

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра инфекционных болезней

О. В. КАЛАЧЕВА

САЛЬМОНЕЛЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Учебно-методическое пособие
по инфекционным болезням для студентов медицинских вузов
лечебного, медико-диагностического факультетов по специальностям
«Лечебное дело», «Медико-профилактическое дело»

Гомель
ГоГМУ
2009

УДК 616.99-002.8-053.4
ББК 55.141.14
К 17

Рецензенты:

к.м.н., доцент кафедры педиатрии
«Гомельского государственного медицинского университета

Л. В. Кривицкая;

к.м.н., заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии
«Гомельского государственного медицинского университета»

Д. В. Топальский

Калачева, О. В.

К 17 Сальмонеллез у детей раннего возраста: учеб.-метод. пособие по инфекционным болезням для студентов медицинских университетов лечебного, медико-диагностического факультетов по специальностям «Лечебное дело», «Медико-профилактическое дело» / О. В. Калачева. — Гомель: УО «Гомельский государственный медицинский университет, 2009. — 28 с.

ISBN 978-985-506-229-6

Рассмотрены вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения сальмонеллезной инфекции у детей раннего возраста.

Написано в соответствии с программой по детским инфекционным болезням и предназначено для студентов лечебного, медико-диагностического факультетов.

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным учебным научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 11 февраля 2009, протокол № 2

УДК 616.99-002.8-053.4
ББК 55.141.14

ISBN 978-985-506-229-6

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2009

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	4
Этиология. Биологическая характеристика.....	5
Иммунитет.....	6
Эпидемиология.....	6
Основные факторы, оказывающие влияние на течение инфекционного процесса.....	7
Патогенез.....	11
Патоморфологическая анатомия сальмонеллезов.....	13
Анатомо-физиологические особенности детей раннего возраста, предрасполагающие к развитию острого инфекционного токсикоza.....	14
Классификация сальмонеллеза.....	15
Клинические проявления.....	16
Диагностика.....	18
Лечение.....	20
Прогноз.....	27
Профилактика.....	27
Литература.....	28

ВВЕДЕНИЕ

Сальмонеллез — острое инфекционное заболевание, зооантропоноз, с энтеральным (фекально-оральным) механизмом заражения, вызываемое различными серотипами бактерий рода *Salmonella* и протекающее чаще всего у детей в виде гастроинтестинальной, реже тифоподобной и септической форм.

Сальмонеллез имеет широкое распространение во всем мире и на всей территории нашей страны и занимает доминирующее место в этиологической структуре острых бактериальных диарей.

В настоящее время выявлено свыше двух тысяч представителей рода *Salmonella*, патогенных как для человека, так и для различных животных и птиц. Однако, при таком большом разнообразии, ведущими на данной территории являются 10–12 сероваров, причем до 70 % составляют 1–2 серовара. Так, например, ведущим возбудителем гастроинтестинальных форм остается *S. Enteritidis*, удельный вес которого в структуре заболеваемости сальмонеллезом колеблется от 48,3 до 83,7 %. У детей сальмонеллез вызывают *S. Typhimurium*, *S. heidelberg*, *S. haifa*, *S. panama*, *S. virchow*, *S. anatum*, *S. london*.

Сальмонеллезом болеют преимущественно дети первых двух лет жизни. Устойчиво сохраняется преобладание желудочно-кишечных форм. Значительно выросла доля бактериовыделителей после перенесенного заболевания, что можно связать с нерациональной антибиотикотерапией и множественной лекарственной устойчивостью сальмонелл, особенно «госпитальных» штаммов. Ведущее место занимают легкие, стертые и средне-тяжелые формы сальмонеллеза. Однако у новорожденных и детей первых месяцев жизни с неблагоприятным преморбидным фоном и иммунодефицитными состояниями (особенно в экологически неблагоприятных районах) сальмонеллезная инфекция и в настоящее время протекает тяжело и может заканчиваться летально.

Сальмонеллез у детей раннего возраста нередко протекает как микстинфекция в сочетании с другими патогенными и условно-патогенными микроорганизмами (шигеллы, протей, стафилококки, клебсиелы и др.). Смешанные формы сальмонеллеза могут быть как первичными (бактериально-бактериальная или бактериально-вирусная кишечная ко-инфекция), так и вторичными при наложении на сальмонеллез другой кишечной инфекции (суперинфекция). Основным источником распространения сальмонеллеза среди детей раннего возраста и новорожденных является человек.

Внутрибольничный сальмонеллез вызывается особой разновидностью сальмонелл, обладающей множественной лекарственной устойчивостью и отсутствием чувствительности к типовым бактериофагам. В структуре внутрибольничного сальмонеллеза доминирующее положение занимает *S. Typhimurium*. В настоящее время на территории Беларуси циркулируют полирезистентные штаммы *S. typhimurium* с R типом ACSS и T и дополнительной устойчивостью к гентамицину, нетилмицину, цефотаксиму, налидиксовой кислоте,

триметоприму, продуцирующие БЛРС (бета-лактамазы расширенного спектра). Внутрибольничный сальмонеллез протекает в виде гастроинтестинальных форм, характеризуется тяжелым течением и длительным бактериовыделением. У детей раннего возраста на фоне сопутствующей врожденной патологии центральной нервной системы и сердечно-сосудистой системы возможно развитие генерализованной септической формы внутрибольничного сальмонеллеза.

ЭТИОЛОГИЯ. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Сальмонеллы — это мелкие грамотрицательные бактерии вытянутой формы с закругленными концами, по общности антигенных и биохимических свойств объединенные в род *Salmonellae*. Факультативные анаэробы, большинство из них — подвижны, благодаря перитрихально расположенным жгутикам.

Сальмонеллы долго сохраняют свою жизнеспособность во внешней среде. Оптимальной для размножения сальмонелл является температура 35–37 °С. Размножение сальмонелл ограничивает рН среды (от 4,1 до 9,0). Рост сальмонелл могут подавлять или ограничивать высокие (более 12 %) концентрации соли или сахара. Кипячение убивает сальмонелл мгновенно. При замораживании, наоборот, они могут оставаться жизнеспособными длительное время.

Все сальмонеллезные бактерии ферментируют глюкозу, манит и мальтозу с образованием кислоты и газа, не образуют индола и не разлагают мальтозу. На обычных питательных средах большинство сальмонелл образует небольшие, диаметром 2–4 мм прозрачные колонии, на мясопептонном агаре — голубоватого цвета, на среде Эндо — прозрачные розовые, на среде Плоскирева — бесцветные мутные. Одновременно с типичными штаммами из организма больных при выращивании на средах выделяют и атипичные формы бактерий, лишенные подвижности и способности к газообразованию, растущие в виде матовых колоний с перламутровым блеском. В столь же широких пределах, как и морфологические характеристики колоний, могут колебаться вирулентность, токсигенность и инвазивность этих микроорганизмов, что зависит от индивидуальных свойств данного штамма.

Антигенная структура сальмонелл сложна и переменчива. При серологической диагностике принимают во внимание только три основных антигена: О — соматический, Н — жгутиковый и К — поверхностный (капсульный).

О-антиген — это фосфолипидо-полисахаридный комплекс, расположенный на поверхности микробной клетки, термостабильный, не разрушается при кипячении в течение 2 часов. Специфичность О-антигена определяют дидезоксигексозы (сахара), расположенные на концах липополисахаридного комплекса.

H-антиген — термолabileный, разрушается при воздействии соляной кислоты.

Помимо указанных, у сальмонелл определяются Vi-антиген (один из компонентов O-антигена), а также M- и T-антигены.

Сальмонеллы подразделяются на 65 серогрупп (A, B, C, D, E и др.) по структуре O-антигена, а по H-антигену — на серовары. Благодаря большой антигенной разнородности внутри семейства, возможно появление антигенных вариаций, лежащих в основе феномена *антигенной мимикрии*, т. е. появление сальмонелл с общими с макроорганизмом антигенными детерминантами, снижающими иммунный ответ организма.

ИММУНИТЕТ

Иммунитет при сальмонеллезах — антибактериальный, типоспецифический, непродолжительный (около 5–6 месяцев). Повторное заражение детей по истечении этого срока приводит к развитию нового заболевания, но клинические проявления бывают менее выраженными.

