

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

УДК. 616.932-07.049.4-655.9

МИРЗАЕВА ШОИРА ТУРАКУЛОВНА

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
САЛЬМОНЕЛЛЁЗА, ВЫЗВАННЫЙ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ
ШТАММАМИ**

5А 501107 – Инфекционные болезни

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук,
доцент НИЯЗОВА Т.А.

Ташкент - 2013

СОДЕРЖАНИЕ.

	Стр.
СОДЕРЖАНИЕ	2
ПЕРЕЧЕНЬ ПРИНЯТЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. САЛЬМОНЕЛЛЁЗ:	
КЛИНИКА, ПАТОГЕНЕЗ, ЛЕЧЕНИЕ, АТИБИОТИКО РЕЗИСТЕНТНОСТЬ САЛЬМОНЕЛЛ	7
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	24
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ	33
САЛЬМОНЕЛЛЁЗА, ВЫЗВАННЫЙ ПОЛИРЕЗИСТЕНТ НЫМИ ШТАММАМИ.	44
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ИМУННОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА	
БОЛЬНЫХ САЛЬМОНЕЛЛЁЗОМ, ВЫЗВАННЫЙ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ ШТАММАМИ.	
ГЛАВА 5 ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБИОТИКА	47
«ОФЛОДЕКС» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САЛЬМОНЕЛЛЁЗОМ, ВЫЗВАННЫЙ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ ШТАММАМИ	
ГЛАВА 5. ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ	
ТИМАЛИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САЛЬМОНЕЛЛЁЗОМ, ВЫЗВАННЫЙ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ ШТАММАМИ.	53
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	60
ВЫВОДЫ	64
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	65

ПЕРЕЧЕНЬ ПРИНЯТЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

1. R - резистентный
2. E - чувствительный
3. ТПЗ - тифа - паратифозные заболевания
4. S - сферический
5. R_p-плазмид
6. АГ- антиген
7. АТ-антитела
8. CD3⁺- Т-лимфоцитов
9. CD4⁺- Т- хелперов
10. CD8⁺ - Т-(цитотоксических лимфоцитов) супрессоров
11. CD20⁺- В-лимфоцитов
12. ТАГ- Специфически сенсibilизированные к тканевым антигенам
13. ОКИ - острые кишечные инфекции
14. ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
15. РНГА- реакция непрямой гемагглюцинации
16. МПК- минимально подавляющая концентрация

ВВЕДЕНИЕ

Сальмонеллезы и другие кишечные инфекции представляют серьезную проблему для практического здравоохранения, составляя обширную группу инфекционных заболеваний, имеющих повсеместное распространение.

[7] [40]

Сальмонеллезы принадлежат к числу инфекционных заболеваний, весьма широко распространенных на всех континентах мира.[40] Возбудителем сальмонеллезозов являются микроорганизмы, принадлежащие к роду *Salmonella*, семейства кишечных *Enterobacteriaceae*.

В результате проведения в Республике больших социально-экономических преобразований (значительного усиления санитарного благоустройство населенных мест, рост культурного уровня населения и т.д.) заболеваемость сальмонеллезом за последнее десятилетие снизилось в 10-12 раз.[41]

Однако в Республике сохраняется неравномерность распространения сальмонеллеза по территориям. Наиболее неблагополучными в отношении сальмонеллезозов продолжает оставаться Кашкадарьинская, Сурхандарьинская, Самаркандская, Джизакская и Ташкентская области.[40]

В этиотропной терапии сальмонеллеза, один из основных мест занимают антибиотики. От рационального применения антибиотиков зависит судьба инфекционного процесса. Однако проводимая антибиотикотерапия этих инфекций не всегда дает ожидаемого результата, если патоген окажется мультирезистентным или полирезистентным.[19] [20].

Перспективно применение иммунотерапии. Интерфероны относятся к цитокинам (медиаторам иммунитета) и представлены к семействам белков, обладающих антивирусной, антибактериальной, иммуномодулирующей, противоопухолевой активностью, что позволяет отнести их к полифункциональным биорегуляторам широкого спектра действия и гемостатическим агентам. [12]

К сегодняшнему дню в значительной мере поднимаются проблемы, связанные с увеличением и нарастанием уровня полирезистентных штаммов сальмонелл тифи, сальмонелл тифимуриум, сальмонелл энтеритидис. Полирезистентные вызывают более тяжелое течение инфекционного процесса. В 2-10 раз больше констатируются осложнения в виде инфекционно–токсического шока, гиповалемического шока, нейротоксикоза, менингоэнцефалита, острой печеночной недостаточности и др. Увеличивается высокая летальность от этих инфекций, а также бактерионосительство. [24]

Вышеизложенное позволяет сформулировать цель диссертации и ее задачи.

Ц е л ь и с с л е д о в а н и я: является изучение клинико-иммунологических особенностей сальмонелллезной инфекции, вызванной полирезистентными штаммами сальмонелл.

З а д а ч и и с с л е д о в а н и я:

1. Изучить клинические особенности сальмонелллезной инфекции, вызванный полирезистентными штаммами сальмонелл.
2. Изучить иммунологические особенности сальмонелллезной инфекции, вызванный полирезистентными штаммами сальмонелл.
3. Оптимизация терапии сальмонелллёза, вызванный полирезистентными штаммами путем применения тималина

Н а у ч н а я н о в и з н а. Выявлено, сальмонелллёз, вызванный полирезистентными штаммами, в основном протекает в среднетяжелых и тяжелых формах; а тяжесть течения зависит от вида возбудителя и наличие сопутствующих заболеваемости.

Установлено, что клиническое течение сальмонелллёза, вызванный полирезистентным штаммом – *S.typhimurium* было более продолжительнее и тяжелее, . по сравнению с клиническим течением, вызванным штаммом – *S.enteritidis*.

**Практическая значимость результатов
исследования.**

1. Применение препаратов офлодекс и тималин способствует более интенсивному снижению симптомокомплексов интоксикации желудочно-кишечного тракта, нормализации температурной реакции, показателей гемограммы и капроцитограммы .
2. Применение препаратов тималин и офлодекс будет способствовать экономии траты денег на лечение у больных сальмонеллезом и будет способствовать сокращению койко-дней, и снижение летальности от этой инфекции.

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

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.
САЛЬМОНЕЛЛЕЗ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА,
МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ
К АНТИБИОТИКАМ У САЛЬМОНЕЛЛ

Сальмонеллезы и другие кишечные инфекции представляют серьезную проблему для практического здравоохранения, составляя обширную группу инфекционных заболеваний, имеющих повсеместное распространение .[7] [8]

Сальмонеллез - это полиэтиологическая инфекционная болезнь, вызываемая различными серотипами бактерий рода *Salmonella*, характеризуется разнообразными клиническими проявлениями от бессимптомного носительства до тяжелых септических форм.

Возбудитель - семейство *Enterobacteriaceae*, род *Salmonella*, один вид, 7 подвигов, каждый подвиг разделяется на серовары в соответствии с O- и H-антигенной специфичностью штаммов.

Большинство сальмонелл патогенны для человека, животных и птиц, но в эпидемиологическом отношении наиболее значимы для человека *S. Typhimurium*, *S. enteridis*, *S. panama*, *S. infantis*, *S. newport*, *S. agona*, *S. derby*, *S. london* (85-91% сальмонеллезов).

Морфология. Сальмонеллы - грамотрицательные палочки, имеют жгутики, подвижны. Антигены. Сальмонеллы имеют 3 основных антигена: O-соматический (термостабильный), H-жгутиковый (термолабильный) и K-поверхностный (капсульный). У некоторых серотипов - Vi-антиген ("вирулентности" - один из компонентов O-антигена) и M-антиген (слизистый).

Факторы патогенности. Основными факторами патогенности сальмонелл являются холероподобный энтеротоксин и эндотоксин липополисахаридной природы. Устойчивость. Сальмонеллы длительно сохраняются во внешней среде, в некоторых продуктах могут размножаться, не изменяя внешнего вида

и вкуса продуктов.[22]

Заболевание отмечается круглый год, но максимальное число регистрируется в теплое время года, что объясняется благоприятными условиями размножения сальмонелл в пищевых продуктах и реализации инфекции [5].

Основными факторами патогенности сальмонелл являются холероподобный энтеротоксин и эндотоксин липополисахаридной природы. Некоторые штаммы обладают способностью инвазии в эпителий толстой кишки (*S. enteritidis*).

Эпидемиология. Сальмонеллез встречается во всех регионах мира. В настоящее время - это один из наиболее распространенных зоонозов в развитых странах. Заболеваемость сальмонеллезами повсеместно имеет тенденцию к росту, особенно это касается крупных городов с централизованной системой продовольственного снабжения.[1]

Источниками инфекции являются в основном домашние животные и птицы, однако определенное значение играет и человек (больной, носитель) как дополнительный источник. Сальмонеллез животных может протекать как острое заболевание. В этом случае мышцы и внутренние органы могут быть гематогенно обсеменены возбудителем при жизни животных. Но наибольшую эпидемиологическую опасность представляют животные-бактерионосители из-за отсутствия у них каких-либо признаков заболевания. При неправильном забое и разделке туш таких животных возможно посмертное инфицирование мяса содержимым кишечника.

При обследовании крупного рогатого скота и мяса этих животных сальмонеллы обнаруживаются у 1-5%, при обследовании свиней - у 3-20%, овец - у 2-5%, кур, уток, гусей - более 50%. [5][11]

Носительство сальмонелл наблюдается у кошек и собак (до 10%), а также среди грызунов (до 40%). Сальмонеллезная инфекция широко распространена среди диких птиц (голуби, воробьи, скворцы, чайки и др.). При этом птицы могут загрязнять жилые помещения и продукты. Источником инфекции

могут быть и люди - больные и бактерионосители. Однако их роль в распространении сальмонеллеза неизмеримо меньше, чем сельскохозяйственных животных и птиц. Наибольшую опасность человек как источник инфекции представляет для детей первого года жизни, которые высокочувствительны ко всем кишечным инфекциям.

Бактериовыделитель может представлять опасность и для взрослых в том случае, если он имеет отношение к приготовлению пищи, раздаче ее или продаже пищевых продуктов.

В последнее время регулярно регистрируются вспышки сальмонеллеза в лечебных учреждениях, особенно в родильных, педиатрических, психиатрических и гериатрических отделениях, обусловленные антибиотико-устойчивыми штаммами сальмонелл. Вспышки часто характеризуются высокой летальностью и могут продолжаться длительное время. Этот вид сальмонеллеза приобрел черты госпитальной инфекции с контактно-бытовым механизмом передачи возбудителя через руки ухаживающих за детьми лиц, постельное белье, предметы ухода и др. [3]

Основной путь заражения при сальмонеллезе - алиментарный, обусловленный употреблением в пищу продуктов, в которых содержится большое количество сальмонелл. Обычно это наблюдается при неправильной кулинарной обработке, когда инфицированные продукты, в основном мясные (мясной фарш, изделия из него, студень, мясные салаты, вареные колбасы), находились в условиях, благоприятных для размножения сальмонелл.

В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости сальмонеллезом, связанный с распространением возбудителя (*S. enteritidis*) через мясо птицы и яйца. Во многих странах этот путь заражения сейчас является ведущим. [16][17]

При заносе возбудителя в крупные птицеводческие хозяйства он быстро захватывает большую часть поголовья, имея способность к трансвариальной передаче. Могут быть инфицированы молочные и рыбные продукты, но в

общей заболеваемости они имеют меньшее значение. Заболеваемость сальмонеллезом несколько выше в теплое время года, что связано с ухудшением условий хранения продуктов. Госпитальные вспышки, преимущественно в детских стационарах, возникают чаще в холодные месяцы. Сальмонеллезы могут встречаться как в виде групповых вспышек (обычно алиментарного происхождения), так и в виде спорадических заболеваний. [27]

Патогенез.

Воротами инфекции является тонкая кишка, где происходит колонизация возбудителя и внедрение во внутреннюю фазу. До сих пор остается неясным, почему в большинстве случаев инфекционный процесс при сальмонеллезе ограничивается только этапом колонизации и инвазии в близлежащие ткани, что приводит к развитию гастроинтестинальной формы заболевания. Вместе с тем в незначительном проценте случаев в местах фиксации сальмонелл могут формироваться очаги пролиферативного, реже гнойного воспаления, что характерно для развития соответственно тифоподобной и септической форм сальмонеллеза.

Захват сальмонелл макрофагами не приводит к их фагоцитозу. Они обладают способностью не только сохраняться, но и размножаться в макрофагах, преодолевать внутри них барьер кишечного эпителия, проникать в лимфатические узлы и кровь. Бактериemia у больных сальмонеллезом встречается часто, но обычно бывает кратковременной. В эксперименте показано, что бактериemia носит перемежающийся характер. Это объясняется чередованием размножения сальмонелл в макрофагах и последующим выходом в кровь.

В собственном слое слизистой оболочки тонкой кишки наблюдается интенсивное разрушение бактерий с высвобождением энтеротоксина и эндотоксина. Эндотоксин оказывает многообразное действие на различные органы и системы организма. Наиболее важными из них являются индукция

лихорадки и нарушения микроциркуляции вплоть до развития инфекционно-токсического шока.

Энтеротоксин, активируя аденилатциклазу энтероцитов, приводит к нарастанию внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата, фосфолипидов, простагландинов и других биологически активных веществ. Это приводит к нарушению транспорта ионов Na и Cl через мембрану клеток кишечного эпителия с накоплением их в просвете кишки.

По возникающему осмотическому градиенту вода выходит из энтероцитов, развивается водянистая диарея. В тяжелых случаях заболевания вследствие потери жидкости и электролитов наблюдаются значительное нарушение водно-солевого обмена, уменьшение объема циркулирующей крови, понижение АД и развитие гиповолемического шока.

