

# **Оптимизация и эффективность энтеросорбции и инфузионной терапии в комплексе лечения сальмонеллезной инфекции у детей.**

*КИРОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
КИРОВСКИЙ НИИ ГЕМАТОЛОГИИ И ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ*

Золотарев Ю.В. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Сохраняющиеся до сих пор на высоком уровне показатели заболеваемости сальмонеллезом, частое формирование тяжелых форм и неблагоприятных исходов, особенно у детей раннего возраста, упорное и длительное выделение сальмонелл определяют необходимость постоянного изучения и поиска путей совершенствования терапии этой инфекции.

Рост числа полирезистентных штаммов сальмонелл к широко используемым антибактериальным препаратам, частота возникновения после их применения аллергических и других побочных реакций, в том числе и отрицательное воздействие на биоценоз кишечника, требуют поиска новых альтернативных эффективных терапевтических средств, обладающих минимумом отрицательных влияний на больного ребенка. С указанных позиций целесообразно использование адсорбирующих веществ (энтеросорбентов), способных не только связывать возбудителей и их токсины, но и оказывать многообразное положительное, в том числе иммуномодулирующее действие на макроорганизм.

Чрезвычайно актуальной в настоящее время является и проблема терапии критических состояний, развивающихся при тяжелых формах сальмонеллеза у детей. Ведущая роль в их лечении до сих пор отводится методу инфузионной терапии, которому в справочно-практической и научной литературе уделяется недостаточное внимание.

В связи с этим назрела необходимость разработки, пробации и внедрения новых энтеросорбентов, а также совершенствования методики проведения инфузионной терапии детям, больным сальмонеллезной инфекцией.

## **7.1. Клинико-патогенетическое обоснование применения Рекицена - РД в лечении сальмонеллеза у детей**

Лечение 147 детей, больных сальмонеллезом, в возрасте от 3 до 15 лет было комплексное и строилось на единых принципах с учетом возраста, тяжести и периода болезни. Этиотропная терапия включала в себя применение сальмонеллезного бактериофага, химиопрепаратов и антибиотиков. В зависимости от проводимой этиопатогенетической терапии больные распределялись на группы: 65 детей первой группы получали в лечении Рекицен - РД; 82 больных - контрольная группа детей, в лечении которых использовался при легких формах сальмонеллезный бактериофаг, при среднетяжелых и тяжелых - антибактериальные препараты и их комбинации. Больные подбирались в сравнимые группы методом случайной выборки и были сопоставимы между собой по тяжести, возрасту, этиологическому фактору. Рекицен - РД назначался в виде 10-20% взвеси препарата в воде. Суточные дозы препарата для детей в возрасте от 3 до 7 лет составляли 5-7 г, от 7 до 10 лет - 7-10 г, старше 10 лет - 15 г. Их делили на 3-5 приемов, при этом для исключения воздействия сорбента на другие лекарственные препараты их принимали в разные часы. Курс лечения Рекиценом - РД не превышал 7 дней, а в случаях более ранней нормализации стула или его задержки в течение суток его отменяли. Рекицен - РД применяли как в монотерапии, так и в комбинации с одним антибактериальным препаратом. Антибактериальные препараты применялись с учетом клинической эффективности и чувствительности циркулирующих в данном районе и выделенных от больных сальмонелл. Курс лечения проводился, в среднем, в течение 5-7 дней. В случае необходимости назначался второй курс антибактериальной терапии.

Исследования по проверке антитоксических и лечебно-профилактических свойств Рекицена - РД состояли из двух этапов. На первом этапе проводилась оценка сорбционной емкости и антитоксической активности указанного сорбента. На втором этапе был проведен анализ клинико-лабораторной эффективности Рекицена - РД при лечении сальмонеллезом у детей.