В ходе инфекционного процесса в крови больных накапливаются специфические антитела с преобладанием в раннем периоде *Ig M*, а затем *Ig A*, *Ig G*. Гуморальные антитела обеспечивают нейтрализацию эндотоксина, но недостаточно нейтрализуют действие микробных тел, особенно при внутриклеточной локализации сальмонелл в нейтрофилах и макрофагах.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Уровень заболеваемости сальмонеллезами у детей обратно пропорционален возрасту: наибольшая заболеваемость отмечается среди детей первых двух лет жизни, не посещающих дошкольные учреждения. Дети раннего возраста наиболее восприимчивы к сальмонеллезу, и поэтому заболеваемость в этом возрасте выше в 5–10 раз, чем в других возрастных группах. Особенно восприимчивы недоношенные дети, ослабленные предшествующими и сопутствующими заболеваниями, и дети, находящиеся на искусственном вскармливании. Наибольший уровень заболеваемости сальмонеллезом среди детей раннего возраста регистрируется в зимне-весеннее время.

Эпидемический процесс при сальмонеллезах у детей имеет свои особенности:

— основным источником инфекции являются больные дети и взрослые (с выраженными клиническими проявлениями, реконвалесценты, длительно выделяющие возбудителя, и бактерионосители);

— острое заболевание сальмонеллезом у детей, особенно в первые дни и недели жизни, часто переходит в длительное бактерионосительство;

— своеобразие ответной реакции детского организма на патологическое воздействие (токсикоз) связано с анатомо-физиологическими особенностями детей раннего возраста;

— наблюдается частое поражение слизистой оболочки толстого кишечника;

— наличие особой эпидемической формы — внутрибольничного сальмонеллеза, развитию которой способствуют неблагоприятный преморбидный фон, снижение общей резистентности организма ребенка и циркуляция в условиях стационара антибиотико-устойчивых штаммов возбудителя.

Механизм передачи инфекции – фекально-оральный. Пути передачи инфекции при сальмонеллезе многообразны. Ведущий путь передачи инфекции у детей раннего возраста, находящихся только на грудном вскармливании, — контактно-бытовой, что определяется особенностями ухода и характером вскармливания ребенка. Дети заражаются через загрязненные предметы ухода (соски, поилки, ложки, полотенца, пыль, пеленальные столики), а также через руки матерей или других лиц, ухаживающих за ними. При искусственном и смешанном вскармливании возможен пищевой путь заражения, когда инфицирование детей происходит через пищевые продукты, входящие в рацион питания ребенка (молочные смеси, продукты прикорма). Причем заражение продуктов может происходить как при их изготовлении, так и реализации. Описаны единичные водные вспышки сальмонеллеза в связи с употреблением инфицированной воды колодцев, водоемов и хлорированной водопроводной воды. Дискутируется воздушно-пылевой путь передачи инфекции. Возможно инфицирование ребенка во время родов, допускается трансплацентарная передача сальмонеллезной инфекции.

Длительность инкубационного периода зависит от пути передачи инфекции. Так, при контактно-бытовом пути передачи инкубационный период составляет 2–3 суток. У новорожденных детей период инкубации может сокращаться до суток, а у более старших детей удлиняться до 4–5 и даже 8 суток. При массивном инфицировании пищевым путем инкубационный период сокращается до нескольких часов.

Начало заболевания при контактно-бытовом пути передачи острое или постепенное, при пищевом — обычно острое, с развитием всех симптомов болезни к концу первых суток.

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

Развитие острой кишечной инфекции зависит от проницаемости защитных барьеров макроорганизма, степени вирулентности возбудителя, пути его проникновения и массивности инфицирования.

Проницаемость защитных барьеров. Первым барьером на пути сальмонеллы при энтеральном механизме заражения является слизистая оболочка тонкого кишечника. Барьерная функция эпителия возможна благодаря плотному прилеганию эпителиоцитов друг к другу. Кроме того, за-

щитный муциновый слой, покрывающий микроворсинки энтероцитов, присутствие защитных факторов неспецифического иммунитета (лизоцим, комплемент и др.) усиливают барьерную функцию кишечного эпителия.

Микроворсинки представляют собой микроскопические выросты на поверхности энтероцита, обращенной в просвет кишечника. Каждый энтероцит содержит от 650 до 3500 таких микроворсинок. Структура мембран микроворсинок энтероцитов определяет чувствительность мембранных рецепторов к антигенам сальмонелл. Строение мембраны, а именно строение и конфигурация ее углеводных компонентов, генетически детерминировано. Это и объясняет различную чувствительность к сальмонеллезу и разнообразие клинических проявлений в популяции. В тонком кишечнике микроворсинки покрыты дополнительным слоем гликопротеидов — *гликокаликсом* («сахарная шуба»), в котором присутствуют пищеварительные ферменты. Гликокаликс покрыт тонким слоем воды, плотно с ним связанным («неперемешивающийся водный слой»). Гликопротеиды гликокаликса являются не только физическим барьером на пути сальмонелл, но и играют роль «ложного» рецептора для адгезинов бактерий и их токсинов, препятствуя заселению сальмонеллами слизистой кишечника.

Микробиоценоз кишечника. Пристеночная микрофлора кишечника обитает в слое слизи, гликокаликсе и просвете между ворсинами. Она создает препятствие для пенетрации (внедрения) в слизистую оболочку патогенных микроорганизмов, конкурируя с ними за метаболические субстраты и взаимодействие с рецепторами на эпителиальных клетках, обеспечивая «колониционную резистентность кишечника».

Таким образом, дети раннего возраста, особенно дети раннего неонатального периода, находящиеся в периоде становления «микробного пейзажа» пристеночной микрофлоры, наиболее уязвимы для возбудителей острой кишечной инфекции (ОКИ). Недостаточная колониционная резистентность кишечника у детей в этом возрасте создает условия для адгезии и пенетрации сальмонеллами слизистой оболочки и подслизистого слоя кишечника, причем доза возбудителя может быть меньше обычной инфицирующей дозы.

Вирулентность — это индивидуальный признак определенного патогенного штамма возбудителя (сальмонеллы). *Вирулентность* складывается из *патогенных свойств* штамма: адгезивности, инвазивности, цитотоксичности, токсигенности и других свойств.

Способность к адгезии позволяет возбудителю закрепиться на поверхности ткани, сохраниться в условиях повышенной секреции и усиленной перистальтики кишечника и проявить весь спектр патогенных свойств. Известно, что адгезия протекает в два этапа:

— неспецифическое, нестойкое взаимодействие, которое осуществляется за счет физико-химических свойств;

— специфическое взаимодействие, в основе которого лежит лиганд-рецепторное взаимодействие возбудителя с мембраной энтероцита.

Специфическая адгезия сальмонелл возможна благодаря наличию особых белковых высокоиммуногенных образований — фибрилл, расположенных на полюсах бактериальной клетки и имеющих сродство к рецепторам слизистой кишечника. Проведенными исследованиями было установлено, что не более 3,7 % от всех выделенных штаммов сальмонелл имеют высокую адгезивность. Кроме того, отмечается более высокая адгезивность сальмонелл к колоноцитам, нежели энтероцитам, что объясняет частое поражение слизистой оболочки толстого кишечника при сальмонеллезе. Особенностью госпитальных штаммов сальмонелл является их высокая адгезивная способность.

Инвазивность сальмонелл (*способность возбудителя проникать во внутреннюю среду организма и распространяться в ней*) опосредована наличием специфических белков наружной мембраны. Кроме того, *Salmonella* секретирует белки вирулентности (*SopE* и *SptP*) с помощью секреторной системы III типа, которая активируется посредством межклеточного контакта. Протеин *SopE* регулирует обмена гуанидина для небольших *GTP* (гуанидинтрифосфат) — связывающих белков, а протеин *SptR* является фосфатазой, которая разрушает цитоскелет клетки. Информация об этих и других вирулентных белках содержится в нескольких хромосомных генах (*inv/spa*), кластеризованных на «острове патогенности», названном *SP11 (Salmonella pathogenicity island)*. Процессу инвазии также способствует выработка сальмонеллой ферментов гиалуронидазы и нейраминидазы, которые разрушают поверхностный слой гликокаликса. Кроме того, наличие у сальмонелл К-антигена (капсульного) обеспечивает устойчивость к переваривающему действию фагоцитов.

Как и у всех грамотрицательных микроорганизмов, в состав бактериальной стенки сальмонелл входит истинный **эндотоксин**, который поступает в кровоток при разрушении бактерий. Известно, что при разрушении одной бактерии в кровоток поступает до 350000 молекул липополисахарида.

