

**ГОУ «ТАДЖИКИСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

УДК-616.993.12.;611.34;16.34.

На правах рукописи

КИМАТОВ РАХИМХОН САФАРОВИЧ

**Применение новых лекарственных форм метронидазола и ципрофлоксацина
в составе пектина в терапии больных амёбиазом кишечника и острой
дизентерии в Республике Таджикистан**

ДИССЕРТАЦИЯ

**на соискание учёной степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.09 - Инфекционные болезни**

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук,
профессор Рахманов Э.Р.

Научный консультант:

доктор химических наук,
профессор Мухидинов З.К.

ДУШАНБЕ -2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	4
Введение.....	5
Общая характеристика работы.....	10
Глава 1. Обзор литературы.....	15
1.1. Клиника, диагностика и лечение амёбиаза кишечника.....	34
1.2. Применение пектинов в медицине и фармации.....	
Глава 2. Материал и методы исследования.....	44
2.1. Общая характеристика клинического материала.....	44
2.2. Методы исследования.....	45
2.2.1. Паразитологические и бактериологические методы исследования при амёбиазе кишечника и острой дизентерии.....	45
2.2.2 Бактериологический метод исследования кала.....	48
2.3. Физико-химические методы исследования.....	51
2.3.1. Методы определения концентрации метронидазола в сыворотке крови.....	51
2.3.2. Методы определения ципрофлоксацина в сыворотке крови	52
2.3.3. Метод определения метронидазола в кале	55
2.3.4. Метод определения ципрофлоксацина в кале.....	56
2.4. Методы лечения с использованием пектиновых растворов.....	56
Глава 3. Клиника и лечение больных с амёбиазом кишечника с применением метронидазол-пектинового комплекса.....	58
3.1. Клиническая характеристика, течения и лечение амёбиаза кишечника....	58
3.2. Эффективность использования метронидазол-пектинового комплекса у больных с амёбиазом кишечника... ..	65

Глава 4. Клиника и лечение острой дизентерии с применением ципрофлоксацин-пектинового комплекса (ЦПК).....	82
4.1. Особенности клиники и течения острой дизентерии.....	82
4.2. Результаты определения концентрации ципрофлоксацина в сыворотке крови и кале у больных с острой дизентерией.....	98
4.3. Эффективность комплексной терапии у больных острой дизентерией с применением ципрофлоксацин - пектинового комплекса (ЦПК).....	100
4.4 Профилактика амёбиаза кишечника и острой дизентерии	105
Глава 5. Обзор результатов исследования.....	111
Выводы.....	118
Рекомендации по практическому использованию результатов исследования.....	119
Список литературы.....	122
Публикации по теме диссертации	145

Список сокращений и условных обозначений

БАД	-Биологические активные добавки
ВОЗ	-Всемирная Организация Здравоохранения
ВФС	-Временная фармакопейная статья
ВЭЖХ	-высокоэффективная жидкостная хроматография
ВЭКЭФ	-высокоэффективный капиллярный электрофорез
ЖКТ	-желудочно - кишечный тракт
КЗЭ	-капиллярный зонный электрофорез
ЛВ	-Лекарственное вещество
МЗ и СЗН РТ	-Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.
МПК	- Метронидазол-пектиновый комплекс
МЭКХ	- мицеллярная электрокинетическая хроматография
НМ	- нанометр
ОКЗ	- Острые кишечные заболевания
РНГА	- Реакция непрямой гемагглютинации
СД	- система доставки
СДЛ	- Система доставки лекарства
СНГ	- Содружество Независимых государств
УФ	- ультрафиолетовая спектроскопия
ЦПК	- Ципрофлоксацин - пектиновый комплекс
ЦФ	- ципрофлоксацин
ЭФ	- электрофореграмма
НСI	- хлористоводородная кислота
pH	- водородный показатель

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В условиях жаркого климата Таджикистана характерной особенностью среди населения является частая встречаемость острых кишечных заболеваний, таких как амёбиаз кишечника и острая дизентерия. Согласно данным мировой статистики, ежегодное число случаев заболевания кишечным амёбиазом составляет 50 млн и выше.

Согласно статистическим данным Госсанэпиднадзора страны, на протяжении последних нескольких лет среди населения наблюдается тенденция к росту заболеваемости амёбиазом кишечника и дизентерией. Это прежде всего обусловлено, недостаточной эффективностью мер по обеззараживанию питьевой воды, неудовлетворительными санитарно-гигиеническими условиями, а также увеличением числа миграции людей из села в город.

К одним из наиболее актуальных проблем эпидемиологической службы по надзору за ОКИ относится улучшение методов диагностики дизентерии. Своевременная диагностика бактериальной дизентерии играет большую роль не только для определения тактики и лечения данного заболевания, но также и для улучшения эффективности проведения противоэпидемических мероприятий. Таким образом, особую актуальность приобретают вопросы по улучшению методов диагностики и выявления острых кишечных инфекций, в частности кишечного амебиаза и дизентерий.

В практической деятельности специалисты сталкиваются с определенными проблемами при распознавании шигеллезной инфекции, что связано с клиническими признаками дизентерии, ростом числа случаев встречаемости атипичных форм заболевания, существованием множества различных патологий желудочно - кишечного тракта инфекционного и неинфекционного характера, которые по своему клиническому течению являются схожими с дизентерией.

Почти в 50% случаев под установленным диагнозом «клиническая дизентерия» могут скрываться другие нераспознанные заболевания.

Обращают на себя внимание данные ВОЗ, сообщающие о высокой смертности от паразитарных заболеваний, достигающих 100 и свыше тысяч случаев. Этот факт ставит амёбиаз в мире на второе место после малярии. [WHO, 2009; Хашимов, Д.М., 1970; Хусаинов О.Х., 1996; Ющук., Н.Д., 2007; Камардинов Х.К.,2009; Матинов Ш.К., 2011].

Известно, что нормальная кишечная флора предохраняет от образования чужеродных микробов, а применение многообразных фактически любых антибактериальных и противопаразитарных средств для лечения кишечных инфекций может привести к побочным эффектам, которые становятся угрожающими для нормального функционирования кишечника. [Wolf, D.C. and Gianella, R.A., 1993, Salma T.G. et al. 2005; Slama T.G., et al., 2005).

Широкое применение антибиотиков при лечении ОКЗ за последние десятилетия зачастую приводит к повышению устойчивости микробов к антибиотикам, также к подавлению патогенной и условно-патогенной флоры кишечника, иммунной системы, и в связи с этим снижается эффективность терапии, иногда приводящая к развитию тяжёлых течений болезни и грозным осложнениям (Бабаченко, И.В. ,2000; Бухарин, О.В. 2002].

В настоящее время проблема защиты организма от кишечно-инфекционных болезней требует своего эффективного решения. Сказанное диктует необходимость усиления поиска и разработки композиционных лекарственных средств, их лекарственных форм с оздоровительной целью, имеющие лечебное воздействие препаратов, повышающие терапевтический результат и сохраняющие должный уровень их концентрации в плазме крови. Стремление к достижению композиционного способа применения лекарственных

средств откроет нам возможность использования новых групп действующих лекарств с целью оздоровления желудочно-кишечного тракта.

Традиционное введение в лечении ОКЗ лекарственных веществ (ЛВ) в виде таблеток с назначением максимального суточного количества для достижения терапевтической дозы в крови, характеризуется быстрым и неконтролируемым в организме высвобождением их активных компонентов.

Как показала практика, применение композиционных лекарственных препаратов с применением пищевых волокон пектина даёт возможность уменьшить курсовую дозу, устраняя раздражающее действие и передозировку ЛВ, а также уменьшая при этом частоту проявлений побочных эффектов [Мухидинов З.К., Халиков Д.Х., 2005].

История пектина началась в конце XVIII века, когда в 1790 году французский химик Луи Никола Волкен, исследуя продукты растительного происхождения, выделил из фруктового сока вещество, которое обладало гелеобразующими свойствами. Через сорок лет в 1937 г. Браконно назвал его пектиновой кислотой (от греческого «pektos» — «застывший»).

Шнайдер (Schneider) и Бокк (Bock) впервые вывели структурную формулу пектина, однако промышленное производство пектина было установлено лишь во второй половине XX века. Первым предложил применять пектин в качестве гелеобразователя Анри Браконно в 1820 году.

В 1993-1995 годах на территории современного Таджикистана запустили производство пектина в ПАПО (производственно-аграрное промышленное объединение) в Шахринаве сотрудниками Института Химии АНРТ под руководством д.х.н., профессора Мухидинова З.К. На лекарственную форму сухого яблочного пектина было получено регистрационное удостоверение (№ 79 от 8 августа 1995 года), а также выдана временная Фармакопейная статья.

Лекарственные препараты нового поколения принято называть терапевтическими системами, которые частично или полностью отвечают вышеуказанным требованиям, а они, в свою очередь, базируются на инкапсулировании фармакологически активных веществ традиционных препаратов в системе доставки лекарств (СДЛ) [Мухидинов З.К. и др., 2019; Liu L.S., et al. 2003].

Основными функциями СДЛ являются; аккуратная защита лечебного препарата от порчи (деактивации) по пути к назначенному месту, высокое соблюдение фармакокинетики и степени очищения крови, недопущение преждевременных опасных и посторонних эффектов, а также кинетическая регулировка длительности и активности действия выброса лечебных препаратов.

Носители СДЛ способствуют доставке активного вещества к нужной клетке или субклеточному компоненту. Направленная доставка лекарственных веществ (ЛВ) зависит от таких параметров носителей как стабильность, поверхностный заряд и межмолекулярное взаимодействие веществ [Мухидинов З.К., и др. 2019;]. Наиболее перспективными в области современной фармакотерапии являются СДЛ, полученные на основе биodeградируемых полимеров (полисахариды и белки) с последующим контролируемым высвобождением ЛВ в органах, тканях или клетках [Vandamme Th.F., et al. 2002].

Такие терапевтические системы создают удобства пациентам и позволяют экономно их расходовать. В связи с этим за последние годы предпринимаются усилия для поиска эффективных альтернативных профилактических и лечебных средств для местного и системного использования [Kwon, G.S., et al. 2007; Shamsara O., et al. 2017].

В медицине широко стали принимать пробиотики из живых культур с их безвредностью и потенциально хорошим биологическим действием [Zhang Y., et al. 2018].

Степень научной разработанности изучаемой проблемы.

Интерес к изучению проблемы амёбиаза и острой дизентерии имеет большое практическое значение для Республики Таджикистан, так как заболевание в последние годы стало встречаться значительно чаще, что связано с ухудшением качества питьевой воды вследствие повышенной обсемененности воды сапрофитной микрофлорой, кишечной палочкой и энтерококком (3-4 раза выше от нормы), что свидетельствует о фекальном загрязнении водоисточников.

Наблюдения последних лет показывают, что классическое течение болезни, о котором ранее писали в литературе, в настоящее время встречается не всегда. Чаще наблюдается полиморфное течение болезни, что затрудняет порой диагностику и требует более детального изучения амёбиаза и разработки схемы комплексной терапии.

Связь исследования с программами (проектами), темами.

Проблема данной диссертационной работы входит в перечень приоритетных направлений научных и научно - технических исследований в Республике Таджикистан на 2020-2025 годы.

Общая характеристика работы

Цель исследования. Изучить эффективность применения новых лекарственных форм метронидазола и ципрофлоксацина в составе пектина в терапии больных амёбиазом кишечника и острой дизентерией в Республике Таджикистан.

Задачи исследования:

1. Оценить особенности клинического течения амёбиаза кишечника и острой дизентерии в современных условиях Республике Таджикистана.
2. Изучить патогенетическую эффективность применения комплекса метронидазола с яблочным пектином в лечении больных с амёбиазом кишечника.
3. Изучить эффективность ципрофлоксацин-пектинового комплекса в лечении больных с острой дизентерией с учётом клинических и фармакокинетических показателей.
4. Оценить методику определения антибиотиков в сыворотке крови и кале физико-химическими методами у больных, применивших в лечении метронидазол и ципрофлоксацин в комбинации с яблочным пектином.

Объект исследования. Больные с амёбиазом кишечника и острой дизентерией с включением в комплексную терапию пищевых волокон пектина.

Предмет исследования. Предметом исследования являются оценка новых подходов ЛВ к лечению больных с амёбиазом кишечника и острой дизентерией с применением новой формы антибиотик-пектинового композита в условиях Таджикистана.

Научная новизна исследования.

1. Впервые показана эффективность комплексного применения метронидазола с яблочным пектином при лечении больных с кишечным амёбиазом
2. Выявлено, что метронидазол - пектиновый комплекс (МПК) пролонгирует действие противопрозоидного препарата в кишечнике, а также защищает кишечную микрофлору.
3. Предложенный МПК приводит к ускорению выздоровления пациентов, сокращению времени нахождения пациентов в стационаре, а это, в свою очередь, ведёт к экономии бюджетных средств.

4. Впервые изучена эффективность применения яблочного пектина в комбинации с ципрофлоксацином при лечении больных с острой дизентерией.

5. Применение новой формы ципрофлоксацина с яблочным пектином в лечении больных с острой дизентерией способствует уменьшению основных проявлений болезни в более кратковременные сроки и восстановлению функционального состояния толстого кишечника.

6. Доказано, что концентрация ципрофлоксацина в сыворотке крови и испражнениях у больных сохраняется более длительно и в среднем составляет соответственно $42,2 \pm 3,9$ мг/л и $51,9 \pm 4,2$ мг/л, в отличие от использования ципрофлоксацина без пектина.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.

Теоретическая ценность исследования заключается в том, что теоретические, методологические положения, выводы и рекомендации по лечению и профилактике, представленные в диссертации, могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов и в лечебном процессе для врачей общей практики.

Полученные результаты по применению новой формы противопротозойного препарата и пектинового композита (метронидазол – пектин) при амёбиазе кишечника способствует поддержанию высокой постоянной концентрации метронидазола в крови и в кале в течение всего курса лечения, что ведёт к ускорению клинического выздоровления больных с угасанием основных симптомов инфекционного процесса, реальным положительным результатом, следствием чего является сокращение пребывания больных в стационаре на $2,8 \pm 0,4$ дня.

Применение комплекса лечения ципрофлоксацина с яблочным пектином в лечении острой дизентерии также ускоряет клиническое выздоровление больных

и соответственно сокращает время пребывания больных в стационаре на $2,5 \pm 0,4$ дня, что ведёт к значительной экономии бюджетных средств.

Положения, выносимые на защиту:

1. Впервые при проведении комплексных исследований и наблюдений изучены характерные особенности лечения и течения амёбиаза кишечника в современных условиях.
2. Впервые показана эффективность применения новой формы антибиотик-пектинового композита (метронидазола и яблочного пектина) при лечении больных амёбиазом кишечника.
3. Впервые установлена эффективность лечения острой дизентерии при применении комплекса ципрофлоксацина и яблочного пектина.

Степень достоверности результатов.

Достоверность данных подтверждается достаточным объёмом материала исследования, статистической обработкой результатов исследования и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов исследования и обеспечены представительностью выборки, достаточным объёмом первичного материала, тщательностью его качественного и количественного анализа, системностью лабораторных и клинико-эпидемиологических анализов, с применением современных методов статистической обработки данных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Данная диссертационная работа соответствует паспорту ВАК при Президенте Республике Таджикистан по специальности 14.01.09 - Инфекционные болезни:

1. Изучение свойств возбудителей (бактерий, вирусов, простейших), механизмов взаимодействия возбудителей и организма больного; методы выявления возбудителей; патогенез инфекционных болезней; иммунологические,

генетические, патоморфологические, биохимические, патофизиологические изменения в организме в процессе развития болезни; дисбактериоз и суперинфекция в патогенезе инфекционных заболеваний.;

2. Лечение инфекционных болезней; химиотерапия и антибиотикотерапия, патогенетическая терапия, комбинированные методы лечения, включая иммунотерапию (вакцинотерапию, серотерапию), иммунорегулирующую терапию (иммуностимуляция, иммунодепрессия), интерферонотерапию, интерфероностимулирующую терапию вирусных инфекций, оценка показаний, противопоказаний, условий применения различных методов лечения; оценка эффективности лечения и осложнений терапии; показания к проведению превентивного (профилактического) лечения; возможности немедикаментозного лечения, включая санитарно-курортное лечение и психотерапию; лечение последствий перенесенных инфекционных заболеваний (резидуальные формы); принципы реабилитационной терапии; организация экстренной специализированной помощи инфекционным больным при неотложных состояниях.

3. Профилактика, выявление инфекционных заболеваний; диспансерное наблюдение за контингентом переболевших детей и взрослых. Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний, осложнения иммунопрофилактики. Система профилактики внутрибольничных инфекций.

4. Взаимное влияние инфекционной патологии и других болезней человека при их сочетании. Оценка течения инфекционных болезней и эффективности лечения при внутренней и хирургической патологии взрослых и детей.

Содержание диссертации полностью отражает исследования по клинко-эпидемиологическим проблемам, в частности, по профилактике и лечению амебиаза кишечника и острой дизентерии. Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации отражают поставленные задачи, обоснованы и логически вытекают из результатов проведенных исследований.

Личный вклад соискателя учёной степени

Автором в полном объёме самостоятельно были выполнены все запланированные виды клинико-эпидемиологических исследований, включая их организацию, сбор первичных данных, обобщение, статистическую обработку и анализ с последующей оценкой. При личном участии автора разработан дизайн исследования, подготовлены и апробированы аналитические таблицы, а также систематизированы и обобщены результаты лабораторных исследований (физико-химические, паразитологические, бактериологические).

Апробация и реализация результатов диссертации. Результаты исследований были доложены и обсуждены на годичной научно-практической конференции молодых учёных и студентов "ТГМУ имени Абуали ибни Сино" с международным участием, посвященной 90-летию профессора С.И. Рахимова (Душанбе 2012 - 2022 гг.). Результаты исследований были доложены и обсуждены на годичных научно-практических конференциях молодых учёных и студентов ГОУ "ТГМУ имени Абуали ибни Сино" (Душанбе 2013-2022 гг.) и на юбилейной (70-ой) научно-практической конференции ГОУ "ТГМУ имени Абуали ибни Сино" "Современная медицина: традиции и инновации" с международным участием (Душанбе 2022 г.)

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 7 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Президенте Республики Таджикистан для публикации результатов диссертационных исследований.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, общей характеристики, обзора литературы, материала и методов исследования, 3-х глав собственных исследований, обсуждения результатов выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Материал диссертации изложен на 145 страницах компьютерного текста, включает 8 таблиц, 5 рисунков, выписки из клинических наблюдений больных с амебиазом кишечника и острой дизентерии.

Указатель литературы содержит 189 источников, в том числе 154 из стран СНГ и 35 из стран дальнего зарубежья.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Клиника, диагностика и лечение амебиаза кишечника

В настоящее время острые кишечные инфекции продолжают занимать лидирующее место в структуре инфекционных и паразитарных заболеваний человека, уступая только инфекциям с аэрогенным механизмом передачи. Согласно официальной статистике Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) различными острыми желудочно-кишечными инфекционными болезнями (диареями) ежегодно в мире заболевает более 1 млрд человек. Разнообразие путей передачи и факторов передачи кишечных инфекций, выявление смешанных форм кишечных инфекций, трудности ранней диагностики и несвоевременное лечение, приводящее к осложнениям и неблагоприятным исходам, как отмечает Бабаян МЛ (2016) обуславливает необходимость улучшения методов диагностики и лечения больных с данными заболеваниями. При любой форме острых кишечных инфекций (ОКИ) наблюдаются признаки «кишечной интоксикации» с наличием локальных изменений, обусловленных поражением того или иного сегмента ЖКТ (гастрит, энтерит, колит, гастроэнтерит и т.д.) [114].

Согласно результатам большого количества клинико-эпидемиологических исследований, посвященных анализу особенностей амебиаза кишечника, на сегодняшний день отмечается тенденция к увеличению частоты данного заболевания, что обуславливает повышенный интерес среди специалистов в области эпидемиологии и инфекционных заболеваний. В ряде случаев течение заболевания может иметь выраженный характер с развитием тяжёлых осложнений. Общее количество людей, заболевших в течение года по всему миру кишечным амебиазом достигает 50 млн. Это заболевание может встречаться и среди взрослых людей и среди детей. Согласно данным экспертов ВОЗ, число случаев с летальным исходом при данном заболевании достигает 100 тысяч, что

составляет 0,2% от общего числа выявленных случаев, уступая, таким образом, в общей структуре всех паразитарных патологий, только малярии.

Полноценные исследования относительно кишечного амёбиоза в Республике Таджикистан выполнялись почти полвека назад, с участием профессора Д.М. Хашимова. На сегодняшний день, по-прежнему, не до конца решёнными, остаются ряд вопросов относительно особенностей эпидемиологии, клинического течения, диагностики и терапии данного заболевания. Стоит отметить, что актуальность проблемы данного заболевания для нашей республики обусловлена тем, что на сегодняшний день амёбиоз кишечника чаще стал выявляться и среди жителей г. Душанбе. Это проблема связана, качеством потребляемой питьевой воды, что оставляет желать лучшего из-за выявления в ней не только сапрофитных микроорганизмов, в виде трех-четырёхкратного превышения в воде содержания кишечной палочки и энтерококков, что указывает на фекальную загрязненность водоисточников, расположенных в верхних участках районов Варзоба и Ромита РТ.

Согласно статистическим данным, общее число случаев острой диареи по всему миру, согласно статистическим данным, колеблется от 1,7 до 2,7 млрд. Так, частота случаев встречаемости острой диареи среди всех поступивших в стационары США взрослых людей, достигает 1,5%. Согласно данным Роспотребнадзора, частота случаев выявления острой диареи при ОКИ среди жителей России в 2016 году составляло 800 тысяч, при этом в том же году летальность от диарейных патологий составляла 1,4 млн. случаев.

Общее количество больных с ОКИ в Республике Узбекистан в 1991 составляло 126000 на 100000 населения, в 2000 году этот показатель составлял 181100, на 100000 населения причём в 2010 году отмечалось его снижение до

118200, а в 2017 году вновь отмечалось его увеличение до 137700 на 100000 населения. [24,34,36,44,45,55,123].

Острые и кишечные инфекции представляют серьёзную медико-социальную проблему и становятся одной из ведущих причин обращений за медицинской помощью в любом возрасте. Несмотря на большой прогресс в изучении ОКИ, достигнутый за последние десятилетия, существует множество нерешённых проблем. В связи с улучшением этиологической расшифровки диареи, с открытием новых возбудителей особую актуальность имеют так называемые «микс-инфекции» или «смешанные инфекции». По данным литературы частота выявления смешанных форм ОКИ, колеблется от 7,3 до 40% [7,11,21].

Особый интерес представляют смешанные инфекции, когда два и более возбудителя поражают желудочно-кишечный тракт, в виде сочетанных инфекций, развивающиеся при одновременном инфицировании различными кишечными патогенными микроорганизмами [1,2,3,4,6,46,151].

Восприимчивость населения к острым кишечным инфекциям достаточно высокая [8,10].

Терапия кишечных инфекций, как справедливо отметил Алёхин (2016), по-прежнему, относится к числу актуальных проблем для системы здравоохранения. На сегодняшний день наблюдается тенденция к изменению спектра возбудителей инфекционных патологий, рост числа штаммов бактерий, устойчивых к антибактериальным препаратам на фоне увеличения числа случаев встречаемости грибковой инфекции. В то же время отдельную проблему в лечении данных патологий представляет неправильный выбор антибактериальных средств и их дозировок, не соблюдение схемы терапии и ранее прерывание лечения [17].

Борьба с инфекционными болезнями человека, в частности с возбудителями ОКИ бактериальной и паразитарной природы - это в первую очередь постоянный поиск эффективных этиотропных средств. В двадцатом веке отчетливо просматривалась смена эпохи активного внедрения в практику терапии ОКИ химиопрепаратов на основании доминирования антибиотиков [10,19, 46, 136,151].

Важной причиной диарейных заболеваний с поражением толстого кишечника является чужеродные бактерия и простейшие.

Вопросы лечения острых кишечных инфекций волнуют врачей всего мира, стремящихся облегчить состояние таких больных, и вернуть их к здоровому образу жизни, а помощниками при этом служат антибиотики. [2,8,21,56].

В настоящее время идёт активная разработка и изучение препаратов, являющихся носителями этиотропного лекарственного средства к конкретному патологическому очагу, что может повысить эффективность лечение основных препаратов. Разнородность патологического действия и клинической картины при амёбиазе в разных географических регионах, присутствие штаммов, резистентных к установленным схемам химиотерапии с использованием метранидазола требуют изменений (варьирования) способов лечения [36,66]. В связи с этим актуальным считается поиск новых наиболее эффективных методов терапии больных с ОКИ, обеспечивающих высокую этиотропную активность наряду с минимальным риском побочных эффектов. Некоторыми авторами были исследованы антибактериальные свойства пектина, который представляли собой пищевой продукт, применяемый в пищевой промышленности в качестве нивелирующего вещества [30,34,42]. В составе пищевого продукта входили высокометилованные пектины, образующие растворимые комплексы со многими белками и создающие потенциальную полимерную систему для инкапсулирования лекарственных веществ в эмульсионной среде [14,55,81].

Пектин служит одной из лучших пищевых добавок. Его используют в кулинарном производстве, а именно при производстве джемов фруктовых соков, масложировых, молочных и других продуктов и составляют семейство гетерополисахаридов, которые в основном обнаруживаются в первичных клеточных стенках наземных растений. Гетерогенность пектина наблюдается среди растений, тканей и даже внутри одной клетки.

Пектин состоит из полимеров, богатых D-галактуроновой кислотой (GalA) и содержит значительное количество L-рамнозы (Rha), D-арабинозы (Ara) и D-галактозы (Gal), а также 13 различных моносахаридов и вместе с ними Vincken et al., 2003; Maxwell et al., 2012. [37,40,66,93].

Пектин высоко ценится как функциональный пищевой ингредиент и находит широкое применение в фармацевтике. Повсеместно присутствуя во фруктах и овощах, пектин способствует текстурному качеству продуктов, изготовленных из них (Wicker et al., 2014). Более глубокая, успешная разработка очередных способов получения пектина, ведущих к высококачественному очищению, тесно связана с наличием или отсутствием токсичности этого продукта для человека [40,42,85,86].

Пектин влияет на процесс межклеточного взаимодействия при инфекциях бактериальной природы. Проникновение и кумуляция возбудителей кишечных инфекций в кишечной эпителиальной ткани обеспечивается лиганд-рецепторной связью. В молекуле пектина содержатся остатки D-галактозы, маннозы и других углеводов, которые оказывают воздействие на расположенные в эпителии кишечника рецепторы к возбудителям кишечных инфекций. Таким образом, макромолекула пектина с имеющимися в его составе углеводными остатками становится прямым конкурентом для расположенных в кишечном эпителии рецепторов. Взаимодействие между бактериальным лигандом и

содержащимися в составе пектина углеводными остатками приводит к блокаде этих лиганд, в результате чего бактерии не могут прикрепиться к кишечной стенке, обеспечивая, таким образом, прерывание инфекционного процесса [11 13].

Пектины представляют собой сложные углеводы, не подвергающиеся всасыванию в верхних участках кишечного тракта, не оказывают бактерицидного влияния на нормальную микробиоту кишечника - бифидумбактерии и лактобактерии. Антибактериальная и противовоспалительная активность пектинов проявляется во время их гидролиза и связана с выработкой полезными бактериями органических жирных кислот с короткой длиной цепью. При этом они размножаются и синтезируют полезные субстанции (витамины, аминокислоты и др.), подавляют рост патогенной флоры [57,85,86,115].

Под руководством ВОЗ ранее проводилась проверка безвредности пектина, и при этом никакой токсичности не было обнаружено. Поэтому, это вопрос ещё требует своего решения и досконального исследования.

В международной номенклатуре пищевых добавок пектин значится под индексом Е440 [16]. В России как съедобный продукт пектин принимают с 1979 года, что было подтверждено допустимым специальным документом, подписанным Главным санитарным врачом СССР.

По данным Николаева И.В. и соавторов (2020), которые проводили исследования по ОКЗ в инфекционной больнице г. Казани в Российской Федерации в 2018 г. число заболевших ОКИ составило 816 тыс. (551,71 на 100 тыс. населения). В 2019 г. было зарегистрировано 796 074 случая ОКИ, в т.ч. 247 636 случаев ОКИ с установленной этиологией заболевания, среди которых 167 827 случаев (67,7%) имели вирусную этиологию (ротавирус, норовирус) [151].

В этиологической структуре инфекционной диареи на современном этапе доминируют энтеропатогенные вирусы (норовирусы, ротавирусы, аденовирусы и

др.) [3]. Бактериальную этиологию имеют до 20% случаев инфекционной диареи у взрослых с доминированием среди возбудителей сальмонелл, шигелл, кампилобактерий, энтероадгезивных, энтерогеморрагических и энтеропатогенных эшерихий, причём бактериальная этиология выявлена у 259 (12%) пациентов, госпитализированных в стационар с симптомами ОКИ (n = 2159) в 2017 г. Среди бактериальных ОКИ доминировал сальмонеллез - 189 (73%), реже диагностировался шигеллез - 52 (20,1%), кампилобактериоз - 7 (2,7%), энтеропатогенный эшерихиоз - 5 (1,9%) клостридиоз (*C. difficile*) - 6 (2,3%) [16,22,32,34].

Многие энтеропатогены (*V. cholerae*, энтеротоксигенные *E. coli*, ротавирус, *Staphylococcus aureus*, *Cryptosporidium parvum*, *Clostridium perfringens*) выделяют энтеротоксины, которые стимулируют повышенную секрецию жидкости в просвет кишечника, не вызывая при этом острого воспаления слизистой оболочки. [38,43,64].

По данным Николаева И.В., и соавторов 2020 года при исследовании 40 пациентов с диагнозом ОКИ отмечено, что у взрослых пациентов с гастроэнтеритом и среднетяжелой формой ОКИ невыясненной этиологии, получавших в составе базисной терапии в качестве сорбента БАД «Комплекс с пектином и жидкий уголь», длительность синдрома интоксикации была короче на 1,5 дня (на 31,3%), чем у пациентов, получавших активированный уголь ($4,8 \pm 0,24$ дня) ($p < 0,001$).