Одновременно с потерей жидкости при сальмонеллезе развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, который является как следствием воздействия эндотоксина на свертывающую систему крови, так и гиповолемии. Страдает и сосудисто-нервный аппарат, что проявляется в понижении тонуса сосудов, нарушении терморегуляции.

Иммунные реакции при сальмонеллезе представляются в виде сочетания так называемого местного (кишечного) иммунитета, который проявляется прежде всего гуморальной иммунной реакцией (секреция IgA) и слабовыраженной клеточной реакцией. [70]

Общая гуморальная реакция выражается продукцией различных классов иммуноглобулинов, а клеточная - повышением фагоцитарной активности макрофагов, тесно связанной с активной выработкой антител и реакцией последних с бактериальными антигенами.

Образование антител у больных сальмонеллезом нередко рассматривают как реакцию, протекающую по типу вторичного иммунного ответа, так как большинство взрослых людей неоднократно в течение жизни контактирует с

сальмонеллами, в результате чего развивается сенсibilизация организма и возможны реакции гиперчувствительности.[49]

Развитие тифоподобной, септической, субклинической и хронических форм сальмонеллеза объясняется возникновением иммунологической толерантности к антигенам сальмонелл. Последняя является следствием либо мимикрии антигенов, либо результатом временного снижения функциональной активности фагоцитов и лимфоцитов макроорганизма (развития вторичного иммунодефицита).

Симптомы и течение.

Инкубационный период при пищевом пути заражения колеблется от 6 ч до 3 сут (чаще 12-24 ч). При внутрибольничных вспышках, когда преобладает контактно-бытовой путь передачи инфекции, инкубация удлиняется до 3-8 дней. Выделяют следующие клинические формы сальмонеллеза:

- 1)гастроинтестинальная (локализованная), протекающая в гастритическом, гастроэнтеритическом, гастроэнтероколитическом и энтероколитическом вариантах;
- 2)генерализованная форма в виде тифоподобного и септического вариантов;
- 3)бактерионосительство: острое, хроническое и транзиторное; субклиническая форма.
- 4)манифестные формы сальмонеллеза различаются и по тяжести течения.

Гастроинтестинальная форма (острый гастрит, острый гастроэнтерит или гастроэнтероколит) - одна из самых распространенных форм сальмонеллеза (96-98% случаев). Начинается остро, повышается температура тела (при тяжелых формах до 39оС и выше), появляются общая слабость, головная боль, озноб, тошнота, рвота, боли в эпигастральной и пупочной областях, позднее присоединяется расстройство стула.

У некоторых больных вначале отмечаются лишь лихорадка и признаки

общей интоксикации, а изменения со стороны желудочно-кишечного тракта присоединяются несколько позднее. Наиболее выражены они к концу первых и на вторые и третьи сутки от начала заболевания. Выраженность и длительность проявлений болезни зависят от тяжести.

При легкой форме сальмонеллеза температура тела субфебрильная, рвота однократная, стул жидкий водянистый до 5 раз в сутки, длительность поноса 1-3 дня, потеря жидкости не более 3% массы тела.

При среднетяжелой форме сальмонеллеза температура повышается до 38-39°C, длительность лихорадки до 4 дней, повторная рвота, стул до 10 раз в сутки, длительность поноса до 7 дней; отмечаются тахикардия, понижение АД, могут развиваться обезвоживание I-II степени, потеря жидкости до 6% массы тела.

Тяжелое течение гастроинтестинальной формы сальмонеллеза характеризуется высокой лихорадкой (выше 39°C), которая длится 5 и более дней, выраженной интоксикацией. Рвота многократная, наблюдается в течение нескольких дней; стул более 10 раз в сутки, обильный, водянистый, зловонный, может быть с примесью слизи. Понос продолжается до 7 дней и более. Отмечается увеличение печени и селезенки, возможна иктеричность кожи и склер. Наблюдаются цианоз кожи, тахикардия, значительное понижение АД. Выявляются изменения со стороны почек: олигурия, альбуминурия, эритроциты и цилиндры в моче, повышается содержание остаточного азота. [5][6]

Может развиваться острая почечная недостаточность. Нарушается водно-солевой обмен (обезвоживание II-III степени), что проявляется в сухости кожи, цианозе, афонии, судорогах. Потери жидкости достигают 7-10% массы тела. В крови повышается уровень гемоглобина и эритроцитов, характерен умеренный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Наиболее частый клинический вариант при гастроинтестинальном сальмонеллезе гастроэнтерический. Деструктивные изменения в толстой

кишке (катарально-геморрагические) регистрируются лишь в 5-8% случаев. Гастроэнтероколитические и колитические варианты заболевания должны диагностироваться только, если в клинической картине заболевания преобладают проявления колита и имеется бактериологическое или серологическое подтверждение диагноза, так как эти варианты сальмонеллеза весьма сходны по течению с острой дизентерией.[27]

Тифоподобный вариант генерализованной формы. Заболевание чаще начинается остро. У некоторых больных первыми симптомами болезни могут быть кишечные расстройства в сочетании с лихорадкой и общей интоксикацией, но через 1-2 дня кишечные дисфункции проходят, а температура тела остается высокой, нарастают симптомы общей интоксикации.

У большинства больных по началу и течению заболевание сходно с брюшным тифом и паратифами А и В. Лихорадка может быть постоянного типа, но чаще волнообразная или ремиттирующая. Больные заторможены, апатичны. Лицо бледное. У некоторых больных на 2-3-й день появляется герпетическая сыпь, а с 6-7-го дня - розеолезная сыпь с преимущественной локализацией на коже живота.

Наблюдается относительная брадикардия, понижение АД, приглушение тонов сердца. Над легкими выслушиваются рассеянные сухие хрипы. Живот вздут. К концу 1-й недели болезни появляется увеличение печени и селезенки. Длительность лихорадки 1-3 нед. Рецидивы отмечаются редко.

Септическая форма - наиболее тяжелый вариант генерализованной формы сальмонеллеза. Заболевание начинается остро, в первые дни оно имеет тифоподобное течение.

В дальнейшем состояние больных ухудшается. Температура тела становится неправильной - с большими суточными размахами, повторным ознобом и обильным потоотделением. Заболевание протекает, как правило, тяжело, плохо поддается антибиотикотерапии.

Вторичные септические очаги могут образоваться в различных органах, вследствие чего клинические проявления этого варианта сальмонеллеза весьма разнообразны, а диагностика его трудна.

Сформировавшийся гнойный очаг в симптоматике выступает на первый план. Гнойные очаги часто развиваются в опорно-двигательном аппарате: остеомиелиты, артриты. Иногда наблюдаются септический эндокардит, аортит с последующим развитием аневризмы аорты. Относительно часто возникают холецисто-холангиты, тонзиллиты, шейный гнойный лимфаденит, менингиты (последние обычно у детей). Реже наблюдаются гнойные очаги других локализаций, например, абсцесс печени, инфицирование кисты яичника, мастоидит, абсцесс ягодичной области.

Септический вариант сальмонеллеза характеризуется длительным течением и может закончиться летально, особенно в случаях сочетания с ВИЧ-инфекцией. Диагноз обычно устанавливают после выделения сальмонелл из гноя вторичного очага или из крови в первые дни болезни.

У детей первого года жизни и лиц старше 60 лет наблюдается более тяжелое течение сальмонеллеза с более частым вовлечением в патологический процесс толстой кишки, продолжительным бактериовыделением, замедленной нормализацией стула и большей частотой развития генерализованных форм. [28]

Бактерионосительство.

При этой форме отсутствуют клинические симптомы, и она выявляется при бактериологических и серологических исследованиях. Бактерионосителей сальмонелл разделяют на следующие категории:

1) острое бактерионосительство; 2) хроническое носительство; 3) транзитное носительство.

Острое носительство наблюдается у реконвалесцентов после манифестных форм сальмонеллеза; оно характеризуется выделением сальмонелл длительностью от 15 дней до 3 мес.

О хроническом носительстве говорят, если сальмонеллы выделяются более 3 мес. Для подтверждения диагноза хронического носительства необходимо наблюдение в течение не менее 6 мес с повторными бактериологическими исследованиями кала, мочи, дуоденального содержимого. Из серологических реакций используют РНГА.

О транзитном бактериовыделении можно говорить в тех случаях, когда отсутствуют клинические проявления сальмонеллеза в момент обследования и в предыдущие 3 мес, когда положительные результаты бактериологического исследования отмечались 1-2 раза с интервалом один день при последующих отрицательных исследованиях. Кроме того, должны быть отрицательными серологические исследования (РНГА) с сальмонеллезным диагностикумом в динамике.[30]

Субклиническая форма сальмонеллеза диагностируется на основании выделения сальмонелл из фекалий в сочетании с выявлением диагностических титров противосальмонеллезных антител в серологических реакциях. Клинические проявления заболевания в этих случаях отсутствуют.

Диагноз и дифференциальный диагноз.

Сальмонеллезные заболевания распознают на основании клинических, эпидемиологических и лабораторных данных. Типичные гастроэнтерические формы, особенно при групповых заболеваниях, можно диагностировать на основании клинико-эпидемиологических данных; при других формах необходимо лабораторное подтверждение диагноза.

Гастроинтестинальные формы необходимо дифференцировать от острых гастроэнтеритов бактериальной и вирусной природы, пищевых отравлений ядовитыми продуктами растительного и животного происхождения, органическими и неорганическими веществами, а также некоторых хирургических и терапевтических заболеваний, при которых наблюдается сходная клиническая картина (острый аппендицит, инфаркт миокарда, субарахноидальное кровоизлияние и др.). При гастроинтестинальных формах

производят бактериологическое исследование продуктов, которые больные употребляли за 12-24 ч до заболевания, рвотных масс и испражнений.

Тифоподобные заболевания клинически трудно отличимы от брюшного тифа, и вопрос решает выделение сальмонелл из крови. Особенно трудно диагностировать септические формы сальмонеллеза, протекающие без кишечных поражений. При этих формах на первый план выступают вторичные гнойные очаги, которые могут имитировать эндокардит, остеомиелит, холецистит, острый аппендицит и другие заболевания.

Подтверждением служит выделение сальмонелл из крови и гноя вторичных септических очагов. Клинические варианты сальмонеллеза с поражением толстой кишки дифференцируют от острой дизентерии. При сальмонеллезе более выражена и продолжительна лихорадка. В процесс вовлекается не только сигмовидная, но и другие отделы толстой кишки. Печень и селезенка увеличены, что очень редко бывает при дизентерии. Помимо выделения сальмонелл, используют серологические методы - реакция агглютинации и РИГА. Более информативна последняя реакция. Антитела выявляются с 4-6-го дня, достигая максимума на 2-3-й неделе. Диагностический титр 1:160 и выше. Более доказательно нарастание титра антител при повторном исследовании.[42]

Лечение.

Больных сальмонеллезом госпитализируют по клиническим (тяжелое и средней тяжести течение) и эпидемиологическим (лица, живущие в общежитиях, декретированное население) показаниям. Остальные лечатся в домашних условиях. При гастроинтестинальных формах этиотропная терапия показана только при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания. Назначают фторхинолоны: ципрофлоксацин по 1,0 г/сут, норфлоксацин или офлоксацин по 0,8 г/сут на 3-5 дней. Необходимо как можно раньше промыть желудок 2-3 л воды или 2% раствора натрия гидрокарбоната. Промывание проводят с помощью желудочного зонда до отхождения чистых промывных

вод. [16]

При легких формах ограничиваются промыванием желудка, диетой и питьем солевых растворов. Обычно используют раствор следующего состава: натрия хлорида - 3,5 г, калия хлорида - 1,5 г, натрия гидрокарбоната - 2,5 г, глюкозы - 20 г на 1 л питьевой воды. Количество жидкости должно соответствовать ее потерям (не более 3% массы тела).

При средней тяжести течения гастроинтестинальной формы сальмонеллеза, отсутствии рвоты и выраженных нарушений гемодинамики жидкость также можно вводить перорально. При повторной рвоте и нарастании обезвоживания растворы вводят внутривенно. Объем вводимой жидкости определяется степенью обезвоживания. Растворы вводят подогретыми до 38-40°C со скоростью 40-48 мл/мин.

Наиболее эффективен раствор "Квартасоль", содержащий на 1 л апиrogenной воды 4,75 г натрия хлорида, 1,5 г калия хлорида, 2,6 г натрия ацетата и 1 г натрия гидрокарбоната. Можно использовать и другие полиионные растворы: "Три-соль" (5, 4, 1) - натрия хлорида 5 г, натрия гидрокарбоната 4 г, калия хлорида 1 г на 1 л воды; "Ацесоль" - натрия хлорида 5 г, натрия ацетата 2 г, калия хлорида 1 г на 1 л апиrogenной воды и другие растворы ("Хлосоль", Рингерлактат). Нельзя вводить изотонический раствор натрия хлорида или глюкозы, так как они не восполняют дефицит калия и оснований.[46]

При тяжелом течении гастроинтестинальной формы сальмонеллеза больного помещают в палату интенсивной терапии. При выраженном обезвоживании лечение начинают с внутривенного введения подогретых полиионных растворов ("Квартасоль", "Ацесоль") со скоростью 60-80 мл/мин. Общий объем определяется степенью дегидратации.[37]

Внутривенное вливание отменяют после прекращения рвоты, стабилизации гемодинамических показателей и восстановления выделительной функции почек. Доказательством восстановления водно-электролитного обмена

является значительное преобладание количества мочи над объемом испражнений в течение 4-8 ч. Общий объем вводимых растворов при тяжелых формах чаще колеблется в пределах 4-10 л.

