

Клиническая характеристика и лечение сальмонеллеза у детей раннего возраста

Т.И. ДМИТРАЧЕНКО, Е.В. КРЫЛОВА,
Н.В. ЛЯХОВСКАЯ

*Целью исследования явился анализ клинических особенностей сальмонеллеза у детей младшего возраста, оценка эффективности различных антибактериальных препаратов с учетом динамики резистентности сальмонелл к антибиотикам. Проведенный анализ показал, что у детей раннего возраста серовар возбудителя не оказывает значимого влияния на течение гастроинтестинальной формы сальмонеллеза. При этом признаки инвазивной диареи характерны для большинства детей раннего возраста ($87,24 \pm 2,39\%$), больных сальмонеллезом, что указывает на необходимость использования антибактериальной терапии у данной категории больных. За последнее десятилетие, снизилась резистентность *S.typhimurium* к ампициллину с $89,3\%$ до $42,86\%$, выросла чувствительность к цефалоспорином III–IV поколения и гентамицину ($98–100\%$). Существенно снизилась чувствительность *S.enteritidis* в отношении ампициллина с $92,1\%$ до $50,63\%$, доксициклина – с $83,2\%$ до $4,83\%$, ко-тримоксазола – с $91,1\%$ до $48,39\%$, появилась и существенно выросла резистентность к налидиксовой кислоте ($22,58 \pm 4,36\%$), к цефалоспорином III–IV поколений и фторхинолонам ($0,84–2,08\%$). У детей раннего возраста, больных сальмонеллезом, наиболее эффективным антибактериальным препаратом является налидиксовая кислота, в качестве препаратов резерва может быть использован азитромицин, ко-тримоксазол и цефалоспорины III поколения.*

Ключевые слова: сальмонеллез, налидиксовая кислота, азитромицин, ко-тримоксазол, цефалоспорины III поколения.

Среди бактериальных возбудителей ОКИ в европейском регионе самыми частыми выделяемыми энтеропатогенами наряду с ротавирусами ($46,5\%$) и кампилобактерами ($19,3\%$) являются сальмонеллы ($32,6\%$) [1, 2, 3]. За последнее десятилетие в Республике Беларусь наряду со значительным снижением заболеваемости острыми кишечными инфекциями отмечается рост заболеваемости сальмонеллезом, уровень которого превысил 50 случаев на 100 тыс. населения и приблизился к аналогичным показателям в наиболее неблагоприятные для страны годы (1990–1999 гг.), когда уровень заболеваемости сальмонеллезом превышал 70 на 100 тыс. нас. Среди больных сальмонеллезом преобладали взрослые ($53,83–61,58\%$), однако, удельный вес детей раннего возраста был также высоким и достигал $29,4\%$ [4, 5]. Несмотря на то, что при наиболее распространенном сальмонеллезе энтеритидис развивается преимущественно секреторная диарея, не требующая назначения antimicrobных препаратов, в настоящее время существенную роль в развитии сальмонеллезом у детей играют и другие

серовары сальмонелл, при которых характерно развитие инвазивной диареи, сопровождающейся гемоколитом (*S.typhimurium*, *S.infantis*).

При выборе этиотропной терапии бактериальных кишечных инфекций у детей огромное значение имеет информация о чувствительности возбудителя к антибактериальным препаратам. В странах Западной Европы в последние годы отмечен значительный рост резистентности сальмонелл к антимикробным препаратам, что связано как с широким использованием антибиотиков в животноводстве, так и с возможностью горизонтальной передачи факторов резистентности среди энтеробактерий различных видов у людей, с формированием и дальнейшим распространением полирезистентных клонов [2, 3].

Целью нашей работы явился анализ клинических особенностей сальмонеллеза у детей младшего возраста, а также оценка эффективности различных антибактериальных препаратов с учетом динамики резистентности сальмонелл к антибиотикам.

Материалы и методы

Нами обследовано 196 детей, больных сальмонеллезом в возрасте от 1 месяца до 3 лет, госпитализированных в УЗ «ВОИКБ» г. Витебска 2006–2010 гг. Выделение и идентификацию сальмонелл проводили по общепринятым культуральным и серологическим методам. Чувствительность определяли методом серийных разведений в агаре Мюллера-Хинтона, диско-диффузионным методом с использованием дисков BBL фирмы Becton Dickinson (США) и фирмы bioMérieux (Франция). Для интерпретации полученных результатов использовали таблицы, рекомендованные Институтом клинических и лабораторных стандартов США (CLSI) путем сопоставления диаметра зон задержки роста исследуемой культуры с пограничными значениями, представленными производителями.

