

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.935-036.8

Е. А. Кожухова

ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ШИГЕЛЛЕЗА У ВЗРОСЛЫХ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова

В настоящее время установлено, что при острых кишечных инфекциях (ОКИ) любой этиологии преимущественно колитические варианты течения характеризуются более глубокими и распространенными изменениями слизистой оболочки кишечника, предопределяя ведущую роль острых колитов в смертности от острых диарейных заболеваний [1–3]. Вместе с тем в литературе имеются указания на ассоциацию более тяжелого течения ОКИ с синдромом алкогольной зависимости и, в частности, в связи с компрометированностью функции детоксикации печени на фоне хронического употребления алкоголя [4]. При этом алкогольная зависимость нередко ассоциирована с некоторыми видами медикаментозной зависимости, которая часто сопровождается сопутствующей хронической вирусной гепатитной инфекцией. Последняя, в свою очередь, характеризуется изменениями нормального биоценоза толстой кишки [5, 6], потенциально усугубляя тяжесть течения ОКИ.

Известно, что заболеваемость бактериальной дизентерией (шигеллезом), которая по значимости занимает лидирующие позиции среди всех ОКИ и считается одним из индикаторов социальных проблем, имеет волнообразный характер [7]. В Санкт-Петербурге последний эпидемический подъем отмечали в период с 1999 по 2001 г., когда цифры заболеваемости в городе значительно (в несколько десятков раз) превышали аналогичные показатели в соседних, близких по климатическим условиям северных странах [8, 9].

Кроме того, в Санкт-Петербурге клиника шигеллеза у взрослых пациентов за последние 10–15 лет существенно изменилась в сторону более злокачественного течения [1, 2, 10], в том числе в связи с тем, что среди случаев лабораторно подтвержденной дизентерии стал преобладать шигеллез Флекснера [11, 12], который часто протекает в тяжелой преимущественно колитической форме [13] с тотальным поражением толстой и дистальных отделов тонкой кишки [14].

Цель исследования — определить факторы риска развития неблагоприятного исхода при тяжелом течении современного шигеллеза у взрослых (по материалам Санкт-Петербурга).

Материалы и методы исследования. Проведено комплексное обследование поступивших в стационар в период с 2002 по 2005 г. и отобранных методом случайной выборки 92 взрослых больных тяжелой формой лабораторно подтвержденного шигеллеза. В зави-

симости от исхода заболевания больных в когорте распределили на 2 группы. Летальным исходом заболевание закончилось у 66 пациентов, выздоровлением — у 26 больных.

Сравнительный статистический анализ основных демографических и клинико-лабораторных показателей больных обеих групп проводили параметрическими и непараметрическими методами. Использовали таблицы сопряженности, критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера для оценки различий частотных показателей качественных переменных. При выявлении значимых различий вычисляли и оценивали относительный риск (ОР) с учетом доверительного интервала (ДИ). Значимость различий средних величин количественных показателей определяли с использованием критерия Манна–Уитни для независимых выборок. Значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

Таблица 1
Социально-профессиональный статус больных тяжелой формой острого шигеллеза

Социально-профессиональный статус	Частота, абс. (%)
Не работает	41 (45,6)
Пенсионер	25 (27,8)
Работающий	11 (12,2)
Декретированная группа	2 (2,2)
Лицо БОМЖ	11 (12,2)
Итого	90 (100,0)
Нет данных	2
Итого	92

с использованием критерия Манна–Уитни для независимых выборок. Значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Практически все проанализированные случаи заболевания тяжелой формой шигеллеза были вызваны шигеллой Флекснера (94,6 %).

Возраст больных колебался от 18 до 88 лет (средний возраст — 51,7 года) с преобладанием лиц в возрасте от 31 до 60 лет. Лица старше 60 лет составили 25,0 %. По полу несколько больше было мужчин (56,5 %). Из данных табл. 1 видно, что на долю лиц, не ведущих асоциальный образ жизни, приходилось менее половины (41,3 %) от всех перенесших тяжелую форму шигеллеза пациентов, что не противоречит данным других авторов [15].