В случае развития инфекционно-токсического шока при отсутствии эффекта от инфузионной терапии дополнительно назначают 60-90 мг преднизолона или 125-250 мг гидрокортизона внутривенно струйно, через 4-6 ч переходят на капельное введение (до 120-300 мг преднизолона в сутки). Исходя из патогенетических механизмов развития диареи и интоксикации при сальмонеллезе, в последнее время предложено ввести в схемы лечения больных ряд препаратов, воздействующих на то или иное звено патогенеза заболевания. Средствами неспецифической дезинтоксикации являются энтеросорбенты: энтеродез, энтеросорб, полифепан, полисорб МП и др., которые принимают перорально, разведенные водой, 3-6 раз/сут.[38]

Патологическое действие эндотоксина сальмонелл опосредуется частично через усиление синтеза простагландинов. Поэтому патогенетически обоснованным является включение в комплексную терапию сальмонеллезов препаратов, обладающих антипростагландиновой активностью: индометацина или ацетилсалициловой кислоты. Индометацин рекомендуется применять внутрь по 50 мг 3 раза в течение первых 12 ч, аспирин - по 0,25-0,5 г 3 раза в первые сутки лечения в стационаре.[44]

К лекарственным препаратам, стимулирующим абсорбцию ионов натрия из просвета кишки, относятся производные морфина, в частности широко применяемый в последнее время лоперамид (имодиум). Его назначают однократно 4 мг (2 капсулы) и затем по 2 мг после каждой дефекации, но не более 16 мг в сутки. В случае отсутствия эффекта в течение 48 ч лечение прекращают. Однако препарат, снижая перистальтику кишки, увеличивает продолжительность контакта с сальмонеллами, что может усиливать интоксикацию и задерживать очищение от возбудителя.[47]

Полипептид соматостатин обладает свойством стимулировать абсорбцию и

ингибировать секрецию электролитов в кишечнике, вызываемую ЦАМФ. Но время полужизни его составляет всего 90 с, что затрудняет его практическое применение в качестве антидиарейного средства. Синтезирован более стабильный аналог соматостатина - сандостатин, который оказался эффективным при диареях инфекционной природы.

Широкое распространение в лечении диарей имеет комбинированный препарат висмута субсалицилат. Фармакологически активными в данном препарате являются оба компонента. Сам висмут обладает вяжущим свойством и антимикробной активностью в отношении возбудителей кишечных инфекций, в том числе сальмонелл. Салициловая часть подавляет синтез простагландинов. Препарат назначают каждые 30 мин в виде таблеток или суспензии (взрослым 30 мл или 2 таблетки, детям до 6 лет 5 мл или 1/3 таблетки, а детям старше 6 лет в дозах, равных половине взрослой до 8 приемов). В случае тяжелой диареи дозы могут удваиваться.

Антидиарейные препараты патогенетической направленности, способные снижать потери жидкости на 30% и более, делают эффективными другие способы лечения, в частности пероральную регидратацию.

При подозрении на развитие генерализованных форм сальмонеллеза (лихорадка более 2 сут) антибактериальная терапия обязательна. Большинство штаммов, выделяемых в настоящее время (особенно *S. typhimurium*), резистентны к ампициллину, котримоксазолу, хлорамфениколу. Поэтому рекомендуется терапия одним из следующих препаратов: цефтриаксон по 2,0 г/сут, цiproфлоксацин или офлоксацин по 0,8 г/сут внутривенно в течение 10-14 дней. [49]

При септических формах комбинируют лечение антибиотиками с хирургической санацией гнойных очагов.

При хроническом бактерионосительстве сальмонелл назначают цiproфлоксацин в дозе 1,5 г/сут в течение 28 дней.

Во всех случаях заболевания показаны препараты, повышающие

реактивность организма и нормализующие кишечную микрофлору (витамины, пентоксил, эубиотические бактериальные препараты); проводится лечение сопутствующих заболеваний.

Профилактика и мероприятия в очаге.

Ветеринарно-санитарный надзор за убоем скота и птицы, технологией обработки туш, приготовлением и хранением мясных и рыбных блюд. Организация вакцинации сельскохозяйственных животных и птиц сальмонеллезными вакцинами. После госпитализации больного наблюдают за очагом в течение недели. Работники пищевых и приравненных к ним предприятий, дети, посещающие детские учреждения, подвергаются однократному бактериологическому обследованию. Выписка реконвалесцентов проводится после полного клинического выздоровления и однократного бактериологического исследования кала (для работников пищевых предприятий - двукратного) с отрицательным результатом. Работники пищевых предприятий и дети, посещающие ясли, наблюдаются в течение 3 мес с бактериологическим исследованием кала (1 раз в месяц). Бактериовыделители не допускаются на работу в пищевые и приравненные к ним предприятия.[50]

Основные механизмы антибиотикорезистентности

сальмонелл

Проблема резистентности сальмонелл обострилась, когда во многих регионах мира были зарегистрированы вспышки инфекции, вызванные штаммами *S. typhi*, устойчивыми к хлорамфениколу, сульфаниламидам, тетрациклинам и стрептомицину, тогда как ампициллин и клотримоксазол сохраняли активность. Через два десятилетия большинство выделяемых штаммов оказывалось устойчивыми и к этим антимикробным препаратам, и выделение множественноустойчивых *S. typhi* стало повсеместным явлением[53]

Гены резистентности сальмонелл группируются, как правило, в

структуре тяжелых плазмид и включают bla – бета-лактамазы семейства TEM-1 (ампициллин), catI (хлорамфеникол), dhfr 1b/dhfrv VII (триметоприм), sulII (сульфаниламиды) и str AV (стрептомицин) гены [21, 22].

Устойчивость к традиционным антимикробным препаратам (ампициллин, хлорамфеникол, аминогликозиды, сульфаниламиды, тетрациклин) опосредуется не только циркуляцией плазмид резистентности. Существенное значение приобрел хромосомный тип резистентности к этим препаратам (фенотип ACSSuT), подробно описанный у *S. Typhimurium* DT104 и других фаготипов, иногда в сочетании с резистентностью к триметоприму и ципрофлоксацину.[52]

Полирезистентная *S. Typhimurium* DT104 (ACSSuT) впервые была выделена в Великобритании от экзотических пернатых в начале 1990-х годов, а десятилетие спустя и у человека. Этот серотип широко распространился среди крупного рогатого скота, кур, свиней и овец, а инфекция у человека связана с употреблением продуктов животноводства, изредка в результате контакта с пищей животных [25].

Частота выделения подобных изолятов при инфекциях, вызванных *S. Typhimurium*, повсеместно увеличивается. Обнаруженные у сальмонелл гены CTX-M, CMY-2 и его дериваты, а также AmpC (blaCMY-2) комплекс, кодирующие бета-лактамазы расширенного спектра, способны к межвидовому распространению и горизонтальной передаче от других видов энтеробактерий посредством конъюгативных плазмид, транспозонов и интегронов. Некоторые β -лактамазы расширенного спектра (CTX-M-3, SHV-12 и SHV-2a) были также описаны у нетифоидных серотипов сальмонелл, выделенных при инфекциях у людей. В последние годы выделены изоляты с плазмидоопосредованной резистентностью к триметоприму и с хромосомной резистентностью низкого уровня к фторхинолонам.[54,55]

В 2001 году в Англии и Уэльсе 10% изолятов DT104 были резистентны

к триметоприму, около 10% имели низкий уровень резистентности к ципрофлоксацину и лишь 1% из них был устойчив ко всем антибиотикам (фенотип ACSSuTTmCip). Как показали молекулярно-генетические исследования фаготипа DT104, комплекс генов, известный как «генетический остров *Salmonella*» (SGI1), содержит последовательность оснований, состоящих из двух интегронов. [62]

В одном из них кодируется резистентность к ампициллину (CARB-2,PSE-1), в другом интегрене – резистентность к стрептомицину с временным участком плазмидного происхождения, кодирующим резистентность к хлорамфениколу и тетрациклинам DT104 изоляты *Typhimurium* содержат эту совокупность генов вне зависимости от происхождения и региона, так же как и некоторые другие фаготипы и серотипы.[57]. Как оказалось, немаловажную роль в механизмах резистентности сальмонелл играет система эффлюкса (ArcB/MexB у *S. Typhimurium*, трехкомпонентный комплекс, распознающий субстраты с концевыми липофильными цепями), обнаруженная ранее у многих грамотрицательных бактерий.

Эта система позволяет бактериям выживать в неблагоприятных условиях окружающей среды, включая присутствие бета-лактамов, других антибиотиков, липополисахаридов, тяжелых металлов. Несмотря на то что такой механизм установлен пока только у *S. Typhimurium*, его наличие вероятно и у полирезистентных сальмонелл серотипа *Choleraesuis*. [58,59]

Многообразие механизмов резистентности сальмонелл к антибиотикам и возможность горизонтальной передачи детерминант резистентности от других видов микроорганизмов, нерациональное применение антибиотиков в клинической и сельскохозяйственной практике способствуют быстрому распространению сальмонелл, резистентных к различным препаратам, и возникновению затруднений при выборе антибиотиков для лечения сальмонеллезов.[60]

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика у обследованных сальмонеллезных больных

Под наблюдением находились 80 больных сальмонеллёзом, вызванной полирезистентными штаммами с тяжелой и средней тяжестью течения заболевания, которые были госпитализированы в клиническую инфекционную больницу НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Минздрава Республики Узбекистан за период 2010-2012гг.

В основном почти все больные сальмонеллёзом обусловлены сальмонеллами тифимуриум и энтеридитис в возрасте с 18 - 60 лет. Все обследованные больные распределены на две группы. Первую – основную группу составили 50 (62,5%) больных сальмонеллёзом, вызванным полирезистентными штаммами. Вторую - контрольную группу составили 30 (37,5%) больных, у которых заболевание вызвано сальмонеллами, чувствительными к традиционно применяемым антибиотикам.

В процессе выполнения данной работы использованы: клинические, иммунологические, бактериологические, статистические и ретроспективные методы исследования.

2.2.1. Клинико-лабораторные методы исследования.

Кроме общепринятого клинического осмотра у больных в обязательном порядке осуществлен общий анализ крови, мочи, кала.

2.2.2. Бактериологические методы исследования.

У всех обследованных больных при поступлении в клинику был взят кал на бак посев и определение антибиотико чувствительности.

Техника взятие кала для бактериологического исследования.

Кал для бактериологического исследования берут из судна или непосредственно из прямой кишки (при отсутствии стула у больного).

Оснащение: пробирка с консервантом (30% глицериновая смесь) и металлической петлей (или стеклянной трубочкой), судно, клеенка. Пробирку с консервантом можно хранить в холодильнике не более 6-8 ч.

Последовательность действий при взятии кала из прямой кишки:

- Оформить направление (этикетку) по приведенному образцу и приклеить на пробирку.
- Уложить больного на кушетку на левый бок. Ноги должны быть согнуты
- в коленях и приведены к животу. Под таз больного следует подложить клеенку.
- Правой рукой достать из пробирки петлю, левой рукой раздвинуть ягодицы и вращательным движением ввести петлю в задний проход больного на глубину около 8-10 см, стараясь снять со стенки кишки кусочки ее содержимого. Стеклянную трубочку в данном случае применять нельзя из-за опасности повреждения слизистой оболочки кишки.
- После взятия кала металлическую петлю осторожно погрузить в пробирку, не касаясь ее краев.
- Пробирку с материалом направить на исследование в лабораторию.

При взятии кала из судна также оформляют направление, кал забирают сразу после акта дефекации металлической петлей или стеклянной трубочкой из 3 мест (избегая примесей крови) в количестве 3-5 г.

Методы определения чувствительности к антибиотикам

Методы определения чувствительности бактерий к антибиотикам делятся на 2 группы: диффузионные и методы разведения.

диффузионные методы

1.использование дисков с антибиотиками

2.с помощью E-тестов

методы разведения

1.разведение в жидкой питательной среде (бульоне)

2. разведение в агаре.

При определении чувствительности дискодиффузионным методом на поверхность агара в чашке Петри наносят бактериальную суспензию определенной плотности (обычно эквивалентную стандарту мутности 0,5 по и затем помещают диски, содержащие определенное количество антибиотика.

Диффузия антибиотика в агар приводит к формированию зоны подавления роста микроорганизмов вокруг дисков. После инкубации чашек в термостате при температуре 35°-37°С в течение ночи учитывают результат путем измерения диаметра зоны вокруг диска в миллиметрах.[18]

Определение чувствительности микроорганизма с помощью E-теста проводится аналогично тестированию диско-диффузионным методом. Отличие состоит в том, что вместо диска с антибиотиком используют полоску E-теста, содержащую градиент концентраций антибиотика от максимальной к минимальной . В месте пересечения эллипсовидной зоны подавления роста с полоской E-теста получают значение минимальной подавляющей концентрации (МПК).

Несомненным достоинством диффузионных методов является простота тестирования и доступность выполнения в любой бактериологической лаборатории. Однако с учетом высокой стоимости E-тестов для рутинной работы обычно используют диско-диффузионный метод.

Методы разведения основаны на использовании двойных последовательных разведений концентраций антибиотика от максимальной к минимальной (например от 128 мкг/мл, 64 мкг/мл, и т.д. до 0,5 мкг/мл, 0,25

мкг/мл и 0,125 мкг/мл). При этом антибиотик в различных концентрациях вносят в жидкую питательную среду (бульон) или в агар.

Затем бактериальную суспензию определенной плотности, соответствующую стандарту мутности 0,5 помещают в бульон с антибиотиком или на поверхность агара в чашке. После инкубации в течение ночи при температуре 35о-37оС проводят учет полученных результатов.

Наличие роста микроорганизма в бульоне (помутнение бульона) или на поверхности агара свидетельствует о том, что данная концентрация антибиотика недостаточна, чтобы подавить его жизнеспособность. По мере увеличения концентрации антибиотика рост микроорганизма ухудшается. Первую наименьшую концентрацию антибиотика (из серии последовательных разведений), где визуально не определяется бактериальный рост принято считать минимальной подавляющей концентрацией (МПК).

