

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

© Коллектив авторов, 2019

Л.Н. МИЛЮТИНА<sup>1</sup>, А.О. ГОЛУБЕВ<sup>2</sup>, Т.М. АНДРОНОВА<sup>3</sup>СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПОСТИНФЕКЦИОННОГО САЛЬМОНЕЛЛЕЗНОГО  
БАКТЕРИОНОСИТЕЛЬСТВА У ДЕТЕЙ<sup>1</sup>ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;<sup>2</sup>ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;<sup>3</sup>АО «Пептек», Москва, Россия

*В обзоре представлены отечественные и зарубежные данные по основным современным проблемам постинфекционного бактерионосительства сальмонелл, прежде всего у детей: его эпидемиологическая и социальная значимость; частота, длительность и влияние на них различных факторов (вид и свойства возбудителя, возраст и преморбидный фон детей, вид лечения в острую фазу болезни); иммуно-патогенетические механизмы; эффективность разных методов терапии; возможные способы прогнозирования и профилактики. Сделано заключение о целесообразности продолжения исследования по этой актуальной проблеме, прежде всего в отношении прогнозирования и профилактики длительного (свыше 1,5 мес.) постинфекционного бактерионосительства сальмонелл у детей.*

**Ключевые слова:** сальмонеллез, дети, постинфекционное бактерионосительство, частота, иммунопатогенез, лечение, профилактика, прогнозирование.

**Для цитирования:** Милютина Л.Н., Голубев А.О., Андронova Т.М. Современные аспекты постинфекционного сальмонеллезного бактерионосительства у детей. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2019; 9(1):62–70

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2019.9.1>.

L.N. MILUTINA<sup>1</sup>, A.O. GOLUBEV<sup>2</sup>, T.M. ANDRONOVA<sup>3</sup>

## MODERN ASPECTS OF POSTINFECTIOUS SALMONELLA CARRYING IN CHILDREN

<sup>1</sup>Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia;<sup>2</sup>Z.A. Bashlyeva City Children's Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;<sup>3</sup>JSC Peptek, Moscow, Russia

*The review presents domestic and foreign data on the main contemporary problems of postinfectious Salmonella carrying, especially in children: its epidemiological and social significance; frequency, duration, and influence of various factors (type and properties of the pathogen, age, and premorbid background of children, type of treatment in the acute phase of the disease); immunopathogenetic mechanisms; the effectiveness of different therapies; possible ways for prediction and prevention. It was concluded that it would be advisable to continue research on this topical issue, primarily in relation to the prognosis and prevention of long-term (more than 1.5 months) postinfectious salmonella carrying in children.*

**Key words:** salmonella, children, post-infectious bacteria carrying, frequency, immunopathogenesis, treatment, prevention, prediction.

**For citations:** Milutina L.N., Golubev A.O., Andronova T.M. Modern aspects of postinfectious salmonella carrying in children. *Épidemiologiä i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy* 2019; 9(1):62–70 (In Russ.).

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2019.9.1>.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) продолжают занимать ведущее место в инфекционной патологии детского возраста, уступая по массовости и экономическому ущербу только острым респираторным заболеваниям и гриппу [1, 2]. В этиологической структуре ОКИ в настоящее время в нашей стране, как и во всем мире, выделяются вирусные диареи,

однако из бактериальных инфекций за последние годы на первое место вышли сальмонеллезы, заболеваемость которыми, по данным официальной статистики за 2017 г., превышает заболеваемость шигеллезами в 4,9 раза: 22,07 против 4,54 на 100 тыс. населения соответственно [3]. Показатель заболеваемости детей до 14 лет в 2017 г. был выше общепопу-

ляционного в 2,7 раза (62,33 против 22,07), его максимальное значение отмечено в возрастной группе 1–2 лет (119,6 на 100 тыс. детей данного возраста). За последние 40 лет произошла эволюция клинико-эпидемиологических закономерностей сальмонеллезов у детей<sup>1</sup>, что обусловлено сменой доминирующего серовара с *S. Typhimurium* на *S. Enteritidis*, а в связи с этим – и контингента заболевших (преобладание детей 1–7 лет, не организованных в детские коллективы), и путей инфицирования (преимущественно пищевой в семейных очагах) [4–6]. Одной из важных проблем современных сальмонеллезов у детей является постинфекционное бактерионосительство, особенно длительное (свыше 1,5 мес.).

Бактерионосительство – это распространенная форма функционирования биологической системы «паразит–хозяин», одна из природных иллюстраций закона единства и борьбы противоположностей, где параллельная эволюция хозяина и паразита – основной инструмент совершенствования самой системы [7, 8]. Это своеобразная форма симбиоза патогенных микроорганизмов и организма хозяина, приводящая к длительному персистенции возбудителя без клинических проявлений болезни, которая имеет большую эпидемиологическую значимость: способствует сохранению возбудителя в межэпидемический период и является дополнительным механизмом развития эпидемического процесса в связи с возможностью трансформирования его в манифестную форму болезни под влиянием разных факторов [9, 10]. Например, отмечено, что операции на открытом сердце у бактерионосителей – детей младшего возраста могут приводить к сальмонеллезной септицемии [11]. Исследование, тем более повторного, всех детей после перенесенной инфекции в стационарах, как правило, не проводится, а в амбулаторных условиях оно не предусмотрено существующими нормативными документами<sup>2</sup>, что приводит к недовыявлению постинфекционного бактерионосительства со всеми вытекающими последствиями.

Поэтому изучение истинной частоты и особенно длительности постинфекционного выделения сальмонелл имеет не только эпидемиологическое, но и социальное значение. Сведения об этом в доступной литературе, как зарубежной, так и отечественной, весьма немногочисленны, противоречивы и зависят от возраста пациентов. Так, по данным зарубежных исследователей, через 5 мес. после постановки диагноза «сальмонеллез» 4% детей младше 6 мес. продолжали выделять сальмонеллы, а через год после перенесенного сальмонеллеза выделение возбудителя сохраняется у 2,6% детей младше 5 лет и менее чем у 1% детей старше 5 лет и взрослых [12, 13]. Однако в зарубежной литературе имеются и единичные работы, свидетельствующие о большей частоте дли-

тельного бактериовыделения сальмонелл – от 25 до 65% [14–16], в том числе, до 32% у детей первого года жизни [17, 18]. Так, у 60% детей в возрасте младше 5 лет обнаружено выделение сальмонелл через 20 нед. после клинического выздоровления, а около 5% детей продолжали выделять этот микроорганизм и через год [19, 20].

Данные отечественных авторов о частоте длительного бактериовыделения после перенесенного сальмонеллеза у детей еще более разноречивы – от 0,1 до 44,1% [8, 21–24], что связано по-видимому, с разной кратностью контрольного бактериологического обследования. При этом установлено влияние на частоту и длительность постинфекционного бактериовыделения не столько вида, сколько антибиотикорезистентности возбудителя. Так, в 60–70-е годы XX века частота выделения свыше 3 нед *S. Typhimurium* чувствительных и резистентных к антибиотикам, составляла 4,7 и 13,4% соответственно<sup>3</sup>, а в начале XXI века при госпитальном сальмонеллезе *S. Typhimurium*, регистрировали у 41,7% больных, в том числе свыше 3 мес. – у 12,5% [22, 25]. Но и в современных условиях при сальмонеллезе, вызванном *S. Typhimurium*, все еще доминирующем в южных регионах страны, повторное бактериовыделение, по данным Л.У. Улухановой, выявляется у половины детей раннего возраста после купирования клинических проявлений болезни и сохраняется до 1,5 мес. и более у 1/3 из них<sup>4</sup>.

