

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

УДК:

На правах рукописи

**АБДУГАФУРОВОЙ ГУЗАЛ
«КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ
САЛЬМОНЕЛЛЁЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ»**

**Диссертация для получения академической степени магистра
5А 510107-Инфекционные болезни.**

Научный руководитель: к.м.н., доцент Эргашева М.Я.

Самарканд 2023 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. Клинико-лабораторные изменения сальмонеллёзной инфекции у детей (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	
§ 1.1. Сальмонеллёзная инфекция - этиопатогенез, клинико-лабораторные характеристики	
§ 1.2. Механизмы взаимодействия микро- и макроорганизма и формирования иммунного ответа в возрастном аспекте при сальмонеллёзной инфекции у детей	
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	
§ 2.1. Общая характеристика обследованных больных	
§ 2.2. Методы исследования	
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ	
§ 3.1. Клиническая характеристика легкого течения сальмонеллёзной инфекции у детей	
§ 3.2. Клиническая характеристика среднетяжелого течения сальмонеллёзной инфекции у детей	
§ 3.3. Клиническая характеристика тяжелого течения сальмонеллёзной инфекции у детей	
§ 3.3. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей сальмонеллёзной инфекции при различных клинических формах и в зависимости от степени тяжести	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	
ВЫВОДЫ	

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	
ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ	
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ОКИ	Острые кишечные инфекции
CDC	Центр по контролю и профилактике заболеваний (Center of Disease Control)
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
НТС	Небрюшнотифозные сальмонеллы
МЛУ	Множественная лекарственная устойчивость
УЗИ	Ультразвуковое исследование
АлАТ	Аланин-аминотрансфераза
АсАТ	Аспартат-аминотрансфераза
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
СГ	Серогруппа
WBC	Белые кровяные тельца (лейкоциты)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и востребованность темы диссертации

Острые кишечные инфекции (ОКИ) до сих пор являются одной из самых распространенных инфекционных патологий среди детей раннего возраста, уступая в нозологической структуре только острым респираторным инфекциям [А.В. Горелов, Л.Н. Милютина, 2003]. 2/3 всех ОКИ регистрируется среди детей раннего возраста, в силу ряда факторов, таких как морфофункциональная незрелость желудочно-кишечного тракта, недостаточная активность тканевых факторов защиты кишечника, началом реализации контакта организма с факторами окружающей среды [Ключарева А.А., Малявко Д.В., 2004]. В структуре острых кишечных инфекций у пациентов раннего возраста центральное место занимает сальмонеллез в связи с повсеместной распространенностью, сохранением тенденций заболеваемости несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении, относительно высокой контагиозностью и большой долей тяжелых форм и осложнений от общего числа случаев. Заслуживает особого внимания тот факт, что частота встречаемости сальмонеллеза среди детей в возрасте до трех лет жизни в десятки раз выше аналогичных показателей среди контингента детей школьного возраста и взрослых.

В нашей стране осуществляются системные меры, направленные на развитие медицинской сферы, адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, в том числе при патологических состояниях, вызванных различными инфекционными заболеваниями. В связи с этим, в соответствии, с семью приоритетными направлениями стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, такие задачи, как «...повышение качества оказания квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной службе...» определяются в поднятии уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень. Исходя из этих

задач, целесообразно проведение исследований, направленных на дальнейшее изучение клинико-лабораторных проявлений сальмонеллеза у детей у детей раннего возраста.

Указы и постановления Президента Республики Узбекистан № ПП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», № ПП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному улучшению системы здравоохранения Республики Узбекистан», УП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах», № 4063 от 18 декабря, 2018 «Содействие профилактике неинфекционных заболеваний, здорового образа жизни и о мерах по повышению уровня физической активности населения» и другие задачи указанные нормативно-правовых документах, связанные с данной сферой деятельности, послужили основой выполнения данного диссертационного исследования.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Ряд ведущих ученых, занимающихся вопросами кишечных инфекций, подчеркивают, что кишечные инфекции являются одной из основных проблем среди инфекционных болезней на территории нашей республики, и уделяют большое внимание ранней диагностике этиологических аспектов заболеваний, дифференциальному подходу в вопросах лечения. По данным ряда ученых, проводивших исследования в этой области, сальмонеллез у детей раннего возраста протекает тяжелее, длится дольше и имеет более высокую смертность, чем у взрослых (Zhou L, Pollard AJ. 2012).

В Узбекистане рядом ученых проведены научные исследования по решению проблем эпидемиологического процесса, ранней диагностики и

лечения детей, больных сальмонеллезом, например, разьяснены эпидемиологические проблемы сальмонеллеза, (Касимов И., Шарапова Г. 2014; Хатамов А.Х., 2021); затронуты вопросы лабораторной диагностики сальмонеллеза (Хатамов А.Х., Салимов Х.С., 2020), однако разнообразие сероваров, широкая распространенность и отсутствие достаточной базы научных данных освещающих клинико-лабораторные особенности салмонеллеза у детей раннего возраста указывают на необходимость проведения дальнейших исследований в этой области.

Цель исследования: Изучить клинико-лабораторные особенности сальмонеллезной инфекции у детей раннего возраста.

Для достижения поставленной цели были определены следующие **задачи:**

1. Определить удельный вес салмонеллезной инфекции среди острых кишечных инфекций в регионе Самаркандской области.
2. Изучить характер клинического течения, лабораторные показатели и особенности салмонеллезной инфекции у детей в условиях нашего региона.
3. Выявить основные клинико-лабораторные отличия у детей раннего возраста салмонеллезной инфекцией.

Объект и предмет исследования. Обследовано 50 больных с салмонеллезной инфекцией. Предметом исследования явились – кровь, моча, кал, рвотные массы, промывные воды, протоколы обследованных больных.

4. **Методы исследований:** общеклинические, бактериологические, серологические, эпидемиологические и статистические.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В условиях Республики Узбекистан салмонеллезная инфекция имеет ряд клинико-лабораторных особенностей, которые необходимо

учитывать при обследовании этих больных, постановке им диагноза и дифференциальной диагностике с другими ОКИ.

2. Выявление салмонеллезной инфекции среди ОКИ позволит уточнить причину диареи и своевременно провести адекватную терапию таким больным.

Научная новизна. Впервые проведено комплексное клиническое и лабораторное обследование больных с салмонеллезной инфекцией, позволившее определить частоту салмонеллезной инфекции среди ОКИ в Самаркандской области. Установлен ряд клинико-лабораторных особенностей салмонеллезной инфекции в Самаркандской области, что показывает значительное разнообразие проявлений этого заболевания и необходимость учитывать этот факт при диагностике ОКИ больных. Выявлены основные клинико-лабораторные критерии салмонеллезной инфекции, что положено в основу таблицы для дифференциальной диагностики с наиболее часто встречающимися ОКИ.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования подтверждена применением современных клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики. Все результаты и выводы основаны на принципах доказательной медицины. Статистическая обработка подтвердила достоверность полученных результатов.

Практическая значимость научной работы.

Практическая ценность работы заключается в выявлении клинико-лабораторных изменений при различных клинических формах салмонеллезной инфекции. Предложенные критерии диагностики позволяют для дальнейшего усовершенствования диагностики, лечения и улучшения прогнозов салмонеллезной инфекции у детей раннего возраста.

Апробация результатов исследования. Основные тезисы и положения диссертации доложены и обсуждены на XX научно-практических конференциях, в том числе XX международных конференциях:

Опубликованность результатов исследования.

По материалам диссертации опубликованы 4 журнальных статей, 5 тезисов соответствующие требованиям ВАК РУз.

Структура и объем диссертации. Диссертация, изложенная на 87 страницах компьютерного набора, состоит из введения, трёх глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 11 таблицами и 6 рисунками. Список использованной литературы представлен 120 источниками, из них 54 опубликованы авторами из стран СНГ, 66 опубликованы авторами из стран Европы, Северной Америки и Юго-Восточной Азии.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ГЛАВА 1. Клинико-лабораторная характеристика сальмонеллёзной инфекции у детей

§ 1.1. Сальмонеллёзная инфекция - этиопатогенез, клинико-лабораторные характеристики

Сальмонелла является одним из наиболее часто выделяемых патогенов пищевого происхождения. Это серьезная проблема общественного здравоохранения во всем мире, на которую приходится 93,8 миллиона болезней пищевого происхождения и 155 000 смертей в год. На сегодняшний день идентифицировано более 2500 серотипов *Salmonella*, и более половины из них относятся к *Salmonella enterica*, которая является причиной большинства инфекций, вызываемых сальмонеллой у людей. Инфекции сальмонеллы, которые включают инвазивные серотипы, часто опасны для жизни, что требует соответствующей и эффективной антибактериальной терапии. Инфекция сальмонеллы остается серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире, усугубляя экономическое бремя как промышленно развитых, так и слаборазвитых стран из-за затрат, связанных с эпиднадзором, профилактикой и лечением заболеваний (Crump et al. 2004). Гастроэнтерит является наиболее частым проявлением сальмонеллезной инфекции во всем мире, за ним следуют бактериемия и кишечная лихорадка (Majowicz et al. 2010). *Salmonella* представляет собой палочковидный грамотрицательный факультативный анаэроб, принадлежащий к семейству Enterobacteriaceae (Barlow & Hall 2002). *Сальмонелла* и *кампилобактер* являются наиболее часто выделяемыми патогенами пищевого происхождения и преимущественно обнаруживаются в птице, яйцах и молочных продуктах (Silva et al. 2011). Другими источниками пищи, которые участвуют в передаче сальмонеллы , являются свежие фрукты и овощи (Pui et al. 2011). Основные пути распространения патогенов связаны с торговлей животными и сырыми пищевыми продуктами

животного происхождения. Процесс убой пищевых животных на бойнях считается одним из важных источников заражения органов и туш *сальмонеллой* (Gillespie et al. 2005). Появление устойчивых к антибиотикам патогенов пищевого происхождения вызвало обеспокоенность общественности, поскольку эти патогены более вирулентны и вызывают повышение уровня смертности инфицированных пациентов (Chiu et al. 2002). *Сальмонелла* была впервые обнаружена и выделена из кишечника свиней, зараженных классической чумой свиней, Теобальдом Смитом в 1855 году. Бактериальный штамм был назван в честь доктора Дэниела Элмера Салмона, американского патологоанатома, работавшего со Смитом. Номенклатура *Salmonella* противоречива и все еще развивается. В настоящее время Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC) используют номенклатурную систему *сальмонелл*, рекомендованную Сотрудничающим центром Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (Poroff et al. 2003). Согласно этой системе, род *Salmonella* подразделяется на два вида, *Salmonella enterica* (типовой вид) и *Salmonella bongori*, на основании различий в их анализе последовательности 16S рРНК. Типовой вид, *S. enterica*, может быть дополнительно разделен на шесть подвидов на основе их геномного родства и биохимических свойств (Reeves et al. 1989). Подвиды обозначены римскими цифрами: I, *S. enterica* subsp. *кишечная палочка*; II, *S. enterica* subsp. *саламе*; IIIa, *S. enterica* subsp. *аризоны*; IIIb, *S. enterica* subsp. *диаризоны*; IV, *S. enterica* subsp. *хуменэ*; и VI, *S. enterica* subsp. *индика*. Среди всех подвидов *Salmonella S. enterica* subsp. *enterica* (I) встречается преимущественно у млекопитающих и является причиной около 99% инфекций, вызываемых *сальмонеллой* у людей и теплокровных животных. Напротив, другие пять подвидов *Salmonella bongori* встречаются в основном в окружающей среде, а также у хладнокровных животных и, следовательно, редко встречаются у людей (Brenner et al. 2000).

В дополнение к классификации подвидов, основанной на филогении, Кауфман и Уайт разработали схему дальнейшей классификации *сальмонелл*

по серотипу на основе трех основных антигенных детерминант: соматической (O), капсульной (K) и жгутиковой (H) (Brenner et al. 2000).). Термостабильный соматический O-антиген представляет собой олигосахаридный компонент липополисахарида, расположенный на внешней бактериальной мембране. Определенный серотип *Salmonella* может экспрессировать на своей поверхности более одного O-антигена (Hu & Кореско 2003). Термолабильные H-антигены обнаружены в бактериальных жгутиках и участвуют в активации иммунных ответов хозяина. Большинство видов *Salmonella* spp . содержат два различных гена, кодирующих жгутиковые белки; эти бактерии обладают особой способностью экспрессировать только один белок за раз и поэтому называются двухфазными (фаза I и II). Каждый серотип экспрессирует специфические антигены фазы II, которые отвечают за его иммунологическую идентичность, тогда как антигены фазы I являются неспецифическими антигенами, которые могут быть общими для многих серотипов (McQuiston et al. 2008). Поверхностные K-антигены представляют собой термочувствительные полисахариды, расположенные на поверхности бактериальной капсулы, и являются наименее распространенными антигенами, обнаруживаемыми в серотипах *сальмонелл*. Антигены вирулентности (Vi), особый подтип K-антигена, обнаружены только у трех патогенных серотипов: Paratyphi C, Dublin и Typhi .

Формальную идентификацию конкретного серотипа можно осуществить путем комплексного серотипирования всех антигенных детерминант бактерии. Однако большинство клинических лабораторий предпочитают проводить простые реакции агглютинации с антителами или антисыворотками, специфичными к соматическим O-антигенам, с намерением сгруппировать *Salmonellae* в шесть серогрупп, обозначенных A, B, C1, C2, D и E. Эта система группировки дает ценную информацию для эпидемиологических исследований и позволяет идентифицировать род *сальмонеллезных* инфекций (Wattiau et al. 2011). На сегодняшний день

идентифицировано более 2500 серотипов; более 50% этих серотипов относятся к *S. enterica* subsp. *enterica*, на долю которого приходится большинство инфекций, вызываемых *сальмонеллой* у людей (Guibourdenche et al. 2010). Термин «серовар», который является синонимом серотипа, обычно используется в литературе. Хотя название вида « *Salmonella enterica* » было принято CDC и ВОЗ в течение многих лет, оно не было официально принято экспертной комиссией. Поэтому в названии конкретного серотипа *Salmonella* обычно не упоминается подвид; *Salmonella enterica* например, сокращается до *Salmonella* Typhі в литературе (Brenner et al. 2000). Тяжесть *сальмонеллезных* инфекций у людей варьируется в зависимости от вовлеченного серотипа и состояния здоровья человека-хозяина. Дети в возрасте до 5 лет, пожилые люди и больные с иммуносупрессией более восприимчивы к *сальмонеллезной* инфекции, чем здоровые люди. Почти все штаммы *сальмонелл* являются патогенными, поскольку они обладают способностью проникать, размножаться и выживать в клетках человека-хозяина, что приводит к потенциально смертельному заболеванию.

Сальмонелла проявляет своеобразную характеристику во время своей инвазии в нефагоцитирующие клетки-хозяева человека (Hansen-Wester et al. 2002), благодаря чему она фактически индуцирует собственный фагоцитоз, чтобы получить доступ к клетке-хозяину. Уникальная генетика, лежащая в основе этой оригинальной стратегии, обнаружена в островах патогенности *сальмонелл* (SPI), кластерах генов, расположенных в большой области хромосомной ДНК и кодирующих структуры, участвующие в процессе инвазии (Grassl & Finlay 2008). Когда бактерии попадают в пищеварительный тракт *через* загрязненную воду или пищу, они стремятся проникнуть в эпителиальные клетки, выстилающие стенку кишечника. SPI кодируют системы секреции типа III, многоканальные белки, которые позволяют *сальмонеллам* вводить свои эффекторы через мембрану эпителиальных клеток кишечника в цитоплазму. Затем бактериальные эффекторы активируют путь передачи сигнала и запускают реконструкцию

актинового цитоскелета клетки-хозяина, что приводит к вытягиванию наружу или взъерошенности эпителиальной клеточной мембраны для поглощения бактерий. Морфология складок мембраны напоминает процесс фагоцитоза (Takaya et al. 2003).

Способность штаммов *сальмонелл* сохраняться в клетке-хозяине имеет решающее значение для патогенеза, поскольку штаммы, лишенные этой способности, не вирулентны (Wakowski et al. 2008). После поглощения *сальмонеллы* клеткой-хозяином бактерия помещается в мембранный компартмент, называемый вакуолью, который состоит из мембраны клетки-хозяина. В нормальных условиях присутствие бактериального инородного тела активирует иммунный ответ клетки-хозяина, что приводит к слиянию лизосом и секреции переваривающих ферментов для деградации внутриклеточных бактерий. Однако *сальмонелла* использует систему секреции типа III для введения в вакуоль других эффекторных белков, вызывая изменение структуры компартмента. Реконструированная вакуоль блокирует слияние лизосом, что обеспечивает внутриклеточное выживание и репликацию бактерий в клетках-хозяевах. Способность бактерий выживать в макрофагах позволяет им проникать в ретикулоэндотелиальную систему (RES) (Monack et al. 2004). На основании клинических моделей сальмонеллеза человека штаммы *сальмонелл* можно разделить на брюшнотифозные *сальмонеллы* и небрюшнотифозные *сальмонеллы* (НТС). При инфекциях человека четыре различных клинических проявления включают кишечную лихорадку, гастроэнтерит, бактериемию и другие внекишечные осложнения, а также состояние хронического носительства (Sheorey & Darby 2008). Диарея чаще наблюдается у детей, тогда как у пациентов с иммуносупрессией чаще развиваются запоры (Thielman & Guerrant). 2004). Во время болезни кишечная лихорадка имеет специфический характер лихорадки с начальной субфебрильной лихорадкой (> 37,5°C до 38,2°C), которая медленно развивается до высокой лихорадки (> 38,2°C до 41,5°C) на второй неделе. Если пациента не лечить, лихорадка

может сохраняться в течение месяца и более (Patel et al., 2010). Помимо лихорадки, у инфицированных пациентов также могут развиваться миалгия, брадикардия, гепатомегалия (увеличение печени), спленомегалия (увеличение селезенки) и розовые пятна на груди и животе (Kuvandik et al. 2009). В эндемичных регионах примерно у 15% инфицированных пациентов развиваются желудочно-кишечные осложнения, которые включают панкреатит, гепатит и холецистит . Кровотечение является одним из наиболее тяжелых желудочно-кишечных осложнений, возникающих в результате перфорации пейеровых бляшек, лимфатических узелков, расположенных в терминальном отделе подвздошной кишки, что приводит к кровавому поносу. Кроме того, способность брюшнотифозной *сальмонеллы* выживать и персистировать в РЭС приводит к рецидиву примерно у 10% инфицированных пациентов (Parry et al. 2002).

