

## ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.935–036.8

*Е. А. Кожухова*

### **ТЕЧЕНИЕ ШИГЕЛЛЕЗА, ОСЛОЖНЕННОГО РАЗВИТИЕМ ВТОРИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ, В 1990-е И 2000-е годы В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ У ВЗРОСЛЫХ**

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

Летальность от острого шигеллеза нередко связана с развитием осложнений, обусловленных активацией сопутствующей условно-патогенной флоры (УПФ) [1, 2]. Это может приводить к абсцессам толстой кишки, вторичному панкреатиту, пневмонии, распространенному кандидозу желудочно-кишечного тракта, грибковому сепсису. Возможно также развитие перитонита, кишечного кровотечения из язв толстого кишечника, аррозионных желудочных кровотечений, тромбоэмболических осложнений [3–5].

Показано, что в развитии воспалительных заболеваний легких у больных шигеллезом ведущую роль играет грамотрицательная УПФ, в том числе кишечная палочка как в виде моноинфекции, так и в ассоциации с другими возбудителями [6]. При этом известно, что кишечная палочка характеризуется широким профилем резистентности к антимикробным препаратам (АМП), в том числе используемым при лечении шигеллезной инфекции [7].

В литературе имеются указания, что для вторичной пневмонии при острой дизентерии характерна стертая клиническая картина с симптоматикой усиления интоксикации на фоне появления или нарастания дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, но в ряде случаев при отсутствии второй волны лихорадки, кашля, характерных физических и рентгенологических признаков [6]. Очевидно, что это в значительной степени затрудняет своевременную диагностику данного осложнения, играющего существенную роль в танатогенезе дизентерии.

Цель настоящего исследования — охарактеризовать частоту и прогностические критерии развития пневмонии как осложнения шигеллезной инфекции у взрослых с учетом патоморфоза шигеллеза за десятилетний период в Санкт-Петербурге.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное когортное исследование 330 и 109 взрослых пациентов, умерших от шигеллеза в периоды с 1991 по 1996 г. и с 2002 по 2005 г., соответственно. В изучаемые когорты вошли отобранные методом случайной выборки пациенты с лабораторно подтвержденным шигеллезом и шигеллезом, диагностированным на основании типичной клинико-морфологической картины.

Для анализа результатов использовали параметрические и непараметрические статистические методы с помощью пакета программ SPSS 12.0. Проводили сравнительный

статистический анализ основных демографических и клинико-лабораторных показателей в группах больных с наличием и отсутствием осложнившейся течением шигеллеза пневмонии. Использовали таблицы сопряженности, критерии  $\chi^2$  Пирсона и точный критерий Фишера для оценки различий частотных показателей качественных переменных. Значимость различий средних значений количественных показателей определяли с использованием таких критериев для независимых выборок, как критерий Манна–Уитни и *t*-критерий (с учетом допущения о равенстве или неравенстве дисперсий по критерию Ливиня). Значимыми считали различия при значении  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Среди 330 погибших в 1991–1996 гг. от дизентерии Флекснера, подтвержденной прижизненно, умерли 264 человека, что составило 80 % наблюдений. В их числе у 209 умерших была выделена шигелла Флекснера 2а, т. е. в 63,3 % от общего числа наблюдений из этой группы и в 79,2 % от числа погибших от дизентерии Флекснера. От других этиологических форм дизентерии или неverified при жизни шигеллеза скончались 66 человек (20,0 %). Из них только у 12 (3,6 %) от общего числа погибших в этот период была выделена шигелла Зонне, а у 54 умерших (16,4 %) шигеллез был установлен клинически и эпидемиологически, а затем подтвержден морфологическим исследованием. При этом у 22 из 54 умерших с неverified дизентерией морфологический диагноз был подтвержден посмертным бактериологическим высевам шигеллы Флекснера 2а. Таким образом, от дизентерии Флекснера в 1990-е гг. умерли 286 больных, что составило 86,7 % случаев, с абсолютным доминированием шигеллеза, вызванного *S. flexneri* 2а (231 пациент, или 70,0 % от всех погибших).