Эндотоксин представляет собой единый белково-липополисахаридный комплекс и находится в верхнем слое наружной мембраны сальмонелл. Липополисахарид (ЛПС), в свою очередь, состоит из липида А, обладающего токсическими свойствами, и полисахарида (О-специфической цепи, О-антигена), боковые цепи которого определяют антигенные свойства всего молекулярного комплекса как индуктора иммунитета. Токсичность липида А определяется содержанием в нем длинной цепи жирных кислот, в частности, лауроновой, миристиновой, В-гидроксимиристиновой, которые взаимодействуют с клеткой и мембраной митохондрий. Кроме того, ЛПС, как поверхностная структура бактериальной клетки, включает также сайты связывания для антибактериальных антител и рецепторы для бактериофагов. Белковый компонент эндотоксина не имеет собственной биологической активности и лишь потенцирует антигенные свойства всего молекулярного комплекса.

При гибели сальмонелл происходит массовый выброс липополисахаридных фрагментов клеточных стенок, и эндотоксин поступает в кровоток,

где посредством липида А взаимодействует с ЛПС-связывающим белком плазмы. Образующийся комплекс (ЛПС + ЛПС-связывающий белок) взаимодействует с разнообразными клетками человека — макрофагами и моноцитами, эндотелиальными клетками, гладкомышечными клетками, полиморфноядерными гранулоцитами, тромбоцитами и др. Специфическое, или иммунное, взаимодействие ЛПС происходит с клетками, несущими на своей поверхности рецепторы CD (кластер дифференцировки). В основном это клетки системы мононуклеарных фагоцитов (моноциты крови и различные макрофаги), имеющие на своей поверхности CD14, CD18, CD54 и др. Кроме того, эндотоксин взаимодействует с *TLR* (*toll line receptors*, от англ. *toll* — «колокольный звон», сигнал опасности), имеющиеся на всех лейкоцитах, вызывая активацию врожденного иммунитета. Связывание с CD рецепторами ведет к активации клеток и синтезу провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей (ФНО), интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-12, интерферона γ (IFN γ), некоторых колониестимулирующих факторов. Эндотоксин способен непосредственно активировать комплемент в отсутствие антител по альтернативному пути. По мере снижения микробной нагрузки макрофаги начинают синтезировать и выделять цитокины, оказывающие противовоспалительное действие: ИЛ-10, растворимые рецепторы ФНО, рецепторы ИЛ-1. Их действие направлено на подавление генерализованной воспалительной реакции.

С действием эндотоксина связывают патогенез сальмонеллезной интоксикации. Гибель сальмонелл и высвобождение эндотоксина происходит преимущественно в мезентериальных узлах и крови. Эндотоксин и цитокины, действуя на эндотелий сосудов и форменные элементы, вызывают различные нарушения микроциркуляции, регионарного кровотока, системной гемодинамики, приводят к развитию тромбгеморрагического синдрома, гранулоцитопении, как следствие истощения миелопоэза, метаболическим расстройствам.

Таким образом, для действия эндотоксина требуется активный ответ клеток организма (продукция биологически активных веществ: цитокинов и др.). Однако некоторые авторы отмечают возможность первичного универсального цитотоксического воздействия эндотоксина на различные ткани.

Токсинообразование. Полиморфизм клинических проявлений сальмонеллеза, варьирующих от легчайших до крайне тяжелых форм у детей одного и того же возраста, объясняется способностью сальмонелл к токсинообразованию. Сальмонеллы способны продуцировать экзотоксины: термолабильный (ТЛТ), термостабильный (ТСТ), шигаподобный (ШПТ) и др.

Термолабильный токсин (ТЛТ) имеет молекулярную массу 20–40 МД, состоит из двух субединиц, не вызывает гибели энтероцитов (цитотонин), синтез его кодируется плазмидой. ТЛТ стимулирует аденилатциклазу цАМФ клетки, стимулирует экскрецию и накопление жидкости в просвете кишеч-

ника. Высокая адгезивность отдельных патогенных штаммов сальмонелл сочетается с их способностью к продукции ТЛТ.

Термостабильный токсин (ТСТ) имеет меньшую молекулярную массу (2 МД), не разлагается при нагревании, неиммуногенен, его синтез кодируется транспозоном. Стимулирует аденилатциклазу цГМФ, ингибирует абсорбцию жидкости и электролитов и стимулирует экскрецию ионов хлора. Результатом действия обоих токсинов оказывается «водянистая диарея».

Шигаподобный токсин (ШПТ), цитотоксин, подавляет функцию клеточных простагландинов, что ведет к гибели эпителиальных клеток слизистой кишечника. Оказывает цитотоксическое, энтеротоксическое и нейротоксическое действие. С действием ШПТ связывают развитие тяжелых неврологических нарушений, судорог, гемолитико-уремического синдрома. Реализация цитотоксического действия ШПТ невозможна без прикрепления продуцирующих его бактерий к энтероцитам.

Имеются единичные данные о продукции сальмонеллами еще нескольких видов токсинов — уникальный гепатотоксин, цитолетальный «взрывной» токсин и др., природа которых еще не изучена.

Продукция энтеротоксинов влияет на выраженность и продолжительность основных клинических проявлений (диарея, лихорадка, рвота, боли в животе, эксикоз), остроту и тяжесть болезни. Отдельные штаммы сальмонелл способны продуцировать два вида энтеротоксина одновременно (ТЛТ + ШПТ, ТСТ + ТЛТ).

ПАТОГЕНЕЗ

Для того, чтобы назначить эффективное лечение и достичь положительного результата, необходимо понимание патологических процессов, происходящих в организме больного сальмонеллезной инфекцией.

Развитие инфекционного процесса зависит от механизма заражения, величины инфицирующей дозы и степени патогенности возбудителя, иммунной защиты организма. Для развития заболевания обычно достаточно 10^5 – 10^7 бактерий, но при заражении детей инфицирующая доза может быть во много раз меньше (несколько десятков микробных тел).

Сальмонеллы, попав через рот в организм, разрушаются в кислой среде верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в результате чего высвобождается большое количество эндотоксина, который всасывается в кровотоки. Всасывание эндотоксина в кровотоки (эндотоксинемия) знаменует собой начало клинических проявлений сальмонеллеза и определяет степень выраженности синдрома токсикоза.

Преодолев начальные отделы ЖКТ, сальмонеллы поступают в тонкую кишку, затем в толстую, где происходит дальнейшее развитие патологического процесса («энтеральная фаза»). Благодаря своим высоким инвазионным свойствам, сальмонеллы способны проникать в кровотоки уже через несколько минут после перорального или внутрикишечного заражения.

Под действием возбудителя сначала повреждаются микроворсинки и десмосомы, соединяющие отдельные эпителиальные клетки между собой. Затем бактериальные клетки, повреждая апикальную цитолемму, создают в ней инвагинацию. Эта инвагинация превращается в вакуоль (фагосому), захватывая с собой клеточные органеллы (митохондрии, рибосомы, эндоплазматические цистерны), и погружается в цитоплазму клетки. Продолжительность первой стадии фазы внедрения возбудителя составляет 12 часов от повреждения щеточной каемки до полного преодоления эпителиального барьера. В составе фагосомоподобных вакуолей сальмонеллы способны проникать внутрь эпителиоцитов, в собственную пластинку слизистой оболочки, в макрофаги. В собственном слое слизистой оболочки тонкой кишки идет интенсивное разрушение бактерий.

Выделение большого количества антигенных детерминант вызывает миграцию лейкоцитов и ведет к накоплению большого числа иммунокомпетентных клеток в собственном слое слизистой оболочки. В процессе бактериемии и фиксации микробов в клетках макрофагально-гистиоцитарной системы высвобождаются новые порции эндотоксина. Таким образом, эндотоксинемия при сальмонеллезе носит (перемежающийся) повторяющийся характер.

Кроме того, сальмонеллы выделяют вещества, которые препятствуют слиянию вакуоли (фагосомы) и лизосом, в результате чего нарушается процесс внутриклеточного пищеварения и имеет место незавершенный фагоцитоз (рисунок 1).