Измеряется МПК в мг/л или мкг/мл. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) - наименьшая концентрация антибиотика (мг/л или мкг/мл), которая *in vitro* полностью подавляет видимый рост бактерий.[19]

Интерпретация результатов определения чувствительности

На основании получаемых количественных данных (диаметра зоны подавления роста антибиотика или значения МПК) микроорганизмы подразделяют на чувствительные, умеренно резистентные и резистентные. Для разграничения этих трех категорий чувствительности (или резистентности) между собой используют так называемые пограничные антибиотики (или пограничные значения диаметра зоны подавления роста микроорганизма).

2.3. Иммунологические методы исследования

Иммунологические исследования проведены в лаборатории клинической морфологии и иммунологии (заведующий лабораторией – доктор медицинских наук, профессор Гулямов Н.Г.) НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз

Показатели клеточного иммунитета у больных изучали путем определения содержания в периферической крови популяций $CD3^+$ - Т-лимфоцитов, $CD20^+$ -В-лимфоцитов, субпопуляций $CD4^+$ -Т-хелперов и $CD8^+$ - Т - цитотоксических лимфоцитов .[32]

Кровь для иммунологических исследований у больных забиралась утром натощак, из локтевой вены в пробирки, содержащие 2,0 мл изотонического раствора хлорида натрия и 2-3 капли гепарина.

Выделение лимфоцитов из цельной гепаринизированной крови проводили по Воитт путем центрифугирования в градиенте плотности фиколлаверографин 1,077 г/мл.

2.3.1. Количественная оценка популяций и субпопуляций Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов

Из общего пула лимфоцитов определение процентного содержания Т-лимфоцитов проводили в реакции непрямого розеткообразования (РНРО) с использованием в качестве иммунореагента человеческие эритроциты 0 (I) группы, на мембраны которых с помощью 3,0%-ного раствора $CrCl_3$ extempore нагружались моноклональные антитела различных $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ и $CD20^+$, соответственно выявляемым популяциям и субпопуляциям Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов.

При подсчете учитывали «розетки», состоящие из центрального лимфоцита и прикрепленных к нему двух и более эритроцитов. Проводили подсчет процентного соотношения розеткообразующих лимфоцитов к общему пулу лимфоцитов.

2.3.2. Нагружение антигена на эритроциты через CrCl_3

Для приготовления эритроцитарного антигенного диагностикума к 0,1мл 50% осадка эритроцитов человека 0(I) группы добавляют 0,1 мл антигена и 0,1 мл 1,0% раствора CrCl_3 , приготовленный extempore на изотоническом растворе хлорида натрия. Взвесь инкубируется при комнатной температуре, затем 3-хратно отмывается в забуференном растворе изотонического раствора хлорида натрия.

Суспензия эритроцитарного диагностикума доводится до 10^6 эритроцитов в 1 мкл. Параллельно аналогичным методом приготавливается контрольной диагностикум с человеческим сывороточным альбумином для учета неспецифического образования розеток.

2.4. Статистические методы исследования

Полученные результаты исследование подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2007, включая использование встроенных функций статистической обработки.

Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$.

ГЛАВА III. СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ.
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ
САЛЬМОНЕЛЛЁЗА, ВЫЗВАННОГО ПОЛИРЕЗИСТЕНТ
НЫМИ ШТАММАМИ

Под наблюдением находилось 80 больных сальмонеллёзом обусловленным сальмонелла тифимуриум и энтеридитис в возрасте 16-60 лет. Все обследованные больные распределены на две группы.

Первую – основную группу составили 50 (63,3%) больных сальмонеллёзом, вызванным полирезистентными к антибиотикам штаммами.

Вторую - контрольную группу составили 30 (36,7%) больных, у которых заболевание вызвано сальмонеллами, чувствительными к традиционно применяемым антибиотикам.

Таблица 3.1.

Распределение по виду возбудителя

Название возбудителя	абс	% M±m
S.thyphi.murium	51	65,75 ±5,3
S.enteriditis	17	21,25 ±4,5
Другие виды Salmonell	12	15 ±3,9

Анализ исследования по выявлению вида возбудителя сальмонеллеза, вызванный полирезистентными штаммами показал, что у 51(65,75%±5,3) больного был выделен штамм S.thyphi.murium, а 17(21,25%±4,5) S.enteriditis и лишь у 12 (15%±3,9) были выделены другие виды Salmonell.

Отсюда следует что циркулирующий штамм в нашем регионе вызывающий сальмонеллез резистентный к традиционной антибиотико терапии является *S.thyphi.murium*.

Таблица 3.2.

Распределение больных по пути передачи инфекции

Общее количество больных n=80		
Путь передачи	абс	%M±m
Алиментарный	25	31,25 ±5,1
Водный	18	22,5 ±4,6
Контактный	20	25 ±4,8
Смешанный	17	21,25 ±4,5

Анализ исследования выявил, что у 25 больных а это (31,25% ±5,1) был алиментарный путь заражения, у 20 (25% ±4,8) был контактный путь заражения на долю водного пути пришлось (22,5% ±4,6) и смешанный путь передачи составил (21,25% ±4,5). Отсюда следует, что основным путем передачи является алиментарный путь.

Таблица 3.3.

Распределение больных сальмонеллёзом, вызванным полирезистентными к антибиотикам штаммами по возрасту и полу

Пол больных	Возраст (годы)								Всего
	18-35		35-50		50-60		Старше 60		
	абс	% M±m	абс	% M±m	абс	% M±m	абс	% M±m	
Мужчины	10	27,0 ±	17	(45,9)	8	45,9%)	2	(5,4%)	37 (46,2%)
Женщины	12	27,9%)	24	(55,8%)	7	16,2%)		0	43 (53,7%)
Всего	22	27,5%)	41	(51,2%)	15	18,7%)	2	(2,5%)	80 (100%)

Установлено, что абсолютное большинство больных были в возрасте от 35 до 50 лет (51,2%) и лишь (27,5%) больных были в возрасте от 18 до 35 лет. В основном заболеваемость регистрировалась в большинстве случаев среди женщин 43(53,7%), по сравнению среди мужчин 37(46,2%).

Анализ распределения больных основной и контрольной групп в зависимости от клинических форм и тяжести течения заболевания представлен в таблице 3.4.

Таблица 3.4.

Распределение больных сальмонеллёзом с клиническим
формам и тяжести течения заболевания

№	Клинические формы		Количество обследованных больных		Тяжесть течения					
					Легкая		Средне-тяжелая		Тяжелая	
			абс	% M±m	абс	% M±m	абс	% M±m	абс	% M±m
1	Гастроэнтероколитическая	1	35	70 % ±6,4	6	17,1% ±5,3	18	51,4% ±7,0	11	31,4% ±6,5
		2	19	63,3% ± 8,7	9	47,3% ±9,1	7	36,8% ±8,8	3	15,7% ±6,6
2	Энтероколитическая	1	15	30% ±6,4	5	33,3% ±6,6	8	53,3% ±7,0	2	13,3% ±4,8
		2	11	36,6% ±8,7	4	36,3% ±8,7	5	45,4% ±9,0	2	18,1% ±7,0
3	Всего	1	50	(100%)	11	22% ±5,8	26	52% ±7,0	13	26% ±6,2
		2	30	(100%)	13	43,3% ±9,0	12	40,0% ±8,9	5	16,6% ±6,7

Примечание: 1 - показатели основной группы;

2 - показатели контрольной группы;

Результатами исследования установлено, что среди больных основной группы чаще регистрировалась гастроэнтероколитическая форма (70,0%), чем энтероколитическая форма (30,0%) сальмонеллёза. А также

аналогично у больных контрольной группы гастроэнтероколитическая форма сальмонеллёза диагностирована в 63,3% случаях, а энтероколитическая - у 36,6% больных.

Необходимо отметить, что у больных сальмонеллёзом основной группы заболевание протекало в виде среднетяжелой (51,4%) и тяжелой (31,4%) формах. Напротив, у больных контрольной группы чаще встречались легкое (47,3%) и среднетяжелые (36,8%) формы сальмонеллёза.

Следовательно, исследованиями установлено, что сальмонеллёз, вызванный полирезистентными к антибиотикам штаммами, характеризуется более тяжелым течением и патологический процесс охватывает все отделы желудочно-кишечного тракта.

У всех обследованных больных сальмонеллёзом диагноз был подтвержден бактериологическим выделением культуры сальмонелл тифимуриум и энтеридитис.

Анализ сроков поступления в стационар показал, что 22,9% больных основной группы поступили в стационар в 1-3 дни, 20,0% - на 4-6 дни заболевания. На 7 и более дней заболевания в стационар поступили 20 (57,1%) больных.

Необходимо отметить, основная масса больных сальмонеллёзом, вызванным полирезистентными к антибиотикам сальмонелл, поступила в стационар на 4-7 и более дни заболевания с тяжелой формой болезни.

Результаты анализа сопутствующих заболеваний у больных сальмонеллёзом вызванными полирезистентными штаммами, представлены в таб. 3.5.

Таблица 3.5.

Взаимосвязь сопутствующих заболеваний на тяжесть течения сальмонеллеза
, вызванный полирезистентными штаммами

№	Сопутствующее заболевание	абс	Тяжесть течения сальмонеллеза n=80			
			абс	Среднетяжелое течение %M±m	абс	Тяжелое течение %M±m
1	Анемия	21	5	±3,4	10	±3,4
2	Хронический холецистит	9	4	±2,1	5	±2,4
3	Язвенная болезнь желуд.	13	3	±1,9	10	±3,3
4	Кишечный лямблиоз	15	5	±2,4	8	±3,4
5	Дизбактериоз	2	0	--	2	±1,6
6	Хронический гепатит	2	1	±1,1	1	±1,1
7	ИБС	4	1	±1,1	3	±1,9
8	Сахарный диабет	6	4	±2,1	2	±1,6
9	Хронический панкреатит	6	2	±1,6	4	±2,1
10	Хронический пиелонефрит	2	1	±1,1	1	±1,1

Как видно из таблицы 3.5. сопутствующие заболевания оказывает выраженное отягощающее влияние на клиническое течение сальмонеллеза. Полученные данные показывают значение вирулентных и токсигенных

штаммов сальмонеллеза, в проявлении инфекционного процесса в более ослабленном организме. Частое тяжелое течение наблюдались у больных страдающих анемией 10(12,5%) и кишечным лямблиозом 10(12,5%), язвенная болезнь желудка 10(12,5).

Выявлена отчетливая зависимость частоты клинических проявлений от тяжести течения болезни. Так, наиболее часто проявлялась учащение и изменение характера стула, которое отмечалось у всех больных независимо от тяжести течения болезни. Однако кратность дефекации была прямо пропорциональна тяжести болезни: при среднетяжелой форме 10 – 12 раз, а при тяжелой форме 15–20 раз в сутки.

Наиболее характерно обнаружение в копрологии лейкоцитов, эритроциты встречались значительно реже при среднетяжелой форме, чем при тяжелой форме. Нарушение функций кишечника выражалось в появлении в копрологии не переваренных и растительных волокон, нейтральных жиров и зерен крахмала. У этих больных второй по частоте симптом – тошнота, проявляющееся позывами на рвоту. У большинства больных снижался аппетит, в ряде случаев отмечалась анорексия.

Один из постоянной симптом болезни – лихорадка, чаще встречалась при тяжелой, чем при среднетяжелой форме. У части больных отмечались боли, вздутие живота, урчание в кишечнике, у некоторых больных увеличивалась не только печень, но и селезенка.

А также, мы проанализировали продолжительности основных симптомов интоксикации и поражения ЖКТ у больных основной и контрольных групп у больных сальмонеллезом (табл. 3.6.).

Таблица 3.6.

Продолжительность основных симптомов интоксикации и поражения ЖКТ у больных основной и контрольной группы (в днях).

№	Клинические симптомы	Основная группа n=50	Контрольная группа n=30	P
1.	Обложенность языка	8.2 ±1.0	5.7±0.7	<0.05
2.	Вздутость живота	7.4±0.8	4.1±0.5	<0.001
3.	Тошнота	3.8±0.4	2.2±0.2	<0.001
4.	Тенезмы	7.4±0.8	5.2±0.6	<0.05
5.	Боль в обл. сигмы	6.4±0.7	4.7±0.5	<0.05
6.	Жидкий стул со слизью	10.2±1.2	7.9±0.9	>0.05
7.	Гемоколит	6.7±0.7	4.2±0.5	<0.001
8.	Боли в животе	8.9±1.01	7.2±0.8	>0.05
9.	Слабость	9.4±1.2	7.9±0.9	>0.05
10.	Повышение температуры	5.4±0.6	3.0±0.3	<0.001
11.	Головная боль	3.9±0.4	2.9±0.3	<0.05
12.	Головокружение	4.3±0.5	2.7±0.3	<0.01

Примечание: P- достоверность различий между сравниваемыми группами.

Анализ клинических симптомов поражения желудочно-кишечного тракта показал ряд характерных признаков среди сравниваемых групп. Так, боли в животе регистрировались у 81,7% больных основной группы и у 52,6%

контрольной группы. Тенезмы встречались в 59,1% случаях среди больных основной группы и в 23,1% случаях в контрольной группе, болезненность сигмовидной кишки регистрировалась в 93,9% случаев в основной группе больных, а в контрольной группе этот симптом находил место только в 47,3% случаях. Обложенности языка констатировано у 33 (94,3%) и у 25 (83,3%) больных, соответственно. Снижение аппетита констатировано у 34 (97,1%) и у 22 (73,3%) больных, соответственно.