Длительность диареи у пациентов, получавших БАД биологический активные добавки - это вещества призванные восполнить нехватку тех или иных микроэлементов в организме «Комплекс с пектином и жидкий уголь», составила $2,7 \pm 0,2$ дня, что было короче на 0,5 дня (на 15,38%) в сравнении с пациентами, получавшими активированный уголь ($3,25 \pm 0,2$ дня) ($p < 0,05$).

Общая продолжительность кишечной инфекции у пациентов, получавших БАД «Комплекс с пектином жидкий уголь», сократилась на 28% ($3,6 \pm 0,16$ дней) по сравнению с контрольной группой ($5,0 \pm 0,17$ дней) ($p < 0,001$).

Переносимость БАД «Комплекс с пектином Жидкий уголь» у 90% пациентов была «отличной», у 10% пациентов - «хорошей». На фоне приема БАД «Комплекс с пектином жидкий уголь» не зарегистрированы побочные и аллергические реакции [11,31,40,69].

Результаты анализа клинических и лабораторных данных у пациентов, получавших «Комплекс с пектином Жидкий уголь», свидетельствуют о его высокой клинической эффективности в терапии ОКИ у взрослых.

По данным авторов [4,26], во всех случаях быстро обнаруживалось, что возбудители ОКИ довольно успешно адаптируются к бактериальным средствам, что значительно снижает их эффективность. Кроме того общеизвестно, интенсивная этиотропная терапия современными средствами сопровождается поражением нормального микробиоценоза кишечника.

Развивается состояние, известное в медицине как дисбактериоз кишечника которая характеризуется упорным течением и достаточно тяжёлыми проявлениями. Известны и изучены также и другие осложнения этиотропной терапии, типа против алергизации, угнетения иммунной системы и др. [11,17,20,137].

Острые кишечные инфекции, в том числе амебиаз кишечника, острая дизентерия, сальмонеллёз, были и остаются актуальной проблемой здравоохранения. Как известно, инфекции возбудителями которых являются анаэробные бактерии приводят к образованию в организме человека немало гнойно воспалительных заболеваний [45,61,85,130] протекающие тяжело, нередко с летальным исходом [31,32,86,125], что озадачивает выбор и назначение

лекарственных средств. Практикующие врачи для лечения анаэробной и смешанной инфекции используют метронидазол, флагил недостатком которых является малорастворимость в воде и ускоренная элиминация, из организма причем через каждые 6 - 8 часов их снова надо восполнять в организме из-за короткого периода полувыведения [43,49,150].

По данным ряда авторов [22,52,114] пектин, входящий в состав препарата, имеет высокую сорбционную активность. В норме, $\text{м}^2/\text{г}$, что в сравнении даже превышает данные показателей хорошо известных сорбентов полученных на основе смектита диоктаэдрического и полиметилсилоксана полигидрата. Пектин сорбирует в желудочно-кишечном тракте аллергены, токсины, тяжелые металлы и другие чужеродные вещества, а также токсичные продукты метаболизма (желчные кислоты, гистамин, билирубин и др.) и препятствуют их попаданию в системный кровоток. Исследования показали, что перорально принимаемый пектин снижает риск кишечной инфекции и диареи и способствует росту видов бактерий *Bifidobacteria spp.* и *Lactobacillus spp.* в толстом отделе кишечника.

Поэтому на сегодняшний день лечение больных с ОКИ имеет комплексный характер с включением препаратов, содержащих пребиотики, а также противодиарейных лекарственных средств [47,48,52].

Особую проблему в лечении кишечных инфекций создает увеличение числа случаев встречаемости штаммов бактерий в лекарственно-резистентных формах. Принимая во внимание функциональную незрелость организма у детей, а также наличие побочных эффектов при применении антибактериальных средств и химиопрепаратов, на сегодняшний день ведется поиск новых методов лечения данной категории больных с включением в схему терапии более «мягких», но при этом эффективных лекарственных средств, в том числе и пребиотиков.

В статейной публикации Э.Г. Потиевского с соавт., 2012 г. положительно говорится о применении пектина в терапевтических целях при острых кишечных инфекциях у детей раннего возраста. В период с 1998 по 2010 годы практиковали это лечебное дело независимо друг от друга целый ряд врачей. Были исследованы результаты лечения 2182 детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет, при котором было установлено, что 3% водный раствор пектина не оказывает неблагоприятного воздействия на организм и обладает противодиарейными, бактерицидными и детоксикационными свойствами [57,115].

Большое значение при острых кишечных инфекциях у детей имеет восстановление нормальной деятельности кишечника [38,78,87,156].

Длительность и исходы таких заболеваний зависят от своевременности и правильности борьбы с ними. На сегодняшний день изучаются вопросы возможности применения в лечении таких больных пребиотиков.

Смешанные кишечные инфекции в большинстве случаев регистрировались в летне-осенний период (51% - 92,7%) в виде спорадической заболеваемости. По данным эпидемиологического анамнеза большинство больных пили некипячёную воду, купались в реке, где случайно заглатывали воду. У 51 больного (92,7%) отмечена среднетяжёлая форма у 4 больных (7,3%) - тяжёлая форма болезни. У 2-х больных с диагнозом шигеллёз+амебиаз заболевание протекало на фоне язвенного колита и осложнилось кишечным кровотечением. У 2-х больных с диагнозом сальмонеллёз+амебиаз развился гиповолемический шок. Лечение больных с тяжёлой формой проводилось в отделении интенсивной терапии и реанимации [32,34,49,65].

Исход заболевания у всех больных был благополучным. Летальных исходов не было выявлено. Осложнение в виде кишечного кровотечения наблюдалось у 2 больных с шигеллёзом и амёбиазом, у которых заболевание

протекало на фоне неспецифического язвенного колита. После получения отрицательных результатов бактериологического исследования фекалий и нормализации копрограммы, больные были переведены для дальнейшего лечения в гастроэнтерологическое отделение.

Больные были выписаны из стационара после клинического выздоровления, при отрицательных результатах бактериологического исследования фекалий на шигеллы и отсутствии в копрограмме *Entamoeba histolytica*.

Проблему смешанных инфекций изучали и отечественные авторы. Так, Кветная А.С. (2017) исследовала особенности неспецифической устойчивости слизистой оболочки толстокишечной стенки у детей, которые перенесли сальмонеллёз в форме моно- и mixed-инфекции. Было установлено, что у 95,73% детей с сальмонеллёзом в сочетании с лямблиозом вне зависимости от их возраста, а также от серологического варианта возбудителей, в первые сутки течения заболевания на фоне отсутствия невысокого уровня содержания секреторного иммуноглобулина А (SIgA), был диагностирован кишечный дисбактериоз II–III степени с высоким уровнем колонизационной активности ($\text{КОЕ} \geq 5\text{--}6 \text{ lg/г}$) *Pseudomonas* spp. и *C. albicans*. Все полученные авторами результаты определили в дальнейшем тактику в выборе соответствующей терапии при смешанных кишечных инфекциях [12].

Как свидетельствует практика, опыт ряда учёных [37,70,84,134] – терапевтов, эффективность энтеросорбентов определяется их свойством притягивать и удерживать выводимые токсины, не давая их проникновению и всасыванию в тканевую поверхность. Энтеросорбит не должен приводить к выведению из организма необходимых для жизнедеятельности веществ. К этим и другим положительным ценным качествам относится и структура энтеросорбента,

которая должна оставаться устойчивой, не изменной во всех отделах пищеварительного тракта. Ко всем этим требованиям в достаточной мере подходят энтеросорбенты на основе пектина [27,72,113,148]. При применении внутрь пектин адсорбируется из кишечника и крови не даёт токсическим веществам проникать в другие ткани и органы, оказывая детоксикационное действие [24,62,174]. Создание на основе пектина лекарственных препаратов также улучшает функцию печени, почек и кишечника.

Пектин не приносит вреда слизистой оболочке желудка и кишечника, не проникает в клетки эпителия, быстро выводится из организма. Его безопасно употреблять ежедневно в течение нескольких месяцев [89, 101,116, 134]. В данное время широко практикуется и приветствуется применение адсорбентов для лечения гнойно – воспалительных и ожоговых ран. Бывает подчас и так, что традиционные с инфекциями при наличии ранения оправдывают себя. Так, например применение антибиотиков при огнестрельных ранениях во Вьетнаме после хирургической обработки не устраняло появление гнойной инфекции и отмечалась в 60% случаев наблюдений [55,149,154,156].

Подобную картину можно часто видеть при лечении больных с ожоговыми травмами, когда возбудители гнойно - септических процессов устойчивы к антибактериальным препаратам, и не поддаются уничтожению. Подбор антибиотиков требует поиска новых подходов к профилактике и лечению пациентов с инфекционными заболеваниями и их осложнениями [29,44,117,154].

На сегодняшний день, в комбинированном лечении больных с острыми кишечными заболеваниями применяются такие средства, как пшеничные отруби, пектин, метилцеллюлоза и микрокристаллическая целлюлоза. При этом наибольший интерес среди учёных вызывает пектин. Продуктами гидролиза пектина являются: галактуроновая кислота, галактоза, арабиноза, ксилоза, метанол

и уксусная кислота. Пектин содержится в составе фруктов и овощей [93,119,138].

С использованием пектина были созданы яблочный порошок и кондитерские изделия, которые могут применяться с лечебно-профилактической целью [28].

Пектин, добываемый из яблок, сахарной свеклы, лимона, апельсинов и их жома, используется в составе киселя, а также пшеничного хлеба. Кроме того, пектин используется в виде порошков, которые изготавливают из тыквы, капусты и моркови и также добавляют в состав соков, приготавливаемых из яблок, лимона, сливы, тыквы, груши, черноплодной рябины [41,53]. Применение пектина, добываемого из свеклы, позволяет укрепить общее состояние здоровья, снизить риск развития сердечно-сосудистых и кишечных патологий [7,12,115]. Согласно литературным данным [37,57,132], применение 5%-ого раствора пектина в виде лечебного препарата (Д-галактуроновая кислота) показало свою эффективность в борьбе с бактериями кишечного-инфекционного характера.

Известно, что так называемые «пищевые волокна» являются обязательным компонентом диеты человека сразу после рождения, так как в течение полугода ребёнок с грудным молоком матери получает всё необходимое для полноценного развития организма. Однако, при расстройствах данного процесса (деструкция) вследствие ряда патологий (ОКИ, дисбактериоз и др.) организм матери не может полностью обеспечить потребности детского организма, и требует дополнительного восполнения. Следует сказать, что нормативный уровень пищевых волокон необходимых для детского организма не выяснены и также требует своего решения [101].

Под термином «пищевые волокна» обычно понимается смесь трёх составляющих – пектин, целлюлоза и лигнин, при этом первый из них обладает

как сорбционными, так и антидиарейными бактерицидными свойствами, не приводят к раздражению кишечника в отличие от пищевых волокон. Эти ценные качества позволяют уменьшить разовую дозу препарата и сохранить его эффективность [64,90]. Опыт применения пектина открыл ранние неизвестные полезные свойства препарата - это антидиарейные, бактерицидные и антитоксические.

Об аналогичных результатах применения пектина у детей грудного возраста сообщают и другие авторы [33,59].

Мы разделяем мнение авторов в публикациях, которых утверждается включение пектина в комплексную терапию ОКИ и других заболеваний без добавочного применения антибиотиков. Следует заметить, мы не отвергаем применение антибиотиков и не выбрасываем их из списка лечебных препаратов, при ОКИ но всё же предпочтение отдаём пектину.

Поражение толстого кишечника чужеродными бактериями и кишечными паразитами является важной причиной диарейных заболеваний по всему миру. Слизистая поверхность желудочно-кишечного тракта является слабой преградой к инородным антигенам и микробным патогенам, проникающие в просвет кишечника [35,51,83]. Важным звеном защиты уязвимой поверхности ЖКТ является слизистая и иммунная система. Вопросы лечения острых кишечных инфекций волнуют многих учёных и врачей мира, и эта проблема продолжает требовать своего решения [73,75].

В другом случае авторы наблюдали за 338 детей, с подозрением на ОКИ. (в возрасте от 1 месяца до 3 лет), проживающих в г. Баку. Результаты исследования показали, что в этиологии развития данной патологии играли роль вирусы, при этом заболевание протекало как гастроэнтерит. В группах детей других возрастных категорий (от 6 мес. до 1 года и от 1 до 3 лет) в 72,7%

наблюдений заболевания имело смешанную этиологию (в большинстве случаев вирусно-вирусную) с превалированием ротавирусной инфекции [4].

Данные других исследователей показали, что при обследовании 65 больных с диагнозом «бактериальное пищевое отравление неуточненной этиологии» было выявлено, что в данной группе заболевших преимущественно наблюдалась смешанная этиология заболевания (83,9%). Было установлено что у большинства пациентов наблюдалось течение ротавирусной инфекции, смешанной ротавирусно-бактериальной инфекции, а также и ротавирусной инфекции, развившейся на фоне сопутствующей другой инфекционной и соматической патологии [10].

Среди населения Центральной Азии, острые кишечные инфекции являются серьёзной проблемой в области общественного здравоохранения. В последнее время одной из основных проблем общественного здравоохранения является увеличение числа устойчивых к антибиотикам бактерий, таких как мультирезистентная *Shigella*, *Salmonella*, *Echerishia coli*, *Entamoeba histolytica*, *Helicobacter Pylori* и др.[71,84,92,159].

По данным некоторых авторов анализ клинической картины смешанных кишечных инфекций и кишечных моноинфекций показывает, что клиническая картина микс-инфекций характеризуется преимущественно симптомами бактериальных инфекций (шигеллёза и сальмонеллёза). Причём, при смешанных инфекциях при сочетании кишечного сальмонеллёза и амёбиаза наблюдались симптомы интоксикации, и наиболее выраженные повышение температуры тела до высоких цифр (39- 39,5 С) при амёбиазе [8,15,17]. При сальмонеллёзе и амёбиазе выявлялся гастроэнтероколитический синдром, а при шигеллёзе и амёбиазе наряду с симптомами интоксикации был ярко выражен колитический синдром. Кроме того, при микс-инфекции отмечались более выраженные

изменения со стороны желудочно-кишечного тракта, так как у большинства больных наблюдались схваткообразные боли в животе, боли в области сигмовидной и слепой кишок, тенезмы. При смешанных кишечных инфекциях стул, у больных как правило был частым более 5 раз в сутки, содержал примесь слизи и крови. Нормализация стула при микс-инфекциях отмечалось более продолжительное время. Нормализация стула при шигиллёзе наступала в среднем через $6,2 \pm 2,1$ дней, при сальмонеллёзе – через $8,5 \pm 1,4$ дня, кишечном амёбиазе – через $9,8 \pm 1,3$ дня. При микс инфекции сальмонеллёзе+амебиазе кишечника нормализация стула наступала через 12,4 дня, при шигеллёзе и амёбиазе – через $11,7 \pm 1,0$ дня [16,22,72].

Лечение больных со смешанной кишечной инфекцией проведена комплексно и этиотропная терапия была направлена на бактериальную и протозойную микрофлору. По данным авторов [67,71] больные со смешанной кишечной инфекцией получали антибактериальные средства: Ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза/сут., Доксициклин по 100 мг 1 раз/сут. Для лечения амёбиаза использовали Метронидазол 0,75 - 4 раза/сут и другие производные нитроимидазола – Тинидазол, Орнидазол (Тиберал) в сочетании с Доксициклином. Курс антимикробной терапии составил 7-10 дней. Больным с язвенным колитом назначался Сульфосалазин. Инфузионная терапия было проведена полиионных растворов (Ацесоль, Трисоль, Хлосоль) проводилась с целью дезинтоксикации и коррекции водно-электролитного баланса. У 2 больных с микст инфекцией (сальмонеллёзом + амёбиазом), осложнённой гиповолемическим шоком, помимо полиионных растворов применялся Реополиглюкин, а также гормоном преднизолон коротким курсом. Кроме того, применялась пероральная регидратация (Цитроглюкоан Регидрон,). Кроме того, в лечение было включены витамины группы В, метилурацил (в свечах),

ферментные препараты (Мезим, Фестал и др), а также энтеросорбенты (Смекта, Полифепан, Энтеросгель, и эубиотики (Бифидумбактерин, Бификол), спазмолитики (Но-шпа, Дротаверин). Больным с язвенным колитом проводилось местное лечение с проведением лечебны клизм с раствором фурацилина, с маслом шиповника и облепихи. Больным с тяжёлой формой микст инфекций шигеллёз+амёбиаз с выраженным гемоколитом по показаниям проведено переливание эритроцитарной массы, и гемостатические препараты (Дицинон, Криопреципитат, препараты кальция), препараты железа. В единичных случаях, при снижении в крови общего белка и альбумина было назначено перелевание свежзамороженной плазмы и 20% раствора альбумина. А 3-м больным с амёбиазом проведен повторный курс противомикробной терапии в связи с обнаружением вегетативной формы гистолитической амёбы в фекалиях после проведенного лечения [49,65,72].

Наибольшие сложности возникают перед специалистами во время первичного обследования пациента до получения данных дополнительных методов исследования. Установление диагноза дизентерии также осложняется в случае наличия у больного сопутствующих патологий гастроинтестинальной системы.

На сегодняшний день имеется несколько классификаций и способов этиологической диагностики инфекционных патологий. Для диагностики дизентерии наиболее оптимальным считается клиническая классификация, [1,2,105] разработанная Б.В. Каральником, Н.М. Нуркиной, Б.К. Еркинбековой. [1,151].

К числу лабораторных диагностических методов исследования при дизентерии относятся бактериологические (определение возбудителей инфекции) и иммунологические методы исследования. Среди иммунологических методов

исследования выделяют *in vivo* (внутрикожная аллергическая проба с дизентерином - метод Цуверкалова) и *in vitro*. Последние по сравнению с пробой Цуверкалова имеют один большой плюс – при данных исследованиях в организм пациента не вводятся внешние антигены [4,8,10,46].

По мнению ряда учёных, наиболее оптимальным способом при исследовании шигеллезной инфекции считается бактериологический метод, при котором выделение в чистой культуре возбудителя инфекции и его идентификация осуществляется путем определения его морфо-биохимических и антигенных особенностей [7,11,21]. Согласно литературным данным, шигеллы в анализе кала у пациентов с клиникой острой дизентерией обнаруживаются в 30,8%-84,7% случаев, а иногда в 91,1% случаев [12,18]. Такая широкая вариабельность в показателях у разных исследователей обусловлена не только наличием определенных факторов, которые оказывают влияние на результаты бактериологического анализа, но и наличием обоснованности при установке диагноза «клиническая дизентерия» (либо при его исключении). К факторам, оказывающим влияние на результаты бактериологического анализа относятся: характер течения патологии, метод взятия материала для исследования и условия его доставки в лабораторию, качество используемых питательных сред, опыт и навыки медицинского работника, сроки поступления пациента в медицинское учреждение, использование противомикробных лекарственных средств до момента забора материала. Было установлено, что при любых формах дизентерии количество обнаруживаемых шигелл в испражнениях больного является наиболее высоким в первые сутки развития патологии, при этом уменьшение количества выделяемых возбудителей наблюдается с 6-х суток, достигая минимума к 10-м суткам течения патологии. По данным Т.А. Авдеевой, небольшая концентрация шигелл в испражнениях больного, а также заметное превалирование

непатогенных бактерий не позволяют выявить возбудителей дизентерии бактериологическими методами.

Чаще всего, диагностировать шигеллезную инфекцию по данным бактериологического исследования удается во время проведения данного анализа именно в первые сутки заболевания. Как правило, результаты бактериологического анализа являются положительными только в первые 3-е суток течения патологии у 45 – 49% пациентов, в течение 7 суток – у 75% [13,20] пациентов. По мнению Тиллет и Томас [115] сроки проведения бактериологического исследования у больных дизентерией является значимым фактором. И влияет на эффективность результатов исследования.

Как отмечает Т.А. Авдеева, [48,51] в первые сутки течения патологии наибольшее количество выделяемых возбудителей инфекции отмечается у больных с дизентерией Зонне. Несколько меньшее их количество выделяется при дизентерии Флекснера, а минимальное их количество наблюдается при дизентерии Флекснера VI. В более позднем периоде течения патологии наблюдается несколько иная картина: наибольшее количество выделяемых возбудителей инфекции отмечается у пациентов с дизентерией Флекснера, несколько меньше у больных с дизентерией Зонне и самое низкое их количество наблюдается при дизентерии Флекснера.

Таким образом, несмотря на то, что бактериологический метод диагностики шигеллезной инфекции относится к числу наиболее эффективных, он имеет ряд недостатков, указанных выше. Необходимо отметить на его недостаток для ранней диагностики заболевания, так как сроки получения результатов исследования составляют 3-4 суток. По этой причине для ранней диагностики заболевания наиболее предпочтительными считаются другие методы исследования. Еще одним методом диагностики дизентерийной инфекции

является реакция нарастания титра фага (РНФ), сущность которого заключается в том, что в случае наличия в исследуемом материале возбудителя инфекции при добавлении гомологичного фага происходит размножение последнего. Увеличение концентрации индикаторного фага свидетельствует о присутствии в исследуемом материале соответствующих бактерий [15,16]. Данный метод исследования показал свою высокую чувствительность. Так, при бактериологическом методе исследования необходимое минимальное количество шигелл в кале для их обнаружения составляет 125000 на 1 мл, а при РНФ это количество составляет от 3000 до 62000, что говорит о превосходстве второго метода диагностики.

1.2. Применение пектинов в медицине и фармации. Как свидетельствует статистика Госсанэпиднадзора, особенно на среднеазиатском континенте отмечается тенденция к количественному росту больных кишечным - амёбиазом сальмонелёзами, острой дизентерией, поражаемыми грязной необеззараженной водой, плохими несоответствующими санитарно-гигиеническими условиями, жизненным неряшеством. Поэтому предпринимаются усилия для поиска хороших альтернативных профилактических и лечебных средств для местного широкого применения [47].

Антибиотики традиционно продолжают выполнять свою лечебную функцию, считаясь безопасными и хорошо переносимыми. Однако, по ряду причин они дают побочные нежелательные вплоть до тяжёлых форм рецидивы. Побочные эффекты могут проявляться токсикологическими проявлениями, но могут включать аллергию в виде гиперчувствительности, и сопровождаются возникновением лихорадки, тошноты, аллергических реакций, достигая иногда до анафилактического шока [63]. Способность и воздействующая сила новых антибактериальных препаратов применяемых в лечении ОКИ недостаточно

изучены. Общим побочным явлением может быть диарея, причина которой являются патогенные бактерии, к примеру *Clostridium difficile* [74]. Появление такого рода бактерий, угнетающих здоровую кишечную флору, отмечено при лечении химиопрепаратами.

Употребление антибактериальных средств у больных женщин может привести к появлению, затем к разрастанию грибков рода *Candida* в вульвовагинальной области [68].

Побочный вред организму может воспроизвести групповое взаимодействие лекарственных средств. Так, введение хинолонового антибиотика с кортикостероидами [76] приводит к повреждению сухожилия.

В исследовании, опубликованном в Американском журнале *JAMA Internal Medicine*, с участием около 1500 взрослых пациентов, госпитализированных в больницу Джона Хопкинса США, были обнаружены побочные эффекты, в том числе желудочно-кишечные и почечные аномалии от антибиотиков причем в 20% случаев у пациентов наблюдалось одно или несколько побочных эффектов. Наиболее распространённые побочные эффекты были отмечены со стороны желудочно-кишечной системы (42%), почек (24%), а также органов кроветворения (15 %).

Кроме того, учёными было обнаружено, что изменения в микробиоте, могут привести к слабости организма и нейропсихическим расстройствам [13,22]. Таким образом, было доказано, что антибиотики не следует назначать во всех случаях [77]. Данные исследования ещё раз доказывают, что лечение антибиотиками с одной стороны, убивает вредные бактерии, с другой стороны может также подавлять жизненно важные бактерии для функционирования желудочно-кишечного тракта.

Приобретенная антибиотиковая резистентность возникает спонтанно вследствие мутаций и под воздействием антибиотика (или других индукторов мутаций) и закрепляется в популяции [58,82,128]. Поэтому одной из главных задач в лечении желудочно - кишечных инфекционных заболеваний на наш взгляд, должна выступать защита этой единственной уникальной в своём роде, системы от различных антигенов [60,88,128,152].

В 2017 году мировой фармацевтический рынок оценивался в 1,10 триллионов долларов США с постоянным темпом роста, превышающим 6% в год с 2010 года. К 2021 году ожидается рост мировой фармацевтической стоимости до 1.22 триллионов долларов, а глобальный рынок антимикробной терапии в 2017 году составил 29 млрд. долларов США [91]. В силу выше приведённых причин (побочные эффекты и резистентности антибиотиков) многие фармацевтические компании разрабатывают новые формы лекарств в виде микрокапсул, гелей и других, менее опасных и более биосовместимых форм [59,95,99]. В последнее время разработка и получение лекарственных средств с контролируемой направленностью идет ускоренными темпами. Исходя из этого, методы лечения больных с ОКИ на сегодняшний день подвергаются пересмотру [107].

Необходимо отметить, что при лечении кишечных патологий чаще стали применяться пребиотики в виде пектинов. Клинический анализ, проведенный многими авторами [112,121] показал, что у маленьких пациентов, которые получали пектины заметно улучшалось общее состояние здоровья, особенно пищеварение. Педиатры пришли к мнению, что пектин (3% водный раствор) не оказывает неблагоприятного влияния на организм, а напротив, воздействует благоприятно, результативно и может применяться даже у детей первого месяца жизни. Применение пектина при борьбе [69,94] с ОКИ и другими патологиями

гастроинтестинальной системы позволяет не использовать антибиотики, за исключением тяжёлых форм заболевания.

Пектины используются при приготовлении ряда лекарственных средств [9,124]. Экспериментальным путем было установлено, что при использовании пектина сокращаются сроки лечения заболевания либо наблюдается снижение побочных эффектов от применяемых лекарственных препаратов. Было установлено потенцирующее и детоксическое влияние пектинов при их использовании в сочетании с антибиотиками пенициллинового ряда, тетрациклинами и неомицином [103,111]. Однако, проведенные *in vitro* исследования, в которых изучались результаты взаимовлияния 4% раствора пектина с бензилпенициллином, показали, что активность бензилпенициллина уменьшалась спустя сутки после наблюдения [102]. Результаты другого исследования, в котором изучались результаты взаимовлияния активности бензилпенициллина с физиологическим раствором и с 4% раствором пектина, у которых рН был сопоставимым, показали, что более длительное сохранение активности антибиотика наблюдалось при его взаимодействии с пектинами [97,104,175]. Таким образом, можно предположить, что пектин препятствует инактивированию антибиотика в условиях кислой среды. По нашему мнению, целесообразным считается проведение более глубоких исследований в отношении оценки взаимовлияния пектинов и антибиотиков [126,136].

Пектины также могут оказывать усиливающее влияние на активность противотуберкулезных средств [183]. Так, в ходе изучения результатов взаимного влияния гидрохлорида пектина с никотинил-хлоридом было разработано комбинированное средство от туберкулеза с депо-эффектом [98].

Растительные пребиотики (в частности, пектиновые полисахариды), действуют комплексно, стимулируя иммунную систему организма путём защиты микрофлоры кишечника [96,109,148].

Кроме того, пребиотики обладают антиоксидантными свойствами и способностью выводить токсические вещества и продукты метаболизма. Существуют значительные преимущества в использовании биополимеров для доставки лекарств вместо синтетических полимеров.

Природные продукты могут принести наибольшую пользу, так как их производство не требует дорогостоящих и сложных технологий. Успешное создание доставки лекарств зависит не только от интеллектуального дизайна матрикса носителя, но и от точного априорного математического моделирования профилей высвобождения лекарств из них [108,120].

В Институте химии АН РТ ведётся активная разработка и изучение систем доставки лекарства (СДЛ) на основе биополимеров для доставки лекарственных веществ (ЛВ), имеющих низкую биодоступность и побочное действие [80,100]. Доставка антибактериальных средств, включённых в СДЛ к конкретному патологическому очагу может повысить эффективность действия основных химиопрепаратов лечения [106,133,173].

В настоящее время идёт активная разработка и изучение препаратов, являющихся носителями этиотропного лекарственного средства к конкретному патологическому очагу, от чего зависит эффективность действия основных препаратов лечения.

Ранее метод капиллярный зонный электрофорез нами были применен при изучении эффективности антибиотик-пектинового комплекса (АПК) в лечении больных с острой дизентерией [8]. В данной работе мы

обсуждаем аналитические подходы к определению концентрации ципрофлоксацина в биологических жидкостях, крови и кале данным методом.

К таковым относятся высокометирированные пектины. При использовании пектина в комбинации с ацетилсалициловой кислотой заметно уменьшается раздражающее влияние кислоты на слизистую желудка и кишечника [110]. Присутствие пектина в препарате "Бутакевтин» позволяет уменьшить канцерогенное влияние бутадиона на ткани кишечника, не снижая терапевтического эффекта [131]. В лечении больных с ревматизмом используется лекарственное средство глюкомин, в составе которого содержатся нестероидные противовоспалительные средства в комбинации с пектином, благодаря чему ацетилсалициловая кислота не оказывает токсичного воздействия на слизистую желудка и происходит потенцированно действие глюкомина [129].

В таких средствах, как "Фластапиол", "Фластахол", "Флавоглюцид" содержатся флавоноиды в комбинации с пектинами, что позволяет повысить их детоксикационное влияние при печеночных патологиях [55,139]. Растворы пектинов начали использовать в виде заменителей еще в 20-е годы прошлого столетия [141]. Однако, при использовании пектина с несоответствующей молекулярной массой отмечалось его скопление в различных тканях организма [146], в результате чего интерес к данному препарату снизился. Несколько позднее другие ученые [142] при экспериментах на животных исключили возможность кумуляции пектина в различных органах и оказывания их токсического влияния при длительном его использовании. В лечебной практике стали применяться 0,5-1% раствор пектина, у которого вязкость и коллоидно-осмотическое давление были сопоставимыми с таковыми в плазме крови человека.

Некоторые специалисты полагают, что яблочный и свекловичный пектины являются более предпочтительными, чем пектин из подсолнечника в виду большей токсичности у последнего. Было установлено, что наилучшие свойства гемостаза имеются у лекарственных средств с содержанием пектина, степень этерификации это реакция образования сложных эфиров при взаимодействии кислот и спиртов которого составляет 65-70% [147].

