

## ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.98:579.842.14]-085.332

М.З. Шахмарданов<sup>1</sup>, В.А. Кадышев<sup>1</sup>, В.В. Никифоров<sup>2</sup>

### К ВОПРОСУ О ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ ФОРМЫ САЛЬМОНЕЛЛЕЗА

<sup>1</sup>Инфекционная клиническая больница № 3, 109235, Москва, ул. 1-я Курьяновская, 34; <sup>2</sup>Институт повышения квалификации ФМБА России, 123182, Москва, Волоколамское шоссе, 30

*При гастроинтестинальной форме сальмонеллеза назначение ципрофлоксацина не приводит к сокращению продолжительности клинических симптомов болезни, но при вовлечении в процесс толстой кишки ципрофлоксацин может дать клинический эффект.*

Ключевые слова: сальмонеллез, ципрофлоксацин

M. Z. Shakhmardanov<sup>1</sup>, V. A. Kadyshchev<sup>1</sup>, V. V. Nikiforov<sup>2</sup>

ON THE ANTIBACTERIAL THERAPY OF GASTROINTESTINAL FORM OF SALMONELLOSIS

<sup>1</sup>Federal Treasury Institution of healthcare "Clinical Infectious Diseases Hospital №3", Department of Health care of Moscow, 34, 1st Kuryanovskaya Str., Moscow, Russia 109235; <sup>2</sup>Federal State Budgetary Educational Establishment of additional professional education "Russian FMBA Institute for Advanced Studies", 30, Volokolamskoe Sh., Moscow, Russia 123182

*In gastrointestinal form of salmonellosis prescription of ciprofloxacin fails to reduce the duration of clinical symptoms of the disease. However in colon involvement ciprofloxacin may have a favorable clinical effect.*

Key words: salmonellosis, ciprofloxacin

Сальмонеллезы привлекают к себе внимание научных исследователей и практических врачей повсеместным распространением, всеобщей восприимчивостью населения к данной инфекции, отсутствием тенденции к снижению заболеваемости. Так, по данным Роспотребнадзора, заболеваемость сальмонеллезными инфекциями в 2011 г. оставалась практически на уровне 2010 г. (рост 1,1%) и составила 36,13 на 100 000 населения. С января по октябрь 2012 г. она так же возросла на 1,6% по сравнению с аналогичным периодом 2011 г. Ежегодно в инфекционной клинической больнице № 3 ДЗ Москвы проходят обследование и лечение 500–600 больных с гастроинтестинальной формой сальмонеллеза (табл. 1).

Анализ заболеваемости показывает отсутствие сезонности, эпидемиологическую связь с употреблением блюд из куриных продуктов у 90 пациентов и восприимчивость всех возрастных групп населения к сальмонеллезной инфекции. У наблюдаемых нами больных с сальмонеллеза этиологически были обусловлены *S. gr. D enteritidis* – более чем у 80% больных, *S. gr. B typhimurium* – около 10%. На долю сальмонелл более редких групп *S. gr. C<sub>1</sub> infantis*, *S. gr. C<sub>1</sub> muenchen*, *S. gr. C<sub>1</sub> mission*, *S. gr. C<sub>1</sub> thompson* и др. приходится в совокупности не более 10% изолированных от больных копрокультур. Клинические проявления гастроинтестинальной формы сальмо-

неллезной инфекции современного течения не отличаются от классически описанных. У 90% больных сальмонеллез протекает в средней степени тяжести, с выраженными явлениями гастроэнтерита. Проявления колита отмечаются не более чем у 10% больных. Характерным является то, что интенсивность проявлений колита прямо коррелирует с тяжестью основных клинических проявлений. Проявления декомпенсированного обезвоживания, также определяющие тяжесть течения болезни, встречаются редко – не более чем у 5% больных.

Ведущим направлением в лечении гастроинтестинальной формы сальмонеллеза является коррекция водно-электролитных нарушений, которая достигается путем внутривенной инфузии полиионных кристаллоидных растворов Ацесоль, Хлосоль и др. Объем инфузии кристаллоидов должен быть адекватным объему потерь жидкости в результате рвоты и диареи. Патогенетическая терапия данного заболевания также предполагает коррекцию моторно-секреторных нарушений желудочно-кишечного тракта, которая достигается назначением ферментных препаратов, энтеросорбентов, спазмолитиков. Остается дискуссионным вопрос об этиотропной терапии гастроинтестинальной формы сальмонеллеза.