В стационаре обследованные больные в среднем находились $6,5 \pm 0,71$ дня, но при этом каждый пятый случай (23,3 %) заканчивался летальным исходом при досуточном пребывании в связи с крайне тяжелым состоянием пациентов при поступлении. Поступали больные в стационар достаточно поздно, в среднем на $9,7 \pm 0,79$ дня болезни. Как видно из рис. 1, только 15,6 % больных тяжелой формой шигеллеза поступили в первые три дня заболевания, треть пациентов — на первой неделе и половина больных — на второй неделе и позднее.

Сопутствующую патологию имели практически все переносившие тяжелую форму шигеллеза обследованные пациенты (91,3 %). При этом сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной зоны отмечалась у 40,2 % больных, сердечно-сосудистой системы — у 45,7 %, легких — у 21,7 %, почек — у 16,3 %. Клинически выявленной алкогольной зависимостью страдали более половины больных (62,6 %), сопутствующими хроническими вирусными гепатитами — каждый пятый пациент (20,9 %). Дефицит массы тела обнаруживали у 8,8 % пациентов.

Клинически у всех больных выявили колитический синдром с проявлениями гемоколита различной степени выраженности у подавляющего большинства пациентов (77,8 %). Повышение температуры тела документировали у 78,6 %, наличие рвоты — у 59,5 % больных, в том числе в 41,9 % случаев рвота была повторной. У половины пациентов (52,9 %) в течение заболевания диагностировали различные проявления нарушения сознания.

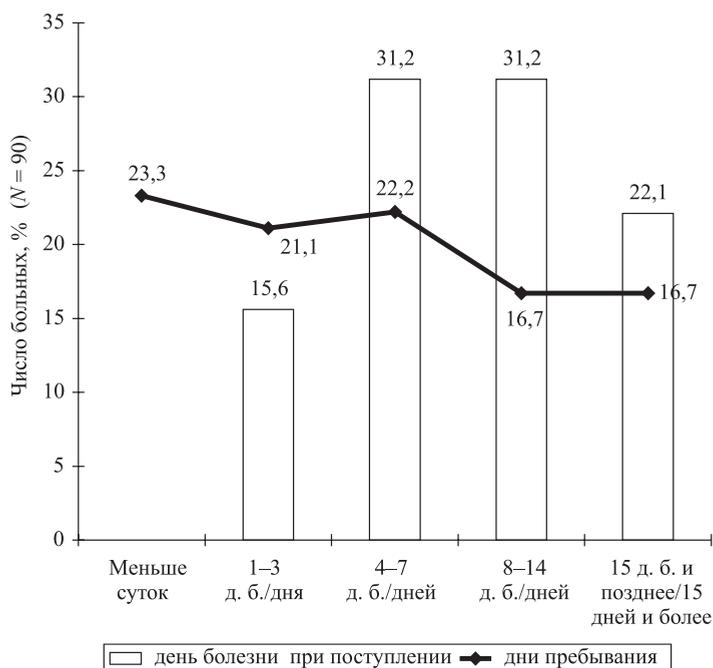


Рис. 1. Распределение больных тяжелой формой шигеллеза в зависимости от дня болезни (д. б.) при поступлении и срока пребывания (дни) в стационаре

В периферической крови больных при поступлении в стационар в период разгара заболевания имела место лейкопеническая реакция у 13,0 %, лейкоцитоз выявляли только у трети больных (31,2 %).

Закономерным для тяжелого течения заболевания явилось развитие осложнений у подавляющего большинства обследованных (84,8 %). У 89 из 92 больных на основании клинико-морфологических данных удалось оценить развитие наиболее частых связанных с синдромом интоксикации осложнений, преимущественно в виде инфекционно-токсического шока (ИТШ) (38,2 %), гиповолемического (ГВШ) (31,5 %) шока и их сочетания (18,0 %). У 9 из 90 больных (10,0 %) тяжелой формой шигеллеза развилось такое связанное с синдромом интоксикации состояние, как токсическая дилатация толстой кишки. У каждого третьего пациента (33,7 %) заболевание осложнилось развитием пневмонии различной степени выраженности: от минимальных гистоморфологических проявлений, обнаруженных при патологоанатомическом исследовании, до клинически выраженных форм.