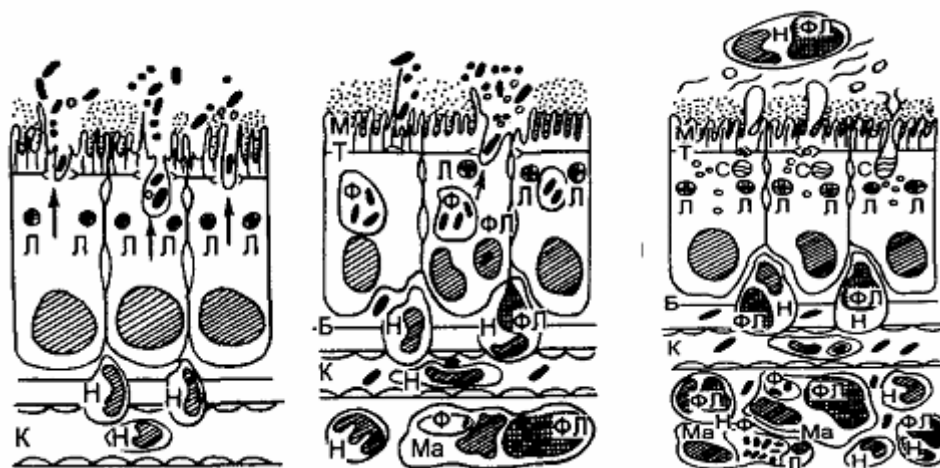


Рисунок 1 — Морфодинамика взаимодействия микробов с кишечным эпителием (схема по В. И. Покровскому, 1989)

Ф — фагосомоподобные и ФЛ — фаголизосомоподобные вакуоли; АФЛ — аутофаголизосомы; С — слизь; Ма — макрофаги; Н — нейтрофилы; Л — лизосомы; К — капилляры в собственной пластинке слизистой оболочке; Б — базальная мембрана.

Таким образом, колонизация эпителия как тонкой, так и толстой кишки, размножение сальмонелл в эпителиоцитах и в макрофагах приводят к истончению, фрагментации и отторжению микроворсинок, разрушению

энтероцитов, инфильтрации подслизистого слоя и развитию выраженного катарального и гранулематозного воспаления. Воспалительные изменения слизистой кишечника при сальмонеллезной инфекции являются основной причиной диарейного синдрома.

Дальнейшее развитие заболевания определяется количеством поступивших в организм сальмонелл. Так, инфекционный процесс может остановиться на этапе колонизации, а инвазия может ограничиться только *lamina propria* слизистой оболочки. Это имеет место в большинстве случаев и проявляется гастроинтестинальной формой сальмонеллеза. С другой стороны, инвазивность и способность сальмонелл сохранять активность внутри фагосом позволяют им преодолеть кишечный барьер. Развивается следующая фаза инфекционного процесса — выход микроорганизмов за пределы лимфоидной ткани, развитие бактериемии и формирование внекишечных очагов инфекции различной локализации (менингит, эндокардит, остеомиелит, перитонит и др.).

Внутриклеточное паразитирование сальмонелл в макрофагах и эпителиоцитах кишечника дает возможность возбудителю длительно персистировать в организме, вызывая обострения и рецидивы, а также способствует формированию длительного бактериовыделения и низкой эффективности антибиотикотерапии.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ САЛЬМОНЕЛЛЕЗОВ

Воспаление имеет характер катарального. Слизистая оболочка желудка и кишечника, особенно тонкого, отечна, полнокровна, с мелкими кровоизлияниями и небольшими поверхностными изъязвлениями. Изредка на ней имеются нежные пленчатые наложения. В случае особенно большой выраженности сосудистых расстройств воспаление может принять геморрагический характер. Серозная оболочка кишечника в участках с максимальными изменениями полнокровна, с мелкими кровоизлияниями и иногда нежными пленчатыми наложениями. Макроскопически эти органы расширены, иногда паралитически. В их просвете содержатся зеленоватые полужидкие массы с примесью слизи и резким гнилостным запахом. Лимфатический аппарат кишки гиперплазирован, однако в меньшей степени, чем при типичном брюшном тифе. Повреждения, вызываемые *Salmonella typhimurim* и *Salmonella enteritidis*, ограничиваются преимущественно слепой кишкой и проявляются в виде эрозий и воспалительной инфильтрацией в *lamina propria*. При септической форме возникают вторичные очаги (метастатические гнойники) в других органах, в том числе — в головном мозге и легких.

— Своеобразие ответной реакции детского организма на патологическое воздействие (токсикоз) связано с анатомо-физиологическими особенностями детей раннего возраста.

Описывая патофизиологические процессы, происходящие в организме ребенка при сальмонеллезной инфекции, также нужно отметить своеобразие ответной реакции детского организма на патологическое воздействие.

Токсикоз — это неспецифическая генерализованная ответная реакция организма на инфекционный агент и (или) его токсические субстанции (эндо-, экзотоксин и др.), в генезе которого основную роль играет самоповреждение организма вследствие быстрого перехода приспособительных реакций в патологические. В основе патогенеза токсикоза лежит триада симптомокомплексов:

- изменения терминального отдела сосудистого русла (микроциркуляции);
- обменные (водно-электролитные) нарушения, приводящие к эксикозу;
- расстройства функции ЦНС (менингоэнцефалитический синдром и др.).

Развитию токсикоза способствует состояние повышенной чувствительности детского организма к повреждающему агенту, неоднократное поступление эндотоксина в кровотоки из основного очага инфекции (перебегающая эндотоксинемия при сальмонеллезе), а также анатомо-физиологические особенности детей раннего возраста.

АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, ПРЕДРАСПОЛОГАЮЩИЕ К РАЗВИТИЮ ОСТРОГО ИНФЕКЦИОННОГО ТОКСИКОЗА

1. Низкая продукция *Ig A, E, G* и быстрое их потребление (повышенная ранимость ЖКТ), быстрая истощаемость интерферона и факторов неспецифического иммунитета, низкий фагоцитарный показатель и показатель завершенности фагоцитоза.

2. Малая дифференцировка коры головного мозга, относительное преобладание белого вещества мозга, неполная миелинизация стриарных путей и, как следствие этого, склонность к судорогам, диффузным общемозговым реакциям, быстрому развитию отека мозга; большая проницаемость гематоэнцефалического барьера.

3. Преобладание тонуса симпатической нервной системы (склонность к гипертермии, нарушению периферического кровотока).

4. Относительно большие, чем у взрослого, потребности в воде и электролитах (у детей в суточном обмене воды принимает участие $\frac{1}{2}$ объема внеклеточной жидкости; меньше абсолютное содержание калия в организме); меньшая концентрационная способность почек, низкая эффективность почечного аммониацидогенеза; дефицит буферных оснований крови. Как следствие выше перечисленного, дети склонны к быстрой потере калия, внутриклеточному отеку и возникновению метаболического ацидоза.

5. Ограничены компенсаторные возможности системы кровообращения, так как на фоне физиологической централизации ребенок не может дополнительно централизовать гемодинамику.

6. Относительно большая проницаемость легочных капилляров.

7. Низкая кислотность желудочного сока.

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время кишечные инфекции принято классифицировать по этиологическому фактору, подтвержденному на основании лабораторных методов диагностики.

В первые сутки заболевания при отсутствии данных лабораторного исследования, диагноз устанавливается на основании клинико-эпидемиологических данных, топической локализации патологического процесса (гастрит, энтерит, гастроэнтерит, колит и др.) и ведущего клинического синдрома, определяющего тяжесть заболевания (токсикоз с эксикозом, нейротоксикоз, инфекционно-токсический шок и др.). Далее, при определении возбудителя в ходе бактериологического исследования, уточняется этиология заболевания.

КЛАССИФИКАЦИЯ САЛЬМОНЕЛЛЕЗА

(В. Н. Тимченко, 2007)

По типу:

1. Типичные — желудочно-кишечные (гастроинтестинальная форма).
2. Атипичные:
 - тифоподобная;
 - септическая;
 - токсико-септическая (у новорожденных);
 - стертая;
 - бессимптомная (инаппарантная);
 - транзитное бактерионосительство.

По тяжести:

1. Легкая форма.
2. Среднетяжелая форма.
3. Тяжелая форма.

Критерии тяжести:

- выраженность синдрома интоксикации;
- выраженность синдрома эксикоза;
- выраженность местных изменений.

По течению:

А. По длительности:

1. Острое (до 1 месяца).
2. Затяжное (до 3 месяцев).
3. Хроническое (свыше 3 месяцев).

Б. По характеру:

1. Гладкое.
2. Негладкое:
 - с осложнениями;
 - с обострениями и рецидивами;
 - с наслоением вторичной инфекции;
 - с обострением хронических заболеваний.

Примеры диагноза:

1. Сальмонеллез (*S. Enteritidis*), гастроинтестинальная форма, острое течение, тяжелая форма. Эксикиоз II.
2. Сальмонеллез (*S. Enteritidis*), транзитное бактерионосительство.
3. Сальмонеллез (*S. Typhimurium*), токсико-септическая форма, острое течение. Токсико-эксикиоз II–III.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клинические проявления сальмонеллеза у детей раннего возраста зависят от пути попадания возбудителя (а, следовательно, и дозы возбудителя), вирулентных свойств сальмонеллы и состояния иммунной системы ребенка.

