

Клинические рекомендации

**Сальмонеллез у взрослых**

Кодирование по Международной статистической  
классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:**A02**

Год утверждения (частота пересмотра):**2024**

Возрастная категория:**Взрослые**

Пересмотр не позднее:**2026**

ID:**700**

Разработчик клинической рекомендации

* **Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского (НАСИБ)**

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

**Оглавление**

* Список сокращений
* Термины и определения
* 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)
* 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
* 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
* 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
* 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем
* 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
* 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
* 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики
* 2.1 Жалобы и анамнез
* 2.2 Физикальное обследование
* 2.3 Лабораторные диагностические исследования
* 2.4 Инструментальные диагностические исследования
* 2.5 Иные диагностические исследования
* 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения
* 4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов
* 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики
* 6. Организация оказания медицинской помощи
* 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)
* Критерии оценки качества медицинской помощи
* Список литературы
* Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций
* Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
* Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата
* Приложение Б. Алгоритмы действий врача
* Приложение В. Информация для пациента
* Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

**Список сокращений**

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ОМС – Обязательное медицинское страхование граждан

МКБ-10 – Международная классификация болезней, травм, и состояний, влияющих на здоровье 10-го пересмотра

ПМУ – Простая медицинская услуга

МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации

ОКОНХ – Общероссийский классификатор отраслей народного хозяйства

ФЗ – Федеральный закон

\*\* – входящих в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения

ОПН – острая почечная недостаточность

ТИШ – токсико-инфекционный шок

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови

РНИФ – реакция непрямой иммунофлюоресценции

ИФА – метод иммуноферментного анализа

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНГА – реакция непрямой гемаглютинации

**Термины и определения**

**Доказательная медицина** – подход к медицинской практике, при котором решения о применении профилактических, диагностических и лечебных мероприятий принимаются исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности, а такие доказательства подвергаются поиску, сравнению, обобщению и широкому распространению для использования в интересах пациентов

**Заболевание** – возникающее в связи с воздействием патогенных факторов нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма.

**Качество медицинской помощи**–совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата.

**Клинические рекомендации**–документ, основанный на доказанном клиническом опыте, описывающий действия врача по диагностике, лечению, реабилитации и профилактике заболеваний, помогающий ему принимать правильные клинические решения.

**Уровень достоверности доказательств** – отражает степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным.

**Уровень убедительности рекомендаций** – отражает не только степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства, но и степень уверенности в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации.

**Инструментальная диагностика** – диагностика с использованием для обследования пациента различных приборов, аппаратов и инструментов.

**Лабораторная диагностика** – совокупность методов, направленных на анализ исследуемого материала с помощью различного специализированного оборудования.

**Медицинское вмешательство** – выполняемые медицинским работником и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, диагностическую, лечебную, реабилитационную или исследовательскую направленность виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности.

**1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)**

**1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Сальмонеллез – острое инфекционное зооантропонозное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи, вызываемое Salmonella spp., характеризующееся разнообразными клиническими проявлениями от бессимптомного носительства до развития в редких случаях генерализованных форм (тифоподобной, септицемической и септикопиемической). В большинстве случаев протекает с преимущественным поражением органов пищеварительного тракта (гастроэнтериты, колиты) [1, 2, 3, 4, 12]

**1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Возбудители сальмонеллеза относятся к семейству Enterobacteriaceae роду Salmonella, который включает 2 вида (на основании строения ДНК): Salmonella enterica с пятью подвидами (в каждом из которых множество серотипов в зависимости от наличия О- и Н-антигенов) и Salmonella bongori (включает менее 10 очень редких сероваров), причем последний для человека не патогенен. Каждый подвид разделяется на серовары в соответствии с О- и Н-антигенной специфичностью штаммов. В настоящее время насчитывается более 2500 серотипов сальмонелл, однако практическое значение имеют 10-15 серотипов, которые обусловливают до 90% заболеваемости в мире, к ним относятся: S.enteritidis (S.enterica), S.typhimurium, S.derby, S.newport, S.heidelberg, S.panama, S.london, S.infantis, S.anatum. Клинические проявления, вызванные различными сероварами сальмонелл, существенно не отличаются друг от друга, поэтому в настоящее время в диагнозе указывают лишь клиническую форму болезни и серовар выделенной сальмонеллы, что имеет значение для выявления источника инфекции. [1, 2, 3, 4, 12]

Сальмонеллы – грамотрицательные палочки 0,7-1,5х2-5 мкм, имеют от 8 до 20 жгутиков, подвижны, спор не образуют, факультативные анаэробы, хорошо растут на питательных средах при температуре от +6 до +46° С (оптимум роста +37° С, при рН составляет 7,2-7,4). Сальмонеллы имеют три основных антигена: О-соматический (термостабильный), Н-жгутиковый (термолабильный) и К-поверхностный (капсульный). Кроме того, у некоторых серовар сальмонелл описаны и другие антигены: Vi-антиген, или антиген «вирулентности» (один из компонентов О-антигена), и М-антиген (слизистый). Сальмонеллы длительно сохраняются в окружающей среде, низкую температуру переносят в течение нескольких месяцев. При 60°С сальмонеллы погибают через 20-30 минут, при 100°С – мгновенно. На белье бактерии могут сохраняться 14-80 дней, в испражнениях до 30 дней, в высушенных фекалиях – до 4-х лет. В проточной воде выживают до 10 дней, водопроводной – до 4-5 месяцев, в пыли – до 6 месяцев. В пищевых продуктах сальмонеллы не только хорошо сохраняются: в замороженном мясе – до 3-6 мес., в замороженных тушках птиц – до 1 года, в колбасах, сосисках – до 2-3 мес., в сливочном масле, сыре, яичном порошке – 9-12 мес., но и размножаются. Сальмонеллы отличает способность быстро вырабатывать резистентность ко многим противомикробным препаратам. [1, 2, 3, 4, 12, 29]

Основным местом развития патологического процесса при сальмонеллезе является желудочно-кишечный тракт, чаще тонкий кишечник, реже поражение толстого кишечника, при генерализованной форме характерно поражение других органов и систем (печень, селезенка, легкие, лимфатические узлы, кости). При хронических формах сальмонеллеза на фоне первичного иммунодефицита при гистологическом исследовании паренхиматозных органов выявляют гиперплазию лимфоидной ткани, очаговый склероз и признаки хронического воспаления без черт специфичности. В слизистой желудочно-кишечного тракта (как в тонкой, так и в толстой кишке) выявляются изменения от катаральных, эрозивных до язвенных и язвенно-некротических, характерна гиперплазия лимфоидных фолликулов тонкой кишки. В собственной пластинке отмечается гиперемия, отек, макрофагальная инфильтрация. При генерализованных формах развиваются дистрофические изменения в почках, надпочечниках, в миокарде. [1, 2, 3, 4]

Выделяют 5 основных островков патогенности (Salmonella Pathogenicity Islands, SPI: SРI-1, SРI-2, SРI-3, SРI-4, SРI-5), обуславливающих патогенность сальмонелл. Среди факторов патогенности сальмонелл выделяют: способность к адгезии, инвазии, персистенции в цитоплазме клеток, способность к бактериемии, токсинообразованию.

За счет имеющихся жгутиков сальмонеллы преодолевают слой слизи и быстро прикрепляются к энтероцитам. Они обеспечивают быстрое преодоление слизистого барьера, устойчивость к бактерицидному действию катионных белков и колонизации слизистой.  Факторы инвазии (SРI-1, SРI-2, SРI-4) определяют способность возбудителя к инвазии. Сальмонеллы проникают в слизистую оболочку кишечника через М-клетки слизистой, в результате инвазии М-клетки погибают, а бактерии инвазируются в собственную пластинку и лимфоидные образования кишечника, далее сальмонеллы проникают в брыжеечные лимфоузлы, грудной лимфатический проток и попадают кровоток. Факторы патогенности SРI-2 и SРI-4 – обуславливают проникновение, выживание в цитоплазме фагоцитов и способность инициировать их апоптоз. В результате фагоцитоз приобретает незавершенный характер, что может явиться фактором генерализации инфекции. В большинстве случаев проникновение сальмонелл в кровоток не вызывает клинических проявлений бактериемии, так как они быстро погибают под воздействием бактерицидных факторов сыворотки. Часть сальмонелл, избежавших гибели, фиксируется в макрофагально-гистиоцитарной системе, где при наличии иммунодефицитного состояния могут формироваться очаги пролиферативного или гнойного воспаления. При гибели сальмонелл высвобождается значительное количество эндотоксина, что обусловливает неспецифические реакции макроорганизма: лихорадку, рвоту, боли в животе, неспецифическую активацию клеток иммунной системы в виде синтеза ими широкого спектра цитокинов и внутрисосудистое свертывание крови и т.д. В развитии диарейного синдрома важную роль играют продукты генов пятого «острова патогенности» – SРI-5. Под их действием секретируются цитотоксины, ингибирующие секрецию ионов хлора, что приводит к избыточному выходу жидкости из клеток и развитию диареи. В развитии воспалительной реакции существенно значение имеет липополисахарид (ЛПС), высвобождающийся после гибели бактерий, меньшее значение в развитии диарейного синдрома играет способность к образованию термостабильного энтеротоксина, поражающая способность которого реализуется через повышение уровня цАМФ с нарушением секреции ионов натрия и хлора. [1, 2, 3, 4, 12, 20]

Иммунитет после перенесенной инфекции нестойкий (3-6 месяцев), сероспецифический.

**1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Заболеваемость сальмонеллезом носит спорадический характер, но также регистрируются крупные пищевые, реже водные вспышки, очаги нозокомиальной инфекции (родильные дома, реанимационные отделения, отделения для детей раннего возраста) и вспышки в закрытых учреждениях (дома престарелых, психоневрологические интернаты) [1,2,3,11,15,22,30]. Наиболее высокая заболеваемость сальмонеллезом характерна для детей раннего и дошкольного возраста. Источником инфекции при сальмонеллезе являются животные и человек (больные и бактерионосители), причем большую опасность представляют животные бактериовыделители. Инфицирующая доза 105-108 микробных клеток. Заболеваемость сальмонеллезом регистрируется в течение всего года с подъемом в летне-осеннее время. Основной путь распространения инфекции – пищевой, причем ведущим фактором передачи является инфицированные продукты птицеводства: мясо кур, индеек, водоплавающих птиц и яйца, меньшую эпидемиологическую значимость имеют свинина, говядина. Доказано, что резервуаром того или иного серотипа сальмонелл служат определенные животные. Значительно реже инфекция передается водным и контактно-бытовым путем. Контактно-бытовой путь передачи (руки персонала, инструменты, белье, игрушки, предметы ухода и т.д.) характерен для госпитальных штаммов сальмонелл, несущих множественные плазмиды антибиотикорезистентности: на первом месте – S.typhimurium. [1, 2, 3, 4, 11, 12, 29, 31].