Другие, более редкие, осложнения, частоту развития которых удалось оценить у 90 из 92 обследованных больных, представлены в табл. 2. Как видно из таблицы, такое хирургическое осложнение, отражающее тяжелый процесс в кишечнике, как пропонтной перитонит, диагностировано у 16,7 % больных, что согласуется с данными других авторов [16, 17]. Существенный вклад в танатогенез шигеллеза внесла тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), что также не противоречит литературным данным [18]. Патологоанатомически выявленное в ряде случаев аррозийное кровотечение закономерно отражало проявления интоксикационного синдрома, выраженного клинически в виде инфекционно-токсического шока [2].

Таблица 2
Более редкие осложнения у обследованных
больных (N = 90) тяжелым острым
шигеллезом

Осложнение	Частота, абс. (%)
Перитонит	15 (16,7)
Аррозионное желудочное кровотечение	8 (8,9)
Кишечное кровотечение	1 (1,0)
Тромбоэмболические осложнения	6 (6,7)
Кандидоз	5 (5,6)
Острый восходящий гепатит	5 (5,6)

Таблица 3
Способ введения фторхинолонов
у обследованных больных тяжелой
формой острого шигеллеза

Способ введения фторхинолоновых АМП	Частота, абс. (%)
Перорально	32 (43,8)
Внутривенно	19 (26,0)
Сочетанно перорально и внутривенно	22 (30,1)
Итого	73 (100,0)

Подавляющее большинство больных (91,1 %) получали этиотропную терапию фторхинолоновыми препаратами, способ введения которых, проанализированный у 73 пациентов, отражен в табл. 3. Как видно из данных таблицы, 26,0 % больных в связи с тяжестью состояния получали фторхинолоновые антибиотики только внутривенно, что, как известно, при одновременном использовании инфузионной терапии с целью дезинтоксикации и регидратации может способствовать снижению в организме больного терапевтической концентрации этиотропного препарата, уменьшая его эффективность [19]. У 81,7 % пациентов фторхинолоны сочетали с антимикробными препаратами (АМП) других групп, преимущественно с аминогликозидами (гентамицин). Одновременно или последовательно три и четыре антибактериальных препарата получали 37,8 и 15,7 % пациентов соответственно. В качестве третьего и четвертого АМП чаще использовали средства из группы аминопенициллинов или цефалоспоринов.

Несмотря на проводимое лечение, у 66 пациентов заболевание закончилось летально. Мы провели сравнительный анализ некоторых демографических и клинко-лабораторных показателей в группах умерших и выживших больных.

Как видно из данных рис. 2, доля пациентов, поступивших в первые 3 дня болезни, среди выживших была более чем в три раза выше, чем среди умерших от шигеллеза. И наоборот, доля поступивших позднее 15-го дня болезни среди выживших была в три раза меньше, чем среди больных с летальным исходом заболевания, однако различия средних значений показателя (медиан Me с их колебаниями в процентах — 25 % и 75 %) оказались статистически незначимыми (табл. 4).

По возрасту существенной разницы не отмечено {средние значения Me (25 %; 75 %) возраста в группе умерших и выживших соответственно: 51,0 (41,75; 58,5) и 51,0 (25,5; 72,25) год соответственно, $p = 0,579$ }. В группе умерших от шигеллезной инфекции больных значительно чаще выявляли асоциальных лиц, а также лиц с различной сопутствующей патологией (98,5 и 73,1 % соответственно, $p = 0,000$), в том числе с клинически выявленной алкогольной зависимостью и хронической вирусной гепатитной инфекцией (табл. 5). Статистическая значимость различий частотных характеристик именно этих сопутствующих заболеваний в сравниваемых группах послужила основанием статистического расчета ОР неблагоприятного исхода заболевания в когорте исследуемых больных. В результате была установлена ассоциация наличия алкогольной зависимости с увеличением в 2 раза риска летального исхода от острой шигеллезной инфекции (ОР 2,0; 95 % ДИ: 1,4–3,0), а риск неблагоприятного исхода у лиц, имеющих сопутствующую вирусную гепатитную

