

Современные представления об антибиотикорезистентности и антибактериальной терапии сальмонеллезов

А.С. Иванов

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

В обзоре представлены краткие сведения по эпидемиологии сальмонеллезов, а также современная классификация и номенклатура сальмонелл. Приведены основные механизмы резистентности сальмонелл к антибиотикам и их распространенность. Подробно описаны данные по антибиотикорезистентности сальмонелл с учетом наиболее распространенных серотипов *S. enterica*, а также представлены международные рекомендации по рутинному определению чувствительности. Рассмотрены показания к

антибактериальной терапии инфекций и оптимизация выбора антимикробных препаратов для лечения инфекций, вызванных нетифоидными серотипами сальмонелл, а также брюшно-го тифа/паратифов. Особое внимание уделено современным схемам антибактериальной терапии сальмонеллезной инфекции, основанным на экспериментальных и клинических данных.

Ключевые слова: сальмонеллы, *Salmonella enterica*, резистентность, брюшной тиф, антибактериальная терапия.

Antimicrobial Resistance and Therapy of Salmonella Infections

A.S. Ivanov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

This review contains brief information on the epidemiology of salmonellosis as well as the modern classification and nomenclature of *Salmonella* genus. The main mechanisms of antimicrobial resistance in *Salmonella* and their prevalence are summarized. Data on antimicrobial resistance for the most common *S. enterica* serotypes are described in detail. International recommendations on susceptibility testing in routine practice are presented. The indications for antibiotic therapy and the ways of

optimizing a choice of antimicrobials for the treatment of infections caused by nontyphoid *Salmonella* serotypes and typhoid/paratyphoid fever are provided. A focus on current antimicrobial treatment regimens for patients with *Salmonella* infections based on experimental and clinical data is made in this paper.

Key words: *Salmonella*, *Salmonella enterica*, resistance, typhoid fever, antimicrobial therapy.

Контактный адрес:
Алексей Сергеевич Иванов
214019, Смоленск, а/я 5
Эл. почта: aleksey@antibiotic.ru

Эпидемиологические и клинические аспекты сальмонеллезов

Сальмонеллы постоянно циркулируют в животных популяциях. Принимая во внимание фекально-оральный механизм заражения, заболевание у человека связано с употреблением в пищу термически не обработанных продуктов животного происхождения (мясо, яйца, молочные продукты), контаминированной неживотной пищи и воды. Относительно редко инфицирование происходит в результате контакта между людьми или с контаминированными предметами (контактно-бытовой путь). Периодически регистрируются внутрибольничные вспышки сальмонеллеза [1].

В США ежегодно регистрируется 1,4 млн случаев сальмонеллеза, вызванного нетифоидными серотипами сальмонелл, при этом около 600 человек погибают [2]. Наиболее часто регистрируются случаи, вызываемые серотипами Typhimurium, Enteritidis, Virhov и Nadar [3, 4].

Полагают, что снижение желудочной кислотности, изменения нормальной кишечной флоры вследствие предшествующего назначения антибиотиков, предшествующие абдоминальные хирургические вмешательства предрасполагают к сальмонеллезной инфекции [5–7].

В соответствии с типом клинического синдрома серотипы сальмонелл подразделяются на тифоидные и нетифоидные. Нетифоидные серотипы традиционно вызывают кишечную инфекцию (диарея, лихорадка, боли в животе), длящуюся в течение недели или более.

Сальмонеллезная инфекция может возникать у людей разного возраста, но наиболее часто отмечается у новорожденных и детей раннего возраста [2]. Наиболее тяжело острый гастроэнтерит протекает у иммуносупрессивированных пациентов или в крайних возрастных группах [2, 8, 9].

Вторичная бактериемия может развиваться в 5-10% случаев острого гастроэнтерита [2, 10]. Дети, пациенты с некоторыми сопутствующими состояниями (СПИД, злокачественные опухоли, иммуносупрессивная терапия, гемолитическая анемия, уремия, воспалительные заболевания кишечника) относятся к группе высокого риска бактериемии, приводящей, как правило, к экстраинтестинальной очаговой инфекции [10–12].

Первичная бактериемия, обусловленная нетифоидными серотипами сальмонелл и протекающая в отсутствие гастроинтестинальных симптомов, обычно возникает у людей с тяжелой фоновой патологией, иммуносупрессией, СПИДом и сопровождается высокой летальностью [8, 13]. Наиболее

часто первичная бактериемия связана с определенными серотипами сальмонелл: Choleraesuis, Virchow и Dublin.

Резервуарами сальмонелл серотипов Choleraesuis и Dublin являются крупный рогатый скот и свиньи, вызывая серьезные инфекции в основном у животных, но иногда и у людей (характерно тяжелое течение с экстраинтестинальной диссеминацией) [14, 15].

Нетифоидные серотипы Choleraesuis, Dublin и Virchow наиболее часто вызывают бактериемию у людей благодаря своей способности быстро проникать в кровоток, практически без вовлечения в воспалительный процесс кишечной стенки [12, 16]. Генерализованная инфекция, связанная с серотипом Choleraesuis, более чем в половине случаев (57%) протекает в виде первичной бактериемии (особенно у иммунокомпрометированных пациентов). У 16% пациентов обнаруживается синдром, носящий название «микотическая аневризма» [17].

Угрожающим осложнением сальмонеллезной бактериемии у взрослых является инфекционный эндартериит («аортит» или «микотическая аневризма»). В литературе описано 140 случаев этого состояния с 1948 года. Наиболее часто очаг локализуется в брюшной аорте, особенно в ее инфраренальной части [18].

К дополнительным факторам риска экстраинтестинальной инфекции, вызванной серотипом Choleraesuis у взрослых, по данным ретроспективного анализа случаев в Юго-Восточной Азии, относятся цирроз печени, СКВ и предшествующее лечение ГКС [10]. У 21% пациентов с бактериемией, обусловленной серотипом Choleraesuis, в последующем развивалась очаговая инфекция (септический артрит, пневмония, перитонит или абсцессы кожи).

Очаговая инфекция во внекишечных локусах примерно в 5–10% случаев осложняется бактериемией и может протекать в виде септического артрита, остеомиелита, внутрисосудистой инфекции, эндокардита, менингита, пневмонии, плеврита, аппендицита, холецистита, перитонита, инфекции мочевыводящих путей и абсцессов различной локализации [3, 5]. Риск развития сальмонеллезного менингита, септического артрита и остеомиелита наиболее высок у взрослых.

Инвазивный нетифоидный сальмонеллез ассоциирован с нарушением иммунитета организма хозяина, возникающего при лимфопролиферативных заболеваниях, после трансплантации органов, при системной красной волчанке, раке, заболеваниях печени, диабете, кортикостероидной терапии, дефиците ИЛ-12 и ВИЧ инфекции [5, 7]. Такие

инфекции, как бартонеллез, малярия, шистосомоз, гистоплазмоз и серповидно-клеточная анемия, характеризующиеся перегрузкой фагоцитов, также предрасполагают к инвазивному сальмонеллезу [2].

Брюшной тиф (тифоидная лихорадка, enteric fever), вызываемый *Salmonella* Typhi, представляет серьезную инфекцию кровотока. Инфекция широко распространена в развивающихся странах, но и в таких странах, как США регистрируется до 800 случаев в год, некоторые из которых завершаются летальным исходом. Мировая статистика насчитывает ежегодно более 16 млн случаев тифа, при этом около 600 тыс. человек погибают [3].

Типичная клиническая картина представлена продолжительной изнуряющей высокой лихорадкой и головной болью, как правило, без диареи. У детей раннего возраста протекает наиболее легко (по типу неспецифической лихорадки). Осложнения развиваются у 10–15% пациентов, включая желудочно-кишечное кровотечение, перфорацию кишечника, энцефалопатию [3]. Фатальные осложнения наиболее часто возникают на 2–3-й неделе болезни. После первоначального разрешения симптомов могут возникать рецидив, реинфекция или формироваться хроническое носительство (в фекалиях, моче).

Резервуаром инфекции является только человек (выздоровливающий или хронический носитель), отмечаются случаи здорового носительства. Инфекция высококонтагиозна (инфицирующая доза $<10^3$ м.к.), характеризуется длительным переменным инкубационным периодом (от 1 до 6 нед), контактно-бытовым или пищевым (контаминированные фекалиями пища и вода) путями передачи [2].

Синдром, подобный тифоидной лихорадке, вызывается также паратифоидными серотипами *Salmonella* – Paratyphi A, Paratyphi B и Paratyphi C. Серотип Paratyphi B подразделяется на два патовара, вызывающих соответственно паратифоидную лихорадку и гастроэнтерит [19]. Дифференциация основана на способности ферментации тартрата: «системный» патовар не ферментирует тартрат, тогда как у «кишечного» патовара реакция на тартрат положительная и обозначается он как *Salmonella* Paratyphi B, var. Java [2].

Номенклатура *Salmonella* spp.: современные представления

В настоящее время к роду *Salmonella* относят два вида – *S. enterica* и *S. bongori*. Вид *S. enterica* включает шесть подвидов и более 2000 серотипов, классифицированных на основе О-(поверхностного сома-

тического), Н-(жгутикового) и Vi-(капсулярного полисахаридного) антигенов [2, 3]. В соответствии с последними решениями Законодательной комиссии Международного комитета по систематике прокариотов *Salmonella Choleraesuis* включена в вид *S. enterica* в качестве одного из серотипов [2]. С 2005 года обозначение «*Salmonella enterica*» стало общепринятым видовым названием, включающим в себя большинство важнейших серотипов сальмонелл. Утверждены новые правила обозначения серотипов сальмонелл в научной литературе. Родовое и видовое названия, отображаемые курсивом, дополняются обозначением серотипа с заглавной буквы, без курсива: *Salmonella enterica* серотип Typhimurium, *Salmonella enterica* Typhimurium, *Salmonella* Typhimurium [20].

Основные описанные механизмы антибиотикорезистентности сальмонелл

Проблема резистентности сальмонелл обострилась в 1972 году, когда во многих регионах мира были зарегистрированы вспышки инфекции, вызванные штаммами *S. typhi*, устойчивыми к хлорамфениколу, сульфаниламидам, тетрациклину и стрептомицину, тогда как ампициллин и ко-тримоксазол сохраняли активность. Через два десятилетия большинство выделяемых штаммов оказывалось устойчивыми и к этим антимикробным препаратам, и выделение множественноустойчивых *S. typhi* стало повсеместным явлением [5, 6].

Гены резистентности сальмонелл группируются, как правило, в структуре тяжелых плазмид и включают *bla* – бета-лактамазы семейства TEM-1 (ампициллин), *catI* (хлорамфеникол), *dhfr* 1b/*dhfr* VII (триметоприм), *sulII* (сульфаниламиды) и *str* АВ (стрептомицин) гены [21, 22].

Устойчивость к традиционным антимикробным препаратам (ампициллин, хлорамфеникол, аминогликозиды, сульфаниламиды, тетрациклин) опосредуется не только циркулирующей плазмид резистентности. Существенное значение приобрел хромосомный тип резистентности к этим препаратам (фенотип ACSSuT), подробно описанный у *S. Typhimurium* DT104 и других фаготипов, иногда в сочетании с резистентностью к триметоприму и ципрофлоксацину [23, 24].

Полирезистентная *S. Typhimurium* DT104 (ACSSuT) впервые была выделена в Великобритании от экзотических пернатых в начале 1980-х годов, а десятилетие спустя и у человека [23]. Этот серотип широко распространился среди крупного рогатого скота, кур, свиней и овец, а инфекция у человека связана с употреблением продуктов животноводства, изредка – в результате контак-

та с пищей животных [25]. Частота выделения подобных изолятов при инфекциях, вызванных *S. Typhimurium*, повсеместно увеличивается, а в США уже превышает 35% [26].

Обнаруженные у сальмонелл гены CTX-M, CMY-2 и его дериваты, а также AmpC (*bla*_{CMY-2}) комплекс, кодирующие бета-лактамазы расширенного спектра, способны к межвидовому распространению и горизонтальной передаче от других видов энтеробактерий посредством конъюгативных плазмид, транспозонов и интегров [15, 27–32]. Некоторые β -лактамазы расширенного спектра (CTX-M-3, SHV-12 и SHV-2a) были также описаны у нетифоидных серотипов сальмонелл, выделенных при инфекциях у людей [29, 33–35].

В последние годы выделены изоляты с плазмидопосредованной резистентностью к триметоприму и с хромосомной резистентностью низкого уровня к фторхинолонам. В 2000 году в Англии и Уэльсе 10% изолятов DT104 были резистентны к триметоприму, около 10% имели низкий уровень резистентности к ципрофлоксацину и лишь 1% из них был устойчив ко всем антибиотикам (фенотип ACSSuTTmCip) [23, 36].

Как показали молекулярно-генетические исследования фаготипа DT104, комплекс генов, известный как «генетический остров *Salmonella*» (SGI1), содержит последовательность оснований, состоящую из двух интегров. В одном из них кодируется резистентность к ампициллину (CARB-2, PSE-1), в другом интегоне – резистентность к стрептомицину с временным участком плазмидного происхождения, кодирующим резистентность к хлорамфениколу и тетрациклинам [37–40]. DT104 изоляты *Typhimurium* содержат эту совокупность генов вне зависимости от происхождения и региона, так же как и некоторые другие фаготипы и серотипы.