При исследованиях спортсменов, потребляющих в больших количествах цитрусовый пектин, было установлено снижение основных показателей красной крови, а также снижение показателей, которые характеризуют экономичность энергоснабжения мышечной ткани [50].

В ходе проведения экспериментального исследования, при котором в пище спортсменов вместо крахмала использовался низкопроцентый пектин, наблюдалось ухудшение процессов переваривания и абсорбции протеина, а при более высоком содержании (5%) пектин способствовал адсорбции цианокобаламина (витамин В12) [144,149]. По всей видимости, это и обуславливает уменьшение скорости восстановления у спортсменов.

Ряд исследователей отмечают, что у детей грудного возраста, в питании которых присутствовал пищевой хлопковый пектин, наблюдались достаточно хорошие параметры физического развития и состояния кроветворения [168].

Перспективным направлением считается включение пектинов в схемы лечения а также профилактики многих заболеваний человека. Так, пектины используются при интоксикации организма солями тяжёлых металлов, а также при радиационном поражении, что является наиболее актуальным на сегодняшний день в виду интенсивного загрязнения окружающей среды различного рода токсичными и радиоактивными веществами. Нередко

наблюдаются случаи промышленных отравлений у людей, которые обусловлены выбросами отходов химической продукции [167,171].

Таким образом, возникает необходимость улучшения мер по их профилактике путем разработки новых более эффективных противотоксичных средств с пролонгированным действием. По этой причине в настоящее время все чаще стали применяться такие нетоксичные вещества, как пектин, отруби, лигнин и т.д. В связи с этим большую актуальность приобретают вопросы по изучению взаимодействия пектинов с различными лекарственными веществами с определением наиболее оптимального уровня их содержания в препаратах.

В послеоперационном лечении кишечной непроходимости заметную лечебную пользу имеет модифицированный пектин, что подтверждено оценкой биоптатов слизистыми тканями желудка, тощей и сигмовидной кишок. Морфологически это выражается в хронизации воспалительного процесса без проявлений обострения. Восстановление морфологической структуры слизистой оболочки тонкой кишки на 7-е сутки при обычном лечении отмечено у 50% больных, а с применением модифицированного пектин содержащего препарата - у 80% больных.

Ципрофлоксацин (ЦФ) относится к фторхинолоновым антибиотикам, доступен в обычных лекарственных формах для перорального применения и является антибиотиком широкого спектра действия для лечения множества бактериальных инфекций, в том числе инфекции мочевыводящих путей, органов дыхания, инфекций желудочно-кишечного тракта, а также инфекций кожного покрова и костей [181]. Растворимость ЦФ в воде сильно зависит от pH среды и в основном всасывается в проксимальном отделе ЖКТ. При клинических исследованиях ЦФ необходимо учитывать фармакокинетические процессы (абсорбция, распределение, метаболизм и выведение), которые могут меняться в

связи с патофизиологическими изменениями организма, требующими рациональной коррекции дозы антибиотиков. В связи с высокой востребованностью ЦФ определение его концентрации в плазме *in vivo* является ценным фармакологическим инструментом в оптимизации лекарственной схемы. В литературе описаны методы определения ЦФ методами спектрофотометрии [157], высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) в сочетании с ультрафиолетовым [168] и флюориметрическим [161] детектором. В последнее время для определения ЦФ в плазме крови человека были опубликованы методы жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (ЖХ-МС) [170].

Тем не менее, большинство из этих методов имеет различные недостатки. Хотя ЖХ-МС имеет большую селективность и чувствительность, чем другие методы и данный метод требует относительно дорогой аппаратуры, высококвалифицированного технического опыта и недоступен для большинства лабораторий. Более того, эти методы требуют длительной, трудоёмкой и кропотливой подготовки, процедур очистки пробы, в том числе с использованием дорогостоящих картриджей твердофазной экстракции [140].

К достоинствам Высокоэффективного капиллярного электрофореза также относятся: реально имеющаяся возможность определения минимального количества вещества за довольно короткий период времени, низкий расход используемых реактивов, небольшой объём пробы, а также качественное использование капилляра при применении водных буферов. Помимо этого, при ВЭКЭ нет необходимости в использовании помп высокого давления, которые используются при хроматографических исследованиях, а расходы высокочистых растворителей являются очень низкими. Ввиду того, что в капилляре не содержится твёрдый сорбент, это делает его более долговечным, не подвергающимся «старению», а также химической и физической деструкции

[145]. Юсупов Ш.Р. с соавторами (2021) изучили результаты лечения 207 пациентов с острыми кишечными заболеваниями, среди которых у 50(%) больных был диагностирован сальмонеллёз, у 56(%) - установлена острая дизентерия, а у остальных 81(%) отмечались острые кишечные заболевания неясной этиологии. Авторы в комплексной терапии больных с ОКЗ четырехкратно в сутки использовали яблочный пектин в форме 5% раствора до момента полной ликвидации клинических признаков заболевания в результате терапии пришли к заключению, что использование пектина в схеме терапии у больных с легкой или среднетяжелой формами острых кишечных инфекций различной этиологии не уступает по своей эффективности традиционным антибактериальным препаратам, а в ряде случаев даже и превышает. Противопоказания к использованию пектина не имелись. В виду простоты в изготовлении, легкой доступности, низкой себестоимости препарата, а также возможности широкого применения в практической деятельности, пектин может являться эффективным средством при лечении больных с острыми кишечными инфекциями лёгкой и среднетяжёлой степени.

Таким образом, учитывая вышесказанное, пектин, представляющий собой водоростворимое гелеобразующее волокно, может быть с успехом использован в терапии больных с острыми кишечными заболеваниями, особенно при различных диареях. Пребиотики на сегодняшний день пересматривается тактика лечения больных с ОКИ, при этом в схему комплексного лечения нередко стали включать достаточно эффективные популальные пребиотики. А также назначение антибактериальных средств, включенных в СДЛ к конкретному патологическому очагу может повысить эффективность действия основных препаратов лечения.

Глава 2.

Материал и методы исследования

2.1. Общая характеристика клинического материала

Нами были исследованы 105 больных амёбиазом кишечника и острой дизентерией, которые были госпитализированы в Городскую клиническую инфекционную больницу г. Душанбе. Среди них мужчин было 58, женщин - 47. Возраст наблюдаемых пациентов варьировал от 18 до 65 лет. Общее число больных с амёбиазом кишечника было 53 человека, из них 29 мужчин (54,7%) и 24 женщины (45,3%). Городские жители составили 21 (39,7%) и сельские 32 (60,3%). Пол и возраст больных с амёбиазом кишечника показан в таблице 2.1.

Таблица 2.1. – Половозрастные характеристики пациентов с амёбиазом кишечника (n=53)

Пол больных	Возраст больных (лет)					
	18-20	21-30	31-40	41-50	51-65	Всего
Мужчины	10	7	9	1	2	29
Женщины	1	6	5	3	8	24
Всего:	11	13	14	4	10	53
%	20,8	24,4	26,5	9,5	18,8	100%

В группу вошли 52 больных с острой дизентерией, из них 29 (55,7%) мужчин и 23 (44,3%) женщины. Городские жители составили 20 (38,4%) и сельские 32 (61,6%) человека. Пол и возраст больных с острой дизентерией показан в таблице 2.2.

Таблица 2.2. - Половозрастные характеристики пациентов с острой дизентерией (n=52)

Пол больных	Возраст больных (лет)					
	18-20	21-30	31-40	41-50	51-60	Всего
Мужчины	8	9	1	3	8	29
Женщины	2	7	9	4	1	23
Всего:	10	16	10	7	9	52
%:	19,2	30,7	19,2	13,6	17,3	100%

2.2. Методы исследования

2.2.1. Паразитологические методы исследования кала

Паразитологические методы исследования являются ведущими в диагностике амёбиаза кишечника. Нахождение гистологических форм амёб (*Entamoeba histolytica*) осуществлялось исследованием нативного неокрашенного мазка испражнений и свежего мазка, окрашенного раствором Люголя и железным гематоглином по Гейденгайну.

Микроскопическое исследование кала проводили в тёплом виде. Кал собирали в чистую сухую посуду без примеси воды, мочи и дезинфицирующих веществ. На стекло наносили каплю физиологического раствора, с растворённой каплей кала. Из слизи и гноя готовили препарат отдельно.

Для точного исследования было подготовлено не менее 4-5 препаратов. После выделения фекалий через 15-20 минут приступали к исследованию. Кровянисто-слизистые фекалии изучали без добавления физиологического раствора, в более густые испражнения добавляли 0,9 % физиологический раствор.

Диагноз во всех случаях определяли по выявлению гистологической амёбы.

Микроскопическое исследование кала. Для проведения данного исследования приготавливается каловая эмульсия. Небольшое количество испражнений помещают в ступку, куда затем наливают немного дистиллированной воды либо 0,9% раствор хлорида натрия. Образовавшуюся смесь размешивают и затем по каплям наносят на приготовленные предметные стекла для изготовления четырёх препаратов. Первый препарат нативый, с помощью которого можно выявить патологические компоненты, яйца паразитов. Во втором препарате содержится раствор Люголя с целью определения крахмала и йодофильных бактерий. В третьем препарате содержится раствор судана с целью идентификации капель нейтрального жира. И наконец, в четвертом препарате содержится раствор метиленового синего (в концентрации 5 г/л) с целью определения капель как нейтрального жира, так и жирных кислот. После нанесения соответствующих красителей на предметные стекла с материалом, на них устанавливают покровные стекла, после чего проводится микроскопическое исследование.

Реактивы:

1. С содержанием люголя: в мерную колбу объемом 50 мл добавляют йодида калия в объеме 2 г, доливают туда дистиллированную воду в объеме 10 мл, а также кристаллический йод в объеме 1 гр, после чего добавляют воду до уровня метки.

2. С содержанием раствора судана: в колбу объемом 100 мл добавляют судан в объеме 2 гр, затем доливают 96% этиловый спирт в объеме 1 мл, а также ледяную уксусную кислоту в объеме 90 мл. В результате образуется реактив, имеющий ярко оранжевую окраску.

3. С содержанием раствора метиленового синего (в концентрации 5г/л): в дистиллированную воду объемом 100 мл добавляют метиленовый синий в объеме 0.5 г.

4. С содержанием раствора уксусной кислоты (в концентрации 300 г/л).

На первом этапе микроскопическое исследование проводится при небольшом увеличении (увеличение окуляра 7-10, раз увеличение объектива - 8). При наличии слизи, она визуализируется в форме светлых комочков тяжей, которые имеют размытые контуры, определяются элементы перевариваемой и неперевариваемой клетчатки, наличие крахмала, мышечных волокон, а также можно обнаружить яйца глистов. При более значительном увеличении (увеличение окуляра 7-10, раз увеличение объектива – 40 раз), можно определить переваренные мышечные волокна, наличие крахмала внутри клеток, определяются нейтральные жиры либо жирные кислоты, а также можно обнаружить наличие цилиндрического эпителия, лейкоцитарных и эритроцитарных клеток.

В случае наличия патологии, в кале можно обнаружить остатки пищевых продуктов, которые имеют животное происхождение; определяются наличие мышечных волокон, соединительнотканых клеток, жиров и жирных кислот, различные компоненты растительной пищи, а также элементы слизистой оболочке стенки кишечника.

Взятие крови на определении общий анализ при работе ручными методами.

Забор крови наиболее удобно выполнять за столом со стеклянным либо пластиковым покрытием. Для забора крови используются: стерильный ватный либо марлевый шарик, 70% спирт, скарификатор для прокола кожи и сосуда, капилляр Панченкова. Для проведения исследования используются предметные стекла, цитрат натрия, штатив с заранее установленными на нем сосуды с реагентами для определения уровня содержания гемоглобина, лейкоцитарных,

тромбоцитарных и эритроцитарных клеток, (при определениях в камере) и др. Во время взятия крови лаборант использует защитные очки, надевает маску и фартук, а также надевает и резиновые перчатки.

Кровь получают путем прокола 4 пальца левой руки пациентом слева от срединной линии на некотором расстоянии от ногтя.

Для исследования используется цельная кровь, либо кровь с добавлением для стабилизации 5% цитрата натрия.

А. Забор цельной крови для проведения общего анализа

В стерильную пипетку Панченкова, которую предварительно промывают 5% цитратом натрия, набирают данный раствор до отмеченного уровня «Р» (50 мм) и выливают его в стерильную пробирку. На безымянном пальце пациента производится прокол, и с использованием той же пипетки дважды проводят забор крови до отмеченного уровня «К» (0 мм), и после выливают в пробирку с цитратом натрия. Полученную смесь хорошенько размешивают. Далее с использованием той же пипетки еще раз проводят забор крови до уровня «К» либо выше, которую добавляют на стекло с луночкой. После этого пипетку оставляют в пробирке с цитратной кровью.

Сразу же после взятия крови, которую добавляли на стекло с луночкой, проводят ее исследование на содержание в ней количества гемоглобина, эритроцитарных и лейкоцитарных клеток.

2.2.2. Бактериологический метод исследования кала

Основным методом диагностики дизентерийных заболеваний является бактериологическое исследование испражнений с целью обнаружения возбудителя. Серологические методы применяются редко ввиду позднего появления антител, непостоянства их обнаружения у больного, быстрого

исчезновения при некоторых формах болезни, а также серологической неоднородности бактерий группы Флекснера.

Бактериологическое исследование испражнений. Исследование испражнений дизентерийного больного с целью выделения чистой культуры возбудителя встречается затруднения ввиду нестойчивости дизентерийных бактерий во внешней среде. Успешный результат более обеспечен при раннем исследовании в первые дни болезни, когда микробы легче обнаруживаются при исследовании свежих, только что выделенных испражнений. Лучше всего проводить посев у постели больного: если это невозможно, испражнения до исследования помещают в консервирующую жидкость (30% глицерина + 70% физиологического раствора)

Первый день. Посев на бактоагар Ж. Плоскирева и на среду Левина: испражнения выливают в стерильную чашку Петри, выбирают из них слизистогнойные комочки, прополаскивают его в другой чашке со стерильным физиологическим раствором, переносят на чашку с указанными средами и растирают стеклянным шпателем, которые затем производят на второй и третьей чашке с той же средой. Чашки с посевом ставят в термостат на сутки.

Второй день. Обнаруживается небольшое количество колоний *E. coli* (при частой дефекации их в испражнениях мало) и бесцветные колонии, которые подвергают исследованию. В окрашенных мазках обнаруживают грамотрицательные бактерии. При микроскопировании кала в живом состоянии устанавливается неподвижность бактерий, что является отличительным признаком от тифо – паратифозных микробов. Проводят посев исследуемых колоний на косой агар и на среды Гисса с глюкозой, лактозой и маннитом или на среду Ресселя.

Третий день. Учитывают биохимические свойства микробов на средах с углеводами, в окрашенных по Граму мазках проверяют чистоту культуры и ставят

реакцию агглютинации выделенной культуры и ставят реакцию агглютинации выделенной культуры со специфическими дизентерийными сыворотками основных видов; Григорьева-Шига, Штуцера - Шмитца, Флекснера - Зонне, Ньюкастел подвид. Так как реакция идет с соматическим антигеном (тонкозернистая), пробирки помещают в термостат при 37, °C на 2 часа, затем в течение 18-20 часов держат при комнатной температуре. Видовые дизентерийные агглютинирующие сыворотки готовят как неадсорбированные. Кроме того, для бактерий Флекснера применяют типовые (a ,b, c, d, e, f) адсорбированные сыворотки.

Положительный ответ дают через 72 часа на основании совокупности биохимических признаков и главное положительной реакции агглютинации с одной из сывороток.

Если выделенная культура нетипична по биохимическим свойствам и агглютинабельности, производят дополнительное исследование с поливалентным дизентерийным бактериофагом, что при наличии лизиса позволяет установить природу возбудителя.

Микробиологическая диагностика шигеллёзов. Химус засеивался в пробирку с селективной средой. Одновременно проведен посев на две чашки с плотной средой на среду Левина или Эндо и среду Плоскирева.

Из-за наличия в среде Плоскирева солей желчных кислот и бриллиантового зелёного на ней плохо растут грамположительные микробы и кишечные палочки, а также подавляется развитие бактериофага, поэтому в такие среды необходимо вносить большое количество испражнений. Посевы инкубировались в термостате при 37°C в течение суток. На 2-ой день были изучены появившиеся колонии, которые были отсеяны на среду Ресселя. Дальнейший ход исследования аналогичен предыдущим посевам на этих средах.

Основной метод диагностики бактериологический. Материалом для исследования служат испражнения, причем для посева отбираются гнойно-слизисто-кровяные образования из средней порции кала, которое при диагностике заболевания непосредственно высевается на лактосодержащие дифференциально-диагностические или хромогенные плотные питательные среды.

Для выявления бактерионосителей посев испражнений обязательно проводится в селенитовый бульон с последующим выделением возбудителя на плотных лактосодержащих дифференциально-диагностических питательных средах. Для дальнейшего исследования отбирают лактозонегативные колонии, которые идентифицируют по биохимическим свойствам и антигенной структуре до вида и серотипа, а выделенные культуры *S. flexneri*- до подсеротипов, *S. zonnei*- до хемотипов.

На 2-й неделе заболевания накапливаются антитела и возможно использование серологического метода диагностики, ставят реакцию агглютинаций по типу реакции Видала с дизентерийными диагностикумами. Диагностический титр при дизентерии, вызванной шигеллами Зонне 1:100, Флекснера 1:200. Реакция непрямой гемагглютинации РНГА с эритроцитарными диагностикумами Флекснера и Зонне применяется для обоснования диагноза при стертых формах дизентерии.

2.3. Физико-химические методы исследования

2.3.1. Методы определения концентрации метронидазола в сыворотке крови

Концентрацию Метронидазола на день лечения в плазме крови определяли следующим методом. У каждого пациента брали по 2 мл крови и центрифугировали на лабораторной центрифуге ОПН-3УХЛ 42 (Россия) при 3000 оборотов /минут в течение 30 минут. Из полученного объема плазмы отбирали по 1 мл и добавляли 2 мл смеси ацетонитрила и 0,1мл раствора хлористоводородной

кислоты (HCl) в соотношении 1:1, пробирки энергично встряхивали в течение 10 минут, центрифугировали (Hermle Labnet, Z 323, Germany) при 10 000 оборотов в минуту. Маточный раствор разбавляли 0,1мл раствором HCl и фильтрации подвергали через мембранный фильтр, диаметр которого равнялся 0,45 микрон.

Плотность растворов определялась на спектрофотометре при волновой длине 278 нм. Концентрацию метронидазола в крови определяли с помощью калибровочной кривой. Для построения калибровочного графика применяли стандартный препарат метронидазола, растворённого в хлористоводородной кислоте, приготовленного из фиксонала. (Рисунок 2.1.)



Рисунок 2.1. - УФ видимая спектрофотометра UV-1 (Англия)

Оптическую плотность растворов измеряли на спектрофотометре UV 1 (Англия) в кюветах 10 мм на фоне растворителя. Спектр поглощения метронидазола в 0,1мл растворы хлористоводородной кислоты характеризовался при 278 нм.

2.3.2. Метод определения ципрофлоксацина (ЦФ) в сыворотке крови

Экстракцию ЦФ из плазмы проводили следующим образом: к 1 мл плазмы добавляли 2 мл ацетонитрила и 0,1мл HCl в соотношении 1:1, встряхивали 10 минут и центрифугировали при 10000 оборотов / мин в течение 10 минут. Надосадочную жидкость разбавляли ультрачистой водой и в конце пропускали через фильтр диаметром пор 0,45мкм (Millipore).

Экстракцию ЦФ из кала осуществляли в среде 01М HCl с последующей очисткой на ультрафильтрационных мембранах.

Электрофоретические исследования проводили на системе высокоэффективного капиллярного электрофореза ВЭКЭ (фото 2.2) Agilent G1600AX (Германия). Разделение проводили в кварцевом капилляре с $d=75$ мкм, общей длиной 60 см, эффективной длиной 50 см, при длине волны 260 нм, напряжении +30 кВ и ведущем электролите 50 мМ боратный буфер pH=9.3 (Agilent part # 5062-8573). (Рисунок 2.2.)



Рисунок 2.2. - Высокоэффективный капиллярный электрофорез (Capillary Electrophoresis 3D Agilent HPCE G1600AX using Agilent ChemStation Software B.02.01 SR2)

Капиллярный электрофорез (КЭФ) на сегодняшний день является одним из наиболее перспективных методов разделения и анализа сложных смесей и находит всё более широкое применение в фармации. Метод характеризуется высокой эффективностью, экспрессностью, это общее название ускоренных методов лабораторного исследования микрообъёмами анализируемого раствора, отсутствием колонки и твёрдого сорбента, проблем с его «старением» (в отличие от ВЭЖХ), физической и химической деструкцией и любого неспецифического связывания с ним компонентов пробы, а также практически не требует органических растворителей [4]. Очень высокая эффективность разделения позволяет широко применять метод для выявления не только близких по строению веществ (белков, пептидов, аминокислот, наркотиков, витаминов, красителей и др.), но и для контроля качества, технологического контроля, идентификации лекарственных препаратов, исследования фармакокинетики.

Метод КЭФ основан на разделении заряженных компонентов сложной смеси в кварцевом капилляре под действием электрического поля за счёт подачи высокого напряжения к концам капилляра. Наиболее популярными вариантами метода КЭФ являются: капиллярный зонный электрофорез (КЗЭ) и мицеллярная электрокинетическая хроматография (МЭКХ). КЗЭ - метод разделения, реализуемый в капиллярах и основанный на различии в электрокинетических подвижностях заряженных частиц, как в водных, так и в неводных электролитах [4].

Капилляр готовили к работе последовательными 2-минутными промывками 0.1 М раствором NaOH, деионизированной водой и ведущим электролитом.

Между измерениями капилляр промывали 0.1 М раствором NaOH 2 мин, деионизированной водой 1 мин и ведущим электролитом 3 мин. Температура капилляра поддерживалась при 25°C, ввод пробы осуществляли гидродинамически 35 мбар в течение 4 с. Электрофореграммы записывали и обрабатывали с помощью программного обеспечения Agilent ChemStation Software.

Для определения предела обнаружения препарата и погрешности метода был проведён концентрационный анализ электрофореграмм (подвижности образца) при использовании минимальной (10-12 мкг/мл), средней (130 мкг/мл) и максимальной концентрации (800 мкг/мл) препарата.

Кровь. Из-за потери жидкости в первые дни болезни кровь немного сгущается. Количество лейкоцитов в пределах нормы или слегка повышено (8000-10000). Лейкоцитоз указывает на осложнение. Количество нейтрофилов в пределах нормы или повышено (64-70%) со сдвигом влево. Лимфоцитоз и моноцитоз выражены при хронически рецидивирующих формах. Количество эозинофилов нормальное (иногда повышенное). Токсогенная зернистость нейтрофилов отсутствует. Со стороны красной крови изменения наступают позже. Постепенно снижается содержание гемоглобина на 20-30%, уменьшается количество эритроцитов на 1000000-2000000, отмечается ускорение РОЭ. Развивается вторичная анемия. Однако количество гемоглобина пропорционально количеству эритроцитов.

2.3.3. Метод определения метронидазола в кале

Экстракцию метронидазола из кала осуществляли в смеси ацетонитрила и 0,1 раствора хлористоводородной кислоты (HCl) в соотношении 1:1, пробирки энергично встряхивали в течение 10 минут, центрифугировали (Hermle Labnet, Z

323, Germany) при 10 000 оборотов в минуту. Маточный раствор разбавляли 0,1 М раствором HCl и фильтровали через мембранный фильтр диаметром пор 0,45 микрон.

Оптическую плотность растворов измеряли на спектрофотометре при волновой длине 278 нм. Уровень концентрации метронидазола в крови определяли с помощью калибровочной кривой. Для построения калибровочного графика применяли стандартный препарат метронидазола (Гедеон Рихтер, Венгрия), растворённого в хлористоводородной кислоте, приготовленного из фиксонала. Оптическую плотность растворов измеряли на спектрофотометре UV 1 (Англия) в кюветах 10 мм на фоне растворителя. Спектр поглощения метронидазола в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты характеризовался при 278 нм.

2.3.4. Метод определения ципрофлоксацина в кале

Экстракцию ЦФ из кала осуществляли в среде 0.1М HCl с последующей очисткой на ультрафильтрационных мембранах. Электрофоретические исследования проводили на системе ВЭКЭ Agilent G1600AX (Германия). Разделение проводили в кварцевом капилляре с $d=75$ мкм, общей длиной 60 см, эффективной длиной 50 см, при длине волны 260 нм, напряжении +30 кВ и ведущем электролите 50 мМ боратный буфер pH=9.3 (Agilent part # 5062-8573). Капилляр готовили к работе последовательными 2-минутными промывками 0.1 М раствором NaOH деионизированной водой и ведущим электролитом.

Между измерениями капилляр промывали 0.1 М раствором NaOH 2 мин, деионизированной водой 1 мин и ведущим электролитом в течение 3 мин. Температура капилляра поддерживалась при 25°C, ввод пробы осуществляли гидродинамически 35 мбар в течение 4 с. Электрофореграммы записывали и

обрабатывали с помощью программного обеспечения Agilent ChemStation Software.

2.4. Методы лечения с использованием пектиновых растворов

Пектиновые растворы были получены из яблок, выращенных на муминабадской земле Республики Таджикистан. Гидролиз выполнялся как традиционным методом (в течение 2 часов при температуре=85⁰С, рН среды 1,5-1,8) , так и новым методом путём помещения в автоклав при t = 100-120⁰С, рН среды 2.0, при этом длительность данного процесса колебалась от 3 до 10 минут.

В дальнейшем очистка экстракта от лишних веществ выполнялась путем обычной фильтрации с использованием центрифуги. Высушивание полученных пектинов проводилось в термостате с воздушным продувом при t – 40С.

Противопаразитарное лечение амебиаза кишечника всем больным проводилось препаратом Трихопол (метронидазол) в сочетании с пребиотиком - яблочным пектином. Для эффективности лечения в комплексную терапию данных больных мы включили пребиотик пектин в качестве препарата антидиарейного действия.

В качестве пребиотика использовали 1% - стабилизированный водный раствор яблочного пектина по следующей схеме: 100 мл пектина 2 раза в сутки перед приёмом Трихопола в течение 10 дней. Трихопол (метронидазол) больные получали в дозе 0,5 гр. х 3 раза в течение 10 дней. Эффективность лечения зависела от скорости снижения температуры тела, уменьшения боли, уменьшения частоты стула, исчезновения болезненных примесей в кале и нормализации копрограммы.

Глава 3.

Клиника и лечение больных амёбиазом кишечника с применением метронидазол-пектинового комплекса

3.1. Клиническая характеристика, течение и лечение

Амебиаз кишечника или амёбная дизентерия, — это заболевание, развивающиеся при попадании микроорганизма *E. histolytica* в кишечник, при котором отмечаются диарея, тошнота, спазмы в кишечнике и лихорадка. Амёбная дизентерия — тяжёлая форма амебиаза, проявляется болью в кишечнике, кровянистым стулом (фекалиями) и лихорадкой. В редких случаях *E. histolytica* проникает в печень и образует абсцесс (скопление гноя). Было показано, что в небольшом количестве случаев очень редко возбудитель распространяется на другие органы, такие как лёгкие и мозг.

Под нашим наблюдением находились 53 больных с диагнозом амебиаз кишечника в Городскую клиническую инфекционную больницу г Душанбе в возрасте от 18 года до 60 лет. Мужчин было 29 (54,7%), женщин - 24 (45,3%). Городскими жителями были 21 (39,7%), сельскими 32 (60,3%) человека. На основании анамнеза нами было установлено, что в 1-е сутки от начала болезни было госпитализировано только 5 (%) больных, на 3-4 сутки 22 (%) , на 5-6-е сутки 15(%) больных, на 7-8 –е сутки - 11(%) больных. Анализ сроков обращения за медицинской помощью от начала заболевания показал, что большинство больных обратились в клинику поздно, (в среднем на $5,5 \pm 1,2$ день от начала болезни). Несмотря на острое начало заболевания амебиаза кишечника, правильный диагноз был выставлен 33 (62,3%) больным. Известно, что в странах с тёплым и умеренным климатом амёбиаз кишечника начинается постепенно с диарейным проявлением. Диарея считается наиболее частым проявлением

начального периода амёбной инфекции и при развитии патологического процесса, образуются язвы, преимущественно в слепой кишке. Больные часто жалуются на быструю утомляемость у (10%) нарастающую слабость, у (11%) понижение трудоспособности, у (9%) субфебрильную температуру, у (36%) головную боль у (12%), отрыжку и тошноту у (20%), понижение аппетита, у (32%) плохой сон, у (8%) умеренные боли в животе у (29%). Стул у больных становится жидким с примесью стекловидной слизи и крови. Инкубационный период продолжался от 1-ой недели до 3-х месяцев. При объективном осмотре кожные покровы бледные, у (22%) язык влажный, покрытый белым налетом, у (30%) живот слегка вздут, у (10%) пальпаторно болезненный в области слепой кишки и эпигастрия у (8%) больных. Применение метронидазол-пектинового комплекса в терапии данных больных осуществлялось с их добровольного согласия. Диагноз амебиаза кишечника всем больным был выставлен на основании клиники, объективных признаков, а также обнаружения вегетативной формы *Entamoeba histolytica* в испражнениях.

Для оценки эффективности лечения все больные с амёбиазом кишечника были подразделены на две группы. К первой группе были отнесены 25 пациентов, в лечении которых использовался метронидазол-пектиновый комплекс. Во вторую группу были включены 28 пациентов, в лечении которых использовался метронидазол в аналогичных дозах без содержания яблочного пектина.

В обеих группах в динамике определялась концентрация метронидазола на 3-й и 6-ой день лечения путём определения данного препарата в плазме крови и кале спектрофотометрическим методом при длине волны 278 нм как описанно в экспериментальной части (рисунок 3.1.)