### **7.1.1. Экспериментальное обоснование возможности применения Рекицена - РД в качестве сорбента при лечении сальмонеллезной инфекции**

Для определения сорбционной емкости и антитоксической активности Рекицена - РД мы провели ряд стеновых испытаний *in vitro*, в которых были использованы:

Рекицен - РД, приготовленный методом твердофазного культивирования на пшеничных отрубях специально отселекционированного штамма винных дрожжей, с содержанием в 1,0 г сухого продукта  $1,0 \times 10^8$  -  $1,2 \times 10^9$  инактивированных клеток; остаточная влажность  $(5,0 \pm 1,0)\%$ ;

- глицериновый препарат ботулинического токсина типа А с концентрацией  $1,0 \times 10^8$  УЕ/мл (1 УЕ соответствует 1 ЛД<sub>50</sub> токсина при внутрибрюшинном введении белым мышам);

- глицериновый препарат шигеллезного токсина с концентрацией  $1,4 \times 10^6$  УЕ/мл (1 УЕ соответствует 1 ЛД<sub>50</sub> токсина при внутрибрюшинном введении золотистым хомячкам);

- глицериновый препарат термолабильного энтеротоксина с концентрацией  $2,7 \times 10^4$  УЕ/мл (1 УЕ соответствует 1 ЛД<sub>50</sub> определенной на белых мышах в тесте отека задней конечности). Для определения термолабильного энтеротоксина в стопу одной задней конечности белой мыши вводили соответствующее разведение препарата в объеме 0,05 мл, в стопу другой конечности - такой же объем физиологического раствора, через 48 часов животных умерщвляли, ампутировали конечности по коленному суставу, ампутированные конечности взвешивали с точностью до 5 мг; считали, что в пробе содержится термолабильный энтеротоксин, если средняя разница в весе между опытной и контрольной лапками превышает 65 мг;

- беспородные белые мыши обоего пола, массой 18-22 г;

- золотистые хомячки обоего пола, массой 75-100 г;

В работе целенаправленно были использованы наиболее активные и сильнодействующие токсины: ботулинический токсин типа А - один из наиболее сильнодействующих известных в настоящее время токсинов; шигеллезный токсин - токсин Шига, или нейротоксин, не реагирующий с аденилатциклазной системой, а оказывающий прямое цитотоксическое действие; эшерихиозный термолабильный энтеротоксин, стимулирующий гиперсекрецию клетками кишечника жидкости, содержащей ионы  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , бикарбонаты. В последние годы установлено (Каратяев А. И. и Бабичев С. А., 1998), что эшерихиозный термолабильный энтеротоксин имеет структурное и функциональное сходство с сальмонеллезным термолабильным энтеротоксином.

Показатель  $ST_{50}$  рассчитывали по формуле:

$$ST_{50} = \frac{t_1 n_1 + t_2 n_2 + \dots + t_n n_n}{N}$$

где:  $ST_{50}$  - среднее время до гибели;

n - число павших животных за время t;

N - общее количество животных, взятых в опыт.

На этом этапе первоначально определяли сорбционную емкость Рекицен - РД. Исследования выполнены в соответствии с требованиями ГОСТ 4453-74 "Уголь активированный осветляющий порошкообразный" с использованием красителя метиленового синего. Сорбционная емкость составила 4,2 мг красителя на 1,0 г Рекицена - РД.

В последующем был проведен анализ токсинсвязывающей активности Рекицена - РД в опытах *in vitro*. С этой целью навеску 1,0 г сорбента вносили емкости, содержащие по 10,0 мл ботулинического токсина типа А, шигеллезного токсина и термолабильного энтеротоксина, разведенных до концентрации  $(1200 \times 1,4)$  УЕ в 1,0 мл. Пробы тщательно перемешивали и выдерживали при температуре  $37,0 \pm 1,0^\circ\text{C}$  в течение 45 минут. После этого проводили центрифугирование при 4000 об/мин в течение 20 минут. Надосадочную жидкость отбирали с целью определения в ней концентрации используемых токсинов. В качестве контроля применяли приготовленные аналогичным образом препараты токсинов, в которые вместо навески Рекицена - РД добавляли 1,0 г отрубей. Результаты анализа представлены в таблице 38.

Таблица 38.

#### Результаты исследования токсинсвязывающей способности Рекицена - РД в опытах *in vitro*

Токсины	Концентрация токсинов, УЕ/мл			Количество связанного токсина, УЕ/г препарата
	исходная	после взаимодействия с добавками		
		Рекиценом - РД	Отрубями	
Ботулинический	1386	562	1298	736,0
Шигеллезный	1275	614	1259	645,0
Термолабильный энтеротоксин	1458	539	1382	843,0

На завершающей стадии 1 этапа исследований проводили анализ токсиннейтрализующего действия Рекицена - РД в опытах *in vivo* на белых мышах и золотистых хомячках при пероральном способе введения ботулинического и шигеллезного токсинов и сорбента. В связи с невозможностью тестирования термолабильного токсина при пероральном введении указанные исследования с данным препаратом не проводились.