Сальмонеллезная бактериемия – это состояние, при котором бактерии попадают в кровоток после проникновения через кишечный барьер. Почти все серотипы *Salmonella* могут вызывать бактериемию, в то время как *S. Dublin* и *S. Choleraesuis* — два инвазивных штамма, которые тесно связаны с проявлениями бактериемии. (Вудс и др. , 2008 г.). Как и при кишечной лихорадке, высокая лихорадка является характерным симптомом бактериемии, но без образования розовых пятен, как это наблюдается у больных кишечной лихорадкой. В тяжелых случаях иммунный ответ, вызванный бактериемией, может привести к септическому шоку с высокой летальностью. Клинические проявления бактериемии чаще наблюдаются при инфекциях НТС, чем при брюшном тифе, вызванном *Salmonella*. Различие в клинических проявлениях, как полагают, связано с наличием в НТС гена *spv* (плазмидная вирулентность *сальмонеллы*), который вызывает нетифозную инфекцию. бактериемия , основанная на генетическом анализе (Guiney & Fierer 2011). Хотя механизм гена для усиления признаков вирулентности НТС остается неясным, экспрессия гена необходима для продления апоптотической гибели клеток, и это может позволить бактериям

сохраняться в клетках-хозяевах в течение более длительного периода (Gulig et al. 1993) . . Приблизительно у 5% пациентов, инфицированных НТС, развивается бактериемия , а в некоторых случаях возникают внекишечные осложнения, при этом чаще всего поражаются легкие. Другие внекишечные осложнения включают целлюлит, инфекции мочевыводящих путей, пневмонию, эндокардит и менингит (Shimoni et al. , 1999 ; Arii et al. , 2002). Статус хронического носительства определяется как выделение бактерий с калом в течение более года после острой стадии *сальмонеллезной* инфекции. Поскольку единственным резервуаром брюшнотифозной *сальмонеллы* является человек, носители *S. Тифи* и *S. Паратифи* ответственны за распространение кишечной лихорадки в эндемичных регионах, так как общий путь передачи — употребление воды или пищи, загрязненных фекалиями хронических носителей (Bhan et al. 2005). Около 4% больных кишечной лихорадкой, преимущественно младенцы, пожилые люди и женщины, могут стать хроническими носителями (Gonzalez-Escobedo et al. 2011). Напротив, носительство СНТ встречается реже, с частотой встречаемости 0,1% у больных нетифозным сальмонеллезом. Это связано с тем, что основным резервуаром НТС являются животные, а не люди (Nohmann 2001). Возникновение устойчивости штаммов *Salmonella* к противомикробным препаратам является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире (Chiu et al. 2002). В начале 1960-х годов сообщалось о первом случае устойчивости *сальмонелл* к одному антибиотику, а именно к хлорамфениколу (Montville & Matthews 2008). С тех пор частота выделения штаммов *сальмонелл* с устойчивостью к одному или нескольким противомикробным препаратам увеличилась во многих странах, включая США, Великобританию и Саудовскую Аравию (Yoke- Kqueen et al. 2008). Противомикробные препараты, такие как ампициллин, хлорамфеникол и триметоприм-сульфаметоксазол, используются в качестве традиционных препаратов первой линии при инфекциях, вызванных *сальмонеллезом*.

В течение многих лет фенотипический признак мультирезистентности (МЛУ) был широко распространен среди *S. Typhi* и, в меньшей степени, среди *S. Паратифы* (Rowe et al. , 1997). Африка и Азия — это два континента с высокой частотой выделения *S. Typhi* с фенотипом МЛУ. В контрольном исследовании, проведенном в пяти азиатских странах, в Индии, Пакистане и Вьетнаме были отмечены более высокие показатели МЛУ-изолятов *S. Typhi* , чем в Индонезии и Китае (Ochiai et al. 2008). В других отчетах представлены аналогичные данные с высоким уровнем МЛУ - изолятов *S. Typhi* в Пакистане, Индии, Непале и Вьетнаме, а в Китае, Индонезии и Лаосе уровень заболеваемости МЛУ *S. Typhi* относительно низка (Chuang et al. 2009). Что касается НТС, то количество штаммов, развивающих фенотип МЛУ, увеличилось во многих странах с момента первого появления МЛУ *S. Typhimurium* DT104 в 1990 г. (Helms et al. 2005). На основании данных с 2005 по 2006 год, представленных Национальной системой мониторинга устойчивости к противомикробным препаратам (NARMS), 84% клинических изолятов НТС проявляли фенотип МЛУ, а 4,1% изолятов имели пониженную чувствительность к цефалоспорином в США. NARMS представил данные (за 1996–2007 гг.), которые являются более полными и сообщают о появлении изолятов НТС, устойчивых к налидиксовой кислоте и цефтриаксону. Это явление вызвало обеспокоенность у органов общественного здравоохранения как в отношении клинического ведения, так и профилактики инфекции (Crump et al. 2011). В период с 2000 по 2004 год в Европе было проведено эпиднадзор за 135 000 клинических изолятов СНТ, и данные показали, что 15 % изолятов проявляли фенотип МЛУ, а 20 % изолятов были устойчивы к налидиксовой кислоте (Meakins et al. 2008). Развитие множественной лекарственной устойчивости серотипов *сальмонелл* оказывает существенное влияние на антибиотикотерапию *сальмонеллезных* инфекций. Инфекции, которые включают инвазивные серотипы, часто опасны для жизни и требуют эффективного лечения антибиотиками. Хинолоны и цефалоспорины третьего поколения были антибиотиками выбора при лечении инфекций, вызванных

МЛУ *Salmonella* (Karon et al. 2007). Однако появление серотипов *сальмонелл*, устойчивых к хинолонам и цефалоспорином, ставит новые задачи в лечении инфицированных пациентов, а отсутствие эффективной антибактериальной терапии может привести к росту заболеваемости и смертности. Появление МЛУ *Salmonella* также привело к усилению тяжести бактериальных инфекций у людей и животных. Эпидемиологические исследования показывают, что штаммы МЛУ *Salmonella* вызывают более тяжелые или длительные синдромы, чем чувствительные штаммы, что означает, что штаммы МЛУ более вирулентны, чем чувствительные штаммы (Travers & Barza). 2002). Данные показывают, что пациенты, инфицированные штаммами МЛУ *Salmonella* , более болезненны и септичны в начале заболевания, и заболевание обычно сопровождается высокой температурой, увеличением селезенки и печени и вздутием живота (Buch et al. , 1994).

§ 1.2 Механизмы взаимодействия микро- и макроорганизма и формирования иммунного ответа в возрастном аспекте при сальмонеллёзной инфекции у детей

Salmonella enterica (*S. enterica*) — это грамотрицательные бактерии, которые могут проникать в широкий круг хозяев, вызывая как острые, так и хронические инфекции. Этот фенотип связан с его способностью реплицироваться и сохраняться в нефагоцитирующих эпителиальных клетках хозяина, а также в фагоцитирующих дендритных клетках и макрофагах врожденной иммунной системы. Инфекция *S. enterica* проявляется широким спектром клинических симптомов и может привести к бессимптомному носительству, гастроэнтериту, системным заболеваниям, таким как брюшной тиф, а в тяжелых случаях — к летальному исходу (1). Воздействие *S. enterica* серовары Typhi и Paratyphi проявляют клинические симптомы, включая диарею, утомляемость, лихорадку и колебания температуры.

Другие серовары, такие как нетифозная *сальмонелла* (НТС), которых насчитывается более 2500, обычно передаются через пищевые источники, но не ограничиваются ими, вызывая желудочно-кишечные симптомы, включая диарею и рвоту. Наличие полных геномных последовательностей многих *S. enterica* серовары способствовали исследованию генетических детерминант вирулентности этого патогена. Исследования, посвященные взаимодействию хозяина и патогена, позволили получить представление об активации рецепторов врожденной иммунной системы. Таким образом, характеристика взаимодействия хозяин- *S. enterica* имеет решающее значение для понимания патогенности бактерий в клинически значимом контексте. В этом обзоре описывается сальмонеллез и клинические проявления между брюшным тифом и инфекциями НТС, а также обсуждается иммунный ответ хозяина на инфекцию и модели, которые используются для выяснения механизмов, участвующих в патогенности *сальмонелл*.

Ежегодно во всем мире регистрируются тысячи случаев сальмонеллеза. Однако фактическое число инфекций может сильно отличаться и во много раз превышать ожидаемое, поскольку многие более легкие случаи не диагностируются и не регистрируются (<http://www.cdc.gov/salmonella>). Сальмонеллезная инфекция или заболевание, связанное с ней, сальмонеллез, чаще всего характеризуется энтеритом. Однако серотипы, ограниченные хозяином, имеют тенденцию вызывать более высокие уровни бактериемии, в то время как некоторые серотипы, ограниченные человеком, вызывают системное заболевание, характеризующееся легкими симптомами ([2](#)). Дети являются наиболее вероятной группой лиц, подверженных сальмонеллезу. Частота диагностированных инфекций у детей в возрасте до 5 лет выше, чем у всех остальных лиц. Другие группы риска, такие как пожилые люди и люди с ослабленным иммунитетом, чаще всего имеют тяжелые формы заболевания.

Люди с диареей обычно полностью выздоравливают через несколько дней после заражения, хотя может пройти несколько месяцев, прежде чем их стул вернется к норме. Вопреки этому может быть небольшое количество людей с сальмонеллезом, у которых появляются боли в суставах, раздражение глаз и болезненное мочеиспускание. В совокупности эти симптомы указывают на заболевание, называемое реактивным артритом. Это заболевание может длиться месяцами или годами и может привести к хроническому артриту, который чрезвычайно трудно поддается лечению. Лечение антибиотиками не влияет на развитие артрита у человека ([3](#)). Другие типы инвазивных инфекций, вызванных *Salmonella* , такие как бактериемия, остеомиелит и менингит, также могут возникать, и в этих случаях может потребоваться антимикробная терапия ([4](#)).

Непрерывная эволюция сальмонелл на генетическом и геномном уровнях способствует повышению вирулентности и устойчивости к множеству антибиотиков, что приводит к фенотипу множественной лекарственной устойчивости. Эта резистентность является серьезной

проблемой общественного здравоохранения (5). За последнее столетие произошли два основных изменения в эпидемиологии нетифозного сальмонеллеза. Это было появление пищевых инфекций человека, вызванных *Salmonella enterica*. Энтерит и полирезистентные штаммы *Salmonella enterica* Тифимуриум. В этом столетии тревожной ситуацией является повышенная резистентность к нетифозным *Salmonella* (HTC) представлена фторхинолонами и цефалоспоридами третьего поколения. Также сообщалось о клинических изолятах, проявляющих устойчивость к карбапенемам (4). С точки зрения терапии лечение антибиотиками обычно не рекомендуется при неосложненном сальмонеллезном гастроэнтерите. Однако недавние исследования показали, что 3–5-дневная терапия цефтриаксоном у пациентов с тяжелым гастроэнтеритом может привести к более быстрому выздоровлению. Важное значение имеет схема непрерывного эпиднадзора за сальмонеллезными инфекциями как у людей, так и у животных. Лучшее понимание механизмов, которые могут привести к возникновению устойчивости сальмонелл к противомикробным препаратам, может помочь разработать лучшие интервенционные стратегии, которые в конечном итоге могут уменьшить распространение резистентной сальмонеллы между людьми и резервуарами, выявленными (или не обнаруженными) в пищевой цепи.

Из-за важности сальмонеллы в клинической практике и системе общественного здравоохранения были предприняты значительные усилия для углубления знаний о патогенных детерминантах этой бактерии. Клиническая значимость заболевания, связанная с достижениями в области молекулярных инструментов, доступных для изучения сальмонеллы, и разработка подходящих моделей животных привели к созданию оптимальных условий, которые побудили научное сообщество значительно расширить наши знания о сальмонелле. патогенез сальмонеллезного энтероколита (6). Эти исследовательские усилия также позволили получить больше информации об иммунных механизмах хозяина, что дополняет

пробелы, которые все еще существуют в фундаментальных исследованиях, проводимых в этой области.

Кишечный микробиом, который является хозяином примерно 1×10^{14} бактерий, отвечает за обеспечение многочисленных аспектов ответа хозяина на сальмонеллез (7). В этой нише обитает до 1000 видов бактерий, большинство из которых классифицируются как грамположительные актинобактерии и фирмикуты, а также грамотрицательные бактериоиды (8). Здоровый кишечный микробиом обеспечивает защиту от инвазии эпителиальных клеток с помощью ряда стратегий, включая выработку токсичных метаболитов, которые, как было показано, среди прочего, подавляют экспрессию генов вирулентности *сальмонеллы*. Эта особенность способствует удалению патогенов из просвета кишечника после диареи, вызванной НТС (7). Повышенное выделение фекалий и установление статуса носителя обычно связаны с длительным лечением противомикробными соединениями, поскольку они могут оказывать неблагоприятное воздействие на состав кишечного микробиома человека (8, 9). Это истощение естественного микробиома кишечника может иметь долгосрочные последствия и может привести к повышенной восприимчивости к колонизации *сальмонеллой*.

Сальмонеллез вызывает значительную заболеваемость и смертность в глобальном масштабе и возникает после приема пищи или воды из источников, которые ранее были загрязнены фекальными или мочевыми выделениями животных, которые могут действовать как резервуары *сальмонеллы* (11). После заражения видами *Salmonella* широкий спектр клинических проявлений может быть представлен различными способами в зависимости от восприимчивости хозяина (12, 13). К ним относятся бактериемия, кишечная лихорадка, энтероколит и хроническое бессимптомное носительство. Брюшной тиф и паратиф, вместе именуемые кишечной лихорадкой, заражаются после инфицирования *S. Enteric* серовары Typhi (*S. Typhi*) и Паратифы (*S. Paratyphi*) соответственно. Напротив,

гастроэнтерит обычно ассоциируется с серовариантами НТС, такими как Typhimurium (*S. Typhimurium*) и Enteritidis (*S. Enteritidis*).

У человека *S. Тифи* и *S. _ Паратифы* вызывают брюшной тиф, бактериемическое заболевание, которое проявляется уникальным образом по сравнению с другими грамтрицательными бактериемиями (14, 15). *S. Typhi* ранее адаптировался для заражения людей, в то время как другие серовары сохранили широкий выбор хозяев и способны заражать целый ряд животных, вызывая энтероколит (16). Серовары *S. enterica*, включая Choleraesuis (*S. Choleraesuis*), Dublin (*S. Dublin*) и *S. Typhimurium* может успешно инфицировать как человека, так и животных-хозяев. Тем не менее, инфекция проявляется по-разному в каждом. Заражение человека *S. Холеразуис* и *S. _ Дублин* обычно приводит к бактериемии. У мышей *S. Typhimurium* вызывает симптомы, сходные с брюшным тифом человека, и распространяется по всему телу хозяина, вызывая системное заболевание (17, 18). Системная инфекция может привести к разнообразным клиническим проявлениям, включая брадикардию, гепатомегалию и спленомегалию. Бактериальные эмболы образуют поражения кожи, известные как пятна Розы, которые встречаются примерно в 30% случаев брюшного тифа. Серовары НТС вызывают самокупирующуюся диарею и в редких случаях вторичную бактериемию. О первичной бактериемии НТС также сообщалось у хозяев с ослабленным иммунитетом (19, 20). Смерть от сальмонеллеза может быть вызвана перфорацией кишечника и некрозом пейеровых бляшек, что приводит к перитониту или токсической энцефалопатии [Н. (15)]. Используя *ex vivo* и *in vivo* животные модели инфекции, были определены многие факторы вирулентности, которые ответственны за индукцию воспалительного иммунного ответа у инфицированного хозяина. Существуют две широкие категории провоспалительных стимулов, которые можно наблюдать при заражении *сальмонеллой*. Это факторы, связанные с патогеном, которые стимулируют врожденную иммунную систему хозяина, и

факторы, связанные с вирулентностью, которые используют процессы хозяина, приводящие к патологии заболевания.

сальмонелл (SPI), исторически приобретенные в результате горизонтального переноса генов, включают кластеры генов, которые кодируют механизмы, посредством которых *сальмонелла* действует как вирулентный патоген ([23](#), [24](#)). Эти генетические островки расположены на бактериальной хромосоме или на плаزمиде, однако не все серовары обладают всеми известными SPI. От SPI-1 до SPI-5 распространены среди всех *S. enterica* серовары (таблица [1](#)). На сегодняшний день описано 23 SPI, хотя функции этих генов, содержащихся в каждом островке, еще полностью не выяснены ([25](#), [26](#)). SPI-1 и SPI-2 имеют особое значение при инфекции *in vivo*. SPI кодируют эффекторный белок, который транслоцируется непосредственно в клетки-хозяина через системы секреции типа III плазматической мембраны (T3SS-1 и T3SS-2), которые обеспечивают *сальмонеллу* биохимическим механизмом для использования этой внутриклеточной ниши. T3SS могут также использоваться для секреции эффекторных белков в окружающую среду, чтобы влиять на физиологию клетки-хозяина ([27](#), [28](#)).