При сальмонеллезе, вызванном *S. Enteritidis*, также чаще выявляют повторное бактериовыделение резистентных, чем чувствительных к антибиотикам штаммов – в 33,3 и 13,0% случаев соответственно<sup>5</sup>, что подтверждают и работы других авторов [25]. В наших предыдущих исследованиях<sup>3</sup> было показано, что реконвалесцентное бактерионосительство наблюдалось в годы преобладания резистентных штаммов чаще, чем в годы преобладания чувствительных (2/3 и 1/3 соответственно). При этом при повторном обследовании детей, выписанных из стационара, оказалось, что у 20% из них продолжают высеваться сальмонеллы в течение 1,5 мес. и дольше и значительно чаще (42,1%) – при неадекватном лечении (повторные курсы антибиотиков) [23]. К таким же выводам пришли и другие авторы, показавшие, что период бактериовыделения может увеличиваться из-за неадекватного применения антибиотиков [25–27]. Так, М.К. Бехтерева и соавт. [25] отмечают, что реконвалесцентное бактериовыделение *Salmonella spp.* зарегистрировано у 47,9% детей, получавших антибактериальную терапию. При этом *S. Enteritidis* была выделена в 79,6% случаев.

<sup>3</sup>Милютин Л.Н. Клинико-лабораторная диагностика и вопросы этиотропной терапии сальмонеллезов у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1993.

<sup>4</sup>Улуханова Л.У. Клинико-иммунологическая характеристика шигеллезов и сальмонеллезов у детей. Оптимизация тактики терапии (на примере Республики Дагестан). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012.

<sup>5</sup>Голубев А.О. Клинико-иммунологические особенности сочетанных сальмонеллезов у детей и иммунотерапия постинфекционного бактерионосительства. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013.

<sup>1</sup>Гурьева О.В. Клинико-эпидемиологические особенности и вопросы этиотропной терапии сальмонеллеза Enteritidis у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.

<sup>2</sup>Профилактика сальмонеллеза. Санитарно-эпидемиологические правила. СП 3.1.7.2616-10. (в ред. Изменений и дополнений № 1, утв. Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 21.01.2011 № 10).

Установлено, что в формировании постинфекционного бактерионосительства играют роль особенности макроорганизма (генетическая предрасположенность, состояние желчного пузыря), свойства возбудителя (антибактериальная резистентность, антилизоцимная активность, способность разрушать комплемент), а также особенности взаимодействия сальмонелл с клетками иммунной системы, приводящие к их персистенции в эпителиоцитах.

Известно, что аномалии и заболевания желчного пузыря, приводящие к застою желчи, способствуют формированию длительного бактерионосительства, поскольку сальмонеллы проникают в желчный пузырь, а желчь является хорошей питательной средой для них [6, 28]. В эксперименте было установлено, что сальмонеллы способны не только сохраняться в эпителии желчного пузыря [29], но и формировать биопленки – патогенетический фактор хронизации инфекционных процессов, поскольку интеграция бактерий в сообщество обеспечивает им большую устойчивость к воздействию факторов внешней среды, включая антибактериальные препараты [30, 31]. Более того, формирование сальмонеллами биопленки и их взаимодействие с корпускулярными компонентами желчи приводят к дисбалансу ее коллоидного равновесия, что может привести к образованию желчных камней [29, 32].

Формированию реконвалесцентного бактерионосительства способствует и нарушение микробиоценоза кишечника [33].

В лабораторных исследованиях на мышах были получены данные о том, что при наличии антигена гистосовместимости HLA-B27 снижается синтез NO клетками, что способствует персистенции сальмонелл (*S. Enteritidis*) [34]. Установлено также, что наличие антигена HLA-B27 не только может сделать людей более восприимчивыми к сальмонеллезной инфекции [35], но и способствует персистенции сальмонелл [34].

Присутствие антигена A19 также обуславливает риск формирования длительного реконвалесцентного бактерионосительства *S. Enteritidis* и *S. Typhimurium* у детей [36].

Важнейшим свойством сальмонелл является их антилизоцимная активность. Экспериментальным путем на животных, культуре ткани и методом популяционного анализа доказано, что антилизоцимный признак можно рассматривать как маркер персистенции бактерий, способных к внутриклеточному паразитированию. Для персистенции бактерий имеет значение и их липополисахаридный профиль. Установлено, что O-антиген *S. Minnesota* напрямую разрушал действие комплемента, мешая прилипанию мембраноатакующего комплекса (C5b-9) в критических участках бактериальной стенки [7].

Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что *S. Typhimurium* способны не только выживать внутри кишечного эпителия [37], но и перемещаться из инфицированных в неинфицированные эпителиальные клетки с помощью эффекторного белка RipB2 [38]. Установлено, что сальмонеллы могут не только разрушать макрофаги, но и размножаться

внутри них и сохраняются в фагосоме, где формируют устойчивую вакуоль с мембраной в непосредственной близости к бактерии. Это увеличивает сопротивление антибактериальным пептидам и окислительному стрессу, а изменение фагосомы увеличивает внутриклеточное выживание и уменьшает распознавание сальмонелл компонентами врожденного иммунитета [39].

Установлено, что санация от сальмонелл осуществляется при участии NK-клеток, продуцирующих IFN- $\gamma$ ; Т-хелперов 1-го типа, продуцирующих IL-2; макрофагов, продуцирующих IL-15; инфицированных сальмонеллами макрофагов, секретирующих IL-12, IL-18 [40].

Сальмонеллы также способны снижать иммунный ответ человека, нарушая функции дендритных и Т-клеток [41].

В формировании реконвалесцентного бактерионосительства имеет место нарушение регуляции локального иммунного ответа и дефицит местного иммунитета, о чем свидетельствует низкое содержание секреторного IgA (sIgA), свободного секреторного компонента (SC), антител к O-антигену сальмонелл, лактоферрина, лизоцима, определяемых в слюне и копрофильтратах; низкий уровень цитокинов IL-1Ra (антагониста IL-1) и IL-4 в копрофильтратах и, напротив, высокий уровень IgM, IgG (за счет IgG1 и IgG4) цитокинов IL-6, IL-8, IL-4, IFN- $\gamma$  [33, 42]. Однако в этих работах возрастные особенности иммунного ответа при длительном бактерионосительстве сальмонелл не освещены.

В доступной литературе имеются лишь единичные работы, посвященные изучению иммунного ответа у детей с длительным бактериовыделением сальмонелл<sup>6</sup>. У них установлено нарушение всех звеньев иммунного ответа: фагоцитоза (снижение ХИ), гуморального звена (сочетанное снижение уровней IgG и IgM), субпопуляций лимфоцитов (снижение количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса) и особенно – подавление миграции лейкоцитов в РТМЛ (при специфической и неспецифической стимуляции) [23].