Взятых в эксперимент лабораторных животных предварительно в течение 12 часов не кормили, после этого им вводили перорально различные дозы ботулинического и шигеллезного токсинов, после чего сразу давали корм. Опытная группа животных получала смесь равных частей зерна и Рекицена - РД, контрольная группа - только зерно. Потребляемая доза Рекицена - РД определялась по остатку корма через каждые 24 часа и составляла примерно 1,5-2,0 г в сутки на золотистого хомячка. За животными наблюдали в течение 6 суток, из которых первые 2 суток - каждые 2 часа. По результатам гибели животных определяли величину ЛД<sub>50</sub> токсинов для опытной и контрольной групп, а также показатель ST<sub>50</sub>. Результаты данных исследований обобщены в таблице 39.

Таким образом, представленные в таблицах 38 и 39 данные свидетельствуют о том, что Рекицен - РД обладает сорбционной активностью в отношении ботулинического токсина типа А, шигеллезного токсина и термолabileного энтеротоксина кишечной палочки. Употребляемый непосредственно после перорального введения ботулинического и шигеллезного токсинов Рекицен РД частично связывает и нейтрализует их, что выражается в увеличении летальной дозы токсинов и среднего времени до гибели экспериментальных животных.

Таблица 39.

**Токсиннейтрализующая способность Рекицена - РД в опытах in vivo.**

Доза токсинов, УЕ	Доля павших животных после употребления...		ST <sub>50</sub> <sup>2)</sup> животных, час, после употребления...		ЛД <sub>50</sub> токсина, УЕ <sup>3)</sup> , для животных, употреблявших...	
	Рекицена - РД	Зерна	Рекицена - РД	Зерна	Рекицена - РД	зерна
<b>ботулинический токсин</b>						
3,15x10 <sup>3</sup>	0/6 <sup>1)</sup>	0/6	>144	>144	1,8x10 <sup>4</sup>	8,9x10 <sup>3</sup>
6,3x10 <sup>3</sup>	0/6	2/6	>144	72;86		
1,25x10 <sup>4</sup>	1/6	4/6	90	52±14		
2,5x10 <sup>4</sup>	4/6	6/6	51±8	38±11		
5,0x10 <sup>4</sup>	6/6	6/6	38±7	29±9		
1,0x10 <sup>5</sup>	6/6	6/6	29+5	17+4		
<b>шигеллезный токсин</b>						
1,2x10 <sup>3</sup>	0/5	0/5	>144	>144	5,7x10 <sup>3</sup>	2,1x10 <sup>3</sup>
2,4x10 <sup>3</sup>	0/5	3/5	>144	98±19		
4,8x10 <sup>3</sup>	2/5	5/5	96;138	74±16		
9,6x10 <sup>3</sup>	4/5	5/5	92±18	68+11		
1,9x10 <sup>4</sup>	5/5	5/5	76±11	49±8		
3,8x10 <sup>4</sup>	5/5	5/5	59+8	36±9		

Примечания:

1. Числитель - количество павших животных, знаменатель - число животных, взятых в опыт.
2. Приведены значения средней арифметической времени гибели животных с достоверностью 95%.
3. Показатель ЛД<sub>50</sub> рассчитан по методу Кербера-Ашмарина.

Кроме определения сорбционной активности Рекицена - РД в отношении токсинов, были изучены в эксперименте его возможные свойства как питательного субстрата для микроорганизмов. Для этого к 100 мл 2% агар-агара, остуженного до 50°C, добавляли 5 граммов Рекицена - РД, размешивали и готовую среду разливали по чашкам Петри. Затем их засеивали по 0,1 мл 1 млрд взвеси *S.typhimurium*, *S.enteritidis*, *E.coli*. Используемый раствор Рекицена - РД готовили на физиологическом растворе, чтобы исключить повреждающее действие дистиллированной воды на бактериальную клетку.

