5 раз превышало норму.

К периоду ранней реконвалесценции при дизентерии, вызванной шигеллой Зоне, происходило существенное снижение уровня С-реактивного белка вплоть до нормальных значений $3,70\pm0,11$ мг/л (табл.1).

При этом из 60 обследованных больных в разгаре заболевания наблюдали превышение нормы значения С-реактивного белка у подавляющего большинства больных ($n=57$), что составило 95%. Из них 30(100%) составили больные с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера и 27(90%) составили больные с дизентерией, вызванной шигеллой Зонне.

Из 60 обследованных больных в разгаре заболевания у 3(5%) пациентов, однако, уровень С-реактивного белка оставался нормальным. У всех 3(5%) больных отмечалась дизентерия, вызванная шигеллой Зонне.

Содержание С-реактивного белка в раннюю реконвалесценцию при острой бактериальной дизентерии не превышало норму у 35(58,33%) больных. Из них 2(6,66%) составили больные с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера и 28(93,33%) составили больные с дизентерией, вызванной шигеллой Зонне.

Тогда как содержание уровня С-реактивного белка в раннюю реконвалесценцию при острой бактериальной дизентерии у 25(41,66%)

пациентов значение показателя все еще было выше нормы. Из них 28(93,33%) составили больные с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера и 2(6,66%) составили больные с дизентерией, вызванной шигеллой Зонне.

В группе больных с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Зонне уровень С-реактивного белка в разгаре инфекции закономерно отличался от уровня С-реактивного белка у больных с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера. Данное свидетельствовало о более выраженным воспалительном процессе с развитием осложнений при острой бактериальной дизентерии, вызванной шигеллой Флекснера.

Клинически у пациентов с уровнем С-реактивного белка 34,52 мг/л и выше отмечали существенно большую длительность патологического стула (на фоне терапии) на фоне выраженной интоксикации и менее выраженного болевого синдрома, что возможно свидетельствовало о более вялом течении инфекции.

При этом оказалось, что из общего числа больных, у 11(6,6%) больных с сопутствующей патологией сердечно - сосудистой системы, уровень С-реактивного белка было выше 34,52 мг/л.

Данная сопутствующая патология отмечалась у всех лиц с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера.

Необходимо отметить, в период разгара при острой бактериальной дизентерии у взрослых, вызванной шигеллой Флекснера среднетяжёлой формой болезни, характеризуется существенным (в среднем более чем в 6 раз) повышением содержания С-реактивного белка периферической крови с нормализацией уровня показателя к периоду ранней реконвалесценции более чем у половины пациентов (58,33%).

Отсутствие нормализации значений С-реактивного белка в раннюю реконвалесценцию при дизентерии, вызванной шигеллой Флекснера,

клинически ассоциировано с более длительным (в среднем на 2 дня) проявлением интоксикации на фоне терапии, чем у больных с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Зонне.

Действительно, при воспалении концентрация С-реактивного белка в плазме крови увеличивается - в 6 раз, что говорит о прямой связи между изменением уровня С-реактивного белка и тяжестью клинических проявлений воспаления.

То есть, чем выше концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови при острой бактериальной дизентерии, тем выше тяжесть воспалительного процесса при данном заболевании и наоборот.

При эффективной терапии концентрация С-реактивного белка снижается уже на следующий день, а если этого не происходит, с учетом изменений уровней С-реактивного белка, решается вопрос о выборе другого антибактериального лечения.

То есть содержание С-реактивного белка в периферической крови у больных средней тяжести течения шигеллеза отражает степень выраженности воспалительного процесса.

А снижение количественного содержания в периферической крови СРБ определяет эффективность проводимой антибактериальной терапии.

Таким образом, характерной особенностью С-реактивного белка является его повышение при развитии бактериальных осложнений на фоне течения различных заболеваний и снижение при гладком их течении и эффективно проводимой антибактериальной терапии, т.е., повышение концентрации этого белка является самым ранним признаком инфекции, а рациональная терапия, проявляется быстрым (уже на 2 сутки) снижением концентрации С-реактивного белка.