Так, у *новорожденных* при контактно-бытовом пути заражения сальмонеллез может протекать легко, с минимальными проявлениями: ребенок хуже сосет, у него медленнее восстанавливается масса тела, а частота стула составляет не более 4–6 раз в сутки. Такое течение болезни неосложненное с быстрым выздоровлением часто наблюдается у доношенных детей, находящихся на естественном вскармливании (молозиво, грудное молоко). У новорожденных с предполагаемым пищевым путем заражения развитие болезни бывает манифестным, сопровождается интоксикацией, срыгиваниями и рвотой, патологическим стулом, резким снижением массы тела, высокой лихорадкой. Наиболее тяжелое течение болезни наблюдается у недоношенных детей, имевших проявления стафилококковой инфекции (омфалит, конъюнктивит, пиодермия). В этом случае мы наблюдаем проявления микст-инфекции, которая протекает тяжело, с развитием осложнений. У таких детей заболевание развивается бурно, с явлениями бактериального шока, может привести к гибели на 2–4-й день от начала болезни или возникновению септической формы с развитием парентеральных очагов инфекции (пневмония, менингит, пиелонефрит и др.).

У детей *первого года жизни* начало заболевания, как правило, подострое или постепенное с максимальным развитием всех симптомов к 3–7 дню болезни. Характерно сочетание симптомов интоксикации (температура, вялость, бледность, цианоз носогубного треугольника, снижение аппетита, тахикардия) с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта (чаще **энтерита**). Температура фебрильная, может быть гипертермия с первого дня болезни, сохраняется в среднем в течение 4–6 суток. Рвота чаще однократная, но у трети больных носит упорный характер. Стул обильный, частый (до 15 раз в сутки с дальнейшим нарастанием частоты), жидкий, каловый, непереваренный с белыми комочками, небольшой примесью слизи, зеленого цвета, с резким кислым запахом. Живот умеренно вздут, при пальпации отмечается урчание по всему животу.

Гастроэнтероколит и энтероколит также встречаются у детей раннего возраста. При этих клинических формах заболевание начинается ост-

ро, патологические симптомы нарастают к 3–5 дню болезни. Дети вялые, сонливые, адинамичные, аппетит значительно снижен. Лихорадка достигает максимума к 3–5 суткам и держится в среднем 5–7 суток. Иногда лихорадка имеет длительный до 2–3 недель волнообразный характер, особенно при сальмонеллезе, обусловленном *S. Typhimurium*. Рвота появляется с первых дней и сохраняется весь острый период болезни, носит периодический характер, не частая, но упорная. Стул учащенный, обильный, каловый, нередко зловонный с большим количеством мутной слизи и зелени. Иногда видна примесь крови в стуле в виде прожилок (гемоколит). Цвет и консистенция испражнений напоминают «болотную тину» или «лягушачью икру». В редких случаях отмечаются симптомы дистального колита в виде спазмированной сигмовидной кишки, податливости ануса, тенезмов (или их эквивалентов — натуживание и покраснение лица, беспокойство перед дефекацией). Нормализация стула наступает медленно (к 7–10 суткам), часто отмечается длительное бактериовыделение.

Гепатолиенальный синдром — хотя и не ранний, но надежный дифференциально-диагностический признак, свойственный сальмонеллезу. Край печени при пальпации ровный, плотный, безболезненный. Спленомегалия иногда может достигать 5–6 см от края левой реберной дуги.

Нередко сальмонеллез у детей грудного возраста протекает как микст-инфекция в сочетании с другими патогенными и условно-патогенными микроорганизмами (шигеллы, протей, стафилококки, клебсиеллы и др.).

Микст-инфекция протекает более тяжело, с «затягиванием» (удлинением) острого периода. Так, при сочетании сальмонеллезной кишечной инфекции с шигеллезом и стафилококковой инфекцией усиливаются местные проявления с развитием выраженного колита и гемоколита. При сочетании с энтеропатогенным эшерихиозом усиливаются явления обезвоживания или утяжеляется токсикоз с эксикозом.

Опорно-диагностические признаки гастроинтестинальной формы сальмонеллеза:

- характерный эпиданамнез;
- длительная волнообразная лихорадка;
- частая, нередко упорная рвота;
- метеоризм;
- болезненность и урчание в правой подвздошной области;
- стул в виде «тины» или «лягушачьей икры»;
- гепатолиенальный синдром.

Септическая форма сальмонеллеза развивается вследствие генерализации процесса при желудочно-кишечных формах или же без предшествующего поражения ЖКТ. Заболевание начинается остро, с подъема температуры до фебрильных цифр, которая держится в течение 3–4 недель, с большими размахами в течение суток. Состояние ребенка тяжелое за счет

выраженного интоксикационного синдрома. Кожные покровы бледные, с сероватым колоритом, отмечается «мраморность», вследствие микроциркуляторных нарушений. Наблюдается тахикардия, тахипноэ. Пальпируется увеличенная печень и селезенка. Стул учащенный, с патологическими примесями. Появляются гнойные очаги в различных органах, проявляющиеся характерной клиникой (гнойный пиелонефрит, менингит, отит, миокардит и т. д.).

Клиническими синдромами, определяющими тяжесть течения сальмонеллезной инфекции у детей раннего возраста, является развитие нейротоксикоза, токсикоза с эксикозом, инфекционно-токсического шока, токсико-дистрофического состояния, гемолитико-уремического синдрома.

Поэтому, осматривая больного ребенка, прежде всего необходимо отметить наличие и степень выраженности клинических признаков инфекционного токсикоза:

— симптомов нейротоксикоза (гипертермия, возбуждение, рвота, головная боль, нарушение сна, судорожная готовность или судороги, потеря сознания, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы);

— симптомов водно-электролитного дефицита (падение веса, снижение тургора тканей, западение большого родничка и глазных яблок, сухость кожи и слизистых, снижение диуреза);

— признаков нарушения центральной и периферической гемодинамики (нарастание цианоза кожи и слизистых, их мраморность и бледность, снижение АД и диуреза, нарастание тахикардии, тахипноэ, падение температуры тела ниже нормы, развитие ДВС-синдрома);

— лейкоцитоз выше 15 тыс. со сдвигом формулы влево или лейкопения ниже 3 тыс.

Наличие признаков токсикоза у ребенка требует проведения неотложных мероприятий и дезинтоксикационной терапии.

ДИАГНОСТИКА

Этиологическая диагностика сальмонеллеза, как и любой ОКИ у детей, проводится в два этапа.

Первый этап — предварительная диагностика, проводимая врачом при первичном осмотре больного ребенка на основании клинико-эпидемиологических данных. Для предварительной диагностики необходимо учитывать этиологическую структуру ОКИ в данной местности, сезон года, предполагаемый источник заражения, характерные клинические признаки, локализацию патологического процесса.

Второй этап — окончательная диагностика, которая основывается на данных клинико-лабораторных исследований: динамике развития заболевания, выделения возбудителя или его антигенов из разных биологических субстратов организма, обнаружения специфических антител в крови.

В первые часы – сутки заболевания в гемограмме больных детей возможно наблюдать гранулоцитопению, вследствие маргинального (пристеночного) лейкостаза, вызванного действием эндотоксина, цитокинов и других биологически активных веществ, которые изменяют свойства эндотелия. В последующем, учитывая действие эндотоксина на миелоцитарный росток кроветворения (прямая активация), в гемограмме наблюдается лейкоцитоз, тромбоцитоз. Однако при повторяющихся эндотоксиновых атаках (что характерно для сальмонеллезной инфекции) наступает истощение резервов миелопоэза и вновь развивается лейкопения.

В копрограмме при сальмонеллезах не имеется специфических особенностей, а характер изменений зависит от локализации инфекционного процесса и степени выраженности нарушения процессов пищеварения. При вовлечении слизистой толстой кишки в воспалительный процесс появляются форменные элементы крови (лейкоциты и эритроциты), а при функциональных нарушениях пищеварения обнаруживается много непереваренного нейтрального жира, крахмала, мышечных волокон.

Решающими в установлении диагноза являются результаты бактериологического и серологического исследований.