Раствор Рекицена - РД пастеризовали для освобождения от случайной микрофлоры путем выдерживания в слабо кипящей бане в течение 20 минут.

Взвесь бактериальных клеток готовили на физиологическом растворе. Использовали свежую (18-20 часовую) культуру микроорганизмов на плотном питательном агаре. Бактериальную массу снимали петлей и, пользуясь оптическим стандартом мутности по McFarland, готовили суспензию плотностью 1 млрд микробных тел в 1 мл жидкости.

В работе использовали культуры микроорганизмов от эталонных штаммов, полученных из ГИСК им. Л.А.Тарасевича, сальмонеллы энтеритидис (269), сальмонеллы тифимуриум (47), эшерихии коли (АТСС 25922). Культуры микроорганизмов поддерживали регулярным пассированием на соответствующих оптимальных поддерживающих средах. Периодически используемые штаммы подвергались контрольной биохимической и серологической верификации.

Посевы инкубировались в термостате при 37°C. Срок наблюдения колебался от 24 до 96 часов. Всего проведено 5 серий опытов.

Результаты эксперимента показали, что ни в одном посевах сальмонелл рост микроорганизмов не отмечался. В то время как в посевах эшерихии коли выявлялся рост единичных колоний. Следовательно, Рекицен - РД сам по себе не является питательным субстратом для исследуемых сальмонелл.

### 7.1.2. Анализ клинико-лабораторной эффективности применения Рекицена - РД в лечении сальмонеллезов у детей

Эффективность лечения детей, больных сальмонеллезом, оценивали по степени выраженности и средней продолжительности основных клинических симптомов (прекращение рвоты и диареи, восстановление аппетита и массы тела, нормализация температуры, исчезновение болей в животе и другие). Как показали результаты проведенного исследования, применение Рекицена - РД в комплексной терапии детей, больных желудочно-кишечной формой сальмонеллеза, оказалось высокоэффективным при первом курсе лечения (таблица 40). Быстрый регресс клинических симптомов в этой группе больных, по-видимому, обусловлен связыванием и элиминацией испытуемым препаратом токсинов возбудителей и продуктов патологического метаболизма.

Как видно из таблицы, при назначении Рекицена - РД, в сравнении с контролем, статистически достоверно сокращалась средняя продолжительность интоксикации, быстрее улучшалось самочувствие, восстанавливался аппетит и снижалась температура. В среднем на сутки раньше прекращалась рвота, уменьшалась выраженность и продолжительность болей в животе.

Таблица 40.

**Сравнительная характеристика основных клинических показателей при сальмонеллезе у детей в зависимости от проводимой терапии ( $X \pm m$ )**

Показатели (дни)	1-я группа (Рекицен - РД) n=65	2-я группа (контроль) n=82	P
<b>Интоксикация</b>	2,7±0,4	3,9±0,3	<0,05
<b>Лихорадка</b>	2,5±0,3	3,4±0,2	<0,001
<b>Рвота</b>	1,8±0,1	2,4±0,1	<0,001
<b>Боли в животе</b>	2,0±0,1	2,9±0,4	<0,05
<b>Эксикоз I-III ст.</b>	2,2±0,2	2,7±0,1	<0,05
<b>Полная нормализация стула</b>	4,7±0,8	6,5±0,4	<0,05
<b>Клиническая эффективность 1-го курса лечения</b>	80,9±4,9 %	65,6±5,9%	<0,05
<b>Повторный высеив возбудителя</b>	17,6±4,7%	31,9±5,1%	<0,05
<b>Средний койко-день</b>	7,9±0,5	13,2±1,1	<0,001