Как оказалось, немаловажную роль в механизмах резистентности сальмонелл играет система эффлюкса (ArcB/MexB у *S. Typhimurium*, трехкомпонентный комплекс, распознающий субстраты с концевыми липофильными цепями), обнаруженная ранее у многих грамотрицательных бактерий. Эта система позволяет бактериям выживать в неблагоприятных условиях окружающей среды, включая присутствие бета-лактамов, других антибиотиков, липополисахаридов, тяжелых металлов [17]. Несмотря на то что такой механизм установлен пока только у *S. Typhimurium*, его наличие вероятно и у полирезистентных сальмонелл серотипа *Choleraesuis* [41, 42].

Многообразию механизмов резистентности сальмонелл к антибиотикам и возможность горизон-

тальной передачи детерминант резистентности от других видов микроорганизмов, нерациональное применение антибиотиков в клинической и сельскохозяйственной практике способствуют быстрому распространению сальмонелл, резистентных к различным препаратам, и возникновению затруднений при выборе антибиотиков для лечения сальмонеллезов.

Распространенность антибиотикорезистентности у *Salmonella enterica*

Антибиотикорезистентная сальмонеллезная инфекция возникает либо в результате инфицирования исходно устойчивыми к антибиотикам штаммами, либо в результате приобретения ими резистентности в ходе *антибактериальной терапии* (АБТ).

Приобретение бактериями резистентности происходит двумя путями. С одной стороны, он обусловлен передачей сальмонеллам мобильных генетических элементов резистентности (плазмид, транспозонов, интегров) от энтеробактерий, представляющих нормальную микрофлору желудочно-кишечного тракта [43–46]. С другой стороны, это может быть селекция устойчивых штаммов вследствие формирования субтерапевтических концентраций антибиотиков в очаге инфекции, либо неадекватного дренирования абсцессов [47]. В связи с клональным распространением полирезистентных штаммов сальмонелл в популяции и свободной циркуляцией плазмид резистентности между штаммами, инфекции, вызванные исходно устойчивыми штаммами, встречаются гораздо чаще [5, 6, 48, 49].

Спонтанные мутации, обуславливающие снижение чувствительности к *фторхинолонам* (ФХ), всегда будут возникать в огромной популяции *Salmonella* подобно тому, как штаммы, резистентные к налидиксовой кислоте, выделялись до начала широкого применения ФХ [50]. Как только микроорганизм приобретает резистентность тем или иным способом, селекция под давлением антибиотиков приводит к его преимущественному распространению в среде обитания. Ведущими факторами, ускоряющими этот процесс, являются недостаточное внимание к чистоте воды для бытовых целей, неадекватные санитарные условия, низкий уровень практики инфекционного контроля в лечебных учреждениях, а также широкое и часто некорректное применение антибиотиков у людей и в ветеринарной практике. В последнем случае возрастает значение феномена фекального носительства сальмонелл у реконвалесцентов, обуславливающего увеличение числа вторичных

случаев инфекции [3, 20]. Эпидемиологические доказательства не вызывают сомнений в тесной связи резистентности сальмонелл, выделяемых у людей и животных [51–53].

Антибиотикорезистентность сальмонелл (как тифоидных, так и нетифоидных серотипов) является причиной более тяжелого течения сальмонеллезной инфекции и неблагоприятных исходов [10, 15, 17, 54, 55]. Развитие инфекции кровотока и госпитализация в таких случаях более вероятны, чем при инфекции, обусловленной полностью чувствительными сальмонеллами [56].

В Европе уровень резистентности сальмонелл серотипа *Choleraesuis* описан недостаточно в связи с редкостью вызванных ими вспышек [4]. В России, в регионах, где проводились подобные исследования, частота полирезистентных внебольничных штаммов сальмонелл составляет менее 1% [57]. В Европе резистентность к традиционным антибиотикам колеблется от 20 до 30% в зависимости от серотипа сальмонелл [4]. В Юго-Восточной Азии резистентность изолятов серотипа *Choleraesuis* к традиционным антибиотикам (ампициллин, хлорамфеникол, ко-тримоксазол) достигает 90%. Резистентность этого серотипа к ципрофлоксацину к 2002 году достигла 59%, а также снизилась чувствительность к *цефалоспорином III поколения* (ЦС III): большинство штаммов умеренно резистентны к цефтриаксону, МПК которого составляет 16 мг/л [10, 58, 59]. В Тайване в 2004 году суммарная частота резистентности к цефтриаксону составляла 3,3%, среди изолятов серотипа *Choleraesuis* – 17,8% [58, 60].

Множественная резистентность широко распространилась среди различных нетифоидных серотипов сальмонелл (*Typhimurium*, *Enteritidis*, *Neuport* и др.) [5, 16]. В 2000 г. в Европе была изучена резистентность более 27 000 клинических штаммов сальмонелл, у 18% из них имела место множественная резистентность, при этом наиболее часто встречалась резистентность к ампициллину, стрептомицину, сульфаниламидам и тетрациклинам, с частотой более 20% к каждому из препаратов. Формально резистентность к ципрофлоксацину составила только 0,5% (МПК > 1 мг/л), чаще всего среди изолятов серотипа *Nadar* (3%), однако частота резистентных к *нальдиксовой кислоте* (НК) и штаммов со сниженной чувствительностью к ФХ (0,25–1 мг/л) составила 14% (*Nadar* – 57% и *Virchow* – 53%). Резистентность к ЦС III поколения составляла 0,6%. Полирезистентность наиболее часто отмечалась у серотипа *Typhimurium* (51%), в Англии и Уэльсе преобладали серотипы *Virchow* (36%) и *Nadar* (37%), в некоторых регионах – *Blockley* (25%) [4].

Еще в 1998–1999 гг. в Польше была определена чувствительность к 14 антибиотикам 326 фекальных культур сальмонелл, из которых самыми распространенными серотипами оказались *Typhimurium*, *Virchow*, *Nadar*, *Enteritidis* и *Infantis*. Резистентными к 2 и более препаратам были 50% штаммов, с преобладанием множественной резистентности у *Typhimurium*, *Virchow* и *Nadar*. Сальмонеллы, резистентные к ципрофлоксацину, не были выделены, однако более 30% штаммов, относящихся к самым распространенным серотипам, характеризовались сниженной чувствительностью (МПК 0,125–0,5 мг/л), что можно трактовать как «резистентность низкого уровня». Впервые был выделен штамм, продуцирующий *бета-лактамазы расширенного спектра* (БЛРС) класса СТХ-М, устойчивый к оксимино- β -лактамам, но чувствительный к ингибиторам бета-лактамаз [61].

В Турции распространенность полирезистентных сальмонелл, устойчивых к хлорамфениколу, тетрациклину и ко-тримоксазолу, составляла к концу прошлого века около 20%, почти все они относились к серотипу *Typhimurium* [62]. Резистентность клинических штаммов сальмонелл серотипа *Typhi* во Франции к хлорамфениколу, ко-тримоксазолу, ампициллину, тетрациклину и гентамицину составляла 41,9, 33,9, 38,7, 58,1 и 1,6% соответственно [63]. Треть штаммов была устойчива к 4 из перечисленных антибиотиков, и все штаммы были чувствительны к цефиксиму (МПК ≤ 1 мг/л).

Резистентность к аминопенициллинам, хлорамфениколу, ко-тримоксазолу

В начале 90-х годов во Франции был отмечен драматический рост резистентности сальмонелл к амоксициллину: частота их выделения превысила 40% [49]. Около 60% резистентных изолятов (большинство относилось к серотипу *Typhimurium*) продуцировали β -лактамазы – TEM-1 и PSE-1, некоторые штаммы – TEM-2 и OXA-1. Как было установлено, все продуценты β -лактамазы PSE происходили генотипически от одного эпидемического штамма *S. Typhimurium* DT104. Резистентность формировалась как следствие распространения резистентных штаммов, так и в результате передачи генов посредством плазмид, циркулирующих среди *E. coli*.

В 1996 году в Тайване при изучении чувствительности 297 клинических изолятов сальмонелл нетифоидных серотипов к 14 антибиотикам было установлено, что 65% штаммов было устойчиво к ампициллину. Более того, доля полирезистентных штаммов (устойчивость к ≥ 5 препаратам) удвои-

лась в течение нескольких предшествующих лет и достигла 20%. Подобные изоляты выделялись чаще в гемокультуре (30%), чем из фекалий (14%, $p < 0,05$). Резистентность к хлорамфениколу, тетрациклам и ко-тримоксазолу была выявлена у 67, 78 и 35% штаммов соответственно [64].

Резистентность к фторхинолонам

Резистентность сальмонелл к ФХ, связанная с мутацией хромосомных генов, может реализоваться двумя путями: мутацией генов ДНК-гиразы и модификацией энергозависимой системы эффлюкса, приводящей к снижению внутриклеточной концентрации многих антибиотиков [52]. Точечные мутации в последовательностях генов субъединиц ДНК-гиразы приводят к закрытию каталитического центра фермента в отношении действия ФХ. Мутации, возникающие в генах *marA* или *soxR*, изменяют эффлюкс ФХ [52, 65].

Точечная мутация в гене *gyrA* (аминокислотная замена в полипептидной цепи А субъединицы ДНК-гиразы) обеспечивает устойчивость сальмонелл к налидиксовой кислоте и резистентность низкого уровня к ФХ. МПК цiproфлоксацина в таких случаях обычно составляет 0,125–1,0 мкг/мл, тогда как для природных штаммов она не превышает 0,03 мкг/мл (рис. 1) [66–68]. Системные экстраинтестинальные инфекции, обусловленные такими формально чувствительными (согласно рекомендуемым стандартам интерпретации чувствительности) штаммами, не могут надежно контролироваться ФХ, с чем связана их клиническая неэффективность [47].

В 2000 году частота таких штаммов среди сальмонелл тифоидных серотипов составляла в неко-

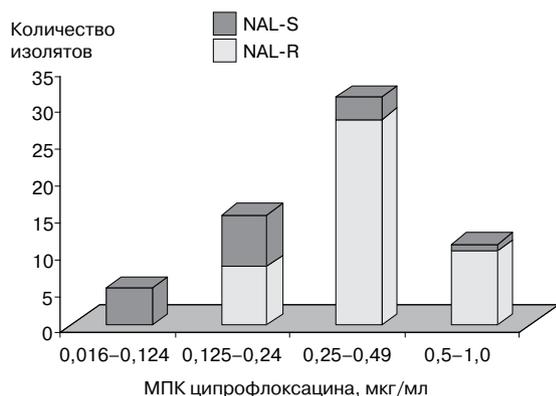


Рис. 1. Распределение изолятов *Salmonella* Typhi (n=60) по МПК цiproфлоксацина и соотношению чувствительных и резистентных к налидиксовой кислоте [66].

торых европейских странах от 22% (*S. Paratyphi*) до 36% (*S. Typhi*) [66]. Среди сальмонелл нетифоидных серотипов такие штаммы встречались у 8% *S. Typhimurium* и *S. Enteritidis*, почти у 40% *S. Virchow* и у 70% *S. Nadar* [4]. Среди изолятов, выделяемых у животных, распространенность резистентности низкого уровня к ФХ существенно выше и темпы ее распространения исключительно высоки. В период 1995–1996 гг. во Франции резистентность к налидиксовой кислоте среди штаммов *S. Typhimurium* выросла с 8,5 до 18,6% [69], а в Дании в период 1995–2000 гг. среди изолятов серотипа *Enteritidis* – с 0,8 до 8,5% [70].

Имеются сообщения о полной фактической резистентности сальмонелл к ФХ, что обусловлено двумя или более точечными мутациями в гене *gyrA* и различными дополнительными мутациями генов *gyrB* или *parC*, либо мутациями, приводящими к сверхэкспрессии генов, отвечающих за механизм эффлюкса [55, 71–74].

Относительно недавно описан новый механизм, связанный с передачей плазмид мультирезистентности. В составе передаваемой плазмиды мультирезистентности была обнаружена и клонирована генетическая последовательность, названная *Qnr*. Продукт гена – полипептид с последовательностью, гомологичной иммунопротеину MscB энтеробактерий, защищающему ДНК-гиразу от действия микроцина В17. На модели *E. coli* была установлена способность *qnr* гена предотвращать ингибирование гиразной активности, вызванной ФХ, в частности цiproфлоксацином, причем данный эффект был пропорционален концентрации белка и обратно пропорционален концентрации цiproфлоксацина. Протективная активность в отношении топоизомеразы IV не была доказана. Распространенность этого механизма защиты ДНК-гиразы среди клинических изолятов сальмонелл предстоит изучить в дальнейшем [75].

В Германии в начале 90-х годов прошлого столетия частота резистентных к налидиксовой кислоте (МПК >256 мкг/мл) сальмонелл серотипа *Typhimurium* фаготип DT204, выделявшихся у животных, достигала 15–50% (в зависимости от вида животных). Все штаммы характеризовались сниженной чувствительностью к ФХ (МПК ≥ 1 мкг/мл) [76].

Появление первой сальмонеллы (серотип *Choleraesuis*), резистентной ко всем антибиотикам, включая ЦС III и ФХ, особенно вызывает тревогу, поскольку *S. Choleraesuis* способны вызывать тяжелую инвазивную инфекцию у людей [58, 59, 71].

