

УДК 616.99-053.2-085

## ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ САЛЬМОНЕЛЛЕЗА У ДЕТЕЙ С ОЦЕНКОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ КЛИНИЧЕСКОГО ШТАММА *S. TYPHIMURIUM*

Бегайдарова Р.Х., Абилкасимов З.Е.

*Карагандинский государственный медицинский университет,  
Караганда, e-mail: r.h.begaidarova@mail.ru*

В работе проводилось исследование больных детей с сальмонеллезом *typhimurium* в возрасте от 1 месяца до 3 лет. В ходе исследования получена оценка эффективности этиотропного лечения сальмонеллеза у детей с определением антибиотикочувствительности клинического штамма *S. typhimurium*. Определена корреляционная связь между результатами математического моделирования оценки эффективности антибактериальной терапии сальмонеллезов у детей и клиническими симптомами. Обоснована и доказана позитивная клиническая динамика основных патологических синдромов: гипертермии, интоксикации, рвоты, пареза кишечника, диареи при лечении тяжелых форм сальмонеллеза *typhimurium* меропенемом.

**Ключевые слова:** этиотропная терапия, сальмонеллез, антибиотикочувствительность, *S. typhimurium*

## ETIOTROPIC TREATMENT OF THE SALMONELLOSIS AT CHILDREN WITH EVALUATION OF THE SENSITIVITY TO ANTIBACTERIAL AGENTS OF CLINICAL STRAINS OF *S. TYPHIMURIUM*

Begajdarova R.H., Abilkasimov Z.E.

*Karaganda State Medical University, Karaganda, e-mail: r.h.begaidarova@mail.ru*

It was conducted research of sick children with a salmonellosis typhimurium at the age from 1 month till 3 years. The study evaluated the efficiency of etiotropic treatment of salmonellosis at children with the definition of antibiotic susceptibility of clinical strains of *S. typhimurium*. Correlation is defined between the results of mathematical modeling of evaluating the effectiveness of antibacterial therapy of salmonellosis at children and clinical symptoms. It was proved positive clinical dynamics of the basic pathological syndromes: hyperthermia, intoxication, vomiting, intestinal paresis, diarrhea in the treatment by meropenem of severe forms of salmonella typhimurium.

**Keywords:** causal treatment, salmonella, antibiotic susceptibility, *S. typhimurium*

Широкое распространение штаммов сальмонелл, характеризующихся множественной устойчивостью к антимикробным препаратам, в последние годы является одной из основных причин существенного снижения эффективности этиотропной терапии, и, как следствие, повышение расходов на лечение, увеличения койко-дней [1]. В этой связи изучение чувствительности к антимикробным препаратам и расшифровка механизмов устойчивости является ключевым моментом в поиске адекватной этиотропной терапии сальмонеллеза. В то же время необходимо учитывать, что род *Salmonella* является достаточно неоднородным как с позиций оценки биологических свойств, так и при оценке вероятных механизмов устойчивости к антимикробным препаратам [2, 3]. Данная ситуация требует отдельного рассмотрения чувствительности к антимикробным препаратам основных этиологически значимых групп возбудителей сальмонеллез у детей.

Учитывая множественную устойчивость штаммов сальмонелл к антимикробным препаратам была проведена сравнительная оценка чувствительности к антибактериальным препаратам клиниче-

ского штамма *S. typhimurium*, выделенных от больных детей [4, 5].

Все вышеизложенное и послужило необходимостью для формирования цели исследования.

**Цель исследования** – оценка клинической эффективности антибиотикотерапии с определением чувствительности к антимикробным препаратам клинического штамма *S. typhimurium*, выделенного у обследуемых детей.

### Материалы и методы исследования

Под клиническим наблюдением находился 61 больной в возрасте от 1 месяца до 3 лет, находившихся на стационарном лечении в профильном кишечном отделении, а также в отделении реанимации и интенсивной терапии Областной инфекционной больницы (ОИБ) по поводу сальмонеллеза *typhimurium*.