Из 109 проанализированных летальных случаев шигеллеза периода 2002–2005 гг. у 65 больных (59,6 %) инфекция была вызвана шигеллой Флекснера, у одного больного (0,9 %) — шигеллой Зонне и у 43 больных (39,4 %) шигеллез диагностировали на основании клинико-морфологических данных.

Присоединение пневмонии у погибших от шигеллеза в 1990-е и 2000-е гг. обычно наблюдали в конце второй — начале третьей недели заболевания на фоне нарастающей сердечной недостаточности. При этом среди умерших в 1990-е гг. воспаление легких установили у 72 человек (21,8 % случаев). Их возраст колебался от 27 до 91 года. Среди умерших было 29 (31,9 %) женщин, из них более половины (58,6 %) — старше 60 лет. Среди 43 мужчин (68,1 %) преобладали больные в возрасте от 30 до 50 лет (36 пациентов, или 83,7 %).

Доля умерших от моношигеллеза с явлениями воспалительного процесса в легких в 2002–2005 гг. оказалась в два раза выше (43,1 %, у 47 из 109 больных) по сравнению с ситуацией в 1990-е гг. В группе умерших от шигеллеза с пневмонией так же, как и в 1990-е гг., преобладали мужчины (66 %), однако лиц до 50 лет среди них было только чуть более половины (54,8 %), что значительно меньше по сравнению с долей этой возрастной группы в 1990-е гг. Возрастная структура женщин в оба сравниваемых временных периода была идентичной.

Большинство умерших как в 1990-е, так и в 2000-е гг. относились к категории неработающих лиц, страдающих алкогольной зависимостью, а также к лицам без определенного места жительства.

В 1990-е гг. больные, умершие от дизентерии, осложненной пневмонией, имели такие сопутствующие заболевания, как болезни сердечно-сосудистой системы — у 51,4 % пациентов (37 больных); желчнокаменная болезнь или хронический холецистит — у 9 человек (12,5 %); мочекаменная болезнь — у 4 (5,6 %); хронический пиелонефрит — у 8 (11,1 %); хронический гепатит — у 4 (5,6 %); сахарный диабет II типа — у 7 человек (9,7 %).

Синдромом алкогольной зависимости страдали 76,7 % мужчин и 29,4 % женщин. Снижение веса выявлено у 39 больных (54,2 % пациентов), анемия — у 27 человек (37,5 %). Полученные нами результаты практически не отличаются от данных А. Т. Журкина и соавт. (1996) [8].

Структура сопутствующей патологии у умерших от шигеллеза, осложненного пневмонией, в 2002–2005 гг. во многом была сопоставимой с таковой в 1990-е (рис. 1). Так, патологию сердечно-сосудистой системы диагностировали у 45 % больных, при этом к моменту заражения шигеллезом женщины имели различные заболевания сердечно-сосудистой системы чаще, чем мужчины (62,5 и 35,5 % соответственно,  $p > 0,05$ ). Сопутствующим хроническим холециститом страдали 20,9 % больных, с одинаковой частотой как мужчины, так и женщины. Различные заболевания почек, преимущественно хронический пиелонефрит, диагностировали у 23 % больных, причем более частыми проявлениями этой патологии были у женщин, чем у мужчин (37,5 и 16,1 % соответственно,  $p > 0,05$ ).

Частой сопутствующей патологией в сравнении с ситуацией в 1990-е гг. являлся хронический вирусный гепатит (ХВГ), зарегистрированный у 26 % больных (с выраженным преобладанием этой патологии у мужчин: 35,5 % у мужчин и 6,7 % у женщин,  $p=0,07$ ), что в определенной степени могло быть связано с улучшением лабораторной диагностики вирусных гепатитов за проанализированный десятилетний период. Сопутствующую туберкулезную инфекцию в 2000-е гг. диагностировали у одной женщины и двух мужчин, в том числе в виде фиброзно-кавернозного прогрессирующего процесса в одном случае. Синдромом алкогольной зависимости страдали практически все мужчины и треть женщин этой группы (93,5 и 31,3 % соответственно,  $p < 0,001$ ). Снижение веса выявляли значительно реже, чем в 1990-е гг., — у 6 из 44 больных (14,0 %), анемию — у 18 из 39 (46,2 %).