Бактерии рода сальмонелла являются одной из основных причин ОКИ бактериальной этиологии у жителей как развивающихся, так и развитых стран, за короткое время в мире заболеваемость увеличилась в 6-10 раз. В большинстве стран сальмонеллы занимают первое-второе место в структуре инвазивных диарей. Для многолетней динамики заболеваемости сальмонеллезом характерна общая тенденция к снижению показателя. В 2021 году уровень заболеваемости сальмонеллезом составил 13,61, в 2022 году – 17,1 на 100 тыс. населения, что ниже СМП за период 2019-2019 гг. (29,10), а в 2023 году стал выше – 21,45 на 100 тыс. населения и приблизились к показателям допандемического уровня. В этиологической структуре преобладают сальмонеллезы, вызванные сальмонеллами группы Д (72,5 %). Сальмонеллез сохраняет свою актуальность при формировании вспышечной заболеваемости и занимает третье место (после ОКИ вирусной этиологии) в структуре очагов групповой заболеваемости с фекально-оральным механизмом передачи инфекции. Заболевание встречается во всех возрастных группах, но в большей степени сальмонеллезу подвержены дети дошкольного и школьного возраста [1, 2, 3, 4, 30, 33].

**1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

**A02**–Другие сальмонеллезные инфекции:

**А02.0**–Сальмонеллезный энтерит

**A02.1**– Сальмонеллезная септицемия

**A02.2**– Локализованная сальмонеллезная инфекция

**A02.8**– Другая уточненная сальмонеллезная инфекция

**A02.9**– Сальмонеллезная инфекция неуточненная

**1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Клиническая классификация сальмонеллеза [1, 2, 3, 4, 12, 13]

*Гастроинтестинальная форма*

- гастритический вариант

- гастроэнтеритический вариант

- гастроэнтероколитический вариант

*Генерализованная форма*

- тифоподобный вариант

- септикопиемический вариант

*Бактериовыделение*

- острое

- хронической

- транзиторное

**1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Инкубационный период длится от 6 ч до 3 суток (чаще 12-24 ч).

Для *гастритического* варианта характерны острое начало, повторная рвота и боль в эпигастрии. Синдром интоксикации выражен слабо. Обычно заболевание продолжается 2-3 дня. Наиболее распространен *гастроэнтеритическаий вариант* заболевания. Заболевание начинается остро, с симптомов интоксикации: повышения температуры тела до высоких цифр с первых часов заболевания 38,5-39,5ºС, головной боли, озноба, схваткообразной боли в животе. Присоединяется тошнота, рвота, как правило предшествующие диарее. Испражнения вначале носят каловый характер, но быстро становятся обильными, водянистыми, пенистыми, зловонными, иногда с зеленоватым оттенком, имеющим вид «болотной тины», иногда с примесью слизи. Тенезмы и ложные позывы отсутствуют. Отмечаются бледность кожных покровов. Язык сухой, обложен налетом. Живот вздут, при пальпации болезнен во всех отделах, больше в эпигастрии и правой подвздошной области, урчит под рукой. Тоны сердца приглушены, тахикардия, артериальное давление снижено. Уменьшение выделения мочи. Возможны судороги.

При *гастоэнтероколитическом* варианте клиническая картина та же, но уже на 2-3 день уменьшается объем испражнений. В них появляется примесь слизи, иногда и крови. При пальпации отмечаются спазм и болезненность сигмовидной кишки. Возможны тенезмы.

При *тифоподобном* варианте температурная кривая принимает постоянный или волнообразный характер. Наблюдаются выраженная головная боль, бессоница, головокружение. Кожные покровы бледные на 5-7 дней может появится розеолезная сыпь. Над легкими могут выслушиваться рассеянные сухие хрипы. При исследовании сердечно-сосудистой системы наблюдаются приглушенность сердечных тонов, тахикардия, редко брадикардия. Живот вздут. К 5-7 дню наблюдаются гепатомегалия и спленомегалия. Со стороны почек – олигоурия.

При *генерализованном* септикопиемическом варианте сальмонеллеза начальные проявления схожи с тифоподобным, в дальнейшем состояние пациента ухудшается. Колебания температуры становятся неправильными с большими суточными колебаниями, повторным ознобом и обильным потоотделением, тахикардией, миалгией. Отмечается формирование гнойных очагов в легких, сердце, почках, печени и других органах. Болезнь протекает длительно и может закончится летально [1, 2, 3, 4, 11, 13].

После перенесенного сальмонеллеза часть больных становится бактерионосителями. При *остром бактериовыделении* выделение сальмонелл заканчивается в течение 3 месяцев, если оно продолжается более 3 месяцев, его расценивают как *хроническое*. При *транзиторном бактериовыделении*однократный или двукратный высев сальмонелл из испражнений не сопровождается клиническими проявлениями и образованием антител.

Критерии оценки степени тяжести заболевания по клиническим признакам – **Приложение А3:**

- наличие и выраженность синдрома дегидратации;

- выраженность поражения ЖКТ;

- выраженность общеинфекционных симптомов;

- поражение внутренних органов с недостаточностью их функции;

- развитие септического процесса, инфекционно-токсического шока

**Осложнения**

Дегидратационный шок, токсико-инфекционный шок, нарушение кровообращения в коронарных, мезентериальных и мозговых сосудах, острая почечная недостаточность, септический осложнения. [1, 2, 3, 4, 7, 8, 16]

**Осложнения сальмонеллеза:**

1. Специфические

* Токсико-инфекционный шок
* Дегидратационный шок
* Острая почечная недостаточность

2. Неспецифические

* Нарушение кровообращения в сосудах (коронарный, мезентериальные, мозговые)
* Абсцесс
* Инфекционный психоз
* Инфекционно-токсическая энцефалопатия
* Анемия
* Панкреатит
* Менингит
* Миокардит
* Пневмония
* Тромбофлебит
* Холецистит
* Остеомиелит и др

**2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

**Критерии установления диагноза**

Диагностика сальмонеллеза основывается на основании патогномоничных данных [1, 2, 3, 4]:

1) анамнестических данных: употребление инфицированных (или потенциально инфицированных) сальмонеллами (продукты птицеводства, мясные продукты) пищевых продуктов или воды за 8–72 ч. до начала заболевания, контакт с лицами, имеющими инфекционную диарею.

2) жалобах и данных физикального обследования: острое начало, высокая лихорадка, выраженные симптомы интоксикации, боли в животе, чаще спастического характера, локализующиеся в эпигастральной и пупочной областях, тошнота, многократная рвота, диарея. Испражнения вначале носят каловый характер, затем становятся обильными, водянистыми, зловонными, с зеленоватым оттенком. Дефекация, как правило, не сопровождается тенезмами.

3) лабораторных исследований: выделение из клинического материала сальмонеллы определенного серовара.

4) данные инструментального обследования не используются для рутинной диагностики

**2.1 Жалобы и анамнез**

* **Рекомендуется** у всех пациентов уточнить употребление инфицированных (или потенциально инфицированных) сальмонеллами (продукты птицеводства, мясные и молочные продукты) пищевых продуктов за 8-72 ч до начала заболевания для установления фактора передачи инфекции [1, 2, 3, 4]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5).**

* **Рекомендуется** у всех пациентов уточнить употребление инфицированной (или потенциально инфицированной) сальмонеллами воды за 8-72 часа до начала заболевания для установления фактора передачи инфекции [1, 2, 3, 4]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5).**

* **Рекомендуется** у всех пациентов уточнить контакт (бытовой или в стационаре) с больным, имеющим инфекционную диарею для установления фактора передачи инфекции[1, 2, 3, 4]

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств**–**5).**

***Комментарии:****Заражение может произойти в результате употребления инфицированной воды; употребления контаминированных мясных и молочных продуктов; через загрязненные руки и предметы бытовой обстановки, в учреждениях круглосуточного пребывания пациента (стационар, психоневрологический интернат).*

**2.2 Физикальное обследование**

* **Рекомендуется** у всех пациентов определение наличия лихорадки для определения тяжести течения заболевания [2]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5).**

* **Рекомендуется** у всех пациентов определение процента острой потери массы тела, снижение тургора тканей, сухости кожи и слизистых, состояния глазных яблок, диуреза с целью выявления признаков дегидратационного шока [1, 2, 3, 4 ,11, 12]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5).**

* **Рекомендуется** у всех пациентов измерение артериального давления на периферических артериях, исследование пульса, их соотношения (индекс Алговера), измерение частоты дыхания, состояния кожных покровов (бледность, холодные на ощупь, акроцианоз), определение объема мочи (олигоурия, олигоанурия) с целью выявления признаков ТИШ [1, 2, 3, 4, 11,12]

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств**–**5).**

* **Рекомендуется** у всех пациентов определение размеров печени и селезенки для определения формы заболевания и выявления сопутствующей патологии [1,2,3,4,11, 12]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5).**

* **Рекомендуется** у всех пациентов определение характера и частоты диареи для определения степени тяжести заболевания [1, 2, 3, 4, 11, 12]

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств**–**5).**

**2.3 Лабораторные диагностические исследования**

**На этапе постановки диагноза:**

* **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на сальмонеллез провести общий (клинический) анализ крови с дифференцированным подсчетом лейкоцитов, общий (клинический) анализ мочи для общей характеристики пациента, определения стадии заболевания, исключения наличия осложнений и сопутствующих заболеваний [1, 2, 3, 4, 6, 9, 11,14].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств**–**5).**

***Комментарии:****клинико-биохимические показатели крови зависят от клинической формы и степени тяжести заболевания. Общий анализ крови в первые 2-3 дня болезни характеризуется умеренным лейкоцитозом. Может быть повышено содержание гемоглобина и количество тромбоцитов, ускорение СОЭ. В разгар болезни в общем анализе мочи определяются увеличение относительной плотности мочи, микропротеинурия, микрогематурия, цилиндрурия. В случае развития генерализованных форм заболевания в общем анализе крови выявляется более выраженный лейкоцитоз, нейтрофилез, ускорение СОЭ. Изменения в моче при генерализованных формах характеризуются развитием протеинурии, микрогематурии, цилиндрурии, бактериурии.*

