

## Проблема диагностики генерализованной и очаговых форм сальмонеллезов

В.А. Малов<sup>1</sup>, В.В. Малеев<sup>2</sup>, Ю.Г. Пархоменко<sup>3</sup>, Н.А. Цветкова<sup>3</sup>, С.В. Сметанина<sup>3</sup>,  
А.Н. Горобченко<sup>1</sup>, В.Н. Белугин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

### Аннотация

В статье приводится описание и анализ клинического наблюдения с неблагоприятным исходом генерализованной формы сальмонеллезной инфекции, вызванной *Salmonella typhimurium* группы В у женщины 60 лет без иммунодефицита, осложнившееся развитием множественных абсцессов нижних отделов брюшной полости, вероятно аппендикулярного генеза. В кратком литературном обзоре обсуждаются патогенетические механизмы, способствующие формированию генерализованных и экстраинтестинальных форм сальмонеллезной инфекции.

*Ключевые слова:* сальмонеллез, генерализованная форма, клиническое наблюдение.

## The problem of diagnosis of generalized and focal forms of salmonellosis

V.A. Malov<sup>1</sup>, V.V. Maleyev<sup>2</sup>, Y.G. Parkhomenko<sup>3</sup>, N.A. Tsvetkova<sup>3</sup>,  
S.V. Smetanina<sup>3</sup>, A.N. Gorobchenko<sup>1</sup>, V.N. Belugin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Central Research Institute of Epidemiology, Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Infectious Clinical Hospital №2, Moscow City Health Department, Moscow, Russia

The article describes the clinical observation with an unfavorable outcome of the generalized form of salmonella infection caused by *Salmonella typhimurium* group B in a woman of 60 years without immunodeficiency, complicated by the development of multiple abscesses of the lower parts of abdominal cavity, probably of appendicular origin. In a short literary review, the pathogenetic mechanisms that contribute to the formation of generalized and extraintestinal forms of salmonella infection are discussed.

*Keywords:* salmonellosis, nontyphoidal *Salmonella* disease, bacteremia, clinical case.

АД – артериальное давление  
ИНС – инвазивные нетифозные сальмонеллы  
КТ – компьютерная томография  
НС – нетифозные сальмонеллы  
ОКИ – острые кишечные инфекции

СИ – сальмонеллезная инфекция  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ЧДД – частота дыхательных движений  
ЭхоКГ – эхокардиография

Несмотря на определенные успехи в контроле за заболеваемостью, вызываемой сальмонеллами, данная группа возбудителей продолжает оставаться в центре внимания не только врачей клинического профиля, прежде всего инфекционистов, но и других специалистов, что обусловлено рядом факторов [1–5]. Во-первых, в этиологической структуре острых кишечных инфекций (ОКИ) бактериальной этиологии сальмонеллы стабильно занимают одно из ведущих мест во многих странах мира [6, 7]; во-вторых, сальмонеллы имеют повсеместное распространение, и если еще относительно недавно проблема сальмонеллезов ограничивалась экономически развитыми странами, то в настоящее время данная проблема обострилась в большинстве стран мира, включая страны Юго-Восточной Азии и даже страны Африки, расположенные к югу от Сахары [8, 9]; в-третьих, в странах Европы и Северной Америки участились случаи регистрации генерализованных и экстраинтестинальных (очаговых) форм сальмонеллезов [10, 11]; в-четвертых, широкое распространение сальмонелл ассоциировано с формированием полирезистентных штаммов, обуславливающих не только тяжелые формы заболевания, но и высокую летальность [12].

К сожалению, в отечественной литературе недостаточное внимание отводится изучению генерализованных и экстраинтестинальных форм сальмонеллезной инфекции (СИ), что и определило необходимость написания данной статьи.

**Целью** настоящей работы явилось актуализация проблемы генерализованных и экстраинтестинальных форм СИ на примере описания и анализа собственного клинического наблюдения.

### Клиническое наблюдение

Большая И., 60 лет, бригадой СМП доставлена в приемное отделение ИКБ №2 21.01.2017 г. в 07:35 с подозрением на бактериальную кишечную инфекцию неустановленной этиологии. При поступлении предъявляла жалобы на лихорадку, слабость, тошноту, рвоту, жидкий стул, схваткообразные боли в животе, обморочные состояния. Состояние оценено как среднетяжелое. Температура тела 37,4 °С. Кожные покровы и слизистые оболочки обычной окраски, акроцианоз не отмечается. Сыпи, отеков нет.

В легких дыхании жесткое, проводится по всем легочным полям, хрипов нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 20 в минуту. Тоны сердца глухие, ритм правильный, шумов нет. Пульс – 96 уд/мин, артериальное давление (АД) – 110/70 мм рт. ст. Язык чистый, сухой. Живот участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, болезненный по ходу толстого кишечника, больше слева. Локальные болевые симптомы и симптомы раздражения брюшины не определяются. Печень, селезенка не пальпируются. В приемном отделении стула не было. Дизурических расстройств нет. Мочится самостоятельно. Цвет мочи не изменен. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Неврологический статус без особенностей. Очаговых и менингеальных знаков не определяется.

**Анамнез заболевания.** Заболела остро 18.01.17, когда отметила появление потрясающего озноба с последующим подъемом температуры тела до 38–39 °С, слабости, тошноты, чувства дискомфорта в животе. Позже отметила повторную рвоту. Лечилась самостоятельно, без эффекта. 20.01.17 внезапно появились боли в животе схваткообразного характера и многократный (более 10 раз), жидкий, зловонный стул зеленого цвета, без патологических примесей. Сохранялись озноб и высокая лихорадка (до 39 °С). Отметила нарастающую слабость, дважды были обморочные состояния.

В связи с отсутствием улучшения самочувствия, 21.01.17 госпитализирована в отделение кишечных инфекций ИКБ №2.

**Эпидемиологический анамнез.** Постоянно проживает в Москве. За пределы Москвы в последнее время никуда не выезжала. Из всех эпидемиологических данных обращало на себя внимание употребление в пищу накануне заболевания сырых куриных яиц.

**Анамнез жизни.** Из имеющихся заболеваний – артериальная гипертензия I степени (гипотензивные препараты не принимает), хронический гайморит, хронический холецистит. В 2002 г. перенесла операцию надвлагалищной ампутации матки и правого яичника по поводу миомы матки.