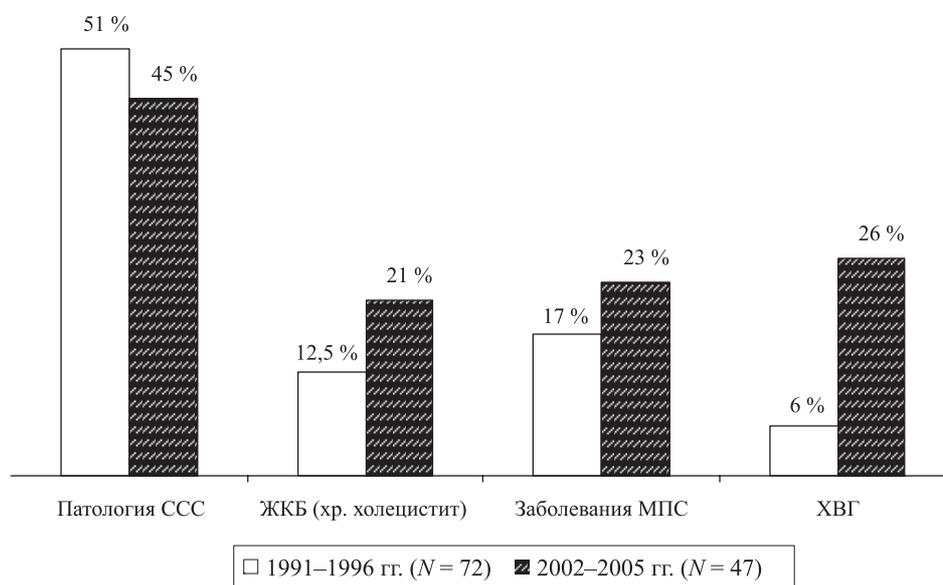


Рис. 1. Частота сопутствующей патологии у умерших в 1990-е и 2000-е гг. от шигеллеза, осложненного пневмонией

ССС — сердечно-сосудистая система; ЖКБ — желчнокаменная болезнь; МПС — мочеполовая система; ХВГ — хронический вирусный гепатит.

Патоморфологическое исследование умерших в 1990-е гг. от шигеллеза, осложненного пневмонией, показало, что у 70 больных обнаружена очаговая пневмония: в 92,9 % случаев — долевая и в 7,1 % — бронхопневмония. У четырех умерших (5,7 %) пневмония в свою очередь осложнилась образованием множественных мелких абсцессов и у трех больных (4,3 %) — развитием плеврита. У двух больных (2,8 %) констатировали инфаркт-пневмонию. Локализацию воспалительного процесса в обоих легких установили у 31 умершего (43,05 %), только в левом легком — у 16 человек (22,2 %) и только в правом легком — у 25 больных (34,7 %).

Сопоставление частотных характеристик патоморфологических вариантов пневмонии у умерших от шигеллеза в сравниваемые периоды (рис. 2) выявило, что в 2000-е гг. по сравнению с 1990-ми имеет место тенденция к росту частоты бронхопневмоний (29,8 и 7,1 % соответственно) и инфаркт-пневмоний (8,5 и 2,8 % соответственно). Настораживает появление в 2000-е гг. аспирационных (10,6 % случаев) и метастатических (6,4 % случаев) вариантов очаговой пневмонии.