* **Рекомендуется** пациентам с подозрением на сальмонеллез в средне-тяжелой и тяжелой форме провести анализ крови биохимический общетерапевтический: исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови (АЛАТ), определение активности аспартатаминотрансферазы в крови (АСАТ), исследование электролитов крови (исследование уровня калия в крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего кальция в крови) для выявления наличия и степени нарушения функции внутренних органов осложнений и сопутствующих заболеваний [1, 2, 3, 4, 6, 9, 11,14].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств**–**5).**

***Комментарии:****Клинико-биохимические показатели крови меняются в зависимости от периода болезни. Лабораторные сдвиги характеризуются небольшим повышением сывороточных уровней креатинина, мочевины, умеренной гиперферментемией (АЛАТ, АСАТ), изменением содержания электролитов*–*калия, натрия, хлора, кальция.*

* **Рекомендуется** пациентам в среднетяжелой и тяжелой форме провести исследование кислотно-основного состояния и газов крови (исследование уровня водородных ионов (pH) крови, рСО2, стандартный бикарбонат плазмы крови, исследование уровня буферных веществ в крови) для определения тактики патогенетической терапии [1, 2, 3, 4, 6, 9, 11, 14]

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств**–**5).**

***Комментарии:****кислотно-щелочное равновесие изменяется в зависимости от формы и тяжести болезни, как правило характеризуется развитием ацидоза. Лабораторные сдвиги характеризуются снижением рН крови, увеличением рСО2, снижением стандартного бикарбоната крови.*

* **Рекомендуется** у всех пациентов провести микробиологическое (культуральное) исследование фекалий/ректального мазка и при наличии рвоты – рвотных масс и промывных вод желудка на микроорганизмы рода сальмонелла (Salmonella spp.), микробиологическое (культуральное) исследование фекалий на возбудители брюшного тифа и паратифов (Salmonella typhi), паратифа A (Salmonella Paratyphi A), паратифа B (Salmonella Paratyphi B), иммунохроматографическое экспресс-исследование кала на сальмонеллу (Salmonella spp.) для подтверждения этиологии заболевания и выбора этиотропной терапии [1, 2, 3, 4, 6, 9, 11, 14]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5).**

***Комментарии:****Выделение чистой культуры возбудителя является основным методом лабораторной диагностики, исследование желательно проводить в ранние сроки заболевания до начала антибактериальной терапии. Для выделения сальмонелл из стерильных при нормальных условиях сред пригодны обычные среды, а для посева фекалий необходимы*–*селективные среды для подавления роста сопутствующей флоры. К средам с низкой селективностью относятся среда Плоскирева, МакКонки, дезоксихолатный агар, среда Левина, умеренно селективные среды – агар «сальмонелла-шигелла», ксилозо-лизин-дезоксихолатный агар, высокоселективной средой для сальмонелл является висмут-сульфитный агар.*

* **Рекомендуется** при возможности лаборатории применить молекулярно-биологическое исследование фекалий на микроорганизмы рода сальмонелла (Salmonella spp.), определение ДНК микроорганизмов рода сальмонелла (Salmonella spp.) в образцах фекалий методом ПЦР для раннего подтверждения этиологии заболевания[1, 2, 3, 4, 6, 9, 11,14]

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств**–**5).**

***Комментарии:****выявление ДНК Salmonella spp. является вспомогательным методом и используется при необходимости экспресс-диагностики.*

* **Рекомендуется** пациентам с тяжелым течением и подозрением на генерализацию инфекции провести микробиологическое (культуральное) исследование крови на тифо-паратифозную группу микроорганизмов и микробиологическое (культуральное) исследование мочи на бактериальные патогены с применением автоматизированного посева для подтверждения этиологии заболевания, исключения брюшного тифа и выбора этиотропной терапии [1, 2, 3, 4, 6, 9, 11, 14]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5).**

* **Рекомендуется** пациентам с подозрением на сальмонеллез при отрицательных результатах бактериологических исследований на сальмонеллы определение антител их нарастание в динамике к сальмонелле кишечной (Salmonella enterica) в крови, определение антител к сальмонелле паратифа A (Salmonella paratyphi A) в крови, определение антител к сальмонелла паратифа B (Salmonella paratyphi B) в крови, определение антител к сальмонелле паратифа C (Salmonella paratyphi C) в крови, определение антител к сальмонелле тифи (Salmonella typhi) в крови, определение антигенов сальмонелл в фекалиях [1, 2, 3, 4, 6, 9, 11, 14]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5).**

***Комментарии:****серологическое исследование: определение уровня антител (IgM, IgG) в ИФА или противосальмонеллезных антител в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА). Является вспомогательным методом.* *Серологическая диагностика (РНГА, ИФА, РИФ) имеет значение только для эпидемиологических исследований и определения связи осложнений с перенесенной инфекцией.*

**2.4 Инструментальные диагностические исследования**

* **Рекомендуется** проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости (комплексного) и лимфатических узлов (одна анатомическая зона), почек пациентам при подозрении на поражение органов и систем, на развитие генерализованных форм для выявления возможных и лимфатических узлов, почек пациентам при подозрении на поражение органов и систем, на развитие генерализованных форм для выявления возможны изменений внутренних органов, а такжес дифференциально-диагностической целью [1, 2, 3, 4, 6, 9, 11, 14]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5).**

* **Рекомендуется** компьютерная томография органов брюшной полости и магнитно-резонансная томография органов брюшной полости пациентам с неясными очаговыми изменениями в брюшной полости пациентам с неясными очаговыми изменениями в брюшной полости или неопределенными, противоречивыми данными, полученными при УЗИ органов брюшной полости (комплексного), для уточнения выявленной патологии [1, 2, 3, 4, 6, 9, 11, 14]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5).**

* **Рекомендуется** проведение рентгенологического исследования: рентгенографии легких у пациентов с аускультативными изменениями в легких для выявления инфильтративных изменений в легких, дифференциальной диагностики с пневмонией и выполнение обзорной рентгенографии брюшной полости у пациентов с подозрением на хирургическую патологию для выявления свободного газа в брюшной полости и своевременной консультации врача-хирурга  [1, 2, 3, 4, 6, 9, 11, 14]

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств**–**5).**

**2.5 Иные диагностические исследования**

* **Рекомендуется** проведение ректороманоскопии, колоноскопии пациентам с клиническими симптомами сальмонеллеза и наличии длительной диареи инвазивного типадля объективной оценки характера поражения слизистой оболочки кишечника, дифференциальной диагностики  [1, 2, 3, 4, 6, 9, 11, 14]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности   доказательств**–**5).**

* **Рекомендуется** регистрация электрокардиограммы пациентам при подозрении на поражение сердца, при наличии аускультативных изменений с целью выявления изменений в сердце на фоне нарушений микроциркуляции, гипоксии, дистрофических изменений  [1, 2, 3, 4, 6, 9, 11, 14]

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств**–**5).**

* **Рекомендуется** проведение колоноскопии, видеоколоноскопии у пациентов с болями в животе и признаками кровотечения из нижних отделов желудочно-кишечного тракта с целью своевременного оказания специализированной помощи и проведения дифференциальной диагностики  [1, 2, 3, 4, 6, 9, 11, 14]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5).**

* **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-анестезиолога-реаниматолога пациентам с наличием неотложных состоянии до 30 минут от момента поступления в стационар для определения показаний  к переводу в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1, 2, 3, 4, 6, 9, 11, 14]

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств**– **5).**

* **Рекомендован** прием (осмотр, консультация) врача-хирурга пациентам с наличием интенсивных болей в животе, гипотонии до 30 минут от момента поступления в стационар для исключения острой хирургической патологии и определениия показаний к переводу в хирургическое отделение [1, 2, 3, 4, 6, 9, 11, 14]

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств**– **5).**

* **Рекомендуется** коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза): исследование времени свертывания нестабилизированной крови или рекальцификации плазмы не активированное, исследование времени кровотечения, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, тромбинового времени в крови, и определение международного нормализованного отношения (МНО) при тяжелых и осложненных формах заболевания в случае развития генерализованных форм заболевания, осложненного течения с целью своевременной оценки изменения параметров гемостаза с развитием ДВС-синдрома, требующих коррекции [27]

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств**–**5).**

* **Рекомендуется** пациентам с тяжелой формой сальмонеллеза проведение спинномозговой пункции для исключения поражения ЦНС [32]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5).**

* **Рекомендуется** пациентам с тяжелой формой сальмонеллеза проведение микроскопического исследования спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза) для исключения поражения ЦНС [32]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5).**

* **Рекомендуется** пациентам с тяжелой формой сальмонеллеза проведение исследования уровня белка в спинномозговой жидкости для исключения поражения ЦНС [32]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5).**

* **Рекомендуется** пациентам с тяжелой формой сальмонеллеза проведение микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность, микробиологическое (культуральное) исследование мочи и спинномозговой жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы для исключения генерализации [32]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5).**

* **Рекомендуется** пациентам с тяжелой формой сальмонеллеза исследование иммунологического статуса для исключения первичного/вторичного иммунодефицита [1, 2, 3, 4, 6, 9, 11, 14]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5).**

* **Рекомендуется** пациентом с нетипичным течением заболевания проведение комплекса исследований для оценки общевоспалительных реакций для исключения неспецифического язвенного колита, болезни Крона [32]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5).**

**3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

* **Рекомендовано** комплексное и разнонаправленное лечение больных сальмонеллезом: охранительный режим; тщательный гигиенический уход со стороны медицинского персонала за больными, находящимися в тяжелом состоянии; лечебное питание; воздействие на возбудителя; дезинтоксикация и восстановление гомеостаза; ликвидация структурно-функциональных изменений желудочно-кишечного тракта [1, 2, 3, 4, 5, 9, 11, 12]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5).**

* **Рекомендовано** пациентам в острый период сальмонеллеза при выраженных общих инфекционных и местных симптомах учет водного баланса (объема жидкости с учетом регидратации пероральной и/или парентеральной, пищи, потерь с рвотой, диареей, мочеиспусканием) и соблюдение щадящей диеты (2-4 дня)  [1, 2, 3, 4, 11, 12].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5).**

***Комментарии:****разрешаются: протертые вегетарианские или на нежирном мясном бульоне крупяные супы или первые блюда с мелконарезанными или протертыми овощами, различные мясные блюда из нежирных сортов мяса; отварные блюда из нежирной рыбы, сыр твердых сортов; подсушенный белый хлеб, сухари, сушки, несдобное печенье. Яблоки разрешаются печеные, в протертом виде.*