Ранее работами многих авторов показано отсутствие эффективности при назначении противобактериальных препаратов при гастроинтестинальной форме сальмонеллеза [1–3]. Однако с появлением новых противобактериальных средств, в частности фторированных хинолонов, и в связи с успешным их применением в лечении ряда кишечных инфекций –

Для корреспонденции: Шахмарданов Мурад Зияудинович, доктор мед. наук, проф., зав. 4-м инфекционным отделением ИКБ № 3 ДЗ Москвы, e-mail: mur2025@rambler.ru

Количество пролеченных больных в ИКБ № 3 ДЗ Москвы с 2002 по 2012 г.

Показатель	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Число больных	624	666	551	447	488	471	529	499	595	582	576

шигеллезов [4], иерсиниозов [5], брюшного тифа [6] появились работы об их использовании в лечении гастроинтестинальной формы сальмонеллеза [7, 8]. Поэтому несомненный интерес представляла оценка клинической эффективности цiproфлораксина в лечении больных гастроинтестинальной формой сальмонеллеза.

Результаты собственных исследований по антибиотикорезистентности и клинической эффективности цiproфлораксина приводятся ниже.

Результаты исследования антибиотикорезистентности штаммов *S. gr. D enteritidis* – 90, *S. gr. B typhimurium* – 9, *S. gr. C infantis* – 4, *S. gr. C<sub>1</sub> muenchen* – 1, *S. gr. C<sub>1</sub> mission* – 1, *S. gr. C<sub>1</sub> thompson* – 1, *S. gr. C<sub>2</sub> glostrup* – 1, *S. spp.* – 1 представлены в табл. 2.

В соответствии с ведущим принципом противобактериальной терапии инфекционных заболеваний этиотропный препарат должен быть доставлен в месту локализации инфекционного процесса в максимальном количестве и по возможности не попадать в не заинтересованные в процессе органы и ткани, предпочтительнее при локализованной форме сальмонеллеза – гастроинтестинальной следует отдавать этиотропным препаратам, назначаемым перорально. Из препаратов, подвергавшихся лабораторному анализу, наиболее выгодным *in vitro* оказался цiproфлораксин. Резистентными к цiproфлораксину в наших исследованиях оказалась 1 сальмонелла редких групп (*S. spp.*) и 1 из *S. gr. D enteritidis*.

Продолжительность клинических проявлений гастроинтестинальной формы сальмонеллеза изучена у 115 больных, изолировавших копрокультуру *S. gr. D enteritidis*. 90 из них получали цiproфлораксин по 0,5 г 2 раза в сутки в течение 5 дней, 25 – не получали никаких противобактериальных препаратов. Результаты определения продолжительности основных клинических проявлений (лихорадки, диареи, болей в животе и болезненности при пальпации живота) представлены в табл. 3.

При статистическом анализе с использованием *t*-критерия Стьюдента достоверности различий в продолжительности симптомов в изучаемых группах больных не выявлено. Таким образом, назначение цiproфлораксина не оказывало влияния на продолжительность клинических проявлений гастроинтестинальной формы сальмонеллеза.

Продолжительность бактериовыделения проконтролирована у 56 больных, получавших с этиотропной целью цiproфлораксин, по окончании приема препарата и у 24 больных, не получавших противобактериальных препаратов, с 5-го дня нахождения в стационаре. Прекратили бактериовыделение  $75 \pm 5,79\%$  (42 из 56) больных, получавших цiproфлораксин. В группе больных, не получавших противо-

бактериальной терапии, бактериовыделение прекратилось у  $58,3 \pm 10,1\%$  (14 из 24), что было достоверно ниже ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты собственных исследований о клинико-лабораторной эффективности цiproфлораксина в лечении больных гастроинтестинальной формой сальмонеллеза, а также имеющиеся классические представления о патогенезе и этиотропной терапии данного заболевания позволяют сделать ряд важных заключений.