Нерешенными остаются и вопросы терапии детей с длительным бактериовыделением, поскольку общепринятые методы (повторные курсы антибиотиков) не только недостаточно эффективны, но и способствуют увеличению сроков санации от возбудителя [6, 23, 25–27]. Поэтому представляется неубедительной рекомендация Е.В. Коцарь и соавт. [43], предложивших лечить сальмонеллезных бактерионосителей (без указания возраста) антибиотиками только на основании высокой чувствительности к ним 20 изученных штаммов возбудителя (без указания сероваров и без представления результатов лечения).

Бактерионосителям в качестве этиотропных средств назначают специфические бактериофаги [6, 21, 28, 44], однако они высокоэффективны, осо-

<sup>6</sup>Голубев А.О. Клинико-иммунологические особенности сочетанных сальмонеллезозов у детей и иммунотерапия постинфекционного бактерионосительства. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013.

бенно при сочетании с желчегонными средствами, только в острую фазу болезни: их saniрующая эффективность у детей может достигать 72–98% [28], а у взрослых в очагах госпитального сальмонеллеза они позволяют сократить частоту бактерионосительства сальмонелл в 6–20 раз [45]. Однако при длительном бактерионосительстве бактериофаги, как и антибиотики, малоэффективны [23].

Учитывая сказанное выше, наиболее целесообразно назначение этим больным иммунокорригирующих препаратов. Однако данные об этом виде терапии весьма немногочисленны и касаются, преимущественно, лечения в острой фазе болезни и в период ранней реконвалесценции.

Результаты проведенных нами исследований показали эффективность КИП – отечественного энтерального комплексного иммуноглобулинового препарата, содержащего IgG, IgM, IgA и специфические антитела к энтеробактериям, в том числе сальмонеллам, и способного блокировать рецепторы микробных клеток, предотвращая их адгезию и размножение в эпителиоцитах. Saniрующий эффект при бактериовыделении *S. Typhimurium* в период реконвалесценции был достигнут у 85% детей против 55,2% в контрольной группе<sup>7</sup>. Установлено также, что включение кипферона в комплексную терапию сальмонеллеза, вызванного *S. Typhimurium*, в острую фазу болезни позволило увеличить долю детей с санацией от возбудителя с 50 до 71%, что сопровождалось и нормализацией параметров иммунного гомеостаза [46].

Имеются единичные данные о saniрующей эффективности включения в терапию взрослых сальмонеллезных реконвалесцентных бактерионосителей (*S. Enteritidis*), наряду с пробиотиками и витаминами, полиоксидония – активного высокомолекулярного соединения с выраженной иммуномодулирующей активностью [33, 47]. Было установлено сокращение в 1,5 раза сроков бактериовыделения и ускорение нормализации микробиоценоза толстой кишки; стимулирующее влияние на показатели местного иммунитета (sIgA, SC, общий IgA, лизоцим, титры специфических антител к O-антигену сальмонелл); увеличение количества отдельных субпопуляций лимфоцитов (CD16, CD56, CD95) и изменение содержания цитокинов с восстановлением баланса Th1- и Th2-цитокинов, а также функциональной активности нейтрофилов. В условиях *in vitro* выявлено подавление полиоксидонием антикомплементарной активности сальмонелл [33, 47].

В нескольких опубликованных работах подтверждена эффективность включения в терапию сальмонеллез у детей циклоферона – низкомолекулярного индуктора IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , которые обладают не только иммуномодулирующим и противовоспалительным действием, но и подавляют факторы персистенции грамотрицательных микроорганизмов, в том числе сальмонелл (их антилизоцим-

ную и антикомплементарную активность) [48, 49]. Установлено, что циклоферон способствует более редкому формированию реконвалесцентного бактерионосительства сальмонелл [50] и освобождению от возбудителя у 95% получавших его пациентов [51].

Однако данных о применении вышеописанных препаратов (КИП, кипферона, полиоксидония, циклоферона) при длительном реконвалесцентном бактерионосительстве сальмонелл нет, а критерии истинного выздоровления авторами не указаны.

Из многочисленных существующих на отечественном фармацевтическом рынке иммуномодуляторов наиболее перспективными являются бактериальные лизаты – иммуномодуляторы микробного происхождения, поскольку именно нормальная микрофлора определяет становление, развитие и поддержание иммунитета человека, а среди них – наиболее очищенного полусинтетического отечественного препарата ликолипид. В его основе минимальный биологически активный фрагмент пептидогликана клеточной стенки всех известных бактерий с хорошо изученным механизмом действия (активация всех звеньев иммунного ответа через макрофагально-моноцитарную систему, как это происходит в естественных условиях) [52]. Препарат разрешен к применению у детей с 1996 г. и успешно применяется для лечения самых разных инфекций: ОРВИ у часто болеющих детей [53], герпетических инфекций у детей раннего возраста [54], а также для санации от микобактерий туберкулеза [55] и *Helicobacter pylori* [56] у взрослых и условно-патогенных микроорганизмов и *Candida albicans* [57] – у детей.

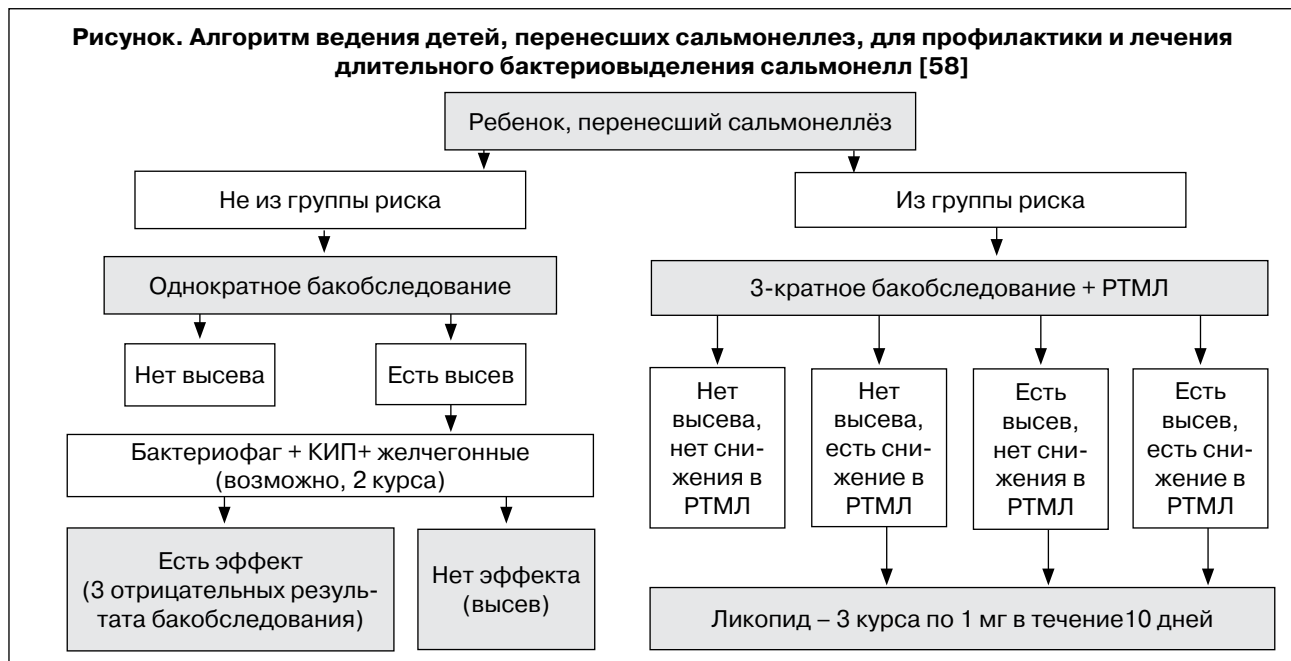
В исследовании Л.У. Улухановой ликолипид был использован в составе комплексной терапии в острой фазе сальмонеллеза, вызванного *S. Typhimurium*<sup>8</sup>. Saniрующий эффект получен у 81% детей, а при последовательном применении после кипферона – у 90% детей (против 50% больных, не получавших иммунопрепаратов).