У *Salmonella* SPI-1 и SPI-2 кодируют ряд эффекторных белков, аппарат секреции и регуляторы транскрипции в дополнение к T3SS-1 и T3SS-2.

Первоначально считалось, что острова патогенности *сальмонеллы*-1 важны как связанный с инвазией кластер генов, необходимых для пероральной вирулентности ([39](#)). Совсем недавно для этого локуса были описаны дополнительные функции. SPI-1-индуцированная активация врожденной иммунной системы хозяина приводит к воспалению и рекрутированию полиморфноядерных (PMN) клеток через кишечный эпителиальный барьер после секреции эффекторного белка *SipA* *сальмонеллой*. Последний белок необходим в сочетании с цитокином, IL-8 и патоген-вызванным эпителиальным хемоаттрактантом (PEEC) для рекрутирования нейтрофилов, как сообщалось в культивируемых

эпителиальных монослоях ([40](#)). Продукция РЕЕС может быть индуцирована секрецией SipA или прямым добавлением SipA к культивируемым монослоям кишечного эпителия, что приводит к привлечению базолатеральных нейтрофилов к апикальной эпителиальной мембране ([41](#) , [42](#)). Секреция эффектора SPI-1 также приводит к активации IL-1 β / IL-18 , опосредованной передачей сигналов NF- κ B и каспазой-1 ([43](#)). SipB , кодируемый SPI-1 эффекторный белок, который транслоцируется через мембрану клетки-хозяина с помощью T3SS-1, имеет решающее значение для воспалительного заболевания *in vivo* ([38](#)) и отвечает за пироптозную гибель клеток, быструю форму запрограммированной гибели клеток, связанную с антимикробные реакции во время воспаления, которые обладают как апоптотическими, так и некротическими свойствами ([44](#) , [45](#)). SipB связывает каспазу-1 (фермент, превращающий IL- 1 β) в клеточном цитозоле, что приводит к созреванию провоспалительных цитокинов IL- 1 β и IL-18 в активные пептиды ([46](#)). Дальнейшие исследования показали, что мыши с дефицитом каспазы-1 и Iraf проявляют повышенную восприимчивость к брюшному тифу, тем самым демонстрируя защитную провоспалительную роль каспазы-1 ([47](#)).

Было показано, что провоспалительная активность SPI-2, хотя и менее охарактеризованная, важна для внутриклеточной персистенции и системной вирулентности при брюшном тифе мышей в дополнение к уклонению от механизмов окисления фагосом хозяина ([48](#)). T3SS-2 играет важную роль в воспалительных заболеваниях, подчеркивая участие SPI-2 в возникновении энтероколита . SPI-2 функционирует, обеспечивая транслокацию эффекторов через мембрану *Salmonella* - содержащей вакуоли (SCV) в инфицированных клетках-хозяевах. Гены, кодирующие T3SS-2, контролируются двухкомпонентными регуляторными системами, такими как OmpR - EnvZ и SsrA - SsrB , кодируемыми SPI-2 . На сегодняшний день идентифицировано 28 эффекторов, кодируемых SPI-2, многие из которых в настоящее время имеют неизвестную функцию, например, SseK1-3 и SteA -B, D-E. SseF

участвует в локализации SCV и формировании *сальмонелл* -индуцированных филаментов (Sif). PipB2 отвечает за рекрутирование kinesin-1 в расширение SCV и Sif, тогда как SspH2 и SteC рекрутируются и участвуют в формировании SCV-ассоциированной F-актиновой сети, соответственно ([49](#)). Адаптер Toll-подобных рецепторов (TLR), ген первичного ответа миелоидной дифференцировки (MyD88), необходим для независимого от SPI-1 воспаления кишечника у мышей ([30](#)).

Сальмонелла проникает как в фагоцитирующие, так и в нефагоцитирующие клетки, включая мононуклеарные фагоцитирующие клетки, присутствующие в лимфоидных фолликулах, печени и селезенке. Эпителиальные клетки и фагоцитирующие клетки, такие как дендритные клетки, нейтрофилы и макрофаги, идентифицируют мотивы специфического патоген-ассоциированного молекулярного паттерна (PAMP) и эндогенные молекулы молекулярного паттерна, ассоциированные с опасностью (DAMP), присутствующие в бактериях. Рецепторы распознавания образов (PRR), которые включают NOD-подобные рецепторы (NLR) и TLR, включают ранние компоненты иммунной системы, которые функционируют для обнаружения вторгшихся патогенов через PAMP и DAMP и подают сигнал для рекрутирования и активации фагоцитирующих клеток, таких как нейтрофилы и макрофаги ([50](#), [51](#)). Эти рецепторы запускают иммунный ответ и играют ключевую роль в создании важной сети между врожденной и адаптивной иммунной системами. Бактериальная ДНК, жгутики и LPS являются примерами PAMP, которые активируют передачу сигналов TLR4, TLR5 и TLR9 у хозяина. Индуцированная ЛПС активация TLR4 важна для запуска воспалительных реакций хозяина. Он также играет важную роль в развитии воспалительной реакции на внутривенно введенный ЛПС. Мыши с мутациями в генах, кодирующих TLR4, проявляют повышенную восприимчивость к инфекции *Salmonella* независимо от других локусов устойчивости к *Salmonella* ([52](#), [53](#)). Кроме того, ЛПС играет важную роль в

развитии сепсиса при системной инфекции, о чем свидетельствует его роль в индукции воспаления в макрофагах ([54](#)).

Иммунную систему можно разделить на две основные части: врожденную, или неспецифическую, и адаптивную, или специфическую. Врожденная иммунная система является первым вызовом хозяина, предъявляемым к вторгающимся патогенам, тогда как адаптивная иммунная система обеспечивает дополнительную защиту в дополнение к иммунологической памяти, которая обеспечивает более быстрый ответ при повторном воздействии одного и того же патогена или антигена. В дополнение к клеточным компонентам, таким как фагоцитарные клетки, существуют гуморальные элементы, такие как система комплемента, которые составляют врожденную иммунную систему. Кроме того, анатомические особенности, такие как слой кожи млекопитающих, действуют как физические барьеры для инфекции. Взаимодействие между врожденной и адаптивной иммунной системами, включая различные типы клеток и молекул, таких как цитокины и антитела, формирует совокупность иммунитета хозяина.

Лейкоциты врожденной иммунной системы включают фагоцитирующие клетки, а именно дендритные клетки, макрофаги и нейтрофилы, которые могут поглощать чужеродные антигены, частицы или патогены. Эти фагоцитирующие клетки рекрутируются после высвобождения специфических цитокиновых сигналов. Эти клетки играют важную роль в активации адаптивного иммунитета, который обычно предполагает наличие лимфоцитов ([55](#)). Другие клетки, такие как базофилы, эозинофилы и тучные клетки, также являются частью врожденной иммунной системы хозяина, которая способствует врожденному иммунитету.

На начальных стадиях воспалительной реакции к очагу инфекции привлекаются нейтрофилы и макрофаги. Нейтрофилы фагоцитируют вторгшиеся патогены и убивают их внутриклеточно. Точно так же макрофаги и недавно рекрутированные моноциты, которые будут дифференцироваться в

макрофаги после передачи сигналов или химической стимуляции, также функционируют путем фагоцитоза и уничтожения патогенов на внутриклеточном уровне. Кроме того, макрофаги способны убивать инфицированные клетки или клетки-мишени, а также могут индуцировать дальнейшие нижестоящие иммунные ответы посредством презентации поверхностных антигенов, чтобы сигнализировать и рекрутировать другие клетки и типы клеток ([56](#)).

Общей чертой сальмонеллеза является выраженная воспалительная реакция, вызванная врожденной иммунной системой хозяина. И у хозяина, и у патогена развились защитные механизмы, которые приводят к сложным перекрестным помехам, кульминацией которых является индукция иммунного ответа хозяина.

Salmonella могут пересекать эпителиальный барьер за счет пассивного транспорта, которому способствуют дендритные клетки, которые протягивают ложноножки между локальными эпителиальными клетками, или за счет активной инвазии. Достигнув нижнего отдела кишечника, бактерии прилипают к слизистым оболочкам и проникают в эпителиальные клетки ([57](#)). Одним из таких мест, где это происходит, являются клетки микро складок (М) пейеровых бляшек, которые расположены в тонкой кишке, где бактерии будут транслоцироваться через эпителиальный барьер в нижележащие фолликулы и мезентериальные лимфатические узлы лимфоидной ткани ([58](#)). Во время устойчивой бактериемии могут возникать вторичные инфекции из-за диссеминации бактерий в другие органы, такие как желчный пузырь, печень и селезенка. Желчный пузырь служит резервуаром в хронических случаях *S. Тифи* и *S. _* Инфекция *Typhimurium* ([59](#) , [60](#)). Инфекция вторгающимися бактериями может происходить как из крови, так и/или из ретроградной желчи. Сообщается, что образование биопленки на камнях в желчном пузыре позволяет установить хроническое носительство и выделение видов *сальмонелл* . Эти события запускают цикл инфекции, при котором бактерии базолатерально повторно проникают в

эпителиальные клетки кишечной стенки или выделяются с фекалиями. Со временем симптомы сальмонеллеза исчезнут. Однако бессимптомное носительство бактерий может наблюдаться у пациентов в течение месяцев или лет с возможностью рецидива в будущем. Затем *сальмонелла* транслоцируется через М-клетки пейеровых бляшек или активно проникает в эпителиальные клетки за счет секреции эффекторных белков через кодируемый SPI-1 T3SS-1. (С) (I) После преодоления эпителиального барьера *сальмонеллы* поглощаются проксимальными макрофагами, которые будут секретировать эффекторные белки в цитозоль клетки через кодируемый SPI-2 T3SS-2 и предотвращать слияние фагосомы с лизосомой. (II) Внутри SCV *сальмонелла* будет размножаться, что приведет к секреции цитокинов макрофагами. (III) Наконец, макрофаг подвергается апоптозу, и *сальмонелла* выходит из клетки, чтобы базолатерально повторно проникнуть в эпителиальные клетки или другие фагоцитирующие клетки врожденной иммунной системы хозяина.

После приема зараженной пищи эти бактерии колонизируют кишечник, вторгаясь в дендритные клетки и энтероциты кишечного эпителиального барьера. Виды *сальмонелл*, которые успешно преодолевают этот барьер, сталкиваются с проксимальными макрофагами и могут подвергаться фагоцитозу или активно проникать в макрофаги, используя T3SS-1 и фимбрии среди других бактериальных поверхностных адгезинов [Н. (15)].

После интернализации макрофагами *сальмонелла* затем находится в ограниченном мембраной компартменте, отличном от фагосомы и лизосомы, известного как SCV. В этом клеточном компартменте *Salmonella* может выживать и размножаться в отсутствие механизмов антимикробной защиты хозяина, тем самым избегая слияния эндосом с NADPH-оксидазным комплексом (61). Внутри SCV экспрессируются гены SPI-2, кодирующие T3SS-2, что позволяет *Salmonella* транслоцировать ряд эффекторных белков в цитоплазму клетки-хозяина, включая SigD / SopB, SipA, SipC, SodC-1, SopE2 и SptP. приводит к перестройке актинового цитоскелета. T3SS-2 был

описан как необходимый для системной вирулентности в мышинных моделях и выживания в макрофагах ([62](#)). Напротив, системная транслокация *S. Dublin* у крупного рогатого скота требует T3SS-1, но не T3SS-2 ([63](#)).

Синтезируются провоспалительные цитокины, включая интерлейкины (IL- 1 β и IL-6), интерфероны (IFN- γ) и фактор некроза опухоли (TNF - α), которые способствуют системному воспалению ([64–67](#)). IFN- γ , также известный как фактор активации макрофагов (MAF), играет важную роль в персистирующей инфекции, поскольку влияет на продолжительность активации макрофагов. Секреция IFN- γ зависит от IL-18, также известного как фактор, индуцирующий гамма-интерферон, и необходим для установления ранней устойчивости хозяина к инфекции *Salmonella* ([65](#), [68](#)).

Макрофаги участвуют как во врожденном, так и в адаптивном иммунном ответе. После воздействия специфических цитокинов они подвергаются либо классической (Th1), либо альтернативной (Th2) активации. Классическая активация бактериальным LPS или IFN - γ приводит к изменению секреторного профиля клеток за счет продукции органических нитратных соединений, таких как оксид азота (NO). Альтернативная активация IL-4, IL-10 или IL- 13 приводит к продукции полиаминов и пролина , индуцирующих пролиферацию и выработку коллагена соответственно. Присутствие *Salmonella* в этих клетках приводит к секреции цитокинов и воспалительной реакции или запрограммированной гибели клеток посредством апоптоза ([69](#), [70](#)).

Передача сигналов цитокинов, индуцируемая взаимодействием клеток-хозяев и бактерий, имеет решающее значение для развития и прогрессирования сальмонеллеза. Цитокины отвечают за регуляцию как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа хозяина. Равновесие между про- и противовоспалительными цитокинами контролирует инфекцию, предотвращая повреждение хозяина от длительного воспаления. *In vitro* клеточная культура макрофагов, полученных из костного мозга, и первичные клеточные линии показали, что *Salmonella* способствует синтезу

хемокинов и цитокинов как в дендритных, так и в эпителиальных клетках, а также в макрофагах ([69](#), [71](#), [72](#)). Цитокины обладают широким спектром действия на клетку-хозяина во время инфекции. Лиганд хемокинового мотива С-С (CCL2), IFN - γ , IL-12, IL-18, TNF- α и трансформирующий фактор роста (TGF - β) обеспечивают защиту во время инфекции ([73](#)). И наоборот, IL-4 и IL-10 нарушают защитные механизмы хозяина ([74](#)). Продолжительная активация врожденной иммунной системы может иметь побочные эффекты, которые включают внутрисосудистое свертывание крови, системное воспаление и повреждение тканей. В тяжелых случаях эти симптомы могут привести к летальному исходу. Агрессивная провоспалительная реакция на инфекцию *сальмонеллами* не является частым явлением и редко возникает у больных брюшным тифом. Необычные случаи, приводящие к внутрисосудистому свертыванию, не проявляются легко распознаваемыми клиническими признаками ([81](#), [82](#)). В этих случаях уровни IL- 1β и TNF- α в сыворотке крови ниже по сравнению с таковыми у пациентов, инфицированных другими грамотрицательными бактериями ([83](#)). Лица, страдающие брюшным тифом, демонстрируют отчетливый профиль метаболитов периферической крови, который был выяснен как методами микрочипов, так и методами профилирования транскрипции ([66](#), [84](#)). Этот профиль уменьшается после лечения, и после выздоровления у большинства людей профиль периферической крови аналогичен таковому у неинфицированных лиц из контрольной группы. Те, у кого после лечения не развился типичный профиль периферической крови, могут иметь генетические мутации, которые делают их неспособными к установлению соответствующего иммунного ответа. Было показано, что эти пациенты склонны к рецидивам, повторному заражению и в некоторых случаях становятся носителями ([66](#)).

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

§ 2.1. Общая характеристика клинического материала

Это исследование было ретроспективным описательным исследованием, проведенным в Самаркандской областной клинической инфекционной больнице. Материалом исследования послужили анализы результатов клиничко-лабораторных и инструментальных исследований 70 детей с сальмонеллёзной инфекцией. Больные находились на стационарном лечении в Самаркандской областной клинической инфекционной больнице в период 2013-2023 год. В архиве отделения кишечных инфекций был проведен поиск в базе данных и отобраны пациенты, у которых культура стула была положительной на *Salmonella* spp. Поскольку полнота и достоверность данных важны в ретроспективном исследовании в анализ были включены только стационарные пациенты. Истории болезней, результаты лабораторных и инструментальных обследований этих пациентов были изучены, проведен сравнительный анализ и все данные статистически обработаны.

В соответствии с целями и задачами нашего исследования пациенты были разделены на 2 группы. В первую, основную группу включены 50 детей, в возрасте до 0-3 лет с диагнозом «Салмонеллеёзная инфекция». Вторая, контрольная группа состояла из 50 в возрасте до 0-3 лет, с диагнозом «ОКИ. Не установленной этиологии».

У детей в основном группе верифицирована сальмонеллезная инфекция. На контрольной группе отобраны дети с диагнозом «ОКИ. Неизвестной этиологии» Основанием для выбора возрастной грани при разделении на группы послужили многочисленные литературные данные свидетельствующие о том, что сальмонеллезная инфекция протекает тяжелее у детей первых 3 лет жизни.

Основные характеристики больных детей по возрасту, полу, от вида вскармливания и массе тела при поступлении отображены на таблице №1.

Распределение детей по возрасту лечившихся с ОКИ

Таблица № 2.1.1

	Возраст	Основная группа n=50	Контрольная группа n=50
1.	0-3 месяцев	-	4,5%
2.	3-6 месяцев	25,3%	9,6%
3.	6-9 месяцев	26,3%	17,4%
4.	9-12 месяцев	24,4%	19,8%
5.	1-2 лет	14,4%	24,9%
6.	2-3 лет	9,6%	23,8%
	Всего	100%	100%

Как видно из рисунка, основной процент больных детей с салмонеллезной инфекцией приходится на возраст с периода новорожденности до 1 года.