В соответствии с установленным диагнозом («Бактериальная кишечная инфекция неустановленной этиологии, гастроэнтеритический вариант, среднетяжелое течение») назначено лечение: цiproфлоксацин (1,0 г/сут), стандартная парентеральная регидратационная и дезинтоксикационная терапии, спазмолитики, энтеросорбенты, ферментные препараты, эубиотики.

На фоне проводимой терапии состояние больной оставалось средней степени тяжести, хотя отмечено небольшое улучшение самочувствия, выразившееся в снижении температуры тела до субфебрильных цифр, купировании тошноты и рвоты, уменьшении интенсивности болей в животе (см. рисунок). В то же самое время, несмотря на по-

лученный от проводимой терапии эффект, у больной продолжали сохраняться слабость, снижение аппетита, невыраженные болевые ощущения в животе диффузного характера, преимущественно в области толстой кишки. К 24–25.01.17 отмечено урежение кратности дефекаций до 3–4 раз (стул кашицеобразной консистенции), а к 26.01.17 стул приобрел оформленный характер.

Таким образом, на фоне нормализации стула у пациентки сохранялись субфебрильная температура, слабость и небольшие болевые ощущения со стороны кишечника. При объективном осмотре передняя брюшная стенка оставалась мягкой, безболезненной, очаговых болевых симптомов со стороны абдоминальной полости не выявлялось. Печень, селезенка оставались не увеличенными. В общем анализе крови сохранялся лейкоцитоз (см. таблицу).

Поскольку генез указанных клинических признаков оставался неустановленным, 27.01.17 проведен вираж антибактериальной терапии – назначены цефотаксим (2,0 г/сут внутривенно) и амикацин (1,0 г/сут внутримышечно), продолжены дезинтоксикационная, регидратационная и симптоматическая терапии. Учитывая сохраняющуюся лихорадку, признаки интоксикации, лейкоцитоз и небольшие болевые ощущения со стороны кишечника, для исключения генерализации кишечной инфекции назначены обследования по программе «лихорадка неясной этиологии», включающей посевы крови и мочи на стерильность, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, компьютерную томографию (КТ) органов грудной и брюшной полости, эхокардиографию (ЭхоКГ).

Комплексное УЗИ органов брюшной полости от 25.01.17 никаких существенных и клинически значимых изменений не выявило (умеренные диффузные изменения в паренхиме печени и поджелудочной железы. Свободной жидкости и увеличения мезентериальных лимфатических узлов не выявлено). На рентгенограмме органов грудной клетки (31.01.17) – усиление легочного рисунка.

С 31.01.17 дополнительно к указанным выше жалобам больная стала отмечать ознобы, преимущественно в вечерние часы. При этом температура тела оставалась субфебрильной. Болевые ощущения со стороны брюшной полости не усилились. Живот при пальпации оставался мягким, умеренно болезненным по ходу толстой кишки. На фоне сохраняющихся ознобов, с вечера 01.02.17 температура тела стала фебрильной (38,4 °С). Диареи не было. Нарастание признаков интоксикации при отсутствии установления очагов воспаления вновь потребовало проведения еще одного виража антибактериальной терапии на ванкомицин (2,0 г/сут) и инванз (1,0 г/сут) внутривенно.

КТ брюшной полости проведена 03.02.17. Мезентериальные лимфатические узлы не увеличены. При исследовании кишечника: в проекции купола слепой кишки определяется кистозное однородное образование с четкими контурами, размером 60×55 мм, с утолщенными стенками, с неравномерным накоплением контраста стенками, плотностью от 20 до 32 ед. Н. Матка и яичники не визуализируются, в околотазовом пространстве определяется скопление жидкости неправильной формы, с четкими контурами, размером 67×47×70 мм, плотностью 28 ед. Н.

#### Контактная информация:

Малов Валерий Анатольевич – д.м.н., проф., проф. каф. инфекционных болезней МПФ, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); тел.: 8(495)365-15-77; 8(925)477-75-37; e-mail: valmalov@list.ru

#### Сведения об авторах:

Малеев Виктор Васильевич – д.м.н., проф., акад. РАН, зам. директора ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Пархоменко Юрий Георгиевич – д.м.н., проф., зав. патологоанатомическим отделением ИКБ № 2

Цветкова Наталья Александровна – зав. 7-м инфекционным отделением ИКБ №2

Сметанина Светлана Васильевна – к.м.н., зам. главного врача по лечебной части ИКБ №2

