

На правах рукописи

Гурьева
Ольга Васильевна

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ВОПРОСЫ
ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ САЛЬМОНЕЛЛЕЗА ENTERITIDIS У ДЕТЕЙ**

14.00.10 – инфекционные болезни
14.02.02 – эпидемиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2010 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Научные руководители:

доктор медицинских наук Милютин Людмила Никоновна
доктор биологических наук Рожнова Софья Шаевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Королева Ирина Станиславовна
доктор медицинских наук, профессор Боковой Александр Григорьевич

Ведущая организация:

ГОУ ВПО «Российский Университет Дружбы народов» Рособразования

Защита диссертации состоится «__» _____ 2010 года в __ час. __ мин. на заседании диссертационного совета Д.08.114.01 в ФГУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская д. 3А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Автореферат разослан «__» _____ 2010 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Горелов Александр Васильевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Острые кишечные инфекции (ОКИ) продолжают занимать ведущее место в инфекционной патологии детского возраста, уступая по массовости и экономическому ущербу только острым респираторным заболеваниям и гриппу. Инфекционная диарея занимает второе место по уровню заболеваемости и смертности во всем мире. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), ежегодно регистрируется около 2 миллиардов случаев ОКИ. В Российской Федерации (РФ) ежегодно диарейные заболевания переносят около полумиллиона детей, большая часть из которых приходится на пациентов раннего возраста (Покровский В.И. 1996, Учайкин В.Ф. 2002, Иванов А.С. 2002, Онищенко Г.Г. 2002, 2006).

Несмотря на повсеместный рост в этиологической структуре ОКИ значимости диарей вирусной этиологии, в нашей стране до настоящего времени не потеряли своей актуальности и сальмонеллезы – в связи с частотой их распространения (значительно большей, чем шигеллезы), тяжестью течения, возможностью неблагоприятных исходов, в том числе, длительного бактериовыделения, и значительным экономическим ущербом (Покровский В.И. 1982, Воротынцева Н.В. 1982, Алимбекова Б.И. 1993, Милютин Л.Н. 1993, 2004, Шаханина И.Л. 1996). Эпидемическая ситуация по сальмонеллезам продолжает оставаться неблагоприятной не только в России, но и в других странах, в том числе, экономически развитых (Ахметова Л.И. 2000, Бехтерева М.К. 2005, Pacini R. 1993, Kaneco M. 1996, Tavescio A.T. 1996, Бенниш М. 1999).

За последние 30 лет в литературе накоплены данные об изменении этиологической структуры сальмонеллезов. В 70-е годы пик заболеваемости произошел за счет сальмонелл *Typhimurium*, распространявшихся, преимущественно, бытовым путем в стационарах для детей раннего возраста и характеризовавшихся полирезистентностью к антибактериальным препаратам. С середины 80-х годов произошла смена доминирующего серовара – на сальмонеллы *Enteritidis* с высокой вирулентностью и преимущественно пищевым путем заражения взрослых и детей более старшего возраста (Рожнова С.Ш. 1987, 1989, Милютин Л.Н. 1993, 2004). Однако клиническая картина современного сальмонеллеза *Enteritidis* у детей, ее эволюция за последние годы изучены недостаточно.

Одним из важных микробиологических свойств возбудителя является чувствительность к антибиотикам. Как было показано ранее, лекарственная резистентность при сальмонеллезе *Typhimurium*, носила волнообразный характер (Милютин Л.Н. 1993), в отношении сальмонелл *Enteritidis* подобных работ не проводилось. На сегодня данные о лекарственной резистентности *S. enteritidis* в разных регионах России и за рубежом немногочисленны, противоречивы и зависят от места и времени выделения возбудителя (Ахметова Л.И. 2000, Сидоренко С.В. 2000, Козлова Н.С. 2001, Тюрин В.П. 2002, Молочный В.П. 2005, Albayrac 2004, Asseva 2006, Edd 1997, Saporito 2007), а данные об изменении лекарственной резистентности *S. enteritidis* на одной территории за длительное время в литературе отсутствуют.

Ранее работами клинического отделения детей ЦНИИЭ было показано влияние лекарственной резистентности сальмонелл *Typhimurium* и шигелл на клиническое течение вызываемых ими инфекций. В отношении *S. Enteritidis* в доступной литературе подобные работы единичны (Тюрин Е.О. 2002).

В литературе имеются сведения о лекарственной резистентности *S. Enteritidis* к различным группам антибиотиков (Страчунский В.П. 2000, Крамарь Л.В. 2003, Горелов А.В. 2004, Бехтерева М.К. 2005, Albayrac F. 2004, Asseva G. 2006), поэтому остается актуальным поиск других антибактериальных препаратов, в том числе, препаратов “резерва” для лечения

тяжелых форм болезни. В последние годы появились данные о высокой эффективности при сальмонеллезах фторхинолонов – благодаря особенностям их фармакокинетики, высокой биодоступности и высокой чувствительности к ним сальмонелл (Падейская Е.Н. 1995, Белобородова Н.В. 1999, Буданов С.В. 1999, Милютин Л.Н. 2003). Однако возрастные ограничения на эти препараты в нашей стране до сих пор не сняты, несмотря на доказанную их безвредность и для детей. Перспективным представляется использование цефалоспоринов III поколения, которые характеризуются: широким спектром антимикробного действия, в том числе, высокой активностью в отношении сальмонелл; устойчивостью к микробным бета-лактамазам; бактерицидным механизмом действия; высокой биодоступностью с проникновением в ткани и жидкости организма, в том числе, желчь; безвредностью при коротких курсах лечения (Фомина И.П. 2003). Однако в литературе имеются лишь единичные зарубежные сообщения об их эффективности при сальмонеллезах у детей (Rolston P. W. et al. 1988), в том числе, при брюшном тифе (Girgis W.G. et al. 1993) Сведений об эффективности этих препаратов при сальмонеллезе у детей в России на сегодня крайне мало (Фомина И.П. 2003, Железова Л.И. 2007).

Все сказанное свидетельствует об актуальности изучения лекарственной резистентности *S. Enteritidis*, клинико-эпидемиологических особенностей и совершенствования этиотропной терапии сальмонеллезом *Enteritidis* у детей на современном этапе.

Цели и задачи исследования

Цель исследования – выявление особенностей эпидемического процесса и клинических проявлений современного сальмонеллеза *Enteritidis* у детей, оптимизация этиотропной терапии.

Для достижения указанной цели были определены следующие *задачи*

1. Изучение особенностей эпидемического процесса при сальмонеллезах, вызванных различными сероварами возбудителя, в современных условиях.
2. Выявление клинико - эпидемиологических особенностей сальмонеллеза *Enteritidis* у госпитализированных детей в динамике за последние 17 лет.
3. Изучение клинических особенностей сальмонеллеза *Enteritidis* в зависимости от возраста детей.
4. Определение спектра лекарственной резистентности *S. Enteritidis* на современном этапе и его динамики на протяжении 17 лет.
5. Определение влияния лекарственной резистентности возбудителя на клиническое течение сальмонеллеза *Enteritidis*.
6. Изучение терапевтической эффективности цефалоспоринов III поколения при сальмонеллезе *Enteritidis* у детей.

Научная новизна исследования

Представлены новые данные о клинико-эпидемиологических особенностях сальмонеллеза, вызванного доминирующим в настоящее время штаммом *S. Enteritidis* у детей, в динамике за последние 17 лет.

Впервые выявлена динамика лекарственной резистентности сальмонелл *Enteritidis*, выделенных от больных детей за последние 17 лет. Показано колебание доли резистентных штаммов с пиком их роста в 2005-2006 г.г. и снижением в 2007-2008 г.г.

Установлена сезонность в частоте определения штаммов с разной лекарственной резистентностью – чувствительные чаще летом, а резистентные – в холодное время года.

Существенного влияния антибиотикорезистентности возбудителя на клинические проявления сальмонеллеза *Enteritidis* у детей не выявлено.

Показана эффективность цефалоспоринов III поколения в терапии сальмонеллеза *Enteritidis* у детей и разработан алгоритм их применения.

Практическая значимость работы

Использование диагностического алгоритма с учетом клинико-эпидемиологических особенностей современного сальмонеллеза Enteritidis у детей поможет улучшить предварительную диагностику и снизить частоту диагностических ошибок, как на догоспитальном этапе, так и в стационаре.

Применение практическими врачами цефалоспоринов III для лечения сальмонеллеза Enteritidis – с учетом чувствительности к ним возбудителя и эффективности препарата – позволит уменьшить сроки пребывания в стационаре, улучшить исходы заболевания и снизить расходы на лечение.

Постоянное слежение за лекарственной резистентностью возбудителя будет способствовать дальнейшей оптимизации этиотропной терапии сальмонеллеза Enteritidis у детей.

Внедрение полученных результатов

Полученные результаты внедрены в практику работы врачей кишечных отделений детской инфекционной больницы №5 северо-восточного административного округа г. Москвы; использованы при составлении руководства для врачей «Практическое руководство по диагностике и лечению сальмонеллеза Enteritidis у детей».

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены:

- на научно-практической конференции «Терапия инфекционных заболеваний у детей: современные проблемы и нерешенные вопросы» (Санкт Петербург, 2005);
- на 4-й Всероссийской университетской научно-практической конференции молодых ученых по медицине (Тула, 2007);
- на инфекционной секции Общества педиатров г. Москвы (2008);
- на научно-практической конференции с международным участием «Инфекции в практике клинициста. Антибактериальная и противовирусная терапия на догоспитальном и госпитальном этапах» (Харьков, 2008);
- на I Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2009);
- на конференции молодых ученых «Диагностика, профилактика и лечение инфекционных болезней» (Москва, 2009);
- на научно-практической конференции с международным участием «Инфекции и паразитарные болезни в практике клинициста. Антибактериальная, противовирусная антипаразитарная, иммунотерапия и иммунопрофилактика на догоспитальном и госпитальном этапах» (Харьков, 2010);

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе, 1 – в издании, рекомендованном ВАК и 1 – Практическое руководство для врачей.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 180 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», 3-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 222 источника (141 отечественных и 81 зарубежных авторов). Текст диссертации иллюстрирован 42 таблицами, 32 рисунками и 4 выписками из истории болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для изучения эпидемической ситуации по сальмонеллезам, в том числе, по сальмонеллезу Enteritidis, был проведен анализ сведений об инфекционных и паразитарных заболеваниях по РФ за последние 5 лет с 2004 по 2008 г.г. включительно (форма 2), анализ данных в разных регионах России по выделению S. Enteritidis и других штаммов сальмонелл от людей, от животных, из объектов внешней среды, продуктов питания. Определена доля эпидемических вспышек, вызванных S. Enteritidis. Проведен анализ статистических данных заболеваемости населения по России и по г. Москве в 2004-2008 г.г. Анализ материалов проводили с учетом результатов идентификации выделенных сальмонелл, относящихся к отдельным серологическим группам. Отдельно анализировали заболеваемость детского населения в разных возрастных группах, особо обращая внимание на детей до 1 года и 1-2 лет.

С целью изучения клинико-эпидемиологических особенностей сальмонеллеза Enteritidis у детей проведен анализ 1321 статистических карт всех больных, лечившихся в детской инфекционной больнице (ДИБ №5 г. Москвы, главный врач С.В. Золотавин) в 2003-2008 г.г. с диагнозом сальмонеллез Enteritidis.

Для определения клинических особенностей течения современного сальмонеллеза Enteritidis под нашим наблюдением находились больные (251 ребенок), госпитализированные в ДИБ №5 за период с марта 2005 г. по июль 2008 г. Проведен анализ их историй болезни по специально разработанной карте-схеме. Пациенты подбирались методом случайной выборки. Характеристика контингента обследуемых больных по различным параметрам представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Характеристика контингента обследуемых детей.

