

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ДИЗЕНТЕРИИ, ВЫЗВАННОЙ *SHIGELLA FLEXNERI* И ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ ТЯЖЁЛОЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Светлана Викторовна Халиуллина<sup>1\*</sup>, Владимир Алексеевич Анохин<sup>1</sup>,  
Халит Саубанович Хаертынов<sup>1,2</sup>, Юлия Рустемовна Урманчеева<sup>2</sup>,  
Константин Владимирович Сушников<sup>2</sup>, Евгений Юрьевич Алатырев<sup>2</sup>,  
Алина Николаевна Валиуллина<sup>1</sup>, Эльвира Альфиковна Хасанова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>Республиканская клиническая инфекционная больница им. А.Ф. Агафонова, г. Казань

### Реферат

**Цель.** Оценить клинико-эпидемиологические особенности бактериальной дизентерии, обусловленной *Shigella flexneri* 2a, у детей с тяжёлым неврологическим преморбидным фоном.

**Методы.** Проанализировано 27 историй болезни детей с клинической картиной шигеллёза. Все пациенты были госпитализированы в детский стационар инфекционной больницы г. Казани из специализированного психоневрологического дома-интерната в октябре-ноябре 2013 г.

**Результаты.** Клиническая картина бактериальной дизентерии у обследованных детей соответствовала классической. У 22 из 27 детей [81,5%, доверительный интервал (ДИ) 66,9–96,1] регистрировали лёгкие формы заболевания, у 3 (11,1%, ДИ –0,7–22,9) – среднетяжёлые, у 2 (7,4%, ДИ 2,5–17,3) – тяжёлые формы. В большинстве случаев поражение кишечника у больных детей проявлялось клинической картиной энтероколита – у 20 из 27 обследованных (74,1%, ДИ 57,6–90,6). У 3 пациентов (11,1% ДИ –0,7–22,9) диагностировали гастроэнтероколитический вариант шигеллёза. В 4 из 27 случаев (14,8%, ДИ 1,4–28,2) наблюдали клинику гемоколита. Выраженное обезвоживание (эксикоз 2–3-й степени) регистрировали у 4 из 27 больных (14,8%, ДИ 1,4–28,2), умеренное – у 2 (7,4%, ДИ –2,5–17,3); у 4 из этих 6 пациентов (66,7%, ДИ 29–104,4) оно носило характер изотонического, у 2 (33,3%, ДИ 0,4–75) – гипотонического.

**Вывод.** Развитие инфекционного заболевания не повлияло на имевшуюся ранее симптоматику неврологических нарушений и не способствовало появлению возможных осложнений неврологического характера у госпитализированных больных; в большинстве случаев шигеллёз протекал в лёгких формах, а тяжесть состояния детей определялась исходным преморбидным фоном.

**Ключевые слова:** шигеллёз, дети, неврологические осложнения, тяжёлый преморбидный фон.

### CLINICAL FEATURES OF BACTERIAL DYSENTERY CAUSED BY *SHIGELLA FLEXNERI* AND ASSOCIATED WITH SEVERE NEUROLOGIC DISEASE

S.V. Khaliullina<sup>1\*</sup>, V.A. Anokhin<sup>1</sup>, Kh.S. Khaertynov<sup>1,2</sup>, Yu.R. Urmancheeva<sup>2</sup>, K.V. Sushnikov<sup>2</sup>, E.Yu. Alatyrev<sup>2</sup>, A.N. Valiullina<sup>1</sup>, E.A. Khasanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia,

<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital of Infectious Diseases named after A.F. Agafonov, Kazan, Russia

**Aim.** To assess clinical and epidemiological features of bacterial dysentery caused by *Shigella Flexneri* 2a in children with severe neurologic comorbidities.

**Methods.** 27 case histories of children with the clinical picture of shigellosis were analyzed. All patients were admitted to the pediatric ward of the hospital of infectious diseases from specialized neuropsychiatric care home in October-November 2013.