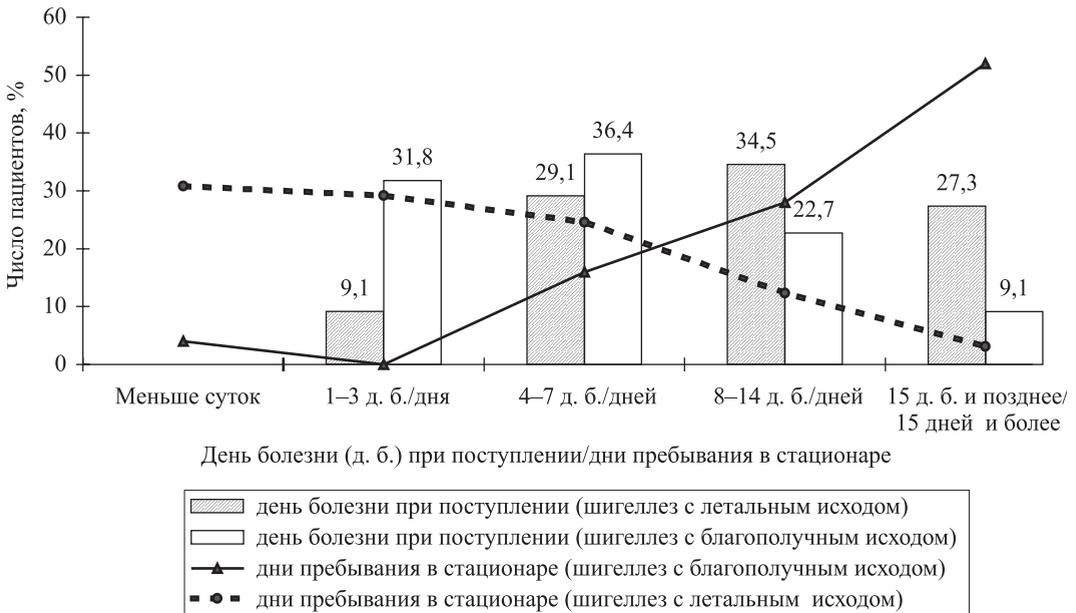


Рис. 2. Распределение умерших ($N = 55$) и выживших ($N = 22$) больных тяжелой формой шигеллеза в зависимости от дня болезни (д. б.) при поступлении и срока пребывания (дни) в стационаре

Таблица 4

Сроки заболевания при поступлении и дни пребывания в стационаре у умерших и выживших больных тяжелой формой острого шигеллеза

Показатель		Me (25 %; 75 %)*	p^{**}
День болезни (д. б.) при поступлении в стационар	Умершие ($N = 55$)	7,0 (4,0; 8,0) д. б.	0,2
	Выжившие ($N = 22$)	4,5 (3,0; 10,5) д. б.	
Дни (дн.) пребывания в стационаре	Умершие ($N = 55$)	2,0 (0,0; 6,0) дн.	0,000 < 0,0001
	Выжившие ($N = 22$)	15 (11,0; 18,0) дн.	

*25 %; 75 % — значения в 25-й и 75-й процентилях. **По критерию Манна–Уитни.

инфекцию, оказался в 1,5 раза выше (ОР 1,5; 95 % ДИ: 1,2–1,8), чем у пациентов без сопутствующего вирусного поражения печени. Статистической разницы частотных показателей других сопутствующих заболеваний в сравниваемых группах не получено.

Наличие лихорадки отчетливо чаще документировали у выживших больных, хотя различия не оказались статистически достоверными (91,3 и 69,7 %, $p > 0,05$).

Лейкопеническую реакцию периферической крови, как видно из табл. 5, выявляли только у умерших больных. При этом статистически значимо группы умерших и выживших различались по количеству палочкоядерных лейкоцитов {Me (25 %; 75 %): 19,00 % (12,00; 31,50) и 15,50 % (11,00; 21,25) соответственно, $p = 0,047$ } и лимфоцитов {Me (25 %; 75 %): 17,0 % (12,0; 24,0) и 23,0 % (15,0; 34,0) соответственно, $p = 0,042$ }, что, с учетом наличия в ряде случаев сопутствующей хронической вирусной гепатитной инфекции, не может быть интерпретировано однозначно.