У большинства больных к концу вторых суток от начала лечения Рекиценом - РД уменьшались частота и объем испражнений, что, в свою очередь, сокращало водно-электролитные потери и, соответственно, продолжительность эксикоза ( $P < 0,05$ ). Полная нормализация стула в группе больных, принимавших Рекицен - РД, наступала в 1,4 раза ( $P < 0,05$ ) быстрее, чем при традиционных методах лечения. Нормализация стула в первые 3 дня от начала терапии Рекиценом - РД имела место у 68 % больных и лишь у 51% больных контрольной группы, причем у 31% больных, получавших антибактериальные препараты, в первые три дня лечения отмечалось дальнейшее увеличение кратности стула, а в 8,5% на 4-5 день лечения наряду с этим даже появилась примесь крови. У детей контрольной группы также чаще на фоне лечения отмечалось нарастание лихорадки (у 17%) и кратности рвоты (у 14%). У больных, леченых Рекиценом - РД, на фоне терапии учащение стула было выявлено у 16% , рвоты - у 10% , нарастание лихорадки - у 6%. Наиболее выраженный терапевтический эффект при применении Рекицена - РД наблюдался у больных с поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта. При сальмонеллезном гастроэнтерите и энтерите, в лечении которых использовали Рекицен - РД, средние сроки диареи составили  $4,1 \pm 0,4$ , при гастроэнтероколите и энтероколите -  $5,2 \pm 0,2$

дней ( $P < 0,05$ ). Более выраженный эффект от применения Рекицена - РД при сальмонеллезном поражении желудка и тонкого кишечника, по-видимому, можно объяснить быстрым насыщением этих отделов желудочно-кишечного тракта частицами препарата с последующей инактивацией энтеротоксинов, ответственных за развитие синдрома водянистой диареи. Кроме того, была выявлена четкая зависимость быстроты наступления клинического выздоровления от сроков начала приема Рекицена - РД. При этом она была в 2 раза выше при начале терапии в первые сутки болезни по сравнению с ее началом на 3-4 день от момента заболевания.

Недостаточный лечебный эффект от применения Рекицена - РД отмечался лишь у больных тяжелыми формами сальмонеллезной инфекции, что послужило основанием для сочетанного его назначения с антибиотиками, подобранными в соответствии с антибиотикограммой возбудителя. Также было установлено, что у больных тяжелыми формами сальмонеллезов включение в комплекс лечебных мероприятий Рекицена - РД уменьшало выраженность и длительность токсикоза с эксикозом. Это способствовало сокращению продолжительности проведения, уменьшению объема и частоты назначения инфузионной терапии. Средние сроки применения инфузионной терапии у детей, больных тяжелыми формами сальмонеллезной инфекции и получавших Рекицен - РД, составили  $2,1 \pm 0,2$  дней против  $2,8 \pm 0,3$  дней в контроле ( $P < 0,05$ ).

Анализ динамики основных клинических показателей на фоне проведения пероральной регидратации показал более высокую эффективность применения Рекицена - РД в монотерапии при легких и среднетяжелых формах сальмонеллеза относительно фаго- и антибактериальной терапии. Клиническая эффективность одного курса лечения Рекиценом - РД у больных этой группы составила 83,6%, в контрольной - 68,6%. Аналогичные результаты были получены при лечении больных тяжелыми формами сальмонеллезной инфекции, в комплексной терапии которой Рекицен - РД применялся в комбинации с антибиотиками. У детей с тяжелыми формами болезни клиническая эффективность одного курса комбинированной (антибактериальные препараты + Рекицен - РД) терапии составила 78%, в то время как в контрольной - 60,5%.

В качестве иллюстрации приводим выписку из истории болезни № 3535. Больной Б., 4 лет, поступил в стационар 13.06.94 г. на первый день заболевания, выписан 20.06.94 г. Койко-день - 7.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился от первой, нормально протекавшей беременности, рос и развивался соответственно возрасту.