Большой интерес представляет сравнительный анализ симптомов интоксикации у больных сальмонеллёзом основной и контрольной групп. У больных основной группы, вызванной полирезистентными к антибиотикам штаммами, лихорадочная реакция встречалась в 87,8% случаях, а у больных контрольной группы – в 52,6%. Слабость регистрировалась у 32 (91,4%) больных основной группы и у 22 (73,3%) контрольной группы.

Анализ продолжительности основных симптомов заболевания показал следующие результаты. Такие симптомы, как обложенность языка, вздутие живота, тенезмы, гемоколит, болезненность сигмы, слабость, снижение аппетита, лихорадка, головные боли, приглушенность тонов сердца на 2-4 дня дольше продолжались у больных основной группы, по сравнению с контрольной ($P < 0.05$).

Таким образом, симптомы поражения ЖКТ и интоксикации достоверно чаще встречались у больных сальмонеллёзом, вызванной полирезистентными к антибиотикам сальмонелл, чем у больных контрольной группы и продолжительность выше указанных симптомов также дольше сохранились в основной группе больных.

Это говорит о том, что сальмонеллез, вызванный полирезистентными штаммами, протекает тяжелее, чем у больных с сальмонеллезом, вызванным чувствительными к традиционно применяемым антибиотикам штаммами.

Результаты исследования копроцистогаммы у больных сальмонеллёзом

основной и контрольной группы показали, что в основной группе при микроскопическом исследовании кала число эритроцитов и лейкоцитов 1-10 в поле зрения не регистрировались, тогда, как у больных контрольной группы, они встречались у 11 (36,7%) больных.

Число эритроцитов и лейкоцитов 10-20 и слизь «++» в поле зрения регистрировались у 12 (34,3%) и у 13 (43,3%) больных, соответственно. Число эритроцитов и лейкоцитов, а также слизи сплошь в поле зрения встречались у 23 (65,7%) в основной и у 7 (23,3%) больного контрольной группы .

Полученные результаты показывают о более тяжелом течении сальмонеллёза, вызванным полирезистентными штаммами сальмонелл. В дальнейшем нами проанализирована частота осложнений у больных сальмонеллёзом в основной и контрольной группе.

Установлено, что такие осложнения как инфекционно-токсический шок, острая почечная недостаточность, парез кишечника, нейротоксикоз, вторичный менингит, миокардит, ДВС-синдром достоверно чаще встречались у больных основной группы по сравнению с контрольной ($P < 0.01 - < 0.001$).

После перенесенного заболевания у 6 больных основной группы (17,1%) установлен хронический энтероколит, у 10 (28,6%) больных установлен дисбактериоз кишечника. В то же время, у больных контрольной группы энтероколит отмечался у 2 (6,7%) .

Таким образом, клиническое течение сальмонеллёза вызванными полирезистентными штаммами, характеризовалось более тяжелым течением, увеличением частоты осложнений, а также формированием хронических форм заболевания. У этих больных установлены более продолжительные симптомы интоксикации, поражения желудочно-кишечного тракта, гемоколита и повышение температуры.

А также, мы проанализировали длительность клинических симптомов у

больных сальмонеллезом, зависимости от вида возбудителя, *S.typhimurium* и *S.enteritidis* (табл.3.7).

Таблица 3.7.

Длительность клинических симптомов сальмонеллеза, вызванный полирезистентными штаммами (*S.typhimurium* и *S.enteritidis*)

Симптомы	Длительность клинических симптомов		
	<i>S.enteritidis</i>	<i>S.typhimurium</i>	P
	n=26(M±m)	n=34 (M±m)	
Лихорадка	5,3±0,3	8,9±0,2	<0,01
Общий слабость	7,7±0,2	9,9±0,2	<0,01
Сниж. аппетита	5,5±0,3	7,9±0,2	<0,01
Головные боли	5,6±0,2	7,9±0,2	<0,01
Плохой сон	5,5±0,2	7,9±0,2	<0,01
Тошнота	2,8±0,1	5,9±0,1	<0,01
Рвота	2,7±0,1	6,1±0,1	<0,01
Вздутие	5,1 ±0,1	8,8±0,2	<0,01
Урчание	7,5±0,3	9,8±0,2	<0,01
Боли в животе	4,9±0,2	7,3±0,2	<0,01
Спазм сигмы	5,9±0,3	8,3±0,2	<0,01

Примечание: P₁ - достоверность различия между штаммами *S.typhimurium* и *S.enteritidis*

Из таблицы 3.5. видно, что симптомы интоксикации (лихорадка, общая слабость, головные боли, тошнота и рвота) более продолжительные были у больных с возбудителем заболевания – *S.typhimurium*, чем по сравнению *S.enteritidis*. Остальные симптомы такие, как снижение аппетита, плохой сон, боли, урчание и вздутие в животе, спазм сигмы продливались дольше у больных с возбудителем – *S.typhimurium*, чем по сравнению *S.enteritidis*.

Следует отметить, тяжесть клинического течения сальмонеллёза, вызванного полирезистентными штаммами зависило от вида возбудителя.

В нашем наблюдении более тяжелее протекала болезнь у больных с возбудителем – *S.typhimurium*.

Таким образом, клиническое течение сальмонеллёза вызванный полирезистентными штаммами, характеризовалось отчетливой зависимостью от вида возбудителя, от наличия сопутствующих заболеваний, которые вызывает более интенсивный патологический процесс при данной патологии.

Выводы:

1. Сальмонеллёз, вызванный полирезистентными штаммами, в основном протекает в среднетяжелых и тяжелых формах; а тяжесть течения зависит от вида возбудителя и наличие сопутствующих заболеваемости.
2. Клиническое течение сальмонеллёза, вызванный полирезистентными штаммами – *S.typhimurium* было более продолжительным и тяжелым, чем клиническое течение сальмонеллёза, вызванный штаммом – *S.enteritidis*.

ГЛАВА IV. ОСОБЕННОСТИ ИМУННОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ САЛЬМОНЕЛЛЁЗОМ, ВЫЗВАННЫМИ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ ШТАММАМИ

Сальмонеллезы и другие кишечные инфекции представляют серьезную проблему для практического здравоохранения, составляя обширную группу инфекционных заболеваний, имеющих повсеместное распространение. Течение и исход сальмонеллезной инфекции во многом зависит от патогенности, вирулентности и токсигенности сальмонелл, а также от состояния иммунобиологической активности макроорганизма. [26][27]

Следовательно, клиническое течение сальмонеллёза у больных вызванных полирезистентными штаммами, характеризовалось более тяжелым течением, увеличением частоты осложнений, а также формированием хронической формы заболевания. У этих больных установлены более продолжительные симптомы интоксикации, поражения желудочно-кишечного тракта, гемоколита и повышение температуры.

Под наблюдением находились 30 больных, из них: 10 -больные сальмонеллёзом, вызванный полирезистентными штаммами (основная группа), 10 -больные сальмонеллёзом, чувствительный к традиционно применяемым антибиотикам и 10- здоровые лица(контрольная группа)

В связи с этим решили изучить иммунный статус в данных группах в сравнительном аспекте. Иммунологическая характеристика больных в основной и контрольной группе представлена в таблице 4.1.

Результаты сравнительного изучения иммунного гомеостаза у больных сальмонеллёзом, вызванный поли резистентными штаммы (I основная группа) и у больных сальмонеллёзом, чувствительный к традиционно применяемым антибиотикам (II группа) показала, что в I группе наблюдается снижение по отношению ко II группе показатели количества

лимфоцитов с маркерами CD3+, CD4+, но с достоверной значимостью лишь уровня CD4+ (табл. 4.1.), а также снижение показателей CD8+ и В-лимфоцитов.

Сравнительный анализ иммунологических показателей I и II группы показал, что у больных сальмонеллёзом, вызванный полирезистентными штаммами (I группа) отмечается достоверное снижение общего пула лимфоцитов. Аналогичная закономерность отмечается и в динамике изменений показателей и В-лимфоцитов, (табл. 4.1).

Исследованиями было установлено, что во II группе достоверно повышены показатели лимфоцитов с маркерами CD3+, CD4+, CD8+ и В-лимфоциты по сравнению с показателями из I группы.

Таблица 4.1.

Сравнительная иммунологическая характеристика

Иммунологические показатели	Больные с сальмонеллёзом (M±m)			P
	I (n=10)	II (n=10)	III(n=10)	
CD3+, %	30.3±1.36	41,4±1,46	59±0,72	<0,05
CD4+, %	21,2±1,2	29,2±0,6	38,2±1,6	>0,05
CD8+, %	16,3±0,46	18,8±0,97	25,4±0,94	>0,05
В-лимф., %	16,4±1,3	19,6±0,96	26±0,94	<0,05

Примечание: P - наличие достоверности различий между показателями I, II и III группы

Результаты анализа показали, что общее количество лимфоцитов вдвое снижены в I, II группе, больных по отношению к показателям здоровых лиц. Клеточные факторы иммунитета – лимфоциты с маркерами CD3+, CD4+ были достоверно снижены во обеих группах обследованных.

Этот факт указывает на состояние продолжающейся активности Т-супрессоров/цитотоксических клеток у больных сальмонеллёзом, вызванный полирезистентными штаммы к антибиотикам.

Сравнительный анализ показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных I группы и III группы показал, что все показатели вдвое снижены, это указывает на то, что полирезистентные штаммы обладают более выраженной агрессивностью, что в свою очередь на начальных этапах заболевания способствует выраженной иммунодепрессии.

Изменения гуморальных факторов иммунитета – В-лимфоциты, наиболее выражены в I группе, по сравнению со II группой больных, что, видимо, отражает их взаимосвязь с активностью иммунопатологического процесса.

Отсюда можно сделать вывод что:

1. У больных сальмонеллёзом, вызванный полирезистентными штаммами идет значительное снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета.

ГЛАВА VI. ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБИОТИКА «ОФЛОДЕКС» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САЛЬМОНЕЛЛЁЗОМ, ВЫЗВАННЫЙ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ ШТАММАМИ

Проблема лечения сальмонеллеза остаётся одной из актуальных проблем в инфекционной патологии .[9][10]

По данным 82,6% культур, выделенных сальмонелл от больных сальмонеллёзом, были не чувствительными к традиционным антибиотикам, таким как левомецетин, тетрациклин, гентамицин, полимиксин и др.[13][15]

Одной из причин появления тяжелых осложнений при сальмонеллёзе является нерациональная терапия на ранних этапах инфекционного процесса этиотропными и патогенетическими средствами.

Перспективно изыскание новых этиотропных и патогенетических методов терапии путем применения высокоэффективных антибиотиков отечественного производства в комплексном лечении сальмонеллеза.[48]

Под наблюдением находилось 40 больных сальмонеллезом обусловленной *S. typhimurium* в возрасте от 18 – до 60 лет, со средне - тяжелым течением заболевания. Все выделенные культуры сальмонелл оказались полирезистентными в отношении к традиционно применяемым антибиотикам, таким как левомецетин, тетрациклин, ампициллин, кефзол, клафоран.

Больные первой (основной) группы 20 больных со среднетяжелым течением сальмонеллеза поступавшие в стационар на 2 - 3 день заболевания в возрасте от 18 до 60 лет получали антибиотик «офлодекс».

Во вторую контрольную группу вошли 20 больных со среднетяжелым течением сальмонеллеза, поступавшие в стационар на 2-3-й день заболевания и получавшие традиционное лечение с применением антибиотика левомецетин, гентамицин, полимиксин и инфузионную терапию. Больным 1 группы «офлодекс» назначался в возрастной дозировке 2 раза в день, в

течение 2-3 дней. Препарат «офлодекс» производится фармацевтической компанией «Nika Pharm».

Больные второй группы получали традиционные антибиотики в течение 5 - 7 дней в возрастной дозировке 2-3 раза в сутки.

Эффективность лечения антибиотиками 1 и 2 группы обследованных больных сальмонеллезом оценивалась по продолжительности симптомов интоксикации, поражениями желудочно-кишечного тракта, сроки снижения температуры, исчезновения диарейного синдрома (частота стула, рвота, вздутие живота и боли в животе).

Результаты исследований показали более высокую антибактериальную эффективность антибиотика «офлодекса» по сравнению с больными из контрольной группы ($P < 0.001$) (табл. 6.1.). Как показывают данные таблицы 1, симптомы интоксикации у больных сальмонеллезом тифимуриум получавших «офлодекс» исчезали достоверно раньше на 3-5 дня, чем у больных контрольной группы ($P < 0.001$).

Такие симптомы, как рвота и тошнота, у больных получавших «офлодекс» исчезали в первые же сутки после его применения. В то же время у больных контрольной группы такие симптомы как тошнота и рвота наблюдались в течение 2-3 дней (63%), а у 8 (27%) в течение 3-5 дней.

Длительность температурной реакции у больных, принимавших «офлодекс», была достоверно короче, чем у пациентов контрольной группы ($P < 0.001$). Больные, получавшие «офлодекс», с первых дней лечения чувствовали себя намного лучше. Такие симптомы как головная боль, головокружение, слабость, недомогание, общая слабость и разбитость исчезали в первые двое суток после применения данного препарата.

В дальнейшем нами оценивалась эффективность «офлодекса» в отношении симптомокомплексов желудочно-кишечного тракта. Так у больных основной группы нормализация стула происходила на 3-4 дня раньше, чем у пациентов контрольной группы ($P < 0.001$).

Следует отметить, что у больных получавших «офлодекс» такие симптомы как боль и вздутие живота, урчание кишечника исчезали быстрее, чем у больных контрольной группы ($P < 0.001$).

У больных получавших «офлодекс» мы редко наблюдали осложнения. Так у больных получавших «офлодекс», лишь у двоих наблюдался дисбактериоз кишечника 1-й степени. В тоже время у одного пациента контрольной группы, получивший общепринятую терапию, наблюдали гиповолемический шок и у одного больного инфекционно-токсический шок (ИТШ), а также у одного больного отмечался миокардит, у двоих больных в первые 2 дня отмечался гемоколит.