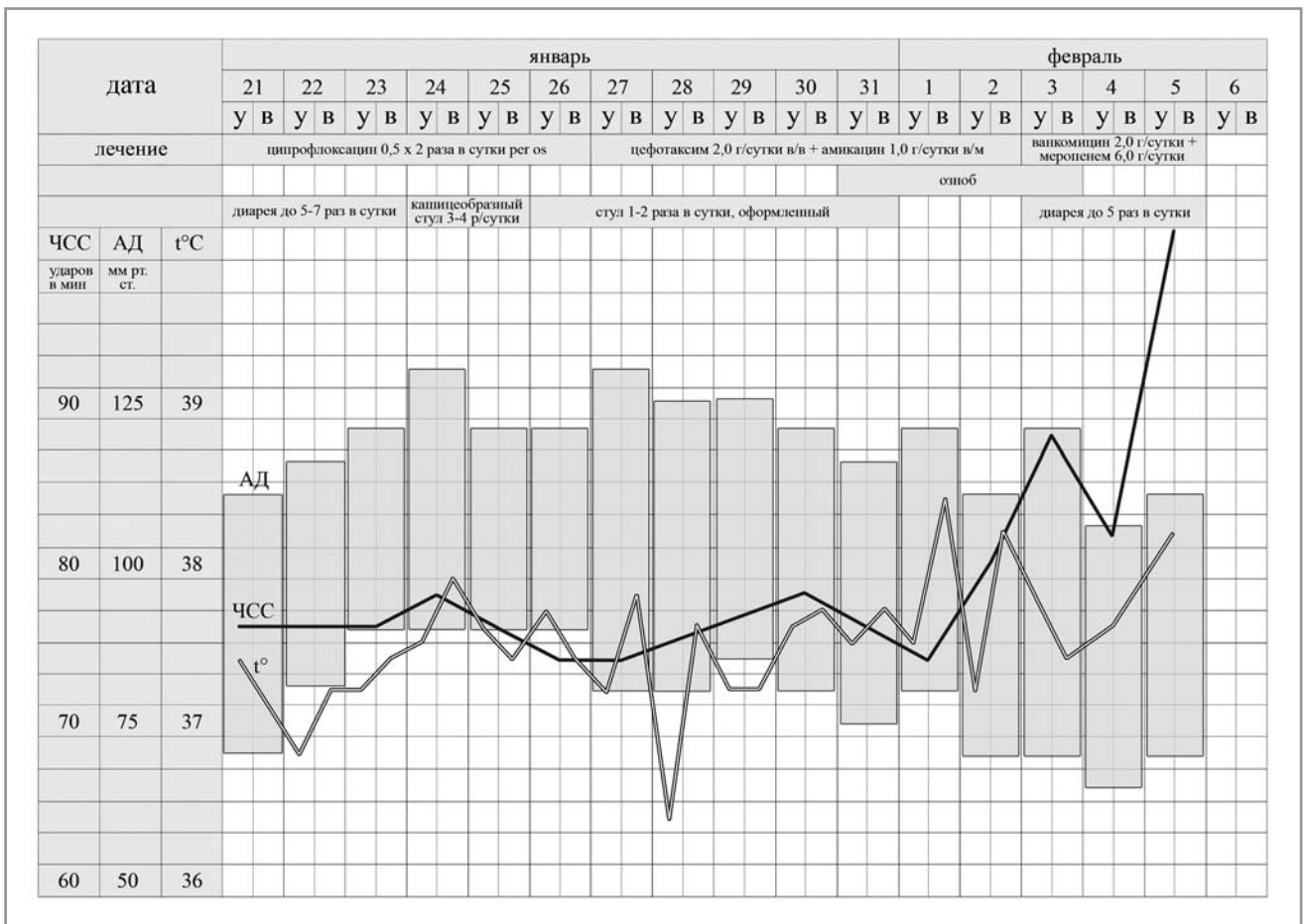
Горобченко Андрей Николаевич – к.м.н., доцент каф. инфекционных болезней МПФ, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Белугин Вячеслав Николаевич – врач-хирург ИКБ №2

**Результаты исследований общего анализа крови больной И. в динамике заболевания**

Показатели	Референтные величины	Даты проведения исследований			
		21.01	31.01	03.02	
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,0–5,9	4,61	4,28	4,21	
Гемоглобин, г/л	110–160	141	126	124	
Гематокрит, %	36–48	–	–	41	
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4,0–9,0	15,6	17,2	13,5	
Нейтрофилы, %	палочкоядерные	21	–	1	
	сегментоядерные	47–75	59	77	77
Лимфоциты, %	19–37	16	18	17	
Моноциты, %	3–11	4	3	3	
Эозинофилы, %	0–5	–	2	2	
Базофилы, %	0–1	–	–	–	
Ретикулоциты	$\times 10^9/л$	17–70	–	–	
	%	0,2–1,2	–	–	
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	150–400	136	473	437	
СОЭ, мм/ч	–	–	–	–	

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов.



**Клинико-лабораторная характеристика больной И. (пояснение в тексте).**

В межпетельном пространстве определяется образование с утолщенными стенками, размером 42×32 мм с пузырьком газа. Заключение: «КТ-картина жидкостных, осумкованных образований в межпетельном пространстве, в малом тазу (ректальном пространстве), в проекции купола слепой кишки (абсцесс?)». Консультация хирурга».

Повторное УЗИ органов брюшной полости от 03.02.17: «В правой подвздошной области определяется инфильтри-

рованная слепая кишка с выраженной гаустрацией, далее прослеживается восходящая ободочная кишка с утолщенными складчатыми стенками. Рядом со слепой кишкой, с продолжением на правую половину малого таза, прилегая к мочевому пузырю, определяется отграниченное неправильной округлой формы объемное образование до 72×66 мм с неоднородным гипэхогенным содержимым (абсцесс). Достоверных признаков аппендикса не определяется».

После консультации хирурга, больная с диагнозом «Бактериальная кишечная инфекция, неустановленной этиологии, генерализованный вариант межкисечные абсцессы брюшной полости» для дальнейшего обследования и лечения переведена в хирургическое отделение. При поступлении в хирургическое отделение состояние оценено как среднетяжелое. Температура тела 37,4 °С. Кожные покровы и видимые слизистые бледные. В легких – дыхание жесткое, проводится по всем легочным полям, хрипов нет. ЧДД – 20 в минуту. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 88 ударов в минуту, АД – 120/70 мм рт. ст. Органы пищеварения: язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, не вздут, симметричный, участвует в акте дыхания, несколько напряжен в нижних отделах, больше справа, болезненный при пальпации в правой подвздошной, окологрудиной и надлобковой областях. Перистальтика вялая. Симптом Щеткина–Блюмберга отрицательный. Поколачивание по поясничной области безболезненно. Стул жидкий до 5 раз (вновь появился с 03.02.17).

В целях уточнения диагноза принято решение проведения экстренной операции – диагностической лапароскопии с возможным переходом в лапаротомию. При лапароскопии в малом тазу и правой подвздошной области выявлен инфильтрат, укутанный большим салынком, при его разделении появился гной, в связи с этим принято решение перехода на лапаротомию. При лапаротомии уточнено, что выявленный инфильтрат сверху покрыт большим салынком, который грубо припаян к париетальной брюшине малого таза, куполу слепой кишки. При разъединении инфильтрата вскрылись гнойники в области задней стенки слепой кишки, корня брыжейки дистального отдела подвздошной кишки, малом тазу – суммарно 300–400 мл. В полости абсцесса у задней стенки слепой кишки свободно лежащий каловый камень (0,5 см). Задняя стенка слепой кишки инфильтрирована, багрового цвета. Червеобразный отросток и его фрагменты не обнаружены. Осмотр задней стенки слепой кишки, ее забрюшинного отдела не выявил места перфорации. Тонкий и толстый кишечник не расширены, брюшина блестящая, перистальтика вялая.

На основании проведенной операции установлен диагноз: «Бактериальная кишечная инфекция неустановленной этиологии. Множественные абсцессы нижних отделов брюшной полости, вероятно аппендикулярного генеза».