Из других структурных изменений у умерших от дизентерии, осложненной пневмонией, в 1990-е гг. выявляли тяжелые дистрофические процессы в витальных органах и признаки ДВС-синдрома (макроскопически кровоизлияния в кожу и внутренние органы обнаружены у 22,2 % погибших), а также проявления сердечной недостаточности. У умерших в 2000-е гг. различные внекишечные проявления геморрагического синдрома отмечали практически с одинаковой частотой как у женщин (66,7 %, в том числе у 20,0 % больных в кожу), так и у мужчин (66,7 %, в том числе у 3,3 % больных в кожу).

У 79,2 % больных, умерших в 1990-е гг., клиническое течение дизентерии, осложненной пневмонией, несмотря на проводимую комплексную этиотропную и патогенетическую терапию было тяжелым, прогрессирующим, с неуклонным нарастанием синдрома интоксикации на фоне сохраняющегося колитического синдрома.

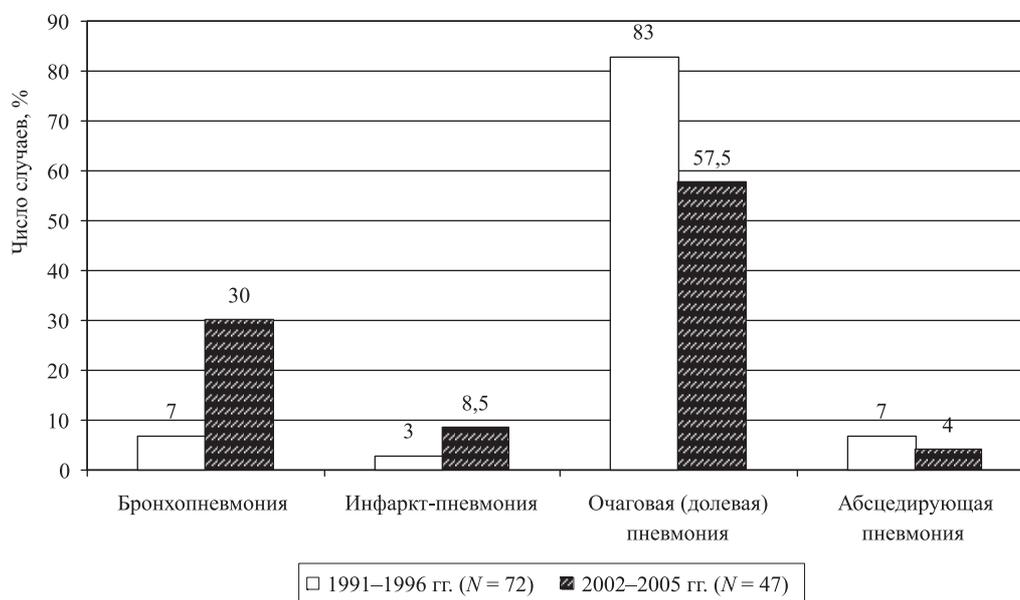


Рис. 2. Патоморфологические варианты пневмонии, осложнившей шигеллез, у умерших в 1990-е и 2000-е гг.

У остальных 20,8 % больных (15 человек) после клинического улучшения наблюдали обострение болезни, т. е. смерть наступала в период разгара дизентерии.

У 67 (93,1 %) из 72 больных, умерших в 1990-е гг., и у 69,2 % (12 из 39), умерших в 2000-е, констатировали нарушение сознания, обнаруживали многочисленные отклонения функциональных печеночных и почечных проб. Более чем у половины пациентов отмечали микрогематурию, лейкоцитурию, цилиндрурию, незначительную протеинурию и достаточно выраженные изменения функциональных почечных тестов (уровни мочевины и креатинина составили соответственно  $21,1 \pm 2,6$  ммоль/л и  $0,270 \pm 0,040$  ммоль/л у умерших в 1990-е гг. и  $19,0 \pm 2,89$  ммоль/л и  $0,240 \pm 0,0285$  ммоль/л у умерших в 2000-е), что свидетельствовало в пользу выраженного синдрома инфекционно-токсического поражения почек.