Определение резистентности сальмонелл к налидиксовой кислоте является вполне точным

Таблица 1. Мутации в гене *gyrA* и диапазоны чувствительности к ФХ резистентных и чувствительных к НК изолятов *Salmonella* [77]

Изоляты (мутант или дикий тип)	Замена кодона	Число изолятов	Диапазон МПК, мкг/мл	
			NAL	CIP
NAL-R (n=62)				
Дикий тип	Отсутствует	4	32	0,032–0,064
Ser83→Phe	TCC→TTC	14	>128	0,25
Ser83→Tyr	TCC→TAC	1	>128	0,25
Asp87→Asn	GAC→AAC	20	>128	0,064–0,25
Asp87→Gly	GAC→GGC	7	128 – >128	0,032–0,125
Asp87→Tyr	GAC→TAC	16	32 – >128	0,064–0,5
NAL-S (n=23), дикий тип				
	Отсутствует	23	4-16	0,016–0,064

Примечание. NAL – налидиксовая кислота, CIP – цiproфлоксацин.

скрининговым тестом на чувствительность к ФХ [6, 47, 54, 77]. Так, из 1010 клинических штаммов сальмонелл, выделенных в Финляндии в 1995–1998 гг., чувствительных к цiproфлоксацину, 50 штаммов характеризовались сниженной чувствительностью (МПК цiproфлоксацина 0,125–0,5 мкг/мл). Все они были резистентны к налидиксовой кислоте, тогда как среди полностью чувствительных к ФХ штаммов частота резистентных к налидиксовой кислоте составила 1,3%. Мутации гена ДНК-гиразы были обнаружены у всех штаммов со сниженной чувствительностью к цiproфлоксацину и у 94% резистентных к налидиксовой кислоте, но ни у одного из чувствительных к налидиксовой кислоте штаммов (табл. 1). Это позволило авторам сделать вывод, что метод определения чувствительности сальмонелл к налидиксовой кислоте характеризуется 100% чувствительностью и специфичностью в 87,3% случаев при скрининге сниженной чувствительности к ФХ [77].

Резистентность к ЦС широкого спектра

С 1988 года регистрируются случаи выделения штаммов сальмонелл нетифоидных серотипов, устойчивых к цефалоспорином III поколения. Резистентность обусловлена продукцией БЛРС класса А или С по Ambler. Ферменты класса А обуславливают устойчивость к оксимино-β-лактамам, таким как цефотаксим, цефтазидим и азтреонам, но не активны в отношении цефамицинов и могут быть инактивированы клавулановой кислотой и другими ингибиторами [3, 43, 78]. Ферменты класса С, или *AmpC* β-лактамазы, являются по сути цефалоспориноазами, способными разрушать почти все известные бета-лактамы. Их экспрессия обуславливает резистентность сальмонелл ко всем бета-лактамам, включая цефамицины (кроме

цефепима, цефпинома и карбапенемов), которую нельзя преодолеть ингибиторами β-лактамаз [27–31, 35, 79]. Продукция сальмонеллами серотипа Typhimurium ферментов SHV-9 (БЛРС) и CMY-7 (*AmpC*) свидетельствует об ухудшении ситуации с резистентностью к бета-лактамам в ближайшей перспективе [30]. Несмотря на тенденцию к росту частоты продуцентов β-лактамаз, в Европе и США она составляет в настоящее время 0,1–0,5% среди нетифоидных серотипов [29, 34]. Однако в странах Азии она уже достигает 8–20% и более [62, 79, 80].

Между тем, продукция β-лактамаз тифоидными серотипами сальмонелл является редкостью [81, 82].

Сочетанная резистентность к ЦС и ФХ

В последние годы отмечены случаи выделения клинических штаммов сальмонелл, устойчивых к этим препаратам выбора при сальмонеллезных инфекциях. Впервые подобный изолят был выделен в 2002 году у пациента с системной инфекцией (сальмонеллезный сепсис на фоне рака пищевода), вызванной нетифоидным серотипом Choleraesuis, редко имеющим отношение к развитию инфекции у людей [15]. Резистентность к цiproфлоксацину была связана с мутациями генов *gyrA* и *parC*, тогда как ген *AmpC* (*bla_{CMY-2}*), определяющий устойчивость к цефтриаксону, был получен извне, в составе транспозоноподобного мобильного генетического элемента. Последний был обнаружен в виде вставки в регионе *finQ* потенциально передающейся тяжелой плазмиды. МПК цефтриаксона и цiproфлоксацина для изучаемого изолята превышали 16 мкг/мл и не зависели от наличия или отсутствия в среде клавулановой кислоты (специфический тест). МПК цефокситина находилась в резистентном диапазоне (64 мкг/л), что подтверждало про-

Таблица 2. Стандарты интерпретации чувствительности непривередливых микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* [83]

Анти-микробный препарат	Диско-диффузионный метод										Метод разведений (бульон/агар)			
	содержание в диске, мкг		диаметр зон, мм		диаметр зон, мм (контроль качества)		МПК, мкг/мл (стандарт интерпретации)		МПК, мкг/мл (контроль качества)		E. coli ATCC 25922	E. coli ATCC 35218	E. coli ATCC 25922	E. coli ATCC 35218
	P	УР	УР	Ч	ATCC 25922	ATCC 35218	P	УР	УР	Ч				
AMP	10	≤13	14–16	≥17	16–22	6	≤8	16	≥32	2–8	–	–	–	
AMS	10/10	≤11	12–14	≥15	29–37	13–19	≤8/4	16/8	≥32/16	2/1–8/4	8/4–32/16	–	–	
CIP	5	≤15	16–20	≥21	30–40	–	≤1	2	≥4	0,004–0,015	–	–	–	
SXT	1,25/23,75	≤10	11–15	≥16	23–29	–	≤2/38	–	≥4/76	≤0,5/9,5	–	–	–	
NAL	30	≤13	14–18	≥19	22–28	–	≤16	–	≥32	1–4	–	–	–	
CHL	30	≤12	13–17	≥18	21–27	–	≤8	16	≥32	2–8	–	–	–	
CFP	75	≤15	16–20	≥21	28–34	–	≤16	32	≥64	0,12–0,5	–	–	–	
CTX	30	≤14	15–22	≥23	29–35	–	≤8	16–32	≥64	0,03–0,12	–	–	–	

Примечание: AMP-ампициллин, AMS-ампициллин/сульбактам, CIP-ципрофлоксацин, SXT-ко-тримоксазол, NAL-налидиксовая кислота, CHL-хлорамфеникол, CFP-цефоперазон, CTX-цефотаксим; P – резистентные, УР – умеренно резистентные, Ч – чувствительные штаммы.

дукцию изолятом именно *AmpC* бета-лактамазы, а не БЛРС [15]. Независимо был исследован изолят того же серотипа, выделенный при другом случае сепсиса (не связанном с первым), оказавшийся практически полностью генетически идентичным, за исключением отсутствия *ampC* гена.

Рекомендации по изучению и репортированию чувствительности сальмонелл

Современные рекомендации по определению чувствительности предусматривают рутинное изучение и репортирование интерпретации чувствительности кишечных изолятов сальмонелл в отношении следующих антимикробных препаратов [83]:

- ампициллин;
- хинолоны (ципрофлоксацин или левофлоксацин);
- ко-тримоксазол.

В дополнение к этому, для внекишечных изолятов регламентируется рутинное определение чувствительности к налидиксовой кислоте, хлорамфениколу и цефалоспорином III поколения (цефотаксиму, цефтриаксону или цефтизоксиму).

На практике, во избежание введения в заблуждение клиницистов, не следует определять и репортировать чувствительность сальмонелл к цефалоспорином I и II поколений, к цефамидинам (цефметазолу, цефотетану, цефокситину) и аминогликозидам. Эти антибиотики могут проявлять активность *in vitro* в отношении *Salmonella*, однако клинически не эффективны [83].

Поскольку в популяции сальмонелл увеличивается доля изолятов со сниженной чувствительностью к ФХ, были приняты рекомендации по контролю над такими штаммами. В отношении системных сальмонеллезных инфекций, как более тяжелых и часто имеющих внутрибольничную природу, чувствительность внекишечных изолятов должна быть изучена не только к ФХ, но и к налидиксовой кислоте [3, 83]. Штаммы *Salmonella* со сниженной чувствительностью к ФХ (хотя и в пределах референсных значений) и резистентные к налидиксовой кислоте могут явиться причиной клинической неэффективности или замедленного ответа у пациентов с генерализованным сальмонеллезом, получающих ФХ. В отношении таких изолятов лечащего врача следует информировать о том, что их эрадикация может не произойти в результате терапии ФХ и может потребоваться консультация фармаколога.

Стандарты интерпретации результатов при определении чувствительности *Salmonella* приведены в табл. 2.

Показания к антибактериальной терапии сальмонеллезов

Инфекции, обусловленные нетифоидными серотипами

Сальмонеллезный гастроэнтерит. В большинстве случаев первоочередным и вполне достаточным терапевтическим мероприятием является восполнение потерь жидкости и электролитов, как правило, путем оральной регидратации, либо в тяжелых случаях посредством внутривенных инфузий. Применение средств, подавляющих моторику, ограничивается очень легкими случаями. Их назначения следует избегать у детей и пожилых, а также в случае лихорадки, наличия примесей слизи и крови в стуле.

Антимикробная терапия сальмонеллезного гастроэнтерита (ГЭ) не рекомендуется в рутинной практике, в том числе с целью сокращения продолжительности фекальной экскреции (Е-1) [5, 7, 84–86]. Назначение антибиотиков не уменьшает длительность симптомов и не только не предупреждает фекальное носительство, но и, по данным некоторых исследований, обуславливает высокую частоту бактериологических рецидивов [86, 87].

По данным систематического обзора 12 рандомизированных клинических исследований, антибиотики не влияют на симптомы гастроэнтерита (нет различий в длительности заболевания, продолжительности диареи и лихорадки) у пациентов, получающих антибиотики или плацебо. В то же время, с лечением антибиотиками был связан повышенный риск положительной фекальной культуры через 3 недели лечения и более высокий риск рецидива и нежелательных реакций [86]. Несмотря на то что АБТ и сокращает частоту положительной фекальной культуры через 2–7 дней лечения, частота бактериологических рецидивов достигает 23% (4% без назначения АБТ). Более того, рецидивы и нежелательные реакции чаще возникают у пациентов, получающих антибактериальную терапию; в 1,5–2 раза увеличивается частота и длительность носительства сальмонелл (рис. 2) [86, 88].

Несмотря на высокую *in vitro* активность ФХ в отношении сальмонелл, клиническая и бактериологическая эффективность АБТ сальмонеллезных ГЭ оставляет желать лучшего [89]. Как показали сравнительные исследования, при назначении любых антибиотиков, включая и ФХ, отмечается высокая частота и длительность бактерионосительства и рецидивов, превышающая в два раза и более такую при назначении плацебо [88, 90].

В другом систематическом обзоре, в ходе анализа 32 исследований, включивших 2814 пациентов с инфекцией, вызванной нетифоидными серотипами сальмонелл, было установлено, что средняя продолжительность бактериовыделения с фекалиями составляет около 5 недель [91]. При анализе данных авторами отмечено, что носительство сальмонелл у реконвалесцентов было связано с факторами хозяина, серотипом сальмонеллы, статусом инфекции на момент включения в исследование, а также критериями, использованными для характеристики исхода под названием «эрадикация». Более того, отсутствовал какой-либо эффект антибактериальной терапии у взрослых носителей. Это позволило сформулировать жесткие рекомендации против микробиологического скрининга и антимикробной терапии носителей, но в поддержку соответствующих гигиенических мероприятий.

В то же время, серотип Choleraesuis, в отличие от других нетифоидных серотипов, демонстрирует высокий инвазионный индекс, а вызываемый этим серотипом ГЭ у человека в 57% случаев осложняется генерализацией инфекции [17]. Поэтому при подозрении на острый ГЭ, обусловленный серотипом Choleraesuis, необходимо назначать АБТ в кратчайшие сроки. Препаратами выбора являются в таких случаях ЦС III и ФХ, хотя и они иногда оказываются неэффективными в связи с появлением резистентных изолятов [58, 59, 71]. Учитывая высокий риск генерализации инфекции, а тем более при наличии соответствующих факторов риска длительность АБТ должна составлять 10–14 дней (в расчете на вероятное развитие бактериемии). В случае развития менингита длительность курса увеличивается до 4 недель, а остеомиелита – до 4–6 недель.

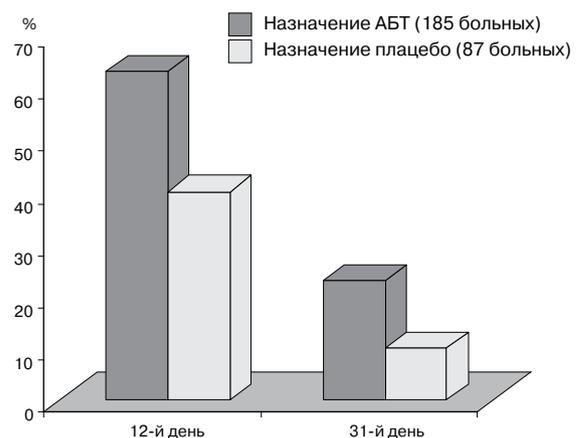


Рис. 2. Носительство сальмонелл после антибактериальной терапии сальмонеллезного гастроэнтерита [88].

Пациенты с острым ГЭ, находящиеся в тяжелом состоянии, с симптомами сепсиса или при наличии факторов риска тяжелого течения и осложнений нуждаются в госпитализации и требуют эмпирической антибактериальной терапии [3, 5, 7]. В таких случаях антибиотики следует применять в течение 3–5 дней или до прекращения лихорадки, поскольку более длительные курсы способны увеличивать риск рецидивов и хронического носительства.