Анализ эффективности этиотропной терапии был проведен при рандомизированном назначении следующих антибактериальных препаратов: азитромицин (Сумалек, ООО «ФАРМТЕХНОЛОГИЯ», Беларусь), ампициллин (ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», Беларусь), ко-тримоксазол (ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», Беларусь), налидиксовая кислота (СП ООО «ФАРМЛЭНД», Беларусь-Голландия), нифуроксазид (ОАО «Гедеон Рихтер», Венгерская Республика), цефтриаксон (ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», Беларусь).

Результаты и обсуждение

Анализ динамики изменения чувствительности к антибактериальным препаратам клинических изолятов сальмонелл, выделенных в период до

2000 года и в период 2009-2010 гг. показал, что произошли существенные изменения в чувствительности к антибактериальным препаратам прежде всего *S.typhimurium*. С исчезновением к 2010 году госпитальных штаммов снизилась резистентность к ампициллину с 89,3% до 42,86%, при этом в 2005-2006 гг. количество резистентных к ампициллину штаммов все ещё оставалось значительным и превышало 80%. Значительно выросли уровни чувствительности к хлорамфениколу, тетрациклинам (до 50%), что, однако, является недостаточным для их эффективного использования в клинической практике. Резко выросла чувствительность к цефалоспорином III-IV поколения и гентамицину. Уровень чувствительности к указанным препаратам во втором анализируемом периоде составил 98-100%, что можно объяснить исчезновением внутрибольничных штаммов *S.typhimurium*, тем не менее, единичные штаммы, сохраняющие резистентность к цефалоспорином III-IV поколения продолжают регистрироваться. Несмотря на интенсивное использование фторхинолонов в последние 10 лет, штаммов резистентных к ципрофлоксацину не было обнаружено. Однако снизилась чувствительность к налидиксовой кислоте (до $71,45 \pm 5,74\%$), что пока не является критическим уровнем, не позволяющим рекомендовать данный препарат к использованию. Немаловажным является и появление клинических изолятов, резистентных к амикацину ($11,11 \pm 3,33\%$), препарату интенсивно использовавшемуся в последние годы в клинической практике.

Более 80% выделенных культур *S.enteritidis* в период до 2000 года были чувствительны ко всем тестируемым антимикробным препаратам. В конце последнего десятилетия чувствительность указанного серовара сальмонелл существенно снизилась в отношении ампициллина с 92,10% до 50,63%, доксициклина – с 83,2% до 42,83%, ко-тримоксазола – с 91,1% до 48,39%. Появилась резистентность к налидиксовой кислоте (до 20%) и к цефалоспорином (до 2,08%).

Исследование чувствительности к антибиотикам клинических изолятов, относящихся к более редким сероварам сальмонелл (*S.brandenburg*, *S.isangi*, *S.london*, *S.muenchen*, *S.newland*, *S.virchow*, *S.agona*, *S.newport*, *S.eschweiler*), показали, что в отличие от рассматриваемых выше сероваров, среди указанных групп сальмонелл сохраняются высокие уровни чувствительности ко всем антибактериальным препаратам, превышающие 75%. Исключение составил лишь ампициллин, чувствительными к которому оказались только $56,38 \pm 5,14\%$ исследуемых изолятов.

Существенный интерес представляет чувствительность к антибиотикам нового серовара (*S.isangi*), характеризующегося способностью к длительному бактериовыделению и относительно частой регистрацией заболевания и носительства у детей раннего возраста, что создает условия для

формировании госпитальных штаммов. Как показали проведенные исследования, все изученные 12 штаммов *S.isangi* оказались чувствительными к цефалоспорином, полимиксину, аминогликозидам, фторхинолону, налидиксовой кислоте, азитромицину, ко-тримоксазолу, хлорамфениколу. Только 4 (33,33%) из них оказались резистентными к ампициллину, 2 (16,67%) – к доксициклину.