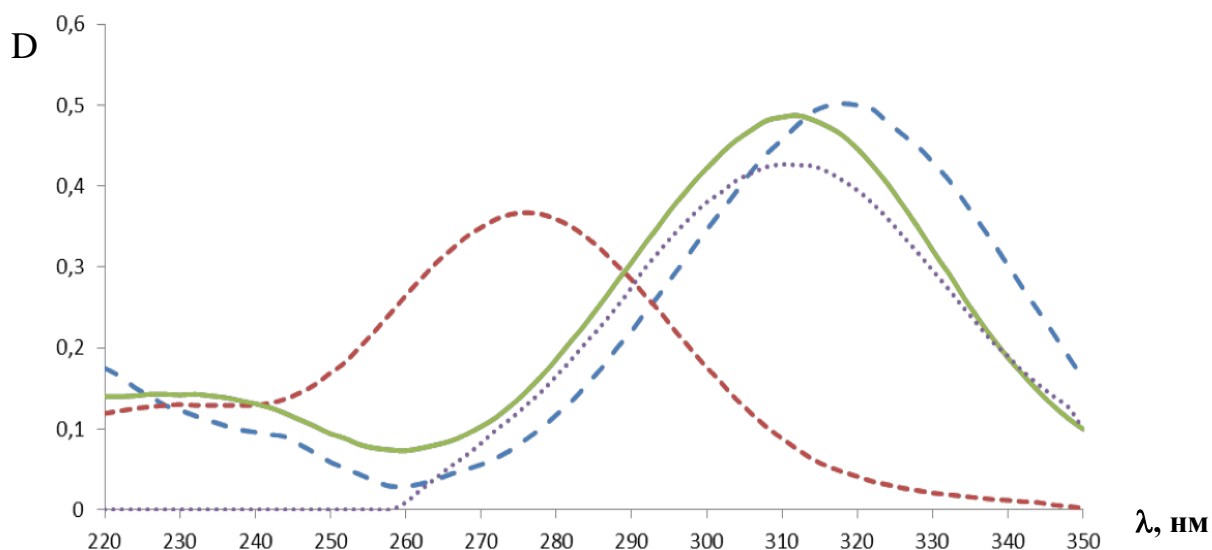


Рисунок 3.1. - УФ-спектры. Диагностика метронидазола в растворе хлористоводородной кислоты (рН 1.1), $\lambda_{\max} = 278$ нм, в 96% этаноле, $\lambda_{\max} = 310$ нм, при рН 6.4 $\lambda_{\max} = 320$ нм.

Из 53 больных с амёбиазом кишечника, у 11(22%) заболевание протекало в лёгкой форме, у 27(54%) – в средне-тяжёлой и у 12(24%) пациентов - в тяжёлой форме.

В 36% случаев с первых дней заболевания отмечалась лихорадка, достигающая до $38,0^{\circ}\text{C}$ - 39°C , и длилась от 3-х до 5 дней а у 32 (64%) больных острый амёбиаз протекал на фоне нормальной температуры а у 12 (24%) больных кроме повышения температуры были отмечены головная боль и бессоница. Заболевание у всех больных сопровождалось болями в животе схваткообразного характера, обычно локализующиеся в правой подвздошной области. Из общего числа больных с острым амёбиазом 53 (79,2%) , у 28 (52,8%), отмечены обложенность языка, у 33 (20,%) - тошнота, у 11 (22 %) - рвота. Все эти проявления, наряду с лихорадкой, свидетельствуют о наличии интоксикации организма при амёбиазе кишечника. В таблице 3.1. даны сравнительные

показатели частоты признаков амёбиаза полученные нами, по сравнению с показателями Ш.К.Матинова (2011).

Таблица 3.1. – Сравнительные показатели частоты признаков амбиаза кишечника

Клинический признак	Наши наблюдения (n=53)	Наблюдения Матинова Ш.К. (n=104)	P
1. Увеличение температуры	36 (72%)	27 (25,9%)	<0,001
2. Головная боль	12 (24%)	23 (22,1%)	>0,05
3. Отсутствие аппетита	32 (64%)	97 (93,2%)	<0,001
4. Тошнота	20 (40%)	33 (31,7%)	<0,001
5. Рвота	12 (24%)	11 (10,6%)	<0,01
6. Тенезмы	4 (8%)	27 (25,9%)	>0,05
7. Характер кала в виде «малинового желе»	35 (70%)	66 (63,5%)	<0,001
8. Участок болей:		38 (36,5%)	<0,001
а) в области толстого кишечника	29 (58%)	12 (11,5%)	>0,05
б) сигмовидной кишки	6 (12%)		
в) слепой кишки		18 (17,3%)	>0,05
г) слепой и сигмовидной кишки	8 (16%)		
9. Тяжесть патологии:	7 (14%)	36 (34,6%)	<0,05
легкая			
средняя	11 (22%)	21 (20,1%)	<0,001
тяжелая	27 (54%)	68 (65,3%)	<0,001
	12 (24%)	15 (14,4%)	>0,05

Как видно из таблицы 3 в настоящее время классические проявления болезни, заканчивающиеся такими грозными осложнениями как абсцесс печени, прободение язвы, перитонит, которые были показаны в научных публикациях, монографиях не отмечались. Заболевание кишечным амёбиазом протекающее в средне - тяжёлой форме, характеризовалось появлением тошноты, рвоты и кровавого стула, причем лихорадка отмечалась редко.

Пищеварительный тракт является местом внедрения возбудителя кишечного амёбиаза и возникновения инфекционного процесса, который отрицательно влияет на весь организм, причём патологический процесс охватывает восходящий отдел толстой кишки.

Одним из основных признаков амёбиаза является жидкий стул. У 70 обследованных нами больных с амёбиазом кишечника частота дефекации составляла до 10 и более раз в сутки. У большинства (2/3) больных в начале болезни амёбиаз проявлялся энтеритом, а колитические же проявления болезни наступали значительно позже.

С начала заболевания язык становился обложенным белым налётом, у (30%) слюноотделение уменьшенным, (6%) больные при этом жаловались на сухость и плохой вкус во рту понижение аппетита или его отсутствие (32%). При обследовании 16% больных с кишечным амёбиазом живот обычно вздут из-за скопления газов, а также отмечено урчание, вследствие перемещения газов и жидкого содержимого в кишечнике. Пальпаторно у 29 (58%) отмечалась болезненность в различных отделах (особенно часто в области слепой и сигмовидной кишок) или по всему животу, с характерными болевыми ощущениями в эпигастрии. При глубокой пальпации живота у 8 (16%) больных

прощупывалась болезненная, утолщенная, пастозная слепая кишка, а также спазматически сокращенная и болезненная сигмовидная кишка.

При проведении нами колоноскопии у 9% больных были отмечены следующие изменения: слизистая кишечника местами нормальная, а отдельные участки были гиперемированы, с увеличенным количеством слизи, единичными эрозиями и точечными кровоизлияниями. Общая картина показывала признаки очагового катарального колита 6 больных (11%).

В течении болезни, даже при отсутствии специфического лечения общее состояние больных долго оставалось компенсированным. К концу 1 - 2-й недели от начала заболевания боль постепенно стихала, частота стула уменьшалась до 2 – 3 раз в сутки, но слизь не исчезала, и больные считали себя выздоровевшими, так как появлялись аппетит и бодрость. Но обычно через 1-2 недели, после нарушения диеты, охлаждения организма, употребления алкогольных напитков и появления жидкого стула и боли в животе возобновлялись с прежней интенсивностью. Иногда присоединялись тенезмы, кровавый стул. В этих случаях дальнейшее течение болезни принимала форму амёбной дизентерии. В других же случаях патологические явления ограничивались только поражением слепой кишки и язвенно-воспалительным процессом, принимающим торпидный характер. Болезнь переходила в хроническую стадию, с периодическими рецидивами и обострениями.

По продолжительности течения и интенсивности симптомов, амёбиаз кишечника у 53 наблюдаемых нами больных имел ряд вариантов. При отсутствии лечения клинические симптомы нарастали в течение 3-4 недель. В дальнейшем воспалительные явления стихали, образование новых язв не отмечались, а старые язвы заживали и тенезмы исчезали, боль в животе стихала и дефекация становилась относительно реже, а аппетит улучшался. Из кала исчезла кровь, на

5-й день количество слизи уменьшалось, кал становился кашицеобразным, затем полуоформленным на 7-ой день. Отмечалось постепенное восстановление и наступало кажущееся выздоровление. При отсутствии специфического лечения полное клиническое выздоровление долго не наступало. Кал не оформлялся, выделение слизи продолжалось больных периодически беспокоили незначительные болевые ощущения в животе. Больные становились чувствительными ко всяким экзогенным и эндогенным раздражителям. Охлаждение, нарушение диеты, жирная пища, алкогольные напитки привели к рецидиву болезни, что характерно для амебиаза и других протозойных заболеваний.

У 2 больных (3,7%) с амёбной дизентерией было отмечено выпадение прямой кишки вследствие длительного акта дефекации и тенезмов, причем у обеих больных отмечалось длительное течение амёбной дизентерии с частыми рецидивами. В результате проведенного лечения метронидазолом пектинового комплекса основной болезни – амёбной дизентерии, больные поправились на 10 день болезни.

Проведенные нами исследования показали, что заболевание начиналось с наличия в кале сгустков крови и гноя, учащённого жидкого стула, а у 10-15 больных, испражнения имели только примесь гноя, в большинстве случаев у 29 (40% больных) отмечалось наличие крови, слизи и гноя.

Под данным нашего наблюдения, у 11 (10%) больных с тяжелой формой заболевания частота акта дефекации не превышала 2-3 раза в сутки.

У 28(52,8%) больных с амебиазом кишечника отмечался характерный малиново-желеобразный кал, а болезненность при пальпации внизу живота. У 27(50,9%) была выявлена язва в слизистой толстого кишечника.

По данным многих авторов одним из тяжелых проявлений кишечного амебиаза в 60-е годы двадцатого столетия являлось отторжение кусков слизистой кишечника. Однако, у наших больных такое клиническое проявление не было отмечено. Также мы не наблюдали такие осложнения, как абсцесс печени, язвы желудка, двенадцатиперстной и толстого кишечника с пенетрацией.

3.2. Эффективность использования метронидазол-пектинового комплекса у больных с амёбиазом кишечника

Лечение всех больных с амебиазом кишечника метронидазол пектинового комплекса осуществлялось в условиях стационара. Всем больным при поступлении назначалась щадящая диета, стол № 4. Диета для больных назначалась избирательно, в зависимости от переносимости продуктов питания. Постельный режим определялся тяжестью заболевания, локализацией и интенсивностью ведущих клинических симптомов. В первую группу входили 25 больных с клиническими проявлениями амебиаза кишечника, и с подтверждённым диагнозом и с выявление инвазивных форм амёб, которые получали метронидазол в сочетании с яблочным пектином (МПК). Вторую группу составили 28 больных, получающие традиционное лечение метронидазолом (Трихопол) в дозировке внутрь по 0,5 гр. в 3 приёма в течений 10 дней. В качестве пребиотика применялся 1% стабилизированный водный раствор яблочного пектина по 100 мл перорально 2 раза в сутки перед приёмом метронидазола (0,5 гр. 3 раза в день) в течение 10 дней. Оценка эффективности лечения при помощи метронидазол пектинового комплекса оценивалась нами по динамике клинических проявлений: улучшения общего состояния больных, нормализации температурного профиля, уменьшения интенсивности болей в животе, частоты и консистенции стула, а также на основании улучшения

лабораторных показателей по наличию патологических примесей в кале (данные копрограммы) и результатов контрольного паразитологического исследования.

При исследовании больных содержания метронидазола в крови и в кале было отмечена хорошая переносимость МПК комплекса, без явных побочных явлений. Чтобы дать фактически реальную оценку полученных результатов стационарного лечения больные с кишечными амёбиазом были разделены на две группы: Первая группа получала метронидазол с пектином, а вторая группа метронидазол без пектина. Полученные результаты показали, что у пациентов первой группы, в лечении которых применялся МПК, уровень содержания метронидазола в крови (при спектрофотометрии) оставался практически без изменений до 6 суток наблюдения, составив в среднем $33,2 \pm 3,9$ мг/л, а у пациентов второй группы за те же сутки концентрация метронидазола составила $5,0 \pm 0,4$ мг/л.

В таблице 3.2. в качестве примера приводятся результаты анализа концентрации метронидазола в плазме крови больных с амёбиазом кишечника, принимавшие метронидазол с пектином, исследованные в течение 4-х часов на 3 день лечения спектрофотометрическим методом.

Таблица 3.2. - Пример однократного определения концентрации метронидазола в крови больных с амёбиазом кишечника, принимавшие метронидазол с пектином, исследованные в течение 4-х часов и на 3 день лечения.

Пациенты	объем плазмы, мл	объем (Ацетонитрил) + 0,1 М HCl), мл	Разбавление, с HCl, раз	оптич-я плотность	Содерж. метронидазола в плазме	
					в мг/мл	в мг/л
Б1	0,60	1,2	15	1,406	0,041	41,0
Б1	0,60	1,2	15	1,016	0,030	30,0

Продолжение таблицы

Б1	0,65	1,3	15	1,212	0,035	35,0
Среднее значение.						35,3±5,7
Б2	0,60	1,2	15	1,036	0,030	30,0
Б2	0,65	1,3	15	0,954	0,028	28,0
Б2	0,65	1,3	15	1,34	0,039	39,0
Среднее значение.						32,4±5,2
Б3	0,80	1,6	15	1,431	0,042	42,0
Б3	0,60	1,2	15	1,12	0,033	33,0
Б3	0,65	1,3	15	1,402	0,041	41,0
Среднее значение.						38,6±4,3

В таблице 3.3. проводятся результаты анализа концентрации метронидазола в плазме крови больных контрольной группы с амёбиазом кишечника принимавшие метронидазол, исследованные в течение 4 часов на 3 день лечения спектофотометрическим методом.

Таблица 3.3. - Пример однократного определения концентрации метронидазола в крови больных с амёбиазом кишечника принимавшие метронидазол (контрольная группа), исследованная в течение 4 часов на 3 день лечения.

Пациенты	объем плазмы, мл	объем (Ацетонитрил) + 0,1 М HCl), мл	Разбавление, с HCl, раз	оптич-я плотность	содерж метронидазол в плазме	
					в мг/мл	в мг/л
Б26	0,63	1,2	15	0,606	0,021	21,0
Б26	0,62	1,2	15	0,716	0,026	26,0
Б26	0,65	1,2	15	0,512	0,016	16,0
Среднее значение.						21,0±4,7
Б27	0,64	1,2	15	0,636	0,024	24,0
Б27	0,63	1,2	15	0,554	0,020	20,0
Б27	0,65	1,2	15	0,742	0,027	27,0

Продолжение таблицы

Среднее значение						23,7±5,2
Б28	0,62	1,2	15	0,631	0,022	22,0
Б28	0,65	1,2	15	0,521	0,018	18,0
Б28	0,68	1,2	15	0,702	0,025	25,0
Среднее значение						21,6±4,3

Концентрация антибиотика в кале была также выше у больных 1-ой группы и составила в среднем $51,9 \pm 4,2$ мг/л., что явно было выше, чем у больных 2-ой группы, принимавших монотерапию метронидазолом - $5,0 \pm 0,4$ мг/л.

Полученные результаты показали, что в 1-ой группе больных, принимавших МПК, концентрация метронидазола (спектрофотометрическим методом, описанным в 2.3.2) в крови сохранялась до 6 дней и составила в среднем $33,2 \pm 3,9$ мг/л, а у больных 2 группы - соответственно $5,0 \pm 0,4$ мг/л за этот же период времени. (Рисунок 3.4.)

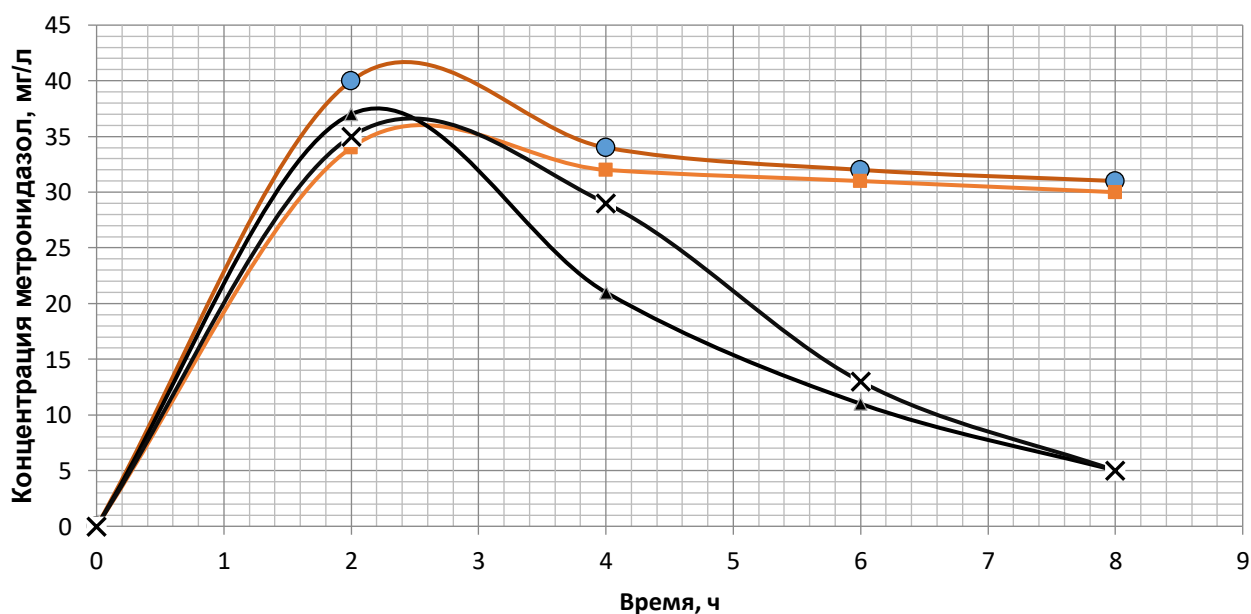


Рисунок 3.4.- Кинетика распределения метронидазола в крови больных с амёбиазом кишечника на 3-й и 6-ые дни лечения в обеих группах:

(■) – уровень средней величины концентрации метронидазола в крови больных 1-ой группы на 3 день лечения.

(●) уровень средней величины концентрации метронидазола в крови на 6 день лечения.

(▲) – уровень средней величины концентрации метронидазола в крови больных 2-ой группы на 3 день монотерапии метронидазолом, (X) - соответственно, на 6 день.

Анализ графического исследования уровня средней величины концентрации метронидазола в крови свидетельствует, что на 3-й и на 6-ой день лечения в плазме крови пациентов, принимавших МПК, уровень концентрации лекарственного препарата через 2 часа после приёма достиг максимального значения ($37,0 \pm 2,3$ и $42,1 \pm 3,3$ мг/л) с последующим сохранением постоянного уровня в пределах $33-34 \pm 3,5$ мг/л соответственно. Аналогичная картина наблюдалась у пациентов и на шестой день приёма МПК.

Таблица 3.4. - Сроки исчезновения основных клинических симптомов у больных с амёбиазом кишечника при лечении МПК, в сравнении при лечении метронидазолом.

Группа	Количество больных	День исчезновения симптомов				
		Исчезновение патологических примесей в кале	Нормализация стула	Боли в Животе	Тенезмы	Нормализация показателей копрограммы
Основная	25	$3,1 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,4$

Получавшие МПК						
Контрольная Получавшие метронидазол	28	4,8±0,5	5,1±0,6	3,7±0,3	4,8±0,4	6,9±0,5

Примечание: $p < 0,05$ - достоверность разницы показателей по сравнению с контрольной группой

В таблице 3.4 нами продемонстрированы сроки исчезновения основных клинических симптомов амёбиаза кишечника при лечении метронидазол-пектиновым комплексом по сравнению при лечении метронидазолом без пектина.

Как видно из таблицы, оценка показателей клинического выздоровления больных с амёбиазом кишечника, получивших в комплексном лечении МПК, явно выражена эффективность исследуемого комплекса: в 1-ой группе больных нормализация стула произошла на $3,5 \pm 0,3$ день, исчезновение болей в животе отмечалось спустя $2,6 \pm 0,3$ днее а тенезмов спустя $2,3 \pm 0,2$ дня после начала терапии. Исчезновение патологических примесей в испражнениях отмечалось спустя $3,1 \pm 0,4$ день нормализация показателей копрограммы на $3,9 \pm 0,4$ день после начала терапии.

Во контрольной группе больных, получавших монотерапию метронидазолом, аналогичные показатели составили $5,1\pm 0,6$., $3,7\pm 0,3$., $4,8\pm 0,4$, $4,8\pm 0,5$, $6,9\pm 0,5$ дни с начала лечения соответственно.

Мы получили данные по применению пектина при амёбиазе кишечника, которые почти совпали с результатами исследований при ОКИ, проведённых другими учёными [2-7].

Ниже описаны клинические примеры собственных наблюдений.

Больной М.М., 39 лет, поступил в Городскую Клиническую Инфекционную Больницу города Душанбе с жалобами на плохое самочувствие, боли в животе, частый жидкий стул с примесью слизи и крови. Боли носили схваткообразный характер. К врачу не обращался, лечился дома, состояние прогрессивно ухудшалось, стул участился, появились тенезмы, вследствие чего был вынужден обратиться к врачу. Состояние пациента при обращении было средне-тяжёлым. Больной был истощён, кожа была бледная, язык сухим. При пальпации живота отмечалась боль в правой подвздошной области. Симптомы раздражения брюшной полости были отрицательны. При исследовании крови уровень Нв-118,0 г /л., эр.- 3.7×10^{12} /л., цв.пок. - 0.8, лейкоцитов - 9.6×10^9 /л. В копрограмме макроскопически выявлены; жидкая консистенция кала с неоформленной, формой цветом коричневи, запахом с калови ,нерезкий рн 6-8, слизи в большом количестве, и крови ,лейкоцитами до 20-30 в поле зрения, эритроцитами до 60- 80 в поле зрения, выявлены простейшие *E. Histolytica*, яйца глистов отсутствуют. Больному был выставлен диагноз: амёбиаз кишечника, средне-тяжёлая форма. В качестве этиотропной терапии больному был назначен метронидазол в сочетании с патогенетическим лечением. Анализ концентрации метронидазола в крови проводился на 3-й и 6-ые дни от начала лечения. Полученные результаты анализа показали, что концентрация препарата в крови

на 3-й и 6-ой день лечения была идентична и составила $34 \pm 2,5$ мг/л и соответственно $51,9 \pm 4,2$ мг/л. На фоне проводимой терапии температура тела у больного понизилась на 2-ой день, а также на 4-ой день лечения отмечалась нормализация стула с исчезновением в нём патологических примесей, а на 5-ый день лечения исчезли боли в животе, улучшилось общее состояние, появился аппетит и вследствие чего больной был выписан в удовлетворительном состоянии.

Больной Д. М. 17 лет, поступил в Городскую Клиническую Инфекционную Больницу города Душанбе с жалобами на лихорадку до $37,4$ °С, плохое самочувствие, тошноту, рвоту, боли схваткообразного характера в проекции правой подвздошной области, жидкий стул с примесью слизи и крови. Со слов больного был болен в течение 3 дней, причём заболевание началось остро, с нарастающей общей слабости, схваткообразной болью в животе и появлением жидкого стула со слизью и кровью. Лечился дома, принимал таблетки Эмигил Ф по 1т. 2раза в день, и состояние ухудшилось, причём участился стул появились тенезмы, вследствие чего был вынужден обратиться к врачу. При обследовании пациента состояние было отмечено как средне – тяжёлое, язык был влажным, чистым, кожа бледной, тоны сердца - ритмичными. Живот при пальпации был болезненным, сигмовидная кишка спазмированной, болезненной. Стул был жидким с примесью слизи и крови. В кале были выявлены простейшие *E. Histolytica*. Мочеспускание было без особенностей. Больному был выставлен диагноз: амёбиаз кишечника, средне-тяжёлая форма.

В общем анализе крови было выявлено: Hb -120,0 г /л., эр.- $4,8 \times 10^{12}$ /л., цв.пок. – 0,93, лейкоциты – $9,0 \times 10^9$ /л. СОЭ-10 мм\ч. Кала в виде слизисто-кровянистой массы, а при микроскопии кала были обнаружены лейкоциты и эритроциты, которые покрывали всё поле зрения. Шигеллы в кале не были обнаружены.

Больному было проведено лечение метронидазол-пектиновым комплексом. После проведенного лечения стул нормализовался на 5-й день, прошли боли в животе на $2,6 \pm 0,3$ день улучшилось общее состояние на $5,0 \pm 0,4$ мг/л и больной был выписан в удовлетворительном состоянии.

Результаты исследования сыворотки крови больного показали, что концентрация метронидазола в крови на 3-й и 6-е дни лечения были идентичны и составили $34 \pm 2,5$ мг/л. и $51,9 \pm 4,2$ мг/л соответственно.

На основании вышеизложенных клинических примеров, можно отметить что на фоне применения метронидазол-пектинового комплекса в лечении больных с острым амебиазом кишечника наблюдается сохранение высокого уровня содержания в крови и в кале основного лекарственного вещества (метронидазола) в течение всего курса терапии, что в свою очередь способствует более быстрому выздоровлению и сокращению времени нахождения больного в стационаре на 3-4 дня, а также к экономии бюджетных средств.

Больной И. А. 21 лет поступил в Городскую Клиническую Инфекционную Больницу города Душанбе с жалобами на лихорадку до $37,3$ °C, плохое самочувствие, снижение аппетита, боли схваткообразного характера в проекции правой подвздошной области, жидкий стул с примесью слизи и крови. Со слов больного был болен в течение 4-х дней, причём заболевание началось остро с нарастающей общей слабости, схваткообразной болью в животе и появлением жидкого стула со слизью и кровью. Лечился дома, но состояние ухудшилось, участился стул, появились тенезмы, вследствие чего был вынужден обратиться к врачу. При обследовании пациента состояние было отмечено как средне – тяжёлое, язык был влажным, чистым, кожа бледной, тоны сердца – ритмичными, равномерными. Живот при пальпации был болезненным,

сигмовидная кишка спазмированной болезненной. В кале были выявлены простейшие *E. Histolytica*. Мочеспускание было без особенностей. Больному был выставлен диагноз Амёбиаз кишечника, средне-тяжёлая форма.

В общем анализе крови были определены: Нб -126,0 г /л., эр.- 4,3x 10¹²/л., цв.пок. – 0,9, лейкоциты – 7,4 x 10⁹/л, ускоренное СОЭ-16 мм\ч. Кал в виде слизисто-кровянистой массы, и при микроскопии кала лейкоциты и эритроциты покрывали всё поле зрения. Шигеллы в кале не были обнаружены.

Больному было проведено лечение метронидазол-пектиновым комплексом. После проведенного лечения стул нормализовался на 4-й день, прошли боли в животе, 2,6±0,3 улучшилось общее состояние 5,0±0,4 мг/л и больной был выписан в удовлетворительном состоянии.

Результаты исследования сыворотки крови больного показали, что концентрация метронидазола в крови на 3-й и 6-е дни от начала лечения были идентичными и составили 34±2,5 мг/л и 51,9±4,2 мг/л соответственно.

На основании вышеизложенных клинических примеров, можно отметить, что на фоне применения метронидазол-пектинового комплекса в лечении больных с острым амёбиазом кишечника наблюдается сохранение высокого уровня содержания в крови и кале основного лекарственного вещества (метронидазола) в течение всего курса терапии, что, в свою очередь, способствует более быстрому выздоровлению и сокращению времени нахождения больного в стационаре на 3-4 дня, а также к экономии бюджетных средств.

Больной О. Ш. 45 лет поступил в Городскую Клиническую Инфекционную Больницу города Душанбе с жалобами на лихорадку до 37,33 °С, плохое самочувствие, снижение аппетита боли схваткообразного характера в проекции правой подвздошной области, жидкий стул с примесью слизи и крови. Со слов больного был болен в течение 3-х дней, причём заболевание началось остро, с

нарастающей общей слабостью, схваткообразной болью в животе и появлением жидкого стула со слизью и кровью. Лечился дома, но состояние ухудшилось, участился стул появились тенезмы, вследствие чего был вынужден обратиться к врачу. При обследовании пациента состояние больного было отмечено как средне – тяжёлое, язык влажным, чистым, кожа бледной, тоны сердца - ритмичными, равномерными. Живот при пальпации болезненными, сигмовидная кишка спазмированной болезненной. В кале были выявлены простейшие *E. Histolytica*. Мочеспускание без патологических изменений. Больному был выставлен диагноз: амёбиаз кишечника, средне-тяжёлая форма.

В общем анализе крови было выявлено: Нв -130,0 г /л., эр.- 4,25x 10¹²/л., цв.пок. – 0,8, лейкоцитов – 9,4 x 10⁹/л. СОЭ-11 мм\ч. Кал в виде слизисто-кровянистой массы, и при микроскопии кала лейкоциты и эритроциты покрывали всё поле зрения. Шигеллы в кале не были обнаружены.

Больному было проведено лечение метронидазол-пектиновым комплексом. После проведенного лечения стул нормализовался на 4-й день, прошли боли в животе, 2,6±0,3 улучшилось общее состояние 5,0±0,4 мг/л и больной был выписан в удовлетворительном состоянии.

Результаты исследования сыворотки крови больного показали, что концентрация метронидазола в крови на 3-й и 6-е дни лечения были идентичны и составили 34±2,5 мг/л и 51,9±4,2 мг/л соответственно.

На основании вышеизложенных клинических примеров, можно отметить что на фоне применения метронидазол-пектинового комплекса в лечении больных с острым амёбиазом кишечника наблюдается сохранение высокого уровня содержания в крови и кале основного лекарственного вещества (метронидазола) в течение всего курса терапии, что, в свою очередь, способствует более быстрому

выздоровлению и сокращению времени нахождения больного в стационаре на 3-4 дня, а также к экономии бюджетных средств.

Больной З. Б. 34 лет поступил в Городскую Клиническую Инфекционную Больницу города Душанбе с жалобами на лихорадку до 37,5 °С, плохое самочувствие, снижение аппетита, боль схваткообразного характера в проекции правой подвздошной области, жидкий стул с примесью слизи и крови. Со слов больного был болен в течение 4-х дней, причём заболевание началось остро, с нарастающей общей слабости, схваткообразной болью в животе и появлением жидкого стула со слизью и кровью. Лечился дома, однако состояние ухудшалось, участился стул, появились тенезмы, вследствие чего был вынужден обратиться к врачу. При обследовании пациента состояние было отмечено как средне – тяжёлое, язык был влажным, чистым, кожа бледной, тоны сердца - ритмичными, равномерными. Живот при пальпации был болезненным, сигмовидная кишка спазмированной болезненной. В кале были выявлены простейшие *E. Histolytica*. Мочеспускание было без особенностей. Больному был выставлен диагноз: амёбиаз кишечника, средне-тяжёлая форма.