У взрослых и у детей старше 2 лет пероральные ФХ являются препаратами выбора. Рекомендации по применению налидиксовой кислоты (как альтернативы ФХ у детей) в настоящее время не актуальны. С одной стороны, применение налидиксовой кислоты способствует возникновению и распространению резистентности низкого уровня к ФХ и дальнейшей селекции резистентных к ФХ штаммов [4, 54, 67, 77]. С другой стороны, преимущества ФХ сочетаются с многочисленными доказательствами безопасности их кратковременного применения у детей [92–94].

Азитромицин, подобно ФХ, оказался более активен *in vitro*, чем другие антибиотики, в отношении сальмонелл, расположенных внутриклеточно. Возможно, азитромицин найдет применение для лечения нетифоидного сальмонеллезного энтерита у детей, однако это предположение требует подтверждения результатами клинических исследований [95].

Пероральный ЦС III поколения цефиксим, как и азитромицин, имеет недоказанную эффективность для лечения сальмонеллезного ГЭ [96]. В сравнительном исследовании эффективности цефиксима и азитромицина при лечении острого неосложненного нетифоидного ГЭ у детей не было получено убедительных доказательств в пользу применения антибиотиков. При этом, все изоляты (в основном серотип *Typhimurium*) были чувствительны к цефиксиму. 42 пациента с положительной фекальной культурой были рандомизированы для получения внутрь азитромицина (10 мг/кг 1 раз в сутки), цефиксима (10 мг/кг в сутки в 2 приема) или лечения без антибиотиков в течение 5 дней. Не было установлено статистически значимых различий по длительности диареи, продолжительности лихорадки и бактериовыделения.

Генерализованный сальмонеллез. Пациенты с бактериемией или очаговой сальмонеллезной инфекцией требуют лечения ФХ или ЦС III, если позволяет состояние резистентности к этим антибиотикам в регионе. Длительность АБТ определяется характером клинической картины. Для терапии простой бактериемии достаточно 7–10-дневного курса. При очаговой инфекции с лока-

лизацией в легких, желчевыводящих путях или мягких тканях необходимая продолжительность курса АБТ составляет 2 недели. В случае возникновения очага в ЦНС потребуются проведение курсов АБТ длительностью не менее 3 недель, в костях и суставах – 4–6 недель, при эндокардите – 6 недель. Инфицированные аневризмы, аортоартериит требуют хирургического лечения (повышается выживаемость), с пластикой или шунтированием пораженной области, а также АБТ длительностью не менее 6 недель [97]. Пациенты с инфекцией сосудистого протеза или ВИЧ-инфицированные с рецидивом инвазивного сальмонеллеза подлежат длительной супрессивной терапии.

Пациенты в возрасте до 6 мес. и старше 50 лет, иммунокомпрометированные или имеющие фоновые патологические состояния (заболевание клапанов сердца, атеросклероз, аневризма, наличие искусственных протезов сосудов или трансплантатов, злокачественные опухоли, в том числе лимфо-пролиферативные, гемолитическая анемия, уремия) относятся к высокому риску сальмонеллезной бактериемии и должны получать антибактериальную терапию [5, 7, 85, 99].

У пациентов с высоким риском генерализации инфекции следует принимать во внимание следующие рекомендации:

- АБТ внутрь или внутривенно следует применять в течение 48–72 ч или до прекращения лихорадки; назначения фторхинолонов или амоксициллина внутрь, как правило, бывает достаточно [5];
- лечение иммунокомпрометированных пациентов требует более длительных режимов;
- длительность терапии у детей варьирует в зависимости от локуса инфекции, состояния организма и клинического ответа (Американская академия педиатрии, 2003).

Бактериemia, не приведшая к эндокардиту, должна лечиться внутривенно антибиотиками 7–14 дней; эндокардит следует лечить внутривенно 6 недель бета-лактамами (ампициллин или цефтриаксон 100 мг/кг в сутки в 1–2 введения) [5]. Очаговая инфекция может потребовать дренирования и назначения АБТ курсом от 2 до 4 недель внутривенно [5].

Полирезистентные изоляты *Salmonella* (например, фаготип DT104), резистентные к цефтриаксону штаммы, а также имеющие новые образцы фенотипов со сниженной чувствительностью к ципрофлоксацину, выделяются все чаще [15, 33, 36, 58, 59, 77].

Предшествующее применение антибиотиков повышает риск спорадической сальмонеллезной инфекции и инфекции полирезистентными сероти-

пами сальмонелл [3, 5, 99]. Часто резистентность к фторхинолонам отмечается у сальмонелл, выделяемых при повторных инфекциях у пациентов со СПИДом, находящихся на высокоактивной антиретровирусной терапии [100].

Брюшной тиф/паратифы (неосложненные)

Антибактериальная терапия инфекций, вызванных тифоидными серотипами сальмонелл, показана во всех случаях (А-I) [7, 85, 98].

Несколько вариантов предлагается для лечения неосложненного брюшного тифа [5]. В качестве препаратов выбора применяются ципрофлоксацин или офлоксацин внутрь в дозе 7,5 мг/кг дважды в день, в течение 5–7 дней. К препаратам второго ряда относятся хлорамфеникол (0,5 г или 12,5 мг/кг каждые 6 ч, курсом от 14 до 21 дня), амоксициллин (10–14 дней) или ко-тримоксазол (продолжительностью от 10 до 14 дней), если позволяет текущий уровень резистентности *S. Typhi* в регионе (табл. 3).

При инфекции, вызванной *S. Typhi* со сниженной чувствительностью или устойчивыми к ФХ, предусматриваются следующие подходы [5, 66]:

– если штаммы *S. Typhi* резистентны к налидиксовой кислоте (и со сниженной чувствительностью

к ФХ), следует назначать высокие дозы ципрофлоксацина или офлоксацина, по 10 мг/кг два раза в день, на срок от 10 до 14 дней;

– при выделении изолятов *S. Typhi* с МПК ципрофлоксацина ≥ 2 мкг/мл целесообразно отдавать предпочтение ЦС III или азитромицину.

За исключением случаев острого сальмонеллезного гастроэнтерита, ципрофлоксацин или офлоксацин характеризуются высокой клинической эффективностью при генерализованной сальмонеллезной инфекции, в то время как длительное носительство возбудителя при их применении формируется редко. Эффективность 10–14-дневного курса может достигать 100% [101, 102].

Теоретически хлорамфеникол, амоксициллин или ко-тримоксазол остаются антибиотиками выбора для лечения брюшного тифа в регионах, где сальмонеллы остаются полностью чувствительными к этим препаратам, а фторхинолоны по тем или иным причинам недоступны (табл. 4). Длительность АБТ неосложненного брюшного тифа этими препаратами составляет 2–3 недели.

Между тем, наряду с высокой частотой выздоровления (до 95%) при использовании этих схем, у 1–7% пациентов отмечаются рецидивы, а 2–10%

Таблица 3. Режимы АБТ брюшного тифа и инвазивного нетифоидного сальмонеллеза [3]

Антибиотик	Доза	Число приемов в день	Способ применения	Длительность курса, дни	
				нетяжелый БТ	тяжелый и осложненный БТ ^{а,в}
Хлорамфеникол ^с	50–100 мг/кг в сутки; снижение дозы до 30 мг/кг в сутки после прекращения лихорадки	4	Внутрь, в/м, в/в	14–21	14–21
Амоксициллин	75–100 мг/кг в сутки	3	Внутрь, в/м, в/в	14	14
Ко-тримоксазол ^д	8/40 мг/кг в сутки	2–3	Внутрь, в/м, в/в	14	14
Ципрофлоксацин ^е	15–25 мг/кг в сутки	2	Внутрь, в/в	5–7	10–14
Офлоксацин ^е	10–20 мг/кг в сутки	2	Внутрь, в/в	5–7	10–14
Пефлоксацин ^е	800 мг	2	Внутрь, в/в	5–7	10–14
Цефтриаксон	50–80 мг/кг в сутки	1–2	В/м, в/в	7–10	10–14
Цефотаксим	100–150 мг/кг в сутки	3–4	В/м, в/в	7–10	10–14
Цефиксим ^ф	20–30 мг/кг в сутки	2	Внутрь	7–10	–
Азитромицин ^ф	8–10 мг/кг в сутки	1	Внутрь	7	–

Примечание:

а – в случае перфорации дополнительно назначаются антибиотики, активные в отношении аэробной и анаэробной кишечной микрофлоры, контаминирующей брюшину;

в – при тяжелом БТ (делирий, притупление болевой чувствительности, кома или шок) следует назначать дексаметазон в начальной дозе 3 мг/кг в/в инфузионно за 30 мин, затем по 1 мг/кг каждые 6 ч до 8 доз;

с – может вызывать угнетение костномозговой деятельности;

д – может вызывать аллергические реакции и нефротоксичность; не применять у детей до 2 лет и беременных;

е – изоляты с резистентностью низкого уровня к ФХ могут не поддаваться терапии;

ф – не рекомендован при инвазивном нетифоидном сальмонеллезе или тяжелом БТ.

Таблица 4. Частота (в %) клинической и бактериологической эффективности азитромицина и хлорамфеникола у пациентов с БТ (положительная гемокультура)

Показатель	Азитромицин (n=42)	Хлорамфеникол (n=35)	p (95% ДИ)
Отсутствие роста <i>Salmonella</i> spp. в гемокультуре, день после начала лечения			
День 4-й	83	94	0,14 (-24,6; 2,7)
День 8-й	100	94	0,12 (-2,0; 13,4)
День 14-й	100	97	0,27 (-2,7; 8,4)
Отсутствие роста <i>Salmonella</i> spp. в фекальной культуре, день после начала лечения			
День 21-й	100	100	
День 35-й	100	100	
Клинический результат в течение 8 дней лечения			
Выздоровление и улучшение	88	86	0,76 (-12,8; 17,6)
Выздоровление	60	49	
Улучшение	29	37	
Клиническая неэффективность, 8-й день	12	14	
Клинический результат на 14-й день			
Выздоровление и улучшение	100	94	0,12 (-2,0; 13,4)
Выздоровление	76	69	
Улучшение	24	26	
Клиническая неэффективность, 14-й день	0	6	
Длительность (в днях) лихорадки после старта терапии (среднее ± ср. отклонение)			
	4,1±2,4	4,3±3,1	
Нежелательные явления:			
всего	12	0	
со стороны ЖКТ	5	0	

пациентов становятся хроническими бактериовыделителями на неопределенный срок [5, 6].

Тяжелый и осложненный брюшной тиф

В случае тяжелого течения брюшного тифа требуется назначение ФХ или ЦС III как минимум в течение 10 дней [6, 103, 104]. Перфорация кишки требует неотложной хирургической помощи, дополнительной АБТ, а также восполнения потерь жидкости, крови и кислорода в случае необходимости [3]. При этом осложнении летальность может достигать 32%. Кишечное кровотечение протекает не столь тяжело и обычно не требует геотрансфузий. Дексаметазон внутривенно назначается с целью снижения смертности при тяжелом брюшном тифе с симптомами бреда, ступора, притупления болевой чувствительности и эйфории, комы или шока [105]. Брюшной тиф у беременных можно безопасно лечить бета-лактамами антибиотиками [107].

Современные возможности АБТ сальмонеллезной инфекции

Цефалоспорины. Цефалоспорин III поколения цефтриаксон обладает рядом преимуществ перед классическим препаратом для терапии брюшного тифа – хлорамфениколом.

Для сравнения терапевтической эффективности цефтриаксона (4 г внутривенно в течение 30 мин один раз в день взрослым или 75 мг/кг в сутки детям до 14 лет, 5 дней) и хлорамфеникола (60 мг/кг в сутки внутрь или внутривенно в 4 введения в сутки в лихорадочный период, затем 40 мг/кг в сутки, 14 дней) было рандомизировано 59 пациентов с положительной культурой *Salmonella* Typhi [107]. Все изоляты были чувствительны к исследуемым антибиотикам. Выяснилось, что значимые различия в частоте клинического выздоровления (прекращение лихорадки без осложнений, отсутствие рецидива и необходимости продолжения терапии) при лечении цефтриаксоном и хлорамфениколом отсутствовали (79 и 90% соответственно,

$p=0,37$). Было отмечено, что на 3-й день лечения гемокультура оставалась положительной у 60% пациентов, получавших лечение хлорамфениколом, и ни у одного из лечившихся цефтриаксоном ($p=0,001$) [107].

При других ЦС III (цефотаксим, цефоперазон или цефиксим) также отмечена высокая эффективность при лечении брюшного тифа, а кроме того они предпочтительны для использования у детей [3, 103, 108–110]. Время нормализации температуры составляет в среднем 1 неделю, клиническая неэффективность 5–10%, в то время как рецидивы заболевания отмечаются в 3–6% случаев, а фекальное носительство формируется менее, чем у 3% пациентов [6].

В ходе изучения фармакодинамических характеристик цефиксима на клеточной и мышечной моделях инфекции, вызываемой серотипом *Typhimurium*, было установлено, что в дозе 8 мг/кг цефиксим создает в два раза более низкие внутриклеточные концентрации, чем в сыворотке, однако превышающие МПК для 90% внутриклеточных изолятов серотипов *Typhi* и *Typhimurium* [111]. Таким образом, достаточные внутриклеточные концентрации цефиксима, подавляющие внутриклеточный рост бактерий, создаются лишь в том случае, если последние сохраняют чувствительность к нему.