Верификацию диагноза «сальмонеллез» осуществляли бактериологическим методом. Клиническое обследование больных проводилось по общепринятой методике с заполнением специально разработанной карты, которая включала в себя данные тщательно собранного анамнеза, объективного обследования больных и лабораторных методов. На основании клинико-эпидемиологических, микробиологических исследований у 61 больного диагностирован сальмонеллез *typhimurium*.

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования чувствительности штаммов *S.typhimurium*, выделенных от детей, к бета-лактамам выявили картину широкого распространения устойчивых штаммов сальмонелл (рис. 1). Анализ механизмов устойчивости выявил доминирование штаммов, являющихся гиперпродуцентами бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС). Доля БЛРС-продуцирующих штаммов составила  $91,2 \pm 3,68\%$ . Оставшиеся штаммы характеризовались продукцией бета-лактамаз класса С и другими типами бета-лактамаз. Преобладание БЛРС-продуцирующих штаммов обеспечивало устойчивость к большинству пре-

паратов группы аминопенициллинов (в том числе ингибиторозащищенных), а также цефалоспорином I–IV поколений. Минимальный процент штаммов, устойчивых к цефалоспорином, наблюдался к цефтазидиму – доля резистентных изолятов составила  $42,9 \pm 3,68\%$ , в то же время у цефтазидима отмечался наибольший процент умеренно-устойчивых штаммов:  $45,7\%$  ( $88,6\%$  нечувствительных штаммов). Устойчивость к цефотаксиму и цефепиму наблюдалась соответственно в  $91,4$  и  $91,2\%$  случаев. Во всех примерах устойчивости к цефалоспорином наблюдались предельно высокие уровни МПК. Так, средние значения МПК составили для цефотаксима  $250,83$  мкг/мл, цефтриаксона –  $354,69$  мкг/мл, цефепима  $62,75$  мкг/мл.

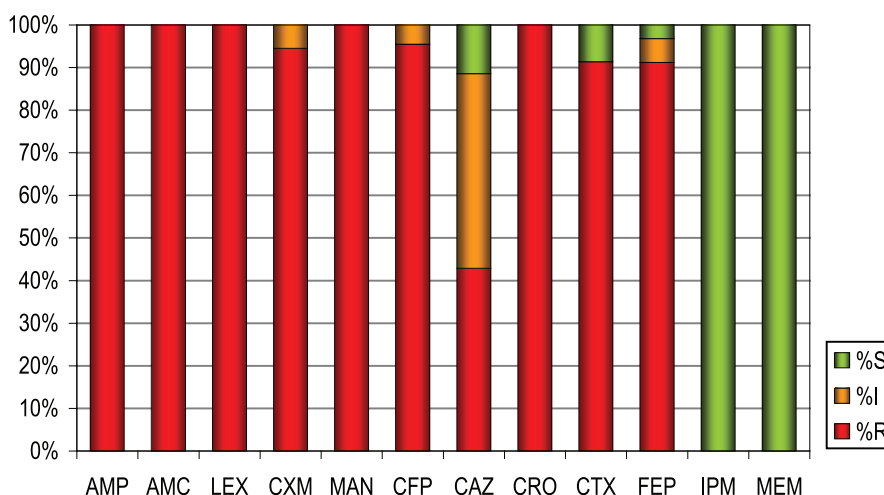


Рис. 1. Чувствительность к бета-лактамам антибиотикам штаммов *S. typhimurium*, выделенных от детей:

AMP – ампициллин, AMC – амоксициллин/клавуланат, LEX – цефалексин, CXM – цефуроксим, MAN – цефомандол, CFP – цефоперазон, CAZ – цефтазидим, CRO – цефтриаксон, CTX – цефотаксим, FEP – цефепим, IMP – имипенем, MEM – меропенем; %R – доля устойчивых штаммов, %I – доля умеренно-устойчивых штаммов, %S – доля чувствительных штаммов

Чувствительность *S. typhimurium* к антибиотикам группы аминогликозидов характеризовалась следующими данными. Минимальная устойчивость наблюдалась к амикацину (доля чувствительных штаммов составила  $82,9 \pm 3,38\%$ ) и к нетилмицину (доля чувствительных штаммов составила  $85,7 \pm 3,38\%$ ).