Периодически (2-3 раза в год) болел ОРЗ, привит по возрасту. Эпиданамнез: вечером 12.06.94 г. ел яичницу-глазунью. Анамнез заболевания: заболел остро 13.06.94 г. около  $9^{\circ}$  с подъема температуры тела до  $38^{\circ}\text{C}$ , потери аппетита, слабости, появления болей в животе, тошноты. Через 2 часа присоединилась рвота (3 раза за сутки), к вечеру появился жидкий стул зеленого цвета. Родители вызвали бригаду скорой помощи, и ребенок был госпитализирован в инфекционную больницу. При поступлении состояние средней тяжести, температура тела  $38,8^{\circ}\text{C}$ , вялый. Кожные покровы чистые, бледные, конечности холодные. Язык обложен у корня белым налетом, влажный. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, ЧД = 26 в мин. Тоны сердца ритмичные, ясные с ЧСС = 120 в мин. Живот мягкий, болезненный в эпигастрии и правой подвздошной области. Печень и селезенка не увеличены. Стул жидкий, водянистый, зеленого цвета. На второй день болезни рвота не повторялась, стул был 8 раз за сутки. Температура снизилась до нормы па 3-ий день болезни, боли в животе сохранялись 2 дня, полная нормализация стула наступила на 5-ый день заболевания. Результаты обследования: при бактериологическом исследовании кала от 14.06 была выделена сальмонелла энтеритидис; от 18.06 - результат отрицательный. В копрограмме от 15.06 выявлены мышечные волокна, жир нейтральный, жирные кислоты и мыла в небольшом количестве. В общем анализе крови в остром периоде болезни наблюдался умеренный лейкоцитоз. Клинический диагноз: "Сальмонеллез, вызванный сальмонеллой энтеритидис, желудочно-кишечная форма, гастроэнтеритический вариант, средней степени тяжести". Лечение: Рекицен - РД в течение 5 дней, оральная и парентеральная регидратация с дезинтоксикацией, биопрепараты, витамины, ферментотерапия. Особенностью данного случая является применение в комплексе лечения энтеросорбента Рекицена - РД, что способствовало быстрому купированию симптомов интоксикации и желудочно-кишечных расстройств.

Анализ результатов проведенных в динамике бактериологических исследований показал, что saniрующая эффективность лечения Рекиценом - РД превышала таковую в контроле. Так, повторная высеваемость сальмонелл после лечения Рекиценом - РД была в 1,8 раза меньше ( $P < 0,05$ ), чем в контрольной группе (таблица 40). Бактериовыделение, а также недостаточная эффективность лечения у наблюдаемых больных, обусловлены, по-видимому, внутриклеточным нахождением возбудителя.

Таким образом, проведенный анализ клинической эффективности применения Рекицена - РД в лечении сальмонеллезной инфекции у детей показал его преимущество перед традиционными методами этиотропной терапии. Несомненно важными в новых экономических условиях являются низкая

стоимость Рекицена - РД, снижение затрат на приобретение дорогостоящих антибактериальных препаратов и растворов для перорального и парентерального применения и, наконец, сокращение среднего койко-дня ( $P < 0,001$ ). Во время лечения мы не наблюдали побочных реакций после приема Рекицена - РД, что свидетельствовало о хорошей переносимости препарата.

По литературным данным, простым, объективным и удобным в практическом использовании критерием оценки степени интоксикации и эффективности проводимой терапии при кишечных инфекциях, помимо выраженности клинических симптомов, является определение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), рассчитываемого из общего анализа крови по формуле Я.Я. Кальф-Калифа (Левина Л.Д. и соавт., 1989; Тураев У.Х. и соавт., 1992; Мостюк А.И. и соавт., 1992; Николаева Л.Г. и соавт., 1992; Шавахабов Ш.Ш., 1992).

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4 \text{ миелоц.} + 3 \text{ юн.} + 2 \text{ пал.} + \text{ сегм}) \times (\text{плазм.кл.} + 1)}{(\text{лимф.} + \text{ моноц.}) \times (\text{эоз.} + 1)}$$

При оценке степени интоксикации у больных при поступлении в стационар по ЛИИ было установлено, что в сравниваемых группах полученные результаты статистически не отличались друг от друга. При этом было выявлено, что значения ЛИИ зависели от тяжести заболевания. Так, у детей, больных сальмонеллезом и получающих в комплексе лечения Рекицен - РД, величина ЛИИ соответствовала при легкой форме  $1,8 \pm 0,4$ , при среднетяжелой -  $2,8 \pm 0,5$ , при тяжелой -  $6,5 \pm 0,7$  ( в контрольной группе  $-1,6 \pm 0,2$ ;  $2,8 \pm 0,3$ ;  $6,7 \pm 0,5$  соответственно). У здоровых детей ЛИИ был равен  $0,58 \pm 0,09$ .

Изучая показатели в динамике с учетом метода лечения, констатировали, что использование энтеросорбента в лечении сальмонеллеза у детей способствует более быстрому и значительному снижению ЛИИ. Это свидетельствует о сокращении средней продолжительности интоксикации и уменьшении микробной инвазии и токсикоза в этой группе больных (таблица 41).