Параметры		Количество больных	
		абс.	%
Возраст	1 мес. – 1 год	57	22,8
	1 – 3 года	101	40,2
	3 – 7 лет	73	29,0
	Старше 7 лет	20	8,0
Пол	Мальчики	146	58,2
	Девочки	105	41,8
Отягощенный преморбидный фон		149	60,0
Сроки госпитализации	1-2 день болезни	110	43,8
	3-4 день болезни	77	30,7
	5-6 день болезни	36	14,3
	После 7 дня болезни	28	11,2
Всего детей (n)		251	100,0

Среди наблюдаемых пациентов преобладали «неорганизованные» дети (62,9%). Предположительным путем заражения, преимущественно (51,9%), являлся пищевой; 42,9% больных госпитализированы из семейных очагов, и только в 5,2% случаев можно думать о внутрибольничном пути инфицирования.

Данные о клинических проявлениях болезни были сопоставлены с ретроспективными данными, полученными в том же стационаре за 1992-2002 г.г. (151 ребенок) на том же контингенте детей.

Изучение лекарственной резистентности возбудителя к различным антибактериальным препаратам проведено у 363 штаммов *S. Enteritidis*, выделенных от больных сальмонеллезом детей, в 2005-2008 г. г. Полученные данные были сопоставлены с ретроспективными у 129 штаммов *S. Enteritidis*, исследования были проведены теми же методами, в той же лаборатории и на том же контингенте детей в 1992 – 1995 г.г.

Для изучения влияния лекарственной резистентности на клинику сальмонеллеза *Enteritidis* у детей клинические проявления болезни сопоставляли в 2-х группах пациентов: у 60 детей, выделивших чувствительные штаммы (резистентные к 0-2 препаратам) – 1 группа, и у 130 детей, выделивших резистентные штаммы (устойчивые к 3 и более антибактериальным препаратам).

Для проведения ретроспективного анализа эффективности этиотропной терапии изучено 441 история болезни детей с сальмонеллезом *Enteritidis*, получавших «стартовые» препараты, (налидиксовая кислота, амикацин), 73 истории болезни пациентов, получавших препараты «резерва» (нетилмицин, норфлоксацин, рифампицин) и 55 – цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим). Дети были госпитализированы в профильный стационар г. Москвы в 2000 – 2009 г.г.

Изучение эффективности современных цефалоспоринов III поколения, применяемых парентерально и перорально, проведено у 45 пациентов, госпитализированных в 2005-2008 г.г. с сальмонеллезом *Enteritidis* – 1 группа – (цефотаксим получали 28 детей, цефтриаксон - 5, цефтазидим -2, цефиксим -10) в сопоставлении с препаратами «резерва» – 28 детей - 2 группа (норфлоксацин получали 12 детей, нетилмицин – 8, рифампицин -8).

Все дети получали комплекс базисной терапии согласно рекомендациям, разработанным в клинике (Горелов А.В. с соавт. 2006 г.): диетотерапию, регидратацию (орально или парентерально), энтеросорбенты, по показаниям – ферменты, пробиотики, симптоматическую терапию. Показаниями для назначения антибиотиков были: тяжелая и генерализованная форма болезни, независимо от возраста и преморбидного фона ребенка; среднетяжелая форма болезни у детей до 2 лет; отягощенный преморбидный фон (дети из «группы риска») при любой форме тяжести болезни; явления колита, в том числе, геморрагического, независимо от возраста и преморбидного фона.

Клиническую эффективность оценивали комплексно: полный клинический эффект, проявлявшийся купированием симптомов интоксикации, лихорадки и диареи в течение курса терапии; неполный – улучшение состояния, не требующее смены антибактериального препарата, и отсутствие эффекта – нарастание симптомов заболевания, потребовавшее смены антибиотика. Также оценивали длительность основных симптомов болезни, характер течения болезни и частоту повторного бактериовыделения после курса терапии.

Методы исследования.

Общепринятые лабораторные и инструментальные исследования. Всем детям проводили: клинический анализ крови и мочи, исследование кала на яйца гельминтов, соскоб на энтеробиоз; по показаниям определялись: показатели кислотно-щелочного состояния крови (КЩС); биохимический анализ крови; маркеры вирусных гепатитов; копрологическое исследование кала; определение ротавирусного антигена в кале; определение антигенов респираторных вирусов в мазке из носоглотки иммуноферментным методом – на базе клиничко-биохимической лаборатории ДИБ №5 (зав. лабораторией Г.В. Мельникова). Интерпретация данных лабораторных исследований проводилась на основании норм в медицинской практике (Литвинов А.В. 2000).

РПГА с дизентерийным, сальмонеллезным, иерсиниозным диагностикумами проводили в бактериологической лаборатории ДИБ №5 (зав. лабораторией Е.П. Гулид).

При необходимости пациентам проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, придаточных пазух носа, электрокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки.

Микробиологические исследования. Всем больным проводили бактериологический посев кала на патогенные и (детям до 1 года) на условно-патогенные микроорганизмы общепринятыми методами. Диагноз сальмонеллеза Enteritidis у всех пациентов подтверждался выделением возбудителя из кала (в отдельных случаях – и из мочи). Бактериологический анализ кала брали у всех больных при поступлении в стационар (1-2 раза). Исследование повторяли в случае ухудшения клинической картины, а также после проведенного курса антибактериальной терапии. Анализы проводили в бактериологической лаборатории ДИБ №5 (зав. лабораторией Е.П. Гулид). Выделение и дифференциацию энтеробактерий осуществляли в соответствии с «Методическими указаниями по микробиологической диагностике заболеваний, вызванных энтеробактериями» (Министерство здравоохранения СССР, 1984).

Изучение лекарственной резистентности сальмонелл Enteritidis.

Определение лекарственной чувствительности проводили с использованием пластин АТВ G- у 363 штаммов S. Enteritidis на базе Российского референс-центра по мониторингу за сальмонеллезами ФГУН ЦНИИЭ г. Москвы (руководитель центра д.б.н. С.Ш. Рожнова).

Принцип метода: стрип АТВ G- состоит из 16 пар лунок. Первая пара лунок не содержит антибиотиков и используется для положительного контроля. Следующие 14 пар лунок содержат антибиотики в одной или в двух концентрациях (с и С). Последняя пара лунок не содержит субстратов. В лунки вносится суспензия исследуемой культуры на основе питательной среды. По окончании инкубации рост в лунках регистрируется визуально или автоматически на приборах АТВ (в настоящем исследовании рост культуры оценивали визуально). Результат выдается в категориях (чувствительный, умеренно устойчивый, резистентный). Для визуальной оценки результатов необходимо сравнить мутность суспензии в лунках, содержащих антибиотики.

В исследовании было использовано 4 различных вида стрипов (производитель фирма bioMerieux, Франция), количество антибиотиков на которых варьировало от 14 до 22. Чувствительность S. Enteritidis определяли к пенициллинам (амоксициллин, амоксициллин клавуланат, тикарциллин, тикарциллин клавуланат, пиперациллин, пиперациллин+тазобактам, мезлациллин), цефалоспорином I-IV поколений (цефалотин, цефокситин, цефуроксим, цефотаксимцефтазидим, цефтриаксон, цефепим), карбапенемам (имепенем, меропенем), аминогликозидам (гентамицин, амикацин, тобрамицин, нетилмицин), фторхинолонам (пемфлоксацин, ципрофлоксацин), налидиксовой кислоте, тетрациклину, ко-тримоксазолу. Штаммы S. Enteritidis характеризовали, как чувствительные, умеренно устойчивые и резистентные к антибактериальным препаратам.

При комплексной оценке степени чувствительности штаммов их условно подразделяли на чувствительные (резистентные к 0-2 препаратам), резистентные (устойчивые к 3-5 антибиотикам) и полирезистентные (устойчивые к 6 и более антибактериальным препаратам).

Статистическая обработка. Полученные клиничко-лабораторные данные подвергнуты статистической обработке с помощью методов вариационной статистики с использованием лицензионных программ Microsoft Excel, а так же статистического пакета «Biostat». Определены процентное выражение ряда данных (%), средняя арифметическая (M). Для оценки различий параметрических и непараметрических критериев использовали критерий Стьюдента (t) и критерий χ^2 . Критерием статистической достоверности полученных результатов считали общепринятую в медицине величину – $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Эпидемиология и клиника сальмонеллеза *Enteritidis* у детей.

Современные особенности эпидемического процесса сальмонеллезом изучены на основании данных по РФ, по г. Москве и по профильному стационару (ДИБ №5).

В многолетней динамике заболеваемости сальмонеллезом по России имеется тенденция к росту со средним темпом 0,8% ежегодно. Вместе с тем, наблюдается определенная цикличность с подъемами через 7-14 лет (рис.1). В структуре кишечных инфекций сальмонеллез в последние годы (2004-2008 г.г.) составляет около 7%.

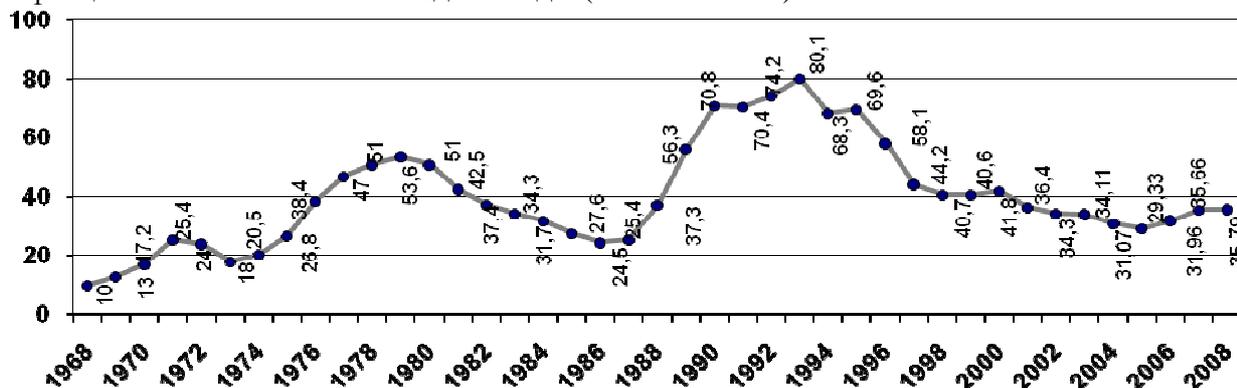


Рис. 1. Заболеваемость сальмонеллезом по России за 1968-2008 г.г. (на 100000 населения).

За последние 6 лет, в период с 2004 по 2009 г.г. в России зарегистрировано 284486 случаев сальмонеллезом (2004 г. – 44918, 2005 г. – 42186, 2006 г. – 45746, 2007 – 50808, 2008 г. – 50862, 2009 - 49966 случаев соответственно). Летальность при сальмонеллезе в РФ составляет 0,01-0,06% на 100000 населения, у детей – 0,03 на 100000 детского населения.

Дети до 14 лет вовлекаются в эпидемический процесс намного чаще, чем взрослые, особенно в последние годы. Если за последние 6 лет общие показатели заболеваемости остаются относительно стабильными – 31,07 в 2004 г. и 35,16 на 100000 тысяч населения в 2009 г., то заболеваемость сальмонеллезом у детей после снижения в 90-х годах XX века и стабилизации в начале XXI века с 2006 г. начала значительно повышаться (с 75,6 в 2005 г. до 109 в 2009 г. на 100000 детского населения) – рис. 2.