**3.1 Консервативное лечение**

**3.1.1 Этиотропная терапия**

* **Не рекомендована** антимикробная терапия пациентам с гастроинтестинальном сальмонеллезом, протекающем в легкой форме [1, 2, 3, 4, 11, 12]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности   доказательств**–**5).**

* **Рекомендовано** назначение антибактериальной терапии пациентам при развитии генерализованных форм и тяжелом течении гастроинтестинального сальмонеллеза, при среднетяжелых формах гастроинтестинального сальмонеллеза у лиц с отягощенным преморбидным фоном для снижения тяжести течения заболевания и уменьшение риска развития специфических осложнений. [1, 2, 3, 4, 11, 12, 28]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности   доказательств**–**5).**

***Комментарии:*** *при выборе антибактериальных препаратов системного действия необходимо руководствоваться лекарственной устойчивостью штаммов сальмонелл, циркулирующих в регионе.*

* **Рекомендовано** вышеуказанным группам пациентов назначение нифуроксазида, рифаксимина, цефалоспоринов третьего поколения, (цефотаксима\*\*, цефтриаксона\*\*, цефтазидима\*\* и др.), фторхинолонов (ципрофлоксацина\*\* и др.) с длительностью курса терапии 7-14 дней с этиотропной целью [1, 2, 3, 4, 11, 12].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности   доказательств**–**5).**

***Комментарии:****этиотропное лечение пациентов назначается после установления клинико-эпидемиологического диагноза. Антибактериальная терапия проводится с учетом чувствительности Salmonella spp. к антибактериальным препаратам системного действия, до получения анализов на резистентность*–*с учетом лекарственной устойчивости штаммов сальмонелл, циркулирующих в регионе, после получения результатов бактериологического исследования и резистентности к антибактериальным препаратам системного* *действия, при необходимости, препараты заменяют.* *Комбинированная антибактериальная терапия применяется для лечения пациентов с тяжелым, осложненным течением (фторхинолоны и аминогликозиды; цефалоспорины 3-го поколения и аминогликозиды). Длительность курса антибактериальной терапии определяется формой и тяжестью заболевания.*

**3.1.2 Патогенетическая терапия**

* **Рекомендована** регидратация пациентам с признаками дегидратации, включая оральную регидратацию и инфузионную терапию с целью возмещения объема циркулирующей крови; уменьшения интоксикации; профилактики специфических осложнений (ТИШ, ОПН, отек легких, отек мозга, ДВС-синдром); коррекции нарушений водно-электролитного баланса [1, 2, 3, 4, 11, 12]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5).**

***Комментарии:****Объем и интенсивность терапии определяется формой, степенью тяжести заболевания, наличия осложнений. Принципами оральной регидратации является дробность введение жидкости, применение растворов с оптимальным составом (регидратационные растворы со сниженной осмолярность 200*-*240 мосмоль/л). Оральная регидратация проводится в два этапа:*

*I этап – в первые 6 часов после поступления пациента ликвидируют водно-солевой дефицит, возникающий до начала лечения. II этап – поддерживающая оральная регидратация, которую проводят весь последующий период болезни при наличии продолжающихся потерь жидкости и электролитов. Эффективность оральной регидратации оценивается по следующим признакам: уменьшению объема потерь жидкости; снижению скорости потери массы тела; исчезновению клинических признаков обезвоживания; нормализации диуреза; улучшению общего состояния.*

*К парентеральной регидратации прибегают при отсутствии эффекта от оральной регидратации, при развитии дегидратации II и II*-*III степени, при дегидратации I*-*II степени в сочетании с симптомами интоксикации, при развитии неотложных состояний (ТИШ, дегидратационный шок, ОПН и др.).*

*С целью коррекции дегидратации, гипокалиемии, гипонатриемии рекомендуются введение солевых растворов (Калия хлорид + Натрия ацетат + Натрия* *хлорид\*\*, Калия хлорид + Натрия ацетат + Натрия* *хлорид, Калия хлорид + Кальция хлорид + Магния хлорид + Натрия ацетат + Натрия хлорид\*\*,* *Калия хлорид + Натрия гидрокарбонат + Натрия хлорид).*

* **Рекомендовано** у всех пациентов своевременно диагностировать ТИШ, дегидратационный шок (в течение 10 мин) для своевременной стабилизации состояния в течение 6-8  часов [1, 2, 3, 4, 11, 12]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5).**

* **Рекомендуется** пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением сальмонеллеза с целью дезинтоксикации применение растворов, влияющих на водно-электролитный баланс (800-1200 мл 5% раствора декстрозы\*\* внутривенно капельно, меглюмина натрия сукцинат\*\* – со скоростью до 90 капель/мин (1-4,5 мл/мин) – 400-800 мл/сут. (Средняя суточная доза – 10 мл/кг.) Объем и длительность зависит от степени тяжести пациента, проводится до полного купирования симптомов интоксикации [34-39].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств**–**2).**

* **Рекомендован** всем пациентам пероральный прием адсорбирующих кишечных препаратов для связывания и выведения токсинов из желудочно-кишечного тракта (активированный уголь 1-2 г – 3 или 4 р./сут., смектит диоктаэдрический\*\* (по 1 пакетику 3 раза в сутки, растворяя его содержимое в 1/2 стакана воды), кремния диоксид коллоидный (средняя суточная доза у взрослых 0,1-0,2 г на 1 кг массы тела (6-12 г),  принимается 3-4 р./сут., растворить в 1/4-1/2 стакана воды)*,*лигнин гидролизный (внутрь, в виде гранул, порошка, таблеток (перед едой) 3-4 раза в сутки. Перед употреблением препарат размешивают/растворяют в стакане воды в течение 2 мин, затем медленно выпивают. Дозу устанавливают индивидуально, средняя доза для взрослых – 5-7 г/сут.) [1, 2, 3, 4, 11, 12]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5).**

***Комментарии:****Прямое действие адсорбирующих кишечных препаратов направлено на связывание и элиминацию из желудочно-кишечного тракта токсичных продуктов обмена и воспалительного процесса, опосредованное действие обусловлено предотвращением или ослаблением клинических проявлении эндотоксикоза, токсико-аллергических реакций, диарейного синдрома. Длительность применения в среднем 3–5 дней при легких и среднетяжелых формах заболевания, до 10-14 дней при тяжелых формах заболевания.*

* **Рекомендованы** препараты для лечения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, спазмолитики пациентам при наличии болевого синдрома для купирования спазма гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта [1, 2, 3, 4, 11, 12]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5).**

***Комментарии:****в качестве вспомогательной терапии.*

* **Рекомендовано** пациентам в периоде реконвалесценции, когда купирована острая воспалительная реакция, применение противодиарейных микроорганизмов (бифидобактерии бифидум\*\*, лактобактерии, сахаромицеты буларди и др.) течение 3-4 недель с целью коррекции микробиоценоза кишечника [1, 2, 3, 4, 11, 12]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5)**

***Комментарии:****Противодиарейные микроорганизмы оказывают антимикробное действие, обусловленное антогонистическим эффектом в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, обладают цито- и энтеротоксинным действием, повышают ферментативную функцию кишечника.*

* **Рекомендовано** пациентам после нормализации стула в период реконвалесценции назначение пребиотиков (фруктозо-олигосахариды, галакто-олигосахариды, лактулоза\*\*) в течение 10-14  дней для стимуляции роста нормальной микрофлоры кишечника.[1, 2, 3, 4, 11, 12]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5).**

* **Рекомендованы** препараты, способствующие пищеварению, включая ферментные препараты при недостаточной секреции желудочных и кишечных желез, поджелудочной железы с заместительной целью[1, 2, 3, 4, 11, 12]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5).**

* **Рекомендованы** противорвотные препараты пациентам свыраженной рвотой в первые дни заболевания для регуляции двигательной активности верхнего отдела желудочно-кишечного тракта.[1,2,3,4,11,12]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5).**

***Комментарии:*** *противорвотные препараты ослабляют чувствительность висцеральных нервов, передающих импульсы от желудка и 12-перстной кишки к рвотному центру. Через гипоталамус и парасимпатическую нервную систему оказывает регулирующее и координирующее влияние на тонус и двигательную активность верхнего отдела желудочно-кишечного тракта.*

**3.2 Хирургическое лечение**

Не проводится [1, 2, 3, 4, 11, 12].

**4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов**

**4.1 Реабилитация**

* **Рекомендуется** начинать реабилитационные мероприятия уже в периоде разгара или в периоде ранней реконвалесценции всем пациентам с сальмонеллезом [1, 2, 3, 4, 11,12]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5)**

* **Рекомендуется** комплексный характер восстановительных мероприятий с участием различных специалистов и с применением разнообразных методов воздействия всем пациентам с сальмонеллезом [1, 2, 3, 4, 11,12]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5)**

* **Рекомендуется** соблюдать последовательность и преемственность проводимых мероприятий, обеспечивающих непрерывность на различных этапах реабилитации и диспансеризации всем пациентам с сальмонеллезом [1, 2, 3, 4, 11, 12].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств**–**5)**

* **Рекомендуется** адекватность реабилитационных и восстановительных мероприятий и воздействий адаптационным и резервным возможностям пациента с сальмонеллезом [1, 2, 3, 4, 11, 12].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5)**

***Комментарии:****важны постепенность возрастания дозированных физических и умственных нагрузок, а также дифференцированное применение различных методов воздействия*

* **Рекомендуется** постоянный контроль эффективности проводимых мероприятий [1, 2, 3, 4,11,12].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**– **5)**

***Комментарии:****учитываются скорость и степень восстановления функционального состояния и профессионально-значимых функций, переболевших (косвенными и прямыми методами).*

**5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

**5.1 Профилактика**

* **Рекомендовано** обязательное направление экстренного извещения в территориальный орган, осуществляющий государственный санитарно-эпидемиологический надзор всем лечебно-профилактическим учреждениям, независимо от формы собственности, выявившим больного или бактерионосителя сальмонеллеза [1, 2, 3, 4, 11, 12]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5)**

* **Рекомендовано** проведение эпидемиологического обследования эпидемического очага сальмонеллеза органами государственного санитарно-эпидемиологического надзора с целью установления границ очага, выявления источника возбудителя сальмонеллеза, контактных лиц, а также лиц, подвергшихся риску заражения, определение путей и факторов передачи возбудителя, а также условий, способствовавших возникновению очага [1, 2, 3, 4, 11, 12]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5)**