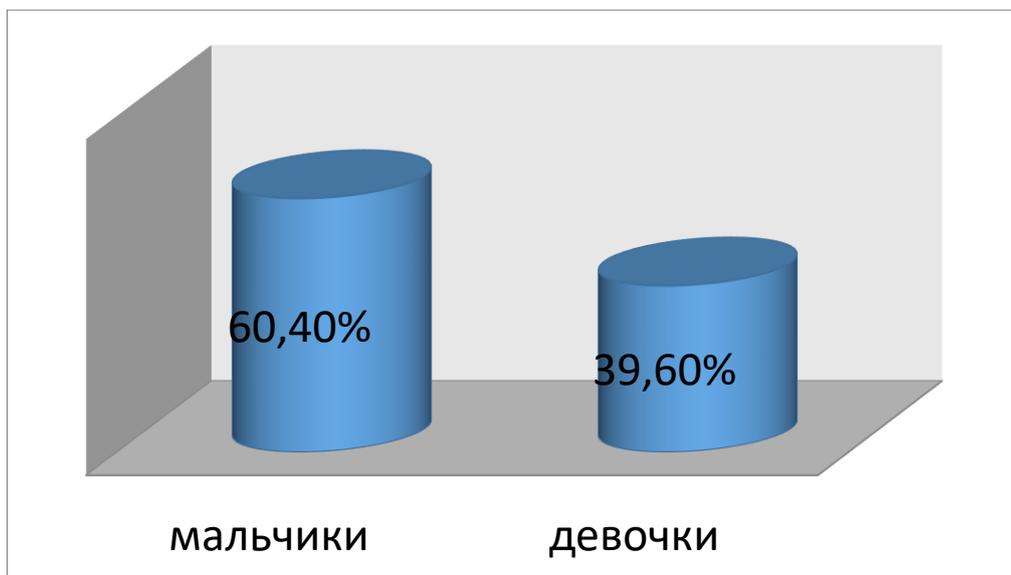


Рис 2.1.1. Распределение детей по полу

Основная часть обследованных больных составляют мальчики (60,4%).

Мы также проанализировали основное место жительства больных и установили преимущественное обращение больных из районов Самаркандской области (рисунок 2.1).

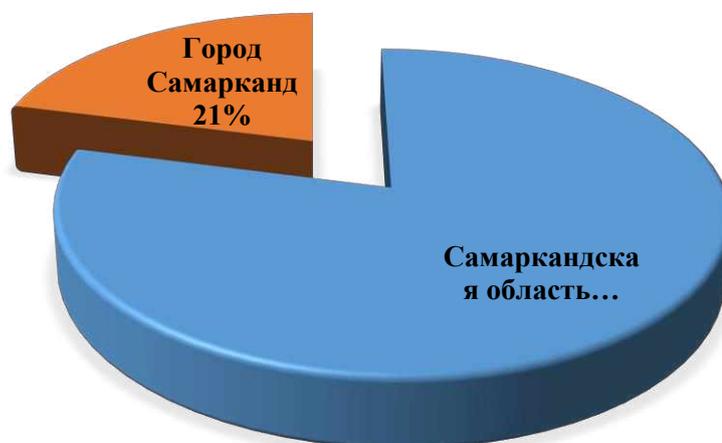


Рис 2.1.2. Распределение больных по месту жительства

В этой связи мы проанализировали распределение обращаемости больных по районам Самаркандской области (рисунок 2.2).

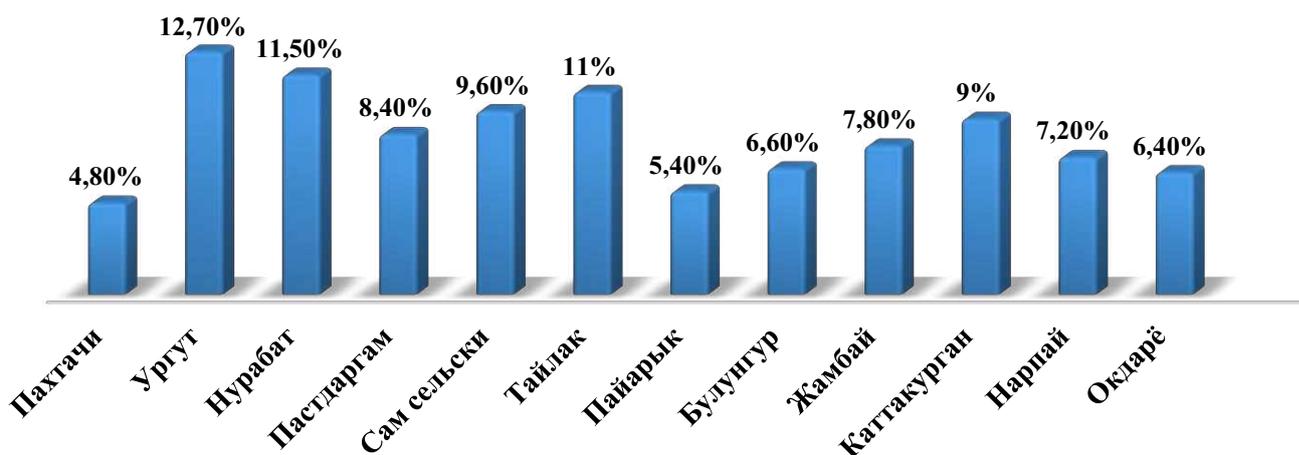


Рис 2.1.3. Распределение больных по месту жительства

По результатам нашего исследования на естественном вскармливании до 1 месяца находились 25,7% детей, до 1 года 29,4% детей, более года 17,6%. 27,3 % дети получали молочную смесь с рождения.

В свою очередь, процент детей с ОКИ, получающих молочную смесь был выше более, чем в 2 раза и составил 68,6%, что ещё раз доказывает, что грудное молоко, кроме пищевой ценности имеет огромное и решающее значение в формировании нормальной микрофлоры кишечника, а также имеет важное значение в защите ребенка от инфекции. Известно, что иммунитет против энтеробактерий, вызывающих диарейные заболевания в основном осуществляется IgM. Этот иммуноглобулин не проходит через плаценту, поэтому младенцы не защищены от кишечных инфекций. Нехватка IgM дополняется количеством IgG и IgA, попадающих в организм младенца с грудным молоком [4].

Согласно анализу клинических протоколов детей раннего возраста, проходивших лечение в областной инфекционной клинической больнице г. Самарканда, причины заболевания следующие: 18,6% матери связали с

некачественным питанием, 27,7% матери связали преждевременным переводением на искусственное вскармливание (молоко, сливки, печенье); 16,7% матери добавили новые продукты к обычному рациону (фрукты, овощи), а у 18,4% больных на фоне преморбидных состояний развились острые кишечные инфекции. У 18,6% детей причина заболевания неизвестна. У больных наблюдались следующие сопутствующие заболевания: анемия у у всех детей. Кандидоз полости рта у 14,8%, нарушение питания (гипотрофия или паратрофия) у 35,2%, диатезы разного типа у 15,6%, бронхопневмония у 16,8%, острый бронхит - у 17,6%.

Статистика за период 2013-2023 гг. показывает, что заболеваемость острыми кишечными инфекциями по месяцам года распределялась следующим образом (рисунок №2.3):

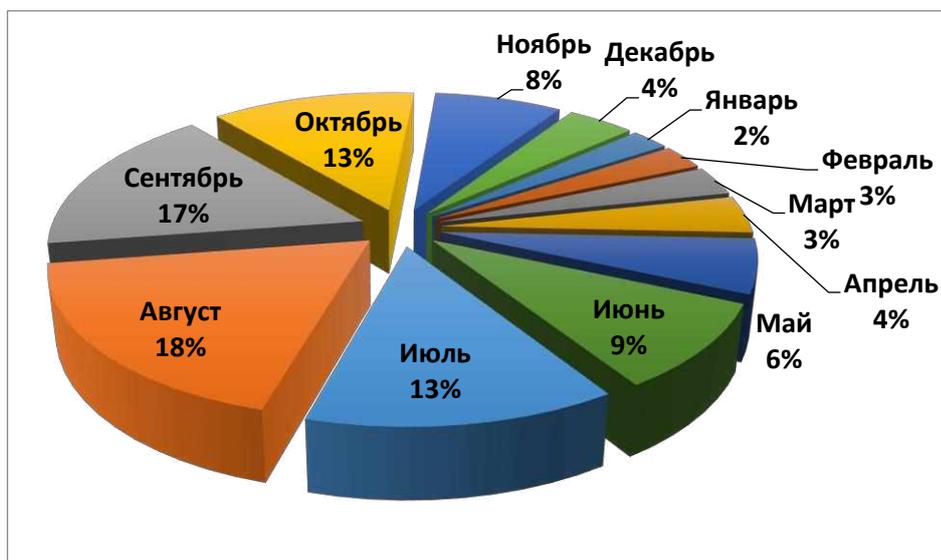


Рис. 2.1.4 Распределение больных по месяцам года

Сезонность заболеваемости салмонеллезной инфекции у детей раннего возраста наблюдается в июне, июле, августе и сентябре соответственно. Это согласуется с наблюдениями в некоторых исследованиях [3,7,8].

Таким образом, рост заболеваемости ОКИ, в том числе сальмонеллезной инфекцией наблюдался в июне, июле, августе, сентябре и октябре соответственно, что согласуется с данными других исследований. Основные причины развития заболеваемости больных сальмонеллезной инфекцией в сентябре и октябре (13% и 8%) связаны с хроническим течением и рецидивом острой кишечной инфекции у некоторых детей.

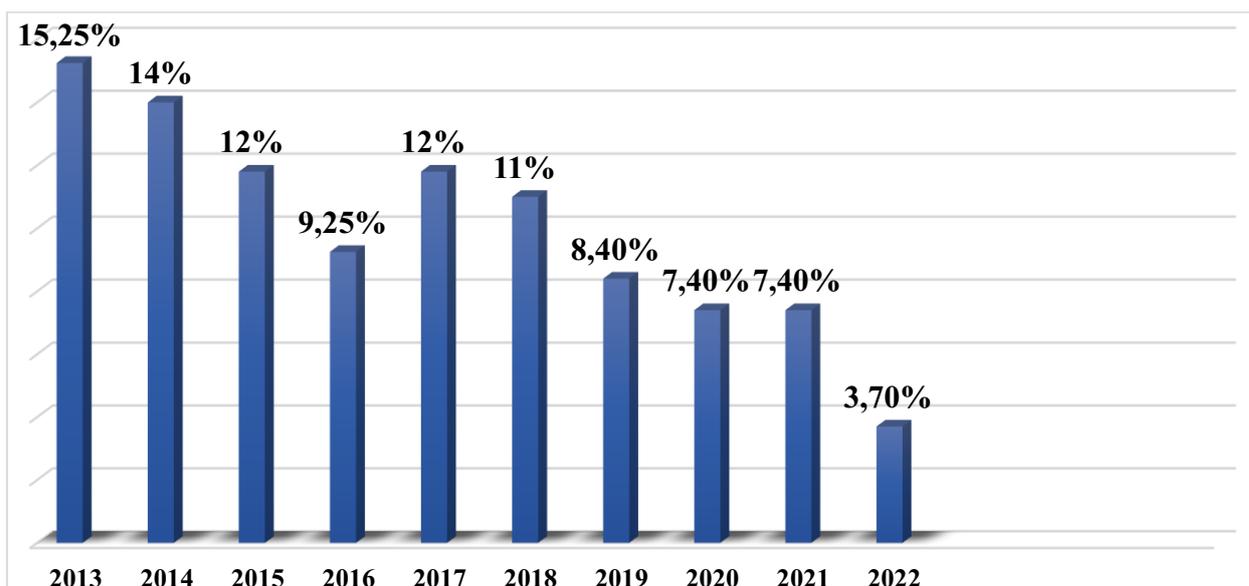


Рис. 2.1.5 Динамика заболеваемости сальмонеллезной инфекцией за 2013-2022 годы

В последние годы заболеваемость сальмонеллезной инфекцией регистрируется относительно меньше. Это может быть связано с использованием антибиотиков широкого спектра действия в амбулаторных условиях при лечении острых кишечных инфекций.

Актуальной проблемой практического здравоохранения остается высокая частота тяжелых форм и неблагоприятное течение сальмонеллезной инфекции у детей разных возрастных групп, а также длительное постинфекционное бактериовыделение.

2.2. Методы исследования

Все дети, находившиеся под нашим наблюдением, были обследованы с использованием комплекса эпидемиологических, клинических, антропометрических, лабораторно-инструментальных исследований, включая общий анализ крови, общий анализ кала, бактериологический анализ кала, проведение бактериологического анализа кала на автоматическом бактериологическом анализаторе VITEK 2, методы определения колонизации бифидобактерий и лактобактерий в кале.

Клинические обследования состояли из анамнестических, эпидемиологических данных, оценки общего состояния больных детей, оценки клинического течения и последствий заболевания в динамике.

Копрологическое исследование. В ходе исследования были изучены свойства кала, определено, в каком отделе желудочно-кишечного тракта находился патологический процесс.

Бактериологическое исследование: при бактериологическом исследовании исследуются кровь, моча, кал, рвотные массы. Исследуемый материал высаживают в необходимые питательные среды и выделяют чистую культуру микроба; изучают и идентифицируют его свойства. Выращивание микроорганизмов, помимо состава питательных веществ, сильно зависит от физических и химических факторов (температура, кислотность, вентиляция, освещенность и т.д.). В то же время количественные показатели каждого из них неодинаковы и определяются особенностями метаболизма каждой группы бактерий. Можно различать методы культивирования на твердых и жидких питательных веществах; в аэробных, анаэробных и микроаэрофильных условиях. Характеристики этого процесса определяются путем измерения таких показателей, как количество клеток или их биомасса.

Определение чувствительности бактерий к антибиотикам.

1– дневные культуры бактерий, изученные методом дисковой диффузии, высаживали в виде марли на поверхность густого пептонного агара (GPA), который помещали в чашки Петри, после периода высыхания стандартные бумажные диски приклеивали антибиотиками, вымоченными из его устриц. Чашки Петри предварительно оценивали по диаметру стерильной зоны вокруг бумажных дисков (мм) после их хранения в термостате при температуре 37°C в течение 18-24 часов, и подозрительные колонии были выборочно отобраны и последовательно (серийно) разведены для определения минимальной концентрации АВ, ингибирующей рост.

Согласно методической инструкции, для тестирования микробов, вызывающих кишечные инфекции, на чувствительность: из группы пенициллинов – ампициллин (AMP); из группы хинолонов или фторхинолонов – норфлоксацин (NOR) или цiproфлоксацин (CIP) (или офлоксацин (OFL), пефлоксацин (PEF); и из группы цефалоспоринов были выбраны цефотаксим (FTX или цефтриаксон (CRO); хлорамфеникол (CHL) (левомицетин) тетрациклин (Tet) или доксициклин (dox) антибиотики.

Более того, при лечении салмонеллезной инфекции из третьего поколения группы пероральных цефалоспоринов, которые широко применяются в зависимости от тяжести заболевания, клинического течения и других состояний – цефиксим (FIX); из группы аминогликозидов: амикацин (AMK), гентамицин (gene), из группа макролидов: эритромицин (ERY), 16 - кольцевой макролид (азалид) – азитромицин (AZI); из группы тетрациклинов окситетрациклин (OXY); из группы хинолонов или фторхинолонов: налидиксовая кислота (Nal); из других групп мы выбрали АБС, такие как фуразолидон..

В дискодиффузионном тестировании использовались пропитанные антибиотиками бумажные диски и бумажные ленты, разработанные

фармакологической компанией HiMedia Республики Индия и Институтом Гамалеи Российской Федерации. Разработана фирмой Difko из США, РН 7,2-7,6, с содержанием влаги 94-96%, 1210 С. При стерилизации в течение 15 минут и проверке на стерильность после каждой порции использовались прозрачные пищевые среды на агаре Мюллера–Хинтона. Качество и надежность пищевых сред каждой партии были протестированы и определены. После того, как исследованные бактерии в ИЛЕ, эквивалентном 0,5 мутности по стандарту Макфарланда, были равномерно высажены в 3 лунки под углом 60° с помощью стерильных ватных тампонов, бумажные диски были аккуратно разложены (по 8 отверстий на чашку Петри) с использованием трафарета и инкубированы при 350-370°С в течение 18-24 часов с использованием трафаретов и царапин, диаметр которых составлял из области, где бактерии не росли. Действие антибиотиков оценивается по зоне остановки роста микроорганизмов вокруг диска через 18-24 часа после введения в термостате с температурой 370с. В зависимости от диаметра зоны, где прекращается рост, измеряется и определяется уровень чувствительности исследуемого штамма микроба. Если эта зона до 10 мм менее чувствительна, 10-25 мм умеренно чувствительна и более 25 мм сильно чувствительна; у устойчивых штаммов эта зона не будет абсолютной, микробы будут расти. На основании полученных количественных результатов (диаметр области, в которой бактерии не росли, или OST) бактерии были разделены на группы, которые были чувствительны к антибиотикам - восприимчивые (S), низко-промежуточные (I) и устойчивые к антибиотикам-резистентные (R).

Бумажные диски, пропитанные антибиотиками, производятся на заводских предприятиях. Они выпускаются во флаконах из специального картона размером 6 мм по кругу, разных цветов или форм с названием пропитанного антибиотика.

В методе последовательного разведения использовались пищевые среды на агаре Мюллера-Хинтона и жидкие среды. Плотность высаживаемых

микробов составляет 0,5, как при стандартной мутности Макфарланда (McFarland) (106-107 микробных клеток) с пищей, высаженной в слизи, и антибиотики, добавляемые к ним дважды подряд (128 мкг/мл, 64 мкг/мл, 32 мкг/мл и т.д.), до 0,5 мкг/мл, 0,25 мкг/мл, до 0,125 мкг/мл) разводят при 350-370 С в течение 18-24 часов инкубации с минимальной концентрацией, ингибирующей рост (PASC), и минимальной летальной концентрацией (МОС) путем высева в пищевую среду, не содержащую антибиотиков, из новейших пробирок.

При оценке чувствительности (или резистентности) бактерий к антибиотикам использовались микробиологические и клинические подходы. При микробиологической оценке за основу была взята минимальная концентрация антибиотиков, при которой бактерии перестали расти (OECD), в то время как при клинической оценке за основу была взята эффективность лечения этим антибиотиком.