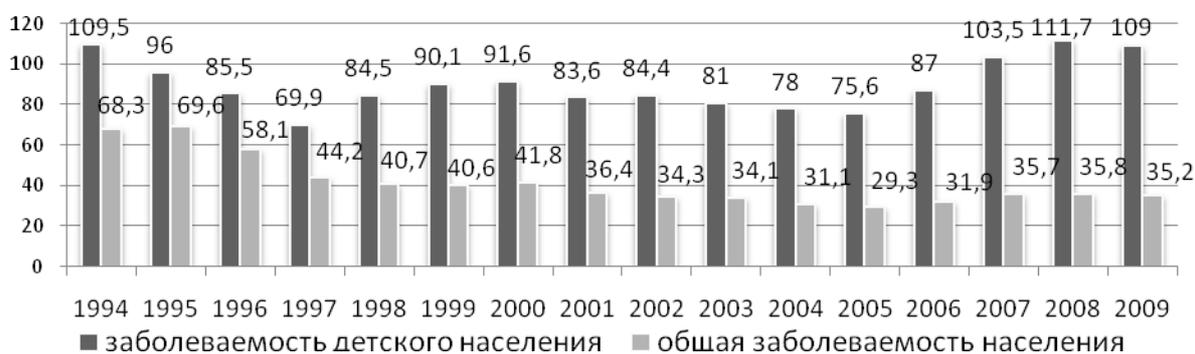


Рис. 2. Заболеваемость сальмонеллезом в РФ в последние годы (на 100000 населения).

Если в 1994 г. показатели заболеваемости у детей превышали показатели общей заболеваемости в 1,6 раза, то в 2009 г. – в 3,1 раза.

В 70-х годах XX века в этиологической структуре сальмонеллезом преобладала *S. Typhimurium*, определявшая около 70% случаев заболеваний. С середины 80-х годов доминирующую позицию заняли *S. Enteritidis*, удельный вес которых с 2003 г. составил около 80 и более %. Доля *S. Enteritidis*, выделенных от людей в разных регионах РФ в 2004-

2008 г. составляла от 37,3 до 100%. На рис. 3 представлено выявление *S. Enteritidis* из различных объектов в разные годы.

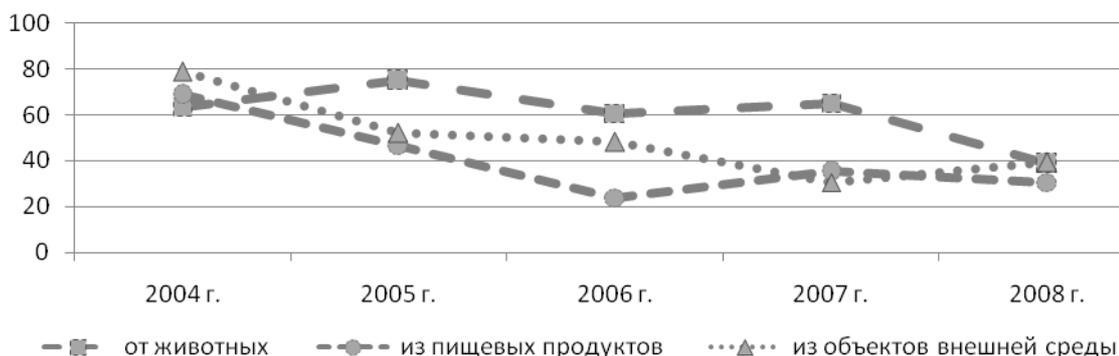


Рис. 3. Распространение *S. Enteritidis* в РФ (в % ко всем штаммам, выделенных из различных объектов).

Высоким остается процент выделения возбудителя от животных, что является неблагоприятным эпидемиологическим фактором. Однако выделение возбудителя из пищевых продуктов и объектов внешней среды постепенно снижается.

На рис.4 представлены возрастные различия в заболеваемости сальмонеллезом, вызванным различными серогруппами.

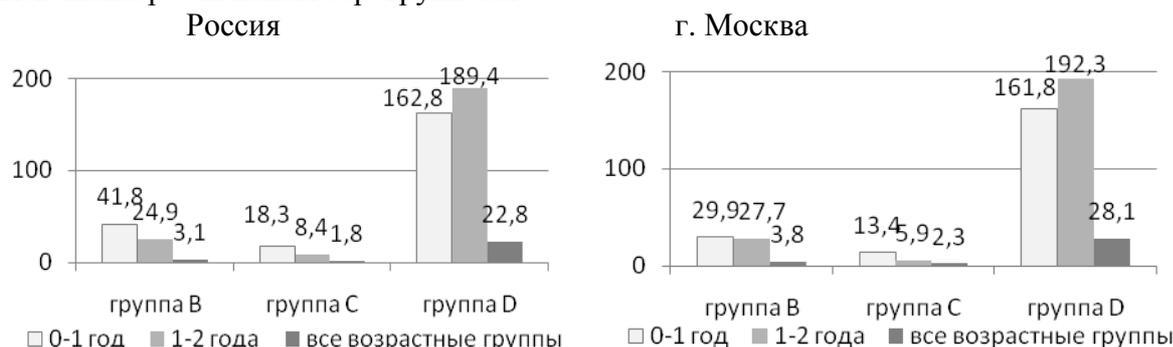
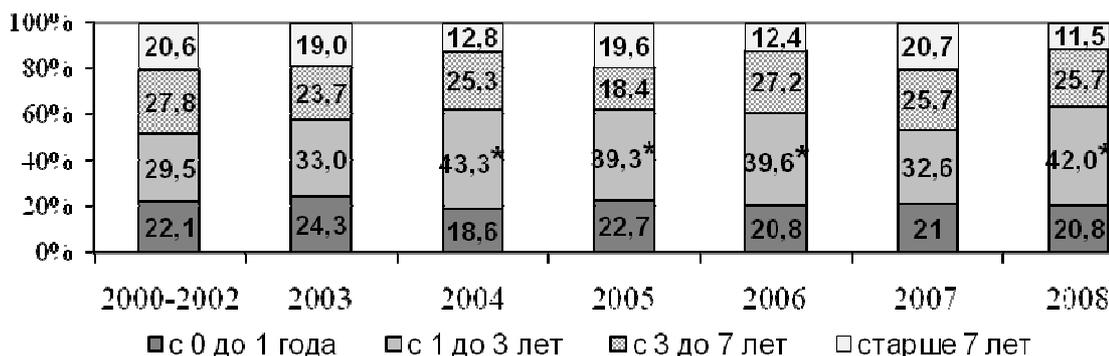


Рис. 4. Заболеваемость сальмонеллезом, вызванным разными сероварами сальмонелл, в разных возрастных группах по РФ и г. Москве в 2008 г. (на 100000 населения).

Если максимальная заболеваемость сальмонеллезом группы В (преимущественно *S. Typhimurium*) и группы С (чаще всего – *S. Infantis*) была у детей до 1 года, то максимальная заболеваемость сальмонеллезом, вызванным возбудителем группы D (*S. Enteritidis*) были у детей 1-2 лет. Заболеваемость детей до 2 лет превышает таковую старше 2 лет (включая взрослых) в 6-11 раз. Данные по г. Москве полностью отражают эпидемическую ситуацию по РФ в целом.

Клинико-эпидемиологические особенности сальмонеллеза *Enteritidis* у детей в динамике за 9 лет были изучены по данным профильного стационара (анализировались все стат. карты). Как видно из рис. 5, возрастная структура сальмонеллеза *Enteritidis* существенно не изменилась, все годы преобладали дети в возрасте 1-7 лет, доля детей раннего возраста остается небольшой (21-22,7%). Однако в последние годы достоверно увеличилась доля детей 1-3 лет (с 29,5% до 42%), что, возможно, связано с преобладанием пищевого пути передачи инфекции. Доля детей школьного возраста также остается небольшой, имея тенденцию к дальнейшему снижению (20,6% и 11,5% соответственно).

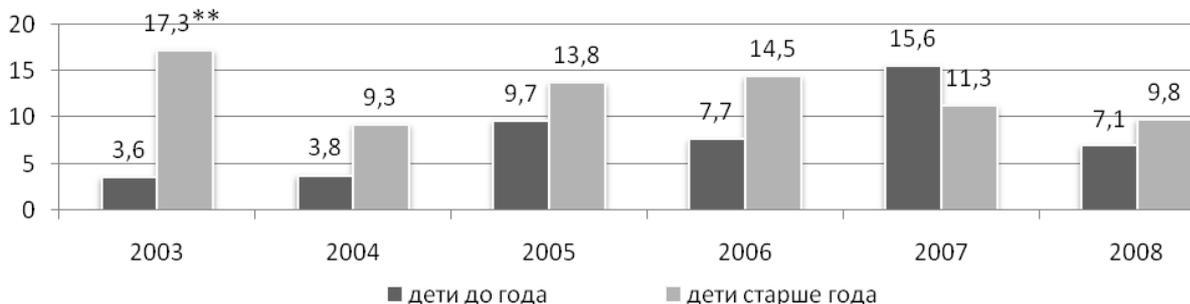


Достоверные различия: * $p < 0,05$ (2000-2002 г.г. в сравнении с последующими)

Рис. 5. Возрастная структура сальмонеллеза Enteritidis у детей за последние 9 лет (в %, по данным ДИБ №5 г. Москвы).

При изучении локализации инфекционного процесса в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) оказалось, что в 2003-2008 г.г., чаще всего регистрировались клинические варианты с поражением толстого кишечника (49,1-53,9% – гастроэнтероколит, 33,9-48,5% – энтероколит), а гастрит, гастроэнтерит, энтерит отмечались значительно реже – 6,9-13,6%. Различий в разные годы не получено.

При оценке тяжести болезни (рис.6) установлено, что почти все годы (кроме 2007 г.) доля тяжелых форм была выше у детей старше года, чем у детей до 1 года, особенно в 2003 г. – в 4,8 раз ($p < 0,001$).

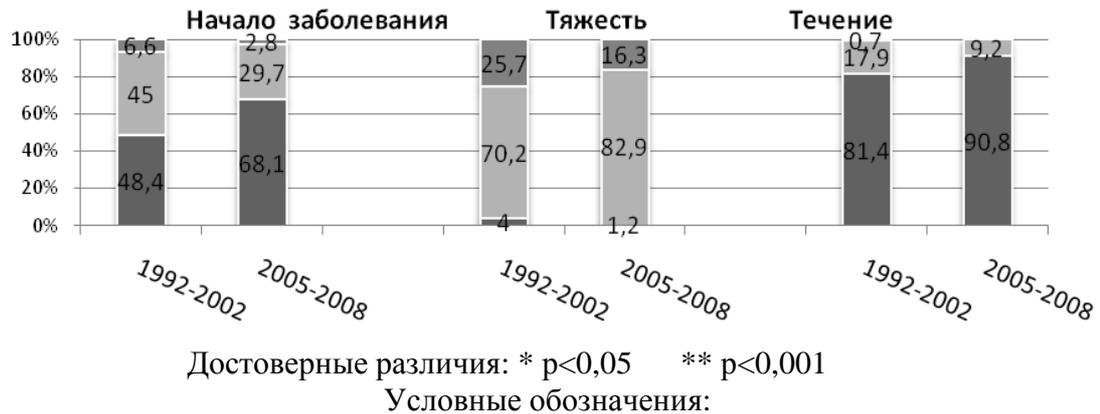


Достоверные различия у детей разного возраста: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$

Рис. 6. Динамика тяжести сальмонеллеза Enteritidis у детей разного возраста (в % тяжелых форм болезни).

При этом отмечается тенденция к росту частоты тяжелого сальмонеллеза у детей до года и тенденция к снижению частоты тяжелых форм у детей старше года.