Кроме того, у 4-х больных контрольной группы отмечался дисбактериоз кишечника 2-3 степени, а у 6-ти стоматит. Кроме того, у двоих отмечалось затяжное течение сальмонеллеза.

Таким образом, в результате наших исследований была установлена клиническая эффективность «офлодекса» в комплексном лечении больных сальмонеллезом, вызванный полирезистентными штаммами

Нами проанализировано влияние антибиотика «офлодекса» на показатели общеклинических лабораторных исследований (общий анализ крови) (табл. 6.2.).

Установлено, что у больных сальмонеллезом, вызванный полирезистентными штаммами после курса лечения «офлодексом» и на фоне общепринятой терапии отмечалось незначительное повышение уровня гемоглобина, количество эритроцитов и увеличение гематокритного числа по сравнению с исходными данными; однако разница оказалось не достоверной ($P > 0.05$). В то же время СОЭ, содержание лейкоцитов, моноцитов у них достоверно снижалось ($P < 0.01$), чем у больных контрольной группы.

Применение «офлодекса» улучшало показатели каппроцитограммы у больных сальмонеллезом, вызванный полирезистентными штаммами.

Так, у этих больных по сравнению с больными контрольной группы более

интенсивно исчезали из кала эритроцитов, лейкоцитов и слизи ($P < 0.001$).

Полученные результаты показывают эффективность «офлодекса» в комплексном лечении больных сальмонеллезом, вызванный полирезистентными штаммами.

Необходимо отметить, что антибиотик «офлодекс» рекомендуется использовать в комплексном лечении больных сальмонеллезом в качестве этиотропной терапии с первых дней поступления больных в стационар.

Побочные действия от применения «офлодекса» за исключением дисбактериоза кишечника не наблюдались. Препарат «офлодекс» оказался менее токсичным при его использовании в комплексном лечении больных сальмонеллезом короткими курсами. Отсюда следует что:

Установлена эффективность «офлодекса» в комплексном лечении больных сальмонеллезом, вызванный полирезистентными штаммами.

Применение «офлодекса» способствует более интенсивному снижению симптомокомплексов интоксикации желудочно-кишечного тракта, нормализует температурную реакцию, показателей гемограммы и капроцитогаммы при сальмонеллезе.

Таблица 6.1.

Длительность клинических симптомов у больных сальмонеллёзом получавших «офлодекс» в сравнительном аспекте.

Симптомы	Длительность клинических симптомов(в днях)		
	Больные получавшие «офлодекс» (основная группа)	Больные, получавшие базисную терапию (контрольная группа)	
	n=20(M±m)	n=20(M±m)	P
Лихорадка	4.3+0.3	8.9+0.2	<0.001
Слабость, вялость	5.7+0.2	9.9+0.2	<0.001
Снижение аппетита	3.5+0.3	7.9+0.2	<0.001
Раздражительность	4.3+0.2	8.6+0.2	<0.001
Беспокойство	5.9+0.2	8.0+0.2	0.001
Головные боли	4.6+0.2	7.9+0.2	
Плохой сон	3.5+0.2	7.9+0.2	<0.001
Тошнота	3.8+0.1	5.9+0.1	<0.001
Рвота	3.7+0.1	6.1+0.1	<0.001
Вздутие живота	3.6+0.1	8.8+0.2	<0.001
Урчание	4.5+0.3	9.8+0.2	<0.001
Боли в животе	3.9+0.2	7.3+0.2	<0.001
Спазм сигмы	5.5+0.3	8.3+0.2	<0.001

Примечание P1 - достоверность различия между основной группой

Таблица 6.2

Динамика клинико-лабораторных показателей гемограммы у больных сальмонеллезом в зависимости от проводимой терапии

Лабораторные показатели	Показатели гемограммы при поступлении	Больные, получавшие базисную терапию (контрольная гр.		Больные получавшие «офлодекс»(основная группа)	
			P1		P1
Гемоглобин г/л	94.9+8.2	99.9+9.1	>0.5	102.9+10.5	>0.5
Эритроциты 10 ¹² г/л	3.4+0.3	3.6+0.2	>0.5	3.8+0.2	>0.5
Лейкоциты 10 ⁹ г/л	9.5+0.35	7.8+0.31	<0.001	5.7+0.32	<0.001
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2.8+0.03	3.8+0.03	<0.001	4.9+0.02	<0.001
Лимфоциты, %	23.9+0.5	25.85+0.5	>0.005	38.9+0.6	<0.001
Эозинофилы, %	0.7+0.03	0.7+0.02	>0.5	1.6+0.03	<0.001
Гематокрит, %	30.4+3.0	31.4+3.5	>0.5	37.4+2.3	<0.001
СОЭ, мм/ч	19.4+2.2	14.4+3.3	>0.05	6+1.1	<0.001

ГЛАВА VII. ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА «ТИМАЛИН» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САЛЬМОНЕЛЛЕЗОМ, ВЫЗВАННЫМИ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ ШТАММАМИ

В последние годы значительно изменилась картина клинического течения сальмонеллезной инфекции, чаще стали регистрироваться ее тяжелые и осложненные формы [8][9]

По данным ряд исследователей 85% культур, выделенных от больных сальмонеллезом, были не чувствительными к традиционным антибиотикам, таким как левомецетин, тетрациклин, гентамицин, полимиксин и др. [3]

За последние 10 лет чаще стали регистрироваться затяжные и тяжелые формы сальмонеллезной инфекции, такие осложнения, как ДВС-синдром, нейротоксикоз, гемолитико-уремический синдром, парез кишечника, пневмония, вторичные менингоэнцефалиты, дающие высокую летальность.[6]

Одной из причин появления тяжелых осложнений является нерациональная терапия на ранних этапах инфекционного процесса этиотропных и патогенетических средств лечения сальмонеллеза. Перспективно изыскание новых этиотропных и патогенетических методов терапии сальмонелл, а также применение новых индукторов интерферогенеза, а также иммуномодулирующие препараты в комплексном лечении больных сальмонеллезом. На основании этих фактов мы решили оценить клиническую эффективность тималина в комплексном лечении больных сальмонеллезом.[12]

Под наблюдением находилось 40 больных сальмонеллезом обусловленной *S. typhimurium* и *S. enteridis* в возрасте 18-60 лет, со среднетяжелым течением заболевания, которые не были чувствительными к антибиотикам:

левомицетин, тетрациклин, гентамицин, полимиксин и др.

В первую (основную) группу составили 20 больных со среднетяжелым течением сальмонеллеза, поступившие в стационар на 2-3-й день заболевания и получавшие препарат тималин в комплексном лечении.

Во вторую группу (контрольную) вошли 20 больных со среднетяжелым течением сальмонеллеза, поступившие в стационар на 2-3-й день и получавшие базисную терапию.

Больным первой группы препарат тималин назначали по 1.0мл внутри мышечно в течение 7-9 дней. Больные контрольной группы (2-я группа) не получали тималин. Кроме того в обеих группах больным проводили традиционную комплексную терапию. Эффективность препарата тималин оценивалась по продолжительности симптомов интоксикации, поражении желудочно-кишечного тракта, сроки снижения температуры, исчезновения диарейного синдрома (частота стула, рвота, вздутие живота и боли в животе). Следили за самочувствием больных, а также проводили клинико-лабораторные исследования. Продолжительность клинических симптомов у больных сальмонеллезом, получавших тималин в сочетании с традиционной терапией представлены в табл.7.1.

Как показывают данные таблицы 7.1. симптомы интоксикации у больных получавших тималин, исчезали достоверно раньше на 3-5 день, чем у больных контрольной группы ($P < 0.05$).

Также симптомы, как рвота и тошнота, у больных получавших тималин исчезали в первые двое суток после его применения. В то же время у больных второй группы тошнота и рвота наблюдались в течение 2-3 дней. Длительность температурной реакции у больных принимавших тималин была достоверно короче, чем у пациентов 2 группы ($P < 0.05$).

Больные, получавшие тималин с первых дней лечения, чувствовали себя намного лучше. Такие симптомы как головная боль, головокружение, слабость, недомогание, общая слабость и разбитость исчезали в первые сутки

получения данного препарата.

Таблица 7.1.

Продолжительность клинических симптомов у больных получавших тималин

Симптомы	Длительность клинических симптомов (в днях)		
	Больные получавшие тималин + традиционная терапии (основная группа)	Больные получавшие традиционную терапию (контрольная группа)	Р
	n=20 (M±m)	n= 20(M±m)	
Лихорадка	4.0±0.3	6.5±0.2	<0.05
Слабость, вялость	5.3±0.2	8.5±0.2	<0.05
Снижение аппетита	4.2±0.3	6.5±0.2	<0.05
Раздражительность	3.9±0.2	6.2±0.2	<0.05
Беспокойство	3.6±0.2	5.7±0.2	<0.05
Головные боли	3.2±0.2	5.4±0.2	<0.05
Плохой сон	3.2±0.2	5.5±0.2	<0.05
Тошнота	1.4±0.1	3.6±0.1	<0.05
Рвота	1.4±0.1	3.7±0.1	<0.05
Вздутие живота	4.2±0.1	6.4±0.2	<0.05
Урчание	5.1±0.3	7.4±0.2	<0.05
Боли в животе	2.6±0.2	4.9±0.2	<0.05
Спазм сигмы	3.6±0.3	5.9±0.2	<0.05

Примечание: Р – достоверность различия между основной группой

Таблица 7.2.

Динамика лабораторных показателей у больных сальмонеллёзом

Группа больных	уровень Нв г/л	кол-во эрит. $10^{12}/л$	кол-во лейк. $10^9/л$	$CD3^+ 10^6/л$	$CD20^+ 10^6/л$	$CD8^+ 10^6/л$	$CD4^+ 10^6/л$
	I	<u>102,9±1,4</u> 118,5±1,3*	<u>3,20±0,04</u> 3,76±0,05*	<u>7,4±1,1</u> 5,5±1,4*	<u>651,4±23,5</u> 727,3±26,9*	<u>321,8±17,8</u> 394,5±21,8*	<u>386,5±29,5</u> 269,5±15,0*
II	<u>110,0± 2,5</u> 117,5±1,3*	<u>2,80±0,04</u> 3,11±0,05*	<u>6,9±1,5</u> 6,8±1,7	<u>597,5±17,1</u> 576,9±21,3*	<u>324,4±19,1</u> 325,9±24,7*	<u>366,1±21,1</u> 359,9±18,4**	<u>297,1±22,1</u> 299,5±19,5*

Примечание: цифры в числителе – показатели до лечения; цифры в знаменателе – показатели после лечения.

* — достоверность различия показателей в процессе лечения.

* — достоверность различия показателей по сравнению с контрольной группой соответствующим клиническим формам болезни.

I — основная группа больных

II — контрольная группа больных

Следует отметить, на основании этих данных установлено, что тималин на фоне комплексной терапии положительно влияет на клиническое течение сальмонеллёза, которое выражалось в улучшении общего состояния больных.

Динамика лабораторных показателей у больных сальмонеллёзом, представлена в таблице 7.2.

Как видно из табл. 7.2. что до лечения у первой группы, больных отмечается достоверное снижение уровня гемоглобина и количество эритроцитов в периферической крови по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$).

После проведения комплексной терапии уровень гемоглобина в крови и количество эритроцитов достоверно повышались по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$).

Показатели красной и белой части крови в процессе терапии у первой группы, так у второй группы больных улучшились, это выразалось в снижении признаков воспалительных процессов у больных сальмонеллёзом ($P < 0,05$).

В процессе лечения у первой группы, так и у второй группы больных сальмонеллёзом, наряду с улучшением самочувствия пациентов, улучшались и показатели клеточного иммунитета ($CD3^+$, $CD20^+$, $CD4^+$) достоверно повышались, а показатели $CD8^+$ достоверно снижались по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$).

Улучшение показателя клеточного иммунитета положительно влияло на антителообразование. У этих больных в периферической крови определялись увеличение титра антител.

Таким образом, использование у больных препарата тималин в комплексной терапии сальмонеллёза положительно влияло на течение болезни. А также, установлено достоверное купирование основных клинических симптомов, улучшение общего состояния больных коррелирован положительным сдвигом иммунологических показателей. На

основании этих результатов можно рекомендовать препарат тималин в комплексной терапии больных сальмонеллёзом.

В дальнейшем нами оценивалась эффективность препарата тималин в отношении симптомокомплексов желудочно-кишечного тракта. Так у больных получавших препарат тималин нормализация стула происходила на 3-4 дня раньше, чем у пациентов 1 и 2 группы ($P < 0.05$).

Следует отметить, что у больных получавших препарат тималин такие симптомы как боль и вздутие живота, урчание кишечника исчезали быстрее, чем у больных из контрольной группы ($P < 0.001$).

У больных получавших препарат тималин мы не наблюдали никаких осложнений. В тоже время у одного пациента получавшего общепринятую терапию наблюдали инфекционно-токсический шок (ИТШ), а также у одного больного отмечался миокардит, у двоих больных в первые 2 дня отмечался нейротоксикоз.

Нами проанализировано влияние препарата тималин на показатели общеклинических лабораторных исследований (общий анализ крови). Установлено, что у больных сальмонеллезом после курса лечения препаратом тималин на фоне общепринятой терапии отмечалось незначительное повышение уровня гемоглобина, количество эритроцитов и увеличение гематокритного числа по сравнению с исходными данными; однако разница оказалась не достоверной ($P > 0.05$).

В то же время СОЭ, содержание лейкоцитов, моноцитов у них снижались ($P < 0.01$) чем у больных контрольной группы.