В настоящее время общеизвестно, что противобактериальная терапия не показана при секреторном или осмотическом характере диареи, а при инвазивном – показана [7]. В соответствии с патофизиологическими механизмами инфекционные диареи подразделяются на 2 группы: невоспалительные (секреторные, осмотические) и воспалительные (инвазивные). При невоспалительной диарее микроорганизмы размножаются в кишечнике и/или вырабатывают токсины, вызывающие «водную» диарею. Такие энтеротоксины стимулируют на ворсинках кишечного эпителия секрецию без повреждения самих клеток слизистой. Классическим энтеротоксином является холерный энтеротоксин. При воспалительной диарее микробы и/или их токсины повреждают клетки

Таблица 2

Оценка чувствительности изолированных от больных гастроинтестинальной формой сальмонеллеза штаммов сальмонелл

Антибиотик	Число штаммов	Оценка чувствительности		
		чувствительны	слабочувствительны	устойчивы
Цефокситин	108	97 (89,8)	1 (0,9)	10 (9,3)
Цефепим	108	107 (99,1)	–	1 (0,9)
Цефазолин	108	96 (88,9)	–	12 (11,1)
Цефотетан	64	62 (96,9)	–	2 (3,1)
Цефподоксим	108	103 (95,4)	–	5 (4,6)
Цефтазидим	108	103 (95,4)	–	5 (4,6)
Цефтриаксон	108	103 (95,4)	–	5 (4,6)
Цефуросим	108	100 (92,6)	1 (0,9)	7 (6,5)
Пиперациллин	64	56 (87,5)	5 (7,8)	3 (4,7)
Ампициллин	108	83 (76,9)	2 (1,9)	23 (21,3)
Амикацин	108	108 (100)	–	–
Азтреонам	108	49 (45,4)	57 (52,8)	2 (1,9)
Меропенем	108	107 (99,1)	–	1 (0,9)
Имипенем	64	64 (100)	–	–
Гентамицин	108	104 (96,3)	1 (0,9)	3 (2,8)
Цiproфлораксин	108	106 (98,1)	–	2 (1,9)

Примечание. В скобках – процент.

Таблица 3

**Продолжительность основных клинических проявлений (в сутках) у больных гастроинтестинальной формой сальмонеллеза ( $M \pm m$ )**

Симптом	Группа больных	
	получавших ципрофлоксацин ( $n = 90$ )	не получавших антибактериальную терапию ( $n = 25$ )
Лихорадка	2,17 ± 0,13	2,43 ± 0,37
Диарея	4,55 ± 0,17	4,0 ± 0,33
Боли в животе	3,06 ± 0,16	3,18 ± 0,44
Болезненность при пальпации живота	3,53 ± 0,21	3,94 ± 0,41

слизистой оболочки кишки и вызывают воспаление. К таким возбудителям относятся шигеллы, некоторые штаммы энтероинвазивной кишечной палочки и др. [9]. Однако одни и те же организмы (в частности, сальмонеллы) способны вызывать как секреторный, так и инвазивный тип диареи. Преобладание в диарее того или иного компонента определяется активностью адгезии и инвазии возбудителя. В свою очередь процессы прикрепления возбудителя к слизистой, его проникновения и межклеточного распространения определяются, с одной стороны, факторами патогенности микроба, с другой – противодействием факторов резистентности кишки. В соответствии с патогенезом сальмонеллеза [1, 10] основной процесс протекает в тонкой кишке, где происходит адгезия, колонизация и пенетрация сальмонелл. Обладая адгезивностью, сальмонеллы прикрепляются к эпителию и начинают размножаться. Далее после образования фагосомоподобной вакуоли возбудители проникают в lamina propria тонкой кишки. В тканях, в основном в собственной пластинке, идет интенсивное разрушение бактерий и освобождение эндотоксина. О массивности самостоятельного разрушения сальмонелл свидетельствуют бурные проявления интоксикации в виде лихорадки, подтверждающие гибель сальмонелл и высвобождение эндотоксина. Параллельно происходит размножение сохранившихся сальмонелл, колонизация эпителия кишечника с развитием признаков катарального и гранулематозного воспаления. Значительная часть бактерий погибает в тонкой кишке под воздействием кислого содержимого, панкреатических ферментов и желчи, поступающих из желудка и двенадцатиперстной кишки. В некоторых случаях (по нашим наблюдениям не выше 10%) процесс распространяется также и на толстую кишку. Для гастроинтестинальной формы сальмонеллеза характерна быстрая гибель сальмонелл в собственном слое слизистой оболочки тонкой кишки, а также в органах макрофагально-гистиоцитарной системы. Патоморфологически слизистая оболочка тонкой кишки отечная, в собственном слое отмечается выраженная гиперемия, отек, изредка кровоизлияния, усиление клеточной, особенно макрофагальной, инфильтрации. Большое значение в санации макроорганизма принадлежит гранулоцитам, ткане-