Имеется лишь одно исследование, в котором применен ликолипид для лечения детей с длительным постинфекционным сальмонеллезным бактерионосительством, у которых предыдущее лечение антибиотиками, бактериофагами и КИП оказалось неэффективным [23, 58]. Изучена saniрующая эффективность ликолипа у 28 детей, перенесших сальмонеллез и продолжавших выделять сальмонеллы после курса комплексной терапии при отсутствии дисфункций со стороны желудочно-кишечного тракта. Длительность бактериовыделения к моменту начала терапии ликолипидом у большинства детей составляла 1,5 мес. и более, в том числе почти у половины – более 3 мес. Дети получали 3 курса препарата по 1 мг 1 раз в день под язык в течение 10 дней с перерывом в 20 дней. Освободились от возбудителя 96,4%, при этом критерии выздоровления были жесткими: 3 отрицательных результата бактериологического посева, взятых подряд, и 4-й – через

<sup>7</sup>Милютин Л.Н. Клинико-лабораторная диагностика и вопросы этиотропной терапии сальмонеллез у детей. Автореф. дис.... д-ра мед наук: М., 1993.

<sup>8</sup>Улуханова Л.У. Клинико-иммунологическая характеристика шигеллез и сальмонеллез у детей. Оптимизация тактики терапии (на примере Республики Дагестан). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012.

**Рисунок. Алгоритм ведения детей, перенесших сальмонеллез, для профилактики и лечения длительного бактериовыделения сальмонелл [58]**



месяц. Освобождение от возбудителя сопровождалось увеличением фагоцитарного индекса нейтрофилов и моноцитов, повышением иммунорегуляторного индекса и показателей миграции лейкоцитов в реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ).

Поскольку длительное (свыше 1,5 мес.) постинфекционное бактериовыделение сальмонелл у детей достаточно распространено, но недооценивается, имеет не только эпидемиологическую, но и социальную значимость (особенно для детей, посещающих детские дошкольные учреждения, и их родителей), а терапия представляет значительные трудности и требует длительного времени, еще более важной проблемой является его прогнозирование и профилактика. Однако сведений по этому вопросу очень мало.

Так, О.В. Бухарин и соавт.<sup>9</sup>, проанализировав известные ранее способы прогнозирования длительного бактериовыделения сальмонелл у взрослых, показали их недостатки. Показатели, выявляющие снижение иммунологической защиты в острую фазу болезни [уровень свободных и связанных в иммунные комплексы копроантител в РНГА (реакции непрямой гемагглютинации); уровень циркулирующих лимфоцитов, sensibilizированных к сальмонеллезному О-антигену в реакции антигенспецифического розеткообразования; снижение индекса завершено фагоцитоза, индекса литической активности сыворотки крови, мононуклеарного индекса; недостаточное нарастание специфических антител] учитывают биологические свойства сальмонелл не полностью. Кроме того, информативность этих показателей выявляется только на 3–4-й неделе заболевания.

Недостаток метода определения антилизосимной активности чистой культуры сальмонелл, выделенной от больного, связан с тем, что гидролитическое расщепление лизоцимом пептидогликанового

слоя клеточной стенки характерно преимущественно для грамположительных бактерий и менее – для грамотрицательных, в том числе сальмонелл. Авторы предложили метод прогнозирования реконвалесцентного бактерионосительства сальмонелл путем определения уровня лактоферрина в копрофильтрах и антилактоферриновой активности сальмонелл<sup>10</sup>. Лактоферрин – неспецифический клеточный протектор на поверхности кишечного эпителия и фаголизомов нейтрофильных гранул – оказывает бактериостатическое действие. Кроме того, косвенно, с помощью потенцированного действия лактоферрина, сальмонеллы с высокой антилизосимной активностью способны инактивировать и большое количество лизоцима в клетках и тканях. Пациенты, у которых в острую фазу болезни выявляли дефицит лактоферрина в копрофильтрах (460–1400 нг/мл) и высокую антилактоферриновую активность сальмонелл (7,8–13,0 нг), являются группой риска реконвалесцентного бактерионосительства. Авторы показали эффективность метода у 93,8% взрослых, больных сальмонеллезом. Уровень лактоферрина в копрофильtrate у реконвалесцентных бактерионосителей по сравнению с другими пациентами был ниже в 2,3 раза в период разгара болезни и в 3,7 раза – в период реконвалесценции<sup>9,11</sup>.

В работе Л.Н. Милютиной и соавт. [58] впервые предложен алгоритм ведения детей после перенесенной сальмонеллезной инфекции для своевременного прогнозирования, диагностики, профи-

<sup>9</sup>Бухарин О.В., Чайникова И.Н., Вальшев А.В., Вальшева И.В., Калинина Т.Н., Скачков М.В., Смолягин А.И. Способ прогнозирования реконвалесцентного сальмонеллезного бактерионосительства. Патент РФ № 2242756, 2004.

<sup>10</sup>Милютина Л.Н. Клинико-лабораторная диагностика и вопросы этиотропной терапии сальмонеллезом у детей: автореф. дис.... д-ра мед наук: Москва, 1993.

<sup>11</sup>Калинина Т.Н. Эпидемиологические особенности сальмонеллезом в промышленном городе. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.

лактики и лечения реконвалесцентного бактерионосительства сальмонелл (см. рисунок) и дифференцированный подход к количеству обследований таких детей на сальмонеллез. Детям, отнесенным к группе риска по затягиванию санации от возбудителя (с заболеваниями, вызванными полирезистентным к антибиотикам штаммами сальмонелл; с сочетанным течением сальмонеллеза с вирусными и другими инфекциями; с множественными отягчающими факторами в анамнезе, в том числе, избыточно лечившимся антибиотиками) рекомендуется не однократное, а 3-кратное бактериологическое обследование после клинического выздоровления (учитывая дискретность выделения возбудителя) и проведение 1 иммунологического теста (РТМЛ). При положительных результатах обоих или одного из этих методов обследования рекомендуется проведение иммунной терапии ликолипидом (тремя курсами). Детям, не отнесенным к группе риска, достаточно 1 бактериологического обследования, а при наличии положительного результата – 1–2 курсов лечения по схеме: бактериофаг + КИП + желчегонные препараты и только при отсутствии эффекта рекомендуются 3 курса иммунотерапии. Однако данных о результатах практического применения этого алгоритма пока нет.