Применение препарата тималин улучшали показатели капроцитогаммы у больных сальмонеллезом. Так, у этих больных по сравнению с больными контрольной группы более интенсивно исчезали из кала эритроциты, лейкоциты и слизь ($P < 0.05$). Кроме того, нами было отмечено интенсивное антителообразование у больных получавших препарат тималин.

Полученные результаты показывают эффективность препарата тималин в

комплексном лечении больных сальмонеллезом. Необходимо отметить, что препарат тималин рекомендуется использовать в комплексном лечении больных сальмонеллезом в качестве иммуномодулятора с первых дней поступления больных в стационар. Побочные действия от применения препарата тималин не наблюдались.

Таким образом:

1. Установлена клиническая эффективность препарата тималин в комплексном лечении больных сальмонеллезом.
2. Применение тималина способствует более интенсивному снижению симптомокомплексов интоксикации желудочно-кишечного тракта, нормализации температурной реакции, показателей гемограммы и капроцитогаммы и способствовало антителообразованию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы значительно изменилась картина клинического течения сальмонеллезной инфекции, чаще стали регистрироваться ее тяжелые и осложненные формы[46]

По данным ряд исследователей 85% культур, выделенных от больных сальмонеллезом, были не чувствительными к традиционным антибиотикам, таким как левомецетин, тетрациклин, гентамицин, полимиксин и др.

За последние 10 лет чаще стали регистрироваться затяжные и тяжелые формы сальмонеллезной инфекции, такие осложнения, как ДВС-синдром, нейротоксикоз, гемолитико-уремический синдром, парез кишечника, пневмония, вторичные менингоэнцефалиты, дающие высокую летальность.[41].

Проблема резистентности сальмонелл обострилась, когда во многих регионах мира были зарегистрированы вспышки инфекции, вызванные штаммами *S. typhi*, устойчивыми к хлорамфениколу, сульфаниламидам, тетрациклинам и стрептомицину, тогда как ампициллин и клотримоксазол сохраняли активность. Через два десятилетия большинство выделяемых штаммов оказывалось устойчивыми и к этим антимикробным препаратам, и выделение множественноустойчивых *S. typhi* стало повсеместным явлением

Следует отметить, тяжесть клинического течения сальмонеллёза, вызванным полирезистентными штаммами зависит от вида возбудителя. В нашем наблюдение более тяжелее протекали болезни у больных возбудителя – *S.typhimurium*.

Таким образом, клиническое течение сальмонеллёза вызванный полирезистентными штаммами, характеризовались отчетливое зависимостью от вида возбудителя, от наличие сопутствующие заболеваемости, которые вызывает более интенсивный патологический процесс при данной патологии.

Результаты анализа показали, что общее количество лимфоцитов достоверно снижено во I и Ia группах, больных по отношению к показателям здоровых лиц. Клеточные факторы иммунитета – лимфоциты с маркерами CD3+, CD4+ были достоверно снижены во всех группах обследованных, тогда как лимфоциты с маркерами CD8+ оказались достоверно повышенными в Ia группе больных.

Этот факт, указывает на состояние продолжающейся активности T-супрессоров/цитотоксических клеток у больных вызванным полирезистентными штаммы к антибиотикам. [42] [64]

Изменения гуморальных факторов иммунитета – B-лимфоциты, наиболее выражены в Ia группе, по сравнению с I группой больных, что, видимо, отражает их взаимосвязь с активностью иммунопатологического процесса. Отсюда можно сделать вывод, что у больных сальмонеллёзом, вызванный полирезистентными штаммами идет значительное снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета.

Следует отметить, на основании этих данных установлено, что тималин на фоне комплексной терапии (патогенетическое, симптоматическое) положительно влияет на клиническое течение сальмонеллёза, которое выражалось в улучшении общего состояния больных.

Анализ лабораторных показателей у больных сальмонеллёзом, показало, что до лечения у первой группы больных отмечается достоверное снижение уровня гемоглобина и количество эритроцитов в периферической крови по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$).

После проведения комплексной терапии уровень в крови гемоглобина и количество эритроцитов в периферической крови достоверно повышались по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$).

Показатели красной и белой части крови в процессе терапии у первой группа, так у второй группа больных улучшились, это выразалось в

снижении признаков воспалительных процессов у больных сальмонеллёзом ($P < 0,05$).

В процессе лечения у первой группы, так у второй группы больных сальмонеллёзом, наряду с улучшением самочувствия пациентов, улучшались и показатели клеточного иммунитета ($CD3^+$, $CD20^+$, $CD4^+$) достоверно повышались. Улучшение показателя клеточного иммунитета положительно влияло на антителообразование. У этих больных в периферической крови определялись увеличение титра антител.

Таким образом, использование у больных препарат тималин в комплексной терапии сальмонеллёза положительно влияло на течение болезни. А также, установлено достоверное купирование основных клинических симптомов, которые выражались улучшением общего состояния больных, положительным сдвигом иммунологических показателей.

На основании этих результатов можно рекомендовать препарат тималин в комплексной терапии больных сальмонеллёза.

Необходимо отметить, что антибиотик «офлодекс» рекомендуется использовать в комплексном лечении больных сальмонеллезом в качестве этиотропной терапии с первых дней поступления больных в стационар.

Побочные действия от применения «офлодекса» за исключением дисбактериоза кишечника не наблюдались. Препарат «офлодекс» оказался менее токсичным при его использовании в комплексном лечении больных сальмонеллезом короткими курсами. Отсюда следует что:

Установлена эффективность «офлодекса» в комплексном лечении больных сальмонеллезом, вызванный полирезистентными штаммами.

Применение «офлодекса» способствует более интенсивному снижению симптомокомплексов интоксикации желудочно-кишечного тракта, нормализует температурную реакцию, показателей гемограммы и капцитогаммы при сальмонеллезе.[66]

В дальнейшем нами оценивалась эффективность препарата тималин в отношении симптомокомплексов желудочно-кишечного тракта. Так у больных получавших препарат тималин нормализация стула происходила на 3-4 дня раньше, чем у пациентов 1 и 2 группы ($P < 0.05$).

Следует отметить, что у больных получавших препарат тималин такие симптомы как боль и вздутие живота, урчание кишечника исчезали быстрее, чем у больных контрольных групп ($P < 0.001$).

А также больных получавших препарат тималин мы не наблюдали никаких осложнений. В тоже время у одного пациента получавшего общепринятую терапию наблюдали инфекционно-токсический шок (ИТШ), а также у одного больного отмечался миокардит, у двоих больных в первого 2 дня отмечался явления нейротоксикоза.

Нами проанализировано влияние препарата тималин на показатели общеклинических лабораторных исследований (общий анализ крови).

Установлено, что у больных сальмонеллезом после курса лечения препаратом тималин на фоне общепринятой терапии отмечалось незначительное повышения уровня гемоглобина, количество эритроцитов и увеличение гематокрита, по сравнению с исходными данными; однако разница оказалась не достоверной ($P > 0.05$).

В то же время СОЭ, содержание лейкоцитов, моноцитов у них снижалось, чем у больных контрольной группы ($P < 0.01$).

Применение препарата тималин улучшало показатели капроцитогаммы у больных сальмонеллезом. Так, у этих больных по сравнению с больными контрольной группы более интенсивно исчезали из кала эритроциты, лейкоциты и слизи ($P < 0.05$).

Кроме того, нами было отмечено интенсивное антителообразование у больных получавших препарат тималин. Полученные результаты показывают эффективность препарат тималин в комплексном лечении больных сальмонеллезом. Необходимо отметить, что препарат тималин

рекомендуется использовать в комплексном лечении больных сальмонеллезом в качестве иммуномодулятор с первых дней поступления больных в стационар. Побочные действия от применения препарат тималин не наблюдались.

Таким образом, на основании полученных данных, можно сделать следующие выводы:

ВЫВОДЫ:

1. Сальмонеллёз, вызванный полирезистентными штаммами, в основном протекает в среднетяжелых и тяжелых формах; а тяжесть течения зависит от вида возбудителя и наличие сопутствующих заболеваемости.
2. У больных сальмонеллёзом, вызванный полирезистентными штаммами идет значительное снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета.
3. Установлена клиническая эффективность препаратов офлодекс и тималин в комплексном лечении больных сальмонеллезом, применение которых способствует более интенсивному снижению симптомокомплексов интоксикации желудочно-кишечного тракта, нормализации температурной реакции, показателей гемограммы и капроцитогаммы и способствовало антителообразованию.

Практические рекомендации

1. Сальмонеллёз, вызванный полирезистентными штаммами, в основном протекает в среднетяжелых и тяжелых формах; которые должны учитываться при диагностировании и лечении этих больных.
2. Применение препаратов офлодекс и тималин в комплексной терапии сальмонеллёза, улучшает общее состояние больных; а также способствует сокращению койко-дней и снижает риск возникновения осложнений от этих инфекций.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абидов А.А., Салахутдинова Н.А., Бабаходжаева Д.И. Микрофлора кишечника у больных брюшным тифом// Мед.журн. Узбекистана. 2005. № 5. С. 13-15.
2. Агрегационная способность тромбоцитов и ретракция кровяного сгустка у детей раннего возраста, больных сальмонеллёзом, вызванного полирезистентными штаммами /Валиев А.Г., Мирисмаилов М.М., Абдуллаева О.И./Вестник врача, Самарканд, 2007, № 2, ст.46-48.
3. Антибиотикларга нисбатан полирезистент ва сезгир *S.typhimurium* серотурининг монорецепторли махсус салмонелла “О” фагига нисбатан сезгирлиги /А.А.Абидов,З.К.Каримова,З.Т.Халилова/ “Реформирование санитарно-эпидемиологической службы”. Материалы научно-практической конференции. Ташкент 2008, стр.10-11.
4. Антибиотикларга чидамли сальмонелла тифимуриум микроорганизми чакирган сальмонеллэз хасталигини кечиши/ Мирисмаилов М.М. // Инфекция иммунитет и фармакология. № 2. 2006. ст.-63.
5. 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.
6. 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.
7. 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.

8. 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.
9. Изучение эффективности нового антибиотика «офлодеда» в комплексном лечении больных детей сальмонеллезом /Валиев А.Г., Мирисмаилов М.М., Даминов А.А., Мухамедов И.Б./ Инфекция, иммунитет и фармакология. №5 ,2006, с. 74 - 77
10. Изучение эффективности нового антибиотика офлодеда (таривид) в комплексном лечении детей больных сальмонеллёзом / Валиева Н.А., Валиев А.Г., Мирисмаилов М.М., Даминов А.А. / Ёш олимлар илмий-амалий анжумани “Паразитологияни долзарб муаммолари”- Тошкент, 2006.Стр. 23-25.
11. Изучение эффективности нового антибиотика Офлодеда в комплексном лечении больных детей сальмонеллёзом/ М.М.Мирисмаилов / Международный Евро-азиатский конгресс по инфекционным болезням, Актуальные вопросы инфекционной патологии, Том 1, Витебск, 5-6 июня, 2008, стр. 230-231.
12. Изучение эффективности нового отечественного индуктора интерферона гозалидона в комплексном лечении больных сальмонеллезом у детей / А.Г.Валиев, М.М.Мирисмаилов, А.А. Валиев /Республиканская научно-практическая конференция с международными участием.”Актуальные проблемы паразитологии и инфекционной патологии” ,Ташкент 2007,стр. 33-34.
13. Каримова З.К. Антибиотикларга чидамли сальмонеллаларнинг биологик хусусияти ва ушбу сероварларни антибиотикларга сезгирлиги // Ёш олимларни илмий-амалий анжумани “Паразитологияни долзарб муаммолари” - Тошкент, 2006.- 37-39 б.

14. Каримова З.К. Антибиотиларга нисбатан полирезистент хусусиятга эга салмонеллаларнинг тарқалиши ва микробиологик тавсифи / Автореф. дисс. канд. мед. наук – Ташкент, 2008. – 23с.
15. Каримова З.К., Валиев А. Г. Полирезистент хусусиятга эга бўлган ва левомецетин, ампицилин, тетрациклинга чидамли салмонеллаларга БФҚ “Бектит-М”ни сорбцион хусусиятини аниқлаш// Ёш олимлар илмий-амалий анжумани “Паразитологияни долзарб муаммолари”- Тошкент, 2006.- 23-25 б.
16. Клинико-патогенетические аспекты пищевых токсикоинфекций/ Мухамедов И.Б., Валиев А.Г., Мирзаев Д.А., Камалов Ф.И./ Инфекция иммунитет и фармакология. № 3.2008. стр.54-56.
17. Маматкулов И.Х., Нечмирева Т.С. К проблеме антибиотико резистентности брюшнотифозных бактерий, циркулирующих на территории Республики Узбекистан // Вестник врача общ.практики. 2001. № 1. С. 48-53.
18. Маматкулов И.Х., Нечмирева Т.С, Норбоев Н.М. Типирование возбудителей брюшного тифа по антибиотикограмме// Мед.журн. Узбекистана.1999.№5.С.23-27.
19. Методические рекомендации «Полирезистент хусусиятга эга салмонеллаларнинг тарқалиши, микробиологик хусусиятлари, ушбу кўзгатувчилар чақирган хасталикнинг клиникаси ва даволаш услуби» /Валиев А.Г., Ахмедова М.Д., Мирисмаилов М.М., Халилова З.Т., Каримова З.К., Валиев А.А., Ташкент 2008, -17 с.
20. Методические рекомендации «Полирезистент хусусиятга эга салмонеллаларнинг тарқалиши, микробиологик хусусиятлари, ушбу кўзгатувчилар чақирган хасталикнинг клиникаси ва даволаш услуби» /Валиев А.Г., Ахмедова М.Д., Мирисмаилов М.М., Халилова З.Т., Каримова З.К., Валиев А.А., Ташкент 2008, -17 с.