Устойчивость к амикацину во всех случаях была связана с нарушением проницаемости клеточной стенки сальмонелл и сопровождалась отсутствием чувствительности ко всей группе аминогликозидов (рис. 2).

Чувствительность к фторированным хинолонам была достаточно высокой (рис. 2) и составила для цiproфлоксацина  $90,9 \pm 3,38\%$ , для офлоксацина –

$82,4 \pm 3,38\%$ , для норфлоксацина –  $84,8 \pm 3,38\%$ . Вариации внутри группы фторированных хинолонов наблюдались в рамках дозозависимых механизмов устойчивости и не несли принципиального характера. Средние значения МПК для цiproфлоксацина составили  $1,22$  мкг/мл, при диапазоне МПК  $0,2$ – $256$  мкг/мл. Случаи устойчивости к препаратам группы фторированных хинолонов были связаны с изменением структуры ДНК-гиразы и IV-топоизомеразы, что проявлялось формированием резистентности ко всем препаратам этой группы.

Обращает на себя внимание высокая встречаемость устойчивости к налидиксовой кислоте (доля нечувствительных штам-

мов составила  $88,6 \pm 3,38\%$ ), что можно расценивать как ранний предиктор формирующейся устойчивости к фторированным

хинолонам и делает более актуальной проблему необходимости рационального использования препаратов данной группы.

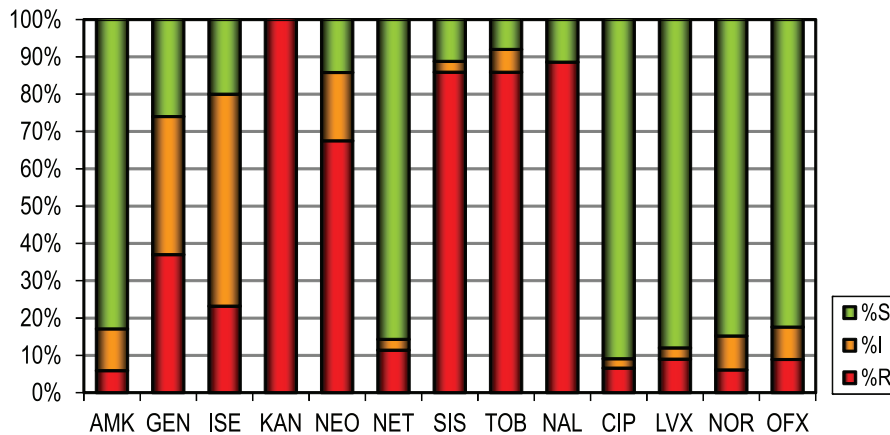


Рис. 2. Чувствительность к кампиногликозидам и фторхинолонам штаммов *S. typhimurium*: AMK – амикацин, GEN – гентамицин, ISE – изепамицин, KAN – канамицин, NEO – неомицин, NET – нетилмицин, SIS – сизомицин, TOB – тобрамицин, NAL – налидиксовая кислота, CIP – ципрофлоксацин, LVX – левофлоксацин, NOR – норфлоксацин, OFX – офлоксацин; %S – доля чувствительных штаммов, %I – доля умеренно устойчивых штаммов, %R – доля резистентных штаммов

Анализ результатов определения чувствительности к препаратам других групп также выявил широкое распространение антибиотикорезистентных штаммов сальмонелл. Устойчивость к нитрофурану наблюдалась в  $97,1 \pm 3,38\%$  случаев, к хлорамфениколу – в  $82,9 \pm 3,8\%$ , к доксициклину во всех случаях штаммы были устойчивы.