Анализ показателей гемограммы выявил, что у больных с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера, уровень

повышения СОЭ был выше, чем у больных при дизентерии, вызванной шигеллой Зонне, что подтверждает наибольшую активность воспаления.

Полученные результаты позволили установить, что С-реактивный белок является одним из чувствительных маркёров воспаления и некроза тканей, т.е. одним из белков острой фазы воспаления, основным белком плазмы, влияющим на величину СОЭ (с повышением концентрации С-реактивного белка скорость оседания эритроцитов увеличивается). Установлено, что уровень С-реактивного белка имеет закономерную причинно-следственную связь с уровнем СОЭ.

Установлено, что при повреждении стенки капилляров и венул в очаг воспаления просачиваются наиболее крупные молекулы фибриногена, изучение уровня которого при биохимическом обследовании крови, выявило следующее: при дизентерии, вызванной шигеллой Зонне среднее значение фибриногена в период разгара заболевания составлял $2,61 \pm 0,07$ г/л, а в период угасания клинических симптомов уровень фибриногена составил $3,27 \pm 0,05$ г/л, что соответствовало верхней границе нормы.

При дизентерии, вызванной шигеллой Флекснера, среднее значение фибриногена в период разгара заболевания составляла $3,18 \pm 0,07$ г/л, а в период угасания клинических симптомов $3,59 \pm 0,08$ г/л. Степень изменений показателя также соответствуют верхним границам нормы.

Выявлено, что уровень фибриногена при среднетяжёлой форме острой бактериальной дизентерии не является показателем развития острой фазы воспалительного процесса.

Следующим этапом исследования для оценки уровня острофазных белков явилось определение уровня церулоплазмина в плазме крови методом Раввина [20].

Так, было отмечено повышение активности церулоплазмина в плазме крови у больных с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Зонне $661,56 \pm 20$ мг/л.

Более выраженное повышение уровня церулоплазмина в период разгара выявлено у больных с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера $717,36 \pm 15,87$ мг/л, где наибольше отмечались сопутствующие заболевания и осложнения основного заболевания.

В период угасания клинических симптомов происходило постепенное понижение изучаемого показателя.

Так, у больных с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Флекснера, уровень церулоплазмина достигал $400,5 \pm 20,38$ мг/л, а у больных с острой бактериальной дизентерией, вызванной шигеллой Зонне уровень церулоплазмина достигал $369 \pm 22,23$ мг/л.

Из вышеперечисленного установлено, что у больных с острой бактериальной дизентерии уровень церулоплазмина повышался в периоде разгара заболевания, что свидетельствует о развитии острой фазы воспаления данного заболевания и развитии выраженной интоксикации организма. То есть церулоплазмин является одним из показателей развития острой фазы воспаления при острой бактериальной дизентерии.

Установлено последующее возвращение к норме уровня церулоплазмина при острой бактериальной дизентерии в периоде ранней реконвалесценции по мере уменьшения синдрома интоксикации, улучшения общего самочувствия больных, проведения адекватной этиологической терапии.

Анализ результатов исследования позволил выделить наиболее значимые показатели, такие как уровень С-реактивного белка, церулоплазмина в определении острой фазы воспаления при среднетяжёлой форме острой бактериальной дизентерии.

ВЫВОДЫ:

1. Установлено, что при острой бактериальной дизентерии, вызванной шигеллой Флекснера, отмечалось превалирование диспептического, диарейного и колитического синдромов, а также осложнений в виде гемоколита и токсического нефрита, нежели, чем при острой бактериальной дизентерии, вызванной шигеллой Зонне.
2. Содержание уровня церулоплазмина и С-реактивного белка в периферической крови у больных со среднетяжёлой формой бактериальной дизентерии, вызванной шигеллой Флекснера и Зонне, отражает степень выраженности острой фазы воспалительного процесса. Установлено, что уровень С-реактивного белка имеет закономерную причинно-следственную связь с повышением уровня СОЭ.
3. Снижение количественного содержания в периферической крови уровня С-реактивного белка, а также уровня церулоплазмина определяет эффективность проводимой антибактериальной терапии.
4. Уровень фибриногена при среднетяжёлой форме острой бактериальной дизентерии не является показателем развития острой фазы воспалительного процесса.