При клинической оценке эффективности антибактериальных препаратов, используемых в лечебных целях (с учетом результатов, полученных *in vitro*), АБП вводили в стандартных дозах и оценивали в соответствии с изменениями клинических признаков в течение 48 с после начала лечения. В случае хороших результатов бактерии оценивались как чувствительные (непереносимые) к используемым АБП; устойчивые к антибиотикам (нечувствительные), когда они не были эффективны даже при введении в максимальной дозе. Следует отдельно отметить, что абсолютного (*absolute*) достоверно инфицированного эффективного метода определения его клинического воздействия на бактерии при лечении инфекционных острых кишечных инфекций антибиотиками по сей день не разработано.

В качестве критериев эффективности часто принимались во внимание уменьшение количества дефекаций, нормативное формирование стула и уменьшение количества паталогических сгустков (крови, гноя, слизи) в нем,

приход температуры тела в головной мозг, улучшение аппетита, увеличение массы тела вес.

Компактный автоматический микробиологический анализатор VITEK 2 одновременно определяет колориметрию, бактерии и грибки, а турбидиметрия проверяет чувствительность бактерий к антибиотикам. Компактный автоматический микробиологический анализатор VITEK 2 идентифицирует следующие бактерии:

* Грамотрицательные палочки;

* грамположительные палочки;

*грибы;

*нейссерии, гемофильные палочки;

*анаэробные бактерии; коринебактерии; лактобациллы

Способ выявления бифидумбактерий в подстилке.

Организм содержит 500 различных микробов в толстой кишке, при этом 1 г = 10¹⁴ Кэ. В 12-перстном кишечнике микроорганизма еще меньше, так как в нем есть капля желчной жидкости. Но здесь в ветчине обитают некоторые бактерии: лактобациллы, энтерококки, кандиды, стрептококки. Количество микробов увеличивается по мере их удаления из двенадцатиперстного кишечника: распространены бифидобактерии, бактероиды, лактобациллы, пептострептококки, клостридии. Эти микробы составляют 95% микрофлоры толстой кишки. Кроме того, в толстом кишечнике также обнаруживаются эшерихии, стафилококки, стрептококки, грибы, протей, спирохеты. Они составляют 3-5% микрофлоры толстой кишки.

Молекулярно-генетический метод (PCR) – метод полимеразной цепной реакции может быть использован для выделения ДНК и РНК. Очевидно, что PCR является эффективным и превосходным диагностическим

инструментом, который помогает быстро и точно обнаружить возбудителя большинства инфекционных заболеваний. PCR -анализ изучает генетический материал возбудителя инфекционного заболевания.

Механизм действия. За генетическую информацию живого организма отвечают две спирали дезоксирибонуклеиновой кислоты-ДНК. ДНК состоит из последовательного расположения нуклеотидов а (аденин), г (гуанин), Т (тимидин) и Ts (цитозин). Одним из главных правил генетики является комплементарность, то есть нуклеотиды в соседней спирали расположены друг с другом в определенном порядке: аденин с тимидином и гуанин с цитозином. По этой причине будет достаточно изучить фрагмент той генетической информации, чтобы идентифицировать конкретный организм. Один цикл метода PCR длится 3 минуты, при этом количество копий увеличивается в геометрической прогрессии. Таким образом, за несколько часов количество фрагментов увеличивается в несколько миллиардов раз. В результате становится легче узнать, какой именно микроорганизм спровоцировал это инфекционное заболевание.

Преимущество метода. Универсальность - это идентификация любых ДНК и РНК, которые не могут быть обнаружены другими методами. Оборудование, используемое в методе PCR является стандартным и не имеет значения, где оно определяется.

Высокая специфичность - в материале, полученном для проверки, определяется только уникальная последовательность нуклеотидов, характерная для конкретного триггера. Таким образом, специфичность метода составляет 100%.

Чувствительность - это обнаружение одного фрагмента возбудителя в его генетическом материале.

- Работоспособность - для проведения реакции требуется всего несколько часов. Достаточно одного дня, пока не будет взят материал, проведен анализ и получен ответ.
- В методе PCR обнаруживается триггер, а не его реакция на попадание в организм.

Недостатки метода. Очевидно, что метод PCR не является безупречным методом обследования. Однако эти недостатки напрямую связаны с превосходством метода и "человеческим фактором". PCR - это очень высокотехнологичный метод, который требует оснащения лаборатории альтернативным оборудованием. В лаборатории должен быть установлен фильтр биологической очистки с уровнем очистки 99,9%. Потому что в процессе проведения метода PCR у постоянно живущих организмов в воздухе могут находиться фрагменты ДНК, и исследуемый материал может быть поврежден триггером в воздухе.

Метод PCR использует принципы молекулярной биологии. Его цель состоит в использовании специализированных ферментов для копирования множества фрагментов ДНК и РНК из возбудителя заболевания в биологическом материале, таком как кровь. После этого сотрудник лаборатории сравнит полученные фрагменты с данными в базе и определит возбудителя заболевания и его количество. Метод исследования ргг проводится в усилителе, где пробирки, являющиеся биоматериалом, могут нагреваться и охлаждаться. Нагрев и охлаждение необходимы для тиражирования. Точность температурного режима обеспечивает точность результата.

Сбор биоматериала. Лечение проводится в специально оборудованных кабинетах перед проведением анализа. Биоматериал берется в стерильном медицинском оборудовании и собирается в стерильные пробирки. Полученные образцы можно хранить при комнатной температуре до 2 часов.

Если необходимо хранить в течение длительного времени, материал помещают в холодильник при температуре 2-8°C на сутки. Для проведения PZR в простых случаях требуются следующие компоненты: ДНК-матрица, часть ДНК, которая нуждается в амплификации;

- 2 праймера, дополняющие конец требуемого фрагмента;
- * термостабильная ДНК-полимераза;
- дезоксинуклеотидтрифосфат(А, G, С, Т;
- * Ионы Mg²⁺, необходимые для работы фермента полимеразы;
- буферный раствор.

PCR выполняется на усилителе. Для предотвращения испарения реакционных примесей добавляется термостойкое масло (вазелин). Добавление специфических ферментов может повысить результат PCR. Во время проведения PCR проводится 20-35 циклов. Каждый из этих циклов будет состоять из 3 циклов. Матрицу двухцепочечной ДНК нагревают до 94°C - 96°C (которая может быть нагрета до 98°C, если используется термостабильная полимеразы). Матрицу двухцепочечной ДНК нагревают в течение 0,5 – 2 минут, пока нить ДНК не порвется. Этот период называется периодом денатурации. В течение этого периода водородные связи между цепями разрываются. Иногда, для полной денатурации матрицы и праймеров перед первым циклом, реакционные смеси нагревают в течение 2 – 5 минут. После отсоединения цепи температуру понижают, чтобы праймеры можно было соединить с одноцепочечной матрицей. Этот период называется периодом охлаждения. Температура охлаждения будет зависеть от грунтовки, обычно температуру снижают до 4-5°C и этот период длится 0,5 - 2 минуты. ДНК-полимераза использует праймер для репликации МАТРИЧНОЙ цепи. Этот период называется периодом удлинения. Температура периода удлинения будет зависеть от полимеразы. Чаще всего применяется полимеразы, которая активируется при 72°C.

Продолжительность цикла элонгации зависит от типа ДНК-полимеразы и длины амплифицируемого фрагмента. Как правило, этот период длится одну минуту на каждую тысячу пар. После завершения всех циклов наблюдается дополнительный заключительный период удлинения. В течение этого периода образуется одноцепочечный фрагмент. Этот период длится 10-15 минут.

Обработка статистических данных.

Статистическая обработка проводилась в 2 этапа:

- 1) подготовка статистического анализа;
- 2) частный статистический анализ.

В процессе подготовки к статистическому анализу было учтено распределение каждого критерия и формирование заданий.

На втором этапе был выбран конкретный статистический метод в связи с тремя основными факторами:

- * типы анализа клинических признаков;
- рекомендации по распределению проанализированных символов;
- тип и количество изучаемых вариантов (связанных или несвязанных).

Анализ типа распределения символов проводился с помощью программы Microsoft Excel. Критерии нормативного распределения были установлены на основе следующих показателей: средний признак, мода и медианные признаки приблизительно равны;

- 68% к близкому показателю $m \pm \sigma$, в диапазоне 95% - диапазон $M \pm 2\sigma$ и 99% - $M \pm$ наблюдались в диапазоне 3σ .

- Традиционное распределение символов симметрично по значению.

В 80% случаев количество признаков распределено нормативно, а

статистический анализ основан на параметрических статистических методах.

Данные, полученные в ходе исследования с использованием программного пакета Microsoft Office Excel-2012, были использованы для статистической обработки на персональном компьютере Pentium-IV, включая встроенные задачи статистической обработки. Вариационные параметрические и непараметрические статистические методы были применены для вычисления среднего арифметического исследуемого показателя (M), среднего квадратичного смещения (s), средней стандартной ошибки (m) $m = \sqrt{r \cdot q / n}$ (где r – определенный процентный показатель, %; $q = (100 - r)$; n - количество обследуемых пациентов), относительные значения (частота встречаемости, %). При сравнении среднего значения величин полученные данные оценивались на основе критерия Стюдента (t) для проверки нормативного распределения с расчетом вероятности ошибки (r) (согласно критерию экстази) и на равенство общих различий (F – критерий Фишера). Для определения статистических показателей были взяты 4 основных признака: высокий – $P < 0,001$, средний – $P < 0,01$, низкий (предельный) – $P < 0,05$, ничего не подозревающий (ненадежный) – $p > 0,05$.

Для качественного определения статистических показателей критерий χ^2 и Z-критерий (Гланс С., 1998) рассчитываются по следующей формуле (ХI-квадрат:

$$z = (p_1 - p_2) \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{p(1-p) \cdot (n_1 + n_2)}}$$

Где $P_1 = \mu_1 / N_1$ и $p_2 = \mu_2 / N_2$ - сравниваемые уровни опыта, $p = (\mu_1 + \mu_2) / (n_1 + n_2)$ - средняя частота формирования знака в обеих группах.

Принимая во внимание ограничения параметрических методов статистического анализа, обусловленные анализируемыми величинами (в зависимости от количества выборок, с которыми приближается и

сравнивается обычное распределение), мы провели контроль статистических материалов, используя статистически корректные, многофункциональные статистические методы анализа. Были использованы коэффициент соответствия Пирсона χ^2 и точный метод Фишера. Полученные данные и графики были разработаны на основе специальной программы с использованием стандартов ("MS Excel-7", "Statistica 6.0") на компьютерах EVM типа "Pentium-4".

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

§ 3.1. Клиническая характеристика легкого течения сальмонеллёзной инфекции у детей

В течение 10 лет у стационарных пациентов положительный результат на *Salmonella* spp. с бактериологического посева подтверждено у 50 больных. Таким образом, было включено только 50 больных в данном исследовании.

Легкое течение сальмонеллезной инфекции было диагностировано у 40% больных.

По возрастному составу больные распределились следующим образом:

Распределение детей по возрасту лечившихся с сальмонеллезной инфекцией с легким течением

Таблица № 3.1.1

	Возраст	Основная группа n=50	Контрольная группа n=50
1.	0-3 месяцев	-	14,5%
2.	3-6 месяцев	10,2%	19,6%
3.	6-9 месяцев	19,2%	17,4%
4.	9-12 месяцев	23,1%	18,8%
5.	1-2 лет	25,3%	21,9%
6.	2-3 лет	22,2%	7,8%
	Всего	100%	100%

Возраст большинство пациентов были 2 лет. Случаи носили спорадический характер и представлены за круглый год. Заболеваемость была максимальной в период с июля по октябрь.

У детей раннего возраста с легким течением превалировал синдром гастроэнтерита.

Средняя (SD) пиковая температура была 38,6 (1,1) градуса Цельсия. Для каждого клинического симптома рассчитывалась продолжительность только в отношении пациентов, у которых был зафиксирован этот симптом.

Клиническая характеристика основных клинических симптомов заболевания в легкой форме представлена в таблице 3.1.2.

**Клиническая характеристика основных клинических симптомов у
детей с салмонеллезной инфекцией
с легким течением**

Таблица № 3.1.2.

Клинические симптомы	Продолжительность (дни)	
	Среднее значение	Пределы вариации
Лихорадка	±5,4	1-35
Диарея	±5,7	1-30
Тошнота/рвота	±2,4	1-8
Отсутствие аппетита	±1,9	1-7
Боль в животе	±2,3	1-5
Головная боль	±4,3	2-7

В наших наблюдениях при легкой форме салмонеллезной инфекции у детей, обезвоживания, то есть эксикоз-токсикоз не отмечено.

Общий анализ крови показал широкий спектр изменений общего числа лейкоцитов, от лейкопении к лейкоцитозу.

Показатели гемограммы у детей при легкой форме заболевания

Таблица 3.1.3.

Параметры	Значения у пациентов включенных в исследование (дни)	
	Среднее значение	Пределы вариации
Лейкоциты (/μl)	±6,5	3,1-12,4
Нейтрофилы (%)	±63,8	0-94
Лимфоциты(%)	±37,9	0-88
Моноциты(%)	±5,6	0-18
Эозинофилы(%)	±0,4	0-10
Базофилы(%)	±0,1	0-2
Гемоглобин (г/дц)	±98,0	46-148
Тромбоциты (/μl)	±362000	110000-862000
СОЭ (мм/час)	±39,8	14-81

Результаты копрологического анализа были следующие, 46,6%, имели мягкий, жидкий и водянистый стул, соответственно. А у 40,5% зловонный, слизистый, зеленого цвета, у 12,9 больных было с кровью. При микроскопическом исследовании: у 16,7% не было лейкоцитов (WBC) в стуле и у 83,3 % было > 10 лейкоцитов. У 81,7% отсутствовали эритроциты в стуле и у 10,8% пациентов было >10 эритроцитов. Анализ на скрытую кровь исследовали у 23,6% пациентов и был положительным у 12,9% пациентов.

Посев крови был взят у 100% и были получены положительные результаты у 13,1% пациентов. При легкой форме заболевания у 13,1% пациентов выделено возбудитель сальмонеллеза, в основном *S. enteridis*.

Возбудитель был обнаружен при бактериологическом анализе кала. У 23,3% пациентов была диагностирована следующая микробная ассоциация в сочетании с возбудителем сальмонеллеза: у 1,3% больного стафилококк, у 2,6% были *Klebsiella pneumoniae*, у 4,8% *Pseudomonas spp.*, у 3,4% больных *P. Aeruginosa*, у 11,2% больных *Enterobacter spp.*

Не было достоверных различий в эти проявления между пациентами, перенесших только сальмонеллезную инфекцию, и тех, кто были коинфицированы другими энтеропатогенами, за исключением пациентов с коинфекцией другими энтеропатогенами чаще имели мягкий стул и реже обычно был водянистым или рыхлым. Продолжительность лихорадки у пациентов, не имевших сопутствующих инфекций была короче.

Противомикробные препараты были назначены в 89,9% больным. Наиболее часто назначаемыми противомикробными препаратами были цефтриаксон/цефотаксим, цефтазидим (таблица 3.1.4). Продолжительность болезни, на момент начала противомикробных препаратов колебалась от 1 до 7 дня [среднее значение 1,5 дня (1,3)].

Лекарственная чувствительность сальмонелл у детей

Таблица 3.1.4.

№	Антибиотик	Sal. enteridis	Значение P
1.	Ампициллин	21.0%	0,001
2.	Цефтриаксон	81,5 %	0,89
3.	Цефотаксим	83.9%	0,47
4.	Цефтазидим	98.4%	0,41

Антимикробная терапия не влияла на продолжительность клинических симптомов, за исключением того, что продолжительность диареи была значительно дольше у пациентов, получавших антимикробное лечение. Не

установлено существенных различий в продолжительности диареи среди пациентов, получавших различные схемы антимикробной терапии.

В нашем наблюдении при легкой форме заболевания салмонеллезной инфекции обезвоживания не наблюдалось. У 25,6% пациентов заболевание протекало на фоне сопутствующих заболеваний. Из антибиотиков эффективным был цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим.

§ 3.2. Клиническая характеристика среднетяжелого течения сальмонеллёзной инфекции у детей

Среднетяжелое течение сальмонеллезной инфекции было диагностировано у 42,5 % больных.

Распределение детей по возрасту лечившихся с сальмонеллезной инфекцией с легким течением

Таблица № 3.2.1

	Возраст	Основная группа n=50	Контрольная группа n=50
1.	0-3 месяцев	-	14,5%
2.	3-6 месяцев	23,2%	19,6%
3.	6-9 месяцев	22,2%	17,4%
4.	9-12 месяцев	25,1%	18,8%
5.	1-2 лет	17,3%	21,9%
6.	2-3 лет	12,2%	7,8%
	Всего	100%	100%

Клиническая характеристика основных клинических симптомов заболевания в легкой форме представлена в таблице 3.2.2.

По возрастному составу больные распределились следующим образом:

Большинство пациентов были до 2 лет. Случаи носили спорадический характер и представлены за круглый год. Заболеваемость была максимальной в период с июля по октябрь. У детей раннего возраста с среднетяжелым

течением превалировал синдром гастроэнтероколита. Оценку степени дегидратации проводили согласно рекомендациям ВОЗ (2006) (таблица 3.3.)

Средняя (SD) пиковая температура была 38,6 (1,1) градуса Цельсия. Для каждого клинического симптома рассчитывалась продолжительность только в отношении пациентов, у которых был зафиксирован этот симптом.

**Клиническая характеристика основных клинических симптомов у
детей с салмонеллезной инфекцией
с среднетяжёлым течением**

Таблица № 3.2.2

Клинические симптомы	Продолжительность (дни)	
	Среднее значение	Пределы вариации
Лихорадка	±8,5	1-35
Диарея	±8,8	1-30
Тошнота/рвота	±5,7	1-8
Отсутствие аппетита	±8,9	1-7
Боль в животе	±3,8	1-5
Головная боль	±4,3	2-7
Беспокойство	±4,3	2-7

При среднетяжелой форме заболевания наблюдался относительно более длительный период проявления клинических признаков. Также при среднетяжелой форме заболевания у 25,6% пациентов были диагностированы беспокойство, капризы, плаксивость.