### Заключение

Постинфекционное бактерионосительство сальмонелл – достаточно распространенное явление, которое имеет эпидемиологическую и социальную значимость, особенно у детей, но недооцениваемое; методы лечения, используемые в широкой практике, неэффективны, а прогнозирование и иммунопрофилактика реконвалесцентного носительства, особенно длительного, недостаточно разработаны, не внедрены в практику. В связи с этим целесообразно продолжать исследования в этом направлении, а также широко применять уже разработанные критерии прогнозирования для накопления опыта ранней профилактики длительного постинфекционного бактерионосительства сальмонелл, прежде всего у детей.

### Конфликт интересов/Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no possible conflicts of interest.

### Литература

1. Онищенко Г.Г. Сохранение здоровья нации – борьба с инфекционными и паразитарными заболеваниями. *Инфекционные болезни* 2007; (5): 10–4.
2. Онищенко Г.Г. Заболеваемость острыми кишечными инфекциями в Российской Федерации. *Иммунология* 2008; (1): 18–23.
3. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь–декабрь 2017 г. в Российской Федерации. *Детские инфекции* 2018; 17(2): 5.
4. Рожнова С.Ш., Фролочкина Т.И., Головинова М.А. Эпидемиологическая ситуация по сальмонеллезам в России на рубеже веков. *Материалы VIII съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов*. М., 2002; 1: 91–2.
5. Милютина Л.Н., Рожнова С.Ш. Эволюция клинико-эпидемиологических особенностей сальмонеллезозов у детей. *Сборник трудов научной конференции «Исследования в области прикладных наук»*. Арад, Израиль: Институт прикладных исследований, 2013; 116–21.
6. Милютина Л.Н., Рублева О.В., Голубев А.О., Плоскирева А.А., Горелов А.В. *Практическое руководство по диагностике и лечению сальмонеллезозов у детей*. М., 2014. 93 с.
7. Бухарин О.В., Усвяцов Б.Я. *Бактерионосительство*. Екатеринбург: УрО РАН, 1996. 203 с.
8. Бухарин О.В. Персистенция бактериальных патогенов как физиологический феномен. *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология*. 2008; (1): 6–13.
9. Беляков В.Д., Голубев Д.Б., Клинская Г.Д. Саморегуляция паразитарных систем. М: Медицина, 1987; 240.
10. Яковлев А.А. О возможных механизмах развития эпидемического процесса. *Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр.* 2014; (6): 52–6.
11. Danilowicz D., Posnock E., Chase R., Spencer F.C. *Salmonella Septicemia after open heart surgery in an asymptomatic carrier*. *Am. J. Cardiol.* 1974; 34(7): 864–7.
12. Berezin E.N., Carvalho E.S., Farhat C.K., Mimica I.M., Mimica L., Raphaelian T.A. Persistence of colonization time in patients infected by Salmonella. *AMB Rev. Assoc. Med. Bras.* 1990; 36(2): 100–6.
13. Марри Д., ред. *Инфекционные болезни у детей*. Пер. с англ. 21-е изд. М.: Практика, 2006. 928 с.
14. Svenungsson B., Goffe G. Persistent excretion of Salmonella in foreign-born adopted and native Swedish children. *Scand. J. Infect. Dis.* 1990; 22: 37–42.
15. Fabre L., Delaune A., Espié E., Nygard K., Pardos M., Polomack L. et al. Chromosomal integration of the extended-spectrum b-lactamase gene blaCTX-M-15 in *Salmonella enterica* serotype Concord isolates from internationally adopted children. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009; 53: 1808–16.
16. Boisrame-Gastrin S., Tande D., Munck M.R., Gouriou S., Nordmann P., Naas T. Salmonella carriage in adopted children from Mali: 2001–08. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011; 66: 2271–76.
17. Nelson S.J., Granoff D. *Salmonella gastroenteritis* in the first three months of life. *Clinical Pediatrics* 1982; 21: 709–12.
18. Kafetzis D.A., Maltezou H.C., Zafeiropoulou A., Attilakos A., Stavrinadis C., Foustoukou M. Epidemiology, clinical course and impact on hospitalization costs of acute diarrhea among hospitalized children in Athens, Greece. *Scand. J. Infect. Dis.* 2001; 33: 681–5.
19. Buchwald D.S., Blaser M.J. A review of human salmonellosis, II: duration of excretion following infection with nontyphi Salmonella. *Rev. Infect. Dis.* 1984; 6: 345–56.
20. Schutze G.E., Kirby R.S., Flick E.L. Epidemiology and Molecular Identification of Salmonella Infections in Children. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 1998; 152: 659–64.
21. Иванова В.В., ред. *Инфекционные болезни у детей*. М.: МИА, 2002. 928 с.
22. Лавринович Д.Н., Семенов В.М., Дмитраченко Т.И. Клинические особенности госпитального сальмонеллеза. *Вестник Витебского государственного медицинского университета* 2007; 6(3): 1–10.
23. Милютина Л.Н., Голубев А.О., Гурьева О.В. и др. К вопросу о постинфекционном бактерионосительстве при сальмонел-