Практические рекомендации

1. Определение содержание уровня церулоплазмина и С-реактивного белка в периферической крови у больных со среднетяжёлой формой бактериальной дизентерии, вызванной шигеллой Флекснера и Зонне, отражает степень выраженности воспалительного процесса и способствует оценке прогнозирования развития осложнений при данной патологии.
2. Установление снижения количественного содержания в периферической крови уровня церулоплазмина и С-реактивного белка определяет эффективность проводимой антибактериальной терапии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллабаева Н.Т. Клинико – патогенетическое значение циркулирующих иммунных комплексов и перикисного окисления липидов у больных острой дизентерией Флекснера.// Автореф.Дисс...к.м.н., Ташкент – 2003. – 18с.
2. Абсаттарова В.К. Эпидемиологические особенности дизентерии в Республике Каракалпакстан. // Проблемы биологии и медицины 2 (52) 2008. С.29-31.
3. Асильова М.У. Особенности клинического течения, осложнения и лечение бактериальной дизентерии, вызванной полирезистентными штаммами шигелл у детей. // Патология, №3, 2002. С.40-43.
4. Асильова М.У. Клинико – патогенетические аспекты бактериальной дизентерии, вызванной полирезистентными штаммами шигелл Флекснера у детей./ Автореф.Дисс...к.м.н., Ташкент – 2003. – 17с.
5. Ахмедова М.Д., Абдухалирова Г.К., Мадияров Р.С., Ибадова Г.А. Характеристика биологических свойств возбудителей острых диарей 7-10 летней давности// Инф., иммунитет и фармакология.- 2005.-№3.-С.62-64.Флекснера // Инфекция, иммунитет и фармакология.-2006.-№2.-25-27.)
6. Ахмедова М.Д., Мирзаев Д.А., Ибадова Т.А. «Острая печеночная недостаточность при диарейных заболеваниях у детей и методы экстракарпоральной ее коррекции»:// Журн. Вестник врача общей практики, №1(17) 2001 г. Стр5-6.
7. Ахмедова.М.Д, Мирзаев Д.А, Ибадова Г.А. Острая почечная недостаточность при диарейных заболеваниях у детей и методы её коррекции.// Мед.журн. Умумий амалиёт духтири. Самарканд, 2001. №1.С .5-6.

8. Бабаходжаев С.Н, Мухтарова С.М, Хакимов М.М. Заболеваемость бактериальной дизентерией и другими острыми кишечными инфекциями детей дошкольного возраста в Сырдарьинской области. // Эпидемиология и инфекционные болезни, № 3, 2001. С.13-14.
9. Бухарин О.В, Бондаренко В.М, Б.М, Малеев В.В. Шигеллы и шигеллезы. Екатеринбург: УрО РАН, 2003, С.23-24.
10. Валиев А.Г., Абдуллаева Н.Т., Асилова М.У. Современные способы лечения бактериальной дизентерии у детей и взрослых. // Вестник, 2001, №1, С.21-23.
11. Валиев А.Г., Асилова М.У., Содержание ауторозеткообразующих Т-лимфоцитов в периферической крови в зависимости от специфической о-антителенности у детей, больных бактериальной дизентерией Флекснер. // Вестник, 2001, №1, С.24- 27.
12. Валиев А.Г., Каримова Ш.М., Ахмедова М.Д. «Современное состояние острых кишечных инфекций: диагностика, клиника и прогноз»:// Журн. Инфекция, иммунитет и фармация, №1, 2004г. стр. 117-119.
13. Валиев А.Г., Мирисмоилов М.М. Эффективности некоторых энтеросорбентов (БАД «Бектит-М» и «смекта») в комплексном лечении больных бактериальной дизентерией Флекснера // Инф., иммунитет и фармакология.- 2006.-№2.-С.25-27.
14. Вельков В.В, С-реактивный белок и липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2: новые факты и новые возможности для диагностики и стратификации сердечно-сосудистых рисков/ В.В. Вельков //Научно-практический журнал //Клинико-лабораторный консилиум// -2009.- Т.31, №6.-С.28-33.