**Results.** Clinical picture of bacterial dysentery in examined children was classic. 22 out of 27 children (81.5%, CI 66.9–96.1) had mild disease, 3 (11.1%, CI –0.7–22.9) – moderate, 2 (7.4%, CI –2.5–17.3) – severe form of the disease. In majority of cases, intestinal involvement was manifesting as enterocolitis – in 20 out of 27 patients (74.1%, CI 57.6–90.6). In 3 patients (11.1%, CI –0.7–22.9), shigellosis was manifesting as gastroenterocolitis. In 4 cases (14.8%, CI 1.4–28.2) clinical signs of hemorrhagic colitis were observed. Severe dehydration (2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> degree) was registered in 4 out of 27 patients, (14.8%, CI 1.4–28.2), moderate – in 2 (7.4%, CI –2.5–17.3). In 4 out of those 6 patients (66.7%, CI 29–104.4) dehydration was isotonic, in 2 (33.3%, CI 0.4–75) – hypotonic.

**Conclusion.** The infectious disease did not influence the clinical course of concomitant neurologic disorder and did not lead to development of neurologic complications in the admitted patients. In most of the cases shigellosis was mild, and patient's condition was mostly determined by a concomitant disease.

**Keywords:** shigellosis, children, neurologic complications, severe comorbidities.

Шигеллёзы относятся к числу актуальных инфекционных заболеваний, имеющих мировое распространение. Согласно последней международной классификации, шигеллы подразделяют на четыре подгруппы (А, В, С, D) и соответственно на четыре вида (*Sh. dysenteriae*, *Sh. flexneri*, *Sh. boydii* и

*Sh. sonnei*). Распространённость различных видов шигелл определяется эпидемиологическими особенностями инфекционного процесса. В развитых странах (к числу которых относят Россию) причиной развития шигеллёза в подавляющем большинстве случаев являются *Sh. sonnei*, преобладающий путь передачи при этом – пищевой.

Показатель инцидентности при шигел-

лёзе в Российской Федерации (РФ) в последнее десятилетие составил в среднем 17,5–19 тыс. впервые выявленных случаев [3]. В целом отмечается тенденция к снижению распространённости этого заболевания на территории РФ и в мире. Однако в структуре причин вспышечной заболеваемости шигеллы по-прежнему сохраняют свои позиции: ежегодный удельный вес шигеллёзов составляет 9–10%, и именно они формируют массовые вспышки бактериальной инфекции среди старших детей и у взрослых [2].

Классически клиническая картина шигеллёза у детей определяется двумя основными синдромами: инфекционно-токсическим и диарейным. Усугублять тяжесть течения этой кишечной инфекции могут синдромы обезвоживания, нейротоксикоза, Гассера и пр. Исходное состояние организма ребёнка также играет существенную роль, оказывая влияние на тяжесть и прогноз заболевания.

С другой стороны, сам возбудитель оказывает негативное воздействие не только на пищеварительную систему (орган-мишень), но и на другие органы и системы организма человека. Описаны даже случаи шигеллёзного сепсиса (!), бактериальных хирургических осложнений дизентерийной природы, урогенитальной патологии и пр. [5]. К числу возможных внекишечных осложнений бактериальной дизентерии относят и неврологическую патологию [4, 8]. Безусловно, в первую очередь они связаны с Шига-токсин-синтезирующими штаммами шигелл. Описаны случаи дизентерийных энцефалопатий, судорожных припадков, развившихся у инфицированных штаммами, не образующими этот токсин [5–9].

Логично предположить, что сочетание шигеллёза с отягощённым неврологическим преморбидным фоном может как изменить течение самой кишечной инфекции, так и усилить проявления неврологического дефицита у заболевших.

Целью нашей работы была оценка клинико-эпидемиологических особенностей бактериальной дизентерии, обусловленной *Sh. flexneri 2a*, у детей с тяжёлым неврологическим преморбидным фоном.

Было проведено описательное исследование, дизайн которого соответствует «описанию серии случаев». В ходе работы было проанализировано 27 историй болезни детей-инвалидов, воспитанников детского дома-интерната для умственно отсталых детей, поступивших на стационарное лечение

в Республиканскую клиническую инфекционную больницу с диагнозом «Острая кишечная инфекция. Шигеллёз?» в октябре-ноябре 2013 г. Случай был расценен как групповое заболевание в закрытом учреждении, поэтому госпитализировали всех детей из очага, даже с минимальными проявлениями кишечной дисфункции.