Клинические особенности сальмонеллеза Enteritidis в разные годы изучены в 2 группах детей – у детей, госпитализированных в 1992-2002 г.г. (151 ребенок) и в 2005-2008 г.г. (251 ребенок). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, посещению детских учреждений (преобладали «неорганизованные» дети), однако в последние годы чаще госпитализируются дети из семейных очагов (42,9% против 26,8%, $p < 0,05$).

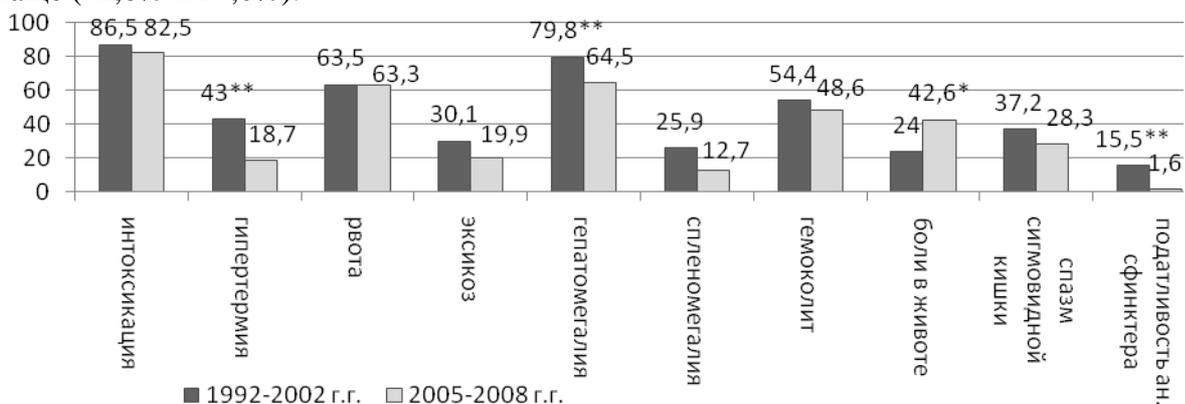


Начало заболевания: ■ острое ▒ подострое ▓ постепенное
Течение: ▒ острое циклическое ▓ острое волнообразное □ затяжное
Тяжесть: ▓ легкая форма ▒ среднетяжелая ▓ тяжелая

Рис. 7. Характеристика инфекционного процесса при сальмонеллезе Enteritidis у детей в разные годы.

Как показано в рисунке 7, в последние годы чаще отмечается острое начало болезни (p<0,001) и острое циклическое течение (p<0,05) и, соответственно реже подострое начало и волнообразное течение. Затяжное течение было у единичных больных в прошлые годы. По структуре клинических вариантов различий не выявлено, а тяжесть болезни в последние годы уменьшилась с 25,7% до 16,3% (p<0,05).

Клиническая симптоматика сальмонеллеза Enteritidis (рис.8) в оба периода наблюдения была типичной и характеризовалась сочетанием симптомов интоксикации (более чем у 80%) с рвотой (у 63%), патологическим стулом со слизью, зеленью и развитием геморрагического колита (у половины детей) с появлением примеси крови в стуле на 2-3 день болезни (у половины) и даже позже (у трети детей); гепато-, реже – гепатоспленомегалией и синдромом дистального колита, проявляющимся болями в животе, спазмом сигмовидной кишки, податливостью анального сфинктера. Эксикоз отмечался у 1/4-1/3 детей. При сравнении клинических проявлений сальмонеллеза за 2 указанных периода по большинству параметров различий не получено. Однако в последние годы достоверно реже стали отмечаться: гипертермия (43% и 18,7%), гепатомегалия (79,8% и 64,5%), появилась тенденция к снижению частоты эксикоза (30,1% и 19,9%) и спленомегалии (25,9% и 12,7%). Боли в животе и болезненность при пальпации, напротив, в последние годы стали появляться чаще (42,6% и 24,0%).



Достоверные различия: * p<0,05, **p<0,001

Рис. 8. Основные клинические симптомы сальмонеллеза Enteritidis у детей в разные годы.

У повторно обследованных после курса лечения частота повторного бактериовыделения *S. Enteritidis* в указанные периоды наблюдения не изменилась: 30,2% и 30,3%.

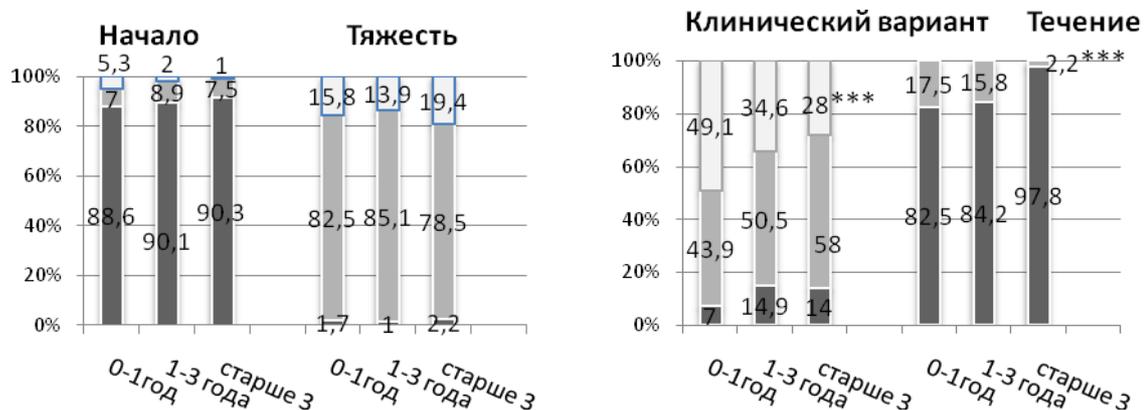
В последние годы средняя длительность диареи при сальмонеллезе *Enteritidis* уменьшилась с 9,3 до 6,3 дней ($p < 0,05$), а продолжительность лихорадки не изменилась и составляет 4,2-4,5 дней.

Описанная клиническая симптоматика очень сходна с клинической картиной дизентерии, что обусловлено более частым (по сравнению с другими сероварами сальмонелл) выявлением у *S. Enteritidis* шигаподобного токсина (Флуер Ф.С. с соавт. 2007). Однако отличает от дизентерии более позднее проявление примеси крови в испражнениях, меньшая выраженность синдрома дистального колита, большая частота спленомегалии, что позволяет поставить предположительный диагноз до лабораторного подтверждения.

Возрастные особенности сальмонеллеза *Enteritidis* были изучены в 3 группах детей, госпитализированных в профильный стационар в 2005-2008 г.г. Дети от 1 месяца до 1 года (57 пациентов) составили 1 группу, от 1 года до 3 лет (101 ребенок) – 2 группу, старше 3 лет (93 ребенка) – 3 группу. Группы были сопоставимы по срокам госпитализации, но у детей раннего возраста достоверно чаще отмечался отягощенный преморбидный фон (71,9% против 59,4% и 51,6%), а у детей старше 3 лет – чаще предполагался пищевой путь передачи инфекции, чем у детей 1-3 лет (63,4% и 48,3%, $p < 0,05$).

При сравнительной оценке особенностей инфекционного процесса (рис.9) не установлены различия в характере начала (у подавляющего большинства - острое), но выявлены различия в течении заболевания (у детей до 3 лет чаще, чем у старших, 17,5% и 2,2%, $p < 0,05$). В сравниваемых группах возрастных отличий по тяжести болезни не получено.

При оценке клинического варианта болезни установлено (рис.8), что во всех возрастных группах преобладает распространенное поражение ЖКТ – гастроэнтероколит (43,9-58,0%), однако поражения толстого кишечника в виде энтероколита достоверно чаще встречались в группе детей до года, чем у детей старше 3 лет – 49,1% и 28% соответственно ($p < 0,05$).



Достоверные различия: * $p_{1-2} < 0,05$ ** $p_{2-3} < 0,05$ *** $p_{1-3} < 0,05$

Условные обозначения:

Начало заболевания: ■ острое ■ подострое □ постепенное

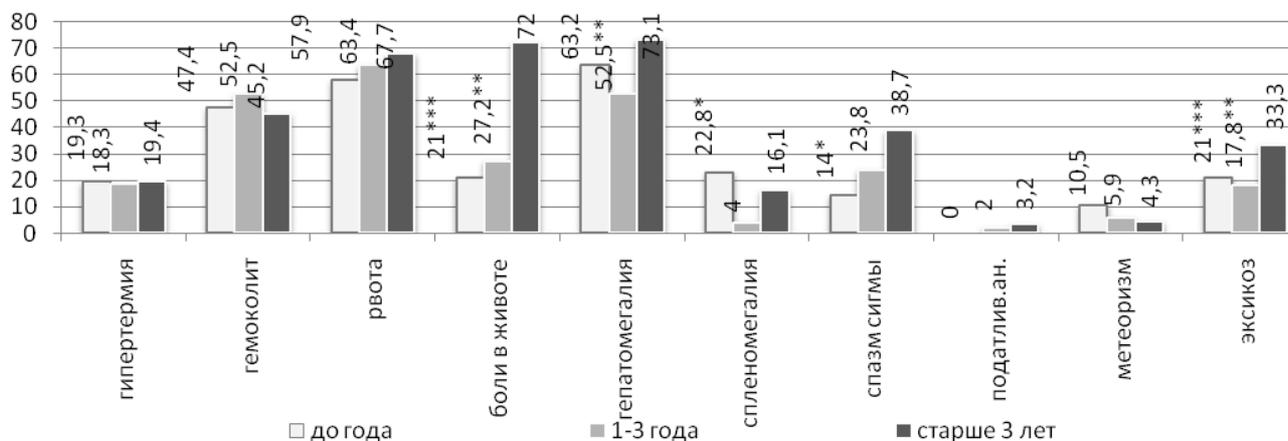
Течение: ■ острое циклическое ■ острое волнообразное

Тяжесть: ■ легкая форма ■ среднетяжелая форма □ тяжелая

Клинический вариант: □ гастроэнтерит, энтерит ■ гастроэнтероколит ■ энтероколит

Рис. 9. Характеристика инфекционного процесса сальмонеллеза *Enteritidis* у детей разного возраста (в %).

Была оценена частота основных клинических симптомов сальмонеллеза Enteritidis у детей разного возраста (рис.10).

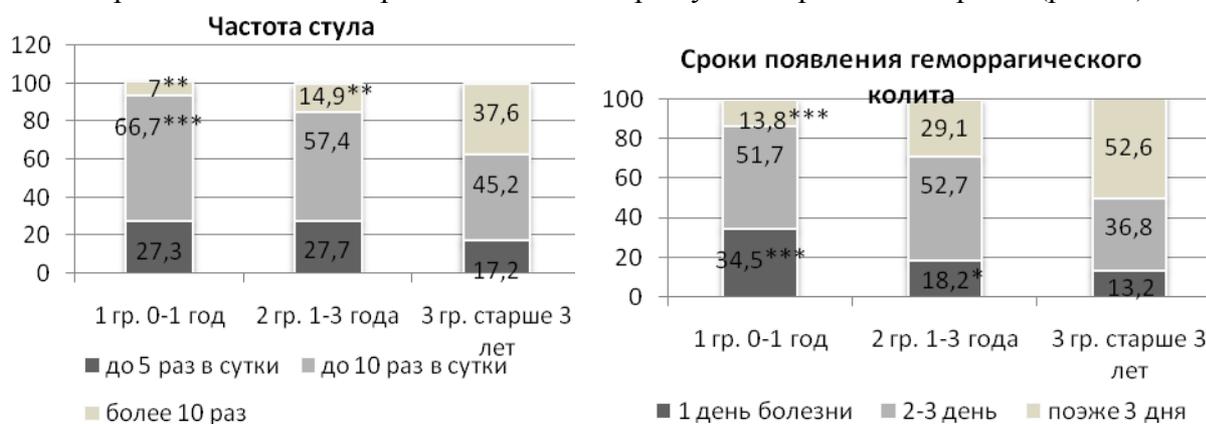


Достоверные различия: * $p_{1-2} < 0,05$ ** $p_{2-3} < 0,05$ *** $p_{1-3} < 0,05$

Рис.10. Основные клинические проявления сальмонеллеза Enteritidis (в %) в разных возрастных группах.