15. Городин В.Н., Христова. А.А., Пронин М.Г., Савицкая И.М. Белки острой фазы у больных сезонным и высокопатогенным гриппом // Инфекционные болезни.-2010.-Т.8, Прил.№1: мат-лы II Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням.-Москва, 29-31 марта,2010.-С.78.
16. Долгов В.В, Щетинович К.А. Лукичева Т.И., Прудник И. Методические аспекты определения индивидуальных белков. Учебно-методическое пособие. Лабсистемс.,, Долгов В.В., Шевченко О. П. Лабораторная диагностика нарушений обмена белков,Учебное пособие, Москва, РМАПО, КЛД, 2002, 67 с.
17. Заболеваемость острыми кишечными инфекциями в республике Узбекистан /М.Д.Ахмедова, А.Г.Валиев, М.М.Мирисмаилов, И.Б.Мухамедов, З.К.Каримова, З.Т.Халилова / Журнал Хоразм маъмун академиясининг ахборотномаси №2, Хива 2008, стр. 117-119.
18. Иммунитет слизистой оболочки кишечника при сальмонеллезной и шигеллезной инфекциях./ Н.Г.Гулямов, Х.Ю. Ахмедова, А.А.Смагин, Я.К.Худайбердиев// «Юқумли касалликлар: муаммолари ва вазифалар», Худудий илмий – амалий анжуман материаллари.Шахрисабз – 2003. 44-47 б.
19. Иноярова Ф.И.,Асильова М.У. Эффективность энтеросорбента «Бектит - М» в комплексном лечении детей с острой дизентерией Флекснера //Жур.Педиатрия,2003. - №3. – С.82 -86с.
20. Камышников В.С. // Справочник клинико-биохимической лабораторной диагностике – В 2-х т. – Минск.: Беларусь, 2000.
21. Клинико-патогенетические аспекты пищевых токсицинфекций/ Мухамедов И.Б., Валиев А.Г., Мирзаев Д.А., Камалов Ф.И./ Инфекция иммунитет и фармакология. № 3.2008. стр.54-56.

22. Клинико – морфологические особенности шигеллеза Флэкснера у больных с отогощенным преморбидным фоном/ Н.Д.Ющук; А.Ю.Розенблум; Ю.Г. Пархоменко и др.// Журн.микробиол.,эпидемиол.и иммунобиологии.2002. №2. С. 77 – 79.
23. Ковальчук Л.В, Ганковская Л.В, Ярыгин Н.В. и др. «Суперлимф» в комплексном лечении осложненного раневого процесса. М., 2005; 54.
24. Маржохова М.Ю, Бashiева М.А. Содержание веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови, эритроцитах и моче у больных острой дизентерией Флэкснера. // Инф. Болезни, 2008, т.6, №2, с.33-36.
25. Маркова Ю.А.,Мамонтова Л.М.,Савилов Е.Д. Внутрипопуляционное разнообразие *Shigella Sonnei* по маркерам лекарственной устойчивости//Журн.Микробиол.,2002.№2.С. 6 – 9.
26. Мартынова Н.Н, и соавт, Динамика содержания цитокинов и газового состава в крови больных сальмонеллезом и острым шигеллезом // Терапевтический архив, 2006, №11, С. 24-27.
27. Маткаримов Б.Д., Отажанов Ш.Т. Эпидемиология дизентерии в условиях маловодья // Медицинская журнал Узбекистана, 2003, №2, С.4-7.
28. Мефодьев В.В, Устюжанин Ю.В, Сперанская Е.В. Сравнительная оценка путей передачи возбудителей при вспышках шигеллезов Флэкснера и Зонне в северном регионе Западной Сибири. // Эпидемол. и инф болезни.2007. - №3.С. 18 – 22.
29. Методическая рекомендация «Клиническая эффективность препарата Ципрадед в медицинской практике», г.Ташкент-2007, с.-25.
30. Методические рекомендации «Пищевые токсицинфекции (этиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика)» / Ниязматов Б.И.,

Ахмедова М.Д., Мухамедов И.Б., Бектимиров А.М.-Т., Валиев А.Г.,
Худайбердыев Я.К., Ташкент 2007, -24 с.