Послеоперационный период протекал крайне тяжело. Лечение больной проводилось в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Тяжесть состояния обусловлена эндогенной интоксикацией с развитием синдрома полиорганной недостаточности. На фоне нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности 06.02.17 констатирована смерть больной.

Посмертно 09.02.17 получена гемокультура *Salmonella typhimurium* группы В от 02.02.17.

На основании результатов патологоанатомического исследования и получения гемокультуры *Salmonella typhimurium* группы В сделано заключение, что больная умерла от генерализованного сальмонеллеза, осложненного деструктивным аппендицитом и паренхиматозно-межуточным миокардитом. Непосредственной причиной смерти явилась острая сердечно-сосудистая недостаточность.

### Краткий обзор литературы и обсуждение клинического наблюдения

Сальмонеллы представляют обширную группу грамотрицательных факультативно анаэробных бактерий, объединенных в род *Salmonella*, представители которых спо-

собны вызывать у людей широкий спектр клинических синдромов, от субклинических и нетяжелых самокупирующихся гастроинтестинальных проявлений до развития бактериемии с формированием генерализованных и очаговых форм [6, 9].

Классификация и номенклатура сальмонелл в последние годы претерпела существенные изменения. На основании ДНК-ДНК-гибридизации, род *Salmonella* подразделяется на два вида: *S. enterica* и *S. bongori*. Большинство сальмонелл, вызывающих заболевания у людей, входят в вид *S. enterica*, который в свою очередь подразделяется на шесть подвидов: I (*enterica*), II (*salamae*), IIIa (*arizonae*) и IIIb (*diarizonae*), IV (*houtenae*) и VI (*indica*). V подвид, который ранее рассматривался как подвид *S. enterica*, в настоящее время выделен в самостоятельный вид – *S. bongori* [13]. Таксономия сальмонелл основана на серотипировании штаммов, принципы которого разработаны Ф. Kauffman и Р.В. White, при котором любая уникальная комбинация соматических О и флагеллярных (жгутиковых) Н антигенов определяет новый серовар. На сегодняшний день описано свыше 2500 сероваров (серотипов), которые подразделяются на серогруппы [14]. I подвид *S. enterica* ответственен за более чем 95% всех случаев заболевания сальмонеллезом у людей.

Наиболее широкое распространение имеют серовары *S. enteritidis*; *S. typhimurium*; *S. Newport*; *S. heidelberg*; *S. hadar*; *S. agona*; *S. montevideo*; *S. poona*; *S. javiana*; и *S. thompson*, на долю которых приходится до 70% всей заболеваемости СИ в мире. Распространенность и частота встречаемости отдельных серотипов сальмонелл зависит от их эколого-эпидемиологических характеристик и, в частности, насколько широко они способны использовать различные биологические виды в качестве своего резервуара. Так, *S. typhi* и *S. paratyphi* А и В адаптированы исключительно к паразитированию в организме человека, и другие биологические виды не могут быть ни резервуаром, ни источником инфекции. Поскольку данные сальмонеллы вызывают тифо-паратифозные заболевания, их объединяют в тифозную группу сальмонелл. *S. enteritidis* и *S. typhimurium*, наоборот, имеют исключительно широкий диапазон паразитирования у различных животных, что обеспечивает им доминирующее распространение в группе нетифозных сальмонелл (НС) [15]. *S. enterica* подвид *arizonae* тесно ассоциирована с рептилиями, в силу чего инфицирование людей происходит при контакте с черепахами, ящерицами, змеями, игуанами.

**Эпидемиология.** По современным данным, глобальное бремя нетифозных инвазивных сальмонеллезом в мире ежегодно оценивается в 3,4 млн случаев, из которых свыше 650 тыс. случаев заканчивается летально, причем большая их часть приходится на африканский континент [16].

Подобно большинству острых кишечных инфекций (ОКИ) бактериальной этиологии, СИ присущи характерные для данной группы заболеваний черты, в частности сезонность, групповые случаи заболеваний, связь с употреблением в пищу определенных пищевых продуктов [17, 18]. Несмотря на всю очевидность механизма и путей передачи возбудителя, на практике не всегда удается установить источник инфекции и даже каким образом произошло инфицирование. По данным CDC (Атланта, США), удельный вес спорадических случаев при сальмонеллезе может достигать 80% [19].

В преобладающем большинстве случаев инфицирование людей обусловлено употреблением в пищу продуктов, контаминированных сальмонеллами [20]. Особое значение в данном случае имеют куриные яйца, домашняя птица, фарш из мяса птицы и крупного рогатого скота, молочные

продукты и другие продукты животного происхождения. Многие отмечают, что куриные яйца уже в течение длительного времени остаются резервуаром и наиболее значимым фактором передачи сальмонелл [18, 21]. Причем это не всегда бывает связано с непосредственным употреблением сырых яиц. Это могут быть ситуации, при которых куриные яйца использовались в приготовлении соусов, салатов, десертов, винно-яичных коктейлей и т.д. Более того, в приготовлении блюд мог использоваться яичный порошок. Особое значение куриных яиц в инфицировании людей объясняется тем, что сальмонеллы контаминируют яйца изнутри, локализуясь как в белке, так и в желтке.

Описаны вспышки сальмонеллезов, связанные с употреблением продуктов растительного происхождения, в частности томатов, кинзы, канталупы (разновидность дыни), проросших семян растений, непастеризованного апельсинового сока [22, 23].

В 2006–2007 гг. в США произошла крупная вспышка сальмонеллеза, вызванная штаммом *Salmonella tennessee*, во время которой заболело свыше 600 человек в 47 штатах, фактором передачи при которой послужило арахисовое масло [19]. Особенностью данной вспышки было то, что обычно продукты с низким содержанием воды не поддерживают рост патогенных микробов, в том числе и сальмонелл, однако проведенные исследования показали, что сальмонеллы способны использовать маршрут передачи через продукты с низким содержанием влаги [24].

Определенные риски инфицирования сальмонеллами возникают при прямом контакте с домашними питомцами, как традиционными (кошки, собаки), так и экзотическими (игуаны, черепахи, змеи и др.). Описаны случаи инфицирования людей через коммерческий корм для животных [25].