Таблица 41.

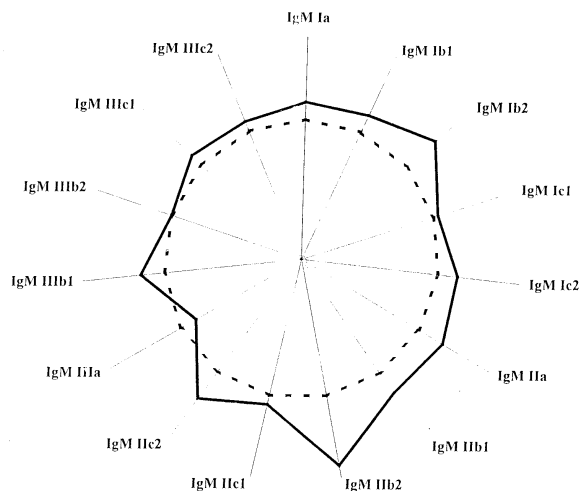
**ЛИИ в динамике у детей, больных сальмонеллезом ( $X \pm t$ )**

Дни определения	Лечение		P
	с Рекиценом	без Рекицена	
	n = 65	n=82	
при поступлении	$4,2 \pm 0,6$	$4,4 \pm 0,4$	$>0,05$
5-7 дни лечения	$1,2 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,4$	$<0,05$

Исследование сывороточных иммуноглобулинов основных классов показало, что их уровень и динамика находились в тесной связи с тяжестью заболевания и характером проводимой терапии (рисунки 14,15,16).

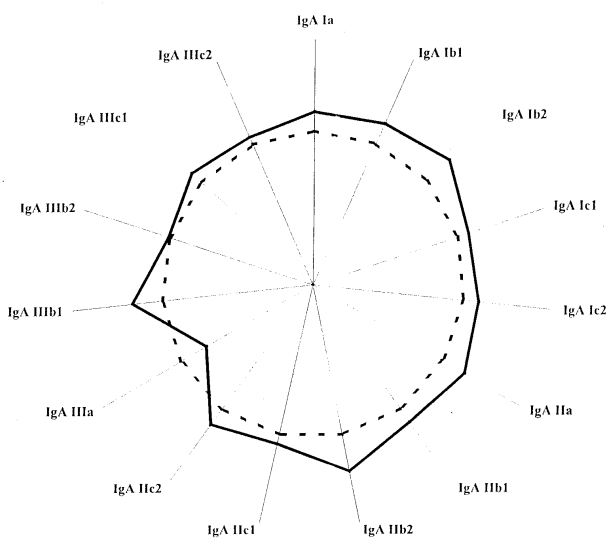
Так, у детей контрольной группы, больных легкими формами сальмонеллеза, в период разгара имело место повышение уровня иммуноглобулинов классов М и А, показатели которых продолжали нарастать и в период угасания клинических симптомов. При этом концентрация иммуноглобулинов класса М превышала таковую у здоровых на 27,5, а А - на 20%. В период реконвалесценции содержание JgM и JgA снижалось и у большинства больных находилось на верхней границе нормы, в то время как уровень иммуноглобулинов класса G незначительно возрастал.

Аналогичная динамика имела место и у больных среднетяжелыми формами сальмонеллезной инфекции, но выявленные сдвиги в этой группе детей были выражены более отчетливо. Так, концентрация IgM в период разгара заболевания превышала уровень в группе здоровых на 50% ( $P < 0,05$ ), JgA – на 24% ( $P < 0,05$ ), а впоследствии имело место переключение синтеза JgM на синтез JgG, что соответствовало общим закономерностям иммунного ответа при инфекционных заболеваниях (Чащина С.Е., 1990; Ройт А., 1991).