Несомненно, что пневмония при текущей дизентерии значительно утяжеляет состояние больного, ускоряя летальный исход заболевания. Как известно, интоксикация, развивающаяся при пневмонии, вызывает нарушение сократительной функции миокарда. При этом показано, что смерть чаще наблюдается при крупозном варианте воспаления легких с характерным, в случае неблагоприятного течения, развитием правожелудочковой недостаточности [9]. У наблюдавшихся больных при вскрытии обнаруживали очаговое, нередко даже одностороннее (почти половина от всех случаев как в 1990-е, так и в 2000-е гг.) поражение легких без признаков правожелудочковой недостаточности.

Выявленная нами при дизентерии частота возникновения вторичной пневмонии в 1990-е гг. (22 %) существенно уступала таковой при других заболеваниях, которая в тот же период времени, по литературным данным, колебалась от 52 до почти 90 % [10–12].

Мы провели сравнительный анализ основных демографических и клинко-лабораторных показателей умерших в 2000-е гг. от шигеллеза, осложненного (47 больных) и не осложненного (62 больных) пневмонией.

В этиологической структуре в обеих группах больных наряду с шигеллезом, диагностированным клинко-морфологически, лабораторно подтвержденная дизентерия в подавляющем большинстве случаев представлена дизентерией Флекснера (рис. 3). Доля пациентов старше 60 лет среди больных шигеллезом, осложненным и не осложненным пневмонией, оказалась практически одинаковой (30 и 23 % соответственно,  $p > 0,05$ ). По показателям социально-профессионального статуса, структуре сопутствующей патологии, сроку заболевания на момент госпитализации сравниваемые группы существенных различий не имели.

При сравнении лабораторных показателей отмечали значительно более низкие значения гемоглобина ( $117 \pm 4,4$  г/л и  $129 \pm 4,0$  г/л соответственно,  $p < 0,05$ ) с закономерно более низким числом эритроцитов в сыворотке периферической крови ( $3,7 \pm 0,13 \times 10^{12}$ /л и  $4,0 \pm 0,13 \times 10^{12}$ /л соответственно,  $p > 0,05$ ) у больных шигеллезом, не осложненным пневмонией. Частотные характеристики вариантов лейкоцитарной реакции периферической крови статистически значимых различий в сравниваемых группах не имели (рис. 4), хотя у больных шигеллезом, не осложненным пневмонией, чаще отмечали лейкопеническую реакцию.

По результатам патоморфологического исследования у больных шигеллезом, осложненным пневмонией, статистически значительно чаще выявляли признаки кандидоза (17,8 и 4,8 % соответственно,  $p=0,03$ ), что с учетом усиления антибактериальной терапии, вероятно, можно считать закономерным. Варианты воспаления в толстой кишке в сравниваемых группах отличались по частоте выявления флегмонозного колита. При развитии пневмонии флегмонозный колит в наших наблюдениях диагностировали значительно