Восприимчивость людей к СИ хотя и вариабельна, но оценивается достаточно высоко. Инфицирующая доза составляет примерно  $10^6$  микробных клеток [26] и ее величина определяет как длительность инкубационного периода, так и тяжесть заболевания. У лиц с пониженной кислотностью желудочного сока (как вследствие сопутствующих заболеваний, так и приема антацидных препаратов) она может снижаться до  $10^2$ – $10^3$ .

Клинические наблюдения показывают, что повышать восприимчивость к СИ могут и другие факторы. Во-первых, это возраст. Высокую восприимчивость к сальмонеллам проявляют как дети младшего возраста, так и лица старше 60 лет, даже при отсутствии у них очевидного тяжелого преморбидного фона [27]. Наличие у пациента иммунодефицитных и иммуносупрессивных состояний, таких как ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, злокачественные опухоли, ревматические и аутоиммунные заболевания, прием лекарственных средств с иммуносупрессивным эффектом (в том числе и кортикостероидные препараты), хронические гранулематозные заболевания, состояния, характеризующиеся блокадой ретикулоэндотелиальной системы (например, серповидно-клеточная анемия), традиционно рассматриваются как состояния, не только повышающие восприимчивость к СИ, но и определяющие более тяжелое течение заболевания, в том числе и с развитием бактериемии [6, 27].

Поскольку сальмонеллы в организм человека поступают энтеральным путем, дебют СИ, как правило (за очень редким исключением), характеризуется гастроинтестинальными проявлениями. Поражение различных отделов желудочно-кишечного тракта определяет варианты течения гастроинтестинальной формы СИ [28]. Важной особенностью СИ является возможность развития бактериемии, гематогенной диссеминации возбудителя с формированием

генерализованной формы, в том числе с экстраинтестинальными очагами. Фактически уже с 50–60-х годов XX столетия в специальной литературе многие исследователи отмечали многообразие форм и проявлений СИ. А.Ф. Билибин [29] еще в 1964 г. отмечал, что «ни при одном инфекционном заболевании мы не встречаемся с такими различными по своей патогенетической архитектонике процессами, как при сальмонеллезах». И далее, в этой же работе, он пишет: «Сальмонеллы обладают большой склонностью фиксироваться в тех местах организма, в которых уже имеется воспалительный процесс в результате предшествующего или сопутствующего заболевания». Столь пестрая патоморфологическая и клиническая картина СИ усложнила разработку клинической классификации. К сожалению, в конечном итоге, в отечественной клинической классификации отмечается, что генерализованная форма СИ [28] может протекать только в двух вариантах – тифоподобном и септическом, что серьезно ограничивает врачей в точности определения варианта течения генерализованной формы. Кроме того, весьма расплывчато описывается тифоподобный вариант, дающий ошибочное представление о патоморфологической идентичности с тифо-паратифозными заболеваниями. К слову сказать, А.Ф. Билибин еще в 1959 г. [цит. по 30] в своей классификации генерализованной формы СИ выделял варианты течения с (а) кишечными проявлениями и (б) без кишечных проявлений, что с позиций современных представлений следует понимать как варианты с вторичной и первичной бактериемией.

Вероятность развития бактериемии с формированием генерализованной и очаговых форм варьирует от 3–5% и даже 8%, причем многие отмечают тенденцию к учащению регистрации бактериемий, обусловленную иммуносупрессивными состояниями, связанными не только с сопутствующими заболеваниями, но и использованием агрессивных методов лечения и обследования [6, 7, 10, 11, 30–32]. В отдельных наблюдениях авторы описывают развитие тяжелых полифокальных вариантов СИ даже при отсутствии иммуносупрессии [33]. Во второй половине XX столетия многие авторы отмечали, что из всего серологического разнообразия сальмонелл наиболее часто генерализация СИ регистрируется при заболеваниях, вызванных сероварами *Dublin* и *Choleraesuis* [34].

В последние годы большое внимание уделено исследованиям различных аспектов патогенеза СИ, начиная от начальных стадий заболевания, объясняющих механизмы преодоления сальмонеллами врожденных защитных механизмов, особенностей адгезии, инвазии, формирования воспалительной реакции в стенке кишечника до описания механизмов, способствующих формированию стойкой бактериемии с развитием генерализованной и экстраинтестинальных форм [35–37].

В исследованиях показано, что бактериемия при СИ нередко носит транзиторный, доброкачественный характер и не приводит к генерализации инфекции. Однако именно благодаря высоким инвазивным свойствам сальмонелл, в последние годы стали выделять клоны инвазивных нетифозных сальмонелл (ИНС), которые, как правило, бывают ответственны за развитие генерализованной и экстраинтестинальных форм СИ.

Многолетний анализ бактериемий, вызванных ИНС, проведенный в третичной больнице в Малайзии, показал, что наиболее часто высевалась *S. enterica* серовар *enteritidis* [31]. У 65,5% пациентов с высеваем ИНС имелись тяжелые сопутствующие иммуносупрессивные состояния, как, например, онкологические заболевания и ВИЧ-инфекция. В этой группе чаще регистрировалась первичная бактери-

мия, для которой характерно отсутствие предшествующих гастроинтестинальных проявлений, лейкопения и более высокие показатели летальности. В отличие от данной группы пациентов у лиц без наличия клинически обусловленной иммуносупрессии начало заболевания манифестировало с гастроэнтерита, часто имели место атеросклеротические поражения сосудов, выявлялась микотическая аневризма, а средний возраст пациентов составил 64 года против 36,5 лет в первой группе. В 30,9% случаев бактериемия была связана с экстраинтестинальной локализацией СИ.

В клиническом плане исключительно важно дифференцировать пациентов с первичной и вторичной бактериемией при СИ [38, 39]. Первичная бактериемия никогда не ассоциируется с текущим или недавним эпизодом гастроэнтерита. Формирование первичной бактериемии всегда расценивается как грозный признак неблагоприятного исхода заболевания и должно побуждать врачей к лабораторной диагностике у таких пациентов иммунодефицита с установлением его природы [40]. Вторичная же бактериемия всегда развивается на фоне имеющегося гастроэнтерита [39], представляя собой прогрессирующую форму заболевания.