Сальмонеллез был диагностирован у 196 наблюдавшихся нами больных в возрасте до 3 лет в 2006–2010 гг. При этом основную группу составили больные сальмонеллезом энтеритидис (112 больных или 57,14%). У 56 (28,57%) больных сальмонеллез был обусловлен *S.typhimurium*, у 28 (14,29%) детей причинным агентом явились более редкие виды сальмонелл: *S.brandenburg*, *S.london*, *S.muenchen*, *S.newland*, *S.virchow*, *S.agona*, *S.newport*, *S.eschweileri*, *S.isangi*.

Анализ клинического течения сальмонеллеза у детей раннего возраста показал, что наиболее часто у больных сальмонеллезом диагностировалась энтероколитическая форма заболевания, которая была зарегистрирована у 114 (58,16±3,53%) детей. При этом поражение толстого кишечника наблюдалось у подавляющего большинства больных (87,24±2,39%). В то же время у детей до 1 года энтероколитическая форма заболевания диагностировалась достоверно чаще ($p<0,05$), чем у детей более старшего возраста, 67,78±4,95% vs 50,00±4,88%. У детей старше 1 года значительно чаще заболевание протекало с симптомами поражения верхних отделов ЖКТ и сопровождалось появлением рвоты (32,22±4,95% vs 50,00±4,88). Однако, она была чаще однократной (56,60±6,87% vs 44,83±9,40%). У детей младшего возраста чаще всего заболевание протекало в среднетяжелой (40,82±3,52%) или тяжелой форме (48,47±3,58%). При этом тяжесть заболевания не зависела от возраста, но температурная реакция у детей старше года чаще была более выраженной и более длительной. Так, температура тела превышала 38°C у 73,33±4,69% больных младше 1 года и у 86,79±3,30% детей старше года ($p<0,05$), повышение температуры более 5 дней сохранялось у 15,85±4,06% и 25,49±4,34% больных, соответственно. Более частое возникновение рвоты и выраженной температурной реакции у детей старше 1 года, по нашему мнению, объясняется более совершенной системой местной защиты слизистой желудка, что приводит к разрушению большего числа бактерий и, соответственно, высвобождению эндотоксина, что и обеспечивает более выраженные симптомы интоксикации.

Как показал анализ, клиническая картина сальмонеллезов, вызванных сальмонеллами различных сероваров, у детей раннего возраста мало отличалась. Во всех группах преобладающей оказалась энтероколитическая форма заболевания, которая регистрировалась от 46,43±9,60% случаев при

сальмонеллезе, вызванном сальмонеллами редких групп, до 66,07±6,38% случаев у больных сальмонеллезом тифимуриум. В целом, признаки инвазивной диареи наблюдались у 75-91% больных. Во всех группах заболевания протекало преимущественно в среднетяжелой или тяжелой формах, которые регистрировались у 82,15-90,18% больных. В то же время у больных сальмонеллезом тифимуриум достоверно чаще ($p < 0,05$), чем у больных двух других групп регистрировалось повышение температуры выше 38⁰C (91,07±3,85% vs 77,68±3,95% vs 71,43±8,69%). Для этой же группы больных была характерна более медленная нормализация стула. Так, диарея, сохранявшаяся более 6 дней, наблюдалась у 58,18±6,71% больных сальмонеллезом тифимуриум, у 49,09±4,79% больных сальмонеллезом энтеритидис и только у 32,00±9,52% больных сальмонеллезом, вызванным сальмонеллами редких сероваров. Следует отметить, что при сальмонеллезе, вызванном различными сероварами сальмонелл, у детей раннего возраста в подавляющем большинстве случаев наблюдались признаки колита (75-91,07%), в том числе и при сальмонеллезе энтеритидис (88,39±3,04%). Таким образом, полученные нами данные указывают на то, что у детей раннего возраста, в отличие от взрослых, серовар сальмонелл не оказывает значимого влияния на уровень поражения кишечника. При этом признаки инвазивной диареи характерны для большинства детей раннего возраста, больных сальмонеллезом, что указывает на необходимость использования антибактериальной терапии у данной категории больных.