Сравнительная характеристика некоторых клинико-лабораторных показателей умерших и выживших больных тяжелой формой острого шигеллеза

Показатель		Частота, абс. (%)	<i>p</i> *
Асоциальный статус [#]	Умершие (<i>N</i> = 66)	44 (66,7)	0,019
	Выжившие (<i>N</i> = 26)	10 (38,5)	
Сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта	Умершие (<i>N</i> = 66)	30 (45,5)	0,156
	Выжившие (<i>N</i> = 26)	7 (26,9)	
Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы	Умершие (<i>N</i> = 66)	34 (51,5)	0,103
	Выжившие (<i>N</i> = 26)	8 (30,8)	
Сопутствующие заболевания легких	Умершие (<i>N</i> = 66)	18 (27,3)	0,050
	Выжившие (<i>N</i> = 26)	2 (7,7)	
Сопутствующие заболевания почек	Умершие (<i>N</i> = 66)	12 (18,2)	0,543
	Выжившие (<i>N</i> = 26)	3 (11,5)	
Наличие алкогольной зависимости [#]	Умершие (<i>N</i> = 66)	51 (77,3)	0,000
	Выжившие (<i>N</i> = 25)	6 (24,0)	
Сопутствующие хронические вирусные гепатиты [#]	Умершие (<i>N</i> = 65)	18 (27,7)	0,010
	Выжившие (<i>N</i> = 26)	1 (3,8)	
Лейкопеническая реакция периферической крови	Умершие (<i>N</i> = 57)	10 (17,5)	0,056
	Выжившие (<i>N</i> = 20)	0 (0,0)	

*Точный критерий Фишера. [#]Статистически значимые различия.

Закономерно значительно чаще развивались осложнения в группе умерших больных по сравнению с группой выживших (100 и 46,2 % соответственно, $p < 0,0001$). Практически у каждого второго пациента, заболевание у которого закончилось летально, в отличие от выживших имели место проявления развития как инфекционно-токсического (50,0 %, $N = 64$ и 8,0 %, $N = 25$ соответственно, $p < 0,001$; ОР 1,6; ДИ: 1,3–2,1), так и дегидратационного шока (42,2 %, $N = 64$ и 4,0 %, $N = 25$ соответственно, $p < 0,001$; ОР 1,6; ДИ: 1,3–2,0) с последующим нарушением водно-электролитного баланса. Существенно большей среди умерших по сравнению с выжившими была доля пациентов с развитием вторичной пневмонии, внесшей существенный вклад в танатогенез (43,9 %, $N = 66$ и 7,7 %, $N = 26$ соответственно, $p < 0,01$; ОР 1,5; ДИ: 1,2–1,9). Перитонит диагностировали только у умерших больных (23,1 %, $N = 65$).

В заключение можно сделать следующие выводы. При тяжелом течении острого шигеллеза у взрослых среди умерших от заболевания больных доля лиц с асоциальным статусом почти в 2 раза выше, чем среди выживших.

Такая сопутствующая патология, как алкогольная зависимость и хроническая вирусная гепатитная инфекция, являются факторами, повышающими риск неблагоприятного течения тяжелого острого шигеллеза в 2 и 1,5 раза соответственно, что целесообразно учитывать при оценке преморбидного фона.

Развитие таких осложнений, как ИТШ, ГВШ, вторичная пневмония и перитонит при тяжелой форме шигеллеза у взрослых увеличивает риск летального исхода не менее чем в 1,5 раза.