- лезях у детей и путях его коррекции. Журн. инфектол. 2010; 2(3): 126–17.
24. Кириллова Т.А., Хабудаева В.А., Киклевич В.Т. Клинико-эпидемиологические особенности сальмонеллеза, вызванного *Salmonellae oranierburg*. Материалы IV Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. М., 2012; 179.
  25. Бехтерева М.К., Тихомирова О.В., Лачкова Л.В., Кветная А.С. Особенности течения сальмонеллеза у детей на современном этапе и тактика терапии. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Терапия инфекционных заболеваний у детей: современные представления и нерешенные вопросы». СПб, 2005; 24.
  26. Asercoff V., Bennett J.V. Effect of antibiotic therapy in acute salmonellosis on the faecalexcretion of salmonellae. New End. J. Med. 1969; 281: 636–400.
  27. Robert-Koch-Institut und Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (Hrg.). Salmonellose – Erkennunag, Bekämpfung, Verhütung. Merkblatt für Ärzte. Bundesgesundheitsbl. 1997; (1): 36–8.
  28. Воротынцева Н.В., Мазанкова Л.И. Острые кишечные инфекции у детей. М.: Медицина, 2001. 477 с.
  29. Gonzalez-Escobedo G., Gunn J.S. Gallbladder Epithelium as a Niche for Chronic Salmonella Carriage. Infect. Immun. 2013; 81(8): 2920–30.
  30. Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections. Science 1999; 284: 1318–22.
  31. Пономарева А.Л., Еськова А.И., Бакунина М.С. Особенности биопленкообразования бактериями рода *Salmonella*. Актуальные Вопросы современной медицины. Материалы II Дальневосточного медицинского молодежного форума. Хабаровск: Издательство ДВГМУ, 2018; 55–6. <http://www.fesmu.ru/elib/Book.aspx?id=206725>
  32. Диденко Л.В., Андреевская С.Г., Тиганова И.Г., Смирнова Т.А., Романова Ю.М. Роль сальмонелл в билиарном литогенезе. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2009; (3): 44–7.
  33. Чайникова И.Н., Смолягин А.И., Скачков М.В., Калинина Т.Н., Бухарин О.В. Местный иммунитет и микрофлора кишечника при сальмонеллезном бактерионосительстве и подходы к его санации. Медицинская иммунология 2008; 10(1): 35–42.
  34. Кветная А.С., Бехтерева М.К., Железнова Л.И., Калиногорская О.С. Применение циклоферона в комплексной терапии сальмонеллезной и иерсиниозной инфекции у детей. Антибиотики и химиотерапия 2012; 57(3–4): 9–16.
  35. Virtala M., Kirveskari J., Granfors K. HLA-B27 Modulates the Survival of *Salmonella Enteritidis* in Transfected L Cells, Possibly by Impaired Nitric Oxide Production. Infect. Immun. 1997; 65(10): 4236–42.
  36. Rohekar S., Tsui F.W., Tsui H.W., Xi N., Riarh R., Bilotta R. et al. Symptomatic acute reactive arthritis after an outbreak of salmonella. J. Rheumatol. 2008; 35(8): 1599–602.
  37. Григорович М.С., Юрлова Е.В., Окатова А.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика и некоторые особенности ферментативного гомеостаза при сальмонеллезной инфекции у детей. Детские инфекции 2011; (3): 27–32.
  38. Duerr C.U., Zenk S.F., Chassin C., Pot J., Gutle D. et al. O-Antigen Delays Lipopolysaccharide Recognition and Impairs Antibacterial Host Defense in Murine Intestinal Epithelial Cells. PLoS Pathog. 2009; 5(9): e1000567. DOI:10.1371/journal.ppat.1000567.
  39. Szeto J., Namolovan A., Osborne S.E., Coombes B.K., Brumell J.H. Salmonella-Containing Vacuoles Display Centrifugal Movement Associated with Cell-to-Cell Transfer in Epithelial Cells. Infect. Immun. 2009; 77(3): 996–1007.
  40. Prost L.R., Sanowar S., Miller S.I. Salmonella sensing of antimicrobial mechanisms to promote survival within macrophages. Immunol. Rev. 2007; 219: 55–65.
  41. Lapaque N., Walzer T., Méresse S., Vivier E., Trowsdale J. Interactions between human NK cells and macrophages in response to Salmonella infection. J. Immunol. 2009; 182(7): 4339–48.
  42. Bueno S.M., González P.A., Schwebach J.R., Kalergis A.M. T-cell immunity evasion by virulent *Salmonella enterica*. Immunol. Lett. 2007; 111(1): 14–20.
  43. Коцарь Е.В., Кривуля А.Д., Голубка О.В. Современная эффективность антибиотикотерапии при сальмонеллезном бактерионосительстве. Архивариус 2016; (11): 22–4.
  44. Чайникова И.Н. Информативность иммунологических показателей и биологических свойств сальмонелл при прогнозировании исхода сальмонеллезной инфекции. Вестник Оренбургского государственного университета 2005; (12): 58–62.
  45. Тимченко В.Н., ред. Инфекционные болезни у детей. СПб: СпецЛит, 2008; 576.
  46. Акимкин В.Г., Дарбеева О.С., Колков В.Ф. Бактериофаги: исторические и современные аспекты их применения: опыт и перспективы. Клиническая практика 2010; (4): 48–54.
  47. Улуханова Л.У., Магомедов А.М. Клиническая эффективность иммуномодулятора «Кипферон» в комплексной терапии сальмонеллеза *Typhimurium* у детей. Сборник научных трудов «Дагестанской медицинской академии 75 лет». Махачкала: Изд-во ДГМА, 2007; 61–3.
  48. Чайникова И.Н., Смолягин А.И., Иванова А.С., Калинина Т.Н., Скачков М.В., Вальшев А.В., Бухарин О.В. Эффективность использования полиоксидония для санации сальмонеллезных бактерионосителей. Иммунология 2004; 26(6): 339–43.
  49. Бухарин О.В., Кириллов Д.А., Шеенков Н.В., Кириллов В.А. Влияние циклоферона на биологические свойства бактериальных внутриклеточных патогенов. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 2005; (3): 8–10.
  50. Романцов М. Г. Опыт применения циклоферона в терапии кишечных инфекций у детей. СПб: Полисан, 2010; 15.
  51. Старикова И.А. Эффективность циклоферона при острых кишечных инфекциях у детей. Врач 2004; (7): 54–5.
  52. Козлов И.Г., Андропова Т.М. Лекарственные воздействия через рецепторы врожденного иммунитета. Сборник научных статей «Современные представления о молекулярном механизме действия глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП)». М., 2006; 27–37.
  53. Кирюхин А.В., Парфенова Н.А., Максимова Т.А., Львов А.В., Парфенова Н.А., Шеногина Н.А. Чумакова М.М. Оптимизация лечения часто и длительно болеющих детей: иммунокоррекция Липопидом. Рос. педиатр. журн. 2001; (5): 27–9.
  54. Иванова В.В., Иванова М.В., Левина А.С., Закина А.А., Тихомирова О.В., Железникова Г.Ф., Аксенов О.А., Комелева Е.В. Современные принципы диагностики и лечения перинатальных герпесвирусных инфекций. Рос. Вестн. перинатол. и педиатр. 2008; (1): 10–8.
  55. Свистунова А.С., Аршинова С.С., Климова С.В. и др. Клиническая и иммунологическая эффективность иммуномодулятора Липопида при туберкулезе легких. Иммунология 2000; (5): 59–62.