вым макрофагам, популяции клеток, обладающих антителозависимой цитотоксичностью (К-клетки, О-лимфоциты). Если сальмонеллезный процесс достигает толстой кишки, то в слизистой оболочке толстой кишки выявляют дистрофические изменения, эрозии, язвы, гиперемии, отек и клеточную инфильтрацию. Характер воспаления зависит от тяжести инфекционного процесса и во многом определяет местные клинические проявления сальмонеллеза. Более глубокие и деструктивные изменения в толстой кишке при сальмонеллезе, по-видимому, связаны с тем, что естественных факторов противодействия возбудителю в толстой кишке меньше.

Правильное понимание патофизиологических и патоморфологических механизмов развития сальмонеллезной инфекции и их клиническая интерпретация позволяет дифференцированно относиться к вопросам противобактериальной терапии при данном заболевании. Когда предполагается преимущественно секреторный компонент диареи – это клинически характеризуется пальпаторной чувствительностью в проекции тонкой кишки, отечностью и инфильтрацией последней (при отсутствии заинтересованности со стороны ободочной кишки), обильным водянистым без патологических примесей стулом – то назначение противобактериальных препаратов следует считать нецелесообразным. В случаях гастроинтестинальной формы сальмонеллеза с вовлечением в процесс толстой кишки – это клинически характеризуется появлением болей внизу живота, спастическим состоянием и пальпаторной болезненностью ободочной кишки, наличием в стуле большого количества слизи и иногда примеси крови – больным следует назначить ципрофлоксацин в традиционной дозе 500 мг 2 раза в сутки, курсом не более 5 дней. Однако, как нами уже отмечено выше, наличие колита встречалось в наших наблюдениях не более чем у 10% пациентов. Прием ципрофлоксацина в соответствии с полученными нами предварительными данными сокращает сроки бактериовыделения сальмонелл, однако данный тезис требует уточнения на большем клиническом материале.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Пак С.Г., Турьянов М.Х., Пальцев М.А. Сальмонеллез. М.: Медицина; 1988.
2. Покровский В.И., Килессо А.В., Ющук Н.Д. Сальмонеллезы, результаты и перспективы научных исследований. Советская медицина. 1994; 5: 3–8.
3. Туманов Ф.А., Ющук Н.Д. Оценка антибактериальной терапии при гастроинтестинальных формах сальмонеллеза. Советская медицина. 1977; 5: 64–7.
4. Шахмарданов М.З., Лучшев В.И., Исаева Н.П. и др. Лечение тяжелых форм дизентерии. Клиническая медицина. 1997; 11: 69–71.
5. Лучшев В.И., Андреевская С.Г., Михайлова Л.М. и др. Лечение больных иерсиниозами препаратами фторхинолонового ряда. Эпидемиология и инфекционные болезни. 1997; 3: 41–4.
6. Лобзин Ю.В., Волжанин В.М., Коваленко А.Н. Брюшной тиф: современное состояние проблемы. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005; 7(1): 47–67.
7. Мартынова Г.П., Богвилене Я.А., Коган Н.В. Острые кишечные инфекции у детей: Учеб. пособие для самостоятель-

ной работы студентов. Красноярск: Типография КрасГМА; 2008.