* **Рекомендовано** больных, подозрительных на сальмонеллез, изолировать из организованных коллективов [1, 2, 3, 4, 11, 12]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5)**

* **Рекомендована** госпитализация выявленных пациентов (пациентов с подозрением на сальмонеллез) сальмонеллезами и бактерионосителей по клиническим и эпидемиологическим показаниям [1, 2, 3, 4, 11, 12]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5)**

* **Рекомендовано** обязательное лабораторное обследование на сальмонеллезы любыми методами, доступными для лаборатории в эпидемическом очаге выявленных больных с симптомами, лиц, общавшиеся с больными, работников отдельных профессий, связанных с производством, хранением, транспортировкой пищевой продукции и отдельных продуктов [1, 2, 3, 4, 11, 12]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5)**

***Комментарии:****рекомендации по лабораторному обследованию на сальмонеллезы даны в п.2.3 Лабораторные диагностические исследования.*

*Число обследуемых лиц и объем проводимых исследований определяется специалистом, отвечающим за организацию эпидемиологического расследования.*

* **Рекомендовано** в эпидемическом очаге с целью выявления путей и факторов передачи возбудителя провести также лабораторное исследование остатков пищевого продукта или блюд, подозреваемых в качестве фактора передачи возбудителей инфекции, исследование пищевого сырья, смывов с яиц, оборудования, рук, инвентаря и других объектов внешней среды [1, 2, 3, 4, 11, 12]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5)**

* **Рекомендовано** наблюдение за лицами, подвергшимися риску заражения в эпидемических очагах, медицинскими работниками учреждений, где зарегистрирован очаг, или территориальных лечебно-профилактических учреждений [1, 2, 3, 4, 11, 12]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5)**

***Комментарии:****длительность медицинского наблюдения составляет 7 дней и включает опрос, осмотр, наблюдение за характером стула, термометрию.*

* **Рекомендовано** проведение дезинфекции в квартирном очаге [1, 2, 3, 4, 11, 12]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5)**

***Комментарии:****текущая дезинфекция осуществляется**членами семьи после проведенного медицинскими работниками инструктажа. Заключительную дезинфекцию выполняют специалисты организаций, имеющие право заниматься дезинфекционной деятельностью.*

* **Рекомендовано** проведение экстренной профилактики иммунобиологическим препаратом – бактериофагом (Код АТХ: А07АХ Другие кишечные противомикробные препараты) – Бактериофаг сальмонеллезный лицам, подвергшимся риску заражения [1, 2, 3, 4, 11, 12]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5)**

* **Рекомендовано** в лечебно-профилактических организациях соблюдение санитарно-гигиенических норм и правил, а также противоэпидемического режима в соответствии с действующими нормативными правовыми актами профилактики внутрибольничного инфицирования сальмонеллами [1, 2, 3, 4, 11, 12]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5)**

***Комментарии:****контроль и оценка соблюдения санитарно-гигиенических норм и правил, а также состояния противоэпидемического режима в ЛПО проводится органами, осуществляющими государственный санитарно-эпидемиологический надзор, а также врачом-эпидемиологом ЛПО. Для проведения предэпидемической диагностики в стационарах проводится контроль за циркуляцией "госпитальных" штаммов сальмонелл с учетом их антибиотикорезистентности и некоторых факторов патогенности (персистентные характеристики штаммов – антилизоцимная, антиинтерфероновая и другая активность).*

* **Рекомендовано** проведение противоэпидемических мероприятий для предотвращения внутрибольничного инфицирования сальмонеллами пациентов и персонала в ЛПО [1, 2, 3, 4, 11, 12]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5)**

***Комментарии:****выделение в отделениях неинфекционного профиля (приемном отделении) диагностических палат (боксов) для госпитализации пациентов с неустойчивым стулом; обследование некоторых категорий пациентов при поступлении в стационар: дети до 2-х лет, матери и другие лица, госпитализируемые по уходу за пцаиентами, лица, поступающие в стационары психоневрологического профиля. А также обследование лиц при поступлении в специализированные учреждения социального обслуживания граждан пожилого возраста и инвалидов и детей до 2-х лет при поступлении в дома ребенка; отстранение от работы персонала с выявленным носительством сальмонелл, лечение и диспансерное наблюдение; перевод на работу, не связанную с питанием, а также обслуживанием детей и пациентов, требующих непрерывного ухода, персонала ЛПО с хроническим носительством сальмонелл; контроль за полнотой обследования, своевременностью допуска к работе и динамическим диспансерным наблюдением за сотрудниками, перенесшими сальмонеллез; соблюдение установленных требований по проведению профилактической дезинфекции, гигиенической обработки кожи рук и тела пациентов, гигиенической и антисептической обработки кожи рук персонала, дезинсекции и дератизации; контроль за организацией питания и качества пищи в соответствии с нормативно-методическими документами, в том числе энтерального питания, питания новорожденных и детей раннего возраста; контроль за работой приточно-вытяжной вентиляции, состоянием подвалов и чердаков; контроль за соблюдением ассортимента, правил хранения и сроков реализации продуктов, разрешенных к передаче больным посетителями.*

**5.2 Диспансерное наблюдение**

* **Рекомендовано** при положительных результатах контрольного лабораторного обследования работников отдельных профессий, производств и организаций, проведенного после повторного курса лечения, за ними устанавливается диспансерное наблюдение с временным переводом на другую работу на 15 дней, не связанную с производством, приготовлением, хранением, транспортировкой и реализацией продуктов питания, а также с работой на водопроводных сооружениях, непосредственным обслуживанием детей, пожилых лиц и инвалидов в стационарах и учреждениях круглосуточного пребывания [1, 2, 3, 4, 11, 12]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5)**

* **Рекомендовано** в течение этих 15-ти дней проводить однократное микробиологическое (культуральное) исследование фекалий/ректального мазка на микроорганизмы рода сальмонелла (Salmonella spp.) [1, 2, 3, 4, 11, 12]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5)**

***Комментарии:*** *при отрицательном результате*–*лица допускаются к основной работе, при положительном*–*исследования продолжаются с интервалом каждые 15 дней. При выделении сальмонелл в течение 3-х месяцев, указанные лица отстраняются от основной работы на срок не менее 1 года. По истечении этого срока проводится 3-кратное микробиологическое (культуральное) исследование фекалий/ректального мазка и однократное желчи на микроорганизмы рода сальмонелла (Salmonella spp.) с интервалом 1-2 дня. При получении отрицательных результатов – эти лица допускаются к основной работе. При получении хотя бы одного положительного результата, они рассматриваются как хронические бактерионосители и отстраняются от работы, где они могут представлять эпидемическую опасность.*

* **Рекомендовано** работников отдельных профессий, производств и организаций, а также взрослых и детей, пребывающие в закрытых учреждениях с круглосуточным пребыванием, переболевших острыми формами сальмонеллезов, допускать на работу и к посещению этих учреждений после выписки из стационара или лечения на дому на основании справки врача о выздоровлении и при наличии отрицательного результата лабораторного обследования на сальмонеллез [1, 2, 3, 4, 11, 12]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5)**

**6. Организация оказания медицинской помощи**

* **Рекомендована** госпитализация пациентов со средне-тяжелыми, тяжелыми и осложненными формами заболевания, обезвоживанием III-IV степени; генерализации осложнений, по эпидемиологическим показаниям и амбулаторное лечение пациентов с легкой формой заболевания при отсутствии эпидемиологических, социальных показаний для госпитализации [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5).**

* **Рекомендован** осмотр врачом-инфекционистом не позднее 20 мин от момента поступления в стационар [1]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5).**

* **Рекомендована** выписка из инфекционного отделения по клиническим и лабораторным показаниям: достигнута положительная динамика – отсутствие жалоб, клинических симптомов, нормализация характера стула, отрицательные бактериологические анализы кала [1]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств**–**5).**

Медицинская помощь пациентам с сальмонеллезом оказывается в виде:

* первичной медико-санитарной помощи;
* скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи;
* специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Медицинская помощь пациентам с сальмонеллезом может оказываться в следующих условиях:

* амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение);
* стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Первичная медико-санитарная помощь предусматривает:

1. первичную доврачебную медико-санитарную помощь;
2. первичную врачебную медико-санитарную помощь;
3. первичную специализированную медико-санитарную помощь.

Первичная медико-санитарная помощь оказывается в амбулаторных условиях.

Первичная доврачебная медико-санитарная помощь в амбулаторных условиях осуществляется в фельдшерско-акушерских пунктах, родильных домах, учреждениях начального и среднего профессионального образования (далее – образовательные учреждения) средним медицинским персоналом.

Первичная врачебная медико-санитарная помощь осуществляется врачом-терапевтом участковым, врачом общей практики (семейным врачом) в амбулаторных условиях. При подозрении или выявлении у пациента инфекционного заболевания, не требующего стационарного лечения по состоянию здоровья, врач-терапевт участковый (врачи общей практики (семейные врачи), средние медицинские работники медицинских организаций или образовательного учреждения) при наличии медицинских показаний направляет пациента на консультацию в кабинет инфекционных заболеваний медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь осуществляется врачом-инфекционистом.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-инфекционистами и включает в себя профилактику, диагностику, лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных методов и сложных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

Лечение осуществляется в условиях стационара по направлению врача-терапевта участкового, врача общей практики (семейного врача), врача-инфекциониста, медицинских работников, выявивших инфекционное заболевание.

**7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)**

Отрицательно влияют на исход заболевания:

1. Позднее обращение и позднее поступление в стационар;
2. Наличие специфических осложнений: ТИШ, ДВС-синдром, дегидратационный шок;
3. Наличие сопутствующих заболеваний, отягощающих течение сальмонеллеза (ВИЧ-инфекция, онкопатология и др.).