Наибольший интерес вызывает клиническое течение сальмонеллеза, вызванного *S.isangi*, что связано в первую очередь с тем, что у 7 из 12 находившимся под нашим наблюдением детей, заболевание протекало в форме носительства, которому предшествовала недавняя (за 0,5–1,5 месяца до поступления в ВОИКБ) госпитализация в соматический стационар районного или областного уровня. Все наблюдавшиеся дети были в возрасте от 2 недель до 1 года 3 месяцев. Десять из двенадцати детей были домашними, при этом 2 из них в течение от 2 недель до 3 месяцев с момента рождения находились только в медицинских учреждениях, 2 ребенка в возрасте от двух до шести месяцев проживали в Доме ребенка. У 4 из 7 носителей *S.isangi* носительство сохранялось от 3 недель (1 пациент) до 1 месяца, несмотря на проводимую антибактериальную терапию.

Мы провели анализ клинического течения сальмонеллеза изанги у 5 больных, госпитализированных в ВОИКБ. Как показал анализ, у всех больных заболевание протекало с симптомами поражения толстого кишечника, при этом у 4 из 5 регистрировалась гастроэнтероколитическая форма заболевания, у одного больного – энтероколитическая. Возраст наблюдаемых больных составил 4 месяца – 1,5 года, дети не посещали

детские дошкольные учреждения. У матерей двух из этих детей выявлено бессимптомное носительство *S.isangi*. У трех из пяти пациентов заболевание протекало в тяжелой форме. У трех больных температура была выше 38°С, но при этом ни у одного больного не сохранялась более 5 дней. Только у двух больных рвота была повторной или многократной. У одного ребенка в возрасте 8 месяцев рвота сохранялась более 3 дней, при этом диарея отсутствовала. У трех больных диарея была частой (более 5 раз в сутки) и сохранялась более 3 дней, у двух из них – более 6 дней. У всех пациентов в стуле определялось большое количество слизи, повышение числа лейкоцитов в копрограмме, только у одного из них регистрировался гемоколит. У всех больных в общем анализе крови наблюдался лейкоцитоз с повышением числа лейкоцитов от 12,00 до 15,9×10⁹/л. Только у одного больного отмечалось незначительное повышение глюкозы в общем анализе крови, других изменений в биохимических анализах крови не было зарегистрировано, за исключением ребенка 4 месяцев у которого заболевание осложнилось нейротоксикозом и сопровождалось двукратным повышением АЛТ в сыворотке крови.

Учитывая кратковременную регистрацию сальмонеллеза, вызванного *S.isangi*, преимущественно у детей раннего возраста с частой предшествующей госпитализацией в соматический стационар, описанные заболевания могут быть расценены как вспышка сальмонеллеза, что вызывает особые опасения в связи со способностью к бессимптомному носительству и длительному бактериовыделению указанного вида сальмонелл, что может служить предвестником формирования и возможного распространения госпитального сальмонеллеза.

При анализе эффективности антибактериальной терапии у детей раннего возраста, больных сальмонеллезом, было обнаружено, что отсутствие эффекта достоверно чаще наблюдалось при назначении ампициллина (66,67±11,43% случаев), нифуроксазида (25,93±8,59% случаев) (p<0,05), реже при назначении цефалоспоринов III поколения (10,71±5,95% случаев). Отсутствие эффекта не было зарегистрировано при использовании ко-тримоксазола, налидиксовой кислоты, азитромицина. Следует обратить внимание на тот факт, что при использовании ко-тримоксазола у больных были выделены изоляты, чувствительные к данному препарату.

Длительность диареи у детей раннего возраста, больных сальмонеллезом, была минимальной при назначении ко-тримоксазола и составила 2,0 дня, что достоверно меньше (p<0,05), чем при назначении всех других препаратов. Средняя длительность диареи при назначении азитромицина (2,71 дня, 95% ДИ 2,01–3,41) и налидиксовой кислоты (2,93 дня, 95% ДИ 2,44–3,43) была также достоверно меньше (p<0,05), чем при использовании цефалоспоринов III поколения (3,38 дня, 95% ДИ 3,08–3,69), нифуроксази-

да (3,35 дня, 95% ДИ 3,04–3,66), а также при отсутствии антибактериальной терапии (3,66 дня, 95% ДИ 3,11–4,1).