Оказалось, что у детей до года достоверно реже отмечаются боли в животе, эксикоз, спазм сигмовидной кишки ($p < 0,05$), гепатомегалия, рвота ($p > 0,05$), чем у детей старше 3 лет, а увеличение размеров селезенки – чаще, чем у старших детей. Геморрагический колит, гипертермия, метеоризм выявлялись примерно с одинаковой частотой во всех возрастных группах.

Проведена более подробная оценка диареи у детей разного возраста (рис.11).

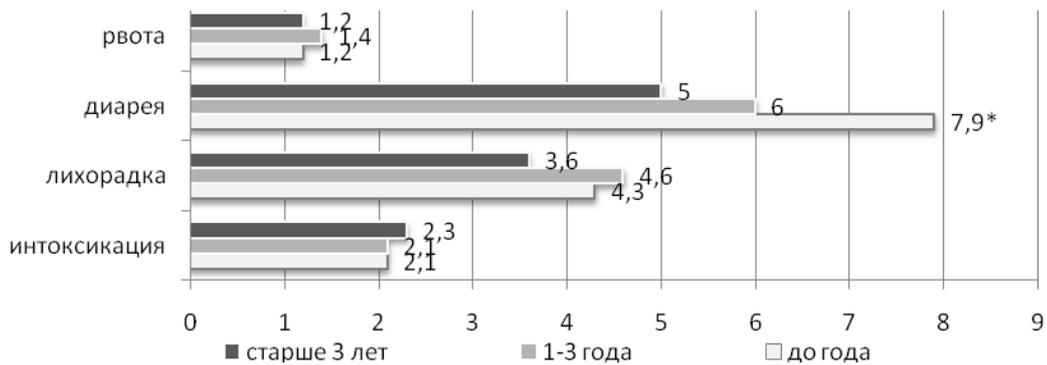


Достоверные различия: * $p_{1-2} < 0,05$ ** $p_{2-3} < 0,05$ *** $p_{1-3} < 0,05$

Рис.11. Характеристика диареи при сальмонеллезе Enteritidis у детей разного возраста.

Установлено, что у детей раннего возраста диарея до 10 раз отмечалась в 1,2-1,5 раза чаще, чем у детей старшего возраста, частота стула более 10 раз в день была в 2,1 раза чаще у детей 1-3 лет, и в 5,4 раза чаще у детей старше 3 лет ($p < 0,001$). В первые сутки заболевания примесь крови в стуле чаще отмечена у пациентов младшей возрастной группы, чем в средней и старшей, позже 3 дня болезни гемоколит чаще появлялся у детей старше 3 лет ($p < 0,001$).

Средняя длительность основных клинических симптомов у детей разного возраста показана в рис. 12.



Достоверные различия: * $p < 0,05$

Рис.12. Средняя длительность основных клинических симптомов (в днях) при сальмонеллезе Enteritidis у детей разного возраста.

Как видно из рис.12, у детей до 1 года средняя длительность диареи была наибольшей, а по другим симптомам различий не выявлено.

В клиническом анализе крови у детей до года более выражены «воспалительные изменения»: лейкоцитоз (50,9%, 33,7% у детей 1-3 лет и 22,6% у детей старше 3 лет) с нейтрофиллезом (36,8%, 33,7% и 53,8%), лимфоцитоз (14%, 5% и 2,2%) и снижение количества гемоглобина (17,5%, 6,9% и 2,2% соответственно) в остром периоде заболевания ($p < 0,05$). Увеличение количества тромбоцитов также выявляли несколько чаще (19,3%, 6,9% и 12,1%), а ускорение СОЭ – несколько реже (47,4%, 51,5% и 52,7% соответственно), чем в средней и старшей возрастных группах, но различия недостоверны.

Таким образом, выявлены возрастные различия при сальмонеллезе Enteritidis у детей (более выраженная лихорадочная реакция, диарея, рвота, боли в животе, эксикоз – у старших, но большая длительность диареи и частота спленомегалии у детей раннего возраста). Эти различия, повидимому, связаны с различиями в путях инфицирования (у старших детей – чаще пищевой путь) и с возрастными особенностями иммунореактивности.

Клинико-эпидемиологические аспекты антибиотикорезистентности сальмонелл Enteritidis.

Нами изучена лекарственная резистентность S. Enteritidis, выделенных от госпитализированных детей, к 26 антибактериальным препаратам в 2005-2008 г.г. Результаты сопоставлены с ретроспективными данными, полученными в той же лаборатории в 1992-1995 г.г., от детей в том же стационаре (рис.12).

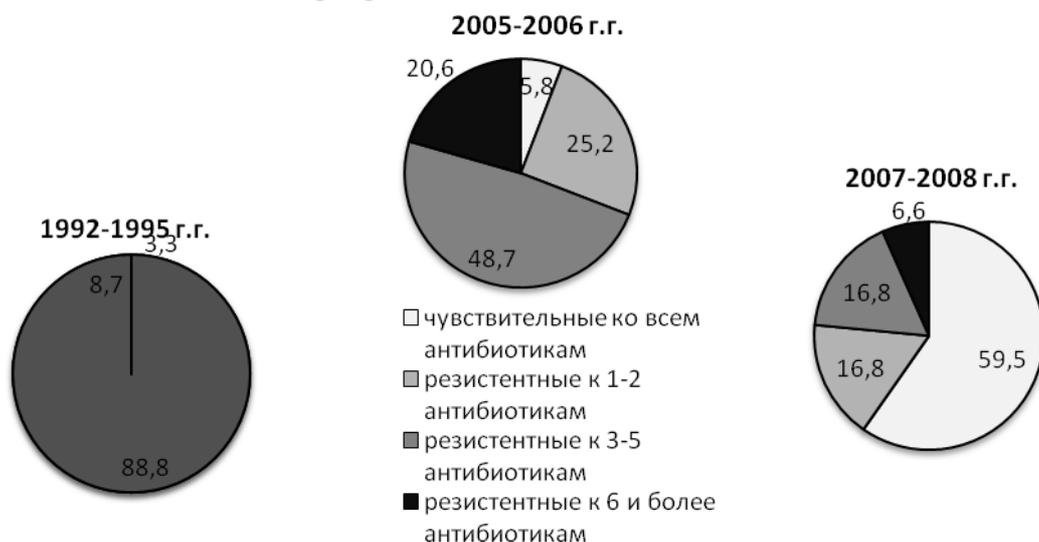
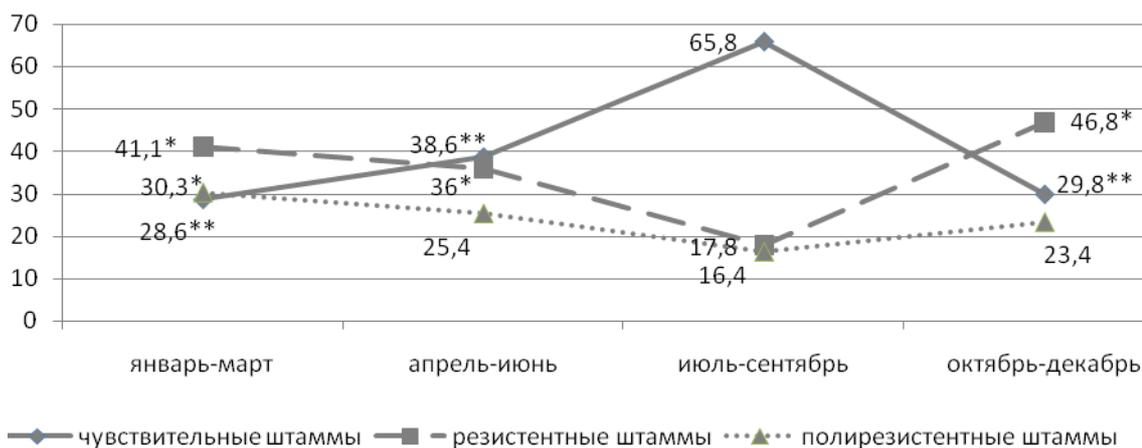


Рис.12 Лекарственная резистентность S. Enteritidis в разные годы.

Установлено, что в 2005-2006 г.г. в сравнении с 1992-1995 г.г., в 3,5 раза уменьшилась доля штаммов, резистентных к 1-2 антибиотикам, но увеличилась – резистентных к 3-5 препаратам (с 8,7% до 48,7%) и впервые появились штаммы, резистентные к 6 и более антибактериальным препаратам (20,6%). Однако в 2007-2008 г.г. доля чувствительных ко всем препаратам штаммов значительно увеличилась с 5,8% до 59,5% ($p < 0,05$) и снизилась доля полирезистентных штаммов с 20,6% до 6,6% ($p < 0,05$). Подобные колебания лекарственной резистентности в разные годы на протяжении длительного времени были отмечены ранее у *S. Typhimurium* (Милютин Л.Н. 1993). Причина этого пока не ясна, но, возможно, существует связь с геомагнитными колебаниями, о чем свидетельствуют данные литературы (Бельский В.В. 1999, Бельский В.А., Калущкий П.В. 2008), показавшие высокую лекарственную резистентность шигелл и сальмонелл в районе Курской магнитной аномалии.

Изучение лекарственной резистентности сальмонелл Enteritidis в разные сезоны года в 2005-2008 г.г. показало, что чувствительные штаммы достоверно чаще выделялись в 3 квартале года (июль-сентябрь), а резистентные – в холодное время года (октябрь-декабрь) – рис. 13. При этом такая закономерность сохраняется и в годы с высокой резистентностью сальмонелл (2005-2006 г.г.), и в годы преобладания чувствительных штаммов (2007-2008 г.г.). Такие сезонные колебания чувствительности возбудителя могут быть связаны с изменением солнечной активности, но это нуждается в дальнейшем изучении.



Достоверные различия в сравнении с показателями III квартала: * $p < 0,05$ ** $p < 0,001$

Рис. 13. Лекарственная резистентность *S. Enteritidis*, выделенных от госпитализированных детей в 2005 – 2008 г.г. в разные сезоны года (в %).

В 2005-2008 г.г. проведено изучение лекарственной резистентности *S. Enteritidis* к 26 антибактериальным препаратам, а к 6 препаратам удалось посмотреть ее динамику за последние 17 лет (рис.14). Установлено, что в 2005-2006 г.г. увеличилась доля штаммов, резистентных как к широко применяемым препаратам (ко-тримоксазолу – 4,2% и 32,5%, гентамицину – 28,4% и 79,3%, амикацину – 34,5% и 43,5%, налидиксовой кислоте – 41% и 48,8%), так и к тобрамицину – 47,4% и 82,4%, который для лечения сальмонеллеза никогда не применялся. Чувствительность к тетрациклину за время наблюдения не изменилась. При этом в 2007-2008 г.г. вновь повысилась чувствительность к амикацину (92%), гентамицину (89,8%), тобрамицину (83,2%), ко-тримоксазолу (94,9%), к налидиксовой кислоте в этот период лекарственная резистентность не изучалась.