Преморбидный фон отягощался у 80,3% больных анемией, у 12,4% бронхопневмонией, гипотрофией у 9,4%, паратрофией у 0,8%, у 3,1% экссудативно катаральный диатез, у 7,1% средний катаральный отит.

Из анамнеза на искусственном вскармливании находились 72,9% дети до 1 года и 27,1 % дети до 3-х лет. При выяснении эпидемиологического анамнеза было выявлено, что заболевание у 9,5% больных связывалось с контактом с диарейным больным, у 21,3% с употреблением невымытых фруктов, у 9,4% с употреблением тортов и пирожных, с употреблением салатов у 6,3% больных. У 53,5% больных установить причину диареи не удалось.

Оценка степени дегидратации больных по ВОЗ

Таблица № 3.2.3

	Нет обезвоживания	Умеренное обезвоживания	Тяжелое обезвоживания
Состояние*	Хорошее, активное	Беспокойное, раздражительное	Заторможенное или без сознания
Глаза*	В норме	Запавшие	Запавшие
Жажда	Пьет нормально, жажды нет	Испытывает жажду, жадно пьет	Пьет плохо или не может пить совсем
Симптом кожной складки	Расправляется довольно быстро	Расправляется медленно	Расправляется очень медленно

Степени дегидратации у детей с салмонеллезной инфекцией

Таблица 3.2.4.

	Нет обезвоживания	Умеренное обезвоживания	Тяжелое обезвоживания
S. enteridis	Хорошее, активное	Беспокойное, раздражительное	Заторможенное или без сознания
S. thyfimurium	В норме	Запавшие	Запавшие
S. enteridis+ Staphylococcus Hemolyticus ЕОК 10 ⁸	Пьет нормально, жажды нет	Испытывает жажду, жадно пьет	Пьет плохо или не может пить вовсе
S. thyfimurium+ Условно-патогенные энтеробактерии ЕОК 10 ⁹	Расправляется довольно быстро	Расправляется медленно	Расправляется очень медленно

Повышение температуры тела до фебрильных цифр отмечалось у 54,3 % больных, субфебрильная температура наблюдалась - у 10,2% больных, у остальных больных повышения температуры тела не отмечалось. Средняя длительность интоксикационного синдрома составила 3,5±0,4 дня. В 60,6% случаев развивался токсикоз с эксикозом II степени чаще по изотоническому типу, с дефицитом массы тела до 8 %. У 2,4% больных развился токсикоз с эксикозом II степени по соледефицитному типу, с дефицитом массы тела 9%. Рвота была отмечена у 59,8% больных от 1 до 3-х раз за сутки. Частота стула была от 4 до 8 раз за сутки, стул имел «энтероколитный характер» во всех наблюдаемых случаях.

Изменения в периферической крови характеризовались снижением уровня гемоглобина (Hb) в 80,3% случаев, умеренным лейкоцитозом с нейтрофилезом в 61,4% случаев. Изменения в общем анализе кала характеризовались наличием слизи, лейкоцитов, наличием нейтрального жира, непереваренной клетчатки, зерен крахмала.

Показатели гемограммы у детей при легкой форме заболевания

Таблица 3.2.5.

Параметры	Значения у пациентов включенных в исследование (дни)	
	Среднее значение	Пределы вариации
Лейкоциты (/μl)	±9,5	3,1-12,4
Нейтрофилы (%)	±62,8	0-94
Лимфоциты(%)	±39,9	0-88
Моноциты(%)	±8,6	0-18
Эозинофилы(%)	±1,1	0-10
Базофилы(%)	±0,1	0-2
Гемоглобин (г/дц)	±87,0	46-148
Тромбоциты (/μl)	±362000	110000-862000
СОЭ (мм/час)	±39,8	14-81

Общий анализ крови показал широкий спектр изменений общего числа лейкоцитов (лейкоцитоз).

Результаты копрологического анализа были следующие, 33,6%, имели мягкий, жидкий и водянистый стул, соответственно. А у 44,5% зловонный, слизистый, зеленого цвета, у 21,9 больных было с кровью. При микроскопическом исследовании: у 10,8% не было лейкоцитов (WBC) в стуле и у 89,2 % было > 10 лейкоцитов. У 81,7% отсутствовали эритроциты в

стуле и у 10,8% пациентов было >10 эритроцитов. Анализ на скрытую кровь исследовали у 23,6% пациентов и был положительным у 12,9% пациентов.

Посев крови был взят у 100% и были получены положительные результаты у 31,7% пациентов. У 83,3% выделено *Sal enteridis*, у 16,7% *Sal thifymurium*. У 36,3% пациентов была диагностирована следующая микробная ассоциация в сочетании с возбудителем сальмонеллеза: у 13,3% больного стафилококк, у 10,6% были *Klebsiella pneumoniae*, у 16,8% *Pseudomonas spp.*, у 17,4% больных *P. Aeruginosa*, у 21,2% больных *Enterobacter spp.*, 20,7% *citrobacter*.

Противомикробные препараты были назначены в 100%. Наиболее часто назначаемыми противомикробными препаратами были цефтриаксон сульбактам/цефаперазон сульбактам (таблица 3.2.3). Продолжительность болезни, на момент начала противомикробных препаратов колебалась от 1 до 9 дня [среднее значение 3,8 дня (1,3)].

Лекарственная чувствительность сальмонелл у детей

Таблица 3.2.6.

Антибиотик	<i>Sal. enteridis</i>	<i>Sal. thifymurium</i>
Цефтриаксон/сульбактам	21.0%	69,9%
Цефаперазон сульбактам	78.4%	100,0%
Котримоксазол	83.9%	43,3%
Цефепим	Не прим.	71.0%

В нашем наблюдении при среднетяжелой форме заболевания сальмонеллезной инфекции обезвоживания наблюдалось у 39,6% пациентов. У 33,6% пациентов заболевание протекало на фоне сопутствующих

заболеваний. Из антибиотиков эффективным был цефоперазон сульбактам, цефтриаксон/сульбактам, котримоксазол.

§ 3.3. Клиническая характеристика тяжелого течения сальмонеллёзной инфекции у детей

Тяжелое течение сальмонеллезной инфекции было диагностировано у 17,5 % больных.

Распределение детей по возрасту лечившихся с сальмонеллезной инфекцией с легким течением

Таблица № 3.3.1

	Возраст	Основная группа n=50	Контрольная группа n=50
1.	0-3 месяцев	-	19,5%
2.	3-6 месяцев	33,2%	18,6%
3.	6-9 месяцев	29,6%	27,4%
4.	9-12 месяцев	21,8%	21,8%
5.	1-2 лет	10,3%	4,9%
6.	2-3 лет	5,1%	7,8%
	Всего	100%	100%

Клиническая характеристика основных клинических симптомов заболевания в легкой форме представлена в таблице 3.3.1.

Большинство пациентов были до года. Случаи носили спорадический характер и представлены за круглый год. Заболеваемость была максимальной в период с августа по ноябрь.

У детей раннего возраста с тяжелым течением превалировал синдром интоксикации, синдром лихорадки и гастроэнтероколита. Оценку степени дегидратации проводили согласно рекомендациям ВОЗ (2006).

Средняя (SD) пиковая температура была 38,6 (1,1) градуса Цельсия. Для каждого клинического симптома рассчитывалась продолжительность только в отношении пациентов, у которых был зафиксирован этот симптом.

**Клиническая характеристика основных клинических симптомов у
детей с салмонеллезной инфекцией
с среднетяжёлым течением**

Таблица № 3.3.2

Клинические симптомы	Продолжительность (дни)	
	Среднее значение	Пределы вариации
Лихорадка	±19,4	1-35
Диарея	±18,7	1-30
Тошнота/рвота	±7,4	1-8
Отсутствие аппетита	±14,9	1-7
Боль в животе	±9,3	1-5
Головная боль	±4,3	2-7

Оценка степени дегидратации больных по ВОЗ

Таблица № 3.3.3

	Нет обезвоживания	Умеренное обезвоживания	Тяжелое обезвоживания
Состояние*	Хорошее, активное	Беспокойное, раздражительное	Заторможенное или без сознания
Глаза*	В норме	Запавшие	Запавшие
Жажда	Пьет нормально, жажды нет	Испытывает жажду, жадно пьет	Пьет плохо или не может пить совсем
Симптом кожной складки	Расправляется довольно быстро	Расправляется медленно	Расправляется очень медленно

Повышение температуры тела до фебрильных цифр отмечалось у 54,3 % больных, субфебрильная температура наблюдалась - у 10,2% больных, у остальных больных повышения температуры тела не отмечалось. Средняя длительность интоксикационного синдрома составила $3,5 \pm 0,4$ дня. В 60,6% случаев развивался токсикоз с эксикозом II степени чаще по изотоническому типу, с дефицитом массы тела до 8 %. У 2,4% больных развивался токсикоз с эксикозом II степени по осмотическому типу, с дефицитом массы тела 9%. Рвота была отмечена у 59,8% больных от 1 до 3-х раз за сутки. Частота стула была от 4 до 8 раз за сутки, стул имел «энтероколитный характер» во всех наблюдаемых случаях.

Изменения в периферической крови характеризовались снижением уровня гемоглобина (Hb) в 80,3% случаев, умеренным лейкоцитозом с нейтрофилезом в 61,4% случаев.

Изменения в общем анализе кала характеризовались наличием слизи, лейкоцитов, наличием нейтрального жира, непереваренной клетчатки, зерен крахмала.

Оценка степени дегидратации больных по ВОЗ

Таблица № 3.3.4

	Нет обезвоживания	Умеренное обезвоживания	Тяжелое обезвоживания
S. enteridis	Хорошее, активное	Беспокойное, раздражительное	Заторможенное или без сознания
S. thyfimurium	В норме	Запавшие	Запавшие
S. enteridis+ Staphylococcus Hemolyticus ЕОК 10⁸	Пьет нормально, жажды нет	Испытывает жажду, жадно пьет	Пьет плохо или не может пить совсем
S. thyfimurium+ Условно-гаторгенные энтеробактерии ЕОК 10⁹	Расправляется довольно быстро	Расправляется медленно	Расправляется очень медленно

У 48,8%) больных наблюдалось появление тошноты и рвоты вначале заболевания, затем присоединялся жидкий стул с патологическими примесями, у 51,2% больных стул содержал непереваренные комочки пищи и патологические примеси. Заболевание протекало по типу гастроэнтероколита у 59,8% пациентов, реже топоческим диагнозом был энтероколит — у 40,2%. Во всех наблюдаемых нами случаях начало заболевания было острым. Острое начало при салмонеллезной инфекции характеризовалось появлением срыгивания, тошноты, рвоты, метеоризма, изменения характера и кратности стула, повышения температуры. После чего присоединялся жидкий стул с патологическими примесями

Показатели гемограммы у детей при легкой форме заболевания

Таблица 3.3.5.

Общий анализ крови показал широкий спектр изменений общего числа лейкоцитов, от лейкопении к лейкоцитозу.

Параметры	Значения у пациентов включенных в исследование (дни)	
	Среднее значение	Пределы вариации
Лейкоциты (/μl)	±16,5	3,1-12,4
Нейтрофилы (%)	±73,8	0-94
Лимфоциты(%)	±42,9	0-88
Моноциты(%)	±9,6	0-18
Эозинофилы(%)	±1,4	0-10
Базофилы(%)	±0,1	0-2
Гемоглобин (г/дц)	±72,0	46-148
Тромбоциты (/μl)	±362000	110000-862000
СОЭ (мм/час)	±41,8	14-81

Для салмонеллезной инфекции в сравнении с контрольной группой, были характерны лейкоцитоз, ускоренное СОЭ ($p < 0,05$). В лейкоформуле для детей с салмонеллезной инфекцией был характерен сдвиг лейкоформулы влево, в то время как у контрольной группе часто был более присущ лимфоцитоз.

Для салмонеллезной инфекции в кале были характерны повышение количества лейкоцитов (77,0%), эритроцитов (12,5%) и слизи (98,8%). При контрольной группе эти изменения были невыражены.

Результаты копрологического анализа были следующие, 29,6%, имели мягкий, жидкий и водянистый стул, соответственно. А у 46,5% зловонный, слизистый, зеленого цвета, у 23,9% больных было с кровью. При

микроскопическом исследовании: у 8,3% не было лейкоцитов (WBC) в стуле и у 91,3 % было > 10 лейкоцитов. У 87,2% отсутствовали эритроциты в стуле и у 12,8% пациентов было >10 эритроцитов.

Посев крови был взят у 100% и были получены положительные результаты у 29,4% пациентов. У 73,3% выделено *Sal enteridis*, у 36,7% *Sal thifymurium*.

У 43,3% пациентов была диагностирована следующая микробная ассоциация в сочетании с возбудителем сальмонеллеза: у 13,3% больного стафилококк, у 12,6% были *Klebsiella pneumoniae*, у 14,8% *Pseudomonas spp.*, у 13,4% больных *P. Aeruginosa*, у 18,2% больных *Enterobacter spp.*, у 27,7% *citrobacter*.

Не было достоверных различий в эти проявления между пациентами, перенесших только сальмонеллезную инфекцию, и тех, кто были коинфицированы другими энтеропатогенами, за исключением пациентов с коинфекцией другими энтеропатогенами чаще имели мягкий стул и реже обычно был водянистым или рыхлым. Продолжительность лихорадки у пациентов, не имевших сопутствующих инфекций была короче.

Лекарственная чувствительность сальмонелл у детей

Таблица 3.3.6.

Антибиотик	<i>Sal. enteridis</i>	<i>Sal. thifymurium</i>
Цефепим	69,9%	21,0%
Цефепим/ сульбактам	78,4%	100,0%
Меропенем	23,9%	83,3%
Амикацин	Не прим.	11,3%

Противомикробные препараты были назначены в 100 %. Наиболее часто назначаемыми противомикробными препаратами были цефепим/ сульбактам и цефепим. Продолжительность болезни, на момент начала

противомикробных препаратов колебалась от 1 до 10 дня [среднее значение 3,5 дня (1,3)].

В нашем наблюдении при среднетяжелой форме заболевания салмонеллезной инфекции обезвоживания наблюдалось у 39,6% пациентов. У 33,6% пациентов заболевание протекало на фоне сопутствующих заболеваний. Из антибиотиков эффективным был цефоперазон сульбактам, цефтриаксон/сульбактам, котримоксазол.

§ 3.4. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей сальмонеллезной инфекции при различных клинических формах и в зависимости от степени тяжести

Общие клинические желудочно-кишечными проявлениями сальмонеллеза в результате анализов исследования были диарея, лихорадка, анорексия, тошнота/рвота и обезвоживание. Головная боль редко встречалась. Это может быть обусловлено, что большинство детей в этом исследовании были раннего возраста, в силу чего были не способны чтобы описать объективно их симптомы. Электролитный дисбаланс и метаболический ацидоз не редко встречалась у этих пациентов. Не выявлено достоверных различий в клинических проявлениях различных серогрупп сальмонелл. Судороги встречались у детей, инфицированных сальмонеллой E, возможно, из-за небольшой выборки пациентов, инфицированных этой серогруппой.

У многих пациентов в этом исследовании были сопутствующие заболевания, которые могли повлиять на клинические проявления, но в данном исследовании этого не наблюдалось.

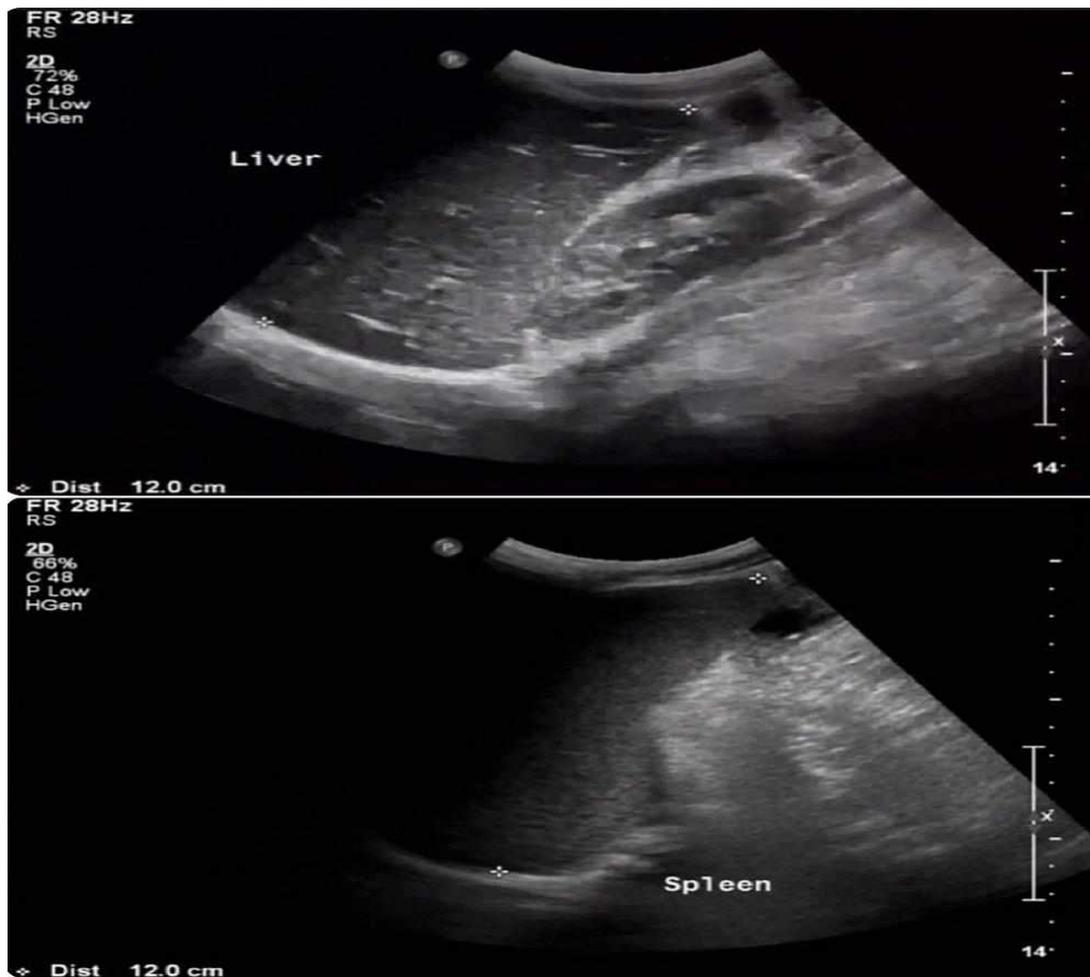


Рис 3.4.1. УЗИ брюшной полости пациента А.Р., возраст 1 года 1 мес, с выявленной гепатоспленомегалией.