Оценка чувствительности к антимикробным препаратам *S. typhimurium* выявила наличие механизмов множественной устойчивости к бета-лактамам антибиотикам, к большинству препаратов группы аминопенициллинов (в том числе ингибиторозащищенных), а также к цефалоспорином I–IV поколений, ко всем аминогликозидам за исключением амикацина и нетилмицина, налидиксовой кислоте, нитрофурану, хлорамфениколу, доксициклину применяемых в терапии детских инфекций и тем самым актуализировало проблемы рациональной антибиотикотерапии сальмонеллеза у детей. Не выявлено ни одного случая устойчивости к карбапенемам, что делает группу карбапенемов единственной

с потенциально ожидаемой клинической эффективностью среди бета-лактаменных антибиотиков.

С учетом чувствительности внутрибольничного штамма сальмонеллы *typhimurium* были сформированы две группы.

Первую группу составили 10 детей, которым по жизненно важным показаниям в качестве базового препарата этиотропной антимикробной терапии назначали ципрофлоксацин в дозе 30 мг/кг/сутки внутривенно. Учитывая длительный период полувыведения, выбран интервал введения препарата 12 часов.

Вторую группу составили 25 больных, которым также с учетом чувствительности внутрибольничного штамма сальмонеллы *typhimurium* в лечении использовали меропенем (меропенем), который назначали из расчета 20 мг/кг в сутки внутривенно 3 раза. Выбран интервал введения препарата через 8 часов – с учетом длительности периода полувыведения.

Ниже приведена схема антибактериального лечения тяжелой формы сальмонеллеза *typhimurium* у детей в двух группах.

**Сальмонеллез *typhimurium* n = 35 (57,4)**



Оценку терапевтической эффективности используемых антибактериальных препаратов проводили по клиническим критериям. Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели клинической эффективности при терапии внутрибольничного сальмонеллеза typhimurium ( $M \pm m\%$ )

Симптомы	Продолжительность симптомов в койко-днях $n = 35$	
	ципрофлоксацин $n = 10$ (28,6%)	меронем (меропенем) $n = 25$ (71,4%)
Гипертермия	$8,50 \pm 0,72$	$5,28 \pm 0,38^{***}$
Интоксикация	$8,50 \pm 0,72$	$5,20 \pm 0,32^{***}$
Отсутствие аппетита	$7,00 \pm 0,61$	$4,00 \pm 0,38^{***}$
Рвота	$7,00 \pm 0,61$	$2,96 \pm 0,27^{***}$
Токсикоз с эксикозом	$5,50 \pm 0,79$	$3,44 \pm 0,25^*$
Гиповолемический шок	$5,50 \pm 0,79$	$3,44 \pm 0,25^*$
Нейротоксикоз	$5,00 \pm 0,39$	$3,00 \pm 0,26^{***}$
Спазмированная сигма	$7,00 \pm 0,61$	$4,00 \pm 0,38^{***}$
Тенезмы	$7,50 \pm 0,54$	$4,52 \pm 0,28^{***}$
Податливость ануса	$7,00 \pm 0,61$	$4,00 \pm 0,38^{***}$
Парез кишечника	$6,50 \pm 0,72$	$4,52 \pm 0,28^*$
Диарея	$12,00 \pm 0,77$	$6,32 \pm 0,35^{***}$
Повторное бактерио-выделение, абс. (%)	8 (80,0%)	2 (8,0%)

Примечание – \*  $p < 0,05$ , \*\*\*  $p < 0,0001$  достоверность различий показателей между группами.

У больных, получивших в терапии меронем (меропенем), на 5 день лечения была выявлена положительная клиническая динамика. Она характеризовалась снижением температуры тела, купированием симптомов интоксикации, токсикоза с эксикозом, гиповолемического шока, улучшением аппетита, эмоционального тонуса детей, уменьшением частоты стула до 5–7 раз в сутки.