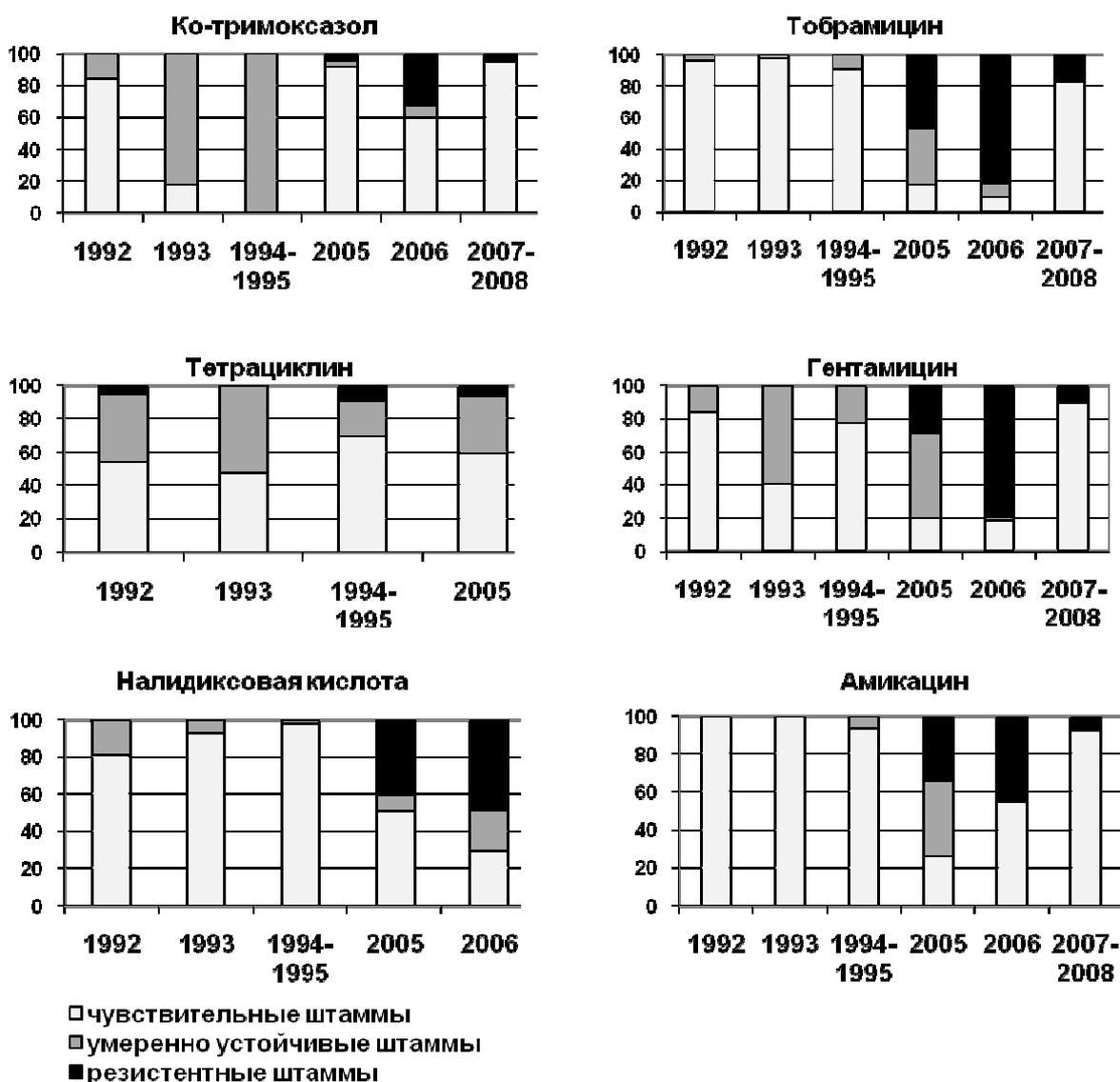


Рис.14. Эволюция лекарственной резистентности *S. Enteritidis* к некоторым антибактериальным препаратам.

Чувствительность сальмонелл *Enteritidis* в 2005-2008 г.г. к отдельно взятым препаратам оказалась неодинакова – рис. 15. Доля штаммов, чувствительных к современным полусинтетическим пенициллинам, в том числе, защищенным, достаточно высока: от 72,7% у амоксицилина клавуланата до 94,2% у пиперациллина+тазобактам (кроме мезлациллина - 13,5%).

Выявлена высокая устойчивость сальмонелл *Enteritidis* к аминогликозидам I поколения. Треть изученных штаммов были резистентны к гентамицину, половина штаммов *S. Enteritidis* оказалась резистентна к тобрамицину, к новым аминогликозидам (амикацину и нетилмицину) процент чувствительных штаммов не превышал 1/3 изученных культур (61,6% и 63,9% соответственно).

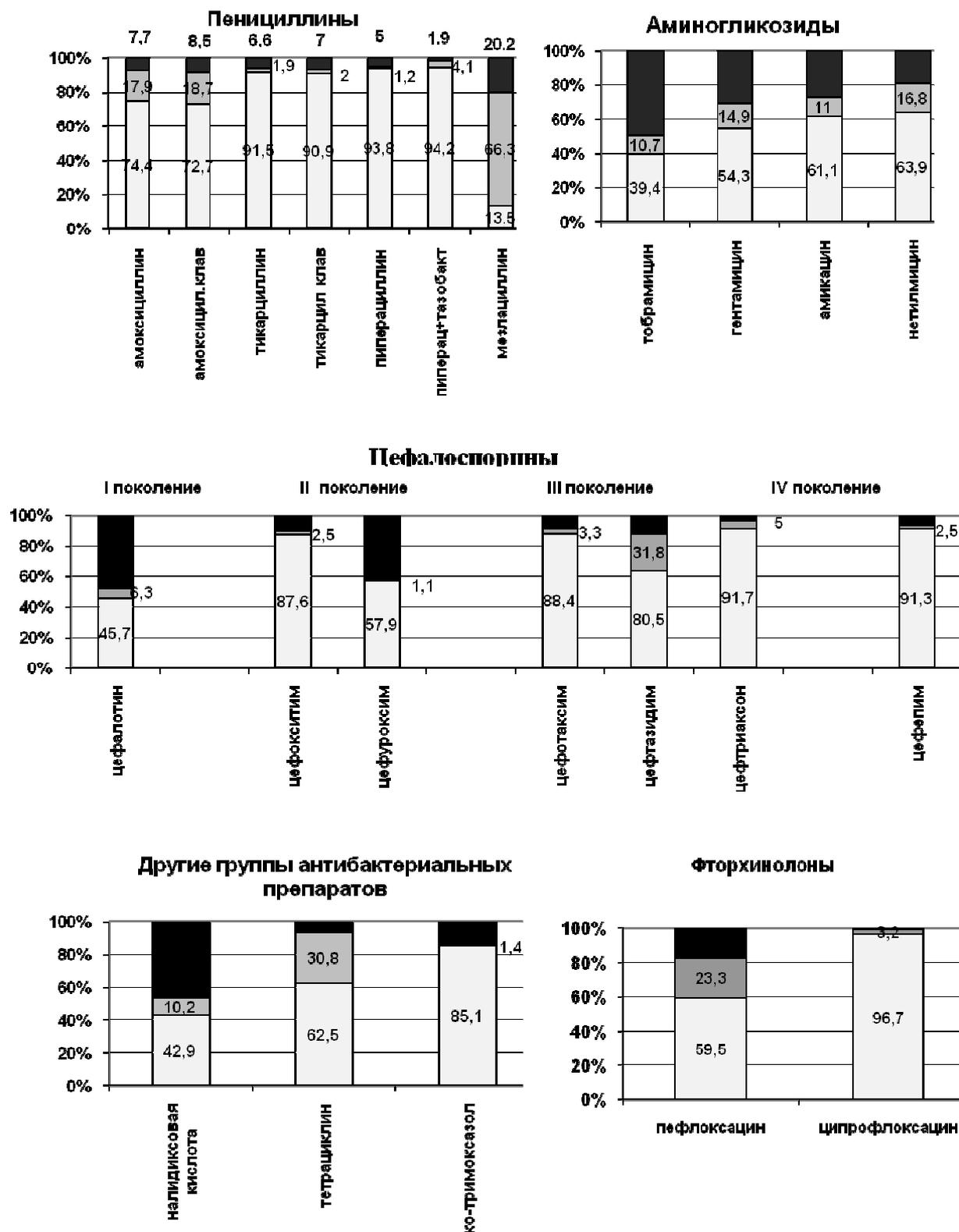


Рис. 15. Лекарственная резистентность *S. Enteritidis*, выделенных от госпитализированных детей в 2005-2008 г.г. (в%) к антибактериальным препаратам разных групп.

К фторхинолонам чувствительность была разная – достаточно высокая к ципрофлоксацину – (96,7%) и низкая к пefлоксацину (23,3% штаммов умеренно устойчивы и 17,2% устойчивы). Высокая доля резистентных штаммов (более половины) отмечена к налидиксовой кислоте, значительно реже к тетрациклину и ко-тримоксазолу (6,7 и 13,2% соответственно).

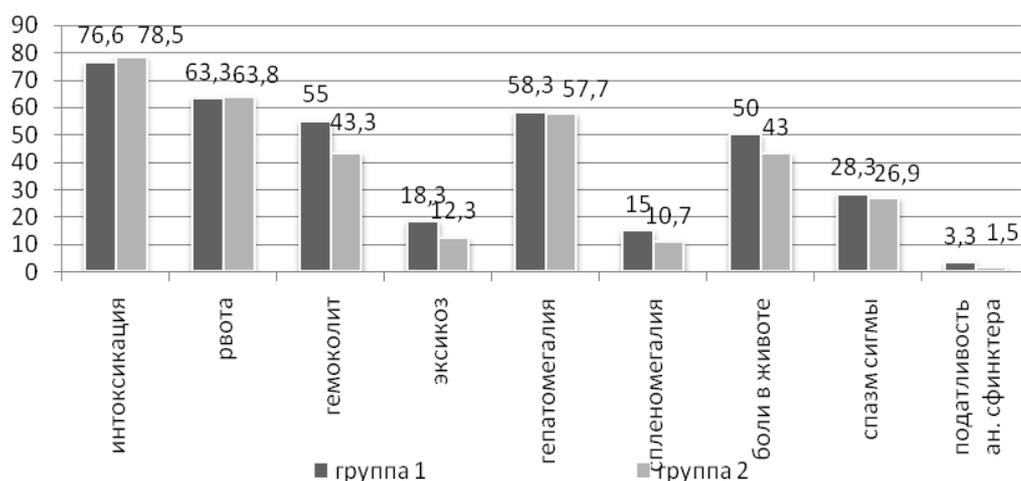
К цефалотину чувствительность *S. Enteritidis* невысока – 45,7% чувствительных штаммов, что объясняется природной устойчивостью возбудителя к цефалоспорином I поколения. Сохраняется высокая чувствительность к некоторым цефалоспорином II (цефокситин, цефуроксим), III (цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим) и IV поколения (цефепим).

Таким образом, выявлена низкая чувствительность *S. Enteritidis* к стартовым препаратам (со снижением ее в последние годы) и высокая – к некоторым современным аминопеницилинам, фторхинолонам и цефалоспорином.

Ранее было показано значительное влияние лекарственной резистентности *S. Typhimurium* не только на эпидемический процесс, но и на клиническое течение болезни (Милютин Л.Н. 1993), поэтому представило интерес изучить подобную зависимость и при сальмонеллезе *Enteritidis*.