В общем анализе крови было выявлено: Нв -140,0 г /л., эр.- 4,62x 10¹²/л., цв.пок. – 0,9, лейкоциты – 10,8 x 10⁹/л. СОЭ-14 мм\ч. Кал в виде показана слизисто-кровянистой массы, и при микроскопии кала лейкоциты и эритроциты покрывали всё поле зрения. Шигеллы в кале не были обнаружены.

Больному было проведено лечение метронидазол-пектиновым комплексом. После проведённого лечения стул нормализовался на 4-й день, прошли боли в животе, 2,6±0,3 улучшилось общее состояние 5,0±0,4 мг/л и больной был выписан в удовлетворительном состоянии.

Результаты исследования сыворотки крови больного показали, что концентрация метронидазола в крови на 3-й и 6-е дни лечения были идентичны и составили $34 \pm 2,5$ мг/л, и $51,9 \pm 4,2$ мг/л соответственно.

На основании вышеизложенных клинических примеров, можно отметить что на фоне применения метронидазол-пектинового комплекса в лечении больных с острым амебиазом кишечника наблюдается сохранение высокого уровня содержания в крови и кале основного лекарственного вещества (метронидазола) в течение всего курса терапии, что, в свою очередь, способствует более быстрому выздоровлению и сокращению времени нахождения больного в стационаре на 3-4 дня, а также к экономии бюджетных средств.

Больной И. И. 16 лет поступил в Городскую Клиническую Инфекционную Больницу города Душанбе с жалобами на лихорадку до $37,8^{\circ}\text{C}$, плохое самочувствие, снижение аппетита, боль схваткообразного характера в проекции правой подвздошной области, жидкий стул с примесью слизи и крови. Со слов больного был болен в течение 3-х дней, причём заболевание началось остро, с общей слабости, схваткообразной болью в животе и жидкого стула со слизью и кровью. Лечился дома, но состояние ухудшилось, участился стул появились тенезмы, вследствие чего был вынужден обратиться к врачу. При обследовании пациента состояние было отмечено как средне – тяжёлое, язык был влажным, чистым, кожа бледной, тоны сердца - ритмичными, равномерными. Живот при пальпации болезненным, сигмовидная кишка спазмированной болезненной. В стуле были выявлены простейшие *E. Histolytica*. Мочеспускание без патологических изменений. Больному был выставлен диагноз: амебиаз кишечника, средне-тяжёлая форма.

В общем анализе крови было выявлено: Hb -132,0 г /л., эр.- $4,50 \times 10^{12}$ /л., цв.пок. – 0,8, лейкоциты – $7,0 \times 10^9$ /л. СОЭ-6 мм\ч. Кал в виде слизисто-

кровянистой массы, и при микроскопии кала лейкоциты и эритроциты покрывали всё поле зрения. Шигеллы в кале не были обнаружены.

Больному было проведено лечение метронидазол-пектиновым комплексом. После проведённого лечения стул нормализовался на 4-й день, прошли боли в животе, $2,6 \pm 0,3$ улучшилось общее состояние $5,0 \pm 0,4$ мг/л и больной был выписан в удовлетворительном состоянии.

Результаты исследования сыворотки крови больного показали, что концентрация метронидазола в крови на 3-й и 6-е дни лечения были идентичны и составили $34 \pm 2,5$ мг/л, и $51,9 \pm 4,2$ мг/л соответственно.

На основании вышеизложенных клинических примеров, можно отметить что на фоне применения метронидазол-пектинового комплекса в лечении больных с острым амебиазом кишечника наблюдается сохранение высокого уровня содержания в крови и кале основного лекарственного вещества (метронидазола) в течение всего курса терапии, что в свою очередь, способствует более быстрому выздоровлению и сокращению времени нахождения больного в стационаре на 3-4 дня, а также к экономии бюджетных средств.

Больной Н. Г. 39 лет поступил в Городскую Клиническую Инфекционную Больницу города Душанбе с жалобами на лихорадку до $38,7^{\circ}\text{C}$, плохое самочувствие, снижение аппетита, боль схваткообразного характера в проекции правой подвздошной области, жидкий стул с примесью слизи и крови. Со слов больного был болен в течении 2-х дней, причём заболевание началось остро, с нарастающей общей слабости, схваткообразной болью в животе и жидким стулом со слизью и кровью. Лечился дома, но состояние ухудшилось, участился стул появились тенезмы, вследствие чего был вынужден обратиться к врачу. При обследовании пациента состояние было отмечено как средне – тяжёлое, язык был влажным, чистый, кожа бледной, тоны сердца –

ритмичными равномерные. Живот при пальпации болезненным, сигмовидная кишка спазмированной болезненной. В стуле были , обнаружены простейшие *E. Histolytica*. Мочеспускание без патологических изменений. Больному был выставлен диагноз: амёбиаз кишечника, средне-тяжёлая форма.

В общем анализе крови было выявлено: Hb -122,0 г /л., эр.- 4,12x 10¹²/л., цв.пок. – 0,8, лейкоциты – 9,2 x 10⁹/л. СОЭ-12 мм\ч. Кал в виде слизисто-кровянистой массы, и при микроскопии кала лейкоциты и эритроциты покрывали всё поле зрения. Шигеллы в кале не были обнаружены.

Больному было проведено лечение метронидазол-пектиновым комплексом. После проведенного лечения стул нормализовался на 4-й день, прошли боли в животе, 2,6±0,3 улучшилось общее состояние 5,0±0,4 мг/л и больной был выписан в удовлетворительном состоянии.

Результаты исследования сыворотки крови больного показали, что концентрация метронидазола в крови на 3-й и 6-е дни лечения были идентичны и составили 34±2,5 мг/л, и 51,9±4,2 мг/л соответственно.

На основании вышеизложенных клинических примеров, можно отметить что на фоне применения метронидазол-пектинового комплекса в лечении больных с острым амёбиазом кишечника наблюдается сохранение высокого уровня содержания в крови и кале основного лекарственного вещества (метронидазола) в течение всего курса терапии, что в свою очередь, способствует более быстрому выздоровлению и сокращению времени нахождения больного в стационаре на 3-4 дня, а также к экономии бюджетных средств.

Больной И. Ч. 39 лет поступил в Городскую Клиническую Инфекционную Больницу города Душанбе с жалобами на лихорадку до 37,4 °С , плохое самочувствие, снижение аппетита, боль схваткообразного характера в проекции правой подвздошной области, жидкий стул с примесью слизи и крови. Со слов

больного был болен в течение 3-х дней, причём заболевание началось остро, с нарастающей общей слабости, схваткообразной болью в животе и жидкий стул со слизью и кровью. Лечился дома, но состояние ухудшилось, участился стул появились тенезмы, вследствие чего был вынужден обратиться к врачу. При обследовании пациента состояние было отмечено как средне – тяжёлое, язык был влажным, чистым, кожа бледной, тоны сердца – ритмичными, равномерными. Живот при пальпации был болезненным, сигмовидная кишка спазмированной болезненной. В стуле были обнаружены простейшие *E. Histolytica*. Мочеспускание без патологических изменений. Больному был выставлен диагноз : амёбиаз кишечника, средне-тяжёлая форма.

В общем анализе крови было выявлено: Нв -135,0 г /л., эр.- $4,42 \times 10^{12}$ /л., цв.пок. – 0,89, лейкоциты – $8,8 \times 10^9$ /л. СОЭ-10 мм\ч. Кал в виде слизисто-кровянистой массы, и при микроскопии кала лейкоциты и эритроциты покрывали всё поле зрения. Шигеллы в кале не были обнаружены.

Больному было проведено лечение метронидазол-пектиновым комплексом. После проведенного лечения стул нормализовался на 4-й день, прошли боли в животе, $2,6 \pm 0,3$ улучшилось общее состояние $5,0 \pm 0,4$ мг/л и больной был выписан в удовлетворительном состоянии.

Результаты исследования сыворотки крови больного показали, что концентрация метронидазола в крови на 3-й и 6-е дни лечения были идентичными и составили $34 \pm 2,5$ мг/л, и $51,9 \pm 4,2$ мг/л. , соответственно.

На основании вышеизложенных клинических примеров, можно отметить что на фоне применения метронидазол-пектинового комплекса в лечении больных с острым амёбиазом кишечника наблюдается сохранение высокого уровня содержания в крови и кале основного лекарственного вещества (метронидазола) в течение всего курса терапии, что в свою очередь, способствует более быстрому

выздоровлению и сокращению времени нахождения больного в стационаре на 3-4 дня, а также к экономии бюджетных средств.

Глава 4.

Клиника и лечение острой дизентерии с применением ципрофлоксацин - пектинового комплекса

Дизентерия – острое заболевание с воспалительным поражением толстого кишечника, сопровождающееся симптомами интоксикации в большинстве случаев характеризуется цикличностью. В течение дизентерии различают несколько периодов. С учетом характера течения воспалительного процесса выделяют 2 вида, дизентерии: острая инфекция (продолжительность до 3 месяцев) и хроническая инфекция (продолжительность более 3 месяцев). В результате проведенных нами исследований у 52 больных течение продолжительности острой дизентерии колебалась от 1-го дня до 5 дней, составляя в среднем $3,1 \pm 0,6$ дня. Как известно, этот период соответствует времени до формирования первично – регионарной инфекции, когда в слизистой толстого кишечника происходит накопления возбудителя болезни, а при колоноскопии обнаруживаются катаральные и фибринозно - некротические изменения слизистой оболочки нисходящих отделов толстого кишечника. В некоторых случаях у обследованных нами больных отмечен кратковременный продромальный период с продолжительностью до 1-2 дней в виде общего недомогания, понижения аппетита, неприятных ощущений в животе, отмечается обложенность языка и боли по ходу толстого кишечника. Следует отметить, что при шигеллёзах выявляется некоторая зависимость тяжести болезни от длительности продромального периода. Массивное поступление в организм шигелл и их токсинов сопровождается коротким инкубационным периодом до 6-8 часов при выраженных токсических проявлениях болезни.

4.1. Особенности клиники и течения острой дизентерии

При обследовании 52 пациентов с острой дизентерией в Городской клинической инфекционной больнице г. Душанбе нами были использованы различные методы исследования: клинические, эпидемиологические, микроскопические и бактериологические, а также статистические. Из общего количества обследуемых больных мужчин было 29 (55,7%), женщин 23 (44,3%). По возрасту наибольшее количество больных ($n = 43$) отмечалось в возрастной категории от 30 до 45 лет. Городские жители составили 38,4%, сельские 61,6%. По данным эпидемиологического анамнеза причину заражения 35% больных связывали с употреблением овощей и фруктов, купленных на рынке, у 10 % с потреблением молочных продуктов, у 15 % с потреблением воды из открытых водоёмов. Среди заболевших острой дизентерией, преобладали школьники и студенты 43 (57,6 %) , а рабочих и служащих было 14 (17,3%), домохозяйек 17 (25,1%).

Заболевание острой дизентерией в большинстве случаев проявлялось симптомами поражения желудочно - кишечного тракта, причём степень и характер выраженности этих симптомов зависели от тяжести болезни. Из общего количества больных 52: с острой дизентерией у 13 (25%) заболевание протекало в лёгкой форме, у 23 (44,3%) в среднее – тяжелой и у 16 (30,7 %) - в тяжёлой форме.

По данным нашего исследования, инкубационный период у больных дизентерией продолжался 2-3 дня, иногда сокращался до нескольких часов (чаще пищевым путём передачи с массивным поступлением возбудителя в организм) или затягиваясь до 6-7 дней. В большинстве случаев заболевание у 78% начиналось остро. Лишь у отдельных больных при тщательном расспросе

удавалось установить кратковременное течение продромального периода, проявляющегося «общееинфекционными» симптомами – недомогание, познабливание, нерезко выраженную головную боль, предшествующими развитию основных симптомов болезни. В подавляющем же большинстве случаев первыми признаками заболевания являются симптомы, определяющие клинику периода развернутой клинической симптоматики и складывающиеся в два ведущих синдрома: поражения желудочно – кишечного тракта и общей интоксикации. У большинства больных наиболее постоянными и яркими симптомами явились признаки поражения нисходящих отделов толстой кишки, что издавна служило основанием определить острую дизентерию, как проявление инфекционного гемоколита или геморагического проктосигмоидита.

Наблюдаемые нами больные чаще предъявляли жалобы на боли в животу , тенезмы и ложные позывы на акт дефекации , отсутствие аппетита , тошноту , жидкий стул , головные боли. Выраженную температурную реакцию у больных мы не наблюдали, причём она колебалась от субфебрильных цифр до $38,5^{\circ}\text{C}$ с длительностью – от несколько часов до двух, максимум до трех дней. У больных наблюдалось повышение температуры тела, длительностью не более пяти дней, а в результате нарушения процесса терморегуляции и отдачи тепла испытывали зябкость и озноб.

Следует заметить, что детальный анализ ранних симптомов заболевания позволяет выделить несколько вариантов начального периода, которые и являются эквивалентами отдельных клинических форм дизентерии, наиболее четко проявляющихся именно в начальном периоде болезни. Максимальной выраженностью клинических проявлений заболевания при колитической форме достигали обычно на вторые и третьи сутки, при гастроэнтероколитической -

через 12-24 часов. Одним из наиболее постоянных симптомов заболевания у больных является расстройство стула. Понос в большинстве случаев появлялся в первый день заболевания. В начале испражнения имели каловый характер, кашицеобразный. По мере прогрессирования болезни испражнения теряли каловый характер и уменьшались в объеме, приобретая примесь слизи у 45 % и крови у 55% больных. При особой выраженности гемоколитического синдрома испражнения состояли из небольшого количества слизи, нередко окрашенного кровью – « ректальный плевок». Частота стула является одним из показателей тяжести течения заболевания. По нашим наблюдениям: стул до 4 раз в сутки был у 53% больных, от 5 до 10 раз – у 40% , от 11 до 20 раз – у 6% и более 20 раз – у 1% больного. Объем испражнений выделяемых за сутки, несмотря на частоту дефекаций, был невелик и редко превышал до 0,5-1,0 л. Нормализация стула наступает, как правило у больных, в первые 6 дней болезни (82%), и в первые 3 дня – у 18% больных.

Изменения со стороны желудочно- кишечного тракта являются одним из ведущих синдромов болезни и зависят по нашим данным, наиболее частыми характерными жалобами, как схваткообразные боли в животе режущего характера, различной интенсивности и частоты в левой подвздошной области, зависящиеся от тяжести болезни. В начале заболевания у больных боли имели неопределенную локализацию, затем постоянные и не отличались большой остротой, однако вскоре достигали значительной интенсивности, приобретая периодический схваткообразный характер и нередко имели более определенную локализацию.

Заболевание у 12 (23,%) больных сопровождалось болезненными позывами на низ живота сопровождающиеся тенезмами и частым жидким стулом с примесью

слизи у 32 (25%) и крови 36 (52%). Примесь крови в испражнениях больных обусловлена как известно, кровотечением в результате циркуляторных расстройств в слизистой и подслизистой оболочках кишечника, которые в большей степени связаны с токсическим поражением нервных и сосудистых сплетений толстой кишки. Тошнота и рвота не являются ведущими признаками дизентерии.

По нашим данным, наблюдались неврологические изменения. Более часто отмечались поражения периферической нервной системы, которые характеризовались прежде всего различными нарушениями чувствительных функций. Поражение центральной нервной системы установлено автором у больных и проявляется главным образом общемозговыми симптомами: головная боль, адинамия, нарушение сна, последние наблюдаются на высоте развития интоксикации и по выраженности соответствуют ее интенсивности.

Заболевание у больных сопровождалось болезненными позывами на низ живота, сопровождающиеся тенезмами и частым жидким стулом с примесью слизи и крови. Примесь крови в испражнениях больных обусловлена, как известно, кровотечением в результате циркуляторных расстройств в слизистой и подслизистой оболочках кишечника, которые в большей степени связаны с токсическим поражением нервных и сосудистых сплетений толстой кишки. Степень выраженности клинических проявлений дизентерии наблюдаемых нами больных зависела, как от тяжести инфекционного процесса, так и от индивидуальных иммунологических особенностей больного, в том числе от состояния местных факторов защиты и от агрессии шигелл. Нужно отметить, что у больных с тяжёлой формой острой дизентерии в начале болезни стул был учащённым, жидким, с примесью слизи, и с каждой дефекацией количество слизи, увеличивалось, фекальные массы уменьшались или исчезали, в

последующим появлялась примесь крови в виде прожилок. При объективном исследовании у больных язык был обложен серовато-белым налетом, был влажным. При пальпации живота отмечались боли различной интенсивности, чаще слева у всех больных. Сигмовидная кишка была болезненной при пальпации или прощупывалась в виде болезненного плотного шнура. (Рисунок 4.1.)

Таблица 4.1. Клинические симптомы острой дизентерии в зависимости от тяжести болезни (n=52).

Тяжесть заболевания		Легкая	среднетяжелая	Тяжелая	Всего:	Процент:
Симптомы заболевания	Количество больных	13	23	16	52	100%
	Головная боль	0	3	6	9	17,30%
	Жидкий стул	0	17	30	47	90,30%
	Боли в животе	4	22	16	42	80,70%
	Тошнота	0	17	24	41	78,80%
	Рвота	0	8	16	24	46,10%
	Плохой аппетит	0	6	16	22	42,30%
	Тенезмы	0	3	9	12	23,10%
	Метеоризм	1	4	3	8	15,30%
	Повышение температуры	0	17	20	37	71,10%

При лабораторном исследовании у наблюдаемых нами пациентов в анализе периферической крови, каких либо изменений не обнаружено. Однако, у больных с тяжелой формой острой дизентерии наблюдались лейкоцитоз со сдвигом формулы крови влево до появления миелоцитов, с уменьшением или исчезновением эозинофилов, относительная лимфопения и ускоренное СОЭ.

С целью эффективности лечения больных, нами были отобраны больные у которых диагноз был подтверждён бактериологическим методом исследования кала с положительным высевам дизентерийной палочки Флекснера. Исследование кала было проведено общепринятой методикой: макроскопически и микроскопически, осмотром испражнений в момент поступления больных в стационар и после проведения лечения. Как известно, макроскопическое и микроскопическое исследование стула имеет не только диагностическое значение, но и дают возможность судить о динамике болезни, а также эффективности применённого лечения.

В лечение больных с острой дизентерией исключительно важным является хороший уход: обязательная чистота постельного белья, тщательное промывание кожи промежности и смазывание её жиром после акта дефекации, согревание больного грелками при ознобе и отпаивать горячим питьём, применять горячие ванны, облегчающие состояние больного, уменьшающие боли в животе, улучшающие периферическое кровообращение и дыхание.

Необходим тщательный уход за полостью рта, особенно у тяжёлых больных, с целью предупреждения развития молочницы, фузо-спирохетозов и других инфекций.

Диета. Особое значение при лечении больных с дизентерией имеет диетическое питание. При составлении диеты для больных с острой дизентерией необходимо учитывать следующее: значительное нарушение всех видов обмена под влиянием токсикоза жирового, углеводного и особенно белкового. В тяжёлых случаях заболевания у больного развивается резкая гипопроотеинемия и значительная деминерализация.

Усвоение больных с острой дизентерией полноценных продуктов, как правило, хорошее поэтому необходимо рациональное полноценное питание больных с достаточным количеством белков, углеводов, жиров, сырых овощных и фруктовых соков. В суточном рационе больного с дизентерией должно содержаться белков не менее 80- 120 г, жиров 60-80г, углеводов 300- 400 г. Белки необходимо давать в виде мяса, свежей рыбы, творога, яиц. Жиры - в виде сливочного масла и сливок. Рекомендуется давать каши из овсяной и гречневой крупы, в виде приправы к блюдам можно добавлять в сыром виде лук и чеснок. Хлеб дают черствый белый, а также черствый ржаной, хорошо пропеченный. Обязательно обильное употребление жидкостей: кипяченой воды, фруктово - ягодных морсов, сырых овощных, фруктовых соков, физиологических растворов, глюкозы, чая. Цельное молоко некоторые больные переносят плохо. Кроме первых двух дней острого периода болезни, больной должен получать до 2500 калорий за сутки. Только в течение первых 12 часов при наличии рвоты и резко выраженных явлений интоксикации целесообразно голодание - чайная диета. В первые 2 дня острого периода болезни при частом слизисто - кровянистом стуле диета должна быть несколько ограниченной. В этот период больным назначают жидкие слизистые супы (из риса, овсяной или перловой крупы) на мясном или грибном бульоне, кисели, сладкий чай. Все блюда должны быть тёплыми. Разрешается простокваша и сухари из белого хлеба. После стихания острых проявлений болезни, обычно с 3-го дня, можно давать сырые фруктовые соки, картофельное пюре с маслом, паровые котлеты или паровое рубленое мясо, кефир, постоквашу, каши: рисовую, манную, овсяную и протертую гречневую. Хлеб черствый белый, белые сухари. На 5-й, 7-й день при улучшении состояния больного и появления аппетита переводят больного на смешанный щадящий стол с белым или хорошо пропеченным черствым ржаным хлебом.

Необходимо всегда помнить о легкой ранимости кишечника при дизентерии, следовательно, избегать грубой и острой пищи в течение 2- 3 недель. Стручковые плоды, капусту дают только после полного выздоровления. В виду часто наблюдавшегося у больного дизентерией снижения секреции пищеварительных желез, полезно назначать натуральный желудочный сок или соляную кислоту с пепсином и панкреатином. Стол взрослого больного должен быть не обильным, механически щадящим, содержать большое количество витаминов и достаточно калорийным. С первых дней болезни часто хороший лечебный эффект, как у взрослых, так и у детей, дает яблочная диета. Яблоки, очищенные от кожуры с вырезанной сердцевинкой, пропускают через мясоробку (для маленьких детей лучше протереть яблоко через мелкое сито) и дают небольшими порциями: старшим детям и взрослым больным в количестве до 0,5-1 кг за 1-2 суток. Одновременно назначают рисовый отвар.

Приводим примеры клинических наблюдений

Больная С.Х. 33 лет домохозяйка поступила 10.12.2012 г. в Городскую клиническую инфекционную больницу города Душанбе на 5-й день болезни с жалобами на повышение температуры тела до 38⁰С, схваткообразную боль в животе, частый жидкий стул до 10-15 раз в сутки с примесью слизи и крови, тенезмы, отсутствие аппетита. Со слов больной заболевание началось остро, с общей слабости, повышения температуры тела, озноба, в последующем присоединилась схваткообразная боль в животе, частый жидкий стул со слизью и кровью. Больная лечилась дома самостоятельно, принимала жаропонижающие препараты, однако, состояние не улучшалось, так как сохранялась лихорадка, беспокоили головные боли, присоединилась бессонница, участился стул, появились тенезмы, в связи с чем обратилась за медицинской

помощью и была госпитализирована. При объективном обследовании, состояние больной оценено как средне - тяжелое. Больная среднего питания, тургор кожи понижен, кожа сухая, лицо бледное, губы сухие, бледные. В лёгких: перкуторно-легочной звук с коробочным оттенком, дыхание ослабленное. АД 100/60 мм рт. ст., пульс 80 уд/мин, ритмичный, равномерный. Живот несколько вздут, мягкий, при пальпации болезненный, особенно по ходу поперечноободочной кишки и в области сигмы, которая резко спазмирована и инфильтрирована. Сознание ясное, но больная вялая. Менингеальных симптомов нет.

В анализ крови: Нв. - 118,0 г /л, эр.- $3.7 \times 10^{12}/л$, цв.пок. - 0.8, лейкоциты - $9.6 \times 10^9/л$; Копроцитограмма: макроскопически - слизисто-кровянистая масса, микроскопически в кале лейкоциты, эритроциты - сплошь в поле зрения, слизи - большое количество. Простейшие и яйца глистов в кале не обнаружены. При посеве кала на дизентерийную группу обнаружена дизентерийная палочка - Sh. Flexneri.

На основании выше изложенного был поставлен диагноз: Острая дизентерия Флекснера, средней тяжести, колитическая форма. При лечении ципрофлоксацин-пектиновым комплексом, анализ концентрации ЦПК в крови проводился на 3-й и 6-ый день приёма препарата. Результаты анализа показали, что концентрация препарата в крови на 3-й день лечения составил 164 мг/л., на 6-й день - 14,6 мг/л. На фоне проводимой терапии температура тела у больной снизилась на 2-ой день, исчезла примесь крови и слизи в кале на 4-й день, прекратились боли в животе на 5-й день лечения. Больная была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии на 11-й день госпитализации.

Больной Ш.Н. 30 лет поступил на 7-й день болезни в Городскую клиническую инфекционную больницу города Душанбе с жалобами на общую

слабость, тошноту, боль в правой подвздошной области, мучительные тенезмы и ложные позывы внизу живота, жидкий стул с примесью слизи и крови. Заболевание началось остро, с повышения температуры тела до 39,2⁰С, с нарастающей общей слабостью, на 2-й день присоединилась схваткообразная боль в нижней части живота с преимущественной локализацией в левой подвздошной области и появлением частого жидкого стула до 10-12 раз в сутки с примесью слизи и крови. При амбулаторном лечении состояние больного ухудшилось, участился стул до 12-15 раз в сутки причем бескалового характера в виде небольшого количества слизи, содержащей прожилки крови. В связи с ухудшением состояния больной обратился к врачу и был госпитализирован в стационар. При объективном осмотре, состояние больного оценено, как тяжёлое. Отмечались выраженные симптомы интоксикации в виде слабости, отсутствие аппетита и повышение температуры тела до 39,5⁰С- 40⁰С. Живот при пальпации был вздутым, болезненным в нижнем отделе, особенно в левой подвздошной области. Симптомов раздражения брюшины не отмечено. Стул имел слизисто-кровянистый характер и проявлялся малыми порциями.

При анализе крови было выявлено: Эр. -3,78 12\л, Нв.-112,0 г /л., цв.пок. - 0,8, лейкоциты - 10.6x10⁹/л. СОЭ-14 мм/ч, в копроцитограмме: макроскопически - выявление слизисто-кровянистая масса, микроскопически определены лейкоциты и эритроциты, сплошь в поле зрения. При бактериологическом исследования кала высеяна шигела Флекснера. Больному был выставлен диагноз: Острая дизентерия Флекснера, тяжёлая, колитическая форма.

Больному было назначено лечение: Диетический стол № 4 Б, оральная регидратация, регидрон, пищевой отвар и вода. Этиотропная терапия проводилась антибиотиком ципрофлоксацин в сочетании с яблочным пектином в дозе 0,5 гр. 2 раза в сутки в течение 10 дней .

Результаты анализа концентрации ЦПК в крови проводимые в период лечения показали, что концентрация препарата в крови на 3-й день составила 164 мг/л., на 6-й день - соответственно 14,6 мг/л. На фоне проводимой терапии температура тела у больного снизилась до нормы на 2-ой день, примесь крови и слизи в кале исчезла на 4 день, боли в животе прекратились на 6-ой день лечения.

Больной К.А 19 лет поступил на 3-й день болезни в Городскую клиническую инфекционную больницу города Душанбе с жалобами на общую слабость, тошноту, рвоту боли в правой подвздошной области, мучительные тенезмы и ложные позывы внизу живота, жидкий стул с примесью слизи и крови. Со слов больного, заболевание началось остро, с повышения температуры тела до 38⁰С, нарастающей общей слабости, последующим присоединением схваткообразных болей в области нижней части живота, преимущественно, с локализацией в левой подвздошной области и частого жидкого стула до 9-10 раз в сутки со слизью и кровью. Амбулаторно принимал таблетки левомецетина и капсулы Линекса, но состояние в течение 2-х суток ухудшалось, участился стул и имел бескаловый характер в виде небольшого количества слизи, содержащий прожилки крови, появились тенезмы. В следствие этого, больной обратился к врачу и был госпитализирован. При объективном обследовании, состояние больного было средне - тяжёлым. Живот умеренно вздут, болезненный при пальпации в нижнем отделе, сигма была спазмированной и резко болезненной, причем симптомы раздражения брюшины не были отмечены. Стул был частым до 10- 15 раз в сутки, скудным, слизисто- кровянистым.

В общем анализе крови было выявлено: Эр. -3,75 г\л, Нв.-110,0 г/л., цв. пок. - 0.8, лейкоциты -7.4x10⁹/л. СОЭ-10 мм/ч. В копроцитеграмме: макроскопически видна слизисто-кровоанислая масса, микроскопически определяются лейкоциты

и эритроциты сплошь в поле зрения. Из бактериологического исследования кала высеяна шигела Флекснер. Больному был выставлен диагноз: Острая дизентерия Флекснера, тяжёлая, колитическая форма.

Больному было назначено лечение: Диетический стол №4 Б. Регидратация в виде Регидрона рисового отвара и воды. Этиотропная терапия проводилась Ципрофлоксацином в сочетании с яблочным пектином в дозе 0,5 гр. х 2 раза в сутки в течение 10 дней .

Результаты анализа концентрации ЦПК в крови показали, что концентрация препарата в крови на 3-й день составила 18,4 мг/л. и 51,92 мг/л на 6-й день лечения соответственно. Кроме этиотропной терапии больному были назначены спазмолитики, биопрепараты. На фоне проводимой антибактериальной и симптоматической терапии температура тела у больного снизилась на 2-й день, на 3-й день исчезла примесь крови и слизи в кале, прекратились боли в животе на 5-ый день лечения.