21. Методическая рекомендация «Клиническая эффективность препарата Ципрадед в медицинской практике», г.Ташкент-2007, с.-25.
22. Методические рекомендации «Пищевые токсикоинфекции (этиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика)» / Ниязатов Б.И., Ахмедова М.Д., Мухамедов И.Б., Бектимиров А.М.-Т., Валиев А.Г., Худайбердыев Я.К., Ташкент 2007, -24 с.
23. Методические рекомендации «Полирезистент хусусиятга эга салмонелларнинг тарқалиши, микробиологик хусусиятлари, ушбу кўзгатувчилар чақирган хасталикнинг клиникаси ва даволаш услуби» /Валиев А.Г., Ахмедова М.Д., Мирисмаилов М.М., Халилова З.Т., Каримова З.К., Валиев А.А., Ташкент 2008, -17 с.
24. 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.
25. Нарушения системы гемостаза при инфекционно-токсическом шоке у детей раннего возраста, страдающих острыми кишечными инфекциями /Валиев А.Г., Ахмедова М.Д., Валиев А.А./ Ўтқир ичак касаллик ларнинг долзарб масалалари. Республика илмий-амалий анжумани.- Тошкент, 2006.Стр. 26-27.
26. Ниязатов Б.И. «Жахон микёсида ута хавфли ва карантин инфекциялари буйича эпидемиологик вазият»:// Акт. проб, карантинных и особо опасных инфекций.Ташкент, 2002 г. стр. 6
27. 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.

28. Осмотическая резистентность эритроцитов и их степень гемолиза у больных детей сальмонеллезом раннего возраста / Мирисмаилов М.М., Валиев А.А., Валиева Н.М. / Инфекция, иммунитет и фармакология. №5, 2006, с. 97 – 100.
29. Осмотическая резистентность эритроцитов и их степень гемолиза у детей раннего возраста с сальмонеллёзом и ассоциированной цитомегаловирусной инфекцией / А.А.Валиев, М.Д.Ахмедова, А.Г.Валиев / Международный Евро-азиатский конгресс по инфекционным болезням, Актуальные вопросы инфекционной патологии, Том 1, Витебск, 5-6 июня, 2008, стр. 81.
30. Оценка длительности капиллярного кровотечения у детей раннего возраста, больных сальмонеллёзом, вызванного полирезистентными штаммами /Валиев А.Г., Мирисмаилов М.М./ Вестник врача, Самарканд, 2007, № 2, ст.48-51.
31. Оценка эффективности некоторых энтеросорбентов в комплексном лечении больных сальмонеллезом/ Валиев А.Г., Каримова З.К., Даминов А.А., Закинов А.К., Мирисмаилов М.М. // Инфекция иммунитет и фармакология. № 2. 2006. ст.-27.
32. Оценка эффективности энтеросорбента Бектит–М и индуктора интерферогенеза гозалидон в комплексном лечении больных сальмонеллезом/ Валиев А.Г., Мухамедов И.Б., Халилова З.Т., Валиев А.А., Юлдашев А.М./Российская научно-практическая конференция «Инфекционные болезни: современные проблемы диагностики и лечения», Санкт-Петербург, 3-4 декабря 2008г.
33. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) на мембране эритроцитов больных детей сальмонеллезом раннего возраста с тяжелым течением вызванным полирезистентными штаммами сальмонелл /Валиев А.Г., Мирисмаилов М.М., Валиев А.А. /Материалы научно-практической конференции с международным участием. Харьков -2007., стр. 67

34. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) на мембране эритроцитов больных детей сальмонеллезом раннего возраста, вызванным антибиотико-резистентными штаммами сальмонелл / Мирисмаилов М.М./ Инфекция, иммунитет и фармакология. №5 ,2006, с. 94 – 97.
35. Показатели перекисного окисления липидов на мембране эритроцитов при сальмонеллёзе у детей раннего возраста вызванными полирезистентными штаммами и влияние на них ультрафиолетового облучения аутокрови / Мухамедов И.Б., Мирисмаилов М.М., Валиев А.Г., Халилова З.Т. // Инфекция иммунитет и фармакология. № 2. 2006. стр.72.
36. Резистентность капилляров у детей раннего возраста, больных сальмонеллёзом, вызванного полирезистентными штаммами /Мирисмаилов М.М./ Вестник врача, Самарканд, 2007, № 1, ст.131.
37. Содержание ионов натрия и калия в эритроцитах у больных детей сальмонеллёзом раннего возраста вызванными полирезистентными штаммами /Валиев А.А., Валиев А.Г., Мирисмаилов М.М./ Ёш олимлар илмий-амалий анжумани “Паразитологияни долзарб муаммолари”- Тошкент, 2006.Стр.27.
38. Содержание ионов натрия и калия в эритроцитах у больных детей сальмонеллёзом раннего возраста вызванными полирезистентными штаммами / Валиев А.Г., Мирисмаилов М.М., Валиев А.А. / Инфекция, иммунитет и фармакология. №5 ,2006, с. 77 – 80.
39. Состояние заболеваемости острыми кишечными инфекциями, в том числе сальмонеллёзной инфекцией, в республике Узбекистан/ М.М.Мирисмаилов, М.Д.Ахмедова, А.Г.Валиев, / Международный Евро-азиатский конгресс по инфекционным болезням, Актуальные вопросы инфекционной патологии, Том 1, Витебск, 5-6 июня, 2008, стр. 58-59.
40. Состояние заболеваемости острыми кишечными инфекциями, в том числе сальмонеллезной инфекцией в Республике Узбекистан/

А.Г.Валиев, М.М.Мирисмаилов, А.А.Валиев / Республиканская научно-практическая конференция с международными участием "Актуальные проблемы паразитологии и инфекционной патологии", Ташкент 2007, стр. 32-33.

41. S.typhimurium, S.enteritidis антибиотикотипларнинг микробиологик, биохимийвий, иммунологик хусусиятлари / З.К. Каримова, А.Г.Валиев, А.А. Абидов / "Реформирование санитарно-эпидемиологической службы". Материалы научно-практической конференции. Ташкент 2008, стр.78-79.
42. Степень гемолиза у больных детей сальмонеллёзом раннего возраста ассоциированной герпетической вирусной инфекцией / Валиев А.А., Ахмедова М.Д., Мухамедов И.Б./ Журнал Хоразм маъмун академиясининг ахборотномаси №2, Хива 2008, стр. 119-221.
43. Ўзбекистон Республикаси ҳудудларидаги беморлардан ажратиб олинган сальмонеллаларнинг серотипик манзараси / Валиев А.Г., Мирисмаилов М.М., Каримова З.К., Валиева Н.М. //Ўтқир ичак касалликларини долзарб масалалари. ТЕЗИСЛАР ТУПЛАМИ //Тошкент-2006 ст.25-26.
44. Ўзбекистон республикаси айрим ҳудудларидаги беморлардан ажратилган сальмонеллаларнинг антибиотикларга нисбатан муносабати ва S.typhimurium сероварининг махсус "О" бактериофагига таъсирчанлиги / З.К.Каримова, А.А.Абидов, Н.М.Норбоев / Журнал Проблемы биологии и медицины №2. Самарканд 2008, стр. 61-64.
45. Ўзбекистон Республикаси ҳудудларида беморлардан ажратиб олинган сальмонеллаларнинг антибиотикларга нисбатан турғун даражаси ва антибиотиковарлари / М.М. Мирисмаилов, З.К. Каримова, А.А. Валиев, Д.А. Мирзаев/ Ўтқир ичак касалликларнинг долзарб масалалари. Республика илмий-амалий анжумани.-Тошкент, 2006.- 63-64 б.

46. Эпидемиологические и клинические особенности сальмонеллёзов у детей раннего возраста, вызванных полирезистентными штаммами / Мирзаев Д.А., Зайнутдинов Г.М., Валиев А.А., Халилова З.Т., Валиева Н.М. / Инфекция, иммунитет и фармакология. №5 ,2006, с. 92 – 94.
47. Эффективность Бактокса (амоксициллин INN) в комплексном лечении больных сальмонеллезом вызванными полирезистентными штаммами / Каримова З.К., Валиев А.Г., Мирисмаилов М.М. // Уткиричак касалликларини долзарб масалалари. Тезислар тўплами, Тошкент-2006 ст.-41.
48. Эффективность офлодеда в сочетании с «Бектит-М» в комплексном лечении больных сальмонеллёзом детей / А.Г.Валиев, М.М.Мирисмаилов / Журнал Хоразм маъмун академиясининг ахборотномаси №2, Хива 2008, стр. 112.
49. Characterization and development of T-cell immune responses in B-cell-deficient (Igh-6(-/-)) mice with Salmonella enterica serovar Typhimurium infection. / S. Ugrinovic, N. Menager, N.Goh, P.Mastroeni // Infectimmunol. - 2003. - Vol. 71. - P. 6808-6819.
50. S. typhi with transferable chloramphenicol resistance isolated in Chandigarh during 1983-87// Kapil A., Ayyagari A., Garg R.K. et al. - Indian J Pathol Microbiol. 1994. V. 37. N2. P. 179-183.
51. S.typhi transferable chloramphenicol resistance isolated in Chandigarh during 1983-87// A.Kapil, A.Ayyagari, R.K.Garg et al.// Indian J. Pathol. Microbiol. 1994. Apr. V 37. N2. P. 179-183.
52. Safety and antigenicity of typhoid-Shigella sonnei vaccine (strain 5076-1C)//Tramont E.C., Chung R., Berman S. et al. - J Infect Dis. 1984 Feb. V. 149. N 2. P. 133-136.
53. Salmonella enterica serovar typhi strains isolated in Korea containing a multidrug resistance class 1 integron// Pai H., Byeon J.H., Yu S. et al. - Antimicrob Agents Chemother. 2003 Jun. V. 47. N 6. P. 2006-8.

54. Salmonella typhimurium SipA-induced neutrophil transepithelial migration: involvement of a PKC-dependent signal transduction pathway /Milton Silva,¹ Cecilia Song, William J. Nadeau, Jeffrey B. Matthews, Beth A. McCormick// J. Clin. Invest., October 2, 2006; 116 (10): 2757-2766.
55. Salmonella typhimurium translocates flagellin across intestinal epithelia, inducing a proinflammatory response / A.T.Gewirtz, P. O. Simon, C. K. Schmitt at all. // J. Clin. Investig. – 2001.- V.107, N 7.-P.99–109.
56. 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.
57. Singh M. The challenge of multi-drug resistant typhoid fever// Indian Pediatr. 1991ArJr. V. 28. N 4. P. 329-332.
58. Smith H.W., Parsell Z., Green P. Thermosensitive HI plasmids determining citrate utilization// J Gen Microbiol. 1978 Dec. V. 109. N 2. P. 305-311.
59. The complete DNA sequence and analysis of R27, a large incHI plasmid from Salmonella typhi that is temperature sensitive for transfer/ C.K.Sherburne, T.D.Lawley, M.W.Gilmour et al.// Nucleic Acids Res. 2000. May 15. V. 28. N 10. P. 2177-2186.
60. The complete DNA sequence and analysis of R27, a large IncHI plasmid from Salmonella typhi that is temperature sensitive for transfer// Sherburne C.K., Lawley T.D., Gilmour M.W. et al - Nucleic Acids Res. 2000 May 15. V. 28. N 10. P. 2177-86.
61. The geographical distribution of Salmonella typhi and Salmonella paratyphi A and B phage types during the period 1 January 1970 to 31 December 1973. A report of the International Federation for Enteric Phage-Typing (IFEPT)// No authors listed - J Hyg (bond). 1982 Apr. V. 88. N 2. P. 231-254.
62. The Widal test in the diagnosis of typhoid fever in the transvaal/ P.C.Somerville, M.Lewis, H.J.Koornhof et al.// S.Aft. Med. J. 1981. Jun. 6.

- V. 59. N 24. P. 851-854.
63. Typhoid fever due to chloramphenicol resistant *Salmonella typhi* associated with R-plasmid// Agarwal K.C., Panhotra B.R., Mahanta J. et al. - Indian J Med Res. 1981 Apr. V.73. P. 484-488.
 64. Typhoid fever in south Vietnam to day (author's transl// Meyruey M.H., Goudineau J.A., Berger P. et al. - Rev Epidemiol Med Soc Sante Publique. 1975 Sep. V. 23. N 6. P. 345-358.
 65. Use of pulsed field gel electrophoresis as an epidemiological tool for analysis of sporadic associated strains of *Salmonella typhi* isolated in Taiwan/ H.Y.Tsen, J.S.Lin., H.H.Hu et al.// J.Appl. Microbiol. 1999. May. V. 86. N 5. P. 761-768.
 66. Use of pulsed field gel electrophoresis as an epidemiological tool for analysis of sporadic associated strains of *Salmonella typhi* isolated in Taiwan// Tsen H.Y., Lin J.S., Hu H.H. et al. - J Appl Microbiol. 1999 May. V. 86. N. 5. P. 761-768.
 67. Utility of PCR in diagnosis of problematic cases of typhoid/ A.Haque, N.Ahmed, A, Peerzada et al.// Jpn. J. Infect. Dis. 2001. Dec. V. 54. N 6. P. 237-239.
 68. Widespread occurrence of multiple drug-resistant *Salmonella typhi* in India//Threlfall E.J., Ward L.R., Rowe B. Et al. - Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1992 Nov. V.II.N 11. P. 990-993.
 - 69 . Pessoa-Silva C.L., Toscano C.M., Moreira B.M., et al.Infection due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Salmonella enterica* subsp *enterica* serotype *infantis* in a neonatal unit. J Pediatr 2006; 141:381-7.
 - 70 . Nataro J.P., et al. *Escherichia*, *Shigella* and *Salmonella*. InMurray P.R., e.a., eds. Manual of Clinical Microbiology 9-th ed. Washington DC: ASM Press. 2007. P. 670-87.