Влияние лекарственной резистентности сальмонелл *Enteritidis* на клиническое течение сальмонеллеза было изучено в 2 группах детей, госпитализированных в профильный стационар. В первую группу (60 детей) были включены пациенты, выделившие чувствительные штаммы (при резистентности к 0-2 антибиотикам), во вторую – дети, выделившие резистентные (к 3 и более препаратам) штаммы (130 детей). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, преморбидному фону детей, наличию сопутствующей патологии, срокам госпитализации, срокам начала антибактериальной терапии.

Сравнительные данные по частоте основных клинических симптомов болезни и их длительность представлены в рис. 16,17.



Достоверные различия: * $p < 0,05$

Рис. 16. Основные клинические симптомы сальмонеллеза у детей, вызванного *S. Enteritidis* с разной лекарственной резистентностью.

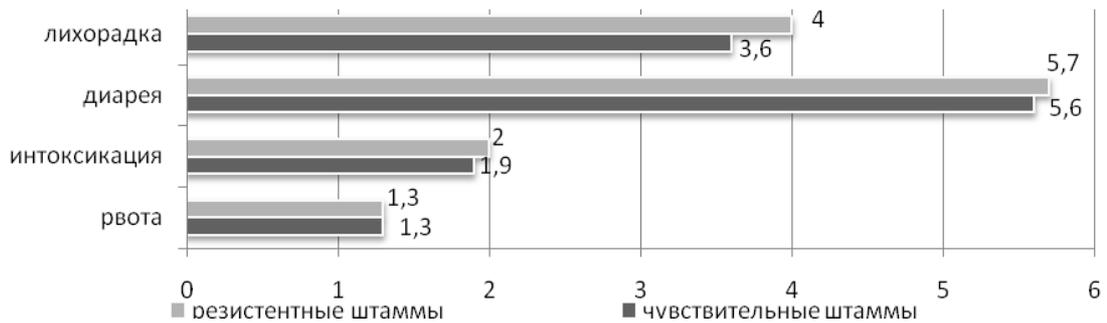


Рис. 17. Средняя длительность основных клинических симптомов (в днях) сальмонеллеза у детей, вызванного *S. Enteritidis* с разной лекарственной резистентностью.

Достоверных различий ни в частоте, ни в длительности основных симптомов болезни не выявлено (рис.15-16). Однако выявлено, что «воспалительные» изменения в гемограмме чаще отмечались при заболевании, вызванном чувствительными штаммами: нейтрофиллез – 51,7% в 1 группе и 11,5% - во 2-й и лимфопения – 26,7% и 6,9% соответственно ($p < 0,001$).

При сравнительной оценке инфекционного процесса не установлено достоверных различий ни в начале болезни (у 2/3 -острое), ни в ее тяжести (у 85-88,5% среднетяжелая форма, у 13,3-10,8% тяжелая), ни в клиническом варианте болезни (преобладала клиническая форма с поражением толстого кишечника -90,0% и 87,0%). Течение болезни в обеих группах было преимущественно острое (90,0% и 92,3%). Осложнения зарегистрированы у 3,3% и 1,5% ($p > 0,05$), при этом функциональная острая почечная недостаточность (ОПН) отмечалась в обеих группах, а инфекционная кардиомиопатия и выпадение прямой кишки – только во 2-й группе.

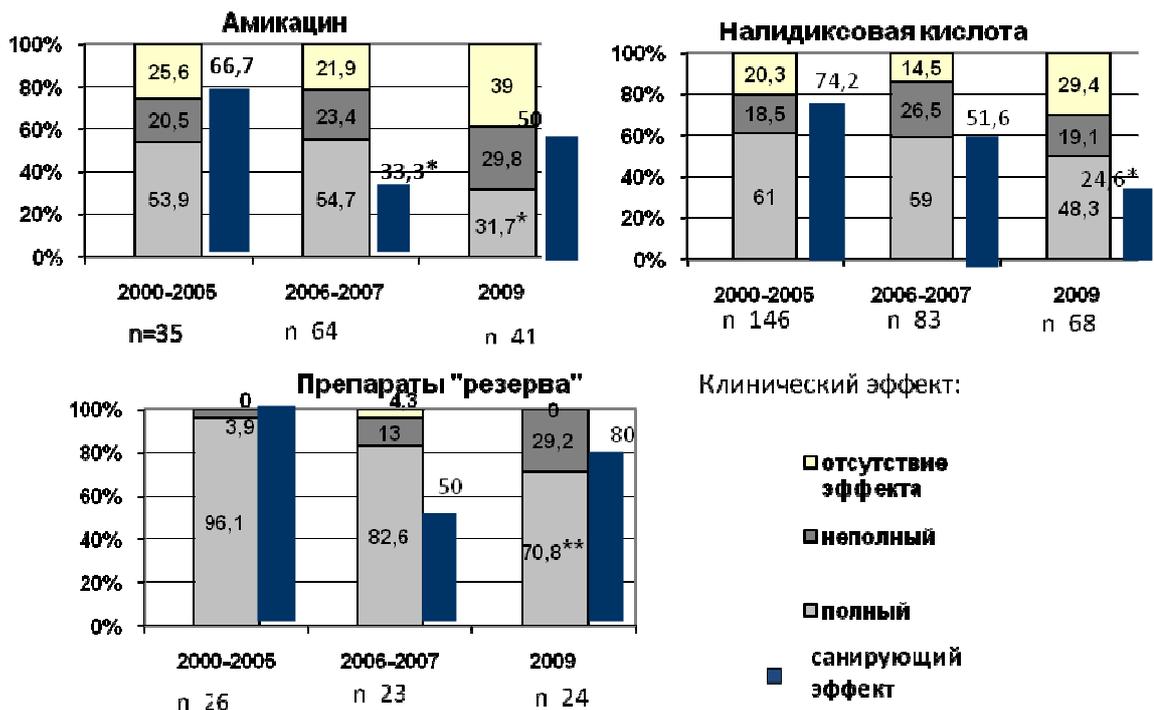
Повторное бактериовыделение *S. Enteritidis* в 2,6 раза чаще отмечено в группе с резистентными штаммами – 33,3% против 13,0% соответственно, но различия недостоверны ($p > 0,05$, при $t=1,9$), хотя приближаются к достоверным.

Таким образом, кратковременный эпизод роста лекарственной резистентности сальмонелл *Enteritidis* в 2005-2006 г.г. пока не привел к формированию «госпитальных» штаммов и изменению клинических проявлений болезни, как это было ранее с *S. Typhimurium*. Это может быть связано с различными механизмами антибиотикорезистентности и их влиянием на другие биологические свойства возбудителя, определяющие вирулентность, а также кратковременность этого эпизода. Однако уже наметилась отчетливая тенденция к более длительному бактериовыделению при заболеваниях, вызванных резистентными штаммами.

Эффективность современных цефалоспоринов III поколения при этиотропной терапии сальмонеллеза *Enteritidis* у детей.

Проблема выбора эффективных этиотропных препаратов при сальмонеллезе *Enteritidis* у детей особенно актуальна в настоящее время при росте резистентности возбудителя ко многим антибактериальным препаратам, применяемым в клинической практике.

На первом этапе был проведен ретроспективный анализ эффективности «стартовых» препаратов, (налидиксовая кислота, амикацин) и препаратов «резерва» (нетилмицин, норфлоксацин, рифампицин) у детей с сальмонеллезом *Enteritidis*, госпитализированных в профильный стационар г. Москвы в 2000 – 2009 г.г. и ее динамики в разные годы (рис.18).



Достоверные различия: * $p < 0,05$

Рис. 18. Динамика эффективности препаратов этиотропной терапии при сальмонеллезе Enteritidis у детей.

Установлено снижение эффективности «стартовых» препаратов – достоверное для амикацина (с 53,9% в 2000-2005 г.г. до 31,7% в 2009 г., $p < 0,05$) и тенденция – для налидиксовой кислоты (с 61,0% до 48,3% соответственно, $p > 0,05$). Санирующая эффективность амикацина снизилась с 66,7% до 50,0% ($p > 0,05$), а налидиксовой кислоты с 74,2% до 29,4% ($p < 0,05$).

Клиническая и санирующая эффективность препаратов «резерва» продолжает оставаться высокой, но тоже снижается. Кроме того, для препаратов «резерва», используемых в практике, существует целый ряд ограничений. Нетилмицин при парентеральном введении обладает ото- и нефротоксическим эффектом. Норфлоксацин в РФ официально запрещен до 12 лет, а более младшим – может использоваться только по витальным показаниям и назначается коллегиально. Применение рифампицина ограничено из-за гепатотоксичности, использования его во фтизиатрии и в связи с быстрым развитием устойчивости микроорганизмов к препарату.

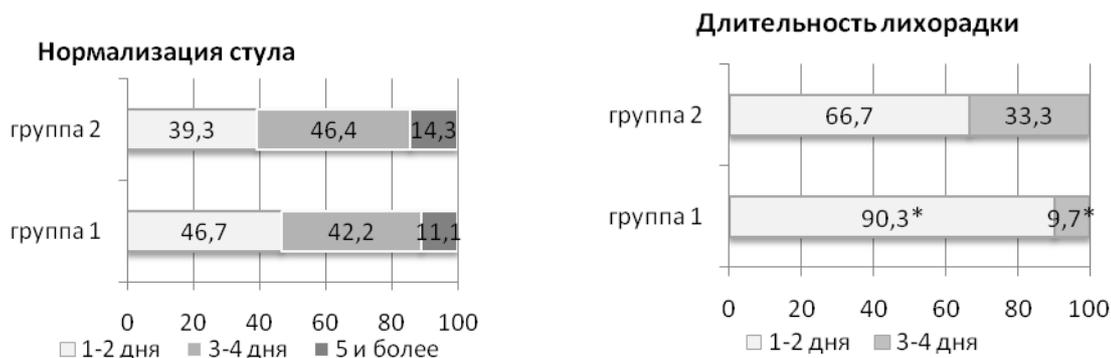
Поэтому остается актуальным поиск альтернативных средств для этиотропной терапии сальмонеллеза Enteritidis у детей, как стартовых, так и препаратов «резерва». Такими препаратами могут быть цефалоспорины III поколения, поскольку они: обладают широким спектром антимикробного действия, устойчивостью к β -лактамазам; бактерицидным механизмом действия; хорошо накапливаются в тканях и жидкостях организма; не имеют возрастных ограничений; имеют лекарственные формы для орального и парентерального введения. Кроме того, как мы уже показали выше, в настоящее время сохраняется высокая чувствительность S. Enteritidis к цефалоспорином III поколения.

Нами было проведено исследование клинической эффективности цефалоспоринов III поколения в сравнении с препаратами «резерва» у детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами сальмонеллеза Enteritidis, госпитализированных в инфекционный стационар г. Москвы в 2005-2009 г.г. В 1 группу (45 детей) вошли дети, лечившиеся цефалоспорином.

Из них 35 пациентов получали препараты парентерально (цефотаксим – 28 пациентов, цефтриаксон – 5, цефтазидим – 2) и 10 детей – орально (цефиксим). Во 2 группу (группа сравнения) вошли 28 детей, получавших антибактериальные препараты «резерва» per os (нетромицин – 4 ребенка, норфлоксацин – 16, рифампицин – 8). Эти препараты назначали с учетом возрастных противопоказаний, а при необходимости – после коллегиального решения 3-х врачей. В обеих группах антибиотики применяли после неэффективности «стартовых» препаратов. Все дети получали «базисную» терапию (оральную или парентеральную регидратацию, энтеросорбенты), по показаниям – симптоматическую терапию.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, преморбидному фону, сопутствующим заболеваниям. В обеих группах преобладало острое начало заболевания (82,% и 85,7%). Однако в 1 группе детей было больше тяжелых форм (50,7% против 25%, $p<0,05$), что объясняется более поздними сроками поступления в стационар: на 6 сутки болезни и позже госпитализировано 28,9% и 14,3% ($p<0,05$).