56. Конорев М.Р. Влияние Липоида на персистенцию *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка больных с хроническим гастритом. Иммунология, аллергология, инфектология 2004; (2): 59–62.
57. Коровина Н.А., Захарова И.С., Калинина М.В., Бережная И.В. Изучение эффективности Липоида для коррекции нарушения микробиоценоза кишечника у детей в возрасте 1–7 лет. Сборник научных статей «Липоид в педиатрической практике». М., 2006; 82–6.
58. Милутина Л.Н., Голубев А.О. Опыт применения Липоида для санации постинфекционного сальмонеллезного бактерионосительства у детей. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2015; 6(4): 100–7.
15. Fabre L., Delaune A., Espié E., Nygard K., Pardos M., Polomack L. et al. Chromosomal integration of the extended-spectrum  $\beta$ -lactamase gene blaCTX-M-15 in *Salmonella enterica* serotype Concord isolates from internationally adopted children. Antimicrob. Agents Chemother. 2009; 53: 1808–16.
16. Boisrame-Gastrin S., Tande D., Muncck M.R., Gouriou S., Nordmann P., Naas T. *Salmonella* carriage in adopted children from Mali: 2001–08. J. Antimicrob. Chemother. 2011; 66: 2271–76.
17. Nelson S.J., Granoff D. *Salmonella gastroenteritis* in the first three months of life. Clinical Pediatrics 1982; 21: 709–12.
18. Kafetzis D.A., Maltezou H.C., Zafeiropoulou A., Attilakos A., Stavrinadis C., Foustoukou M. Epidemiology, clinical course and impact on hospitalization costs of acute diarrhea among hospitalized children in Athens, Greece. Scand. J. Infect. Dis. 2001; 33: 681–5.
19. Buchwald D.S., Blaser M.J. A review of human salmonellosis, II: duration of excretion following infection with nontyphi *Salmonella*. Rev. Infect. Dis. 1984; 6: 345–56.
20. Schutze G.E., Kirby R.S., Flick E.L. Epidemiology and Molecular Identification of *Salmonella* Infections in Children. Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine 1998; 152: 659–64.
21. Ivanova V.V., ed. [Infectious diseases in children]. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2002. 928 p. (In Russ.).
22. Lavrinovich D.N., Semenov V.M., Dmitrachenko T.I. [Clinical features of hospital salmonellosis]. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta 2007; 6(3): 1–10. (In Russ.).
23. Milutina L.N., Golubev A.O., Guryeva O.V. et al. [On the issue of post-infectious bacteriocarrier in children with salmonellosis and ways of its correction]. Zhurnal infektologii 2010; 2(3): 126–7. (In Russ.).
24. Kirillova T.A., Khabudayeva V.A., Kiklevich V.T. [Clinical and epidemiological features of salmonellosis caused by *Salmonella oranienburg*. Proceedings of the IV Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases]. Moscow, 2012; 179. (In Russ.).
25. Bekhtereva M.K., Tikhomirova O.V., Lachkova L.V., Kvetnaya A.S. [Features of the course of salmonellosis in children at the present stage and tactics of therapy. Materials of the All-Russian scientific-practical conference «Therapy of infectious diseases in children: modern ideas and unresolved issues». Saint-Petersburg, 2005; 24. (In Russ.).
26. Asercoff B., Benett J.V. Effect of antibiotic therapy in acute salmonellosis on the faecalexcretion of salmonellae. New End. J. Med. 1969; 281: 636–400.
27. Robert-Koch-Institut und Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (Hrg.). Salmonellose – Erkennung, Bekämpfung, Verhütung. Merkblatt für Ärzte. Bundesgesundheitsbl. 1997; (1): 36–8.
28. Vorotyntseva N.V., Mvazenkova L.N. [Acute intestinal infections in children]. Moscow: Meditsina 2001; 477. (In Russ.).
29. Gonzalez-Escobedo G., Gunn J.S. Gallbladder Epithelium as a Niche for Chronic *Salmonella* Carriage. Infect. Immun. 2013; 81(8): 2920–30.
30. Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections. Science 1999; 284: 1318–22.
31. Ponomareva A.L., Eskova A.I., Bakunina M.S. [Features of biofilm formation by bacteria of the genus *Salmonella*. Actual Questions of modern medicine. Materials of the II Far Eastern Medical Youth Forum]. Khabarovsk: Izdatelstvo Dalnevostochnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta 2018; 55–6. (In Russ.). <http://www.fesmu.ru/elib/Book.aspx?id=206725>
32. Didenko L.V., Andreyevskaya S.G., Tiganova I.G., Smirnova T.A., Romanova Yu.M. [The role of *Salmonella* in biliary lithogenesis].

Поступила 13.02.2019

Принята в печать 18.02.2019

## References

1. Onishchenko G.G. [Maintaining the health of the nation – the fight against infectious and parasitic diseases]. Infektsionnye bolezni 2007; (5): 10–4. (In Russ.).
2. Onishchenko G.G. [Incidence of acute intestinal infections in the Russian Federation]. Immunologiya 2008; (1): 18–23. (In Russ.).
3. [Information on infectious and parasitic diseases in January–December 2017 in the Russian Federation]. Detskiye infektsii 2018; 17(2): 5. (In Russ.).
4. Rozhnova S.Sh., Frolochkina T.I., Golovanova M.A. [Epidemiological situation on salmonellosis in Russia at the turn of the century. Materials of the VIII Congress of the All-Russian Scientific and Practical Society of Epidemiologists, Microbiologists, and Parasitologists]. Moscow, 2002; 1: 91–2. (In Russ.).
5. Milutina L.N., Rozhnova S.Sh. [Evolution of clinical and epidemiological characteristics of salmonellosis in children. In: Proceedings of the scientific conference «Research in the field of applied sciences». Arad, Israel: Institute for Applied Research, 2013; 116–21. (In Russ.).
6. Milutina L.N., Rubleva O.V., Golubev A.O., Ploskireva A.A., Gorelov A.V. [A practical guide to the diagnosis and treatment of salmonellosis in children]. Moscow, 2014. 93 p. (In Russ.).
7. Bukharin O.V., Usvyatsev B.J. [Bacteriocarrier (medical and environmental aspects)]. Ekaterinburg: Uralskoye otdeleniye Rossiyskoy akademii nauk, 1996. 203 p. (In Russ.).
8. Bukharin O.V. [Persistence of bacterial pathogens as a physiological phenomenon]. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya. 2008; (1): 6–13. (In Russ.).
9. Belyakov V.D., Golubev D.B., Klinskaya G.D. et al. [Self-parasite systems]. Moscow: Medicine 1987; 240 p. (In Russ.).
10. Yakovlev A.A. [On possible mechanisms of development of the epidemic process]. Èpidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy 2014; (6): 52–6. (In Russ.).
11. Danilowicz D., Posnock E., Chase R., Spencer F.C. *Salmonella* Septicemia after open heart surgery in an asymptomatic carrier. Am. J. Cardiol. 1974; 34(7): 864–7.
12. Berezin E.N., Carvalho E.S., Farhat C.K., Mimica I.M., Mimica L., Raphaelian T.A. Persistence of colonization time in patients infected by *Salmonella*. AMB Rev. Assoc. Med. Bras. 1990; 36(2): 100–6.
13. Marri D., ed. [Infectious diseases in children]. 21 ed. Moscow: Praktika, 2006. 928 p. (In Russ.).
14. Svenungsson B., Goffé G. Persistent excretion of *Salmonella* in foreign-born adopted and native Swedish children. Scand. J. Infect. Dis. 1990; 22: 37–42.



- Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya 2009; (3): 44–7.
33. Chaynikova I.N., Smolyagin A.I., Skachkov M.V., Kalinina T.N., Bucharin O.V. [Local immunity and intestinal microflora in salmonella bacteriocarrier and approaches to its rehabilitation]. *Meditinskaya immunologiya* 2008; 10(1): 35–42. (In Russ.).
  34. Kvetnaya A.S., Bekhtereva M.K., Zheleznova L.I., Kalinogorskaya O.S. [The use of cycloferon in the treatment of salmonella and yersiniosis infections in children]. *Antibiotiki i khimioterapiya* 2012; 57(3–4): 9–16. (In Russ.).
  35. Virtala M., Kirveskari J., Granfors K. HLA-B27 Modulates the Survival of *Salmonella Enteritidis* in Transfected L Cells, Possibly by Impaired Nitric Oxide Production. *Infect. Immun.* 1997; 65(10): 4236–42.
  36. Rohekar S., Tsui F.W., Tsui H.W., Xi N., Riarh R., Bilotta R. et al. Symptomatic acute reactive arthritis after an outbreak of salmonella. *J. Rheumatol.* 2008; 35(8): 1599–602.
  37. Grigorovich M.S., Yurlova E.V., Okatova A.V. [Clinical and epidemiological characteristics and some features of enzymatic homeostasis in children with Salmonella infection]. *Detskiye infektsii* 2011; (3): 27–32. (In Russ.).
  38. Duerr C.U., Zenk S.F., Chassin C., Pott J., Gutle D. et al. O-Antigen Delays Lipopolysaccharide Recognition and Impairs Antibacterial Host Defense in Murine Intestinal Epithelial Cells. *PLoS Pathog.* 2009; 5(9): e1000567. DOI:10.1371/journal.ppat.1000567.
  39. Szeto J., Namolovan A., Osborne S.E., Coombes B.K., Brumell J.H. Salmonella-Containing Vacuoles Display Centrifugal Movement Associated with Cell-to-Cell Transfer in Epithelial Cells. *Infect. Immun.* 2009; 77(3): 996–1007.
  40. Prost L.R., Sanowar S., Miller S.I. Salmonella sensing of antimicrobial mechanisms to promote survival within macrophages. *Immunol. Rev.* 2007; 219: 55–65.
  41. Lapaque N., Walzer T., Méresse S., Vivier E., Trowsdale J. Interactions between human NK cells and macrophages in response to Salmonella infection. *J. Immunol.* 2009; 182(7): 4339–48.
  42. Bueno S.M., González P.A., Schwebach J.R., Kalergis A.M. T-cell immunity evasion by virulent *Salmonella enterica*. *Immunol. Lett.* 2007; 111(1): 14–20.
  43. Kotsar E.V., Krivulya A.D., Golubka O.V. [Current efficacy of antibiotic therapy for Salmonella bacteriocarrier]. *Arkhivarius* 2016; (11): 22–4. (In Russ.).
  44. Chainikova I.N. [Informative immunological parameters and biological properties of Salmonella in predicting the outcome salmonellosis infection]. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta* 2005; (12): 58–62. (In Russ.).
  45. Timchenko V.N., ed. [Infectious diseases in children]. Saint-Petersburg: SpetsLit 2008; 576. (In Russ.).
  46. Akimkin V.G., Darbeyeva O.S., Kolkov V.F. [Bacteriophages: historical and modern aspects of their application: experience and prospects]. *Klinicheskaya praktika* 2010; (4): 48–54. (In Russ.).
  47. Ulukhanova L.U., Magomedov A.M. [The clinical efficacy of the immunomodulator «Kipferon» in the complex treatment of salmonellosis Typhimurium in children. Collection of scientific papers «Dagestan Medical Academy 75 years». Makhachkala: Izdatelstvo Dagestanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademi, 2007; 61–3. (In Russ.).
  48. Chaynikova I.N., Smolyagin A.I., Ivanova A.S., Kalinina T.N., Skachkov M.V., Valyshev A.V., Bukharin O.V. [The effectiveness of the use of polyoxidonium for the rehabilitation of salmonella bacteria carriers]. *Immunologiya* 2004; 26(6): 339–43. (In Russ.).
  49. Bukharin O.V., Kirillov D.A., Sheykov N.V., Kirillov V.A. [Effect of cycloferon on the biological properties of bacterial intracellular pathogens]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* 2005; (3): 8–10. (In Russ.).
  50. Romantsov M.G. [Experience of using cycloferon in the treatment of intestinal infections in children]. Saint-Petersburg: Polysan, 2010; 15. (In Russ.).
  51. Starikova I.A. [The effectiveness of cycloferon in acute intestinal infections in children]. *Vrach* 2004; (7): 54–5. (In Russ.).
  52. Kozlov I.G., Andronova T.M. [Medicinal effects through receptors of innate immunity. Collected articles «Modern ideas about the molecular mechanism of action glyukozaminilmuramidipeptida (GMDP)». Moscow, 2006; 27–37. (In Russ.).
  53. Kiryuhin A.V., Parfenov N.A., Maksimova T.A., Lvov A.V., Parfenova N.A., Shenogina N.A., Chumakova M.M. [Optimization of treatment and often chronically ill children: licopid immunotherapy]. *Rossiyskoy pediatricheskiy zhurnal* 2001; (5): 27–9. (In Russ.).
  54. Ivanova V.V., Ivanova M.V., Levina A.S., Zakina A.A., Tikhomirova O.V., Zheleznikova G.F., Aksenov O.A., Komeleva E.V. [Modern principles of diagnosis and treatment of perinatal herpesvirus infections]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2008; (1): 10–8. (In Russ.).
  55. Svistunova A.S., Arshinova S.S., Klimova S.V. и др. [Clinical and immunological efficacy of the Licopid immunomodulator in pulmonary tuberculosis]. *Immunologiya* 2000; (5): 59–62. (In Russ.).
  56. Konorev M.R. [The effect of Licopid on the persistence of *Helicobacter pylori* in the gastric mucosa of patients with chronic gastritis]. *Immunologiya, allergologiya, Infektologiya* 2004; (2): 59–62. (In Russ.).
  57. Korovina N.A., Zakharova I.S., Kalinina M.V., Berezhnaya I.V. [Study of the effectiveness of Licopid for the correction of intestinal microbiocenosis disorders in children aged 1–7 years. Collection of scientific articles «Licopid in pediatric practice». Moscow, 2006; 82–6. (In Russ.).
  58. Milutina L.N., Golubev A.O. [Experience with Licopid for sanitation of postinfectious Salmonella carriage in children]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2015; 6(4): 100–7. (In Russ.).

Received 13.02.2019  
Accepted 18.02.2019

## Сведения об авторах:

**Милутина Людмила Никоновна** – д.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия; e-mail: milutina.ln@yandex.ru

**Голубев Андрей Олегович** – к.м.н., врач-педиатр, ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия; e-mail: ronin10000@mail.ru

**Андронova Татьяна Михайловна** – к.х.н., советник по научной работе, АО «Пептек», Москва, Россия; e-mail: peptek@peptek.ru

## Information about the authors:

**Lyudmila N. Milutina**, MD, Leading Researcher, Clinical Department of Infectious Diseases, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; Moscow, Russia; e-mail: milutina.ln@yandex.ru

**Andrey O. Golubev**, Cand. Med. Sci., Pediatrician, Z.A. Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; e-mail: ronin10000@mail.ru

**Tatiana M. Andronova**, PhD in Chemistry, Scientific Advisor, JSC Peptek, Moscow, Russia; e-mail: peptek@peptek.ru