Клиническая картина заболеваний, вызванных ИНС как у детей, так и у взрослых, неспецифична, что затрудняет своевременную диагностику и лечение. Диарейный синдром хотя и служит важным опорным клиническим признаком, однако он может либо отсутствовать вообще, либо полностью купироваться в динамике заболевания, особенно в момент, когда доминирующий очаг инфекционного процесса меняет локализацию. У таких пациентов заболевание протекает в виде лихорадочного состояния, нередко даже при отсутствии клинически определяемого очага инфекции. В случае формирования стойкой и выраженной бактериемии, достаточно часто будет выявляться гепатоспленомегалия [40].

Клинико-патогенетическое значение бактериемии состоит в том, что занос сальмонелл с последующим формированием локальных (экстраинтестинальных) очагов инфекции может произойти в любые органы и ткани. Можно только предполагать, что преимущественному поражению будут подвергаться органы и ткани, имеющие предшествующие и/или сопутствующие патоморфологические изменения [29]. В качестве компрометирующих факторов могут выступать очаги хронического воспаления, места трансплантации органов и тканей, атеросклеротические бляшки, места травм и повреждений, включая спаечный процесс, и т.д. Такая предрасположенность к формированию экстраинтестинальных очагов СИ подтверждается клиническими наблюдениями, демонстрирующими их многообразие [41–44]. В последние годы большое внимание уделяется эндovasкулярной локализации ИНС, которая преимущественно наблюдается у лиц старше 50 лет, имеющих атеросклеротические поражения кровеносных сосудов и аневризмы (особенно аорты) [41] и характеризующиеся высоким показателем летальности. В данной возрастной группе частота формирования вторичных эндovasкулярных поражений, в случае развития сальмонеллезной бактериемии, может достигать 25–35% [45], что объясняется высокой тропностью сальмонелл к атероматозным бляшкам. В числе других экстраинтестинальных поражений при СИ описаны эндокардит, перикардит, эмпиема плевры, пневмония, остеомиелит, миелит, абсцессы различной локализации, септический артрит и многие другие. Хорошо известно, что сальмонеллы, подобно ряду других энтеропатогенных возбудителей, могут вызывать острый аппендицит [46].

Только относительно недавно мы стали понимать патогенетические основы формирования экстраинтестиналь-

ных форм СИ. В частности, сальмонеллы, попадая на некоторые биологические поверхности в организме человека (эпителиальные клетки, камни в желче- и мочевыводящих путях и т.д.), способны формировать биопленку. При формировании биопленок бактерии из свободноживущих (планктонных) форм трансформируются в sessильные, характеризующиеся специфическими механизмами адгезии, медленной скоростью роста, способностью к формированию клеточного консорциума, внеклеточного матрикса и т.д., что способствует их длительному сохранению в условиях неблагоприятных свойств среды. Именно sessильные формы сальмонелл, по всей видимости, становятся основой формирования экстраинтестинальных форм СИ [47]. Более того, сформировавшие биопленку бактерии проявляют высокую резистентность к антибактериальным препаратам, что может приводить к недостаточной эффективности антибактериальной терапии и риску рецидивирования бактериемии.

Особенность описанного нами клинического наблюдения состоит в том, что дебют заболевания протекал достаточно типично для гастроинтестинальной формы СИ – с выраженным синдромом интоксикации и отсроченным развитием диарейного синдрома. Обращает на себя внимание и тот факт, что у пациентки отсутствовала реакция мезентериальных лимфатических узлов (по данным УЗИ брюшной полости от 25.01.17), что обычно является характерной находкой для гастроинтестинальной формы СИ. Быстрая транслокация сальмонелл в подслизистый слой обусловила формирование множественных межпелтельных абсцессов, осумкованность которых способствовала атипичной клинической картине – на фоне умеренно выраженных признаков интоксикации фактически полностью отсутствовали локальные абдоминальные болевые симптомы, при сохранении невыраженных спонтанных болевых ощущений со стороны брюшной полости. В этот период купирован диарейный синдром. Однако в последующем больная отметила появление ознобов и фебрильной лихорадки, что явилось важным клиническим признаком вторичной бактериемии. Именно в этот период болезни получен положительный результат гемокультуры. Нельзя не отметить одну специфическую черту при формировании вторичной бактериемии при СИ, которая характеризуется тем, что дебют бактериемии может не иметь соответствующей клинической манифестации, как это обычно наблюдается при бактериемии, обусловленной кокковой флорой. При СИ бактериемия может протекать более длительно на фоне субфебрильной или фебрильной температур.

Таким образом, несмотря на то, что гастроинтестинальная форма сальмонеллеза в большинстве случаев имеет доброкачественное течение, тем не менее, следует помнить о риске формирования генерализованной и очаговых форм заболевания, даже при отсутствии типичных проявлений, особенно в группах риска. Пролонгация неяркого выраженного интоксикационного синдрома требует выяснения его причины, что должно включать обязательное бактериологическое исследование крови, мочи и при необходимости наиболее раннее проведение исследования КТ с целью выявления генерализованной и экстраинтестинальных форм СИ. Учитывая возрастающие риски развития генерализованной и экстраинтестинальных форм СИ, необходимо на основе клинических наблюдений оптимизировать клиническую классификацию сальмонеллезов.