Как представлено на рис. 19, сроки нормализации стула у детей в сравниваемых группах не отличались, а исчезновение лихорадки на 1-2 сутки от начала антибактериальной терапии достоверно чаще отмечено в группе детей, получавших цефалоспорины III поколения – 90,3% и 66,7% соответственно ($p<0,05$).



Достоверные различия между группами: * $p<0,05$

Рис. 19. Сроки нормализации стула и температуры (в %) у детей с сальмонеллезом Enteritidis, получавших разные антибактериальные препараты.

Купирование симптомов интоксикации на 1-2 сутки от начала лечения немногим чаще отмечалось в контрольной группе (66,5% и 76%), но различия недостоверны.

Средняя продолжительность клинических симптомов от начала этиотропной терапии в группах не различалась: лихорадка длилась 1,13 дней в 1 группе и 1,5 дней во 2, интоксикация – 2,26 и 1,78 дня, диарея – 2,77 и 3,07 дня соответственно.

В обеих группах преобладало острое циклическое течение заболевания (71,1% и 75%).

Как показала комплексная оценка клинической эффективности (рис.20), цефалоспорины III поколения не уступают по эффективности препаратам «резерва».

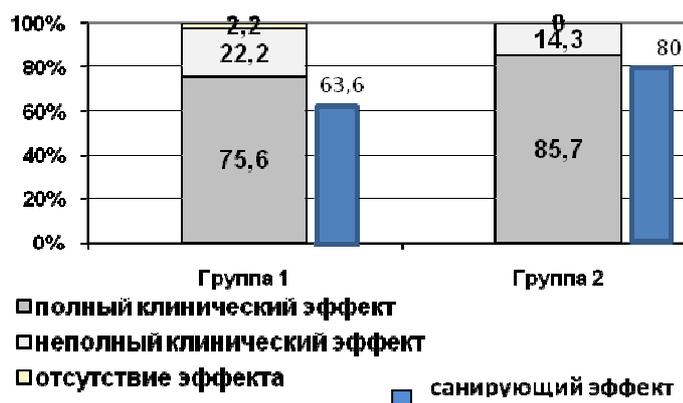


Рис. 20. Эффективность разных этиотропных препаратов при сальмонеллезе Enteritidis у детей.

Полный клинический эффект наблюдался у 75,6% и 85,7% детей, неполный эффект – у 22,2% и 14,3% соответственно ($p > 0,05$), а отсутствие эффекта было отмечено лишь в 1 группе (у 1 ребенка). Санирующая эффективность цефалоспоринов III поколения оказалась в 1,3 раза выше, чем у препаратов «резерва», но различия недостоверны.

Таким образом, опыт применения цефалоспоринов III поколения в различных лекарственных формах свидетельствует об их эффективности, не уступающей таковой препаратов «резерва», несмотря на то, что цефалоспорины назначались чаще при тяжелых формах болезни и в более поздние сроки госпитализации. В связи с этим разработан алгоритм применения цефалоспоринов – как в качестве стартовой терапии, так и в качестве препаратов «резерва».

Выводы

1. Заболеваемость сальмонеллезами у детей в России значительно превышает таковую у взрослых и, начиная с 2006 г., неуклонно повышается. На протяжении последних лет в большинстве регионов сохраняется высокая этиологическая значимость *S. Enteritidis*, выделенных как от людей, так и от животных и из объектов окружающей среды. *S. Enteritidis* у госпитализированных детей выделяются в течение всего года с небольшим подъемом в летне-осенние месяцы.
2. Заболеваемость сальмонеллезом Enteritidis наиболее высокая среди детей до 2 лет. Однако в возрастной структуре среди госпитализированных в последние годы преобладают дети в возрасте 1-3 и 3-7 лет. Среди заболевших доминируют «неорганизованные» дети с предполагаемым пищевым путем передачи инфекции.
3. На протяжении последних 17 лет сальмонеллез Enteritidis у детей сохранил свои клинические особенности: сочетание симптомов интоксикации с распространенным поражением желудочно-кишечного тракта, нередким развитием геморрагического колита на 2-5 сутки болезни и абдоминальным синдромом. Характерно острое или подострое начало болезни и циклическое, реже – волнообразное течение. Однако в последние годы выявлено снижение тяжести болезни – реже стали регистрироваться явления эксикоза, гепатомегалия, гипертермия, уменьшилась длительность диареи.
4. Основные клинические проявления сальмонеллеза Enteritidis имеют возрастные различия. У детей старше года чаще отмечаются боли в животе, спазм сигмовидной кишки, более выраженная лихорадочная реакция, явления эксикоза, отмечается большая частота стула и кратность рвоты. У детей раннего возраста чаще выявлялись снижение аппетита, спленомегалия, «воспалительные» изменения в гемограмме, раннее появление примеси крови в стуле, отмечалась большая длительность лихорадки и диареи.

5. Антибиотикорезистентность сальмонелл Enteritidis, выделенных от госпитализированных детей, за последние 17 лет подвержена колебаниям со значительным ростом частоты распространения полирезистентных штаммов в 2005-2006 г.г. и дальнейшим снижением их доли в 2007-2008 г.г. Выявлена сезонность в распространении штаммов с различной чувствительностью к антибиотикам: максимальная доля чувствительных штаммов определялась в III, а резистентных – в I и IV кварталах года.
6. Произошел рост лекарственной резистентности S. Enteritidis к основным антибактериальным препаратам, как широко применяемым (налидиксовая кислота, гентамицин, амикацин, котримоксазол) так и к тем, которые не применяются для лечения сальмонеллеза (тобрамицин). Сохраняется высокая чувствительность штаммов к некоторым фторхинолонам, аминопенициллинам, цефалоспорином III-IV поколений.
7. Лекарственная резистентность S. Enteritidis существенно не повлияла на клиническое течение болезни. Однако при заболевании, вызванном резистентными штаммами, имеется тенденция к большей частоте повторного бактериовыделения.
8. Установлен высокий клинический и saniрующий эффект цефалоспоринов III поколения, который не уступает таковым препаратов «резерва», применяемых для лечения сальмонеллеза Enteritidis у детей в стационаре, и превосходит эффективность «стартовых» препаратов. Это позволяет рекомендовать цефалоспорины III поколения в качестве альтернативных препаратов (как «стартовых», так и «резервных»).

Практические рекомендации

1. Целесообразно постоянное слежение за антибиотикорезистентностью сальмонелл Enteritidis как в регионах, так и в отдельно взятых - стационарах, что позволит оптимизировать этиотропную терапию и прогнозировать возможные изменения в клиническом течении болезни.
2. При лечении сальмонеллеза Enteritidis у детей целесообразно использовать цефалоспорины III поколения – как для «стартовой» терапии, так и в качестве препаратов «резерва».

Цефалоспорины III поколения показаны:

- детям с тяжелой и генерализованной формами болезни – в качестве стартовой терапии (парентерально);
- детям со среднетяжелой формой болезни, имеющим показания к антибиотикотерапии, – при неэффективности стартовой терапии (перорально или парентерально) в качестве препаратов «резерва»;
- при невозможности перорального применения антибактериальных препаратов (парентерально);
- при сочетанном течении сальмонеллеза с ОРЗ и ОРВИ с наличием вторичных бактериальных очагов инфекции.

Возможно ступенчатое применение цефалоспоринов (парентеральное с переходом на энтеральное).

Список опубликованных работ

1. Милютин Л.Н., Цешковский И.С., Гурьева О.В. Клинические аспекты лекарственной резистентности сальмонеллеза enteritidis у детей // Материалы 3-го конгресса педиатров-инфекционистов: «Узловые вопросы борьбы с инфекциями».- Санкт- Петербург, 2004.-С.160.
2. Милютин Л.Н., Цешковский И.С., Гурьева О.В. К вопросу об этиотропной терапии сальмонеллеза enteritidis у детей // Материалы Всероссийской научно-практической

- конференции «Терапия инфекционных заболеваний у детей: современные представления и нерешенные вопросы», Санкт-Петербург, 13 октября 2005.- С. 83.
3. Рожнова С.Ш., Головинова М.А., Гурьева О.В. Формирование полирезистентных штаммов *S. enteritidis* как возможность ухудшения эпидемиологической ситуации по сальмонеллезам // Материалы международного конгресса «Стратегия и тактика борьбы с внутрибольничными инфекциями на современном этапе», Москва, 10-12 октября 2006.- С.140-141.
 4. Милютин Л.Н., Рожнова С.Ш., Гурьева О.В. Вопросы этиотропной терапии сальмонеллеза enteritidis у детей // Тезисы 7-го Всероссийского съезда инфекционистов «Итоги и перспективы диагностики и лечения инфекционных больных», Нижний Новгород 25 -27 октября, 2006.- С.93-94.
 5. Рожнова С.Ш., Головинова М.А., Акулова А.П., Гурьева О.В., Милютин Л.Н. Нозокомиальный сальмонеллез: эпидемиология и профилактика // Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2007.- №3, С.39-40.
 6. Гурьева О.В., Милютин Л.Н. Опыт применения цефалоспоринов при сальмонеллезе enteritidis у детей // Материалы 4-й Всероссийской университетской научно-практической конференции молодых ученых по медицине, Тула, 3-4 мая 2007 г, С. 89.
 7. Милютин Л.Н., Гурьева О.В., Рожнова С.Ш. Эволюция антибиотикорезистентности сальмонелл enteritidis // Сб. научно-практических работ, Магнитогорск.- 2007.- С.117-118.
 8. Милютин Л.Н., Горелов А.В., Гурьева О.В., Зотова Ю.А. Практическое руководство по диагностике и лечению сальмонеллеза enteritidis у детей.- М. 2007.- 87 с.
 9. Милютин Л.Н., Гурьева О.В., Рожнова С.Ш., Головинова М.А. «К вопросу об эволюции лекарственной резистентности сальмонелл enteritidis, выделенных от детей» // Журн. Эпидемиология и инфекционные болезни - № 2.- М., 2008.-С. 44-47.
 10. Милютин Л.Н., Рожнова С.Ш., Гурьева О.В., Зотова Ю.А. Актуальные проблемы антибактериальной терапии сальмонеллеза enteritidis у детей // Матер. Научно-практической конференции с международным участием «Инфекции в практике клинициста. Антибактериальная и противовирусная терапия на догоспитальном и госпитальном этапах», Харьков 27-28 марта, 2008.-С.220-221.
 11. Милютин Л.Н., Гурьева О.В., Рожнова С.Ш., Загузова Л.И. К вопросу об эволюции антибиотикорезистентности сальмонеллеза enteritidis у детей // Сб. Актуальные вопросы детской инфекционной патологии, М. -2008.-С.33-37.
 12. Милютин Л.Н., Гурьева О.В. Возрастные аспекты эволюции современного сальмонеллеза Enteritidis у детей // Матер. VIII конгресса детских инфекционистов «Актуальные проблемы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» 16-18 декабря.- М., 2009.- С.86-87.
 13. Гурьева О.В. Милютин Л.Н. Клинико-микробиологические особенности сальмонеллеза Enteritidis у детей // Матер. II Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням, 29-31 марта, 2010.-Инфекционные болезни.-Т.8.- №1.- С.85.
 14. Милютин Л.Н., Гурьева О.В., Рожнова С.Ш. Эволюция лекарственной резистентности сальмонелл: клинические аспекты // Матер. Научно-практической конференции с международным участием «Инфекции и паразитарные болезни в практике клинициста. Антибактериальная, противовирусная, антипаразитарная, иммунотерапия и иммунопрофилактика на догоспитальном и госпитальном этапах», Харьков 1-2 апреля, 2010.-С.229-230.