Количество мальчиков и девочек среди госпитализированных было приблизительно равным: 14 [51,9%, 95% доверительный интервал (ДИ) 33,1–70,7] и 13 (48,1%, ДИ 29,3–66,9) человек соответственно. Доля детей от 1 до 5 лет составила 3/27 (11,1%, ДИ –0,7–22,9), от 6 до 10 лет – 18/27 (66,7%, ДИ 48,9–84,5), старше 10 лет – 6/27 (22,2%, ДИ 6,4–38).

Диагноз «шигеллёз» был установлен всем 27 пациентам. Основные сопутствующие диагнозы (исходный преморбидный фон) приведены в табл. 1.

Таблица 1

Преморбидная патология у обследованных пациентов (n=27)

Преморбидная патология	Доля, % с доверительным интервалом, абсолютное значение
Детский церебральный паралич	100%, 27
Эпилепсия	22,2% (6,4–38), 6
Синдром Дауна	11,1% (–0,7–22,9), 3
Задержка умственного развития	40,7% (22,2–59,2), 11
Синдром Ретта	3,7% (–3,4–10,8), 1
Кахексия	92,6% (82,7–102,5), 25
Офтальмопатология	22,2% (6,4–38), 6
Поражения кожи и слизистых оболочек	22,2% (6,4–38), 6
Анемия	18,5% (3,9–33,1), 5

Практически все дети имели эпизоды судорог в анамнезе, нарушения моторных, когнитивных, эмоционально-волевых, речевых и прочих функций. У 25 из 27 пациентов (92,6%, ДИ 82,7–102,5) был выраженный дефицит массы тела. Заболевания кожи в виде контактного дерматита, ихтиоза, кандидозного поражения регистрировали в единичных случаях. Пневмонию выявили у 2 (7,4%, ДИ –2,5–17,3) из 27 госпитализированных детей. Анемию преимущественно смешанной этиологии лёгкой степени диагностировали у 4 (14,8%, ДИ 1,4–28,2), средней степени тяжести – у 1 (3,7%, ДИ –3,4–10,8) из 27 пациентов.

Клиническая характеристика пациентов (n=27)

	Основные симптомы	Доля, % с доверительным интервалом, абсолютное значение	p
1	Продолжительность диареи 1-2 дня	44,4% (25,7-63,1), 12	$p_{1-2}=0,154$
2	Продолжительность диареи 3-4 дня	25,9% (9,4-42,4), 7	$p_{1-3}=0,259$
3	Продолжительность диареи 5 дней и более	29,7% (12,5-46,9), 8	$p_{2-3}=0,761$
4	Средняя частота эпизодов жидкого стула	2; 2-4*	
5	Признаки гемоколита	14,8% (1,4-28,2), 4	
6	Лихорадка в течение 1-2 дней	77,8% (62,1-93,5), 15	$p_{6-7}=0,001$
7	Лихорадка в течение 3-4 дней	14,8% (1,4-28,2), 4	$p_{6-8}=0,0001$
8	Лихорадка в течение 5 дней и более	7,4% (-2,5-17,3), 2	$p_{7-8}=0,386$

Примечание: \*медиа; межквартильный размах.

Все заболевшие были госпитализированы в первые дни болезни: на 1-е сутки – 14/27 (51,9%, ДИ 32,1-70,8), на 2-е – 10/27 (37%, ДИ 18,8-55,2), на 3-и сутки – 3/27 (11,1%, ДИ -0,7-22,9).

Клиническая картина шигеллёза у обследованных детей практически не отличалась от классической. Данные представлены в табл. 2.