**Критерии оценки качества медицинской помощи**

| **№** | **Критерии качества** | **Уровень достоверности доказательств** | **Уровень убедительности рекомендаций** |
| --- | --- | --- | --- |
| **1. Этап постановки диагноза** | | | |
| 1 | Выполнен осмотр врачом-инфекционистом не позднее 20 мин от момента поступления в стационар | 5 | С |
| 2 | Выполнен осмотр врачом-реаниматологом до 30 минут от момента поступления в стационар пациентам с наличием неотложных состояний для определений показаний к переводу в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) | 5 | С |
| 3 | Выполнен осмотр врачом-хирургом пациентам с наличием интенсивных болей в животе, гипотонии до 30 минут от момента поступления в стационар для исключения острой хирургической патологии и определений к переводу в хирургическое отделение | 5 | С |
| 4 | Выполнен общий (клинический) анализ крови с дифференцированным подсчетом лейкоцитов | 5 | С |
| 5 | Выполнен общий (клинический) анализ мочи | 5 | С |
| 6 | Выполнен пациентам в средне-тяжелой и тяжелой форме анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня мочевины, креатинина, общего билирубина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы (АЛАТ) аспартатаминотрансферазы  (АСАТ) в крови, исследование электролитов крови (исследование уровня калия, натрия, хлоридов, общего кальция в крови) | 5 | С |
| 7 | Выполнено пациентам в средне-тяжелой и тяжелой форме исследование кислотно-основного состояния и газов крови (рН крови, рСО2, стандартный бикарбонат плазмы крови, буферные основания капиллярной крови). | 5 | С |
| 8 | Выполнена коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) при тяжелых и осложненных формах заболевания | 5 | С |
| 9 | Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование фекалий/ректального мазка и при наличии рвоты - рвотных масс и промывных вод желудка на микроорганизмы рода сальмонелла (Salmonella spp.), Микробиологическое (культуральное) исследование фекалий на возбудители брюшного тифа и паратифов (Salmonella typhi), паратифа A (Salmonella Paratyphi A), паратифа B (Salmonella Paratyphi B), иммунохроматографическое экспресс-исследование кала на сальмонеллу (Salmonella spp.) | 5 | С |
| 10 | Выполнено пациентам с тяжелым течением и подозрением на генерализацию инфекции микробиологическое (культуральное) исследование крови на тифо-паратифозную группу микроорганизмов и микробиологическое (культуральное) исследование мочи на бактериальные патогены с применением автоматизированного посева | 5 | С |
| 11 | Выполнено при возможности лаборатории молекулярно-биологическое исследование фекалий на микроорганизмы рода сальмонелла (Salmonella spp.), определение ДНК микроорганизмов рода сальмонелла (Salmonella spp.) в образцах фекалий методом ПЦР | 5 | С |
| 12 | Выполнена ректороманоскопия и/или колоноскопия у пациентов с клиническими симптомами сальмонеллеза и наличии длительной диареи инвазивного типа | 5 | С |
| **2. Этап лечения** | | | |
| 13 | Выполнено лечение антибактериальными препаратами системного действия (производные нитрофурана, фторхинолоны, цефалоспорины третьего поколения) | С | 5 |
| 14 | Проведена регидратационная терапия  пациентам с признаками дегидратации | 5 | С |
| 15 | Своевременно диагностированы (в течение 10 мин) и достигнута стабилизация состояния (6-8 часов) при ТИШ, дегидратационном шоке | 5 | С |
| 16 | Достигнута к моменту выписки из стационара положительная динамика – отсутствие жалоб, клинических симптомов, нормализация характера стула, отрицательные бактериологические анализы кала | 5 | С |

**Список литературы**

1. Инфекционные болезни: национальное руководство. Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. М., 2023; 1104 с.
2. В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин.//Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник/М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 1008 с.
3. Г. К. Аликеева [и др.]; ред.: Н. Д. Ющук, Ю. Я. Венгеров.//Инфекционные болезни: учебник - 2-е изд., перераб. и доп./М.: ГЭОТАР -Медиа, 2016.
4. Е.П. Шувалова, Е.С. Белозеров, Т.В. Беляева, Е.И. Змушко//Инфекционные болезни: учебник для студентов медицинских вузов. 8-е изд., перераб. и доп./СПб.: СпеиЛит‚ 2016. 783 с.
5. сост. Д. А. Валишин [и др.].//Лекции по тропическим болезням: учеб. пособие/Уфа.: Баш. гос. мед. ин-т, - 2016.
6. под ред. В.И. Покровского, М.Г. Твороговой, Г.А. Шипулина//Лабораторная диагностика инфекционных болезней: справочник/М.: Бином, 2014. 648 с.
7. сост. Д. А. Валишин [и др.]//Неотложные состояния в клинике инфекционных болезней: учеб. пособие/Уфа: ГБОУ ВПО "БГМУ" МЗ РФ. - 2014.- Ч. 1/- 78 с.
8. сост. Д. А. Валишин.//Неотложные состояния в клинике инфекционных болезней: учеб. пособие/Уфа: ГБОУ ВПО "БГМУ" МЗ РФ. - 2014.- Ч. 2/- 2014. - 90 с.
9. Попова Л.Л., Юрченко Н.Г., Роганова И.В., Стребкова Е.А., Константинов Д.Ю., Русинова Н.И., Стальнова Г.Л., Якимаха Г.Л.//Диагностика и лечение наиболее распространенных инфекционных болезней Учебное пособие./Самара, 2013. С. 62-64.
10. А.П. Казанцев, В.А. Казанцев.//Дифференциальная диагностика инфекционных болезней/М.: МИА, 2013. 496 с.
11. Н.Д. Ющук, Ю.В. Мартынов, М.Г. Кулагина, Л.Е. Бродов//Острые кишечные инфекции: руководство. 2-е изд., перераб. и доп./М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 400 0.
12. под ред. Ю.В. Лобзина‚ К.В. Жданова//Руководство по инфекционным болезням: в 2кн. 4-е изд., доп. И перераб./СПб.: Фолиант, 2011. Кн. 1.664с.
13. сост. Д. Х. Хунафина [и др.]//Классификация инфекционных болезней: учеб.-метод. пособие/Уфа: ГОУ ВПО БГМУ, 2011.
14. А. Н. Бурганова [и др.]//Диарея в дифференциальной диагностике инфекционных болезней: учеб. пособие/Уфа: Баш. гос. мед. ун-т, 2010. - 83 с
15. Бурганова А.Н., Хунафина Д.Х., Хасанова Г.М., Шайхуллина Л.Р., Галиева А.Т., Старостина В.И., Гумерова Р.З.//Анализ групповых вспышек кишечных инфекций в г. уфа в 2016 г/Инфекционные болезни. 2017. Т. 15. № S1. С. 52.
16. Шайхуллина Л.Р., Хунафина Д.Х., Валишин Д.А., Бурганова А.Н., Галиева А.Т., Старостина В.И.//Неотложная терапия инфекционных заболеваний/В сборнике: Новые и возвращающиеся инфекции. Сборник научных статей участников Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Ответственный редактор Г.М. Хасанова. 2016. С. 85–89.
17. Валишин Д.А., Мамон А.П., Мурзабаева Р.Т., Мамон М.А., Бурганова А.Н., Гайдукевич С.Р., Гумерова Р.З., Авхатова А.Ф.//Дифференциальная диагностика кишечных инфекций/В сборнике: Фундаментальные и прикладные аспекты современной инфектологии сборник научных статей участников Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 2-х томах. Ответственный редактор Г.М. Хасанова. 2016. С. 52–55.
18. Шип С.А., Ратникова Л.И., Михеева Т.В.//Продукция оксида азота при гастроинтестинальных формах сальмонеллеза / Инфекционные болезни. 2016. Т. 14. № 1. С. 19–23.
19. Хурум З.Ю.//Клинические случаи редкой локализации сальмонеллезной инфекции у взрослых/Инфекционные болезни. 2016. Т. 14. № 3. С. 82–84.
20. Бобровицкая А.И., Беломеря Т.А., Данилюк А.Н., Думчева Т.Ю., Ткаченко И.М., Захарова Л.А., Заяц В.Ю.//Актуальные вопросы острых кишечных инфекций в последние годы/Актуальная инфектология. 2014. № 1 (2). С. 21–27.
21. Шахмарданов М.З., Кадышев В.А., Никифоров В.В.//К вопросу о противобактериальной терапии гастроинтестинальной формы сальмонеллеза /Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013. № 1. С. 4–7.
22. Бурганова А.Н., Мамон А.П., Гумерова Р.З., Макина Т.П., Куликова М.В.//
23. Клинико-эпидемиологический анализ вспышек кишечных инфекций среди взрослого населения в г. уфа в 2013 г/Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2013. № 4. С. 187–191.
24. Медведева Н.В., Брусина Е.Б., Дроздова О.М., Печеник А.С.//Региональные аспекты эпидемического процесса сальмонеллезов/Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012. № 6 (67). С. 30-34.
25. Навроцкий А.Н., Сафонов А.Д., Горчаков В.В., Привалова М.А., Пранкевич Е.В., Деговцов Е.Н.//Случай гастроинтестинального сальмонеллеза, осложненного перитонитом / Эпидемиология и инфекционные болезни. 2011. № 3. С. 54–56.
26. Маржохова М.Ю., Башиева М.А., Желихажева Ж.М.//Характеристика синдрома эндогенной интоксикации при острых кишечных инфекциях/Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2011. № 1. С. 49.
27. Раков А.В., Шубин Ф.Н., Кузнецова Н.А.//Особенности сальмонеллезной инфекции, вызванной salmonella enteritidis, не содержащей плазмиды вирулентности /Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010. № 2. С. 31–34.
28. Острые кишечные инфекции в практике участкового педиатра и терапевта: учебное пособие для системы дополнительного профессионального образования врачей /С.Н. Орлова, В.Ф. Баликин, Н.Н. Шибачева, Е.Н. Копышева, А.А. Рябчикова, О.Р. Варникова, И.В. Тезикова, С.Е. Лебедев – Иваново: ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава, 2011. – 102 с.
29. Britto CD, Dyson ZA, Mathias S, Bosco A, Dougan G, Jose S, Nagaraj S, Holt KE, Pollard AJ.//Persistent circulation of a fluoroquinolone-resistant Salmonella enterica Typhi clone in the Indian subcontinent./Antimicrob Chemother. 2019 Oct 26. pii: dkz435. doi: 10.1093/jac/dkz435. [Epub ahead of print]
30. Kern WV, Rieg S.//Burden of bacterial bloodstream infection - A brief update on epidemiology and significance of multidrug-resistant pathogens /Clin Microbiol Infect. 2019 Nov 8. pii: S1198-743X(19)30586-5. doi: 10.1016/j.cmi.2019.10.031.
31. Thomson RM, Henderson HJ, Smith-Palmer A.//An outbreak of Salmonella Saintpaul in a Scottish childcare facility: the influence of parental under-reporting /BMC Infect Dis. 2019 Oct 15;19(1):847. doi: 10.1186/s12879-019-4516-z.
32. Iwu CD, Okoh AI.//Preharvest Transmission Routes of Fresh Produce Associated Bacterial Pathogens with Outbreak Potentials: A Review./Int J Environ Res Public Health. 2019 Nov 11;16(22). pii: E4407. doi: 10.3390/ijerph16224407.
33. Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. 2017; Clin Infect Dis. 2017 Nov 29;65(12):e45-e80. doi: 10.1093/cid/cix/669.
34. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с
35. Тихонова Е.О. Изучение эффективности патогенетической терапии больных острыми кишечными инфекциями с использованием сукцинатсодержащего препарата реамберина/Е.О. Тихонова и др.//Экспериментальная и клиническая фармакология. ― 2013. ― Том  76. – No 1. –  С. 11-13.
36. Тихонова Е.О. Целесообразность включения сукцинатсодержащего препарата реамберин в комплексную терапию острых кишечных инфекций/Е.О. Тихонова и др.//Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. ― 2017. ― No – 138 (2). ― С. 77-84.
37. Тихонова Е.О. Использование препаратов, содержащих сукцинат, в клинике инфекционных болезней/Е.О. Тихонова и др.//Терапевтический архив. ― 2016. ― No 11. – С. 121-127.
38. Мазина Н.К. Адъювантная энергопротекция Реамберином в практике интенсивной терапии и реанимации: эффективность по данным мета-анализа (систематический обзор)/Н.К. Мазина и др. //Анестезиология и реаниматология. ― 2016. ― No 61 (4).  – С. 314-319.
39. Заплутанов В.А., Романцов М.Г., Тихонова Е.О., Альмяшева Р.З., Ляпина Е.П., Павелкина В.Ф. и др. Особенности течения острых кишечных инфекций соценкой эффективности патогенетической терапии. Антибиотики и химиотер.2012; 10 (9): 17–24.
40. Павелкина В.Ф., Альмяшева Р.З. Применение Реамберина для коррекции синдрома эндогенной интоксикации при сальмонеллезе. Клин. мед. 2012; (12): 60–4.

**Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

1. **Бурганова Алена Наиповна** – доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ России, кандидат медицинских наук
2. **Валишин Дамир Асхатович** – заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ИПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ России, доктор медицинских наук, профессор
3. **Горелов Александр Васильевич** – академик РАН, профессор, заместитель директора по научной работе ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.
4. **Латыпова Гульнара Руслановна**– ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ России, кандидат медицинских наук
5. **Новак Ксения Егоровна** – доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент
6. **Усенко Денис Валерьевич** – д.м.н., руководитель образовательного центра, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
7. **Чуланов Владимир Петрович** – заместитель директора по научной работе и инновационному развитию ФГБУ НМИЦ Фтизиопульмонологии и инфекционных болезней МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор
8. **Шайхуллина Лиана Робертовна** – доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ России, кандидат медицинских наук
9. **Эсауленко Елена Владимировна** – заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Все члены рабочей группы являются членами Некоммерческого партнерства «Национальное общество инфекционистов» (ННОИ).

Конфликт интересов отсутствует.

**Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

**Целевая аудитория клинических рекомендаций:**

1. Врач-инфекционист;
2. Врач-терапевт;
3. Врач-гастроэнтеролог;
4. Врач общей практики;
5. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы, аспиранты.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

**Определение уровней достоверности доказательств и убедительности рекомендаций для диагностических вмешательств**

**Таблица П1 – Уровни достоверности доказательности для диагностических вмешательств**

| **УДД** | **Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5** |
| --- | --- |
| 1 | Систематические обзоры исследований с контролем  референсным методом1 |
| 2 | Отдельные исследования с контролем референсным методом |
| 3 | Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов |

1Общепринятым стандартом КИ диагностических вмешательств является одномоментный дизайн исследования, в котором к каждому включённому пациенту параллельно и в одинаковых условиях применяются исследуемый диагностический метод и референсный метод, являющийся «золотым стандартом» диагностики изучаемого заболевания или состояния, при этом исследуемый и референсный методы должны применяться независимо друг от друга (т.е. исследуемый метод не может бытьчастью референсного) и должны интерпретироваться исследователем без знания результатов применения другого метода (рекомендуется использовать ослепление)

**Таблица П2 – Шкала определения УУР для диагностических вмешательств**

| **УУР** | **Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5** |
| --- | --- |
| А | Однозначная (сильная) рекомендация (все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качеств, их выводы по интересующим исходам являются согласованными) |
| В | Неоднозначная (условная) рекомендация (не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |
| С | Низкая (слабая) рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |

**Таблица П3 – Возможные комбинации УДД и УУР для диагностических вмешательств**

| **УДД** | **Критерии определения УУР** | **Итоговый**  **УУР** |
| --- | --- | --- |
| 1=Наиболее достоверные  доказательства:  систематические обзоры  исследований с контролем  референсным методом | Одновременное выполнение двух условий:  1. Все исследования имеют высокое или  удовлетворительное методологическое качество;  2. Выводы исследований по интересующим  исходам являются согласованными\* | А |
| Выполнение хотя бы одного из условий:  1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество;  2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными\* | В |
| Выполнение хотя бы одного из условий:  1. Все исследования имеют низкое  методологическое качество;  2. Выводы исследований по интересующим  исходам не являются согласованными\* | С |
| 2=Отдельные исследования с контролем референсным методом | Одновременное выполнение двух условий:  1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество;  2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными\* | А |
| Выполнение хотя бы одного из условий:  1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество;  2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными\* | В |
| Выполнение хотя бы одного из условий:  1. Все исследования имеют низкое методологическое качество;  2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными\* | С |
| 3=Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом не являющимся независимым от исследуемого метода | Выполнение хотя бы одного из условий:  1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество;  2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными\* | В |
| Выполнение хотя бы одного из условий:  1. Все исследования имеют низкое методологическое качество;  2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными\* | С |
| 4=Несравнительные исследования, описание клинического случая | | С |
| 5=Наименее достоверные доказательства: имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов | | С |

\*Если оценивается одно КИ, то данное условие не учитывается

**Определение уровня достоверности доказательств и убедительности рекомендаций для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств**

**Таблица П4 – Уровни достоверности доказательности для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств**

| **УДД** | **Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5** |
| --- | --- |
| 1 | Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные рандомизированные клинические исследования и сисстемные обзоры исследований любого дизайна за исключением рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа |
| 3 | Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль» |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства  (доклинические исследования) или мнения экспертов |

**Таблица П5 – Шкала определения уровни убедительности рекомендаций для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств**

| **УУР** | **Расшифровка** |
| --- | --- |
| А | Однозначная (сильная) рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными) |
| В | Неоднозначная (условная) рекомендация (не все критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выходы по интересующим исходам не являются согласованными) |
| С | Низкая (слабая) рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Клинические рекомендации обновляются каждые 3 года.

**Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724);
2. Федеральный закон Российской Федерации от 29 ноября 2010 г. № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации»;
3. Приказ Минздравсоцразвития России от 31 января 2012г. №69н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослым больным при инфекционных заболеваниях», зарегистрирован в Минюсте РФ 4 апреля  2012г., регистрационный № 23726;
4. Приказ Минздравсоцразвития России № 1664н от 27 декабря 2011 г. «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг», зарегистрирован в Минюсте 24 января 2012, регистрационный № 23010;
5. Приказ Минздравсоцразвития России от 23 июля 2010 г. № 541н «Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения», зарегистрирован в Минюсте РФ 25 августа 2010 г., регистрационный № 18247.
6. СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней" XXXI. Профилактика вирусного гепатита A и E (Зарегистрировано в Минюсте России 15.02.2021 № 62500).

**Дифференциальная диагностика**

Проводится с учетом клинического полиморфизма и особенностей течения.

Гастроинтестинальные формы сальмонеллеза необходимо дифференцировать от острых кишечных инфекций, обусловленных другими возбудителями (кампилобактериями, шигеллами, патогенными эшерихиями, ротавирусами, аденовирусами, калицивирусами и т.д.), бактериальными пищевыми отравлениями (стафилококковым токсином, токсином C. perfrigens, токсином B. cereus).

Генерализованные формы сальмонеллеза дифференцируют от сепсиса различной этиологии. При сильных болях в животе исключают острый аппендицит, псевдотуберкулез и иерсиниоз, инвагинацию кишечника и др. При продолжительном поражении толстой кишки необходимо исключить болезнь Крона и неспецифический язвенный колит (при колоноскопии с биопсией ободочной кишки эндоскопической). Комплексная оценка степени выраженности дегидратации, геморрагического и почечного синдромов служит отражением тяжести и прогноза инфекции [1, 2, 3, 4, 5, 10, 14, 17].

Дифференциальная диагностика сальмонеллеза с шигеллезом

| **Клинические признаки** | **Сальмонеллез** | **Шигеллез** |
| --- | --- | --- |
| Инкубационный период | 2-72 часа | 1 -7 суток |
| Начало заболевания | Острейшее или острое | Острое иногда с короткой продромой |
| Тип развития болезни | Быстрый | Более медленный |
| Внешний вид пациента | Бледность, цианоз конечностей | Обычный |
| Температура тела | Чаще высокая | Чаще нормальная |
| Длительность лихорадки | Чаще 5-7 дней | Чаще 3-5 дней |
| Сердечно-сосудистая система | Тахикардия, артериальная гипотензия, глухость тонов сердца | Артериальная гипотензия, глухость тонов сердца более реже |
| Поражение нервной системы | Слабость, головная боль, бессоница | Слабость, головная боль |
| Болезненность при пальпации передней брюшной стенки | Преимущественно в эпигастрии и вокруг пупка | По ходу толстой кишки, преимущественно в области сигмовидной |
| Печень | Гепатомегалия часто | В норме |
| Ректороманоскопия и колоноскопия | Преимущественно легкий катаральный проктосигмоидит или нормальная слизистая оболочка | Выраженный катаральный проктосигмоидит, в разгар заболевания характерны деструктивные изменения слизистой оболочки (геморрагии, эрозии, язвы) |
| Стул | Обильный, водянистый, зеленоватого или темно-коричневого цвета, со зловонным запахом, зачастую с примесью зелени и слизи, иногда в виде «болотной тины». Частота дефекаций до 10 раз, реже более 10 раз в сутки. | Скудный с прожилками слизи и крови, нередко более 10 раз в сутки |
| Ложный позывы (тенезмы) | Не характерны | Характерны |
| Периферическая кровь | Лейкоцитоз. При сгущении крови увеличение гематокрита, гемоглобина, числа эритроцитов | Незначительный лейкоцитоз |
| Бактериологическое исследование | Выделение сальмонелл из промывных вод, кала. При генерализованных формах из крови и мочи | Выделение шигелл из кала |
| Серологическое исследование | Наличие антител и их нарастание в динамике к сальмонелле кишечной (Salmonella enterica) со 2 недели болезни | Наличие антител и их нарастание в динамике к шигеллам (Shigella spp) со 2 недели болезни |