Одним из клинических признаков сальмонеллеза, помимо наличия лихорадки является гепатоспленомегалия на УЗИ (Рисунок №1). Однако необходимо исключить другие причины инвазивной диареи, особенно шигеллез, распространенный возбудитель в развивающихся странах.

Помимо посева кала, исследование кала может иметь решающее значение при ранней диагностике желудочно-кишечного сальмонеллеза. У большинства пациентов в нашем исследовании не было или выявлено только несколько лейкоцитов при исследовании кала. Это отличает сальмонеллез от шигеллеза, где может быть много лейкоцитов или даже скоплений лейкоцитов в стуле. Положительный тест на скрытую кровь в стуле отображает воспаление слизистой оболочки кишечника: это было выявлено в

результате наблюдений у большинства детей основной группы в нашем исследовании.

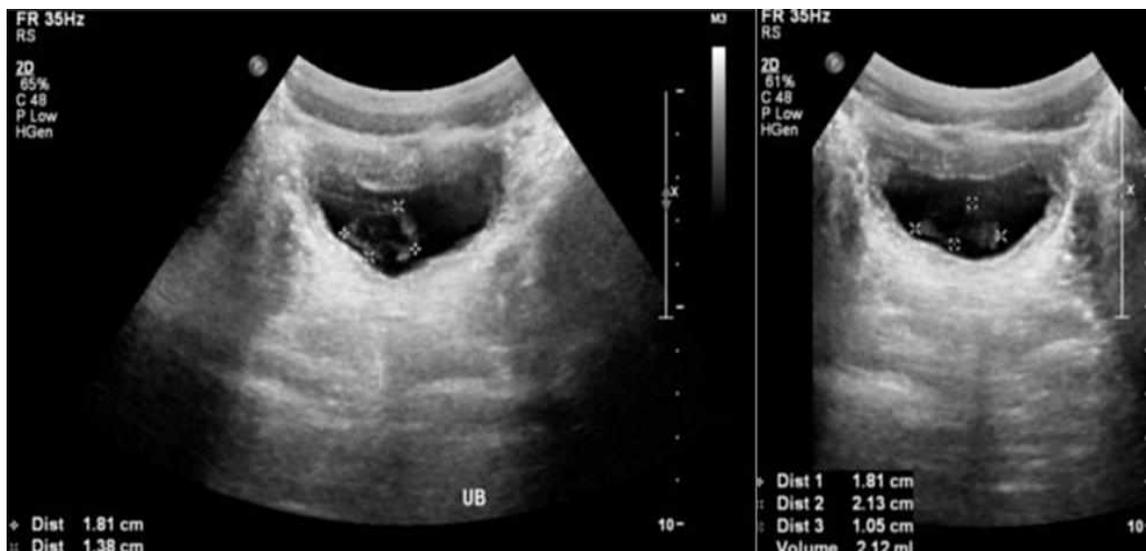


Рис 3.4.2. УЗИ уrogenитального тракта пациента М.А., возраст 1 года 3 мес, с выявленной утолщением стенок мочевого пузыря

Устойчивость к противомикробным препаратам среди сальмонелл увеличивается с 1990-х годов и является серьезной проблемой в ряде стран (Галанакис и др., 2007). В нашем исследовании не обнаружены существенные различия в чувствительности к лекарствам закономерности среди различных серогрупп, за исключением сальмонеллы С, которая имела более высокую чувствительность к ампициллину.

При анализе метода вскармливания установлено, что среди детей с острой диареей преобладал смешанный вид вскармливания. При анализе анамнестических показателей было выявлено, что у 16,6% детей отмечалась поздняя госпитализация по причине самолечения в домашних условиях. Среди сопутствующей патологии преобладали: анемия (50,6%), поражения ЦНС (48,6%), аллергические состояния (20,3%), хронический бронхит (13,1%).

Осложнения, наблюдаемые у обследованных больных

Таблица 3.4.1.

Специфические осложнения:	n=50	%
Менингит/менингоэнцефалит	9	31.4%
выраженная легочно-сердечная недостаточность, развившаяся на фоне поражения ЦНС	10	11%
септический процесс с развитием тромбогеморрагического синдрома на фоне поражения ЦНС	14	9.25%
отек – набухание головного мозга	12	35.2%
окклюзионная гидроцефалия	3	5,5%
глухота, атаксия, неврологические и психические дефициты	2	3.7%

Базисная терапия ОКИ включала в себя диетотерапию, проведение регидратации (оральной или парентеральной в зависимости состояния пациента), назначение сорбентов, препаратов цинка.

Определение чувствительности сальмонелл к антибактериальным препаратам, особенно с учетом регионарной этиологической структуры, позволит разработать схемы эмпирической и этиотропной терапии больных, включающие антибиотики выбора, резервную и альтернативную группы и значительно снизить летальность при салмонеллезной инфекции.

В клинической картине среднетяжелой и тяжелой форме были характерны проявления синдрома дегидратации, так как диарейный синдром был значительно выражен. Кроме этого, были более характерны проявления интоксикационного синдрома.

Общие клинические желудочно-кишечными проявлениями сальмонеллеза в результате анализов исследования были диарея, лихорадка, анорексия, тошнота/рвота и обезвоживание.

Головная боль редко встречалась. Это может быть обусловлено, что большинство детей в этом исследовании были раннего возраста, в силу чего были не способны чтобы описать объективно их симптомы.

Среди сероваров сальмонеллезной инфекции часто встречался *Salm. Typhimurium* (37,5%). Нарушения микробиоценоза кишечника были в большей степени характерны для *Salm. Typhimurium*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сальмонеллёз остается серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Генетическая структура штаммов сальмонелл позволяет им адаптироваться в различных средах, включая людей, животных и неживотных хозяев. В структуре острых кишечных инфекций у пациентов раннего возраста центральное место занимает сальмонеллез в связи с повсеместной распространенностью, сохранением тенденций заболеваемости несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении, относительно высокой контагиозностью и большой долей тяжелых форм и осложнений от общего числа случаев. Заслуживает особого внимания тот факт, что частота встречаемости сальмонеллеза среди детей в возрасте до трех лет жизни в десятки раз выше аналогичных показателей среди контингента детей школьного возраста и взрослых.

Формальную идентификацию конкретного серотипа можно осуществить путем комплексного серотипирования всех антигенных детерминант бактерии. Однако большинство клинических лабораторий предпочитают проводить простые реакции агглютинации с антителами или антисыворотками, специфичными к соматическим О-антигенам, с намерением сгруппировать *Salmonellae* в шесть серогрупп, обозначенных А, В, С1, С2, D и Е. Эта система группировки дает ценную информацию для эпидемиологических исследований и позволяет идентифицировать род *сальмонеллезных* инфекций.

На основании клинических моделей сальмонеллеза человека штаммы *сальмонелл* можно разделить на брюшнотифозные *сальмонеллы* и небрюшнотифозные *сальмонеллы* (НТС). При инфицировании детей четыре различных клинических проявления включают кишечную лихорадку, гастроэнтерит, бактериемию и другие внекишечные осложнения, а также состояние хронического носительства.

Общие клинические желудочно-кишечными проявлениями сальмонеллеза в результате анализов исследования были диарея, лихорадка, анорексия, тошнота/рвота и обезвоживание. Головная боль редко встречалась. Это может быть обусловлено, что большинство детей в этом исследовании были раннего возраста, в силу чего были не способны чтобы описать объективно их симптомы. Электролитный дисбаланс и метаболический ацидоз не редко встречалась у этих пациентов. Не выявлено достоверных различий в клинических проявлениях различных серогрупп сальмонелл. Судороги встречались у детей, инфицированных сальмонеллой E, возможно, из-за небольшой выборки пациентов, инфицированных этой серогруппой.

У многих пациентов в этом исследовании были сопутствующие заболевания, которые могли повлиять на клинические проявления, но в данном исследовании этого не наблюдалось.

Развитие множественной лекарственной устойчивости серотипов *сальмонелл* оказывает существенное влияние на антибиотикотерапию *сальмонеллезных* инфекций. Инфекции, которые включают инвазивные серотипы, часто опасны для жизни и требуют эффективного лечения антибиотиками. Хинолоны и цефалоспорины третьего поколения были антибиотиками выбора при лечении инфекций, вызванных МЛЮ *Salmonella*. Однако появление серотипов *сальмонелл*, устойчивых к хинолонам и цефалоспорином, ставит новые задачи в лечении инфицированных пациентов, а отсутствие эффективной антибактериальной терапии может привести к росту заболеваемости и смертности.

Появление МЛЮ *Salmonella* также привело к усилению тяжести бактериальных инфекций у людей и животных. Эпидемиологические исследования показывают, что штаммы МЛЮ *Salmonella* вызывают более тяжелые или длительные синдромы, чем чувствительные штаммы, что означает, что штаммы МЛЮ более вирулентны, чем чувствительные штаммы.

Данные показывают, что пациенты, инфицированные штаммами МЛУ *Salmonella*, более болезненны и септичны в начале заболевания, и заболевание обычно сопровождается высокой температурой, увеличением селезенки и печени и вздутием живота.

Помимо посева кала, исследование кала может иметь решающее значение при ранней диагностике желудочно-кишечного сальмонеллеза. У большинства пациентов в нашем исследовании не было или выявлено только несколько лейкоцитов при исследовании кала. Это отличает сальмонеллез от шигеллеза, где может быть много лейкоцитов или даже скоплений лейкоцитов в стуле. Положительный тест на скрытую кровь в стуле отображает воспаление слизистой оболочки кишечника: это было выявлено в результате наблюдений у большинства детей основной группы в нашем исследовании.

Из-за важности *сальмонеллы* в клинической практике и системе общественного здравоохранения были предприняты значительные усилия для углубления знаний о патогенных детерминантах этой бактерии. Клиническая значимость заболевания, связанная с достижениями в области молекулярных инструментов, доступных для изучения *сальмонеллы*, и разработка подходящих моделей животных привели к созданию оптимальных условий, которые побудили научное сообщество значительно расширить наши знания о сальмонелле и патогенезе *сальмонеллезного* энтероколита. Эти исследовательские усилия также позволили получить больше информации об иммунных механизмах хозяина, что дополняет пробелы, которые все еще существуют в фундаментальных исследованиях, проводимых в этой области.

ВЫВОДЫ

1. Среди острых кишечных инфекций сальмонеллезная инфекция составляет 15,5%. Анализ этиологической структуры сальмонеллезной инфекции показал, что среди сероваров сальмонеллезной инфекции в Самаркандской области преобладал *Salm. Typhimurium* (37,5%).

2. Наиболее часто встречающимися и общими клиническими проявлениями желудочно-кишечного тракта при сальмонеллезной инфекции в нашем регионе были диарея инвазивного характера, лихорадка, тошнота/рвота и обезвоживание. Головная боль встречалась редко.

3. Выявлены основные опорные клинико-лабораторные признаки для дифференциальной диагностики сальмонеллезной инфекции с другими остро кишечными заболеваниями (шигеллез, эшерихиоз, условно патогенные флоры), что положено в основу диагностического алгоритма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Allerberger F, Liesegang A, Grif K, Khaschabi D, Prager R, Danzl J, Hock F, Ottl J, Dierich MP, Berghold C, et al. 2003. Occurrence of *Salmonella enterica* serovar Dublin in Austria. *Wiener medizinische Wochenschrift*. 153:148–152. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1563-258X.2003.03015.x> [Crossref], [PubMed], [Google Scholar]
2. Ariei J, Tanabe Y, Miyake M, Mukai T, Matsuzaki M, Niinomi N, Watanabe H, Yokota Y, Kohno Y, Noda M. 2002. Clinical and pathologic characteristics of nontyphoidal salmonella encephalopathy. *Neurology*. 58(11):1641–1645. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.58.11.1641> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
3. Bakowski MA, Braun V, Brumell JH. 2008. Salmonella-containing vacuoles: directing traffic and nesting to grow. *Traffic*. 9:2022–2031. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2008.00827.x> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
4. Barlow M, Hall BG. 2002. Origin and evolution of the AmpC beta-lactamases of *Citrobacter freundii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 46:1190–1198. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.46.5.1190-1198.2002> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
5. Barton Behraves C, Jones TF, Vugia DJ, Long C, Marcus R, Smith K, Thomas S, Zansky S, Fullerton KE, Henao OL, et al. 2011. Deaths associated with bacterial pathogens transmitted commonly through food: foodborne diseases active surveillance network (FoodNet), 1996–2005. *The Journal of Infectious Diseases*. 204(2):263–267. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jir263> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]

6. Bhan MK, Bahl R, Bhatnagar S. 2005. Typhoid and paratyphoid fever. *Lancet*. 366(2):749–762. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67181-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67181-4) [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Google Scholar](#)]
7. Brenner FW, Villar RG, Angulo FJ, Tauxe R, Swaminathan B. 2000. Salmonella nomenclature. *J Clin Microbiol*. 38:2465–2467. [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
8. Buch NA, Hassan MU, Kakroo DK. 1994. Enteric fever – a changing sensitivity pattern, clinical profile and outcome. *Indian Pediatrics*. 31:981–985. [[PubMed](#)], [[Google Scholar](#)]
9. Carattoli A, Tosini F, Giles WP, Rupp ME, Hinrichs SH, Angulo FJ, Barrett TJ, Fe y PD. 2002. Characterization of plasmids carrying CMY-2 from expanded-spectrum cephalosporin-resistant Salmonella strains isolated in the United States between 1996 and 1998. *Antimicrob. AgeHTC Chemother*. 46:1269–1272. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.46.5.1269-1272.2002> [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
10. Chiu CH, Wu TL, Su LH, Chu C, Chia JH, Kuo AJ, Chien MS, Lin TY. 2002. The emergence in Taiwan of fluoroquinolone resistance in Salmonella enterica serotype choleraesuis. *The New England Journal of Medicine*. 346:413–419. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012261> [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
11. Chuang CH, Su LH, Perera J, Carlos C, Tan BH, Kumarasinghe G, So T, Van PH, Chongthaleong A, Hsueh PR, et al. 2009. Surveillance of antimicrobial resistance of Salmonella enterica serotype Typhi in seven Asian countries. *Epidemiology and Infection*. 137:266–269. doi: <https://doi.org/10.1017/S0950268808000745> [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
12. Clasen T, Schmidt WP, Rabie T, Roberts I, Cairncross S. 2007. Interventions to improve water quality for preventing diarrhoea: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*. 334(14):782.

doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.39118.489931.BE> [Crossref], [PubMed], [Google Scholar]

13. Connor BA, Schwartz E. 2005. Typhoid and paratyphoid fever in travellers. *The Lancet Infectious Diseases*. 5:623–628. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70239-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70239-5) [Crossref], [PubMed], [Web of Science®], [Google Scholar]
14. Centers for Disease Control and Prevention. 2007. Multistate outbreak of *Salmonella* serotype Tennessee infections associated with peanut butter – United States, 2006–2007. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 56:521–524. [PubMed], [Google Scholar]
15. Centers for Disease Control and Prevention. 2010. Investigation update: multistate outbreak of human *Salmonella* Montevideo infections. [Google Scholar]
16. Centers for Disease Control and Prevention. 2012. Multistate outbreak of human salmonella infections linked to live poultry in backyard flocks (final update). Atlanta, GA, USA Page last updated.26. [Google Scholar]
17. Centers for Disease Control and Prevention. 2013. Multistate outbreak of *Salmonella* Bareilly and *Salmonella* Nchanga infections associated with a raw scraped ground tuna product (final update); July 2012. Available from: <http://www.cdc.gov/salmonella/bareilly-04-12/index.html>. [Google Scholar]
18. Cooke FJ, Day M, Wain J, Ward LR, Threlfall EJ. 2007. Cases of typhoid fever imported into England, Scotland and Wales (2000–2003). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 101:398–404. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2006.07.005> [Crossref], [PubMed], [Web of Science®], [Google Scholar]
19. Crump JA, Kretsinger K, Gay K, Hoekstra RM, Vugia DJ, Hurd S, Segler SD, Me gginson M, Luedeman LJ, Shiferaw B, et al. 2008. Clinical response and outcome of infection with *Salmonella enterica* serotype Typhi with decreased susceptibility to fluoroquinolones: a United States foodnet multicenter retrospective cohort study. *Antimicrob. AgeHTC Chemother*. 52:1278–1284. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.01509-07> [Crossref], [PubMed], [Web of Science®], [Google Scholar]