У 22/27 детей (81,5%, ДИ 66,9-96,1) регистрировали лёгкие формы заболевания, у 3/27 (11,1%, ДИ -0,7-22,9) – средней тяжести, у 2/27 (7,4%, ДИ -2,5-17,3) – тяжёлые формы. Необходимо отметить, что тяжесть состояния пациентов была обусловлена не поражением кишечника и связанными с этим синдромами, а исходным тяжёлым преморбидным фоном (выраженная белково-энергетическая недостаточность, эпилепсия, вторичный иммунодефицит и пр.).

В большинстве случаев поражение кишечника у больных детей проявлялось клинической картиной энтероколита – у 20/27 обследованных (74,1%, ДИ 57,6-90,6). У 3/27 (11,1%, ДИ -0,7-22,9) диагностировали гастроэнтероколитический вариант шигеллёза. В 4 случаях (14,8%, ДИ 1,4-28,2) наблюдали клинику гемоколита.

Выраженное обезвоживание (эксикоз 2-3-й степени) регистрировали у 4/27 больных (14,8%, ДИ 1,4-28,2), умеренное – у 2/27 (7,4%, ДИ -2,5-17,3). У 4/6 (66,7%, ДИ 29-104,4) оно носило характер изогонического, у 2/6 (33,3%, ДИ -0,4-75) – гипогонического. Диагностика эксикоза была затруднена из-за сухости и снижения тургора кожи, обусловленных проявлениями кахексии, грубых психоневрологических нарушений и т.д.

Значительного прогрессирования неврологической симптоматики (либо появления

новых симптомов), непосредственно связанного с острой кишечной инфекцией, не зарегистрировано ни в одном случае. Ущажение судорожных припадков отмечали у детей с водно-электролитными расстройствами. Медикаментозная коррекция, включающая инфузионную терапию и изменение дозы антиконвульсантов, позволила стабилизировать ситуацию. Значительное ухудшение наступило у детей с пневмониями на фоне выраженной кахексии и иммунодефицита.

Исходные бытовые особенности пребывания детей (все пациенты – из детского психоневрологического интерната) позволяют рассматривать развитие лёгочного процесса как проявление «инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи», сформировавшейся в этом учреждении [1]. Основную роль в определении тяжести состояния сыграли нарастающая гипоксия/гипоксемия и метаболический ацидоз.

Воспалительную реакцию крови в виде нейтрофилёза, увеличения скорости оседания эритроцитов наблюдали у 18/27 обследованных (66,7%, ДИ 48,9-84,5), в том числе сдвиг лейкоцитарной формулы влево – у 6/27 (22,2%, ДИ 6,4-38). Анемию зарегистрировали у 12/27 пациентов (44,4%, ДИ 25,7-63,1), в том числе у 10/27 (37%, ДИ 18,8-55,2) – лёгкой степени, у 2/27 (7,4%, ДИ -2,5-17,3) – средней степени тяжести.

Лабораторное подтверждение колитического синдрома в виде большого количества лейкоцитов в копрограмме выявили у 7/27 обследованных (25,9%, ДИ 9,4-42,4). Гемоколит подтвердили в 3 из 27 случаев (11,1%, ДИ -0,7-22,9).

Из биохимических параметров изменёнными чаще всего были показатели аланинаминотрансферазы и аспаратами-

нотрансферазы (6/27, 22,2%, ДИ 6,4–38,) и С-реактивного белка (5/27, 18,5%, ДИ 3,9–33,1). Применительно к наблюдаемым случаям повышение активности аланинаминотрансферазы можно связать с побочными эффектами использования в лечении антибиотиков  $\beta$ -лактаминового ряда. Повышение уровня прокальцитонина  $>10$  нг/мл наблюдали у 1 ребёнка. Гипопротеинемия выявили у 5/27 больных (18,5%, ДИ 3,9–33,1).

Интересно, что положительным бактериологическое обследование было у 12/27 госпитализированных (44,4%, ДИ 25,7–63,1) – у них выделены *Sh. flexneri 2a*. При помощи полимеразной цепной реакции дезоксирибонуклеиновую кислоту шигелл выявили у 25/27 больных (92,6%, ДИ 82,7–102,5). В 2 случаях диагноз был подтверждён нарастанием до диагностически значимых титров антител против *Sh. flexneri* в реакции пассивной гемагглютинации (при отрицательных результатах бактериологического анализа и полимеразной цепной реакции).