Больной С.Ч. 36 лет обратился на 5-й день болезни в Городскую клиническую инфекционную больницу города Душанбе с жалобами на общую слабость, снижение аппетита, тошноту, рвоту, боли в правой подвздошной области, мучительные тенезмы и ложные позывы внизу живота, жидкий стул с примесью слизи и крови до 7-9 раз в сутки. Из анамнеза было выяснено, что заболевание началось остро, с повышения температуры тела до 38 - 39⁰С, нарастающей общей слабости, и присоединением схваткообразных болей в области нижней части живота с преимущественной локализацией в левой подвздошной области и частого жидкого стула до 10-15 раз в сутки со слизью и кровью. Несмотря на полученное амбулаторное лечение (Фуразалидон по 2т- 4 раза в день), состояние больного ухудшается, учащается стул более 15 раз в сутки, появились тенезмы, стул был бескаловый в виде небольшого количества

слизи, содержащей прожилки крови. При объективном обследовании больного состояние было тяжёлым. Живот был вздутым, болезненным при пальпации в нижнем отделе, сигма спазмированной, резко болезненной, причём симптомов раздражения брюшины не было выявлено.

В общем анализе крови было выявлено: Эр. -3,61 1г\л, Нв.-114,0 г /л., цв.пок. - 0.8, лейкоциты -10.2x10⁹/л. СОЭ-12 мм/ч. В копроцитограмме макроскопически определена слизисто- кровянистая масса, микроскопически определены лейкоциты и эритроциты расположенные сплошь в поле зрения. Из бактериологического исследования кала высеяна Sh. Zonne и больному был выставлен диагноз: Острая дизентерия Зонне, тяжёлая колитическая форма. Больному было назначено лечение в виде диетического стола № 4Б. Обильное питьё, с целью регидратации и дезинтоксикации Этиотропная комплексная терапия проводилась антибиотиком Ципрофлоксацин в дозе 0,5 гр. х 2 раза в сутки в течение 10 дней в сочетании с яблочным пектином.

Результаты анализа концентрации ЦПК в крови показали, что концентрация препарата в крови на 3-й день лечения составила 67,28 мг/л., а на 6-й день 61,24 мг/л соответственно. На фоне проводимой антибактериальной и симптоматической терапии температура тела у больного снизилась на 3-й день, на 4 день примесь крови и слизи в кале исчезла, боли в животе прекратились на 5-й день лечения.

Больной С.Д. 14 лет, обратился на 3-й день болезни в Городскую клиническую инфекционную больницу города Душанбе с жалобами на общую слабость, снижение аппетита, тошноту, рвоту, боли в правой подвздошной области, мучительные тенезмы и ложные позывы в низу живота, жидкий стул с примесью слизи и крови до 8-10 раз в сутки. Из анамнеза было выяснено, что заболевание началось остро, с повышения температуры тела до 37,6⁰С, 38⁰С,

нарастающей общей слабости, и присоединением схваткообразной боли в области нижней части живота с преимущественной локализацией в левой подвздошной области и частого жидкого стула до 8-10 раз в сутки со слизью и кровью. Несмотря на полученное амбулаторное лечение (Панкреатин по 1т- 3 раза в день), состояние больного ухудшается, учащается стул более 12 раз в сутки появились тенезмы, стул был бескаловый, в виде небольшого количества слизи, содержащей прожилки крови. При объективном обследовании больного, состояние было тяжёлым. Живот был вздутым, болезненным при пальпации в нижнем отделе, сигма спазмированной, резко болезненной, причём симптомов раздражения брюшины не было выявлено.

В общем анализе крови было выявлено: Эр. -4,28 1г\л, Нв.-121,0 г /л., цв.пок. - 0.8, лейкоциты -11.2x10⁹/л. СОЭ-10 мм/ч. В копроцитограмме макроскопически определена слизисто- кровянистая масса, микроскопически определены лейкоциты и эритроциты, расположенные сплошь в поле зрения. Из бактериологического исследования кала высеяна Sh. Flexneri и больному был выставлен диагноз: Острая дизентерия Флекснера, тяжёлая колитическая форма. Больному было назначено лечение в виде диетического стола № 4Б. Обильное питьё, с целью регидратации и дезинтоксикации Этиотропная комплексная, терапия проводилась антибиотиком Ципрофлоксацин в дозе 0,5 гр. х 2 раза в сутки в течение 10 дней в сочетании с яблочным пектином.

Результаты анализа концентрации ЦПК в крови показали, что концентрация препарата в крови на 3-й день лечения составила 67,28 мг/л., а на 6-й день 61,24 мг/л соответственно. На фоне проводимой антибактериальной и симптоматической терапии температура тела у больного снизилась на 3-й день, на 4 день примесь крови и слизи в кале исчезла, боли в животе прекратились на 4-й день лечения.

Больной А.Х. 28 лет обратился на 3-й день болезни в Городскую клиническую инфекционную больницу города Душанбе с жалобами на общую слабость, снижение аппетита, тошноту, рвоту, боль в правой подвздошной области, мучительные тенезмы и ложные позывы внизу живота, жидкий стул с примесью слизи и крови до 20-25 раз в сутки. Из анамнеза было выяснено, что заболевание началось остро, с повышения температуры тела до 37,8⁰С, - 38,3⁰С, нарастающей общей слабости, и присоединением схваткообразных болей в области нижней части живота с преимущественной локализацией в левой подвздошной области и частого жидкого стула до 6-8 раз в сутки со слизью и кровью. Несмотря на полученное амбулаторное лечение Тетрасиклин по 1т- 4 раза в день, состояние больного ухудшается, учащается стул более 25 раз в сутки появились тенезмы, стул был бескаловый в виде небольшого количества слизи, содержащей прожилки крови. При объективном обследовании больного, состояние было тяжёлым. Живот был вздутым, болезненным при пальпации в нижнем отделе, сигма спазмированной, резко болезненной, симптомов раздражения брюшины не было выявлено.

В общем анализе крови было выявлено: Эр. -4,58 1г\л, Нв.-128,0 г /л., цв.пок. - 0.83, лейкоциты -11.6x10⁹/л. СОЭ-13 мм/ч. В копроцитограмме макроскопически определена слизисто--кровянистая масса, микроскопически определены лейкоциты и эритроциты расположенные сплошь в поле зрения. Из бактериологического исследования кала высеяна Sh. Flexneri. Больному был выставлен диагноз: Острая дизентерия Флекснера, тяжёлая колитическая форма. Больному было назначено лечение в виде диетического стола № 4Б. Обильное питьё с целью регидратации и дезинтоксикации Этиотропная комплексная, терапия проводилась антибиотиком Ципрофлоксацин в дозе 0,5 гр. х 2 раза в сутки в течение 10 дней в сочетании с яблочным пектином.

Результаты анализа концентрации ЦПК в крови показали, что концентрация препарата в крови на 3-й день лечения составила 67,28 мг/л., а на 6-й день 61,24 мг/л соответственно. На фоне проводимой антибактериальной и симптоматической терапии температура тела у больного снизилась на 3-й день, на 4 день примесь крови и слизи в кале исчезла, боли в животе прекратились на 5-й день лечения.

Больной Х.М. 75 лет, обратился на 3-й день болезни в Городскую клиническую инфекционную больницу города Душанбе с жалобами на общую слабость, снижение аппетита, тошноту, рвоту, боль в правой подвздошной области, мучительные тенезмы и ложные позывы внизу живота, жидкий стул с примесью слизи и крови до 10-15 раз в сутки. Из анамнеза было выяснено, что заболевание началось остро, с повышения температуры тела до 37,3⁰С, - 38,0⁰С, нарастающей общей слабости, и присоединением схваткообразных болей в области нижней части живота с преимущественной локализацией в левой подвздошной области и частого жидкого стула до 10-15 раз в сутки со слизью и кровью. Не смотря на полученное амбулаторное лечение (Левомецетин по 1г- 3 раза в день), состояние больного ухудшается, учащается стул более 15 раз в сутки появились тенезмы, стул был бескаловый в виде небольшого количества слизи, содержащей прожилки крови. При объективном обследовании больного состояние было тяжёлым. Живот был вздутым, болезненным при пальпации в нижнем отделе, сигма спазмированной, резко болезненной, причём симптомов раздражения брюшины не было выявлено.

В общем анализе крови было выявлено: Эр. -3,69 1г\л, Нв.-104,0 г /л., цв.пок. - 0,8, лейкоциты -6.8x10⁹/л. СОЭ-22 мм/ч. В копроцитограмме макроскопически определена слизисто-кровянистая масса, микроскопически определены лейкоциты, и эритроциты расположенные сплошь в поле зрения. Из

бактериологического исследования кала высеяна *Sh. Flexneri* и больному был выставлен диагноз: Острая дизентерия Флекснера, тяжёлая колитическая форма. Больному было назначено лечение в виде диетический стола № 4Б. Обильное питьё с целью регидратации и дезинтоксикации. Этиотропная комплексная, терапия проводилась антибиотиком Ципрофлоксацин в дозе 0,5 гр. х 2 раза в сутки в течение 10 дней в сочетании с яблочным пектином.

Результаты анализа концентрации ЦПК в крови показали, что концентрация препарата в крови на 3-й день лечения составила 67,28 мг/л., а на 6-й день 61,24 мг/л соответственно. На фоне проводимой антибактериальной и симптоматической терапии температура тела у больного снизилась на 3-й день, на 4 день примесь крови и слизи в кале исчезла, боли в животе прекратились на 6-й день лечения.

4.2. Результаты определения концентрации ципрофлоксацина в сыворотке крови и в кале у больных с острой дизентерией

Для определения предела обнаружения препарата ципрофлоксацина у больных с острой дизентерией и погрешности метода, нами был проведен концентрационный анализ электрофореграмм (подвижности образца) при использовании минимальной (10-12 мкг/мл), средней (130 мкг/мл) и максимальной концентрации (800 мкг/мл) препарата.

Как видно на рисунке время удерживания Ципрофлоксацина с концентрацией 130.00 мкг/мл в боратном буфере (pH 9.3) составляет 7.87 мин. Количественное определение ЦФ в плазме крови проводили методом абсолютной калибровки. Концентрация ЦФ в сыворотке крови на 3-и и 6-ые дни после перорального приёма таблетки ЦФ в первой группе, во второй группе ЦФ+пектин оказалась следующее: средняя концентрация ЦФ в плазме крови на 3 сутки лечения в первой, второй и третьей группах составила – 199.216 ± 14.24 мкг/мл, 0

мкг/мл и 154.07 ± 11.79 мкг/мл соответственно. На 6-е сутки эксперимента показатель в первой группе уменьшился, составив 150.1 ± 15.37 мкг/мл, а в третьей группе – 157.45 ± 19.04 мкг/мл.

Как видно из полученных данных, пектин замедляет процесс всасывания ЦФ из ЖКТ и способствует уменьшению пика его концентрации в крови, следовательно, и токсичности более длительному действию ЦФ за счёт замедления его всасывания из кишечника в кровь. Наличие концентрации антибиотика также было обнаружено в кале больных, принимавших пектин в комплексе с ЦФ.

Концентрация ЦФ в кале первые 6 дней лечения была наименьшей. Использование метода ВЭКЭФ позволило нам определить его концентрацию в сыворотке крови в группе больных, которые принимали ЦФ в комбинации с пектином. Были получены линейные калибровочные кривые концентрационных зависимостей ЦФ из электрофореграмм в области от 3-до 800 мкг/мл с высоким коэффициентом корреляции 0.9930 в среде боратного буфера. Найденный предел обнаружения и количественного определения исследуемого вещества составил 3 мкг/мл и 10 мкг/мл соответственно.

Таким образом, был разработан простой, быстрый, селективный, чувствительный и воспроизводимый метод для определения концентрации ЦФ в биологических средах (кровь и кал) организма человека. Метод имеет ряд преимуществ: простота, низкая стоимость анализа, высокая чувствительность и селективность. Кроме того, метод требует небольшого объёма (всего 100 мкл) биологической среды, что делает его пригодным для изучения фармакокинетики у больных, а также для клинических фармакокинетических исследований ЦФ и рутинного терапевтического лекарственного мониторинга.

4.3. Эффективность комплексной терапии острой дизентерии с применением ципрофлоксацин - пектинового комплекса (ЦПК)

Вопросу лечения дизентерии посвящено большое количество работ, что свидетельствует об отсутствии до настоящего времени эффективных методов, способствующих полному излечению и предупреждению возникновения рецидивов, затяжных течений с переходом в хроническую форму. В связи с чем, нами изучены эффективность применения композитов на основе Ципрофлоксацина и яблочного пектина при лечении больных с острой дизентерией.

В основной группе в качестве лечения применяли ципрофлоксацин-пектиновый комплекс (ЦПК), а в контрольной группе - ЦФ без добавления пектина. В обеих группах в динамике определяли концентрацию ципрофлоксацина на 3-й и 6-ые дни лечения путём определения концентрации ципрофлоксацина в плазме крови и кале на капиллярном электрофорезе (НР AgilentG 1600 AX^{3D}, США) детектированием при длине волне 250 нм (Рисунок 4.1.)

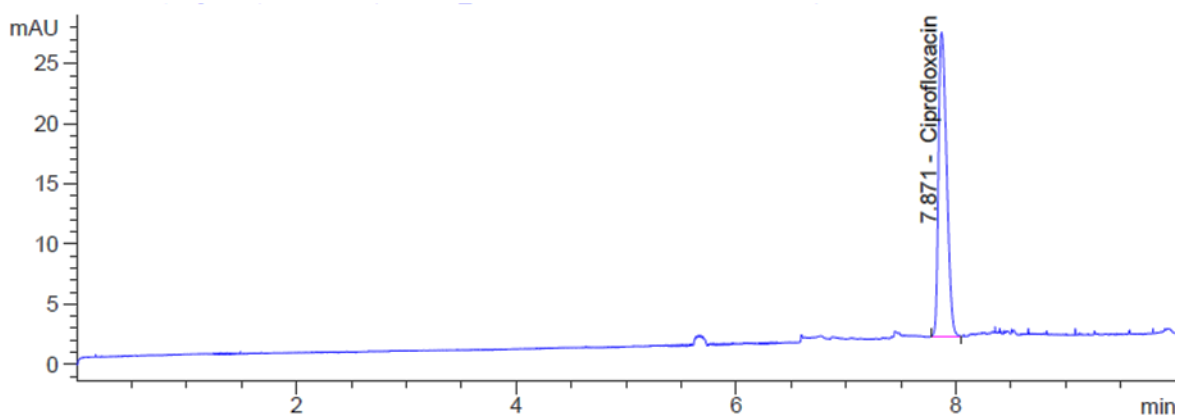


Рисунок 4.1. - Электрофореграмма стандартного раствора ЦФ

Несмотря на обилие информации о фармакологических свойствах и клиническом применении фторхинолонов [55] в литературе имеется

недостаточное количество данных о физико-химических, в том числе спектральных характеристиках фторхинолонов. В связи с высокой востребованностью группы препаратов необходима разработка современных, простых в исполнении методов анализа.

Исследования проводились в 2-х группах. В первую группу было включено 27 госпитализированных, во вторую группу 25 больных. В основной группе в качестве лечения применяли ципрофлоксацин пектиновый комплекс (ЦПК), а контрольную группу лечили без добавления пектина. В обеих группах в динамике определяли концентрацию ципрофлоксацина на 3-й и 6-ые дни лечения путём определения концентрации ципрофлоксацина в плазме крови и кале на капиллярном электрофорезе (HP AgilentG 1600 AX^{3D}, США) детектированием при длине волны 260 нм.

Лечение больных с острой дизентерией ЦПК осуществлялось в условиях стационара. Переносимость приёма ЦПК у всех больных была хорошей, побочные явления не отмечались. Проведенные исследования показали, что в основной группе больных, получавших ЦПК, концентрация ципрофлоксацина в крови, определенным методом ВЭКЭФ – высокоэффективным капиллярным электрофорезом сохранялась до 6 дней и составила в среднем $42,2 \pm 3,9$ мг/л, а у больных контрольной - $2,5 \pm 4,0$ мг/л.

Концентрация антибиотика в кале была также выше у больных в основной группе и составила в среднем $51,9 \pm 4,2$ мг/л, а у больных, получавших только ципрофлоксацин - $5,0 \pm 0,4$ мг/л. Более быстрое клиническое выздоровление наблюдалось в основной группе больных. Причем стул нормализовался на $4,5 \pm 0,3$ день, исчезновение болевого синдрома наблюдалось на $2,5 \pm 0,2$ день, нивелирование тенезмов - на $2,6 \pm 0,3$ день лечения (таблица. 4.2).

Таблица 4.2. - Сроки исчезновения основных клинических симптомов у больных острой дизентерией при лечении ЦПК

Группа	Кол.-во больных	День исчезновения симптомов				
		Исчезновение патологических примесей в кале	Нормализация стула	Боли в животе	Тенезмы	Нормализация показателей копрограммы

Продолжение таблицы

Основная Получавшие ЦПК	25	4,3±0,5	4,1 ± 0,4	2,5 ± 0,2	2,5 ± 0,2	4,5 ± 0,3
Контрольная Получавшие Ципрофлоксацин	27	5,6±0,6	3,9 ± 0,3	3,4 ± 0,4	3,8 ± 0,4	5,1 ± 0,6

Примечание: $p < 0,05$ - достоверность разницы показателей по сравнению с контрольной

Вышеперечисленные показатели составили в контрольной группе больных с острой дизентерией получавших только ципрофлоксацин, $5,6 \pm 0,6$; $3,9 \pm 0,3$; $3,8 \pm 0,4$ дни лечения соответственно.

Полученные данные свидетельствуют о том, что применение комплекса ципрофлоксацина с пребиотиком пектином (ЦПК) способствует поддержанию постоянной концентрации антибиотика в крови и в кале, вследствие чего происходит ускорение клинического выздоровления больных с угасанием основных симптомов инфекционного процесса, и соответственно сокращения времени пребывания больного в стационаре на $2,5 \pm 0,4$ дней, что ведёт к значительной экономии бюджетных средств.

Полученные нами данные по лечению с применением пектина при острой дизентерии соответствуют данным исследований, проведённых зарубежными врачами [4,7].

Таким образом, переносимость ципрофлоксацина в комплексе с пектином у пациентов была хорошей и побочных эффектов не было выявлено. При динамическом наблюдении за больными показано, что стул нормализовался на 4-ый день и доказано, что санирующее действие ЦПК было высоким, так как полная санация кала от шигел Флекснера произошла первые 5 дней от начала лечения.

При исследовании кала на 7-ой день лечения концентрация препарата была также выше у больных, получавших ЦПК, и составляла в среднем $51,9 \pm 4,2$, а у больных, получавших только ципрофлоксацин, аналогичный показатель составил соответственно $5,0 \pm 0,4$ мг/л.

Таким образом, полученные результаты показали, что переносимость ципрофлоксацина в комплексе с пектином у пациентов была хорошей и побочных эффектов не было выявлено. Применение ципрофлоксацина в комплексе с пектином при острой дизентерии способствует поддержанию постоянной и более длительной концентрации антибиотика в крови и кале, что способствует ускорению клинического выздоровления больных даже при назначении минимальной дозы препарата.

5.1. Профилактика амебиаза кишечника и острой дизентерии

Успешная профилактика и борьба с дизентерией обеспечиваются комплексностью лечебно-профилактических и санитарно-противоэпидемических мероприятий, направленных на все три звена эпидемического процесса - источник инфекции, пути передачи и восприимчивость организма. Основным источником инфекции является больной дизентерией человек. Поэтому, профилактика дизентерии начинается с раннего выявления и обязательной госпитализации всех больных с острой дизентерией, а также во время рецидивов и обострений хронической дизентерии или же при бактериовыделением в период

ремиссии последней. Особое значение приобретает выявление атипичных, стертых и бессимптомных форм болезни. Ранняя диагностика, госпитализация, рациональное лечение больных дизентерией и диспансерное наблюдение за ними в период реconvalesценции проводится медицинскими работниками лечебно - профилактических и санитарно- эпидемиологических учреждений. Выявление больных дизентерией должно осуществляться не только при обращении их за медицинской помощью из числа больных, страдающих дисфункцией кишечника, но и находящихся на стационарном лечении по поводу других заболеваний, из числа реконвалесцентов, лиц находящихся под диспансерным наблюдением, при обследованиях в очагах инфекции, среди лиц, подлежащих систематическому плановому обследованию, а в дошкольных детских учреждениях (ясли, сады, дома ребенка) путем ежедневной проверки испражнений детей и массовых обследований. Кроме того, необходимо производить массовые обследования на дизентерию работников общественного питания, молочной промышленности и пищеблоков детских учреждений, персонала продовольственных магазинов при повышении заболеваемости дизентерией на обслуживаемых ими территориях. Массовыми и выборочными обследованиями и указанных групп населения удается выявить эпидемиологически опасные источники инфекции, наиболее полно оценить распространение инфекции как в отдельных коллективах, так и на данной территории. Все лица, страдающие дисфункцией желудочно- кишечного тракта, а также все больные дизентерией и подозрительные на нее, лица, у которых при обследовании высеяна дизентерийная палочка, выявлены подозрительные копрологические, ректоромоноскопические данные, положительная проба Цуверкалова, подлежат госпитализации. Важным этапом после госпитализации, изоляции больного, является уточнение диагноза и рационально проведенное лечение. Обязательной госпитализации подлежат

лица с тяжелыми формами острых кишечных заболеваний, дети в возрасте до трех лет с острой дизентерией, лица с острыми кишечными заболеваниями, резко ослабленные или имеющие сопутствующие заболевания. Госпитализация производится в случаях, когда невозможно организовать врачебное наблюдение и полноценное лечение на дому. Обязательно госпитализируются дети с дизентерией, посещающие дошкольные детские учреждения, находящиеся в санатории, детском доме или в школе - интернате, работники пищевых предприятий и лица к ним приравненные с острыми кишечными заболеваниями больные дизентерией, проживающие совместно имеющие общую жилплощадь или общий санитарный узел с лицами декретированных учреждений, лица с острыми кишечными заболеваниями, проживающих в общежитиях. Выписка реconvalescentов производится после клинического выздоровления, нормализации ректороманоскопической картины и санации кишечника. Работники пищевых предприятий и лица, к ним приравненные, должны иметь три отрицательных бактериологических исследования испражнений, взятых на 3, 4, 5-й дни после окончания антибактериального лечения. При выписке работающих реconvalescentов им выдается больничный лист, открытый на одни сутки с момента их выписки или справка. В поликлинику передается подробная выписка из истории болезни, включающая клинический и бактериологические анализы, подтверждающие диагнозы основного и сопутствующих заболеваний, данные о лечении, результаты всех исследований выполненных перед выпиской.

Эпидемиологическое обследование и мероприятия в очаге проводятся силами санэпидстанций, а в сельской местности - участковым медицинским персоналом с целью нейтрализации источника инфекции и путей её передачи. Эпидемиологическое обследование очага проводится во всех случаях заболевания дизентерией, при подозрении на нее, при выявлении

бактерионосительства дизентерии, а также при любом остром кишечном заболевании.

Задачами эпидемиологического обследования являются выяснение условий, способствующих появлению и распространению заболеваний выяснение источника инфекции и определение границ очага. На основании этих данных намечаются конкретные противоэпидемические мероприятия и заполняется карта эпидемиологического обследования. В карте должны быть обязательно отражены такие вопросы, как и потребление молока, воды, купание независимо от того, что являются ли они факторами передачи в данном случае или нет. Все лица, общавшиеся с больным, подвергаются однократному бактериологическому обследованию сразу по выявлению больного, по возможности до начала фагирования. Дети посещающие детские учреждения, при общении с больными на дому, работники пищевых учреждений и лица к ним приравненные не допускаются в детские коллективы или к выполнению своих постоянных обязанностей до госпитализации или выздоровления больного, проведения дезинфекции и получения отрицательного результата бактериологического исследования. При выявлении в детском учреждении ребенка с дисфункцией кишечника и его удалении, в коллективе проводится бактериологическое обследование всех детей, персонала группы и пищеблока до получения трех отрицательных анализов. Дети подвергаются однократному копрологическому исследованию. При появлении повторных случаев персоналу проводится ректоромоноскопия. За лицами, находившимися в контакте с больными дизентерией в течение 7 дней проводится клиническое наблюдение для выявления повторных заболеваний в очаге. В очагах дизентерии лицам, бывшим в контакте, проводится фагирование, двукратный приём дизентерийного бактериофага в случае госпитализации больного и троекратный приём при

лечении на дому. В случае госпитализации больного с дизентерией, в очаге проводится заключительная дезинфекция. Если больного лечат дома, то в течение всего периода болезни в очаге проводится текущая дезинфекция, которая осуществляется силами населения под руководством медицинских работников. При необходимости после выздоровления больного проводится также заключительная дезинфекция. В очаге проводятся санитарно - профилактические мероприятия и санитарно- просветительная работа. Диспансерное наблюдение и порядок допуска на работу. Диспансерному наблюдению подлежат все рековалесценты после дизентерии, переболевшие колитами и энтеритами. Длительность диспансерного наблюдения и характер обследований зависят от диагноза, формы болезни и профессии больного. Рековалесценты острой дизентерии состоят на учете 6 месяцев с ежемесячным бактериологическим контролем и медицинским наблюдением. По истечении указанного срока и при наличии отрицательных результатов лабораторного обследования, а также отсутствии дисфункции желудочно- кишечного тракта эти лица снимаются с учета. Пищевики и лица к ним приравненные переболевшие острой дизентерией. Состоят на учете и за ними ведется наблюдение в течение года. Ежемесячно их лабораторно и клинически обследуют. Снятие с учета проводится комиссионно с участием эпидемиолога. Рековалесценты - пищевики и лица, к ним приравненные, перенесшие острую дизентерию, после выписки из стационара не допускаются к работе по специальности в течение 10 дней, в эти дни за ними проводятся клинические наблюдения, пятикратные ежедневные бактериологические обследования, однократное копрологическое обследование и заключительная ректоромоноскопия. К работе этот контингент лиц допускается при отсутствии субъективных и объективных нарушений со стороны желудочно- кишечного тракта и хороших результатах лабораторных анализов.

Реконвалесценты после дизентерии в период диспансерного наблюдения подлежат также долечиванию в амбулаторных условиях по показаниям, что является продолжением патогенетического лечения, начатого в стационаре.

Издавна известно, что общесанитарные мероприятия являются основной успешной борьбы с дизентерией и другими кишечными инфекциями. Огромную роль в противодизентерийных мероприятиях играет поддержание должного санитарно - гигиенического режима на пищевых предприятиях, особенно мясо - молочной и хлебо - булочных промышленности на предприятиях общественного питания. Особое внимание должно быть уделено лоточной торговле, готовой к употреблению пищей. Неослабленное внимание должно быть обращено не только на процессы приготовления, но и на строгое соблюдение всех санитарно-гигиенических норм при хранении, транспортировке и реализации пищевых продуктов. Учитывая значительную роль водного фактора в передаче дизентерии, необходимо вести неослабное, круглогодичное наблюдение за водоснабжением населения, выполняя все мероприятия по санитарной охране водоисточников. Особое внимание необходимо уделять открытым водоемам, арыкам и речкам, водой которых население пользуется для хозяйственно - бытовых нужд, а летом для купания, не допуская их загрязнения. В связи с тем, что в контактно - бытовом распространении дизентерии имеет значение загрязнение почвы, внешней среды, жилых помещений, нельзя допускать их загрязнения, особенно на территориях не благополучных по дизентерии. Необходимо систематически очищать населенные места от мусора (путем сжигания, вывоза, компостирования), отбросов, не допуская их свалок, особенно в летнее время, являющихся местом выплода мух. Не должна ослабевать рациональная и энергичная борьба с мухами, всегда являющимися потенциальными переносчиками кишечных инфекций. Для контроля санитарного

режима детского учреждения необходимо систематически производить бактериологические исследования смывов с кухонной и детской посуды, чистых горшков, игрушек, рук персонала, а также внезапные и плановые контрольные проверки санитарного состояния его. Для обеззараживания факторов передачи инфекции в наиболее уязвимых местах периодически проводится профилактическая, а в эпидчагах текущая и заключительная дезинфекции. Санитарно - просветительная работа должна проводиться также и среди всего населения в семье, в школах, на производстве с использованием печати, радио, телевидения, лекций, лозунгов, плакатов с учетом местных условий, конкретной санитарно - эпидемиологической обстановки, уровня санитарной культуры населения.

Глава 5. Обзор результатов исследования

Известно, что прошло более 150 лет когда впервые Ф.А.Леш в 1873-1875 Петербурге при исследовании фекалий у больного, длительное время страдающего кровавым поносом обнаружил и описал возбудителя амёбиаза (дизентерийную амёбу). В 1903 году Ф.Шаудин представил подробное описание дизентерийной амёбы, присвоив ей название *Entamoeba histolitica*.

Амебиаз кишечника и по настоящее время является одним из наиболее серьёзных заболеваний в инфекционной патологии, особенно в странах с жарким и сухим климатом, в том числе и в Республике Таджикистан. Заболевание амебиазом кишечника распространено практически на всех континентах земного шара (кроме Антарктиды). По данным ВОЗ в мире регистрируется от 2-2,5 млн. случаев амёбиаза кишечника в год.

Своевременная и точная диагностика не только определяет лечебную тактику врача и во многом обеспечивает её успех, но и является основополагающим условием для полноценных и эффективных противоэпидемических мероприятий. Следует признать, что диагностика амебиаза кишечника остается в ряде случаев весьма нелегкой задачей.

В связи с чем, лечение амебиаза кишечника и острой дизентерии, как и другого инфекционного заболевания, склонного к затяжному хроническому течению, представляет значительные трудности. При данных заболеваниях предложено много разных схем лечения, основанная на использовании этиотропных препаратов. Однако, несмотря на длительные курсы этиотропной терапии, результаты которых часто остаются неудовлетворительными и даже в случае успешного лечения, нередко наблюдались рецидивы и хронизация болезни.

В Республике Таджикистан за последние также годы отмечается выраженный рост заболеваемости. ОКИ, в том числе амебиазом кишечника и острой дизентерией. Так, по данным Государственного учреждения Республиканского центра статистики и медицинской информации ежегодно отмечается рост ОКЗ, что составляет в среднем 461,5 на 100000 населения (2019), 253,0 на 100000 населения (2020), 228,8 на 100000 населения (2021). В последние десятилетия проведенные многочисленные исследования по применению у больных с амёбиазом кишечника и шигелёзами различных химиопрепаратов, в том числе антибиотиков (левомецетин, тетрациклин, мономицин, неомицин, аминогликозиды) показали весьма разноречивые результаты.

В связи с этим, в качестве предмета нашего исследования была выбрана оценка нового подхода к лечению амебиаза кишечника и острой дизентерии при применении новой формы антибиотик-пектинового композита в условиях Таджикистана.