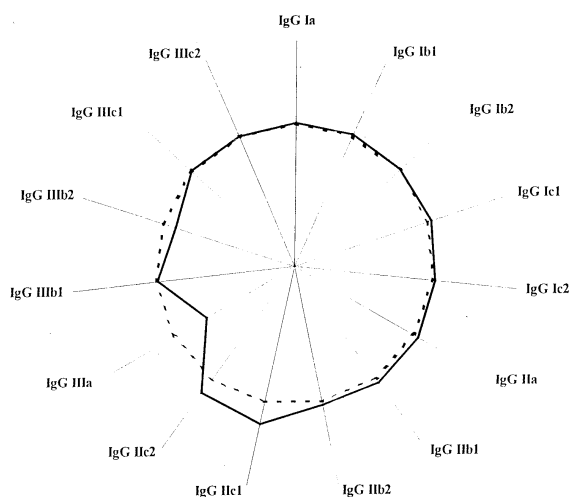
----- уровень IgM у здоровых, принятый за 100%  
 I – легкая форма  
 II – среднетяжелая форма  
 III – тяжелая форма  
 а – период разгара  
 б – период угасания клинических симптомов  
 с – период реконвалесценции  
 1 – терапия с Рекиценом РД  
 2 – терапия без Рекицена РД

**Рисунок 14. Уровень сывороточных IgM у больных сальмонеллёзом в зависимости от проводимой терапии.**



----- уровень IgA у здоровых, принятый за 100%  
 I – легкая форма  
 II – среднетяжелая форма  
 III – тяжелая форма  
 а – период разгара  
 б – период угасания клинических симптомов  
 с – период реконвалесценции  
 1 – терапия с Рекиценом РД  
 2 – терапия без Рекицена РД

**Рисунок 15. Уровень сывороточных IgA у больных сальмонеллёзом в зависимости от проводимой терапии.**



----- уровень IgG у здоровых, принятый за 100%  
 I – легкая форма  
 II – среднетяжелая форма  
 III – тяжелая форма  
 a – период разгара  
 b – период угасания клинических симптомов  
 c – период реконвалесценции  
 1 – терапия с Рекиценом РД  
 2 – терапия без Рекицена РД

**Рисунок 16. Уровень сывороточных IgG у больных сальмонеллёзом в зависимости от проводимой терапии.**

У детей, больных тяжелыми формами сальмонеллезной инфекции, в период разгара заболевания отмечалось недостоверное снижение концентрации иммуноглобулинов всех классов, более выраженное - класса G, что обусловлено депрессивным влиянием на продукцию антител значительной токсико-антигенной нагрузки. В периодах угасания клинических симптомов и реконвалесценции наблюдалось последовательное увеличение концентрации иммуноглобулинов всех классов, но при этом максимальные их значения лишь незначительно превышали показатели у здоровых.

У больных легкими формами сальмонеллеза после лечения Рекиценом - РД содержание иммуноглобулинов всех классов в периодах угасания клинических симптомов и реконвалесценции соответствовало содержанию иммуноглобулинов у детей контрольной группы. При среднетяжелых формах после лечения Рекиценом - РД содержание иммуноглобулинов классов M и A было достоверно меньше, чем у больных, у которых испытуемый препарат в лечении не использовался. Аналогичная, но менее выраженная закономерность прослеживалась и в периоде ранней реконвалесценции.

Назначение Рекицена - РД больным тяжелыми формами сальмонеллеза способствовало достоверному увеличению к периоду угасания клинических проявлений содержания иммуноглобулинов всех классов, при этом они превышали данные показатели у детей, получающих в лечении только антибактериальные препараты. По-видимому, включение в комплекс терапии тяжелых форм сальмонеллеза Рекицена - РД способствовало купированию явлений вторичной иммунологической недостаточности (Колоколов В.А., 1998). В период реконвалесценции у больных, получавших в лечении Рекицен - РД, в отличие от контрольной группы, наблюдалось умеренное снижение средних показателей иммуноглобулинов классов M и A, что свидетельствовало о более раннем снижении антигенного раздражения.

Таким образом, динамика содержания иммуноглобулинов в крови больных сальмонеллезом подчиняется общим закономерностям иммунного ответа при инфекционных заболеваниях. Включение Рекицена - РД в комплекс лечения легких и среднетяжелых форм сальмонеллезной инфекции у детей способствует более ранней смене синтеза JgM на синтез JgG, а при тяжелых формах - снятию явлений вторичной иммунологической недостаточности.

Исполнитель /Ю.В.Золотарев/