Литература

1. *Беляева Т. В.* Общие и частные вопросы нозоварионтологии дизентерии // Матер. VI Рос. съезда врачей-инфекционистов / Под ред. Ю. В. Лобзина и др. СПб., 2003. С. 34–35.
2. *Комарова Д. В.* Характеристика летальных случаев от инфекционных заболеваний в 2001 г. по данным патологоанатомического отделения больницы № 30 им. С. П. Боткина // Актуальные инфекции XXI века: Матер. конф., посвящ. 120-летию инфекционной больницы им. С. П. Боткина / Под ред. А. Я. Комаровой. СПб., 2002. С. 67–69.
3. *Покровский В. И., Ющук Н. Д.* Бактериальная дизентерия. М., 1994.
4. *Маржохова М. Ю.* Уровень веществ низкой и средней молекулярной массы как показатель эндотоксикоза у больных пищевыми токсикоинфекциями, протекающими на фоне хронического алкоголизма // Матер. юбилейн. Рос. научн. конф. с междунар. участием, посвящ. 175-летию со дня рождения С. П. Боткина / Под ред. Б. В. Гайдара. СПб., 2007. С. 266.
5. *Гранитов В. М., Хорошилова И. А.* Течение вирусных гепатитов В, С, В+С у лиц, страдающих дисбактериозом кишечника // Матер. VI Рос. съезда врачей-инфекционистов / Под ред. Ю. В. Лобзина и др. СПб., 2003. С. 94–95.
6. *Иванов В. П., Бойцов А. Г., Нилова Е. А. и др.* Характер изменений кишечного биоценоза у больных разного профиля // Проблема инфекции в клинической медицине: Тез. докл. научн. конф. и VIII съезда Итало-Российского общества по инфекционным болезням / Под ред. Ю. В. Лобзина и др. СПб., 2002. С. 136–137.
7. *Карцев А. Д.* Цикличность и прогнозирование заболеваемости шигеллезами в России // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2000. № 1. С. 57–60.
8. *Blystad H., Blad L., Giesecke J.* Surveillance and trends of priority infectious diseases in the Baltic sea region // *EpiNorth*. 2002. N 3/4. P. 50–67.
9. Notification of Communicable Diseases in the Baltic Sea and Barents Regions, 2002 // *Ibid*. 2003. N 3/4. P. 46–48.
10. *Лобзин Ю. В., Озарков П. И., Сиволодский Е. П. и др.* Дизентерия и другие острые кишечные диарейные инфекции: Указания по диагностике, лечению и профилактике в ВС РФ // Под ред. Р. Д. Воронезской. СПб., 2000.
11. *Лобзин Ю. В., Рахманова А. Г., Степанова Е. В., Пилипенко В. В.* Инфекционная заболеваемость в Санкт-Петербурге // Матер. VI Рос. съезда врачей-инфекционистов / Под ред. Ю. В. Лобзина и др. СПб., 2003. С. 212–213.
12. *Шестакова Т. И., Петрова Л. Ю., Абакумова Н. М. и др.* Бактериальные инфекции по материалам клинико-диагностической лаборатории городской инфекционной больницы № 30 им. С. П. Боткина с 1999 по 2002 годы // Инфекционные заболевания в Санкт-Петербурге на рубеже веков: Сб. работ к 300-летию юбилею города / Под ред. А. Г. Рахмановой, А. А. Яковлева. СПб., 2003. С. 146.
13. *Пирцхалаишвили Г. Г., Лучшев В. И., Шахмарданов М. З.* Состояние слизистой оболочки толстой кишки у больных шигеллезами // Рос. мед. журн. 2002. № 3. С. 22–23.
14. *Котлярова С. И., Комарова Д. В., Грицай И. В., Потапова Т. В.* Клинико-морфологические аспекты современного течения острой дизентерии // Клинические перспективы в инфектологии: Тез. докл. Всерос. научн. конф., посвящ. 125-летию со дня рождения проф. Н. К. Розенберга и 105-летию основания кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии / Под ред. Ю. В. Лобзина и др. СПб., 2001. С. 111–112.
15. *Журкин А. Т., Макарова Т. В., Ставитская Е. Л.* Особенности современного течения дизентерии в Санкт-Петербурге // *Клинич. медицина*. 1996. Т. 74. № 9. С. 32–33.
16. *Беляева Т. В., Котлярова С. И., Парков О. В., Потапова Т. В.* Хирургические осложнения дизентерии // Инфекционные заболевания в Санкт-Петербурге на рубеже веков: Сб. работ к 300-летию юбилею города / Под ред. А. Г. Рахмановой, А. А. Яковлева. СПб., 2003. С. 18–19.
17. *Ющук Н. Д., Розенблюм А. Ю., Островский Н. Н. и др.* Клинико-лабораторная характеристика острой дизентерии Флекснера // *Эпидемиол. и инфекц. болезни*. 1999. № 1. С. 29–32.
18. *Котлярова С. И., Ямицкова В. В., Кожевникова И. Л.* Тромбоэмболические осложнения у больных дизентерией // Матер. VI Рос. съезда врачей-инфекционистов / Под ред. Ю. В. Лобзина и др. СПб., 2003. С. 187–188.
19. *Рахманова А. Г., Неверов В. А., Цинзерлинг В. Ф. и др.* О лечении среднетяжелых и тяжелых форм дизентерии Флекснера 2а // *Казанск. мед. журн.* 1997. Т. 78. № 4. С. 282–284.

Статья принята к печати 18 февраля 2009 г.