Как известно пектиновые полисахариды и белки активно используются в фармацевтической промышленности при создании системы доставки лекарств. Контролируемый приём терапевтических доз лекарственного препарата считается эффективным, если доза препарата будет дольше находиться в организме и эффективно воздействовать на него, вернее, подчиняться законам кинетики нулевого порядка. Уменьшение концентрации лекарства и быстрое её спадение в крови ниже определённого уровня считается не эффективным препаратом.

Растительные пребиотики (в частности пектиновые полисахариды), действуют комплексно, стимулируя иммунную систему организма путём защиты микрофлоры кишечника. Нужно отметить, что нормальная и патогенная микрофлора не используют пектины в качестве питательных субстратов. Кроме

того, пребиотики обладают антиоксидантными свойствами и способностью выводить токсические вещества и продукты метаболизма.

Пребиотики (пектины) – в отличие от пробиотиков, не боится кислот и ферментов желудка и в неизменном виде достигают кишечника.

В связи с чем, целью проведенного нашего исследования явилось изучение эффективности применения композита антибактериальных средств (метронидазола и ципрофлоксацина) в комплексной терапии с пребиотиком - яблочным пектином при лечении больных кишечным амебиазом и острой дизентерией с учётом клинических и фармакокинетических показателей в условиях нашей республики.

В первые, нами были предложены более эффективный метод лечения амебиаза кишечника и дизентерии антибиотиком, в комплексной терапии с яблочным пектином в качестве пребиотика.

Из общего количества 105 обследованных и наблюдаемых нами больных мужчин было 58 (55,2%), женщин 47 (44,8%), среди которых 53 человека составили больные с амебиазом кишечника, причём из них 29 мужчин (54,7%) и 24 женщины (45,3%). Из числа больных с кишечным амебиазом городские жители составили 21 (39,7%), сельские 32 (60,3 %).

Из 52 больных с острой дизентерией, были 29(55,7%) мужчин и 23(44,3%) женщины. Городские жители составили 20 (38,4%) и сельские 32 (61,6%). Все наблюдаемые больные были разделены на 2 группы, с учётом вида заболевания.

Из числа больных с кишечным амебиазом первую группу составили 25 больных с клиническими проявлениями заболевания, подтверждённые нахождением инвазивных форм амёб, в кале которые в качестве антибактериального лечения получали метронидазол в сочетании с яблочным пектином (МПК), по 100 мл 2 раза в течение 10 дней.

Вторую группу составили 28 больных с кишечным амебиазом получавшие традиционное лечение антибактериальным препаратом метронидазол (Трихопол), который назначался больным внутрь по 0,5 гр. в 3 приёма в течение 10 дней.

Проведенные исследования показали, что при амебиазе кишечника при приёме метронидазола с яблочным пектином по сравнению с традиционным лечением препаратом Метронидазол отмечалась более длительная концентрация препарата в крови и составила в среднем $33,2 \pm 3,9$ мг/л, на 8 день болезни, $5,0 \pm 0,4$ мг/л, на 9-й день болезни и в проявлениях отмечалось клинических исчезновение симптомов интоксикации на 5 – 6 -й день болезни, нормализация стула на $3,5 \pm 0,3$ день, и быстрое исчезновение болевого синдрома на $2,6 \pm 0,3$ день, нивелирование тенезмов на $2,3 \pm 0,2$ день лечения. Также, подтверждена более ранняя санация от возбудителя, так как патологические примеси в кале исчезли на $3,1 \pm 0,4$ день лечения, нормализация показателей копрограммы произошла на $3,9 \pm 0,4$ день.

У больных получающих монотерапию перечисленные показатели составили: $5,1 \pm 0,6$., $3,7 \pm 0,3$., $4,8 \pm 0,4$: $4,8 \pm 0,5$: $6,9 \pm 0,5$ день лечения соответственно.

Полученные нами результаты исследования по клиническому применению в качестве пребиотика пектина при амебиазе кишечника согласуются с данными аналогичных исследований при ОКИ, проведенных другими авторами [2-7].

По данным нашего исследования из числа больных с острой дизинтерией (52) у большинства 16 (30,7%) заболевание протекало в тяжелой форме и сопровождалось высокой лихорадочной реакцией, а у 23 (44,2%) больных в среднее тяжелой форме.

Продолжительность лихорадочного периода на фоне лечения у 37 80% больных не превышала 2-3 дней. У 42 (80,7%) больных боли в животе схваткообразного характера держались более длительно и часто локализовались

внизу живота и лишь 22 (55%) больных ощущали боль преимущественно в левой подвздошной области. Частота стула до 10-15 раз в течении суток наблюдалось у половины больных 30 (57,6%), свыше 15 раз – у треть больных 17 (32,7%) . У 30% больных с острой дизентерией во всех случаях отмечался стул с примесью только слизи. У 70% больных с примесью не только слизи, но и крови. Во всех случаях 100% при пальпации живота отмечалась болезненность сигмовидной кишки.

Острая дизентерия с тяжёлой формой болезни наблюдалась у 30,7%, больных и заболевание протекало с выраженными клиническими проявлениями болезни, интоксикацией и колитическим синдромом. Острую дизентерию со средней тяжёлой формой болезни наблюдали только у 23 25% больных, причём заболевание имело недостаточно яркую клинику с незначительной интоксикацией и слабо выраженным колитическим синдромом. Течение заболевания у данных больных было коротким 2- 3 дня.

Применение пребиотика пектина в комплексе с антибиотиком ципрофлоксацином в лечении больных с острой дизентерией способствовало нивелированию основных клинических проявлений болезни в более короткие сроки и восстановлению функционального состояния толстого кишечника.

Установлена возможность применения капиллярного электрофореза для анализа антибиотика фторхинолинового ряда методом зонного капиллярного электрофореза.

Выбраны оптимальные условия определения ципрофлоксацина методом КЗЭ: капиллярный зонный электрофорез, капилляр с внутренним диаметром 75 мкм, ведущий электролит 50 мМ боратного буфера, рН = 9,3, температура 25 °С, ввод пробы 350 мбар × 4 с, длина волны 260 нм., напряжение разделения +30 кВ;

Определены метрологические характеристики методики определения Ципрофлоксацина на основе минимального проявления пика в плазме крови и экстрактах кала: предел обнаружения до 10,0 ppm (мг/л).

Разработана методика определения ципрофлоксацина, отличающаяся воспроизводимостью результатов.

Проведенные нами исследования показали, что концентрация ципрофлоксацина в крови и кале у больных с острой дизентерией сохраняется более длительно и в среднем составляет $42,2 \pm 3,9$ мг/л и соответственно в кале $51,9 \pm 4,2$ мг/л, нежели использование ципрофлоксацина без пектина.

Таким образом, проведенные нами исследования по применению ЦПК у больных с острой дизентерией показали, что при 3-6 часовых интервалах между приемом препарата в сыворотке крови и в кале поддерживается относительно постоянный уровень концентрации ципрофлоксацина в испражнении и ткани толстой кишки больных с острой дизентерией.

Это свидетельствует о том, что уровень препарата привлекает минимальную ингибирующую концентрацию для возбудителя и в этих случаях наблюдается более выраженное эффективное действие комплекса (ЦПК) и клиническое выздоровление больных. Применение ципрофлоксацина совместно с яблочным пектином у больных с острой дизентерией способствует значительному улучшению результатов лечения.

Клинические наблюдения показали, что применение пектина при лечении комплексной терапии амебиаза кишечника и острой дизентерии хорошо переносится больными, не вызывает побочных реакций и осложнений.

Полученные результаты нашего исследования согласуются с данными других авторов, которые также свидетельствует о благоприятном влиянии пектина на характер течения и исходов при острых кишечных инфекциях, что

выражается в ускоренной ликвидации кишечных расстройств и нормализации слизистой оболочки толстой кишки, а также снижению частоты рецидивов, формированию затяжной и хронической формы инфекции.

В целом, нами была установлена перспективность использования пектинов в лечении больных, с амебиазом кишечника и с острой дизентерией. Так как в ряде случаев антибактериальная терапия не всегда эффективная из-за большого количества осложнений и формирования лекарственной устойчивости возбудителей, разработка и использование комбинированных препаратов с новыми свойствами и пролонгированным действием имеет большую распространенность. Этот факт приводит к обращению таким простым и безвредным веществам, как пектин отруби, лигнин и другим пищевым волокнам. Однако, существующие разноречивые данные о влиянии пектина на антибиотики, бактериофаги, на общее состояние организма и кроветворение требуют дальнейшего изучения как по вопросам взаимодействия пектинов с различными препаратами и веществами, так и по отработке оптимальных концентраций лекарственных форм.

Выводы

1. По данным Статистического исследования амебиаза кишечника в Республике Таджикистан заболевание составляет 26,6 на 100 тыс. населения, а острая дизентерия на 29,5 на 100 тыс. населения. Возрастная категория широкого распространения обеих инфекций представлена активным трудовым возрастом от 20-ти до 40 лет с преобладанием лиц мужского пола. Данные показатели по заболеваемости этих заболеваний указывают на низкие санитарно-бытовые и жаркие климатические условия, недостаточное обеззараживание питьевой воды. В клиническом аспекте амебиаз кишечника и острая дизентерия в настоящее время сохраняет свою классическую форму [5-А, 6- А, 11-А].
2. Применение комплексного лечения больных с амебиазом кишечника метронидазолом с яблочным пектином эффективнее по сравнению с монотерапией метронидазолом и выражается в ранней нормализации стула на $3,5 \pm 0,3$ день, исчезновении болевого синдрома на $2,6 \pm 0,3$ день нивелировании тенезмов на $2,3 \pm 0,2$ день лечения [3-А, 4- А, 9-А].
3. Исследование крови методом спектрофотометрического анализа показало, что концентрация метронидазола на 6 день в среднем составляет $33,2 \pm 3,9$ мг/л, и при исследовании кала соответственно $5,0 \pm 0,4$ мг/л. [2-А].
4. Применение ципрофлоксацин - пектинового комплекса у больных с острой дизентерией по сравнению с использованием только ципрофлоксацина было эффективным и способствовало ускорению клинического выздоровления и сокращению времени пребывания больного в стационаре на $2,5 \pm 0,4$ дня [1-А, 10-А].
5. У больных, получивших ЦПК, концентрация ципрофлоксацина в крови сохраняется до 6 дней и составляет в среднем $42,2 \pm 3,9$ мг/л, а у больных

получавших только ципрофлоксацин - до $2,5 \pm 0,4$ мг/л. Полученные результаты доказывают высокую эффективность лечения ЦПК при острой дизентерии, как по клиническим, так и по физико - химическим показателям [7-А, 8- А].

Рекомендации по практическому использованию результатов исследования

1. В Республике Таджикистан наблюдаются частые случаи амёбиаза кишечника и острой дизентерии, что необходимо учитывать при диагностике и обследовании больных с острыми кишечными инфекциями.
2. Необходимо организовать и обеспечить защиту водных источников и поставляемую населению питьевую воду от биологических и химических загрязнений соответственно нормативам ВОЗ.
3. При диагностике и выявлении больных с амёбиазом кишечника и острой дизентерией рекомендуется широко использовать антибактериальные химиопрепараты в комплексе с пектином, что способствует значительному улучшению результатов лечения, быстрому выздоровлению больных, сокращает время пребывания пациентов в стационаре и ведет к значительной экономии бюджетных средств.
4. Необходимо пересмотреть подходы к лечению острых кишечных инфекций, включая амёбиаз кишечника и острую дизентерию и чаще в качестве комплексной терапии использовать достаточно более эффективные пребиотики.
5. Разработана методика определения ципрофлоксацина (ЦФ) в сыворотке крови и кале у больных, принимавших ЦФ в комбинации с пектином, высокоэффективным капиллярным электрофорезом (ВЭКЭФ).

Список литературы

Список использованных источников

1. Абрамов, В.М. Низкомолекулярный пептидный фактор, секретируемый *Lactobacillus plantarum*, стимулирует экспрессию белка теплового шока Hsp 25 в эпителиальных клетках кишечника [Текст]/ В.М. Абрамов // - Материалы международного конгресса «Пробиотики, пребиотики, синбиотики и функциональные продукты питания. Фундаментальные и клинические аспекты». СПб. - 2007. - Клиническое питание. - 2007. - №1-2. - С.19.
2. Айзенберг, В.Л. К изучению патогенеза септического шока при острых кишечных инфекциях у детей [Текст]/В.Л. Айзенберг, Л.И. Загузова // Инфекционные болезни. - 2003. - Т 1. - №1. - С. 39-42.
3. Алабова, С.М. Частота острых кишечных инфекций, вызванных представителями условно-патогенной флоры [Текст]/С.М. Алабова, М.Х. Урусмамбетова, М.В. Карлаиова //Актуальные вопросы инфекционной патологии: материалы конгресса. -Москва.- 2003. - С. 4.
4. Алексеева, А.А. Применение энтеросорбентов в комплексной терапии атопического дерматита [Текст]/ А.А. Алексеева //Вопросы современной педиатрии. 2012. - №11 (2). - С. 151-154.
5. Алешкин, А.В. Бактериофаги в инфекционной патологии. Часть I: История исследований до широкого применения антибиотиков [Текст]/ А.В. Алешкин //Астраханский медицинский журнал. – 2016. - №11–3. –С. 8-17.
6. Ардатская, М.Д. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения [Текст]/ М.Д. Ардатская, А.В. Дубинин, О.Н. Минушкин // Терапевтический архив. - 2001. - № 2. - С. 67-72.
7. Бабаченко, И.В. Опыт применения Ронколейкина в комплексной терапии детей больных острыми кишечными инфекциями [Текст]/ И.В. Бабаченко, М.Д.

- Субботина, В.Н. Тимченко // Мат. научной конференции «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 2000». - СПб. - 2000. - С. 22-27.
8. Бабаян М.Л. Острые кишечные инфекции смешанной этиологии у детей [Текст]/ М.Л. Бабаян // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. - № 9 (133). - С. 66-70.
 9. Бактериоцидное действие пектинов на возбудителей острых кишечных инфекций [Текст]/ Э.Г. Потиевский [и др.]// Медицинский журнал Узбекистана. - 1991. - № 7. - С. 20.
 10. Барановский, А.Ю. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника [Текст]/ А.Ю. Барановский, Э.А. Кондрашина // СПб., Питер. - 2000. - С. 224.
 11. Бельмер, С.В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника [Текст]/ С.В. Бельмер // Детская гастроэнтерология и нутрициология. 2004. – Т 12.-№3. - С. 3-6.
 12. Бельмер, С.В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника: проблемы и пути решения [Текст]/ С.В. Бельмер // Поликлиника. - 2005. - №1. - С. 48-49.
 13. Бельмер, С.В. Дисбактериоз кишечника и роль пробиотиков в его коррекции [Текст]/ С.В. Бельмер, А.В. Малкоч // Лечащий Врач. - 2006. - №6. - С. 18-23.
 14. Биоценоз-сберегающая терапия инфекционных заболеваний кишечника у детей [Текст]/ А.А. Новокшенов [и др.] // - Фарматека. - 2004. -№ 13 (90). - С. 85-88/
 15. Бондарев, Е.В. Применение энтеросорбентов в медицинской практике [Текст]/ Е.В. Бондарев, С.Ю. Штрыголь, С.Б. Дырявый // - Провизор. - Электрон. - ресурс. – 2008. - 13. - URL: <http://www.provisor.com.ua/archive/>. – 2008. - № 13. – С. 22-28.

- 16.Бондаренко, В.М. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы [Текст]/ В.М. Бондаренко, Т.В. Мацулевич // - ГЭОТАР - Медиа. - М. - 2007. - С. 304.
- 17.Бондаренко, В.М. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией [Текст]/ В.М. Бондаренко, А.А. Воробьев // - Журн. микробиол. - 2004. - №1. - С. 84-92.
- 18.Бондаренко, В.М. Поликомпонентные пробиотики: механизм действия и терапевтический эффект при дисбиозах кишечника [Текст]/ В.М. Бондаренко // -Фарматека. - 2005. - №20. - (115). - С. 46 – 54.
- 19.Боткина, А. С. Применение диоктаэдрического смектита у детей с атопическим дерматитом [Текст] / Боткина А.С. // - Вопросы современной педиатрии. - 2008. - № 7 (2). -С. 1-4.
- 20.Брискин, Б.С. Энтеросорбция пектин-содержащим препаратом в лечении перитонита [Текст]/ Б.С. Брискин, А.А. Демидов // Хирургия. - 2005. - №4. - С. 14-19.
- 21.Бухарин, О.В. Бактериально-грибковые ассоциации кишечника в условиях колонизации дрожжеподобными грибами рода *Candida* [Текст]/ О.В. Бухарин, А.В. Вальшев, Н.Б. Перунь // Журнал микробиологии. – 2002. - №5. - С. 45-48.
- 22.Васильев, Б.Я. Острые кишечные заболевания. Ротавирусы и ротавирусная инфекция [Текст]/ Б.Я. Васильев, Р.И. Васильева, Ю.В. Лобзин // - СПб.: Лань. - 2000. - С. 267.
- 23.Ватутина, О.В. Влияние энтеросорбента фильтрум на уровень специфической эндотоксемии у больных шигеллезом Флекснера [Текст]/ О.В. Ватутина, В.И. Лучшев, С.В. Бурова // Сб. мат. XIV конгр. «Человек и лекарство». - М. - 2007. - С. 536.

24. Влияние пектин-содержащего препарата на слизистую оболочку пищеварительного тракта при кишечной недостаточности [Текст] / С.И. Емельянов [и др.] // Эксперимент Клин. Гастроэнтерол. - 2012. - № 2. - С. 67-72.
25. Вовк, Е.И. Острые кишечные инфекции в практике врача скорой помощи [Текст] / Е.И. Вовк, А.А. Машарова, А.Л. Верткин // Лечащий врач. - 2002. - № (1-2). - С. 58-62.
26. Воротынцева, Н.В. Острые кишечные инфекции у детей [Текст] / Н.В. Воротынцева, Л.Н. Мазанкова // - М.: Медицина - 2001. - С. 480.
27. Воротынцева, Н.В. Острые кишечные инфекции у детей [Текст] / Н.В. Воротынцева, Л.Н. Мазанкова // Медицина. - 2001. - С. 480.
28. Высоцкий, В.Г. Роль пищевых волокон в питании человека [Текст] / В.Г. Высоцкий // - Москва. - Фонд «Новое тысячелетие». - 2008. - С. 93-105.
29. Галлямова, Р.К. Некоторые лабораторные критерии тяжести острых кишечных инфекций у детей [Текст] / Р.К. Галлямова // - Актуальные вопросы инфекционной патологии. - материалы конгресса. - Москва. - 2003. - С. 31.
30. Галлямова, Р.К. Синдром длительной диареи у детей раннего возраста, связанный с острой кишечной инфекцией [Текст] / Р.К. Галлямова, Р.А. Дарджаиня, Ф.Г. Ситднкова // Актуальные вопросы инфекционной патологии: материалы конгресса. - Москва. - 2003. - С. 32.
31. Глушанова Н.А. Биосовместимость пробиотических и резидентных лактобацилл [Текст] / Н.А. Глушанова, А.И. Блинов // Тезисы VII Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург. - Гастро-2005». - Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2005. - №1 - 2. - С. 31.
32. Глушанова, Н.А. Возможность индивидуализации применения пробиотиков для профилактики и коррекции дисбиозов [Текст] / Н.А. Глушанова, А.И.

- Блинов // - Материалы юбилейной научной конференции, посвященной 175-летию со дня рождения С. П. Боткина. СПб. - 2007. - С. 28–29.
33. Горелов, А.В. Влияние патологии гепатобилиарной системы на течение острых кишечных инфекций у детей [Текст]/ А.В. Горелов, И.А. Лихачева // - Совершенствование педиатрической практики в свете реализации национального проекта «Здоровье». - От простого к сложному. - Материалы научно-практ конференции. - М. - 2007. - С. 24-25.
34. Горелов, А.В. К вопросу о реконвалесцентном выделении сальмонелл у детей. Анализ факторов, влияющих на развитие персистенции сальмонелл в кале у детей после перенесенной сальмонеллезной инфекции [Текст]/ А.В. Горелов, И.А. Лихачева // - Вестник Российской Военно - Медицинской Академии. - 2008. - №2 (22). - С. 533.
35. Горелов, А.В. Катамнестическое наблюдение за детьми с функциональными расстройствами билиарного тракта после перенесенной острой кишечной инфекции [Текст]/ А.В. Горелов, И.А. Лихачева // - Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики Материалы VI конгресса инфекционистов России. - М. - 2007. - С. 54.
36. Горелов, А.В. Клинико-патогенетическое значение аномалий развития желчного пузыря у детей при острых кишечных инфекциях [Текст]/ А.В. Горелов, И.А. Лихачева // - Актуальные проблемы педиатрии - Материалы XII конгресса педиатров России - М. - 2008. - С. 89.
37. Горелов, А.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей. [Текст]/ А.В. Горелов, Л. Н. Милютина, Д.В. Усенко // - М. - 2005. - С.106.

38. Горелов, А.В. Лечение острых кишечных инфекций у детей [Текст]/ А.В. Горелов, Л.Н. Милютин, Д.В. Усенко // Пособие для врачей. - М. - 2003. - С. 48.
39. Горелов, А.В. Особенности течения острых кишечных инфекций у детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта [Текст]/ А.В. Горелов, И.А. Лихачева // Вопросы детской диетологии. - 2007. - Т 5. - №1. - С. 40-41.
40. Горелов, А.В. Особенности течения острых кишечных инфекций у детей с функциональными расстройствами билиарного тракта [Текст]/ А.В. Горелов, И.А. Лихачева // Инфекционные болезни - М. - 2007. - Т 5. - №4. - С. 72-75.
41. Горелов, А.В. Смекта - препарат выбора при лечении ротавирусной инфекции у детей [Текст]/ А.В. Горелов, И.Ш. Трефилова, Н.В. Белова // - Эпидемиология и инфекционные болезни. - 1997 - № 6. - С. 35-38.
42. Горелов, А.В. Функциональные нарушения билиарного тракта у детей, больных острыми кишечными инфекциями [Текст]/ А.В. Горелов, Лихачева И.А. // - Инфекции, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами - Материалы Российской научно - практической конференции. - М. 2007. - С. 15.
43. Горелов, А.В. Эмпирическая антибактериальная терапия острых кишечных инфекций у детей [Текст]/ А.В. Горелов, В.В. Малеев, Л.Н. Милютин // Антибиотики и химиотерапия. - 2001. - № 3(2). - С. 19-24.
44. Заварцва, Л.И. Клиника ротавирусной диареи у детей раннего возраста I [Текст]/ Л.И. Заварцва, Е.В. Учакнна, В.П. Молочный // - Актуальные вопросы инфекционной патологии: материалы конгресса. - Москва. - 2003. - С. 62.
45. Зайцева, И.А. Применение энтеросорбента «Фильтрум» в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей [Текст]/ И.А. Зайцева, А.П. Кошкин, Д.Ю. Левин // Детские инфекции. - 2005. - №1. - С. 86.

46. Запруднова, А.М. Анахарсис М. Болезни кишечника у детей [Текст]/ А.М. Запруднова, М. Анахарсис // под общей ред. - 2009. - С. 280.
47. Ивашкин, В.Т. Инфекционная диарея в практике гастроэнтеролога [Текст]/ В.Т. Ивашкин // - Рос. журн. Гастроэнтерол. гепатол. - 1997. - № 5. - С. 51–62.
48. Ивашкин, В.Т. Рекомендации по обследованию и лечению больных с синдромом острой диареи. [Текст]/ В.Т. Ивашкин, А.А., Шептулин, Е.К. Баранская // - Пособие для врачей МЗ РФ. - М. - 2002. - С. 8.
49. Идармачев, А.М. Антропонозный характер эпидемического процесса сальмонеллеза у детей раннего возраста [Текст]/ А.М. Идармачев // - Актуальные вопросы инфекционной патологии: материалы конгресса. - Москва. - 2002. - С. 60.
50. Интестинальный дисбиоз у пациентов с синдромом раздраженного кишечника [Текст]/ М.А. Шевяков [и др] // Успехи медицинской микологии под общ. ред. Ю.В. Сергеева. Материалы II Всероссийского конгресса по медицинской микологии. - 2004. - Т.4. - С. 95.
51. Иоанниди, Е.А. Клиническое применение энтеросорбента при острых кишечных инфекциях [Текст]/ Е.А. Иоанниди, И.В. Макарова, М.С. Тимонова // - Материалы III Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва. - 28-30 марта. - 2011. - С. 152-153.
52. Карпов, О.И. Антидиарейные средства в лечении «синдрома раздраженной кишки» [Текст]/ О.И. Карпов, А.А. Зайцев // - Terra medica. - 1998. - №1. - С. 10-14.
53. Кветная, А.С. Характеристика неспецифической резистентности толстой кишки у детей при сальмонеллёзе, ассоциированном с лямблиозом [Текст]/ А.С. Кветная // Медицинский алфавит. – 2017. - № 3–16. –С. 21-24.

- 54.Климовицкая Е.Г. Клинико-бактериологическая и иммунологическая эффективность пробиотиков Бифидумбактерина форте и Бифиформа при лечении острых кишечных инфекций у детей раннего возраста [Текст]/ Е.Г. Климовицкая // - Дисс. канд. мед. наук. Ярославль. - 2001. -161 с.
- 55.Климовицкая, Е.Г. Эффективность пробиотика Бифиформ при лечении дисбактериозов кишечника различной этиологии. [Текст] / Е.Г. Климовицкая // - Сборник научных трудов «55 лет ЯГМА». - 1999. - С. 261-263.
- 56.Клинико-лабораторные аспекты и причинно-следственные факторы острых кишечных инфекций у детей на современном этапе [Текст]/М.С. Шаджалилова [и др.]// Colloquium-journal. - 2019. - № 28-3(52). - С. 69-71.
- 57.Клинико-лабораторные особенности острых кишечных инфекций с синдромом гемоколита у детей [Текст]/ О.И. Климова [и др.] // Журнал инфектологии. - 2019. -№ 11-3. – С. 54-62.
- 58.Клиническая эффективность БАД «Бифистим» в составе комплексной терапии ОКИ осмотического и инвазивно-осмотического типа диареи [Текст]/ А.А. Новокшенов [и др.] // - Детские инфекции. - 2008. - №4. - С. 56-61.
- 59.Клиническая эффективность и воздействие на микробиоценоз кишечника пробиотика «Аципол» в комплексной терапии ОКИ у детей [Текст]/ А.А. Новокшенов [и др.] // Педиатрия. - 2007. - Т 86. - №2. - С. 87-92.
- 60.Клиническая эффективность и воздействие на микробиоценоз кишечника нового отечественного энтеросорбента «Неосмектин» в комплексной терапии ОКИ вирусной и вирусно-бактериальной этиологии у детей [Текст]/ А.А. Новокшенов [и др.] // Детские инфекции. - 2007. - Т.6. - №1. - С. 60-65.
- 61.Клиническая эффективность пробиотика «Энтерол» в комплексной терапии ОКИ у детей [Текст]/ А.А. Новокшенов [и др.] // Детские инфекции. - 2006. - Т5. - №2. - С. 43-47.

- 62.Коваленко, А.А. Дисбактериоз кишечника у детей и пути его коррекции [Текст]/ А.А. Коваленко, Н.С. Жихарева // - Русский медицинский журнал. - 2007. - № 15 - (1). - С. 1-4.
- 63.Комарова, О.Н. Влияние пребиотиков на пищеварительный тракт [Текст]/ О.Н. Комарова, А.И. Хавкин // Вопросы практической педиатрии. – 2018. -№ 13(5). – С. 33-39.
- 64.Комплексная терапия острых кишечных инфекций в условиях поликлиники [Текст]/ А.В. Горелов [и др.] // - Методические рекомендации. - М. - 1999. - С. 34
- 65.Конь, И.Я. «Пробиотики и пробиотические продукты в профилактике и лечении наиболее распространённых заболеваний человека» [Текст]/ И.Я. Конь // - Материалы Международной конференции. - М. - 1999. - С. 22.
- 66.Корнеева, В.Д. Диагностические критерии кишечных инфекций у детей первых месяцев жизни [Текст]/ В.Д. Корнеева// Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. - 2012. - № 8(267). - С. 74-76.
- 67.Костюкевич, О.И. «Современные представления о микробиоценозе. Дисбактериоз и его коррекция [Текст]/ О.И. Костюкевич // Русский Медицинский Журнал. - 2007. – Т 15. - №28.
- 68.Краснов М.В. Клинико-эпидемиологические особенности ротавирусной инфекции у детей [Текст]/ М.В. Краснов // Медицинский альманах. - 2016. - С. 229-231.
- 69.Кудратова, З.Э. Нозологическая структура острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенной микрофлорой в Самаркандской области [Текст]/ З.Э. Кудратова, Н.А. Юсупова, Ф.С. Набиева // *Medicus*. – 2019. -№ 6(30). -№ 31-33.

- 70.Кулиева З.М. Клиническая характеристика вирусных гастроэнтеритов смешанной этиологии у детей раннего возраста в г. Баку, Азербайджан [Текст]/ З.М. Кулиева // Детские инфекции. – 2018. -№ 17–1. – С. 57-61.
- 71.Куприна, Н.П. Клинико-лабораторная характеристика острого периода диарей у детей [Текст]/ Н.П. Куприна, Л.В. Феклисова Е.Ю. Середина // - Детские инфекции. - 2004. - №3 (8). - С. 31-33.
- 72.Лазарева, Е.Б. Дисбактериозы и эубиотики [Текст]/ Е.Б. Лазарева, Т.С., Попова, Л.У. Шрамко // Всерос. науч-практ конф. - 1996. - С. 23.
- 73.Лазарева, Е.Б. Опыт и перспективы использования пектинов в лечебной практике [Текст]/ Е.Б. Лазарева, Д.Д. Меньшиков // - Антибиотики и химиотерапия. - 1999. - Т.43. - № 2. - С. 37-40.
- 74.Лещенко, В.М. Терапия кандидоза [Текст]/ В.М. Лещенко // - Лечащий врач. - 2002. -№12. - С. 40-42.
- 75.Лобзин, Ю.В. Практические рекомендации по ведению больных с инфекционной диареей [Текст]/ Ю.В. Лобзин, С.Б. Якунин, С.М. Захаренко // Клиническая микробиологическая и антимикробная терапия. - 2001. - № 3(2). - С. 162-82.
- 76.Лыкова, Е.А. Применение пробиотика Пробифор у детей и взрослых в стационарах [Текст]/ Е.А. Лыкова // Больница. - 2002. - №4. - С. 14.
- 77.Ляховская, Н.В. Ротавирусная инфекция: клинические особенности, эффективность терапии [Текст]/ Н.В. Ляховская // Вестник Витебского государственного медицинского университета. -2013. - № 12–3. С. 116-124.
- 78.Маев, И.В. Аспекты клинического применения энтеросорбента Неосмектин [Текст]/ И.В. Маев, А.А. Самсонов, Н.Н. Голубев // - РМЖ. - Болезни органов пищеварения. - 2008. – № 2. - С. 62.