Всем больным проводили этиотропную терапию антибиотиком и специфическим бактериофагом в соответствии с чувствительностью. В качестве антибактериальных препаратов использовали цефтриаксон и амикацин, 1 ребёнку при сочетании шигеллёза и пневмонии назначали комбинацию меропенем (меронем) + амикацин. Инфузионную терапию кристаллоидами с целью коррекции гемодинамических нарушений, интоксикации и обезвоживания проводили всем госпитализированным. У 2 пациентов с гипопротеинемией использовали раствор альбумина. Однократно внутривенно вводили пентаглобин 14 больным (52%, ДИ 33,2–70,8).

На фоне проведённого лечения у всех госпитализированных детей была достигнута полная санация кишечника.

Таким образом, бактериальная дизентерия не оказала значимого влияния на имеющуюся симптоматику неврологических нарушений и формирование возможных осложнений неврологического характера у госпитализированных больных, включённых в наше исследование. По всей видимости, описанные в литературе осложнения шигеллёза связаны в первую очередь с особенностями самого возбудителя (высокая вирулентность, синтез различных факторов

агрессии, в первую очередь шига-токсина, конкурентоспособность в отношении сапрофитной кишечной флоры и т.д.).

## ВЫВОД

В нашем исследовании в большинстве случаев шигеллёз протекал в лёгкой форме и характеризовался быстрым регрессом клинической симптоматики, короткими сроками бактериовыделения. Тяжесть состояния детей определялась в первую очередь исходным преморбидным фоном.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский В.И., Акимкин В.Г., Брико Н.И. и др. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по её положениям. – Н. Новгород: Ремедиум Приволжье, 2012. – 84 с. [Pokrovskiy V.I., Akimkin V.G., Briko N.I. et al. National concepts for preventing infections associated with medical care, and its data. – N. Novgorod: Remedium Privolzhye. 2012: 84. (In Russ.)]
2. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 19 марта 2010 г. №21 «О профилактике острых кишечных инфекций» // Рос. газета. – 2010 (30 апреля). – С. 21. [Resolution of the Head Public Health Physician of Russian Federation from March 19, 2010 №21 «About the prevention of acute intestinal infections». *Rossiyskaya Gazeta*. 2010 (April 30<sup>th</sup>): 21. (In Russ.)]
3. Халиуллина С.В., Анохин В.А., Гутор И.А., Хасанова Г.Р. Этиологическая структура острых инфекционных диарей у детей и взрослых // *Практ. мед.* – 2012. – №1 (56). – С. 13–15. [Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Gutor I.A., Khasanova G.R. The etiological structure of acute infectious diarrhea in children and adults. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; 1 (56): 13–15. (In Russ.)]
4. Avital A., Maayan C., Goitein K.J. Incidence of convulsions and encephalopathy in childhood Shigella infections. Survey of 117 hospitalized patients // *Clin. Pediatr. (Phila)*. – 1982. – Vol. 21, N 11. – P. 645–648.
5. Ashkenazi S. Shigella infections in children: new insights // *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 15, N 4. – P. 246–252.
6. Ashkenazi S., Dinari G., Zevulunov A. et al. Convulsions in childhood shigellosis. Clinical and laboratory features in 153 children // *Am. J. Dis. Child.* – 1987. – Vol. 141, N 2. – P. 208–210.
7. Belnicoff S.A., Grassi D. Encephalopathy in an adult with Shigella // *Medicina (B Aires)*. – 1991. – Vol. 51, N 1. – P. 56–58.
8. Yuhas Y., Shulman L., Weizman A. et al. Involvement of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1beta in enhancement of pentylenetetrazole-induced seizures caused by *Shigella dysenteriae* // *Infect. Immun.* – 1999. – Vol. 67, N 3. – P. 1455–1460.
9. Wasif A.K., Ujjwal D., Mohammed A.S. et al. Central nervous system manifestations of childhood Shigellosis: prevalence, risk factors, and outcome // *Pediatrics*. – 1999. – Vol. 103. – P. 18.