**Критерии оценки степени тяжести по результатам клинико-лабораторной диагностики**

| **Клинические признаки** | **Степень тяжести** | | |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **легкая** | **средней степени** | **тяжелая** |
| Максимальное повышение температуры тела, 0С | До 37,9 | 38-39,5 | 39,6 и более |
| Длительность температуры тела выше 390С, дни | 1-2 дня | 2-4 дня | 5 и более, возможна гипотермия |
| Выраженность и длительность интоксикации | Отсутствует или легкая выраженность, 1-3 дня | Умеренной выраженности, 3-4 дней | Ярко выражена, более 6-8 дней |
| Отсутствие аппетита, дни | До 4 | До 5-6 | 7 и более |
| Максимальное артериальное давление, мм рт. ст. | Свыше 110 | 90-110 | Ниже 90 |
| Продолжительность артериальной гипотонии ниже 100 мм рт. ст., дни | - | - | Более 5 |
| Тошнота. Рвота | Отсутствует или однократная | Тошнота, повторная рвота | Многократная рвота |
| Характеристика и частота стула | Стул полуоформленный или жидкий, зеленоватой окраски, 2-5 раз в сутки. Продолжительность 1-3 дня | Стул водянистый с примесью слизи, 6-15 раз в сутки. Продолжительность 4-7 дней | Диарея более 15 раз в сутки с примесью слизи, крови. Продолжительность 7 дней и более. |
| Язык | Влажный, умеренно обложен | Суховат, обильно обложен | Сухой, густо обложен |
| Болевой синдром | Боли в эпигастральной области, иногда диффузные слабовыраженные | Боли в животе чаще диффузные, умеренно выраженные | Интенсивные боли в животе более 7 дней |
| Гепатомегалия | - | ± | +++ |
| Спленомегалия | - | ± | +++ |
| Желтуха | - | - | ± |
| Степень выраженности симптомов дегидратации | - | 1, 1-2 степени | 2-3 степени |
| Осложнения: |  |  |  |
| Токсико-инфекционный шок | - | - | + |
| Дегидратационный шок | - | - | + |
| Острая почечная недостаточность | - | - | + |
| Миокардит и др. | - | - | + |
| Уровень гематокрита | В норме | В норме или повышен | Резко повышен |
| Количество лейкоцитов | Лейкоциты в норме или повышены до 10х109/л | Лейкоциты повышены до 20х109/л | Лейкоциты повышены более 20х109/л |
| Уровень креатинина, мочевины | В норме | В норме | Повышен |
| Уровень калия | В норме или снижен | В норме или снижен | Повышен |
| Концентрация альбумина | В норме | В норме или снижен | Снижен |
| Показатели кислотно-щелочного состояния | В норме | В норме или изменены | Резко изменены |

**Приложение Б. Алгоритмы действий врача**

**Приложение В. Информация для пациента**

Сальмонеллез – это инфекционное заболевание, которая вызывается различными видами бактерий рода Salmonella. Сальмонеллез отличается многообразием клинических проявлений и может иметь как бессимптомные, так и тяжелейшие септические формы. В большинстве случаев сальмонеллез у детей и взрослых приводит к поражению органов пищеварительного тракта, которые нередко осложняются токсическим и дегидратационным шоком.

На данный момент исследователям известно более 2000 серотипов сальмонелл. В основном источниками сальмонеллеза являются домашние птицы и животные, однако, в качестве носителя может выступать и человек. Чаще всего сальмонеллез, симптомы которого проявляются после употребления зараженной пищи, развивается вследствие неправильной кулинарной обработки продуктов питания. В особую группу риска попадают: мясо млекопитающих и птиц, рыба, яйца, молоко, творог, сметана. Заразиться сальмонеллезом можно и при употреблении некачественной воды из открытых водоемов или городского водопровода.

При попадании в организм сальмонеллы быстро преодолевают защитные барьеры желудка и внедряются в слизистую оболочку тонкой кишки. При этом их деятельность сопровождается интенсивным выделением токсинов, которые и обуславливают основные признаки сальмонеллеза. развитие внутрибольничных вспышек, когда болезнь передается бытовым путем. В этом случае симптомы сальмонеллеза проявляются обычно через 3-8 дней.

Наиболее распространенная форма сальмонеллеза – гастроинтестинальная диагностируется у 96-98% пациентов, обращающихся в медицинские учреждения с подозрением на сальмонеллез. Первые клинические признаки инфекции зависят от тяжести заболевания и выраженности клинических симптомов сальмонеллеза, к числу которых относятся: общая слабость; головная боль; повышение температуры тела до 40 градусов и выше; тошнота, рвота; боли в пупочной области; расстройства стула.

Симптомы сальмонеллеза, свидетельствующие об изменениях со стороны желудочно-кишечного тракта, проявляются через 2-3 суток от начала заболевания. В первые дни больной чувствует лишь небольшую интоксикацию и лихорадку. При легкой форме сальмонеллеза симптомы выражены довольно слабо, и пациент практически не ощущает неприятных последствий инфекции. Совершенно иная картина наблюдается в тех случаях, когда развивается тяжелый гастроинтестинальный сальмонеллез, лечение которого проводится только в условиях стационара. При такой форме сальмонеллеза больные страдают от: высокой температуры и лихорадки, длящейся более 5 дней; выраженной интоксикации; зловонного, водянистого стула (10 раз в день и более), иногда с примесью слизи; бледности кожи; значительного падения артериального давления; тахикардии; увеличения печени и селезенки; изменений со стороны почек, снижения количества мочи, острой почечной недостаточности.

При отсутствии лечения сальмонеллез у детей и взрослых приводит к значительным нарушениям водно-солевого обмена, обезвоживанию II-III степени. В таком состоянии у больных наблюдаются судороги, сухость кожи, цианоз, афония. Нередко потеря жидкости достигает 10-12% массы тела, что вызывает многочисленные нарушения в работе основных систем организма. Наиболее частый клинический вариант гастроинтестинальной формы – гастроэнтерический сальмонеллез, последствия которого проявляются в виде деструктивных изменений толстой кишки и колитов.

Тифоподобная форма сальмонеллеза – начинается остро, проявляется кишечными расстройствами уже в первые дни после начала заболевания, однако, через несколько суток кишечные дисфункции проходят. Тем не менее, температура больного остается стабильно высокой. Также у пациентов наблюдаются: апатия, заторможенность, бледность кожных покровов, герпетическая и розеолезная сыпь. В некоторых случаях тифоподобный сальмонеллез приводит к брадикардии, понижению артериального давления, приглушению тонов сердца. Признаки сальмонеллеза, свидетельствующие о поражении печени и селезенки, проявляются к концу 1-й недели.

Септический сальмонеллез – симптомы данной формы выражены очень сильно и представляют опасность для жизни пациента. Заболевание начинается с сильной лихорадки, и в дальнейшем состояние больных постоянно ухудшается. У пациентов проявляются следующие признаки сальмонеллеза: обильное потоотделение; значительные суточные колебания температуры тела; сильный озноб; формирование гнойных очагов в опорно-двигательном аппарате; эндокардиты и аортиты с последующим развитием аневризмы; тонзиллиты, появление холецисто-холангитов.

Септическая форма приводит и к другим серьезным последствиям: менингиту (чаще всего так проявляется сальмонеллез у детей), абсцессу печени, инфицированию яичников, абсцессу ягодичной области. Заболевания характеризуется длительным течением и может закончиться летально, поэтому при любых подозрениях на сальмонеллез, лечение следует начинать как можно скорее после обязательной консультации со специалистами медицинских учреждений.

Необходимо своевременно обращаться к врачу (в первые 2-3 дня болезни). Если врач у вас выявит симптомы, подозрительные на наличие сальмонеллеза, в этот же день врач назначит следующие анализы: общий (клинический) анализ крови, общий анализ мочи, бактериологическое исследование кала, промывных вод желудка, результаты которых позволяют уточнить диагноз. В случае подтверждения диагноза или сохранения подозрения на наличие сальмонеллеза в тяжелой форме в этот же день больной направляется в инфекционный стационар. Своевременная госпитализация в стационар позволяет начинать необходимую терапию, предупреждает развитие осложнений и способствует более быстрому выздоровлению.

В отделении важную роль играет рациональное питание больных. Пища должна быть легкоусвояемой, содержать достаточное количество витаминов, без ограничения поваренной соли. В первые дни болезни показано обильное питье (чай, минеральные воды без газов).

Из стационара перенесшие сальмонеллез выписываются при нормализации состояния, отсутствии температуры, клинических симптомов, нормализации стула, при отрицательных анализах на бактериологическое исследование кала на сальмонеллы. Реконвалесценту после выписки из стационара рекомендуется придерживаться сбалансированной диеты с употреблением в пищу продуктов, богатых макро- и микроэлементами и витаминами, из рациона исключается острая, пряная пища и алкоголь.

При сохранении астенического синдрома (слабость, утомляемость, снижение аппетита) рекомендуется щадящий режим, дробное питание, прием поливитаминов, витаминов группы В, фитотерапия (отвар шиповника, брусники), прием противодиарейных микроорганизмов (бифидобактерии бифидум\*\*, лактобактерии), противодиарейных микроорганизмов (лактулоза\*\* и др.). При отсутствии жалоб и отрицательном бактериологическом исследовании кала перенесшие сальмонеллез снимаются с учета.

**Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

**Приложение Г1. Шоковый индекс Альговера**

**Название на русском языке:**Шоковый индекс Альговера

**Оригинальное название (если есть): -**

**Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):**[34, 35]:

**Тип:**индекс

**Назначение:**Определение величины кровопотери

**Содержание (шаблон):**

| **Величина дефицита ОЦК, % от должного ОЦК** | **Индекс шока** |
| --- | --- |
| 0 | 0,54 |
| 10-20 | 0,78 |
| 20-30 | 0,99 |
| 30-40 | 1,11 |
| 40-50 | 1,38 |

Ключ (интерпретация): Индекс Альговера

(соотношение частоты пульса к уровню систолического АД):

0,8 – объем кровопотери 10%

0,9-1,2 – объем кровопотери 20%

1,3-1,4 – объем кровопотери 30%

1,5 – объем кровопотери 40%

(объем крови у мужчин 5200 мл, у женщин 3900 мл)

Пояснения: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_