Были получены данные клинических исследований, указывающие на преимущества цефиксима перед хлорамфениколом, когда речь идет о лечении брюшного тифа, вызванного полирезистентными сальмонеллами [112]. 85 пациентов в возрасте до 15 лет, с подтвержденной гемокультурой БТ, были рандомизированы для получения цефиксима (10–12 мг/кг в сутки в два приема) или хлорамфеникола (100 мг/кг в сутки в 4 приема) в течение 2 недель. Благоприятный клинический ответ был получен у 95% пациентов, получавших цефиксим, и только у 30% получавших хлорамфеникол. Пациенты, у которых хлорамфеникол оказался неэффективен, получили в дальнейшем эффективное лечение цефиксимом. Выяснилось, что доля множественно-резистентных изолятов сальмонелл составила 78% [112].

В другом сравнительном рандомизированном исследовании у детей с брюшным тифом, подтвержденным положительной гемокультурой, была изучена эффективность режимов лечения цефиксимом (7,5 мг/кг в сутки внутрь, в 2 приема, 14 дней; 50 пациентов), цефтриаксоном (50–70 мг/кг в сутки внутримышечно, 1 раз в сутки, 5 дней; 43 пациента) и азтреонамом (50–70 мг/кг внутримышечно, каждые 8 ч, 7 дней; 31 пациент) [113]. Выздоровление

наступило у всех пациентов. Статистически значимое отличие в продолжительности терапии до момента прекращения лихорадки было продемонстрировано для цефтриаксона (3,9 дня, $p<0,05$), по сравнению с азтреонамом (5,5 дней) и цефиксимом (5,3 дня). По истечении 4-недельного периода последующего наблюдения рецидив возник у 6% пациентов, получавших цефиксим или азтреонам, у 5% – цефтриаксон. Сравнимые режимы АБТ были в равной степени эффективны и безопасны, однако для госпитализированных пациентов цефтриаксон предпочтителен, поскольку способен сократить период пребывания в стационаре [113].

Еще в одном сравнительном рандомизированном исследовании 50 детям с БТ назначался цефтриаксон (65 мг/кг в сутки внутривенно, один раз в день) или цефиксим (10 мг/кг в сутки в два приема, внутрь) в течение 14 дней [109]. Штаммы, выделенные у 82% пациентов, характеризовались множественной устойчивостью к традиционным антибиотикам (MDR).

Как показали результаты этого исследования, статистически значимые различия в клинической эффективности (длительность лихорадки, частота отсутствия ответа на лечение, частота рецидивов) и безопасности цефтриаксона и цефиксима также отсутствовали. Иными словами, оба антибиотика, назначаемые 14-дневными курсами, в равной степени эффективны при лечении БТ, вызванного полирезистентными штаммами *S. Typhi* [109].

Длительность АБТ брюшного тифа с применением ЦС III должна составлять не менее 14 дней. В противном случае наблюдается не только высокая частота клинической и бактериологической неэффективности, но и более частое развитие рецидивов [114, 115]. Так, в рандомизированном исследовании антибактериальной терапии брюшного тифа, вызванного множественно-резистентными *S. Typhi*, 57 детей получали цефтриаксон (65 мг/кг в сутки внутривенно) в течение 7, либо 14 дней. Бактериологически подтвержденный рецидив через 4 недели после окончания лечения был установлен у 14% пациентов, получивших короткий курс АБТ. У пациентов, получивших полный курс лечения, рецидивов не наблюдалось ($p<0,05$) [115].

Принимая во внимание уровень активности, путь введения и безопасность, цефиксим представляет собой хорошую альтернативу традиционным антибиотикам для терапии БТ у детей, в случае высокой распространенности множественноустойчивых *S. Typhi* [63].

Хлорамфеникол. Хлорамфеникол являлся ранее препаратом выбора при лечении сальмонеллезов, в первую очередь брюшного тифа. К настоя-

щему времени он уступил свои позиции современным препаратам и рассматривается как препарат второго ряда.

В первую очередь это обусловлено высокой токсичностью хлорамфеникола, прежде всего гемато- и гепатотоксичностью [116, 117].

Возвращаясь к результатам сравнительного исследования, полученным I.A. Метоп с соавт., средний уровень гематокрита и уровень лейкоцитов у пациентов с БТ на 14-й день лечения хлорамфениколом оказался значительно ниже, чем у пациентов, получавших цефиксим ($p=0,01$ и $p=0,02$ соответственно). Это достоверно указывало на более выраженную супрессию костного мозга при лечении хлорамфениколом [112].

Особенности фармакокинетики препарата также затрудняют выбор оптимального режима дозирования. У позитивных по гемокультуре пациентов с брюшным тифом внутривенное введение хлорамфеникола создает пиковую плазменную концентрацию в два раза выше, чем при внутримышечном введении такой же дозы, в основном в связи с более низким кажущимся объемом распределения. Клиренс не зависит от пути введения и определяется в основном печеночным метаболизмом, нежели почечной экскрецией. Внутримышечное введение обеспечивает, таким образом, субтерапевтическую начальную концентрацию препарата, однако продолжительное внутривенное дозирование с большей вероятностью формирует уровень концентрации, оказывающий токсическое воздействие на костный мозг [118].

С другой стороны, широкое распространение множественнорезистентных сальмонелл, включая серотип Турпи, также ограничивает возможности применения его в клинической практике [4, 5, 67, 109, 119].

Еще одним недостатком хлорамфеникола является высокая частота рецидивов после лечения, достигающая, по данным некоторых авторов, 36% [120].

Хинолоны. Фторхинолоны, как правило, являются препаратами выбора при АБТ некоторых вариантов сальмонеллезной инфекции. Они показали высокую клиническую эффективность при лечении инфекций, связанных с полирезистентными (MDR) штаммами тифоидных и нетифоидных серотипов сальмонелл [5–7, 121]. Применение ФХ для лечения острого гастроэнтерита является в типичных случаях недостаточно эффективным подходом, включая результативность и частоту носительства возбудителя. При назначении офлоксацина в дозе 400 мг в сутки эрадикация нетифоидных серотипов сальмонелл из фекалий наблюдалась только у 57% пациентов, получавших

препарат в течение 5 дней, и у 74% – получавших лечение 10 дней [87]. Через 6 недель после начала лечения бактериовыделение отмечалось у 18 и 11% пациентов, получавших короткий и 10-дневный курсы соответственно ($p=0,68$).

Высокая результативность применения ФХ, как показывают результаты ряда сравнительных исследований, отмечается при генерализованном нетифоидном сальмонеллезе и брюшном тифе/паратифе, в том числе и у детей.

Пиковая концентрация офлоксацина при внутривенном введении примерно в 1,5 раза выше, чем при приеме внутрь. Между тем, биодоступность препарата при введении внутрь превышает 90%. Офлоксацин в дозе 7,5 мг/кг каждые 12 ч у детей с брюшным тифом почти полностью абсорбируется, обеспечивая пиковые сывороточные концентрации, которые в 10–100 раз превышают наиболее высокие МПК для множественнорезистентных сальмонелл серотипа Турпи [122]. Фармакокинетические данные показывают, что для лечения брюшного тифа короткие (3 дня) режимы дозирования ФХ у детей с учетом массы тела и локуса инфекции должны соответствовать дозировкам у взрослых. Фармакокинетическое моделирование позволило установить, что возникновение кумуляции офлоксацина весьма маловероятно даже в тех случаях, когда препарат в данной дозе назначался на более длительный период времени.

Ципрофлоксацин (500 мг дважды в день, внутрь, 7 дней) по своей клинической эффективности не уступает хлорамфениколу (500 мг четыре раза в сутки, внутрь, 14 дней) при лечении брюшного тифа у взрослых [123]. Не было установлено значимых различий по частоте клинического выздоровления и длительности лихорадки между этими режимами. Несмотря на то что ципрофлоксацин показал более высокую бактериологическую эффективность в отношении эрадикации возбудителя из костного мозга ($p=0,04$), частота неэффективности все же составляла 67% (рис. 3). Между тем, ципрофлоксацин способствовал более быстрому восстановлению продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкин 1β), и уже на 8-й день лечения различия были статистически достоверны ($p<0,05$). Данное исследование оказалось не способно продемонстрировать преимущества ципрофлоксацина перед хлорамфениколом, но на основании косвенных критериев эффективности, таких как более высокая способность элиминировать сальмонеллы из костного мозга и более ранняя нормализация продукции провоспалительных цитокинов, ципрофлоксацин может рассматриваться все же как более эффективный препарат [123].

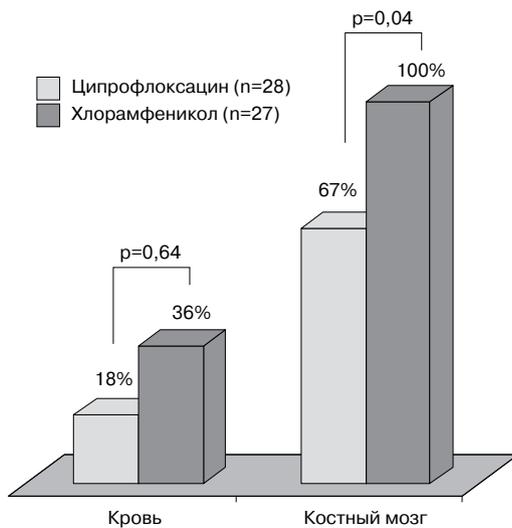


Рис. 3. Бактериологическая неэффективность ципрофлоксацина и хлорамфеникола у пациентов с брюшным тифом на 5-й день лечения [123]

К сожалению, серьезные трудности с применением ФХ возникают в регионах с высокой распространенностью резистентных к налидиксовой кислоте штаммов *Salmonella* серотипа Турпи [54, 67, 119].

Отмечается высокая частота клинической неэффективности ФХ (свыше 40%) при лечении брюшного тифа, вызываемого резистентными к налидиксовой кислоте изолятами, формально чувствительными к ФХ [54]. Инфекция, связанная с такими изолятами, достоверно отличалась большей длительностью лихорадки, более высокой частотой гепатомегалии (57% vs. 15%, $p=0,021$), более высокими уровнями АСТ (121 vs. 73 ед/л, $p=0,033$) и более высокими МПК ципрофлоксацина (0,37 vs. 0,17 мг/л, $p=0,005$) (см. рис. 1), по сравнению с инфекцией, обусловленной чувствительными к налидиксовой кислоте штаммами. Таким образом, течение брюшного тифа, вызываемого устойчивыми к налидиксовой кислоте штаммами *Salmonella*, характеризуется неблагоприятными клиническими исходами вследствие отсроченного начала эффективной АБТ.

ФХ обычно не рекомендуются для применения у детей. Однако многочисленные сравнительные экспериментальные исследования, а также результаты лечения муковисцидоза у детей длительными курсами ФХ, шигеллезов и брюшного тифа короткими курсами продемонстрировали безопасность применения ФХ у детей [92–94, 124]. Поэтому в регионах, где распространены множественноустойчивые сальмонеллы, но частота изолятов со сниженной чувствительностью к ФХ невысока, ФХ

могут рассматриваться как препараты выбора для лечения брюшного тифа не только у взрослых, но и у детей старше 2 лет [104, 121].

ФХ могут с успехом назначаться короткими курсами для лечения неосложненного БТ у детей. В открытом сравнительном рандомизированном исследовании офлоксацина (200 мг каждые 12 ч внутрь, 5 дней) и цефтриаксона (3 г в сутки внутривенно, 3 дня) были продемонстрированы статистически значимые преимущества офлоксацина по клинической эффективности [115]. Клиническая неэффективность была отмечена у 28% пациентов, получавших цефтриаксон, и отсутствовала у пациентов, получавших офлоксацин ($p<0,01$). Более того, средняя продолжительность госпитализации была достоверно короче при лечении офлоксацином (9 дней vs. 12 дней, $p<0,01$), а средняя продолжительность лихорадочного периода вдвое меньше (81 ч vs. 196 ч, $p<0,0001$). Кроме того, у одного пациента, получавшего цефтриаксон, отмечался рецидив.

Следует, однако, заметить, что результаты данного исследования не способны повлиять на оценку значения цефтриаксона для терапии сальмонеллезной инфекции, а только подтверждают необходимость назначения достаточных по длительности курсов ЦС III [115].

Короткие курсы офлоксацина приемлемы и для лечения неосложненного БТ, вызванного полирезистентными (MDR), но чувствительными к налидиксовой кислоте изолятами *S. Turpi* (МПК₉₀ 0,06 мг/л) [119]. При назначении офлоксацина в дозе 10–15 мг/кг в сутки в течение 3 или 5 дней частота клинического выздоровления превышает 90% при средней длительности лихорадки 4 дня. Менее 3% пациентов переносят рецидив или имеют положительную фекальную культуру по окончании лечения. Эффективность подобных режимов в отношении устойчивых к налидиксовой кислоте изолятов (МПК₉₀ 0,5 мг/л) низка [119]. Так, офлоксацин в дозе 20 мг/кг в сутки в течение 7 дней обеспечивает клиническое выздоровление только у 75% пациентов, со средней продолжительностью лихорадки 7 дней и положительной фекальной культурой у 19% пациентов на момент окончания лечения.