31. Мирзаев Д.А., Ибадова Г.А., Закинов А.К. «Особенности течения, осложнения и исходы острых диарейных заболеваний у детей на современном этапе»:// Журн. Вестник врача общей практики, 2001 г., №1, стр. 53-56.
32. Нагоев Б.С., Маржохова М.Ю. Некоторые вопросы оценки эндогенной интоксикации у больных острой дизентерией. // Терапевтический архив. 2002. №11. С. 16-18.
33. Нагоев Б.С., Маржохова М.Ю. Состояние некоторых показателей прооксидантной и антиоксидантной систем крови у больных острой дизентерией//Микробиол.,эпидемол. и инф болезни.2004. - №1.С. 39 – 41.
34. . Нагоев Б.С., Маржохова Субпопуляции Т-лимфоцитов и фактор некроза опухоли у больных острой дизентерией Флекснера// Жур. Микробиол.,эпидемиол.и иммунобиологии.2004.№4.С. 72-74.
35. Нарзуллаев Н.У, Хасанов С.А. Острый воспаление среднего уха у детей при острой дизентерии. // Педиатрия, 2006, №2.С.63-65.
36. Нарушения системы гемостаза при инфекционно-токсическом шоке у детей раннего возраста, страдающих острыми кишечными инфекциями /Валиев А.Г., Ахмедова М.Д., Валиев А.А./ Ўткир ичак касаллик ларнинг долзарб масалалари. Республика илмий-амалий анжумани.-Тошкент, 2006.Стр. 26-27.
37. Особенности клинического течения пищевых токсикоинфекций в зависимости от возбудителя /Мухамедов И.Б., Валиев А.Г., Халилова З.Т., Мирисмаилов М.М., Юлдашев А.М./ Российская научно-практическая

конференция «Инфекционные болезни: современные проблемы диагностики и лечения», Санкт-Петербург, 3-4 декабря 2008г.

38. Плазмиды антибиотикоустойчивых штаммов брюшного тифа и шигелл./ А.А.Абидов, А.Г.Валиев, Н.М.Норбаев, Ш.М.Каримова.// «Юқумли касалликларни ўрганишдаги ютуқлар ва муаммолар». Республика илмий – амалий анжуман материалари. Андижон – 2003. 68 -69 б.
39. Покровский В.И. Бактериальная дизентерия / В.И.Покровский, Н.Д. Ющук. - М.:Медицина, 2002. - 256 с..
40. Покровский В.И. Инфекционные болезни и эпидемиология / В.И.Покровский, и соавтр. - М.:Медицина, 2007. 248 - 256 с..
41. Сергеевнин В.И, Сарометов Е.В, и др. Роль различных путей передачи возбудителей при вспышках дизентерии Зонне и Флекснера, зарегистрированных в последние годы. // Эпидемиология и инфекционные болезни, №6, 2000. С.18-20.
42. Солодовников Ю.П, Иваненко А.В., и др. Дизентерия Зонне-очередной этап эволюции шигеллезов. Журн.микробиол.,2008, №3. С.121-124.
43. Сорокина А.А, Боголомов Б.П. Состояние слизистой оболочки полости рта при острой дизентерии // Эпидемиология и инфекционные болезни.- 2007. - №6 – С.42-44.
44. Суюмова Н.А., Касымов И.А., Валиев А.Г. Эффективность Ципрофлоксоцина (Ципрадед) в комплексном лечении больных детей бактериальной дизентерией Флекснера // Инф., иммунитет и фармакология. №3, 2006. – 47-50с.
45. Тагирова З.Г, Ахмедов Д.Р, Амирова Д.М. Показатели провоспалительных цитокинов у больных шигеллезами //Инфекционные болезни.-2010.- - №1-С.55-57.