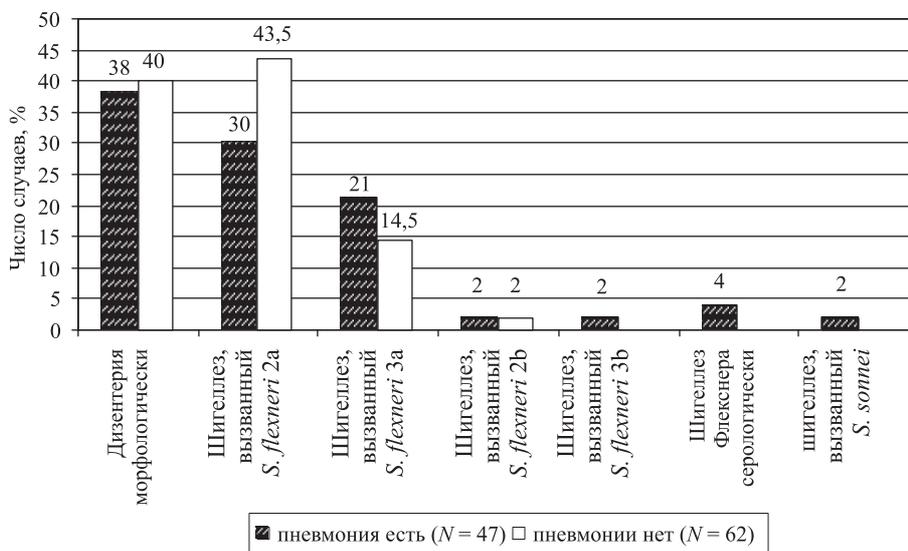


Рис. 3. Этиологическая структура летальных случаев шигеллеза, осложненного и не осложненного пневмонией (2002–2005 гг.)

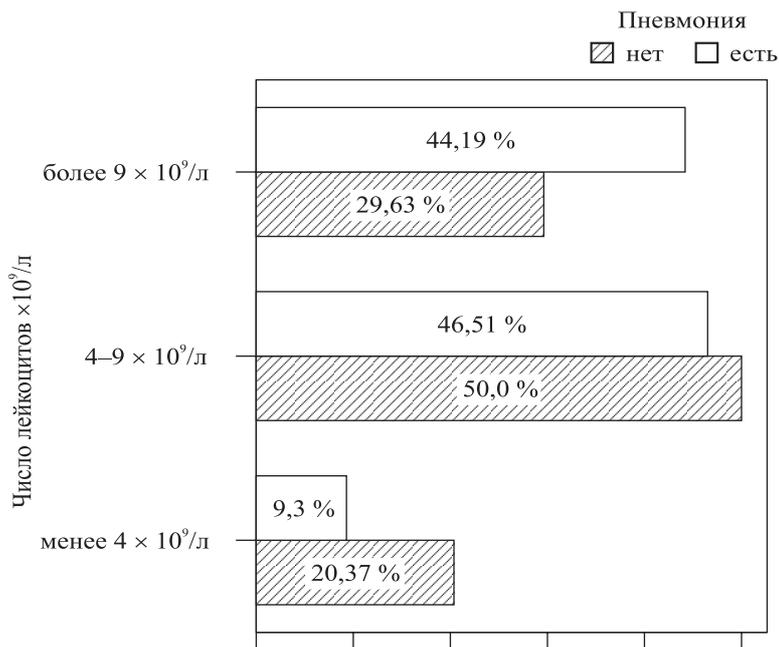


Рис. 4. Число лейкоцитов периферической крови у больных, умерших от шигеллеза, осложненного и не осложненного пневмонией (2000-е гг.)

реже, чем при шигеллезе, не осложненном воспалительным процессом в легких (14,9 и 32,3 % соответственно,  $p = 0,04$ ). Энтерит выявляли практически у всех больных (90%). При этом у больных шигеллезом, осложненным пневмонией, чаще диагностировали язвенное поражение подвздошной кишки (39,1 и 23,0 % соответственно,  $p > 0,05$ ),

что не противоречит данным литературы о закономерном возникновении пульмонарной патологии при условии повышенной проницаемости стенки тонкой кишки [13].

В заключение можно сделать следующие выводы.

В Санкт-Петербурге в 2002–2005 гг. по сравнению с ситуацией в 1990-е гг. на фоне отчетливого роста доли лабораторно нерасшифрованных случаев шигеллеза (с 9,7 % в 1990-е до 39,4 % в 2000-е) наблюдается удвоение доли умерших от инфекции с явлениями воспалительного процесса в легких

Среди умерших от моношигеллеза с пневмонией в оба временных периода преобладают мужчины, однако лиц до 50 лет среди них выявляется значительно меньше в 2000-е гг., чем в 1990-е. Возрастная структура женщин в оба сравниваемых временных периода остается одинаковой. Большинство умерших от дизентерии в сочетании с пневмонией как в 1990-е, так и в 2000-е гг. относятся к категории неработающих лиц, страдающих алкогольной зависимостью, в том числе к лицам без определенного места жительства.