- 79.Макиенко, Ю.Н. Особенности становления функции и биоценоза кишечника у новорожденных детей от матерей с диффузной гиперплазией щитовидной железы: автореф. дисс... канд. мед. наук [Текст]/ Ю.Н. Макиенко.– Омск, 2000. – 22 с.
- 80.Метаболиты кишечной микрофлоры в диагностике дисбиоза кишечника [Текст]/ А.О. Тамм [и др.] // Антибиотики и мед. технол. - 1999. - №1. - С. 55-56.
- 81.Микроэкология желудочно-кишечного тракта [Текст]/ В.М. Коршунов [и др.] // - Учебное пособие. - М. – 1999. - №1. – С. 256-261.
- 82.Милютин, Л.Н. Диагностика и лечение острых кишечных инфекций у детей [Текст]/ Л.Н. Милютин, А.В. Горелов, Н.В. Воротынцева // - М. - 1998. - С. 86.
- 83.Минушкин, О.Н. Дисбактериоз кишечника [Текст]/ О.Н. Минушкин, М.Д. Ардатская // Российский медицинский журнал. - 1999. - №3. - С. 40-45.
- 84.Минушкин, О.Н. Дисбактериоз кишечника [Текст]/ О.Н. Минушкин, М.Д. Ардатская, В.Н. Бабин // - Российский медицинский журнал. - 1999. - № 3. - С. 40-45.
- 85.Нагорная, Н.В. Энтеросорбция в педиатрической практике: выбор оптимального сорбента [Текст] / Н.В. Нагорная // Медицина сегодня. - 2010. - С. 52-54.
- 86.Новокшенов, А.А. Дисбактериоз и кишечные инфекции у детей. Принципы микробиоценозсберегающей этиотропной терапии [Текст]/ А.А. Новокшенов, В.Ф. Учайкин // - Медицинская газета. - 2008. - №20. - С. 8-9.
- 87.Новокшенов, А.А. Патогенетическое обоснование оптимальной терапии ОКИ у детей [Текст]/ А.А. Новокшенов, Л.Н. Мазанкова, Н.В. Соколова // Детские инфекции. - 2002. - №1. - С. 32-37.

- 88.Новокшенов, А.А. Пробиотик Бифиформ - альтернатива этиотропной антибиотико- и химиотерапии ОКИ у детей [Текст]/ А.А. Новокшенов // - Детские инфекции. - 2003. - №3. - С. 36-40.
- 89.Новокшенов, А.А. Сравнительная эффективность этиотропной терапии острых кишечных инфекций у детей 5-нитрофуранами [Текст]/ А.А. Новокшенов, О.Н. Тихонова, Н.В. Соколова // Детские инфекции. - 2005. – Т 4. - №1. - С. 49-53.
- 90.Новокшенов, А.А. Иммунотерапия при ОКИ у детей. Опыт использования нового иммуномодулятора «Гепон» [Текст]/ А.А. Новокшенов // Детские инфекции. - 2003. - №1. - С. 32-36.
- 91.Новокшенов, А.А. Клиническая эффективность иммуномодулятора «Гепон» в комплексной терапии ОКИ вирусной этиологии у детей [Текст]/ А.А. Новокшенов //Детские инфекции. - 2003. - №4. - С. 32-35.
- 92.Новокшенов, А.А. Эффективность и перспективы использования пробиотика «Споробактерин» в комплексной терапии ОКИ бактериальной этиологии у детей [Текст]/ А.А. Новокшенов // - Детские инфекции. - 2004. - №4. - С. 41-45.
- 93.Новокшенов, А.А. Лечение ОКИ у детей препаратами бифидумбактерин форте и пробифор [Текст]/ А.А. Новокшенов // Методическое пособие для врачей. - 2001. - С. 12.
- 94.Новокшенов, А.А. Роль иммуномодулятора гепон в комплексной терапии ОКИ у детей [Текст]/ А.А. Новокшенов // Лечащий Врач. - 2003. - №6. - С. 76-77.
- 95.Нургожанова, А.С. Профилактика острых кишечных инфекций у детей [Текст]/ А.С. Нургожанова, И.И. Терехина // Актуальные научные исследования в современном мире. - 2020. - №9-5(65). –С.78-80.

- 96.Онищенко, Г.Г. Постановление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека [Текст]/ Г.Г. Онищенко // «О профилактике острых кишечных инфекций». - №21. - 2010. - С. 78-80.
- 97.Особенности заболеваемости острыми кишечными инфекциями среди населения Туапсинского района [Текст]/Г.М. Трухина [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. ЗниСО. - 2020. - № 12 (333). - С. 62-68.
- 98.Острые кишечные инфекции у детей [Текст]/ В.Ф. Учайкин [и др] // Пособие для врачей. - 2003. - С. 34.
- 99.Палий И.Г. Современный взгляд на проблему энтеросорбции: выбор оптимального препарата. [Текст]/ И.Г. Палий И.Г. Резниченко // Новости медицины и фармации. - 2007. - № 11. - С. 217.
100. Парфенов, А.И. Дисбактериоз кишечника: новые подходы к диагностике и лечению [Текст]/ А.И. Парфенов, Г.А. Осипов, П.О. Богомолов // - Consiliummedicum. - 2001. – Т 3. - №6. - С. 270 – 279.
101. Патогенетическая сорбционная терапия эндогенной интоксикации воспалительных заболеваний кишечника у детей [Текст]/ О.В. Федорова [и др] // Педиатрическая фармакология. - 2009. - № 6 (5) - С. 34-37.
102. Плоскирева, А.А. Клинико-лабораторная эффективность различных видов вскармливания у детей первого года жизни, больных острыми кишечными инфекциями: автореф. дисс. д-ра мед. наук. [Текст]/ Плоскирева А.А. – Москва, 2003. - 24 с.
103. Погожева, А.В. Современные взгляды на лечебное питание [Текст]/ А.В. Погожева // Клиническая медицина. - 2009. - №1. - С. 4.
104. Подколзин, А.Т. Изучение этиологии ОКИ у детей, госпитализированных в инфекционные отделения г. Москвы [Текст]/ А.Т. Подколзин // - Инфекционные болезни. - 2004. -№ 4. - С. 85-91.

105. Полибактерин. Опыт применения [Текст]/В.А. Алешкин [и др.]// Пособие для врачей. - М. - 2003. – 526 с.
106. Попова, О.П. О применении споробактерина жидкого при желудочно-кишечных расстройствах у детей [Текст]/ О.П. Попова, Н.М. Грачева, А.И. Соловьева // Материалы 1-го Конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии». - 2002. - С. 157.
107. Потиевский, Э.Г. Медицинские аспекты применения пектина [Текст]/ Э.Г. Потиевский, А.К. Новиков // - Москва. - 2002. - С. 96.
108. Потиевский, Э.Г. О возможных механизмах антимикробного действия пектина при острых инфекционных диареях [Текст]/ Э.Г. Потиевский // - Антибиотики и химиотерапия. – 1996. - № 9 (7/8). - С. 40-42.
109. Потиевский, Э.Г. Применение пектина у детей, больных острыми кишечными инфекциями [Текст]/ Э.Г. Потиевский, Е.Ф. Шендяпина // Педиатрия. - 2000. - №6. - С. 96-100.
110. Применение «Пробифора» при острых кишечных инфекциях у детей [Текст]/ В.Ф. Учайкин [и др.] // Новые лекарственные препараты. - 2004. -№ 1. - С. 21-27.
111. Применение диосмектита в комплексной терапии острых вирусно-бактериальных кишечных инфекций у детей [Текст]/ Г.М. Филиппова [и др] // Вопросы современной педиатрии. - 2008. - №7 (6). - С. 42-48.
112. Применение пектина в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей раннего возраста [Текст]/ Э.Г. Потиевский [и др.]// Детские инфекции. - 2012. - № 4. - С. 64.
113. Применение препарата «ПЕПИДОЛ ПЭГ» для нормализации функции и бактериоценоза кишечника у новорожденных детей [Текст]/ Н.Н. Бешевец [и др.]

- др.]// - Труды междунар. НПК «Здоровый ребенок - здоровая нация». - Кемерово. - 2003. - С. 67.
114. Применение продукта бифидок для профилактики и лечения дисбактериоза кишечника у детей [Текст]/Н.А. Абрамов [и др.] // Методические рекомендации для врачей. - 1997. - С. 15.
115. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. [Текст]/ А.А. Баранова [и др.] // Рук-во для практикующих врачей. - 2007. - Т. XV. - Книга 2. - С. 64-148.
116. Рациональная этиотропная терапия ОКИ бактериальной и вирусной этиологии у детей на современном этапе [Текст]/ А.А. Новокшенов [и др.] // Доктор РУ. - 2007. - №2. - С. 5-12.
117. Роль энтеросорбентов в составе комплексной терапии ОКИ у детей [Текст]/ А.А. Новокшенов [и др.] // Практика педиатра. - 2008. - С. 20-26.
118. Савво, В. М. Лечение дисбактериоза у детей с применением препарата Энтерол-250 [Текст]/ В.М. Савво // Мат. VII конгр. Педиатров России. Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее. – Москва, 2002. - С. 254.
119. Сазанович, Н.А. Грибы рода *Candida* при хроническом колите у детей: автореферат канд. мед. наук. [Текст]/ Н.А. Сазанович. – Спб, 2002. – 24 с.
120. Самсыгина, Г.А. Антимикотическая и иммунокорректирующая терапия тяжёлых форм кандидоза [Текст]/ Г.А. Самсыгина // Проблемы медицинской микологии. - 2000. – Т 3, №2. - С. 45.
121. Сергеев, А.Ю. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение [Текст]/ А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев // Медицина. - 2001. - С. 472.
122. Славко, Е.А. Определение антигенсвязывающих лимфоцитов как метод ранней диагностики сальмонеллеза и дизентерии [Текст]/ Е.А. Славко, П.Н.

- Дерябин, Б.В. Каральник // Здравоохранение Казахстана. - 1999. - №5 - 6. - С. 43-45.
123. Структура возбудителей острых кишечных инфекций бактериальной этиологии в Санкт-Петербурге [Текст]/Т.А. Гречанинова [и др.] // Инфекция и иммунитет. - 2017. - С. 714.
124. Титова, Л.В. Острые кишечные инфекции у детей первого года жизни [Текст]/ Л.В.Титова, Л.В. Феклисова // Архангельск. - 2004. - С. 150.
125. Тихомирова, О.В. Вирусные диареи у детей: особенности клинического течения и тактика терапии [Текст]/ О.В. Тихомирова // - Детские инфекции. - 2003. - №3. - С. 7-10.
126. Усенко, Д.В. Применение препарата *Sacharomyces boulardii* в лечении кишечных инфекций у детей раннего возраста [Текст]/ Д.В. Усенко, Н.В. Матанина, С.В. Милованова // РМЖ. Детская гастроэнтерология и нутрициология. - 2003. - №3 (175). - С. 218-219.
127. Ускоренный метод серодиагностики возбудителей острых кишечных инфекций [Текст]/З.К. Каримова [и др.] //Апробация. - 2015. - № 2(29). - С. 75-77.
128. Учайкин, В.Ф. Место и значение энтеросорбции в этиопатогенетической терапии ОКИ у детей [Текст]/ В.Ф. Учайкин // Педиатрия. - 2007. – Т 86. - №2. -С.66-77.
129. Учайкин, В.Ф. Энтеросорбция - эффективный метод этиопатогенетической терапии ОКИ у детей [Текст]/ В.Ф. Учайкин // Детские инфекции. - 2005. –Т 4. - С. 85-91.
130. Учайкина, В.Ф. Лечение острых кишечных инфекций у детей препаратами Бифидумбактерин Форте и Пробифор: Методическое пособие для врачей [Текст]/ В.Ф. Учайкина // Медицина. - 2001. - С. 57-60.

131. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году [Текст] Государственный доклад. - М. - 2019. - 254 с.
132. Фомин, В.В. Коррекция дисбактериоза кишечника у детей, перенесших заболевания желудочно-кишечного тракта [Текст]/ В.В. Фомин, Т.В. Калугина // Мат. VII конгр. педиатров России. Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее. - М. - 2002. - С. 313.
133. Хавкин, А.И. Взаимосвязь кишечного микробиома и метаболизма желчных кислот [Текст]/ А.И. Хавкин, Г.В. Волынец, А.В. Никитин // Вопросы практической педиатрии. – 2020. - № 15(1). - С. 53-60.
134. Харченко, Н.В. Оценка эффективности и переносимости препарата Лактофильтрум в лечении гастроэнтерологических больных с синдромом дисбактериоза кишечника [Текст]/ Н.В. Харченко, В.В. Черненко // Мистецтво лікування. – 2006. - №9. - С. 14-15.
135. Хмельницкий, А.Б. Патоморфологическая диагностика микозов, вызываемых УПГ [Текст] / А.Б. Хмельницкий, Г.Б. Ковальского // Пособие для врачей. - СПб., 1999. - С. 34.
136. Хотимченко, Ю.С. Применение энтеросорбентов в медицине [Текст]/ Ю.С. Хотимченко, А.В. Кропотов // Тихоокеанский медицинский журнал. - 1999. - №2. -С. 84-89.
137. Хусейн, С.Д. Роль этиопатогенетических механизмов в обосновании антимикробной терапии дизентерии Флекснера у детей: автореф. дис... канд. мед. наук. [Текст]/Хусейн С.Д. – СПб, 2002. - 24 с.
138. Чашина, С.Е. Микрофлора кишечника и иммунологические показатели в крови у детей, перенесших острый инфекционный энтероколит [Текст]/ С.Е.

- Чащина, Н.В. Карпова, Т.В. Калугина // Журнал микробиологии. - 1997. - №1. - С. 87-88.
139. Черкасский, Б.Л. Современные особенности эпидемиологии кишечных инфекций в Российской Федерации [Текст]/ Б.Л. Черкасский // Эпидемиология и инфекц. Болезни. -1997. - №5. - С. 12-15.
140. Шабашова, Н.В. Новый взгляд на иммуногенез хронического кандидоза [Текст]/ Н.В. Шабашова // Проблемы мед. микологии. – 1999. – Т 1, №1. - С. 18-23.
141. Швец, Ю.В. Экспресс-диагностика острых кишечных инфекций вирусной этиологии с использованием ротаскинлатекс-теста [Текст]/ Ю.В. Швец, В.В. Малышев // Медицина: теория и практика. – 2018. -№ 3-1. -С. 113-114.
142. Шевяков, М.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики [Текст]/ М.А. Шевяков // Антибиотики и химиотерапия. - 2004. – Т 49, №10. - С. 26-29.
143. Шевяков, М.А. Диагностика и лечение кандидоза кишечника [Текст]/ М.А. Шевяков // Терапевтический архив. – 2003. - №11. - С. 77-79.
144. Шевяков, М.А. Диагностика и лечение кандидоза слизистых оболочек пищеварительного и урогенитального тракта. [Текст]/М.А. Шевяков, А.К. Мирзабалаева // Антибиотики и Химиотерапия. - 2002. - №47. - С. 4.
145. Шевяков, М.А. Кандидоз органов пищеварения: клиника, диагностика и лечение: автореф. дисс. д-ра мед. наук. [Текст]/ М.А. Шевяков. – СПб, 2000. – 44 с.
146. Шевяков, М.А. Принципы ведения пациентов с кандидозом органов пищеварения[Текст] / М.А. Шевяков // Российский Семейный врач. - 1998. - №1.-С.46-50.

147. Шувалова, Е.П. Особенности клиники современной дизентерии [Текст]/ Е.П. Шувалова, А.Г. Рахманова, В.Ю. Полоцкий // Клиническая медицина. - 1998. -№8 - С. 117-120.
148. Щербаков, П.Л. Сравнительная эффективность энтеросорбентов при диарее у детей [Текст]/ П.Л. Щербаков, В.А. Петухов // Вопросы современной педиатрии. - 2005. - № 4 (4). - С. 85-89.
149. Щербина, Н.Н. Особенности нарушений микробиоценоза кишечника в зависимости от вариантов клинического течения синдрома раздраженного кишечника [Текст]/ Н.Н. Щербина, Е.А. Нилова, Е.И. Сас // Материалы юбилейной научной конференции, посвященной 175-летию со дня рождения С. П. Боткина, СПб. - 2007. - С. 80–81.
150. Эпидемиологические аспекты острых кишечных инфекций в Республике Дагестан [Текст]/Н.М. Зульпакарова [и др.]// Саратовский научно-медицинский журнал. 2019. - № 15-18. - С. 607-610.
151. Этиологическая характеристика острых кишечных инфекций у детей первого года жизни [Текст]/ Р.М. Ахмедова [и др.]// Актуальные вопросы инфекционной патологии: материалы конгресса. Москва. - 2002. - С. 44-56.
152. Эффективная этиотропная терапия среднетяжелых форм ОКИ у детей [Текст]/ А.А. Новокшенов [и др.] // Consilium medicum. Гастроэнтерология. - 2008. -№1.-С.68-70.
153. Эффективность применения сорбента на основе пектина, инулина и экстракта фенхеля в комплексной терапии инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей [Текст]/ Т.Ф. Алиева [и др.]// Практика педиатра. – 2017. -№2. -С. 14-18.
154. Ющук, Н.Д. Принципы диагностики и лечения острых кишечных инфекций [Текст]/ Н.Д. Ющук, Л.Е. Бродов // Лечащий врач. - 1999. - № (7). - С. 40-46.

155. Adsorption of bile acid by chitosan-ototic acid salt and its application as an oral preparation [Text]/ Y. Murata [et al.] // Chem Pharm Bull (Tokyo). - 2004. - № 52 (10). - P. 1183-1185.
156. Ali, F.M. Adsorption characteristics of wheat bran towards heavy metal cations [Text]/ F.M. Ali, M.A. Boviery // Separ Purif Technol. - 2004. - № 38 (2). - P. 197-207.
157. An evidence based Iberic-Latin American guideline for acute gastroenteritis management in infants and preschoolers [Text]/ P. Gutierrez Caseln [et al.] // An Pediatr (Barc). - 2010. - № 72 (3). - P. 220.
158. Antiviral and immunostimulating effects of lignin-carbohydrate-protein complexes from Pimpinella anisum [Text]/ J.B. Lee [et al.] // Biosci Biotechnol Biochem. – 2011. - № 75 (3). - P. 459-465.
159. Bile acid malabsorption investigated by selenium-75-homocholeic acid taurine (75) SeHCAT scans: causes and treatment responses to cholestyramine in 298 patients with chronic watery diarrhea [Text]/ M.K. Borghede [et al.] // Eur J Intern Med. - 2011. - № 22 (6). - P. 137-140.
160. Chemical properties, mode of action, and in vivo anti-herpes activities of a lignin-carbohydrate complex from Prunella vulgaris [Text]/ Y. Zhang [et al.] // - Antiviral Res. - 2007. - № 75 (3). - P. 242-249.
161. Cho, J.Y. Lignans from the rhizomes of Coptis japonica differentially act as anti-inflammatory principles [Text]/ J.Y., Cho, A.R., Kim, M.H. Park // Planta Med. - 2001. - № 67 (4). - P. 312-316.
162. Citrus pectin affects cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells [Text]/ H. Salman [et al.] // Biomed Pharmacother. - 2008. - № 62 (9). - P. 579-582.

163. Clin, J. Evaluation of health and nutritional properties of powder milk and live lactic acid bacteria [Text]/ J. Clin // Consumption Microbiol. - 2003. - № 41. - P. 1270-1273.
164. Distribution of lignin-carbohydrate complex in plant kingdom and its functionality as alternative medicine [Text]/ H. Sakagami [et al.] // Pharmacol Ther. 2010. - № 128(1). – P. 91-105.
165. Effects of pectin liquid on gastroesophageal reflux disease in children with cerebral palsy [Text]/ R. Miyazawa [et al.] // BMC Gastroenterol. - 2008. - № 16. - P. 8-11.
166. Efficacy of dioctahedral smectite in acute watery diarrhea in Indian children: a randomized clinical trial [Text]/ Q.M. Mujawar [et al.] // J Trop Pediatr. - 2012. - № 58 (1). - P. 63-67.
167. Efficacy of diosmectite (smecta) in the treatment of acute watery diarrhoea in adults: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study [Text]/ F. Khediri [et al.] // Gastroenterol Res Pract. - 2011. - P. 783-796.
168. Efficacy of pectin solution for preventing gastro-esophageal reflux events in patients with percutaneous endoscopic gastrostomy [Text]/ K. Adachi [et al.] // J Clin Biochem Nutr. - 2012. - № 50 (3). - P. 190-194.
169. Eliaz, I. Integrative medicine and the role of modified citrus pectin/alginate in heavy metal chelation and detoxification-five case reports [Text]/ I. Eliaz, E. Weil, B. Wilk // Forsch Komplementmed. - 2007. - № 14 (6). - P. 358-364.
170. Gonzalez, R. Antiinflammatory effect of diosmectite in hapten-induced colitis in the rat [Text]/ R., Gonzalez, F.S. de Medina O. Martinez-Augustin // Br J Pharmacol. - 2004. - № 141 (6). - P. 951-963.

171. Hepatoprotective effect of syringic acid and vanillic acid on concanavalin a-induced liver injury [Text]/ A. Itoh [et al.] // *Biol Pharm Bull.* – 2009. - № 32 (7). - P. 1215-1219.
172. Jobst, D. *Candida* species in stool, symptoms and complaints in general practice - a cross-sectional study of 308 outpatients [Text]/ D. Jobst, K. Kraft // - *Mycoses.* - 2006. - № 49. - P. 415-420.
173. Kalliomaki, M. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial [Text]/ M. Kalliomaki // *Lancet.* - 2001. - № 357. - P. 1076-1079.
174. Kremer, A.E. Cholestatic pruritus: New insights into pathophysiology and current treatment [Text]/ A.E. Kremer, R.P. Oude Elferink, U Beuers // *Hautarzt.* – 2012. - № 63 (7) - P. 532-538.
175. Kudlova, E. Home management of acute diarrhoea in Czech children [Text]/ E. Kudlova // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* - 2010. - № 50 (5). - P. 510-515.
176. Nesterenko, V.B. Reducing the ¹³⁷Cs-load in the organism of «Chernobyl» children with apple-pectin [Text]/ V.B. Nesterenko, A.V. Nesterenko, V.I. Babenko // *Swiss Med Wkly.* - 2004. - № 134 (1-2). - P. 24-27.
177. Parry, S.D. Does bacterial gastroenteritis predispose people to functional gastrointestinal disorders? A prospective, community-based, case-control study [Text]/ S.D. Parry // *Am. J. Gastroenterol.* - 2003. - № 98. - P. 970-977.
178. Potential uses of probiotics in clinical practice [Text]/ G. Reid [et al.] // *Clin. Microbiol. Rev.* - 2003. - № 16. - P. 658-672.
179. Prince, D.M. Olestra: a new food additive [Text]/ D.M. Prince, M.A. Welschenbach // *J Am Diet Assoc.* – 1998. - № 98 (5). - P. 565-569.
180. Properties of an oral preparation containing a chitosan salt [Text]/ Y. Murata [et al.] // *Molecules.* - 2009. - № 14 (2). - P. 755-762.

181. Pruritus in liver disease [Text] / A.E. Kremer [et al.] // Pathogenesis and treatment. - Ned Tijdschr Geneesk. - 2011. - № 155 (52). - P. 40-45.
182. Reid, G. Probiotics for mother and child [Text]/ G. Reid, E. Devillard // J. Clin. Gastroenterol. - 2004. - № 38. - P. 94–101.
183. Relationship between caesium (137 Cs) load, cardiovascular symptoms, and source of food in «Chernobyl» children-preliminary observations after intake of oral apple pectin [Text]/ G.S. Bandazhevskaya [et al.] // Swiss Med Wkly. - 2004. - № 134 (49-50). - P. 725-729.
184. Senok, A.C. Probiotics: facts and myths [Text]/ A.C. Senok // Clin. Micr. And Inf. 2005. - № 11, 12. - P. 958-966.
185. Szajewska, H. Meta-analysis: smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children [Text]/ H. Szajewska, P. Dziechciarz, J. Mrukowicz // - Aliment Pharm Therap. - 2006 - P. 23.
186. The effect of modified citrus pectin on urinary excretion of toxic elements [Text]/ I. Eliaz [et al.] // Phytother Res. – 2006. - № 20 (10). - P. 859-864.
187. The role of modified citrus pectin as an effective chelator of lead in children hospitalized with toxic lead levels[Text] / Z.Y. Zhao [et al.] // Altern Ther Health Med. - 2008 - № 14 (4). - P. 34-38.
188. Van Neil, C.W. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis [Text]/ C.W. Van Neil // Pediatrics. - 2002 - № 109. - P. 678-684.
189. Wingate, D.Guidelines for adults on self-medication for the treatment of acute diarrhea [Text]/ D. Wingate, S.F. Phillips, S.J. Lewis // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. - 2001. - № 15 (6). - P. 773-782.

Список публикации соискателя учёной степени

Статьи в рецензируемых журналах

[1-А] Киматов Р.С., Э.Р. Рахманов, З.К. Мухиддинов, Х.К. Камардинов / Новый подход к лечению острой дизентерии с применением антибиотик-пектинового комплекса. [Текст] / Р.С. Киматов // Вестник Авиценны – Душанбе. – 2013. - №4. - С. 82-84.

[2-А] Киматов Р.С., Э.Р. Рахманов, З.К. Мухиддинов, Д.Т. Бобоколонов, Г.И. Комилова / Определение ципрофлоксацина в биологических жидкостях капиллярным зонным электрофорезом. [Текст] / Р.С. Киматов // Известия АН РТ – Душанбе. – 2014. - №4. (157). - С. 113-118.

[3-А] Киматов Р.С., Э.Р. Рахманов, З.К. Мухиддинов, Н.М. Гулямова, А.С. Джонмуродов, Х.Х. Хабибов / Лечение амёбиаза кишечника с применением антибиотик-пектинового комплекса. [Текст] / Р.С. Киматов // Здравоохранение Таджикистана – Душанбе. – 2015. - №1. - С. 54-58.

[4-А] Киматов Р.С., Э.Р. Рахманов, З.К. Мухиддинов, Г.И. Комилова Д.Т. Бобоколонов / Пектин в терапии больных с острыми кишечными инфекциями. [Текст] / Р.С. Киматов // Наука и инновация – Душанбе. - 2021. - №1. - С.191-197.

[5-А] Киматов Р.С. / Хусусиятҳои клиника ва ҷараёни амёбиази рӯда дар шароитҳои Ҷумҳурии Тоҷикистон. [Матн] / Р.С. Киматов // Авҷи Зӯҳал. – 2022. - №4. - С.42-46.

[6-А] Киматов Р.С., Ш.К. Матинов, А.А. Боймуродов / Клиника ва табобати амёбиази рудаҳо. [Матн] / Р.С. Киматов // Авҷи Зӯҳал – 2021. - №2. - С.41-43.

[7-А] Киматов Р.С., Э.Р. Рахманов, З.К. Мухиддинов, Г.И. Комилова, Д.Т. Бобоколонов / Пектин в терапии больных с острыми кишечными инфекциями. [Текст] / Р.С. Киматов // Наука и инновация – Душанбе. – 2021. - №1. - С.191-197.

Статьи и тезисы в журналах и сборниках конференций

[8-А] Киматов Р.С., А.С. Джонмуродов, Д.Т. Бобоколонов / Применением антибиотик-пектинового комплекса лечения больных острой дизентерией. [Текст] / Р.С. Киматов Годичная научно - практическая конференция молодых учёных и студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием. - Душанбе. - 2013. - С.34.

[9-А] Киматов Р.С., Ш.К. Матинов / Применение метронидазола в составе пектина при лечении амёбиаза кишечника. [Текст] / Р.С. Киматов //«Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины». Научно - практическая конференция ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» – (69-й годичной) с международным участием посвященная 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)» - Душанбе. - 2021. - С.593-594.

[10-А] Киматов Р.С., Э.Р. Рахманов, З.К. Мухиддинов / Рациональная антимикробная терапия в лечении острых инфекционных заболеваний. [Текст] / Р.С. Киматов VIII конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням. – Санкт-Петербург. – Россия. – 2022. – С.58.

[11-А] Киматов Р.С., А.А. Боймуродов, И.З. Халифаев / Особенности клиники и течения острой дизентерии в условиях Таджикистан. [Текст] / Р.С. Киматов // Современная медицина: традиции и инновации. Юбилейной (70-ой) научно - практическая конференция ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» «Современная медицина: традиции и инновации» с международным участием. Том 2. – Душанбе. - 2022. – С.132-133.

[12-А] Kimatov Rahimjon, Zayniddin Muhidinov, Jamshed Bobokalonov Erkin Rahmonov, Gulnora Komilova, Omina Shomirzoeva, Abduvaly Jonmurodov, Djurabay Khalikov, Lin Liu / A new approach on the treatment of acute infection diseases by

antibiotic-pectin formulae. [Text] / Rahimjon Kimatov // ACS Chemistry for life American Chemical Society MEETINGS & EVENTS Aug 23, - 2022. P.1-2.

[13-A] Pectin-antibiotics new nutritional formula in the treatment of acute infection diseases/ [Text] / Rahimjon Kimatov [et all] // 31-st International Conference of FFC, Yerevan, Armenia. - September, 29 - October, 1-st. – 2023/ - P/ 355-357.