В настоящее время наилучшей альтернативой для лечения таких инфекций являются ЦС III (цефтриаксон, цефиксим) и азитромицин [5, 119].

Если феномен низкоуровневой резистентности к ФХ представляет серьезную проблему в регионе (как правило, это множественнорезистентные штаммы), короткие курсы антибактериальной терапии ФХ (до 7 дней) связаны с высокой частотой клинической неэффективности [47, 67, 68].

В отсутствие иной альтернативы максимальные дозы ФХ курсом до 10 дней позволяют добиваться успеха у 90% пациентов, однако нормализация температуры происходит существенно позже, а хроническое фекальное носительство может сформироваться у 20% реконвалесцентов [6, 87].

Подводя итог, следует обратить внимание на результаты систематического обзора публикаций в Cochrane, Medline, Embase и LILACS, посвященных сравнительным исследованиям эффективности ФХ и других антибиотиков при лечении брюшного тифа у детей и взрослых [125]. Обзор был опубликован в 2005 году и включил исследования, результаты которых были представлены выше. Были отобраны рандомизированные контролируемые исследования у пациентов с положительной гемокультурой или культурой из костного мозга. 33 исследования удовлетворили критериям отбора, еще в 22 были неясны режимы дозирования антибиотиков, а 29 исследований не были слепыми.

В систематическом обзоре оценивались клиническая и микробиологическая неэффективность и частота рецидивов. При сравнении с хлорамфениколом ФХ не имели статистически значимых преимуществ по клинической (554 пациента) и микробиологической (378 пациентов) неэффективности у взрослых. Они определенно сокращали частоту клинических рецидивов у взрослых (ОШ 0,14 [0,04–0,5], 467 пациентов, 6 исследований), однако это преимущество ФХ оказалось статистически незначимым среди пациентов с рецидивом, подтвержденным положительной гемокультурой (121 пациент, 2 исследования). При сравнении с ко-тримоксазолом не было обнаружено статистически значимых отличий оцениваемых переменных (82 пациента, 2 исследования). У взрослых ФХ снижают частоту клинической неэффективности при сравнении с цефтриаксоном (ОШ 0,08 [0,01–0,45], 120 пациентов, 3 исследования), но не имеют преимуществ по частоте микробиологической неэффективности и рецидивов. Также было отмечено отсутствие статистически значимых различий между ФХ и цефиксимом (80 пациентов, 1 исследование) или азитромицином (152 пациента, 2 исследования) [125].

По данным исследований среди госпитализированных детей, ФХ не обладают достоверными преимуществами перед цефтриаксоном (60 пациентов, 1 исследование, включавшее, однако, норфлоксацин) или цефиксимом (82 пациента, 1 исследование). По клинической неэффективности норфлоксацин определенно уступал другим ФХ (417 пациентов, 5 исследований). Исследования, посвященные сравнению разных по длительности

курсов лечения ФХ, также не показали статистически значимых различий оцениваемых переменных (693 пациента, 8 исследований). Авторы отметили, что большинство исследований было малой статистической мощности, а их методологическое качество широко варьировало. Исследований среди детей было мало, хотя наиболее часто БТ заболевают именно в этой возрастной категории. Недостаточные данные во всех сравнениях не позволили сформулировать вывод о наличии у ФХ преимуществ перед «классическими» препаратами [125].

Азитромицин. Азитромицин – единственный макролидный антибиотик, представляющий эффективную альтернативу при лечении генерализованного сальмонеллеза и брюшного тифа. По некоторым данным, при длительности курса 5–7 дней частота клинического выздоровления может достигать 95%, при этом рецидивы и носительство сальмонелл отмечаются менее, чем у 3% пациентов [67, 110, 126], а лихорадка и симптомы разрешаются уже в течение 4–7 дней.

Экспериментально было показано, что МПК азитромицина в отношении *S. Typhi*, составляющая 4 мг/л, приводит к подавлению роста бактерий в первые 8 часов, но в последующем их рост возобновляется. Более высокие концентрации препарата действуют бактерицидно уже в течение 1–2 суток. Добавление в среду буфера, вызывающего смещение pH в щелочную сторону до 7,5–8, обуславливает снижение МПК азитромицина до 0,25–0,5 мг/л. Уровень МПК в отношении сальмонелл также напрямую был связан с объемом используемого инокулюма [127]. Вероятно, клинические преимущества азитромицина у пациентов с брюшным тифом как раз и связаны с ранним подавлением роста возбудителя в условиях субтерапевтических МПК, а также снижением МПК в слабощелочной среде и при малом объеме инокулюма, что согласуется с фактом возникновения бактериемии низкого уровня при брюшном тифе [127].

В сравнительное рандомизированное исследование азитромицина (1 г в сутки, 5 дней или 20 мг/кг в сутки) и офлоксацина (200 мг 2 раза в сутки, внутрь, 5 дней, или 8 мг/кг в сутки) у пациентов с неосложненным брюшным тифом было включено 88 взрослых субъектов с положительной гемокультурой (86 – *S. Typhi*, 2 – *S. Paratyphi A*) [67]. Как выяснилось, 78% изолятов характеризовались множественной устойчивостью (MDR) к традиционным антибиотикам (хлорамфеникол, ампициллин, ко-тримоксазол), а 53 % были резистентны к налидиксовой кислоте. МПК₉₀ азитромицина составляла 8 мкг/мл (4–16 мкг/мл), офлоксацина для чувс-

твительных к НК штаммов 0,03 мкг/мл (0,015–0,06 мкг/мл), для резистентных к НК – 0,5 мкг/мл (0,25–1,0 мкг/мл).

В ходе исследования не было установлено значимых различий в клинической эффективности азитромицина и офлоксацина (95,5 и 86,4% соответственно, $p=0,27$), в том числе в тех случаях, когда БТ был вызван резистентными к НК штаммами (96 и 81% соответственно, $p=0,16$) [67]. Вместе с тем, у пациентов, выделявших устойчивые к НК изоляты, отмечались более длительный период лихорадки при лечении офлоксацином, нежели азитромицином (174 ч и 135 ч, $p=0,004$), и в 41% случаев положительная фекальная культура на момент окончания лечения (0% при лечении азитромицином, $p=0,002$). Таким образом, при удовлетворительной переносимости обоих режимов лечения 5-дневный курс терапии азитромицином не только не уступал по клинической эффективности офлоксацину при лечении БТ, вызванного полирезистентными и устойчивыми к налидиксовой кислоте штаммами сальмонелл, но и превосходил его по показателю динамики обратного развития лихорадки и бактериологической эффективности.

Недостаточная мощность и открытый дизайн существенным образом ограничили возможности данного исследования для установления действительных различий по общей клинической эффективности между азитромицином и офлоксацином.

Перспективность применения азитромицина для лечения неосложненного брюшного тифа у детей отмечалась также и другими авторами, несмотря на подобный, открытый дизайн и неясность в отношении продолжительности курса АБТ [110]. Азитромицин (10 мг/кг в сутки, до 500 мг в сутки) или цефтриаксон (75 мг/кг в сутки, до 2,5 г в сутки) были рандомизированно назначены 108 детям, включенным в исследование. Положительная гемокультура была у 64 пациентов, причем все изоляты были чувствительны к исследуемым препаратам. Клиническая эффективность (частота выздоровления) азитромицина и цефтриаксона составила 91 и 97% соответственно (различия недостоверны, $p>0,05$), однако у четырех детей, получавших цефтриаксон, было отмечено обострение инфекции [110].

У взрослых с неосложненным брюшным тифом, обусловленным, в том числе, множественнорезистентными сальмонеллами, в рандомизированном исследовании была показана равная эффективность азитромицина и ципрофлоксацина, как клиническая, так и бактериологическая, включая инфекцию, вызванную полирезистентными сальмонеллами [126]. Из 123 рандомизированных пациентов

с лихорадкой и другими симптомами брюшного тифа гемокультура была получена у 62 (серотипы Турphi и Paratyphi A), у 12 пациентов получены фекальные культуры. Полирезистентные штаммы (устойчивость к хлорамфениколу, ко-тримоксазолу, ампициллину) составляли 33%.

Азитромицин (1 г в первые сутки, затем по 500 мг в сутки следующие 6 дней, внутрь) или ципрофлоксацин (500 мг два раза в сутки 7 дней, внутрь) назначались рандомизированно, при этом выздоровление наблюдалось у всех пациентов, а обострений отмечено не было. Исчезновение возбудителя из кровотока и фекалий наблюдалось уже в первые дни лечения в обеих группах пациентов, за исключением единственного случая положительной гемокультуры на 4-й день лечения у пациента, получавшего азитромицин [126].

В одном открытом рандомизированном клиническом исследовании у взрослых пациентов с брюшным тифом сравнивалась также клиническая и бактериологическая эффективность азитромицина (500 мг в сутки внутрь, 7 дней) и хлорамфеникола (2–3 г в сутки, внутрь в четыре приема, 14 дней) [129]. Клиническая эффективность (выздоровление и улучшение) на 8-й день лечения, принимая во внимание чувствительность всех изолятов к этим препаратам, составила для азитромицина и хлорамфеникола 88 и 86% соответственно. На 14-й день от начала терапии клиническая эффективность достигла 100 и 94% соответственно.

Неосложненный брюшной тиф, вызываемый множественнорезистентными сальмонеллами серотипа Турphi со сниженной чувствительностью к фторхинолонам, может успешно лечиться азитромицином, назначаемым в течение 7 дней. Открытое рандомизированное исследование у детей и взрослых с неосложненным БТ, вызванным полирезистентными штаммами *Salmonella* Турphi, убедительно продемонстрировало преимущества азитромицина (10 мг/кг в сутки, 7 дней) перед офлоксацином (20 мг/кг в сутки, 7 дней) и комбинацией офлоксацин/азитромицин (15 мг/кг в сутки, 7 дней/10 мг/кг в сутки, первые 3 дня) [129]. У 187 пациентов (из них 87% – дети) были выделены культуры *S. Турphi*, 88% из которых являлись MDR и 93% были устойчивы к НК. По частоте клинического выздоровления значимых различий между офлоксацином, азитромицином и их комбинацией выявить не удалось (64, 76 и 82% соответственно, $p=0,053$), однако длительность периода лихорадки при терапии азитромицином была определено короче – в среднем 5,8 суток ($p<0,001$).

Существенной находкой явился тот факт, что фекальное носительство возбудителя по окончании

курса лечения обнаружилось лишь у 1,6% пациентов, получавших азитромицин, тогда как при лечении офлоксацином и комбинацией препаратов частота носительства составляла 19,4 и 6,5% соответственно ($p=0,006$) [129].

Таким образом, если сальмонеллезная инфекция обусловлена полирезистентными штаммами (особенно MDR/НК-Р), возникают серьезные трудности с выбором подходящего антибиотика. В таких случаях именно азитромицин представляется наиболее приемлемой альтернативой.

Место карбапенемов в лечении сальмонеллезов. Карбапенемы рассматриваются в настоящее время как потенциальные препараты 3-го ряда, назначение которых при генерализованной сальмонеллезной инфекции целесообразно лишь в тех случаях, когда возможности других препаратов исчерпаны вследствие резистентности возбудителя.

Так, имипенем остается единственно эффективным антибиотиком при генерализованной инфекции, связанной с сальмонеллами серотипа Choleraesuis, часто устойчивых к ФХ и ЦС, в том числе и у детей [58, 59, 130].

К сожалению, с начала 90-х годов прошлого века регистрируются случаи выделения сальмонелл, резистентных к имипенему вследствие утраты пориновых каналов и продукции СМУ-4 β -лактамаз [31, 131].

Заключение

При современном состоянии антибиотикорезистентности различных серотипов *Salmonella enterica* возможности выбора эффективных антибиотиков для лечения сальмонеллезной инфекции существенно сузились.

Принципиально важен дифференцированный подход к назначению антибактериальной терапии, учитывающий факторы риска, характер инфекции, предполагаемый серотип возбудителя с учетом эпидемиологических и клинических данных, распространенность отдельных серотипов сальмонелл и их резистентность в регионе, что позволяет оптимизировать выбор препаратов и избежать необоснованного назначения антибиотиков.

Альтернативные препараты – цефиксим и азитромицин с успехом могут применяться у пациентов, которым показана антибактериальная терапия. Применение этих антибиотиков у детей обеспечивает наибольшую безопасность антибактериальной терапии.

Вместе с тем, остается необходимость в организации и проведении качественных исследований, направленных на уточнение преимуществ современных антибиотиков в условиях продолжающегося роста резистентности возбудителей.