Выработка наиболее оптимальной тактики ведения больных с очаговыми и генерализованными формами СИ требует совместных усилий врачей различных специальностей.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gonchar N.V., Lazareva I.V., Rychkova S.V., Kvetnaja A.S., Альшаник Л.П., Фомичева Ю.В., Ныркова О.И., Кириленко Л.А. Заболеваемость детей сальмонеллезом и уровень резистентности клинических штаммов сальмонелл к антибактериальным препаратам в Санкт-Петербурге. *Журнал инфектологии*. 2015;7(1):80-6 [Gonchar NV, Lazareva IV, Rychkova SV, Kvetnaja AS, Al'shanik LP, Fomicheva JuV, Nyrkova OI, Kirilenko LA. Child morbidity of salmonellosis and the level of resistance of clinical isolates of Salmonella to antibacterial preparations in Saint Petersburg. *Jurnal infektologii*. 2015;7(1):80-6 (In Russ.)].
- Руженцова Т.А., Милутина Л.Н. Сердечно-сосудистые нарушения у детей при сальмонеллезе. *Инфекционные болезни*. 2014;12(3):35-9 [Ruzhentsova TA, Milyutina LN. Cardiovascular disorders in children in salmonellosis. *Infectious Diseases*. 2014;12(3):35-9 (In Russ.)].
- Чугунова Е.О., Татарникова Н.А. Санитарное качество мясopодуKтов и мясopерабapывающих предприятий в отношении бактерий рода Salmonella. *Фундаментальные исследования*. 2014;12:2691-4 [Chugunova EO, Tatarnikova NA. Sanitary quality of meat products and the meat-processing factory in respect of Salmonella's bacteria. *Modern problems of science and education*. 2014;12:2691-4 (In Russ.)].
- Andrews-Polymeris HL, Bäumlér AJ, McCormick BA, Fang FC. Taming the Elephant: *Salmonella* Biology, Pathogenesis, and Prevention. *Infection a. Immunity*. 2010;78(6):2356-69. doi:10.1128/IAI.00096-10
- MacLennan CA, Martin LB, Micoli F. Vaccines against invasive Salmonella disease. Current status and future directions. *Human Vaccines a. Immunotherapeutics*. 2014;10(6):1478-93. doi.org/10.4161/hv.29054
- Hohmann EL. Nontyphoidal salmonellosis. *Clin Infect Dis*. 2001;32(2):263-9. doi: 10.1086/318457
- Uche IV, MacLennan CA, Saul A. A Systematic Review of the Incidence, Risk Factors and Case Fatality Rates of Invasive Nontyphoidal Salmonella (iNTS) Disease in Africa (1966 to 2014). *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(1):e0005118. doi:10.1371/journal.pntd.0005118
- Feasey NA, Dougan G, Kingsley RA, Heyderman RS, Gordon MA. Invasive non-typhoidal salmonella disease: an emerging and neglected tropical disease in Africa. *Lancet*. 2012;379:2489-99. doi:10.1016/S0140-6736(11)61752-2
- Phu Huong Lan N, Le Thi Phuong T, Nguyen Huu H, Thuy L, Mather AE, Park SE, Marks F, Thwaites GE, Van Vinh Chau N, Thompson CN, Baker S. Invasive Non-typhoidal Salmonella Infections in Asia: Clinical Observations, Disease Outcome and Dominant Serovars from an Infectious Disease Hospital in Vietnam. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(8):e0004857. doi:10.1371/journal.pntd.0004857
- Abbott SL, Ni FCY, Janda JM. Increase in Extraintestinal Infections Caused by Salmonella enteric Subspecies II-IV. *Emerging Infectious Diseases*. 2012;18(4):637-9. doi: 10.3201/eid1804.111386
- Gorki H, Nicolay NH, Loulmet DF, Patel NC, Ciuffol GB, Subramanian VA, Lessnau KD. Non-typhoid Salmonellae and prosthetic valve endocarditis: more than a rare coincidence? A review of the literature. *J Heart Valve Dis*. 2009;18(4):401-10.
- Kingsley RA, Msefula CL, Thomson NR, Kariuki S, Holt KE, Gordon MA, Harris D, Clarke L, Whitehead S, Sangal V, Marsh K, Achtman M, Molyneux ME, Cormican M, Parkhill J, MacLennan CA, Heyderman RS, Dougan G. Epidemic multiple drug resistant Salmonella Typhimurium causing invasive disease in sub-Saharan Africa have a distinct genotype. *Genome Res*. 2009;19(12):2279-87. doi: 10.1101/gr.091017.109
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Salmonella* Surveillance: Annual Summary, 2005. 2007 US Department of Health and Human Services, CDC Atlanta, Georgia.
- Grimont PAD, Weill FX. Antigenic formulae of the Salmonella serovars. 9th ed.; WHO Collaborating Center for Reference and Research on *Salmonella*. Institut Pasteur: Paris, France, 2007.
- Callaway TR, Edrington TS, Anderson RC, Byrd JA, Nisbet DJ. Gastrointestinal microbial ecology and the safety of our food supply as related to *Salmonella*. *J Anim Sci*. 2007;86:163-72.
- Ao TT, Feasey NA, Gordon MA, Keddy KH, Angulo FJ, Crump JA. Global burden of invasive non-typhoidal Salmonella disease, 2010. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(6):941-9. doi: 10.3201/eid2106.140999.
- Helms M, Simonsen J, Mølbak K. Foodborne Bacterial Infection and Hospitalization: A Registry-Based Study. *Clin Infect Dis*. 2006;42(4):498-506. doi: 10.1086/499813
- Hogue A, White P, Guard-Petter J, Schlosser W, Gast R, Ebel E, Farrar J, Gomes T, Madden J, Madison M, McNamara AM, Morales R, Parham D, Sparling P, Sutherland W, Swerdlow D. Epidemiology and control of egg-associated *Salmonella enteritidis* in the United States of America. *Rev Sci Tech*. 1997;16(2):542-53.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Multistate outbreak of *Salmonella* serotype Tennessee infections associated with peanut butter – United States, 2006-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56(21):521-4.
- Vugia D, Cronquist A, Hadler J, Tobin-D'Angelo M, Blythe D, Smith K, Lathrop S, Morse D, Cieslak PR, Dunn J, White PL, Guzewich JJ, Henao OL, Scallan E, Angulo FJ, Griffin PM, Tauxe RV, Baharvash CB. Preliminary FoodNet data on the incidence of infection with pathogens transmitted commonly through food – 10 states, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57(14):366-70.
- Braden CR. Salmonella enterica serotype Enteritidis and eggs: a national epidemic in the United States. *Clin Infect Dis*. 2006;43(4):512-7. doi: 10.1086/505973
- Barak JD, Gorski L, Liang AS, Narm KE. Previously uncharacterized Salmonella enterica genes required for swarming play a role in seedling colonization. *Microbiology*. 2009;155(Pt11):3701-09. doi: 10.1099/mic.0.032029-0
- Waldner LL, MacKenzie KD, Köster W, White AP. From Exit to Entry: Long-term Survival and Transmission of *Salmonella*. *Pathogens*. 2012;1(2):128-55. doi:10.3390/pathogens1020128
- Podolak R, Enache E, Stone W, Black DG, Elliott PH. Sources and risk factors for contamination, survival, persistence, and heat resistance of *Salmonella* in low-moisture foods. *J Food Prot*. 2010;73(10):1919-36.
- Finley R, Reid-Smith R, Weese S. Human health implications of *Salmonella*-contaminated natural pet treats and raw pet food. *Clin Infect Dis*. 2006;42(5):686-91. doi: 10.1086/500211
- Blaser MJ, Newman LS. A review of human salmonellosis: I. Infective dose. *Rev Infect Dis*. 1982;4(6):1096-106.
- Shimoni Z, Pitlik S, Leibovici L, Samra Z, Konigsberger H, Drucker M, Agmon V, Ashkenazi S, Weinberger M. Nontyphoid *Salmonella* bacteremia: age-related differences in clinical presentation, bacteriology, and outcome. *Clin Infect Dis*. 1999;28(4):822-27. doi: 10.1086/515186
- Юшук Н.Д., Марьяновская Т.В. Сальмонеллез. В кн.: Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я., ред. Инфекционные болезни: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 307-313 [Yushchuk ND, Mar'janovskaja TV. Salmonellosis. In: Yushchuk ND, ed. Infectious diseases: national leadership. Moscow: GEOTAR-Media; 2009: 307-313 (In Russ.)].
- Билибин А.Ф. Сальмонеллезы. В кн.: Руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. М.: Медицина, 1964. том VI – Бактериальные кишечные инфекции и инфекции дыхательных путей. Кокковые инфекции. С. 167-175 [Bilibin AF. Salmonellosis. In: Manual on Microbiology, Clinic and Epidemiology of Infectious Diseases. Moscow: Medicine, 1964. v. VI – Bacterial intestinal infections and respiratory tract infections. 167-175 (In Russ.)].
- Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н., Теребкова З.Ф. Сальмонеллез. Рига: Зинатне, 1975. 330 с. [Bluger AF, Novitsky IN, Terebkova ZF. Salmonellosis. Riga: Zinatne, 1975. 330 p. (In Russ.)].
- Dhanoa A, Fatt QK. Non-typhoidal *Salmonella* bacteraemia: Epidemiology, clinical characteristics and its' association with severe immunosuppression. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2009;8:15. doi:10.1186/1476-0711-8-15
- Yen YF, Lin YC, Chen TL, Chen YY, Lin ML, Wang FD, Liu CY. Non-typhoidal *Salmonella* bacteremia in adults. *J Microbiol Immunol Infect*. 2007;40(3):227-33.
- Hall RL, Partridge R, Venkatraman N, Wiselka M. BMJ Case Reports. 2013. Published online. doi:10.1136/bcr-2012-008230
- Werner SB, Humphrey GL, Kamei K. Association between raw milk and human Salmonella dublin infection. *Brit Med J*. 1979;2(6184):238-41.