Средняя длительность лихорадки была достоверно меньшей ($p < 0,05$) при назначении налидиксовой кислоты (0,94 дня, 95% ДИ 0,44–1,43). Максимально долго повышение температуры регистрировалось при использовании нифуроксазида (2,15 дня, 95% ДИ 1,71–2,59). При назначении других антибактериальных препаратов средняя длительность повышения температуры колебалась в пределах от 1,0 дня при назначении азитромицина до 1,65 дня при назначении цефалоспоринов III поколения и при отсутствии антибактериальной терапии – 1,66 дня.

Следует отметить, что у детей раннего возраста существенные различия в длительности диареи и лихорадки при назначении адекватной антибактериальной терапии и при ее отсутствии имели место не только при сальмонеллезе тифимуриум, но и при сальмонеллезе энтеритидис.

Выводы

У детей раннего возраста серовар возбудителя не оказывает значимого влияния на течение гастроинтестинальной формы сальмонеллеза. При этом признаки инвазивной диареи характерны для большинства детей раннего возраста, больных сальмонеллезом, что указывает на необходимость использования антибактериальной терапии у данной категории больных.

В последние 10 лет произошли изменения в чувствительности к антибактериальным препаратам *S. typhimurium* и *S. enteritidis*, характеризующиеся уменьшением различий в чувствительности двух основных сероваров сальмонелл.

У детей раннего возраста, больных сальмонеллезом, наиболее эффективным антибактериальным препаратом является налидиксовая кислота, в качестве препаратов резерва может быть использован азитромицин, при наличии чувствительности – ко-тримоксазол и цефалоспорины III поколения.

Литература

1. Acute gastroenteritis in hospitalized children. 14-Year evolution / C. Alcalde Martin [et al.] // An. Esp. Pediatr. – 2002. – V. 56. – № 2. – P. 104–110.
2. Harmonised monitoring of antimicrobial resistance in Salmonella and Campylobacter isolates from food animals in the European Union / Working group on developing harmonised schemes for monitoring antimicrobial resistance in zoonotic agents // Clinical microbiology and infectious diseases. – 2008. – V. 14. – № 6. – P. 522–535.
3. Antimicrobial drug resistance in human nontyphoidal Salmonella isolates in Europe 2000–2004: a report from the Enter-net International Surveillance Network / S. Meakins [et al.] // Microb. Drug Resist. – 2008. – V. 14. – № 1. – P. 31–35.

4. Крылова Е.В. Острые кишечные инфекции у детей раннего возраста в Республике Беларусь / Е.В. Крылова, Н.В. Ляховская, Т.И. Дмитраченко // Сучасні аспекти військової медицини: збірник наукових праць Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України. – К., 2010. – Вип. 16. – С. 225–233.

5. Дмитраченко Т.И. Сальмонеллез, шигеллез: клинико-эпидемиологические и бактериологические критерии рациональной антибактериальной терапии : автореф. дис. ... д-ра мед наук : 14.00.10 / Т.И. Дмитраченко. – Минск: ГВВУУ БГМУ, 2002. – 40 с.

Клінічна характеристика і лікування сальмонельозу у дітей раннього віку

Т.І. ДМІТРАЧЕНКО, Є.В. КРИЛОВА, Н.В. ЛЯХОВСЬКА

*Метою дослідження став аналіз клінічних особливостей сальмонельозу у дітей молодшого віку, оцінка ефективності різних антибактеріальних препаратів з урахуванням динаміки резистентності сальмонел до антибіотиків. Проведений аналіз показав, що у дітей раннього віку серовар збудника не надає значного впливу на перебіг гастроінтестинальної форми сальмонельозу. При цьому ознаки інвазивної діареї характерні для більшості дітей раннього віку ($87,24 \pm 2,39\%$), хворих на сальмонельоз, що вказує на необхідність використання антибактеріальної терапії у даної категорії хворих. За останнє десятиліття, знизилася резистентність *S.typhimurium* до ампіциліну з $89,3\%$ до $42,86\%$, зросла чутливість до цефалоспоринів III-IV покоління і гентаміцину ($98-100\%$). Істотно знизилася чутливість *S.enteritidis* щодо ампіциліну з $92,1\%$ до $50,63\%$, доксицикліну – з $83,2\%$ до $4,83\%$, ко-тримоксазол – з $91,1\%$ до $48,39\%$, з'явилася і істотно зросла резистентність до налідиксової кислоти ($22,58 \pm 4,36\%$), до цефалоспоринів III-IV поколінь і фторхінолонів ($0,84-2,08\%$). У дітей раннього віку, хворих на сальмонельоз, найбільш ефективним антибактеріальним препаратом є налідиксова кислота, в якості препаратів резерву може бути використаний азитроміцин, ко-тримоксазол і цефалоспорино III покоління.*