Литература

1. Pessoa-Silva C.L., Toscano C.M., Moreira B.M., et al. Infection due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Salmonella enterica* subsp *enterica* serotype *infantis* in a neonatal unit. J Pediatr 2002; 141:381-7.
2. Nataro J.P., et al. *Escherichia, Shigella and Salmonella*. In: Murray P.R., et al., eds. Manual of Clinical Microbiology. 9-th ed. Washington DC: ASM Press. 2007. P. 670-87.
3. Parry C.M. Management of multiple drug-resistant *Salmonella* infections. In: Gillespie SH., ed. Management of Multiple Drug-Resistance Infections. Humana Press Inc., Totowa. 2004. P.189-208.
4. Threlfall E.J., Fisher I.S.T., Berghold C., Edwards G., et al. Antimicrobial drug resistance in isolates of *Salmonella enterica* from cases of salmonellosis in humans in Europe in 2000: results of international multi-centre surveillance. Euro Surveill. 2003;8(2):41-5.
5. Pegues D.A., Ohl M.E., Miller S.I. *Salmonella* species, including *Salmonella typhi*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. Ed. 6. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005. P.2636-54.
6. Parry C.M., Hien T.T., Dougan G., White N.J., Farrar J.J. Typhoid fever. N Engl J Med 2002;347:1770-82.
7. Hohmann EL. Nontyphoidal salmonellosis. Clin Infect Dis 2001; 32:263-9.
8. Ramos J.M., Garcia-Corbeira P., Aguado J.M., et al. Clinical significance of primary versus secondary bacteraemia due to nontyphoid *Salmonella* in patients without AIDS. Clin Infect Dis 1994; 19:777-80.
9. Shimoni Z., Pitlik S., Leibovici L., et al. Nontyphoid *Salmonella* bacteremia: age-related differences in clinical presentation, bacteriology, and outcome. Clin Infect Dis 1999; 28:822-7.
10. Chiu C.-H., Su L.-H., Chu C. *Salmonella enterica* serotype Choleraesuis: epidemiology, pathogenesis, clinical disease and treatment. Clin Microb Rev. 2004;17(2):311-22.
11. Sirinavin S., Jayanetra P., Layangkul T. Predictors for extraintestinal infection in *Salmonella* enteritis in Thailand. Pediatr. Infect. Dis. J. 1988;7:44-8.
12. Cohen J.I., Barlett J.A., Curey R. Extra-intestinal manifestations of *Salmonella* infections. Medicine (Baltimore). 1987;66:349-88.
13. Jacobson M.A., Hahan S.M., Gerberding J.L., et al. Ciprofloxacin for *Salmonella* bacteremia in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Ann Intern Med 1989;110:1027-9.
14. Vugia, D.J., Samuel M., Farley M.M., et al. Invasive

- Salmonella infections in the United States, FoodNet, 1996-1999: incidence, serotype distribution, and outcome. Clin Infect Dis 2004; 38 (Suppl. 3):S149-S156.
15. Chiu C.H., Su L.H., Chu C., et al. Isolation of *Salmonella enterica* serotype *choleraesuis* resistant to ceftriaxone and ciprofloxacin. The Lancet. 2004;363:1285-6.
 16. Threlfall E.J. Antimicrobial drug resistance in *Salmonella*: problems and perspectives in food- and water-borne infections. FEMS Microbiol Rev 2002; 26:141-8.
 17. Jean S.-S., Wang J.-Y., Hsueh P.-R. Bacteremia caused by *Salmonella enterica* serotype *Choleraesuis* in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2006; 39:358-65.
 18. Soravia-Dunand V.A., Loo V.G., Salit I.E. Aortitis due to *Salmonella*: report of 10 cases and comprehensive review of the literature. Clin Infect Dis 1999; 29:862-8.
 19. Prager R., Rabsch W., Streckel W., et al. Molecular properties of *Salmonella enterica* serotype Paratyphi B distinguish between its systemic and its enteric pathovars. J Clin Microbiol 2003; 41:4270-8.
 20. Farmer III J.J., Boatwright K.D., Janda M.J. Enterobacteriaceae. Introduction and identification. In: Murray P.R., e.a., eds. Manual of Clinical Microbiology. 9-th ed. Washington DC: ASM Press, 2007. P. 649-69.
 21. Parkhill J., Dougan G., James K.D., et al. Complete genome sequence of a multiple drug resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi CT18. Nature 2001; 413:848-52.
 22. Shanahan P.M.A., Karamat K.A., Thomson C.J., Amyes S.G.B. Characterization of multi-drug resistant *Salmonella typhi* isolated from Pakistan. Epidemiol Infect 2000; 124:9-16.
 23. Threlfall E.J. Multiresistant *Salmonella typhimurium* DT104: a truly international clone. J Antimicrob Chemother 2000; 46:7-10.
 24. Lindsay E.A., Lawson A.J., Walker R.A., et al. Molecular characterisation of a multiresistant strain of *Salmonella enterica* serotype *typhimurium* DT204b responsible for an international outbreak of salmonellosis: importance of electronic exchange of gel data for outbreak investigations. Emerg Infect Dis 2002; 8:732-4.
 25. Wall P.G., Morgan D., Lamden K., et al. A case control study of infection with an epidemic strain of multiresistant *Salmonella typhimurium* DT104 in England and Wales. Commun Dis Rep CDR Rev 1994;4:R130-R135.
 26. Glynn M.K., Bopp C., Dewitt W., et al. Emergence of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype *typhimurium* DT104 infections in the United States. N. Engl. J. Med. 1998;338:1333-8.
 27. Verdet C., Arlet G., Barnaud G., Lagrange P.H., Philippon A. A novel integron in *Salmonella enterica* serovar *enteritidis*, carrying the bla(DHA-1) gene and its regulator gene *ampR*, originated from *Morganella morganii*. Antimicrob Agent Chemother 2000; 44:222-5.
 28. Gaillot O., Clement C., Simonet M., Philippon A. Novel transferable β -lactam resistance with cephalosporinase characteristics in *Salmonella enteritidis*. J Antimicrob Chemother 1997; 39:85-7.
 29. Dunne E.E., Fey P.D., Kludt P., et al. Emergence of domestically-acquired ceftriaxone-resistant *Salmonella* infections associated with AmpC β -lactamase. JAMA 2000; 284:3151-6.
 30. Hanson N.D., Moland E.S., Hossain A., et al. Unusual *Salmonella enterica* serotype *typhimurium* isolate producing CMY-7, SHV-9 and OXA-30 β -lactamases. J Antimicrob Chemother 2002; 49:1011-4.
 31. Armand-Lefevre L., Leflon-Guibout V., Bredin J., et al. Imipenem resistance in *Salmonella enterica* serovar *weini* related to porin loss and CMY-4 β -lactamase production. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:1165-8.
 32. Gaillot O., Clement C., Simonet M., Philippon A. Novel transferable β -lactam resistance with cephalosporinase characteristics in *Salmonella enteritidis*. J Antimicrob Chemother 1997; 39:85-7.
 33. Su L.H., Wu T.L., Chia J.H., et al. Increasing ceftriaxone resistance in *Salmonella* isolates from university hospital in Taiwan. J Antimicrob Chemother 2005; 55:846-52.
 34. Threlfall E.J., Skinner J.A., Graham A., et al. Resistance to ceftriaxone and cefotaxime in non-typhoidal *Salmonella enterica* in England and Wales. J Antimicrob Chemother 2000; 46:860-2.
 35. Villa L., Mammina C., Miriagou V., et al. Multidrug and broad-spectrum cephalosporin resistance among *Salmonella enterica* serotype *enteritidis* clinical isolates in southern Italy. J Clin Microbiol 2002; 40:2662-5.
 36. Molbak K., Baggesen D.L., Aarestrup F.M., et al. An outbreak of multidrug-resistant, quinolone-resistant *Salmonella enterica* serotype *typhimurium* DT104. N Engl J Med 1999; 341:1420-5.
 37. Ridley A., Threlfall E.J. Molecular epidemiology of antibiotic resistance genes in multiresistant *Salmonella typhimurium* DT104. Microb Drug Resist 1998; 2:113-8.
 38. Lawson A.J., Dassama M.U., Ward L.R., Threlfall E.J. Multiply resistant (MR) *Salmonella enterica* serotype *typhimurium* DT 12 and DT 120: a case of MR DT 104 in disguise? Emerg Infect Dis 2002; 8:434-6.
 39. Boyd D., Cloeckeaert A., Chaslus-Dancla E., Mulvey M.R. Characterization of variant *Salmonella* genomic island 1 multidrug resistance regions from serovars *typhimurium* DT104 and *agona*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:1714-22.
 40. Meunier D., Boyd D., Mulvey M.R., et al. *Salmonella enterica* serotype *typhimurium* DT 104 antibiotic resistance genomic island 1 in serotype *paratyphi B*. Emerg Infect Dis 2002;8:430-3.
 41. Nikaido H., Basina M., Nguyen V., Rosenberg E.Y. Multidrug efflux pump *AcrAB* of *Salmonella typhimurium* excretes only those beta-lactam antibiotics containing lipophilic side chains. J Bacteriol 1998; 180:4686-92.
 42. Casin I., Breuil J., Darchis J.P., Guelpa C., Collatz E. Fluoroquinolone resistance linked to *GyrA*, *GyrB*, and *ParC* mutations in *Salmonella enterica typhimurium* isolates in humans. Emerg Infect Dis 2003; 9:1455-7.
 43. Archambaud M., Gerbaud G., Labau E., Marty N., Courvalin P. Possible *in-vivo* transfer of β -lactamase TEM-3 from *Klebsiella pneumoniae* to *Salmonella kedougou*. J Antimicrob Chemother 1991; 27:427-36.
 44. Tassios P.T., Gazouli M., Tzelepi E., et al. Spread of *Salmonella typhimurium* clone resistant to expanded-

- spectrum cephalosporins in three European countries. *J Clin Microbiol* 1999; 37:3774-7.
45. Datta N., Richards H., Datta C. *Salmonella typhi* in vivo acquires resistance to both chloramphenicol and cotrimoxazole. *Lancet* 1981; 1:1181-3.
 46. Schwalbe R., Hoge C.W., Morris J.G., O'Halon P.N., Crawford RA, Gilligan PH. *In vivo* selection for transmissible drug resistance in *Salmonella typhi* during antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:161-3.
 47. Aarestrup F.M., Wiuff C., Molbak K., Threlfall E.J. Is it time to change fluoroquinolone breakpoints for *Salmonella* spp.? *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:827-9.
 48. Davis M.A., Hancock D.D., Besser T.E. Multiresistant clones of *Salmonella enterica*: the importance of dissemination. *J Lab Clin Med* 2002; 140:135-41.
 49. Llanes C., Kirchgessner V., Plesiat P. Propagation of TEM- and PSE-type β -lactamases among amoxicillin-resistant *Salmonella* spp. isolated in France. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:2430-36.
 50. Ling J.M., Zhou G-M, Woo T.H.S, French G.L. Antimicrobial susceptibilities and β -lactamase production of Hong Kong isolates of gastroenteric salmonellae and *Salmonella typhi*. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28:877-85.
 51. Ribot E.M., Wierzbica R.K., Angulo F.J., Barrett T.J. *Salmonella enterica* serotype *typhimurium* DT104 isolated from humans, United States, 1985,1990, and 1995. *Emerg Infect Dis* 2002;8:387-91.
 52. Piddock L.J.V. Fluoroquinolone resistance in *Salmonella* serovars isolated from humans and food animals. *FEMS Microbiol Rev* 2002; 26:3-16.
 53. Winokur P.L., Brueggemann A., DeSalvo D.L., et al. Animal and human multidrug-resistant cephalosporin-resistant *Salmonella* isolates expressing a plasmid mediated CMY-2 *AmpC* β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2777-83.
 54. Kadhiraivan T., Wig N., Kapil A., et al. Clinical outcomes in typhoid fever: adverse impact of infection with nalidixic acid-resistant *Salmonella typhi*. *BMC Infectious Diseases*. 2005;5:37.
 55. Nakaya H., Yasuhara A., Yoshimura K., et al. Life-threatening infantile diarrhoea from fluoroquinolone resistant *Salmonella enterica typhimurium* with mutations in both *gyrA* and *parC*. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:255-7.
 56. Varma J.K., Molbak K., Barrett T.J., Angulo F.J., et al. Antimicrobial-resistant nontyphoidal *Salmonella* is associated with excess bloodstream infections and hospitalizations. *J Infect Dis* 2005;191:554-61.
 57. Egorova S., Kaftyreva L., Grimont P.A., Weill F.X. Prevalence and characterization of extended-spectrum cephalosporin-resistant nontyphoidal *Salmonella* isolates in adults in Saint Petersburg, Russia (2002-2005). *Microb Drug Resist* 2007;13(2):102-7.
 58. Ko W.C., Yan J.J., Yu W.L., et al. A new therapeutic challenge for old pathogens: community-acquired invasive infections caused by ceftriaxone- and ciprofloxacin-resistant *Salmonella enterica* serotype Choleraesuis. *Clin Infect Dis* 2005; 40:315-8.
 59. Jean S.S., Lee Y.T., Guo S.M., Hsueh P.R. Recurrent infections caused by cefotaxime- and ciprofloxacin-resistant *Salmonella enterica* serotype Choleraesuis treated successfully with imipenem. *J Infect* 2005; 51:163-5.
 60. Yan J.J., Chiou C.S., Lauderdale T.L., et al. Cephalosporin and ciprofloxacin resistance in *Salmonella*, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:947-50.
 61. Szych J., Cieslik A., Paciorek J., Kaluzewski S. Antibiotic resistance in *Salmonella enterica* subsp. *enterica* strains isolated in Poland from 1998 to 1999. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18:37-42.
 62. Yildirmak T., Yazgan A., Ozcengiz G. Multiple drug resistance patterns and plasmid profiles of non-typhi salmonellae in Turkey. *Epidemiol Infect* 1998; 121:303-7.
 63. Rastegar L.A., Validi N., Ghaffarzadeh K., Shamshiri A.R. *In vitro* activity of cefixime versus ceftizoxime against *Salmonella typhi*. *Pathol Biol (Paris)* 1997; 45:415-9.
 64. Yang Y.J., Liu C.C., Wang S.M., et al. High rates of antimicrobial resistance among clinical isolates of nontyphoidal *Salmonella* in Taiwan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17:880-3.
 65. Griggs D.J., Gensberg K., Piddock L.J. Mutations in *gyrA* gene of quinolone-resistant *Salmonella* serotypes isolated from human and animals. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:1009-13.
 66. Threlfall E.J., Skinner J.A., Ward L.R. Detection of decreased susceptibility to ciprofloxacin in *Salmonella enterica* serotypes *typhi* and *paratyphi A*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:740-1.
 67. Chinh N.T., Parry C.M., Ly N.T., et al. A randomized controlled comparison of azithromycin and ofloxacin for treatment of multidrug-resistant or nalidixic acid-resistant enteric fever. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000; 44:1855-9.
 68. Wain J., Hoa N.T.T., Chinh N.T., et al. Quinolone-resistant *Salmonella typhi* in Viet Nam: molecular basis of resistance and clinical response to treatment. *Clin Infect Dis*. 1997; 25:1404-10.
 69. Heurtin-Le Corre C., Donnio P-Y., Perrin M., et al. Increasing incidence and comparison of nalidixic acid-resistant *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serotype *typhimurium* isolates from human and animals. *J Clin Microbiol*. 1999; 37:266-9.
 70. Molbak K., Gerner-Smidt, Wegener H.C. Increasing quinolone resistance in *Salmonella enterica* serotype *enteritidis*. *Emerg Infect Dis*. 2002; 8:514-5.
 71. Chiu C.H., Wu T.L., Su L.H., et al. The emergence in Taiwan of fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica* serotype *choleraesuis*. *N Engl J Med*. 2002; 346:413-9.
 72. Heisig P. High-level fluoroquinolone resistance in a *Salmonella typhimurium* isolate due to alterations in both *gyrA* and *gyrB* genes. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32:367-77.
 73. Baucheron S., Imberechts H., Cahslus-Danda E., Clockaert A. The *AcrB* multidrug transporter plays a major role in high-level fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica* serovar *typhimurium* phage type DT204. *Microb Drug Resist* 2002; 8:281-9.