Бактериологический метод — выделение сальмонелл из испражнений, мочи, рвотных масс, промывных вод желудка, спинномозговой жидкости, а также крови и содержимого внекишечных очагов (при подозрении на генерализацию) — основной метод лабораторной диагностики, позволяющий получить результат лишь на 6–7-й день от момента посева. Бактериологическое исследование следует проводить в возможно более ранние сроки болезни, до начала этиотропной терапии. Материал засевают на питательные среды обогащения – селенитовая, тетратионатный бульон Мюллера, среда Раппапорта и др. Посевы крови проводятся на среды с желчью или селенитовый бульон на протяжении всего лихорадочного периода. Целесообразно проводить бактериологическое исследование остатков пищи, молочной смеси, а также обследовать лиц, осуществляющих уход за ребенком. При подозрении госпитальной инфекции рекомендуется определять антибиотикограмму для выявления полирезистентности штамма. Процент положительных результатов при бактериологическом исследовании колеблется от 40 до 80 %.

Серологические методы направлены на обнаружение как специфических антител в крови, так и антител в биоматериале и имеют не меньшую диагностическую ценность. При их комплексном применении процент лабораторного подтверждения сальмонеллеза повышается в 1,5–2 раза. При проведении таких исследований кровь следует брать повторно на 1-й и 2-3-й неделе болезни, так как в связи с частым получением антигенов сальмонелл с пищей, водой и у здоровых детей можно обнаружить в крови антитела. Подтверждением диагноза является увеличение титров антител в 4 и более раза.

Присутствие специфических (суммарных *Ig M* и *Ig G*) антител в крови больного и их титр определяют с помощью РПГА (реакция прямой гемагглютинации) с эритроцитарными диагностикумами.

При однократном серологическом (РПГА) обследовании диагностическими для суммарных антител являются титры: 1:80 и выше у детей в возрасте до 6 месяцев, 1:160 и выше — 6–12 месяцев, 1:320 и выше у детей старше года. Антитела в диагностических титрах появляются раньше у больных с выраженным поражением толстой кишки и позднее — у детей с симптомами гастроэнтерита и при отягощенном преморбидном фоне. При проведении таких исследований кровь следует брать повторно на 1-й и 2–3-й неделе болезни. Подтверждением диагноза является рост титров антител 4 и более раз.

Для обнаружения сальмонеллезного О-антигена в крови и в моче используют О-АГА (агрегат-гемагглютинация) и латекс — агглютинация — экспресс-методы, позволяющие выявить свободный специфический антиген в крови и моче, в том числе, и у детей раннего возраста в ранние сроки болезни. Диагностическими считаются титры 1:40 и выше.

Длительное обнаружение антигенов в крови, особенно в неснижающихся титрах, прогностически неблагоприятно: выздоровление затягивается, наблюдаются рецидивы заболевания.

Окончательный диагноз сальмонеллеза в спорадических случаях выставляется только при бактериологическом или серологическом его подтверждении, а при вспышках заболевания с установленной этиологией — на основании клинико-эпидемиологических данных.

ЛЕЧЕНИЕ

От своевременности и адекватности лечения сальмонеллеза зависит длительность заболевания и его исход.

Показанием к госпитализации при сальмонеллезе являются:

- 1) тяжелые формы заболевания у детей любого возраста;
- 2) новорожденные и дети первого года жизни;
- 3) дети, ослабленные сопутствующей патологией;
- 4) дети из закрытых детских учреждений, общежитий, коммунальных квартир и др.

Комплексное лечение сальмонеллеза включает в себя лечебное питание, этиотропную терапию, патогенетическое и симптоматическое лечение.

Сложность патогенетических механизмов при сальмонеллезе, многообразие клинических форм болезни диктуют необходимость индивидуального подхода к лечению. На каждом этапе лечения необходимо назначать минимум необходимых для данного больного препаратов, полипрагмазия недопустима. Терапевтическая тактика при острых кишечных инфекциях у детей нуждается в постоянной коррекции в зависимости от особенностей течения заболевания у каждого ребенка.

Лечебное питание. Рациональное лечебное питание — основа терапии острой кишечной инфекции. Обязательным условием является пра-

вильная организация режима питания и постоянная коррекция диетотерапии в динамике заболевания. Так, водно-чайные паузы и голодные диеты не показаны, так как доказано, что даже при тяжелых формах ОКИ пищеварительная функция большей части кишечника сохранена, а голодные диеты значительно ослабляют защитные функции организма и замедляют процессы репарации кишечника.

У детей раннего возраста в период разгара заболевания рекомендуется уменьшить объем пищи в первый день лечения на 30–50 % и увеличить кратность кормлений до 6–8 раз в сутки. Недостающий объем пищи восполняется жидкостью. В течение 3–4 дней должен быть восстановлен нормальный объем питания.

Оптимальным питанием для детей раннего возраста в этот период является нативное грудное молоко, которое является не только наиболее полноценным питанием, незаменимым по составу белков, жиров, углеводов, витаминов и микроэлементов, но и содержит целый ряд биологически активных защитных веществ. Грудное молоко — источник иммуноглобулинов, в том числе и противосальмонеллезных. Кроме того, секреторный иммуноглобулин А, который оказывает неспецифическое противомикробное действие на протяжении всего желудочно-кишечного тракта ребенка, составляет 90 % от общего количества всех иммуноглобулинов грудного молока. Лизоцим, С3 и С4 фракции комплемента, представляют факторы неспецифической защиты, поступающие ребенку с грудным молоком. Они, взаимодействуя с клеточной мембраной энтероцитов, препятствуют адгезии, а следовательно, и инвазии сальмонелл в слизистую кишечника. Содержащийся в грудном молоке лактоферрин активирует фагоцитоз, что способствует элиминации возбудителя из организма.

Детям первых месяцев жизни, находящимся на искусственном вскармливании, предпочтительно назначать низколактозные, гидролизованные, безмолочные адаптированные смеси (Беллакт низколактозный, НАН безлактозный, Нутрилон безлактозный, Хумана ЛП и др.). У детей старше 6 месяцев смеси сочетают с овощными блюдами (в виде пюре или супа-пюре), 5–10 % рисовой или гречневой кашей на воде. У больных детей с исходной или развившейся в ходе инфекции гипотрофией диетотерапия должна проводиться под контролем постоянного расчета калоража и содержания основных ингредиентов пищи (белка, жиров и углеводов). Этим детям в сутки рекомендуется: белка — 2,2 г/кг; жира — 6 г/кг; углеводов — 13 г/кг. Для коррекции питания в этом случае используются специальные смеси (Энфалак и др.).

В острый период заболевания при сальмонеллезе отмечается снижение секреции панкреатической липазы. Такое состояние клинически проявляется повышением количества нейтрального жира и свободных жирных кислот, общих липидов, триглицеридов и фосфолипидов в кале и снижением их в крови. Для коррекции этого состояния детям раннего возраста ре-

комендован прием специальных смесей, содержащих легкоусвояемые средне-цепочечные триглицериды (СЦТ) (Альфаре, Хумана ЛП+СЦТ, Прегестимил, Нутрилон Пепти ТСЦ и др.), которые не требуют эмульгирования желчью и расщепляются без участия панкреатической липазы. Детям старше 6 месяцев ограничивают прием животного (сливочного) масла, свежей выпечки, сырых фруктов и концентрированных фруктовых соков. Разрешается употребление печеных яблок.

Для профилактики синдрома вторичной мальабсорбции на время периода репарации слизистой кишечника, который составляет в среднем 2–3 недели, сохраняется низколактозная гипоаллергенная диета. Блюда прикорма (каши, овощные пюре) готовят на низко- или безлактозном продукте. Кроме того, детям второго полугодия из рациона исключаются продукты, усиливающие брожение и перистальтику кишечника (черный хлеб, сырые овощи, кислые фрукты и ягоды), а также продукты, часто вызывающие аллергические реакции (рыба, апельсин, клубника и др.). После купирования симптомов вторичной мальабсорбции рацион ребенка постепенно расширяют в соответствии с возрастом и характером вскармливания до болезни, вводят молочные продукты.

Назначение овощных и фруктовых отваров (отвар из сухофруктов (яблок), шиповника, моркови) в качестве питья способствует более быстрой дезинтоксикации, так как содержащиеся в них клетчатка и пектиновые основания адсорбируют токсины и выводят их из организма с каловыми массами. Кроме того, пектин, являясь природным сорбентом, создает в кишечнике благоприятные условия для всасывания и усвоения питательных веществ. В кислой среде от пектина отщепляется ионизированный кальций, который ингибирует аденилатциклазную систему, снижает концентрацию цАМФ и уменьшает секреторную диарею. Следует помнить, что в овощных и фруктовых отварах содержится много органических кислот, обладающих бактерицидным действием, а также солей калия и сахаров: глюкоза, фруктоза, сахароза. Однако при резком снижении диуреза и клинико-лабораторных данных гиперкалиемии назначения овощных отваров следует избегать.

ЭТИОТРОПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Показанием к назначению антибактериальной терапии при острых кишечных инфекциях у детей являются:

1. Острый период при инвазивных острых кишечных инфекциях у детей до 2 лет.
2. Легкие формы острых кишечных инфекций у детей первого года жизни с отягощенным преморбидным фоном.
3. Генерализованные формы и септическое течение болезни.

При лечении локализованных форм предпочтительно использовать пероральные формы препаратов, при риске развития генерализованных

форм — парентеральное введение препаратов. Наибольший эффект от антибактериальной терапии отмечается при возможно более раннем назначении препарата. Длительность курса терапии также зависит от этиологии и формы болезни: при генерализованных формах курс антибактериальной терапии должен быть не менее 7 и не более 10 дней. При отсутствии эффекта от проводимой этиотропной терапии в течение 2 суток от начала лечения производится смена антибактериальных препаратов, причем для последующей терапии подбирают препараты из другой группы или с учетом чувствительности выделенной сальмонеллы к антибиотикам.

При выборе антибактериального препарата необходимо руководствоваться спектром его действия, отсутствием индивидуальной непереносимости (аллергических реакций) и лекарственной устойчивостью сальмонелл в данном регионе. Все антибиотики и химиопрепараты для эмпирической терапии ОКИ у детей условно разделены на 3 группы.

Препараты I ряда («стартовые») назначаются обычно эмпирически в первые сутки заболевания чаще в амбулаторных условиях, реже — при поступлении больного в стационар в первые часы болезни. К ним относится нифуроксазид.

Препараты II ряда (альтернативные) назначаются обычно в стационаре:

а) при неэффективности препаратов I ряда;

б) при среднетяжелых и тяжелых формах болезни, а также в случаях поступления в поздние сроки — в качестве «стартовых», поскольку в эту фазу «инвазивных» ОКИ возбудитель уже проникает за пределы просвета кишки. К ним относятся аминогликозиды второго поколения, цефалоспорины 2–3 поколения.

Препараты III ряда («резерва») рекомендуются применять только в стационарных условиях (преимущественно в отделениях реанимации и интенсивной терапии):

а) при тяжелых и генерализованных формах ОКИ детям группы риска — как «стартовые»;

б) при среднетяжелых и тяжелых формах болезни — в случае неэффективности препаратов II ряда;

в) при сочетании ОКИ с бактериальными осложнениями, ОРВИ.

В качестве препаратов «резерва» используются обычно антибиотики широкого спектра антибактериального действия с высокой биодоступностью, проникающие в ткани, оказывающие бактерицидное действие на внутриклеточно расположенные микроорганизмы.

К применению рекомендованы:

— для лечения локализованных форм, при легкой и средней степени тяжести: **нифуроксазид** в течение 5 дней внутрь, детям от 2-х до 6-ти мес. — 2,5–5 мл (110–220 мг) 2 раза/сут; **нитроксалин** внутрь 200 мг/кг/сут в четыре приема, 5–7 суток; **амикацин** внутрь 20–30 мг/кг в 3 приема, 3–5 суток, или 10 мг/кг в/м, в/в в 2–3 введения, 3–5 суток;

— при тяжелом течении используют **цефотаксим** 50 мг/кг/сут 2 раза/сут в/м или в/в в течение 7–10 дней, **цефтибутен** внутрь 9 мг/кг/сут в 1–2 приема в течение 3–5 суток, **амоксициллин/клавуланат** в/в медленно 100 мг/кг/сут в 2–3 введения, затем (на 2-е сут) внутрь 30–50 мг/кг/сут в 3 приема, 5 суток;

— препаратами резерва для лечения тяжелых и генерализованных форм являются **меропенем** 20 мг/кг 3 раза/сут в/в, **нетилмицин** в/в или в/м 2,5–3 мг каждые 8 часов, 5–7 суток, **цефтазидим** в/в или в/м 25–60 мг/кг/сут в 2 введения, **цефтриаксон** в/м 20–50 мг/кг/сут в 1–2 введения, 3 суток.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Патогенетическая терапия при сальмонеллезе, как и при других острых кишечных инфекциях, направлена на уменьшение степени выраженности эндотоксиновой агрессии и снижения вероятности развития эндотоксинового шока, а также устранение дегидратации. Регидратационная терапия необходима для восполнения имеющегося дефицита воды и электролитов, прежде всего, в экстрацеллюлярном пространстве, восполнения объема циркулирующей крови (ОЦК), улучшения деятельности сердечно-сосудистой системы, а также функционального состояния почек.

В настоящее время существуют два основных способа регидратации: оральный и парентеральный.

Пероральная регидратация проводится с первых часов заболевания путем введения внутрь глюкозо-солевого раствора, предложенного экспертами, данные ВОЗ. Раствор (состав) применяется в виде ряда препаратов, имеющих разные официальные названия (гастролит, регидрон, оралит, цитроглюкосолан, глюкосолан, и др.). Эти растворы содержат, кроме глюкозы, соли натрия и калия в соотношениях, адекватным таковым при потере жидкости с рвотой и диареей. Глюкоза в ОРС способствует переходу натрия и калия в энтероциты, восстановлению нарушенного водно-солевого баланса и нормализации обменных процессов. Добавление в ОРС рисовой муки из расчета 50 г/л солевого раствора эффективно уменьшает объем патологического стула (рисолит). Следует обратить внимание на то, что осмолярность оральных регидратационных растворов, применяемых в детской практике, не должна превышать 245 мОсм.

Первичная регидратация направлена на коррекцию водно-солевого дефицита, имеющегося в момент начала лечения. Ее проводят в первые часы поступления больного в стационар: при легкой степени обезвоживания — в первые 4 ч, при средней — 6 ч.

В таблице 1 приведены ориентировочные объемы жидкости для первичного этапа регидратации детей в зависимости от их массы тела.

Грудным детям раствор ОРС следует давать пить небольшими порциями по 2–3 чайные ложки через каждые 3–5 мин, но не более 100 мл в течение каждых 30 мин регидратации.

Таблица 1 — Ориентировочные объемы жидкости для пероральной регидратации у детей раннего возраста (Н. В. Воротынцева)

Масса тела, кг	Количество раствора, необходимого на первые 6 часов при эксикозе, мл	
	1-й степени	2-й степени
5	250	400
10	500	800
15	750	1200

Поддерживающая регидратация направлена на возмещение продолжающихся потерь воды и солей. Ее проводят в течение всего последующего периода болезни до прекращения дегидратационного синдрома.

Поддерживающая регидратация направлена на возмещение продолжающихся потерь воды и солей. Ее проводят в течение всего последующего периода болезни до прекращения дегидратационного синдрома.

Показания для проведения инфузионной терапии.

1. Эксикоз II Б степени (8–10 % и более).
2. При наличии у ребенка признаков гиповолемического шока.
3. При развитии инфекционно-токсического шока.
4. Сочетание эксикоза любой степени с тяжелой интоксикацией.
5. Олигурия, анурия, не исчезающие на фоне оральной регидратации.
6. Неукротимая рвота, не исчезающая после промывания желудка.
7. Нарастание объема стула в течение 2-х дней от начала оральной регидратации.
8. Неэффективность (симптомы обезвоживания сохраняются или даже нарастают) оральной регидратации в течение 4–6 часов.

В качестве основного инфузионного раствора используют 5–10 % раствор глюкозы, физиологический раствор. Объем инфузионной терапии зависит от степени эксикоза и объема текущих патологических потерь. Коррекция объемов инфузионной терапии и электролитных растворов проводится в течение суток в ходе динамического наблюдения больного ребенка. Контроль за проведением парентеральной регидратационной терапии проводится взвешиванием больного (оптимальная прибавка веса к концу первых суток составляет 3–6 % от исходной массы), оценкой гемодинамики (величина гематокрита, состояние диуреза).

Энтеросорбенты эффективны в ранние сроки заболевания (энтеральная фаза). Проявляя свое действие в просвете кишечника, они оказывают saniрующей и детоксикационный эффект, снижают иммуносупрессивное действие микробов, вирусов и токсинов, оказывают противоаллергическое действие.