46. Урунова Д.М. Роль лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке синдрома интоксикации при острой дизентерии./ Жур.инф.,иммун. и фармакология.2005 - №1. – С.68 – 70.
47. Ходиев А.В., Мадияров Р.С., Ахмедова М.Д. Сравнительная эффективность культурального и молекулярного методов идентификации возбудителей рода *Shigella* в образцах стула у больных острой диареей // Инфекция, иммунитет и фармакология.-2006.-№2.-91-93.
48. Худайбердиев Я.К. Применение реамберина при дизентерии у детей // IX Респ.съезд эпидемиологов, гигиенистов, санитарных врачей и них Узбекистана Ташкент – 2010. – 165-166с.
49. Чернощеков К.А. Эволюция этиологической структуры шигеллезов. // Журн. Микробиол., 2010, №3, С. 114-118.
50. Шавахабов Ш.Ш, Урунова Д.М, Сольская Л.Л. Клиническая эффективность цитрусового пектина при острых диарейных заболеваниях у детей и взрослых // Педиатрия, 2001, №1. С.57-61.
- 51.Шахмарданов М.З, и соавт. Фторхинолоны в лечении больных шигеллезом Флекснера // Эпидемиология и инфекционные болезни, №5, 2001. – 40-43с.
52. Эффективность препарата ОПЕК в комплексном лечении больных острой дизентерией Флекснера./А.Г.Валиев, Н.Т.Абдуллаева, М.Т.Каримова, З.С.Хикматова.// «Юқумли касалликларни ўрганишдаги ютуқлар ва муаммолар». Республика илмий – амалий анжуман материаллари. Андижон – 2003. 72 б.
53. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of *Shigella* SPP in northeastern Argentina/ Merino L.A., Hrenuk G.E.,Ronconi M.C., Alonso J.M.//Rev Panam Salud Publica. 2004 Apr. Vol. 15 (4)P.219-224.

54. Antimicrobial resistance and genetic diversity of *Shigella Sonnei* isolated from western Ireland, an area of low incidence of infection/Delappe N.O'Halloran F, Fanning S, et al// J.Clin Microbiol.2003 May; Vol.41 (5) P.1919-1924.
55. Ceruloplasmin regulates iron levels in the CNS and prevents free radical injury. Patel BN, Dunn RJ, Jeong SY, Zhu Q, Julien JP, David S. J Neurosci. 2002 Aug ;22(15):6578-86. PMID 1215153.
56. Integrons and antimicrobial resistance gene cassettes *Shigella flexneri* strains./ Munoz J.,Bello H.,Dominguez M et.all./Rev.Med.Clin. 2003 Sep;vol. 131 (9).- P. 1090.
57. Flood R.G., Badik J., Aronoff S.C. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children./Pediatr Infect Dis J. 2008 Feb;27(2):95-9
58. High ceruloplasmin levels are associated with obsessive compulsive disorder: a case control study. Virit O, Selek S, Bulut M, Savas HA, Celik H, Erel O, Herken H. Behav Brain Funct. 2008 Nov 18;4:52. [PMID 19017404](#)
59. Kotloff K.L., Winickoff J.P., Ivanoff B. 1999/ Global burden of *Shigella* infections: implications of vaccine development and implementation of control strategies. Bull. WHO 77:651-666;
60. Olaciregui I., Hernández U., Mucoz J.A., Emperanza J.I., Landa J.J. Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin./Arch Dis Child. Published online January 21, 2009.
61. Safety and antigenicity of typhoid-*Shigella sonnei* vaccine (strain 5076-1C)//Tramont E.C., Chung R., Berman S. et al. - J Infect Dis. 2004 Feb. V. 149. N 2. P. 133-136.

62. Sen S., Goyal R.S., Dev R. Ciprofloxacin in the management of multiple drug resistant typhoid fever// Indian Pediatr. 1991 Apr. V. 28. N 4. P. 417-419.
63. Shigella dysenteriae serotype 1, Kalkata, India,/ Dutta S.,Dutta P. Et all./
Emerg. Infekt. Dis. 2003 Nov; vol. 9 (11).-P. 1471-1474.
64. Szalai A. J. The antimicrobial activity of C-reactive protein .Microbes and Infection // J. on Infectious Agents and Host Defenses.- 2002.- Vol.4, № 4.- P. 201-205.