Ключові слова: сальмонельоз, налідиксова кислота, азитроміцин, ко-тримоксазол, цефалоспорино III покоління

Clinical characteristics and treatment of salmonellosis in children at early age

T. DMITRACHENKO, E. KRYLOVA, N. LYAKHOVSKAYA

*The aim of this study was a analysis of the clinical features of salmonellosis in children at early age, an assessment of the effectiveness of the antibacterial medicins taking into account dynamics of resistance of salmonellas to antibiotics. The carried out analysis has shown, the serovar of the causative agent does not play significant influence on course localized form of salmonellosis in children at early age . The signs of an invasive diarrhoeia are characteristic for the majority of children at early age with salmonellosis ($87,24 \pm 2,39\%$), that indicate to use of the antibacterial therapy in these category of patients. For last decade, the resistance of *S.typhimurium* to ampicillin has decreased from $89,3\%$ to $42,86\%$, sensitivity to III-IV generation cephalosporins and gentamycin ($98-100\%$) has increased. ampicillin from $92,1\%$ sensitivity *S.enteritidis* to ampicillin decreased from $92,1\%$ to $50,63\%$, doxycycline – from*

83,2% to 4,83%, co-trimoksazole – from 91,1% to 48,39%. The resistance to nalidixic acid appeared (22,58±4,36%). The resistance to III–IV generations cephalosporins and fluoroquinolones (0,84–2,08%) increased. The most effective antibacterial preparation in children at early age with salmonellosis is nalidixic acid. The reserve medicine can be used azytromycin, co-trimoksazole and III generation cephalosporins.

Key words: salmonellosis, nalidixic acid, azytromycin, co-trimoksazole, III generation cephalosporins

УДК 616.9:616-092.19: 616-097

Клинические особенности бета-лактамазной активности сыворотки крови человека

**И.В. ЖИЛЬЦОВ, И.С. ВЕРЕМЕЙ, В.М. СЕМЕНОВ,
И.И. ГЕНЕРАЛОВ, С.К. ЕГОРОВ**

В настоящем исследовании продемонстрировано, что сыворотка крови всех больных и здоровых лиц характеризуется наличием определенного уровня бета-лактамазной активности; средний уровень указанной активности составляет 61,2% (95% ДИ: 60,3...62,1), значения данного признака изменяются в диапазоне от 0 до 99,2%. Наблюдается последовательное снижение средних показателей бета-лактамазной активности сыворотки крови в следующем порядке: практически здоровые военнослужащие > больные с различной травматологической патологией > больные аденовирусной инфекцией > больные с острым гнойным тонзиллитом > больные эпидемическим гриппом А (H1N1) > больные с бактериальными пневмониями > больные туберкулезом легких > больные с вирусными менингитами > больные рожистым воспалением > больные с бактериальными менингитами. Сывороточная бета-лактамазная активность у молодых и здоровых лиц значимо выше, чем у больных, а у них, в свою очередь, снижается по мере нарастания тяжести течения и продолжительности заболевания, ввиду чего низкий уровень сывороточной бета-лактамазной активности может служить значимым ($p < 0,001$) независимым прогностическим фактором тяжелого и/или затяжного течения инфекционных заболеваний. Бета-лактамазная активность сыворотки крови не является ответом организма на воздействие бета-лактаманых антибиотиков. Применение факторного анализа позволяет выделить группу лиц с тяжелым течением патологического процесса, значительной продолжительностью антибактериальной терапии, частой сменой антибиотиков, нередко назначением антибактериальных препаратов резерва всех групп и высоким уровнем бета-лактамазной активности сыворотки крови.

Ключевые слова. Антибиотики бета-лактаманого ряда, антибиотикорезистентность, сыворотка крови, бета-лактамазная активность, инфекционные заболевания