35. de Jong HK, Parry CM, van der Poll T, Wiersinga WJ. Host-pathogen interaction in invasive Salmonellosis. *PLoS Pathog.* 2012;8(10):e1002933. doi: 10.1371/journal.ppat.1002933
36. Keestra-Gounder AM, Tsolis RM, Bäumlér AJ. Now you see me, now you don't: the interaction of Salmonella with innate immune receptors. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13:206-16. <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro3428>
37. Brown M, Eykyn SJ. Non-typhoidal *Salmonella* bacteraemia without gastroenteritis: a marker of underlying immunosuppression: review of cases at St. Thomas' Hospital 1970–1999. *J Infect.* 2000;41:256-9.
38. Ramos JM, Garcia-Corbeira P, Aguado JM, Arjona R, Ales JM, Soriano F. Clinical significance of primary vs. secondary bacteremia due to nontyphoid *Salmonella* in patients without AIDS. *Clin Infect Dis.* 1994;19:777-80.
39. MacLennan CA, Gilchrist JJ, Gordon MA, Cunningham AF, Cobbold M, Goodall M, Kingsley RA, van Oosterhout JJ, Msefula CL, Mandala WL, Leyton DL, Marshall JL, Gondwe EN, Bobat S, López-Macías C, Doffinger R, Henderson IR, Zijlstra EE, Dougan G, Drayson MT, MacLennan IC, Molyneux ME. Dysregulated humoral immunity to nontyphoidal *Salmonella* in HIV-infected African adults. *Science.* 2010;328(5977):508-12. doi: 10.1126/science.1180346
40. Peters RPH, Zijlstra EE, Schijffelen MJ, Walsh AL, Joaki GRF, Kumwenda JJ, Kublin JG, Molyneux ME, Lewis DK. A prospective study of bloodstream infections as cause of fever in Malawi: clinical predictors and implications for management. *Trop Med Int Health.* 2004;9(8):928-34. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3156.2004.01288.x>
41. Arbune M, Ciobotaru R, Voinescu DC. Endovascular infection with *Salmonella* group C – a case report. *GERMS.* 2015;5(3):99-102. doi: 10.11599/germs.2015.1077
42. Baran I, Aksu N, Aksoy A. Breast abscess due to *Salmonella* Typhimurium in a patient with rheumatoid arthritis: a case report. *BMC Infectious Diseases.* 2016;16:348. doi: 10.1186/s12879-016-1659-z
43. McAnearney S, McCall D. *Salmonella* Osteomyelitis. *Ulster Med J.* 2015;84(3):171-2.
44. Richert ME, Hosier H, Weltz AS, Wise ES, Joshi M, Diaz JJ. Acute Transverse Myelitis Associated with *Salmonella* Bacteremia: A Case Report. *Am J Case Rep.* 2016;17:929-33. doi: 10.12659/AJCR.900730
45. Wang JH, Liu YC, Yen MY, Wang JH, Chen YS, Wann SR, Cheng DL. Mycotic aneurysm due to non-typhi *Salmonella*: report of 16 cases. *Clin Infect Dis.* 1996;23(4):743-47.
46. Van Noyen R, Selderslaghs R, Bekaert J, Wauters G, Vandepitte J. Causative role of *Yersinia* and other enteric pathogens in the appendicular syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1991;10(9):735-41.
47. Misselwitz B, Kreibich SK, Rout S, Stecher B, Periaswamy B, Hardt WD. *Salmonella enterica* serovar Typhimurium binds to HeLa cells via Fim-mediated reversible adhesion and irreversible type three secretion system 1-mediated docking. *Infect Immun.* 2011;79(1):330-41. doi: 10.1128/IAI.00581-10

Поступила 25.04.2018