Продолжительность температурной реакции у больных с использованием цiproфлoксацина, была более длительная и составила  $8,50 \pm 0,72$ , а при меропенеме –  $5,28 \pm 0,38$ . Симптомы интоксикации, отсутствие аппетита и рвота при лечении цiproфлoксацином были более продолжительными и равнялись  $8,50 \pm 0,72$ ,  $7,00 \pm 0,61$ ,  $7,00 \pm 0,61$ . При использовании меронема купирование вышеперечисленных симптомов происходило намного раньше и равнялось соответственно  $5,20 \pm 0,32$ ,  $4,00 \pm 0,38$ ,  $2,96 \pm 0,27$ . Симптомы токсикоза с эксикозом, гиповолемического шока, нейротоксикоза при лечении цiproфлoксацином были более продолжительными и составили  $5,50 \pm 0,79$ ,  $5,50 \pm 0,79$ ,  $5,00 \pm 0,39$ . При терапии с использованием меронема наблюдалось быстрое купирование вышеперечисленных симптомов в течение  $3,44 \pm 0,25$ ,  $3,44 \pm 0,25$ ,  $3,00 \pm 0,26$  дней соответственно. Колитический синдром в виде спазмированной сигмы, тенезмов, податливости

ануса при внутрибольничном сальмонеллезе на фоне применения цiproфлoксацина был более продолжительным и длился  $7,00 \pm 0,61$ ,  $7,50 \pm 0,54$ ,  $7,00 \pm 0,61$  дней. Купирование вышеперечисленных симптомов при лечении меронемом происходило намного раньше – в течение  $4,00 \pm 0,38$ ,  $4,52 \pm 0,28$ ,  $4,00 \pm 0,38$  дней. Парез кишечника и диарейный синдром были продолжительными при цiproфлoксацине и намного короче при меронеме и составили соответственно  $6,50 \pm 0,72$ ,  $12,00 \pm 0,77$  и  $4,52 \pm 0,28$ ,  $6,32 \pm 0,35$  дней.

Учитывая отсутствие динамики на фоне применения цiproфлoксацина, больным на 5 день лечения была произведена замена АБТ на меронем (меропенем) из расчета  $20 \text{ мг/кг в\ в } \times 3$  раза в сутки.

Бактериологическая эффективность антибактериальных препаратов оценивалась по случаям зарегистрированного повторного бактериовыделения. В группе с использованием цiproфлoксацина повторное бактериовыделение наблюдалось у 8 больных (80,0%). В группе с использованием меронема бактериологическая эффективность зарегистрирована у 23 (92,0%) больных.

Мониторирование клинической эффективности лечения внутрибольничного сальмонеллеза typhimurium, с помощью цiproфлoксацина не позволило получить высокую эффективность, несмотря на низкие

значения МПК (средние значения МПК составили 1,22 мкг/мл). По всей вероятности, наличие терапевтических концентраций ципрофлоксацина приводило к экспрессии генов *gugA*, *B*, что способствовало быстрому нарастанию МПК и, как следствие, – снижению клинической эффективности. Это послужило основанием коррекции применяемой схемы антимикробной терапии для повышения эффективности лечения, путем использования меропенема (меропенем).

Нашими исследованиями была определена и доказана позитивная клиническая динамика на фоне применения карбапенема – меропенема, обладающего широким спектром антибактериального действия и оказывающего бактерицидное действие на грамотрицательные микроорганизмы. Меропенем устойчив к действию большинства  $\beta$ -лактамаз.

Выявленные нами позитивные результаты при микробиологическом изучении чувствительности *S. typhimurium* к меропенему были подтверждены клинической эффективностью. Поэтому научно обоснованные микробиологические и клинические исследования позволяют нам рекомендовать меропенем (меропенем) из группы карбопенемов для практического использования при лечении тяжелых форм внутрибольничного сальмонеллеза *typhimurium*.

Для подтверждения реальности вышепредставленных данных, нами был проведен анализ корреляционной взаимосвязи между результатами математического моделирования оценки эффективности антибактериальной терапии внутрибольничного сальмонеллеза *typhimurium* у детей и клиническими результатами. Ниже представлена табл. 2.