74. Mehta G., Randhawa V.S., Mohapatra N.P. Intermediate susceptibility to ciprofloxacin in *Salmonella typhi* strains in India. *Eur J Clin Microbiol* 2001; 20:760-1.
75. Tran J.H., Jacoby G.A. Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(8):5638-42.
76. Malorny B., Schroeter A., Helmuth R. Incidence of quinolone resistance over the period 1986 to 1998 in veterinary *Salmonella* isolates from Germany. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:2278-82.
77. Hakanen A., Kotilainen P., Jalava J., et al. Detection of decreased fluoroquinolone susceptibility in salmonellas and validation of nalidixic acid screening test. *J Clin Microbiol* 1999; 37:3572-7.
78. Morisini MI, Blazquez J, Negri MC, et al. Characterisation of a nosocomial outbreak involving an epidemic plasmid encoding for TEM-27 in *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serotype *othmarschen*. *J Infect Dis* 1996; 174:1015-20.
79. Mathai D., Toleman M.A., Walsh T.R., Jones R.N. Molecular determination of β -lactamases (BL) types found in *Salmonella* spp. isolated in India: report for the MYSTIC programme (2001). In: Program and Abstracts of the 42nd Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, CA: American Society of Microbiology, 2002; Abstract C2-1276:104.
80. Otkun M., Erdem B., Akata F., et al. Antibiotic resistance patterns and plasmid profiles of *Salmonella typhimurium* isolates in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:206-9.
81. Bhutta Z.A., Farooqui B.J., Sturm A.W. Eradication of a multiple drug resistant *Salmonella paratyphi A* causing meningitis with ciprofloxacin. *J Infect* 1992; 25:215-9.
82. Saha S.K., Taukder S.Y., Islam M., Saha S. A highly ceftriaxone-resistant *Salmonella typhi* in Bangladesh. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:387.
83. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 16th Informational Supplement. CLSI document M100-S16. 2006. Vol. 26 № 3.
84. Neill M.A., Opal S.M., Heelan J., et al. Failure of ciprofloxacin to eradicate convalescent fecal excretion after acute salmonellosis: experience during and outbreak in health care workers. *Ann Intern Med* 1991; 114:195-9.
85. Thielman N.M., Guerrant R.L. Clinical practice. Acute infectious diarrhea. *N Engl J Med* 2004; 350(1):38-47.
86. Sirinavin S., Garner P. Antibiotics for treating *Salmonella* gut infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001167.
87. Voltersvik P., Halstensen A., Langeland N., Solberg C.O., et al. Eradication of non-typhoid salmonellae in acute enteritis after therapy with ofloxacin for 5 and 10 days. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:457-9.
88. Hamer D.H. Bacterial and viral diarrhea. In: Baddour L.M., Gorbach S.L., eds. Therapy of infectious diseases. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2003. p. 399-414.
89. Halstensen A., Voltersvik P., Gossius G., et al. Double-blind comparison of ofloxacin for 3 days and placebo in acute bacterial enteritis. *Drugs*. 1995; 49(Suppl. 2):454-6.
90. Akalin H.E. Role of quinolones in the treatment of diarrhoeal diseases. *Drugs*. 1995; 49(Suppl. 2):128-31.
91. Sirinavin S., Pokawattana L., Bangtrakulnondh A. Duration of nontyphoidal *Salmonella* carriage in asymptomatic adults. *Clin Infect Dis*. 2004; 38:1644-5.
92. Ball P., Mandell L., Niki Y., Tillotson G. Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Drug Saf*. 1999; 21(5):407-21.
93. Danisovicova A., Brezina M., Belan S., et al. Magnetic resonance imaging in children receiving quinolones: no evidence of quinolone-induced arthropathy. A multicenter survey. *Chemotherapy*. 1994; 40(3):209-14.
94. Chysky V., Kapila K., Hullmann R., et al. Safety of ciprofloxacin in children: worldwide clinical experience based on compassionate use. Emphasis on joint evaluation. *Infection*. 1991; 19(4):289-96.
95. Chiu C.H., Lin T.Y., Ou J.T. *In vitro* evaluation of intracellular activity of antibiotics against non-typhoid *Salmonella*. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12:47-52.
96. Chiu C., Lin T.Y., Ou J.T. A clinical trial comparing oral azithromycin, cefixime and no antibiotics in the treatment of acute uncomplicated *Salmonella* enteritis in children. *J Paediatr Child Health* 1999; 35:372-4.
97. Wang J-H., Liu Y-C., Yen M-Y., et al. Mycotic aneurysm due to non-typhi *Salmonella*: report of 16 cases. *Clin Infect Dis* 1996; 23:743-7.
98. Thapar N., Sanderson I.R. Diarrhoea in children: an interface between developing and developed countries. *Lancet* 2004; 363:641-53.
99. Glynn M.K., Reddy V., Hutwagner L., et al. Prior antimicrobial agent use increases the risk of sporadic infections with multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhimurium: a FoodNet case-control study, 1996-1997. *Clin Infect Dis* 2004; 38:S227-36.
100. Hung C.C., Hung M.N., Hsueh P.R., et al. Risk of recurrent nontyphoid *Salmonella* bacteremia in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy and an increasing trend of fluoroquinolone resistance. *Clin Infect Dis* 2007; 45(Suppl 2):e60-7.
101. Hamer D.H., Gorbach S.L. Use of the quinolones for treatment and prophylaxis of bacterial gastrointestinal infections. In: Andriole VT, ed. The quinolones. 3rd ed. San Diego: Academic Press, 2000. P. 303-23.
102. Moss P. Infections of the gastrointestinal tract. In: Finch R.G., Greenwood D., Norrby S.R., and Whitley R.J., eds. Antibiotics and Chemotherapy: anti-infective agents and their use in therapy. 8-th ed. London: Churchill Livingstone, 2003; p. 667-81.
103. Soe G.B., Overturf G.D. Treatment of typhoid fever and other systemic salmonellosis with cefotaxime, ceftriaxone, cefoperazone, and other newer cephalosporins. *Rev Infect Dis* 1987; 9:719-36.
104. Dutta P., Rasaily R., Saha M.R., et al. Ciprofloxacin for treatment of severe typhoid fever in children. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1197-9.
105. Punjabi N.H., Hoffman S.L., Edman D.C., et al. Treatment of severe typhoid fever in children with high dose dexamethasone. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7:598-600.

106. Seoud M., Saade G., Uwaydah M., Azoury R. Typhoid fever in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988;71:711-4.
107. Islam A., Butler T., Kabir I., Alam N.H. Treatment of typhoid fever with ceftriaxone for 5 days or chloramphenicol for 14 days: a randomized clinical trial. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1572-5.
108. Phuong C.X.T., Kneen R., Nguyen T.A., et al. Dong Nai Typhoid Study Group. A comparative study of ofloxacin and cefixime for treatment of typhoid fever in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:245-8.
109. Bhutta Z.A., Khan I.A., Molla A.M. Therapy of multidrug-resistant typhoid fever with oral cefixime versus intravenous ceftriaxone. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:990-4.
110. Frenck R.W Jr., Nakhia I., Sultan Y. Azithromycin versus ceftriaxone for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children. *J Infect Dis* 2000; 31:1134-8.
111. Matsumoto Y., Ikemoto A., Wakai Y., et al. Mechanism of therapeutic effectiveness of cefixime against typhoid fever. *Antimicrob. Agents Chemother* 2001; 45:2450-4.
112. Memon I.A., Billo A.G., Memon I.I.I. Cefixime: an oral option for the treatment of multidrug-resistant enteric fever in children. *South. Med. J.* 1997; 90:1204-7.
113. Girgis N.I., Sultan Y., Hammad O., Farid Z. Comparison of the efficacy, safety and cost of cefixime, ceftriaxone and aztreonam in the treatment of multidrug-resistant *Salmonella typhi* septicemia in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14(7):603-5.
114. Smith M.D., Duong N.M., Hoa N.T.T., et al. Comparison of ofloxacin and ceftriaxone for short-course treatment of enteric fever. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994; 38:1716-20.
115. Bhutta Z.A., Khan I.A., Shadmani M. Failure of short-course ceftriaxone chemotherapy for multidrug-resistant typhoid fever in children: a randomized controlled trial in Pakistan. *Antimicrob. Agent Chemother* 2000; 44:450-2.
116. Malkin D., Koren G., Saunders E.F. Drug-induced aplastic anemia: pathogenesis and clinical aspects. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1990; 4:402-10.
117. Hardman J.G., Limbird L.E., Gilman A.G. In: Gilman A.G., ed. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001; p.1249.
118. Acharya G.P., Davis T.M.E., Ho M., et al. Factors affecting the pharmacokinetics of parenteral chloramphenicol in enteric fever. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40:91-8.
119. Parry C.M. The treatment of multidrug-resistant and nalidixic acid-resistant typhoid fever in Viet Nam. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004; 98:413-22.
120. Finkelstein R., Markel C., Putterman A., et al. Water-bone typhoid fever in Haifa, Israel: clinical, microbiologic and therapeutic aspects of a major outbreak. *Am J Med Sci* 1988; 296:27-32.
121. Hien T.T., Bethell D.B., Hoa N.T.T., et al. Short course of ofloxacin for treatment of multidrug-resistant typhoid. *Clin Infect Dis* 1995; 20:917-23.
122. Bethell D.B., Day N.P.J., Dung N.M., et al. Pharmacokinetics of oral and intravenous ofloxacin in children with multidrug-resistant typhoid fever. *Antimicrob. Agent Chemother* 1996; 40:2167-72.
123. Gasem M.H., Keuter M., Dolmans W.M.V., et al. Persistence of *Salmonellae* in blood and bone marrow: randomized controlled trial comparing ciprofloxacin and chloramphenicol treatments against enteric fever. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47:1727-31.
124. Yee C.L., Duffy C., Gerbino P.G., et al. Tendon or joint disorders in children after treatment with fluoroquinolones or azithromycin. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:525-9.
125. Thaver D., Zaidi A.K., Critchley J., Madni S.A., Bhutta Z.A. Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Apr 18; (2):CD004530.
126. Girgis N.I., Butler T., Frenck R.W., et al. Azithromycin versus ciprofloxacin for treatment of uncomplicated typhoid fever in a randomized trial in Egypt that includes patients with multidrug resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1441-4.
127. Butler T., Frenck R.W., Johnson R.B., Khakhria R. *In vitro* effects of azithromycin on *Salmonella typhi*: early inhibition by concentrations less than the MIC and reduction of MIC by alkaline pH and small inocula. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47(4):455-8.
128. Butler T., Sridhar C.B., Daga M.K., Johnson R.B., et al. Treatment of typhoid fever with azithromycin versus chloramphenicol in a randomized multicentre trial in India. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:243-50.
129. Parry C.M., Ho V.A., Phuong L.T., et al. Randomized controlled comparison of ofloxacin, azithromycin and ofloxacin-azithromycin combination for treatment of multidrug-resistant and nalidixic acid-resistant typhoid fever. *Antimicrob Agent Chemother* 2007; 51:819-25.
130. Koc E., Turkyilmaz C., Atalay Y., Sen E. Imipenem for treatment of relapsing *Salmonella* meningitis in a newborn infant. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39:624-5.
131. Digranes A., Solberg C.O., Sjursten H., et al. Antibiotic susceptibility of blood culture isolates of *Enterobacteriaceae* from six Norwegian hospitals 1991-1992. *APMIS* 1997; 105:854-60.