Структура сопутствующей патологии у умерших от шигеллеза, осложненного пневмонией, в сравниваемые временные периоды имеет большое сходство, кроме частоты ХВГ, возросшей к периоду 2002–2005 гг.

Сравнительный анализ клинико-лабораторных и морфологических показателей умерших от шигеллеза, осложненного и не осложненного пневмонией, показывает: низкую диагностическую значимость лейкоцитарной реакции периферической крови; существенно сниженные показатели гемоглобина у больных без пневмонии; статистически значимую ассоциацию развития воспаления легких с развитием кандидозной инфекции; значительно более редкое (в 2 раза) выявление флегмонозного варианта воспаления в толстой кишке у больных шигеллезом с наличием воспалительной инфильтрации в легких.

## Литература

1. Борзунов В. М., Чебыкин А. М., Костиев И. М., Гаранина Е. В. Клинико-морфологическая характеристика дизентерии // Проблема инфекции в клинической медицине: Тезисы докл. научной конф. и VIII съезда Итало-Российского общества по инфекционным болезням / Под ред. Ю. В. Лобзина и др. СПб., 2002. С. 54–55.
2. Котлярова С. И., Барановская В. Б., Кожевникова И. Л. Постмортальный бактериальный мониторинг при шигеллезной инфекции // Узловые вопросы борьбы с инфекцией: Матер. Рос. научно-практ. конф. / Под ред. Ю. В. Лобзина и др. СПб., 2004. С. 135.
3. Беляева Т. В., Котлярова С. И., Парков О. В., Потапова Т. В. Хирургические осложнения дизентерии // Инфекционные заболевания в Санкт-Петербурге на рубеже веков: Сборник работ к 300-летию юбилею города / Под ред. А. Г. Рахмановой, А. А. Яковлева. СПб., 2003. С. 18–19.
4. Котлярова С. И., Комарова Д. В., Грицай И. В., Потапова Т. В. Клинико-морфологические аспекты современного течения острой дизентерии // Клинические перспективы в инфектологии: Тезисы докл. Всерос. научной 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.
5. 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.
6. Хасан-Ахунова А. В. Клинико-лабораторная характеристика интоксикационного синдрома при острой дизентерии Флекснера: Автореф. дис.... канд. мед. наук. СПб., 1999. 18 с.
7. Edelstein M., Pimkin M., Palagin I. et al. Prevalence and molecular epidemiology of CTX-M extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Russian hospitals // Antimicrob. Agents Chemother. 2003. Vol. 47. N 12. P. 3724–3732.
8. Журкин А. Т., Макарова Т. А., Ставицкая Е. Л. Особенности современного течения дизентерии в Санкт-Петербурге // Клинич. мед. 1996. № 9. С. 32–33.

9. *Сильвестров В. П.* Пневмония: Исторические аспекты и современность // *Терапевт. архив.* 2003. Т. 75. № 9. С. 63–69.
10. *Денисов Л. Е., Тугова Ю. Е., Ноников В. Е.* Острые пневмонии у онкологических больных: проблемы эпидемиологии // *Клинич. мед.* 1994. Т. 72. № 1. С. 34–37.
11. *Черемисина И. А., Черняев А. П., Ковальский Г. Б., Грантынь В. А.* Пневмонии и их диагностика в стационарах Санкт-Петербурга по данным аутопсий // *Пульмонология.* 1997. № 1. С. 13–18.
12. *Исаков В. А., Чепик Е. Б., Шаманова М. Г., Насорина Р. Н.* Диспансерное наблюдение и реабилитация больных гриппом и ОРЗ, осложненными острыми пневмониями: Рекоменд. для врачей. СПб., 1994.
13. *Морозова М. А., Маевская М. В., Ивашкин В. Т.* Гепатопульмональный синдром (клиническое наблюдение) // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2007. Т. XVII. (5 Прил. 30). С. 87.

Статья принята к печати 17 декабря 2008 г.