**Таблица 2**

Корреляционная взаимосвязь между результатами математического моделирования оценки эффективности антибактериальной терапии сальмонеллезов у детей и клиническими симптомами

Симптомы	Коэффициент корреляции (Г)	P (достоверность)
Гипертермия	+0,5671	< 0,001
Интоксикация	+0,7930	< 0,001
Отсутствие аппетита	+0,6759	< 0,001
Рвота	+0,6290	< 0,001
Токсикоз с эксикозом	+0,4176	< 0,014
Гиповолемический шок	+0,4146	< 0,014
Нейротоксикоз	+0,5535	< 0,037
Спазмированная сигма	+0,6759	< 0,001
Тенезмы	+0,6896	< 0,001
Податливость ануса	+0,6759	< 0,001
Парез кишечника	+0,6940	< 0,001
Диарея	+0,7246	< 0,001

Прослеживается взаимосвязь гипертермического, интоксикационного синдромов, отсутствия аппетита и рвоты с эффективностью применяемой антимикробной терапии. Чем выше была эффективность, тем выше были показатели корреляционного анализа соответственно ( $r = 0,5671$ ;  $r = 0,7930$ ;  $r = 0,6759$ ;  $r = 0,6290$ ;  $P < 0,001$ ).

Анализ взаимоотношений по токсикозу с эксикозом, гиповолемическому шоку, нейротоксикозу показал наличие достоверной взаимосвязи средней степени, так как эффективность в данном случае зависела не от применяемой антимикробной терапии, а от патогенетического лечения больных ( $r = 0,4176$ ;  $r = 0,4146$ ;  $r = 0,5535$ ;  $P < 0,014$ ;  $P < 0,037$ ).

При внутрибольничном сальмонеллезе *typhimurium* наиболее значимой оказалась взаимосвязь взаимоотношений при спаз-

мированной сигме, тенезмах, податливости ануса, парезе кишечника и диареи с высокой эффективностью применяемой антибактериальной терапии соответственно ( $r = 0,6759$ ;  $r = 0,6896$ ;  $r = 0,6759$ ;  $r = 0,6940$ ;  $r = 0,7246$ ;  $P < 0,001$ ).

Результаты математического моделирования выявили наличие сильной корреляционной связи с клинической картиной течения заболевания. То есть с повышением эффективности применения антимикробной терапии, в нашем исследовании отмечалось клиническое улучшение состояния больных.

Несомненно, наличие этих взаимоотношений определяет один из аспектов течения, исхода и лечения болезни у детей с тяжелыми формами внутрибольничного сальмонеллеза *typhimurium*.

### Выводы

1. Установлена сильная положительная корреляционная связь между результатами математического моделирования оценки эффективности антибактериальной терапии сальмонеллезов у детей и клиническими результатами ( $R = 0,64$ ,  $p < 0,001$ ).

2. Полученные положительные результаты по ципрофлоксацину *invitro* не дали клинического эффекта *invivo* в терапии внутрибольничного сальмонеллеза typhimurium в течение 5 дней, что послужило основанием для коррекции антимикробной терапии путем замены ципрофлоксацина на меронем (меропенем).

3. Научно обоснована и доказана позитивная клиническая динамика основных патологических синдромов: гипертермии,

интоксикации, рвоты, пареза кишечника, диареи при лечении тяжелых форм сальмонеллеза typhimurium меронемом.

### Список литературы

1. Зотова Ю.А., Милотина Л.Н., Флуер Ф.С. Частота выявления энтеротоксигенных штаммов сальмонелл у детей с острой кишечной инфекцией на современном этапе // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей: материалы 6 Рос. конгр. детских инфекционистов. – М., 2007. – С. 71.

2. Азизо И.С., Нурманбетова Ф.Н. Динамика антибиотикорезистентности возбудителей гнойной инфекции в хирургическом стационаре // Медицина и экология. – 2004. – № 1, Т. 30. – С. 59–64.

3. Падейская Е.Н. Переносимость и безопасность антимикробных препаратов группы фторхинолонов: редкие и очень редкие нежелательные явления // Инфекции и антимикробная терапия. – 2001. – № 1. – С. 4–13.

4. Страчунский Л.С. Клиническая фармакология: учебник для медицинских вузов / Л.С. Страчунский, В.Г. Кулес. – М.: ГЕОТАР-МЕД, 2004. – 944 с.