20. Crump JA, Luby SP, Mintz ED. 2004. The global burden of typhoid fever. *Bulletin of the World Health Organization*. 82:346–353. [[PubMed](#)], [[Web of Science](#)®], [[Google Scholar](#)]
21. Crump JA, Medalla FM, Joyce KW, Krueger AL, Hoekstra RM, Whichard JM, Bartzilay EJ. 2011. Antimicrobial resistance among invasive nontyphoidal *Salmonella enterica* isolates in the United States: national antimicrobial resistance monitoring system, 1996 to 2007. *Antimicrob. AgeHTC Chemother*. 55:1148–1154. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.01333-10> [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science](#)®], [[Google Scholar](#)]
22. Dione MM, Ikumapayi UN, Saha D, Mohammed NI, Geerts S, Ieven M, Adegbola RA, Antonio M. 2011. Clonal differences between non-typhoidal *Salmonella* (HTC) recovered from children and animals living in close contact in the Gambia. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 5:e1148. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001148> [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science](#)®], [[Google Scholar](#)]
23. Galanis E, Lo Wong DM, Patrick ME, Binsztein N, Cieslik A, Chalermchikit T, Aidara-Kane A, Ellis A, Angulo FJ, Wegener HC. 2006. Web-based surveillance and global *Salmonella* distribution, 2000–2002. *Emerging Infectious Diseases*. 12:381–388. doi: <https://doi.org/10.3201/eid1205.050854> [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science](#)®], [[Google Scholar](#)]
24. Gillespie IA, O'Brien SJ, Adak GK, Ward LR, Smith HR. 2005. Foodborne general outbreaks of *Salmonella* Enteritidis phage type 4 infection, England and Wales, 1992–2002: where are the risks? *Epidemiology and Infection*. 133:759–801. doi: <https://doi.org/10.1017/S0950268805003742> [[PubMed](#)], [[Web of Science](#)®], [[Google Scholar](#)]
25. Gonzalez-Escobedo G, Marshall JM, Gunn JS. 2011. Chronic and acute infection of the gall bladder by *Salmonella* Typhi: understanding the carrier state. *Nat Rev Microbiol*. 9:9–14.

doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2490> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]

26. Gordon MA, Graham SM, Walsh AL, Wilson L, Phiri A, Molyneux E, Zijlstra EE, Heyderman RS, Hart CA, Molyneux ME. 2008. Epidemics of invasive *Salmonella enterica* serovar enteritidis and *S. enterica* Serovar typhimurium infection associated with multidrug resistance among adults and children in Malawi. *Clinical Infectious Diseases*. 46(7):963–969. doi: <https://doi.org/10.1086/529146> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
27. Grassl GA, Finlay BB. 2008. Pathogenesis of enteric *Salmonella* infections. *Current Opinion in Gastroenterology*. 24:22–26. doi: <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e3282f21388> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
28. Guerra B, Soto S, Helmuth R, Mendoza MC. 2002. Characterization of a self-transferable plasmid from *Salmonella enterica* serotype typhimurium clinical isolates carrying two integron-borne gene cassettes together with virulence and drug resistance genes. *Antimicrob AgeHTC Chemother*. 46:2977–2981. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.46.9.2977-2981.2002> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
29. Guerra B, Soto SM, Arguelles JM, Mendoza MC. 2001. Multidrug resistance is mediated by large plasmids carrying a class 1 integron in the emergent *Salmonella enterica* serotype [4,5,12:i:-]. *Antimicrob AgeHTC Chemother*. 45:1305–1308. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.45.4.1305-1308.2001> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
30. Guibourdenche M, Roggentin P, Mikoleit M, Fields PI, Bockemuhl J, Grimont PA, Weill FX. 2010. Supplement 2003–2007 (No. 47) to the White–Kauffmann–Le Minor scheme. *Res Microbiol*. 161:26–29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2009.10.002> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]

31. Guiney DG, Fierer J. 2011. The role of the *spv* genes in *Salmonella* pathogenesis. *Frontiers in Microbiology*. 2:129. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00129> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
32. Gulig PA, Danbara H, Guiney DG, Lax AJ, Norel F, Rhen M. 1993. Molecular analysis of *spv* virulence genes of the *Salmonella* virulence plasmids. *Mol Microbiol*. 7:825–830. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1993.tb01172.x> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
33. Hansen-Wester I, Stecher B, Hensel M. 2002. Type III secretion of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium translocated effectors and SseFG. *Infect Immun*. 70:1403–1409. doi: <https://doi.org/10.1128/IAI.70.3.1403-1409.2002> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
34. Hardy A. 2004. *Salmonella*: a continuing problem. *Postgraduate Medical Journal*. 80:541–545. doi: <https://doi.org/10.1136/pgmj.2003.016584> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
35. Hasan R, Zafar A, Abbas Z, Mahraj V, Malik F, Zaidi A. 2008. Antibiotic resistance among *Salmonella enterica* serovars Typhi and Paratyphi A in Pakistan (2001–2006). *J Infect Dev Countr*. 2:289–294. [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
36. Havelaar AH, Ivarsson S, Löfdahl M, Nauta MJ. 2013. Estimating the true incidence of campylobacteriosis and salmonellosis in the European Union, 2009. *Epidemiology & Infection*. 141:293–302. doi: <https://doi.org/10.1017/S0950268812000568> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
37. Helms M, Ethelberg S, Molbak K. 2005. International *Salmonella* Typhimurium DT104 infections, 1992–2001. *Emerging Infectious Diseases*. 11:859–867. doi: <https://doi.org/10.3201/eid1106.041017> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]

38. Hohmann EL. 2001. Nontyphoidal salmonellosis. *Clinical Infectious Disease*. 15(32):263–269. [[Google Scholar](#)]
39. Holmberg SD, Osterholm MT, Senger KA, Cohen ML. 1984. Drug-resistant *Salmonella* from animals fed antimicrobials. *The New England Journal of Medicine*. 311(10):617–622. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198409063111001> [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
40. Hu L, Kopecko DJ. 2003. Typhoid *Salmonella*. In: Millotis MD and Bier JW, editor. *International handbook of foodborne pathogens*. New York: Marcel Dekker, Inc; p. 151–165. [[Google Scholar](#)]
41. Hyeon JY, Chon JW, Hwang IG, Kwak HS, Kim MS, Kim SK, Choi IS, Song CS, Park C, Seo KH. 2011. Prevalence, antibiotic resistance, and molecular characterization of *Salmonella* serovars in retail meat products. *J Food Prot*. 74:161–166. doi: <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-10-327> [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
42. Karon AE, Archer JR, Sotir MJ, Monson TA, Kazmierczak JJ. 2007. Human multidrug-resistant *Salmonella* newport infections, Wisconsin, 2003–2005. *Emerging Infectious Diseases*. 13:1777–1780. doi: <https://doi.org/10.3201/eid1311.061138> [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
43. Khan MI, Ochiai RL, von Seidlein L, Dong B, Bhattacharya SK, Agtini MD, Bhutta ZA, Do GC, Ali M, Kim DR, et al. 2010. Non-typhoidal *Salmonella* rates in febrile children at sites in five Asian countries. *Tropical Medicine & International Health: TM & IH*. 15:960–963. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2010.02553.x> [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
44. Kothari A, Amit P, Tulsi DC. 2008. The burden of enteric fever. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2:253–259. doi: <https://doi.org/10.3855/jidc.196> [[Google Scholar](#)]

45. Kuvandik C, Karaoglan I, Namiduru M, Baydar I. 2009. Predictive value of clinical and laboratory findings in the diagnosis of the enteric fever. *The New Microbiologica*. 32:25–30. [PubMed], [Web of Science®], [Google Scholar]
46. Lin FY, Ho VA, Khiem HB, Trach DD, Bay PV, Thanh TC, Kossaczka Z, Bryla D A, Shiloach J, Robbins JB, et al. 2001. The efficacy of a *Salmonella typhi* Vi conjugate vaccine in two-to-five-year-old children. *The New England Journal of Medicine*. 344(17):1263–1269. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200104263441701> [Crossref], [PubMed], [Web of Science®], [Google Scholar]
47. Lynch M, Painter J, Woodruff R, Braden C. 2006. Surveillance for foodborne-disease outbreaks – United States, 1998–2002. *Morbidity and Mortality Weekly Report Surveillance Summaries* (Washington, DC: 2002). 10(55):1–42. [Google Scholar]
48. Majowicz SE, Musto J, Scallan E, Angulo FJ, Kirk M, O'Brien SJ, Jones TF, Fazil A, Hoekstra RM. 2010. The global burden of nontyphoidal *Salmonella* gastroenteritis. *Clinical Infectious Diseases*. 50(6):882–889. doi: <https://doi.org/10.1086/650733> [Crossref], [PubMed], [Web of Science®], [Google Scholar]
49. Matyas B, Cronquist A, Cartter M, Tobin-D'Angelo M, Blythe D, Smith K, Lathrop S, Morse D, Cieslak P, Dunn J et al. 2010. Preliminary FoodNet data on the incidence of infection with pathogens transmitted commonly through food – 10 states, 2009. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 59:418–422. [PubMed], [Google Scholar]
50. McQuiston JR, Fields PI, Tauxe RV, Logsdon JM Jr. 2008. Do *Salmonella* carry spare tyres? *Trends in Microbiology*. 16:142–148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2008.01.009> [Crossref], [PubMed], [Web of Science®], [Google Scholar]
51. Meakins S, Fisher IS, Berghold C, Gerner-Smidt P, Tschape H, Cormican M, Luzzi I, Schneider F, Wannett W, Coia J, et al. 2008. Antimicrobial drug resistance in human nontyphoidal *Salmonella* isolates

- in Europe 2000–2004: a report from the Enter-net International Surveillance Network. *Microbial Drug Resistance* (Larchmont, NY). 14:31–35. doi: <https://doi.org/10.1089/MJIY.2008.0777> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
52. Meltzer E, Yossepowitch O, Sadik C, Dan M, Schwartz E. 2006. Epidemiology and clinical aspects of enteric fever in Israel. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 74:540–545. [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
53. Molbak K, Gerner-Smidt P, Wegener HC. 2002. Increasing quinolone resistance in *Salmonella enterica* serotype Enteritidis. *Emerging Infectious Diseases*. 8:514–515. doi: <https://doi.org/10.3201/eid0805.010288> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
54. Monack DM, Mueller A, Falkow S. 2004. Persistent bacterial infections: the interface of the pathogen and the host immune system. *Nat Rev Microbiol*. 2:747–765. doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro955> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
55. Montville TJ, Matthews KR. 2008. *Food microbiology: an introduction*. 2nd ed. Washington, USA: ASM Press. [Google Scholar]
56. Mweu E, English M. 2008. Typhoid fever in children in Africa. *Tropical medicine & International Health*. 13:532–540. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2008.02031.x> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
57. Ochiai RL, Acosta CJ, Danovaro-Holliday MC, Baiqing D, Bhattacharya SK, Agtini MD, Bhutta ZA, Canh do G, Ali M, Shin S, et al. 2008. A study of typhoid fever in five Asian countries: disease burden and implications for controls. *Bulletin of the World Health Organization*. 86:260–268. doi: <https://doi.org/10.2471/BLT.06.039818> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
58. Osterholm MT, Norgan AP. 2004. The role of irradiation in food safety. *The New England Journal of Medicine*. 350(18):1898–1901.

- doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMSb032657> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
59. OzFoodNet. 2006. OzFoodNet quarterly report, 1 January to 31 March 2006. *Communicable Diseases Intelligence*. 30:228–232. [Google Scholar]
60. Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. 2002. Typhoid fever. *The New England Journal of Medicine*. 347:1770–1782. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra020201> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
61. Patel TA, Armstrong M, Morris-Jones SD, Wright SG, Doherty T. 2010. Imported enteric fever: case series from the hospital for tropical diseases, London, United Kingdom. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 82:1121–1126. doi: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.10-0007> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
62. Popoff MY, Bockemühl J, Gheesling LL. 2003. Supplement 2001 (no. 45) to the Kauffmann–White scheme. *Res Microbiol*. 154(3):173–174. doi: [https://doi.org/10.1016/S0923-2508\(03\)00025-1](https://doi.org/10.1016/S0923-2508(03)00025-1) [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
63. Pui CF, Wong WC, Chai LC, Nillian E, Ghazali FM, Cheah YK, Nakaguchi Y, Nishibuchi M, Radu S. 2011. Simultaneous detection of *Salmonella* spp., *Salmonella* Typhi and *Salmonella* Typhimurium in sliced fruits using multiplex PCR. *Food Control*. 22:337–342. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2010.05.021> [Crossref], [Web of Science ®], [Google Scholar]
64. Reeves MW, Evins GM, Heiba AA, Plikaytis BD, Farmer JJ 3rd. 1989. Clonal nature of *Salmonella* typhi and its genetic relatedness to other salmonellae as shown by multilocus enzyme electrophoresis, and proposal of *Salmonella bongori* comb. nov. *J Clin Microbiol*. 27:313–320. [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
65. Rowe B, Ward LR, Threlfall EJ. 1997. Multidrug-resistant *Salmonella* typhi: a worldwide epidemic. *Clinical Infectious Diseases*. 24:S106–S109.

doi: https://doi.org/10.1093/clinids/24.Supplement_1.S106 [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]

66. Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ, Tauxe RV, Widdowson MA, Roy SL, Jones J L, Griffin PM. 2011. Foodborne illness acquired in the United States – major pathogens. *Emerging Infectious Diseases*. 17:7–15. doi: <https://doi.org/10.3201/eid1701.P11101> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
67. Shane SM, Gilbert R, Harrington KS. 1990. *Salmonella* colonization in commercial pet turtles (*Pseudemys scripta elegans*). *Epidemiology and Infection*. 105:307–316. doi: <https://doi.org/10.1017/S0950268800047907> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
68. Sharifa Ezat WP, Netty D, Sangaran G. 2013. Paper review of factors, surveillance and burden of food borne disease outbreak in Malaysia. *Malaysian journal of public Health Medicine*. 13:98–105. [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
69. Sheorey H, Darby J. 2008. Searching for *Salmonella*. *Australian Family Physician*. 37:806–810. [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
70. Shimoni Z, Pitlik S, Leibovici L, Samra Z, Konigsberger H, Drucker M, Agmon V, Ashkenazi S, Weinberger M. 1999. Nontyphoid *Salmonella* bacteremia: age-related differences in clinical presentation, bacteriology, and outcome. *Clinical Infectious Diseases*. 28:822–827. doi: <https://doi.org/10.1086/515186> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
71. Silva J, Leite D, Fernandes M, Mena C, Gibbs PA, Teixeira P. 2011. *Campylobacter* spp. as a foodborne pathogen: a review. *Frontiers in Microbiology*. 2. [Crossref], [Web of Science ®], [Google Scholar]
72. Sood S, Kapil A, Das B, Jain Y, Kabra SK. 1999. Re-emergence of chloramphenicol-sensitive *Salmonella typhi*. *Lancet*. 353(9160):1241–1242.

doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)00637-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)00637-6) [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]

73. Swanson SJ, Snider C, Braden CR, Boxrud D, Wunschmann A, Rudroff JA, Lockett J, Smith KE. 2007. Multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhimurium associated with pet rodents. *The New England Journal of Medicine*. 356(1):21–28. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060465> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
74. Takaya A, Suzuki M, Matsui H, Tomoyasu T, Sashinami H, Nakane A, Yamamoto T. 2003. Lon, a stress-induced ATP-dependent protease, is critically important for systemic *Salmonella enterica* serovar typhimurium infection of mice. *Infect Immun*. 71:690–696. doi: <https://doi.org/10.1128/IAI.71.2.690-696.2003> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
75. Talbot EA, Gagnon ER, Greenblatt J. 2006. Common ground for the control of multidrug-resistant *Salmonella* in ground beef. *Clinical Infectious Diseases*. 42(15):1455–1462. [Google Scholar]
76. Thielman NM, Guerrant RL. 2004. Acute infectious diarrhea. *The New England Journal of Medicine*. 350:38–47. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp031534> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
77. Travers K, Barza M. 2002. Morbidity of infections caused by antimicrobial-resistant bacteria. *Clinical Infectious Diseases*. 34:S131–S134. doi: <https://doi.org/10.1086/340251> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
78. Trust TJ, Bartlett KH. 1979. Aquarium pets as a source of antibiotic-resistant salmonellae. *Can J Microbiol*. 25:535–541. doi: <https://doi.org/10.1139/m79-078> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
79. Wattiau P, Boland C, Bertrand S. 2011. Methodologies for *Salmonella enterica* subsp. *enterica* subtyping: gold standards and alternatives. *Applied and Environmental Microbiology*. 77:7877–7885.

doi: <https://doi.org/10.1128/AEM.05527-11> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]

80. Weinberger M, Keller N. 2005. Recent trends in the epidemiology of non-typhoid *Salmonella* and antimicrobial resistance: the Israeli experience and worldwide review. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 18:513–521. doi: <https://doi.org/10.1097/01.qco.0000186851.33844.b2> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]

81. Werber D, Dreesman J, Feil F, van Treeck U, Fell G, Ethelberg S, Hauri A, Roggentin P, Prager R, Fisher I, et al. 2005. International outbreak of *Salmonella* Oranienburg due to German chocolate. *BMC Infectious Diseases*. 5:7. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-5-7> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]

82. Woods CW, Murdoch DR, Zimmerman MD, Glover WA, Basnyat B, Wolf L, Bel base RH, Reller LB. 2006. Emergence of *Salmonella enterica* serotype Paratyphi A as a major cause of enteric fever in Kathmandu, Nepal. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 100:1063–1067. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2005.12.011> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]

83. Woods DF, Reen FJ, Gilroy D, Buckley J, Frye JG, Boyd EF. 2008. Rapid multiplex PCR and real-time TaqMan PCR assays for detection of *Salmonella enterica* and the highly virulent serovars Choleraesuis and Paratyphi C. *J Clin Microbiol*. 46:4018–4022. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.01229-08> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]

84. Yoke-Kqueen C, Learn-

Han L, Noorzaleha AS, Son R, Sabrina S, Jiun-Horng S, Chai-

Hoon K. 2008. Characterization of multiple-antimicrobial-resistant *Salmonella enterica* Subsp. *enterica* isolated from indigenous vegetables and poultry in Malaysia. *Lett Appl Microbiol*. 46:318–324. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2007.02311.x> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]