Наиболее оптимальным препаратом в лечении легких и среднетяжелых форм водянистых диарей у детей раннего является *смекта*, обладающая разносторонним механизмом действия: высокой сорбирующей спо-

собностью; возможностью фиксировать на себе и выводить патогенные микроорганизмы и ротавирусы, их токсины и метаболиты, а также желчные кислоты, кишечные газы, непереваренные углеводы; проникать в слизистый слой кишечника и увеличивать образование защитного желеобразного слоя, улучшать его качество. Ее можно использовать не только в острой фазе инфекционных диарей, но и при постинфекционных кишечных дисфункциях.

Курс лечения энтеросорбентами составляет не более 5–7 дней. Критерием отмены препарата является стойкая нормализация стула или его задержка в течение 2 суток.

Заместительную ферментотерапию следует проводить после ликвидации клинических симптомов, угрожающих жизни больного, в период репарации и продолжать ее курсом 5–7 дней в период расширения диеты. Ферментные препараты показаны при наличии в стуле большого количества зелени и непереваренных комочков пищи, стеаторее, метеоризме. Ферментным препаратом «стартовой» терапии является *панкреатин* или его аналоги с низкой активностью панкреатических ферментов. Противопоказаны ферментные препараты с компонентами бычьей желчи (фестал, дигестал и др.), которые стимулируют моторику кишечника, оказывают повреждающее действие на слизистую, а при микробной деконъюгации способствуют активации цАМФ и усилению секреторного компонента диареи.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

Эффективным следует считать лечение, когда в первые 2–3 суток имеет место стабилизация состояния больного ребенка или положительная динамика в течение токсического и местного (диарейного) синдромов. Критериями клинического выздоровления являются:

- полное восстановление сна, аппетита, поведения ребенка;
- существенная прибавка массы тела.

Основанием для отмены антибиотиков является купирование токсического и диарейного синдромов, нормализация температуры тела, гемограммы, копрограммы. Через 1–2 дня после отмены этиотропной терапии необходимо взять контрольный мазок или посев нативного кала. Неустойчивый характер стула не является основанием для пролонгирования курса антибактериальной терапии, т.к. в большинстве случаев он связан с прогрессированием дисбактериоза как результат побочного действия антибактериальных препаратов на микробиоценоз кишечника. В таких случаях по окончании курса антибактериальной терапии показано назначение пробиотиков (бифидумбактерин).

При повторном выделении возбудителя и отсутствии клинических проявлений болезни лечение антибиотиками или химиопрепаратами не показано, в таких случаях проводят специфическую терапию противосальмо-

неллезным бактериофагом. Бактериофаг сальмонеллезный детям до 6 мес рекомендован в дозе 10 мл внутрь 2–3 раза в сутки + ректально 20 мл (в клизме) 1 раз в сутки. Сальмонеллезный бактериофан обладает выраженным saniрующим эффектом, не оказывает отрицательного влияния на индигенную микрофлору кишечника.

Выраженный saniрующий эффект при носительстве сальмонелл оказывает иммуноглобулин человека нормальный в комбинации с пробиотиками. Иммуноглобулин человека нормальный (*Ig G* (50 %) + *Ig M* (25 %) + *Ig A* (25 %)) содержит полный набор иммуноглобулинов и высокий титр специфических антител против шигелл, эшерихий, ротавирусов и сальмонелл. Клиническая и saniрующая эффективность иммуноглобулина повышается при использовании его в первые 1–2 сут от начала заболевания.

При упорном и длительном бактериовыделении, что связано главным образом с недостаточностью местного (кишечного) иммунитета, в комплекс лечебных мероприятий необходимо включать лекарственные средства иммуномодулирующего действия.

ПРОГНОЗ

Прогноз в большинстве случаев благоприятный, нередко после острого периода заболевания формируется длительное бактериовыделение. При тяжелых и септических формах у детей раннего возраста возможен летальный исход.

ПРОФИЛАКТИКА

Противоэпидемические мероприятия по предупреждению распространения сальмонеллеза среди детей раннего возраста практически не отличаются от таковых при других острых кишечных инфекциях. Меры профилактики сальмонеллеза у детей раннего возраста направлены на источник и пути передачи инфекции. Решающее значение имеет выявление и изоляция источника инфекции (бактериовыделителя) среди лиц, осуществляющих уход за ребенком (включая медицинский персонал родильных домов, детских отделений), а также соблюдение принципов рационального вскармливания и ухода за ребенком.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Воротынцева, Н. В.* Острые кишечные инфекции у детей: монография / Н. И. Воротынцева, Л. В. Мазанкова. — М.: Медицина, 2001. — 482 с.
2. *Гавришева, Н. А.* Инфекционный процесс: клинические и патофизиологические аспекты: учеб. пособие / Н. А. Гавришева, Т. В. Антонова. — СПб: ЭЛБИ-СПб, 2006. — 276 с.
3. *Детские инфекции: учеб.-метод. пособие / Е. Л. Красавцев [и др.].* — Гомель: УО «Гомельский государственный медицинский университет», 2008. — 150 с.
4. *Кудин, А. П.* Неотложные состояния у детей с острыми кишечными инфекциями: метод. рекомендации / А. П. Кудин, А. А. Астапов, Г. М. Лагир. — Мн.: БГМУ, 2004. — 32 с.
5. *Курек, В. В.* Руководство по неотложным состояниям у детей / В. В. Курек, А. Е. Кулагин. — М.: Медлит, 2008. — 646 с.
6. *Лавринович, Д. Н.* Клинико-морфологические особенности внутрибольничного сальмонеллеза, методы терапии и профилактики: автореф.т дис. ... канд. мед. наук / Д. Н. Лавринович. — Витебск, 2008. — 17 с.
7. *Мазанкова, Л. Н.* Особенности диагностики и лечения секреторных диарей у детей раннего возраста: метод. рекомендации для врачей / Л. Н. Мазанкова. — М., 1997.
8. *Нисевич, Н. И.* Инфекционные болезни у детей: учеб. для студ. мед. вузов / Н. И. Нисевич, В. Ф. Учайкин. — М., 1990.
9. *Павлович, С. А.* Микробиология с вирусологией и иммунологией: учеб. пособие / С. А. Павлович. — Мн.: Выш. шк., 2005.
10. *Самаль, Т. Н.* Синдром мальабсорбции у детей раннего возраста: учеб.-метод. пособие / Т. Н. Самаль, С. Е. Украинцев. — Мн.: БГМУ, 2003. — 15 с.
11. *Страчунский, Л. С.* Практическое руководство по антиинфекционной терапии / Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — 464 с.
12. *Тапальский, Д. В.* Микробиологические, молекулярно-генетические и клинико-эпидемиологические особенности сальмонеллезов у детей раннего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д. В. Тапальский. — Мн., 2006.
13. *Тимченко, В. Н.* Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов / под ред. проф. В. Н. Тимченко. — СПб.: СпецЛит, 2006. — 498 с.
14. *Тимченко, В. Н.* Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей педиатров / В. Н. Тимченко, В. В. Леванович, И. Б. Михайлов. — СПб: «ЭЛБИ-СПБ», 2007. — 384 с.
15. *Учайкин, В. Ф.* Инфекционные токсикозы у детей: практ. рук-во / В. П. Молочный. — М., 2002.
16. *Учайкин, В. Ф.* Неотложные состояния в педиатрии: практ. рук-во / В. Ф. Учайкин, В. П. Молочный. — М., 2002.
17. *Учайкин, В. Ф.* Острые кишечные инфекции у детей: учеб.-метод. пособие / под ред. проф. В. Ф. Учайкина. — М.: ГОУ ВПО РГМУ, 2005. — 116 с.
18. *Шевченко, В. П.* Принципы коррекции обезвоживания при инфекционных диареях: пособ. для практических врачей / В. П. Шевченко. — Мн.: БелМАПО, 2002. — 12 с.

Учебное издание

Калачева Ольга Владимировна

**САЛЬМОНЕЛЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ
РАННЕГО ВОЗРАСТА**

Учебно-методическое пособие
по инфекционным болезням для студентов медицинских вузов
лечебного, медико-диагностического факультетов по специальностям
«Лечебное дело», «Медико-профилактическое дело»

Редактор Т. Ф. Рулинская
Компьютерная верстка Ж. И. Цырыкова

Подписано в печать 08. 04. 2009
Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 65 г/м². Гарнитура «Таймс»
Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,8. Тираж 300 экз. Заказ № 75

Издатель и полиграфическое исполнение
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5
ЛИ № 02330/0133072 от 30. 04. 2004