8. Падейская Е.Н. Некоторые вопросы антимикробной терапии кишечных инфекций. Русский медицинский журнал. 1997; 24: 1602–97.
9. Хендерсон Дж. М. Патолофизиология органов пищеварения. Пер. с англ. М.: Бином; СПб.: Невский Диалект, 1997.
10. Бухарин О.В., Каган Ю.Д., Бурмистрова А.Л. Сальмонеллы и сальмонеллезы. Екатеринбург; 2000.

Поступила 10.01.13

## Сведения об авторах:

**Кадышев Валерий Александрович**, канд. мед. наук, и. о. гл. врача инфекционной клинической больницы № 3 ДЗ Москвы, e-mail: damask51@rambler.ru; **Никифоров Владимир Владимирович**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней Института повышения квалификации ФМБА России, главный инфекционист МЗ РФ: 123182, Москва, Волоколамское шоссе, 30, e-mail: v.v.nikiforov@gmail.com

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.98:578.825.13]-085.281.8:615.37]-078.33

*Т.А. Свинцова<sup>1</sup>, Д.М. Собчак<sup>1</sup>, О.В. Корочкина<sup>1</sup>, Г.А. Кравченко<sup>2</sup>, В.В. Новиков<sup>2</sup>*

### **ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ С ВЭБ-ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ И ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ**

<sup>1</sup>Нижегородская государственная медицинская академия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина, 10/1;

<sup>2</sup>Нижегородский государственный университет им. Н.А. Лобачевского, 603950, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23

*Показатели иммунного ответа изучались у 68 больных с инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна–Барр (35 мужчин, 33 женщины) в возрасте от 18 до 30 лет.*

*Материалы и методы. Содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов (sCD95, sCD18, sCD50, sHLA I, sCD54) изучалось методом иммуноферментного анализа с применением моноклональных антител (АТ) ИКО 20 и поликлональных АТ к антигенам мононуклеарных клеток периферической крови человека. В контрольную группу вошли 60 здоровых доноров, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой.*

*Целью исследования являлась оценка содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна–Барр, в зависимости от пола, возраста, тяжести течения болезни, сопутствующих заболеваний, лабораторных показателей, наличия ДНК вируса, а также демонстрация их значения в прогнозировании течения и исходов болезни и эффективности противовирусной и иммунокорригирующей терапии.*

*Заключение. По итогам проведенной работы было установлено, что критерием адекватной ответной реакции иммунной системы у пациентов с инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна–Барр, являлось повышение содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов (sCD95, sCD18, sCD50, sHLA I, sCD54). У больных с экзантемой, тонзиллярным синдромом, лейкоцитозом, повышением трансаминаз, наличием АТ к капсидному антигену (aVCAIgM) содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов (sCD95, sCD18, sCD50, sHLA I, sCD54) было выше по сравнению с больными, у которых отсутствовали эти симптомы.*

*У больных с отрицательными результатами индикации ДНК-ВЭБ в крови определялось значительное повышение содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов, характеризующих адгезию лейкоцитов (sCD18), активность Т-лимфоцитов (sCD50), распознавание чужеродных антигенов (sHLA I) по сравнению с больными с положительными результатами индикации ДНК-ВЭБ.*

*При терапии циклофероном у пациентов с циклическим течением ВЭБ-инфекционным мононуклеозом содержание sHLA I и sCD54 на 2–4-й неделе лечения возрастали в 1,5–2 раза по сравнению с соответствующими значениями до начала терапии. У больных с реактивацией болезни сохранялись монотонно-низкие показатели всех изучаемых растворимых форм дифференцировочных антигенов на протяжении 4 нед наблюдения за пациентами. У больных с инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна–Барр, динамика sHLA I и sCD54 через 2–4 нед лечения служит дополнительным критерием эффективности противовирусной, иммуномодулирующей терапии и формирования циклического течения болезни.*

**Ключевые слова:** *инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ-инфекционный мононуклеоз), гепатоспленомегалия, генерализованная лимфаденопатия, тонзиллярный синдром, атипичные широкосплетенные мононуклеары, растворимые дифференцировочные антигены*

**Для корреспонденции:** Свинцова Татьяна Александровна, ассистент каф. инфекционных болезней НижГМА Росздрава, e-mail: t.svintsova@yandex.ru