УДК 616.153.915-07

П.В. Макаров

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА САЛЬМОНЕЛЛЕЗА

Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии
ГБОУ ВПО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

Статья представляет обзор литературы, касающейся современных представлений об эпидемиологических особенностях и клинико-лабораторных проявлений сальмонеллеза, включая изменения в метаболизме липидов.

Ключевые слова: *сальмонеллез, эпидемиология, клиника, липиды.*

EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTIC OF SALMONELLOSIS

P.V. Makarov

Tver State Medical University

The article presents a review of literature related to current concepts about the epidemiological characteristics, clinical and laboratory manifestations of salmonellosis, including changes in the metabolism of lipids.

Key words: *salmonellosis, epidemiology, clinical manifestation, lipids.*

В настоящее время острые кишечные инфекции (ОКИ) являются одной из главных проблем здравоохранения во всех регионах мира и в разных возрастных группах. При этом важнейшее значение в сохранении здоровья населения Земли имеет сальмонеллезная инфекция [1–3]. Сальмонеллезы принадлежат к числу наиболее распространенных зоонозов с заболеваемостью, имеющей повсеместную тенденцию к росту [4]. По мнению J. Rieder et al. [5], сальмонеллы являются самой частой причиной пищевых инфекций. По данным ВОЗ, удельный вес сальмонеллеза составляет свыше 1,3 млрд случаев в год. При этом ОКИ, включая и сальмонеллез, удерживают второе место в структуре инфекционной заболеваемости и смертности в мире.

Проблема ОКИ на протяжении последних лет остается одной из актуальнейших и в Российской Федерации: сохраняются повсеместное распространение и высокий уровень заболеваемости сальмонеллезом без тенденции к ее снижению [6–8]. Сальмонеллезы, наряду с ротовирусной инфекцией, сохраняют лидирующее место в этиологической структуре ОКИ у детей в большинстве регионов РФ.

В борьбе с инфекционными заболеваниями в нашей стране достигнуты определенные успехи. Однако эпидемическая ситуация остается далеко не идеальной. С.Ш. Рожнова и соавт. отмечают, что, по мнению многих современных исследователей, истинное число заболеваний сальмонеллезами значительно больше того, которое обычно регистрируется. Статистические данные о ежегодной заболеваемости сальмонеллезами в действительности меньше реально существующей в 10–20, а иногда – и в 100 раз [9]. Выявлено, что на территории страны циркулируют *S. Enteritidis* 12 фаговаров. При этом ведущим является фаговар 1 (60,4% случаев). Полирезистентные штаммы сальмонелл чаще всего встречаются среди *S. Typhimurium* и реже всего – среди *S. Enteritidis* [10].

Сальмонелла − международный пищевой патоген, широко диссеминированный в морской воде, регулярно вызывающий большие вспышки пищевого отравления [11]. Сальмонелла *Enteritidis* является главным патогенным для человека микроорганизмом, передающимся через яйца. Наружная поверхность куриных яиц может быть инфицирована различными сальмонеллами из разных источников на фермах, при этом главным источником является сами курицы и их выводок [12]. Известно, что липополисахариды сальмонелл играют роль в колонизации хозяина и выживают во враждебных условиях, включая белок яйца [13].

Источниками инфекции являются в основном домашние животные и птицы, однако определенное значение играет и человек (больной, носитель) как дополнительный источник [14]. Человек часто заболевает, используя в пищу продукты питания животного происхождения, инфицированные сальмонеллой. Так, предгорные области Италии, где используется в пищу сыр, изготовленный из сырого овечьего молока, характеризуются высокой распространенностью Salmonella.

Основной путь передачи – пищевой, через продукты животного происхождения. Инфицирование мяса происходит эндогенно при жизни животного, а также экзогенно в процессе транспортировки, переработки и хранения.

Таким образом, основными особенностями современной эпидемиологии сальмонеллезов являются возрастание этиологического значения *S. Enteritidis,* активизация пищевого пути передачи возбудителей инфекции с преобладанием роли птицы и продуктов из птицы.

Воротами инфекции является тонкая кишка, где происходит колонизация возбудителя и внедрение во внутреннюю фазу. В условиях снижения иммунной защиты сальмонеллы способны выживать внутри эпителиоцитов, перемещаясь в неинфицированные клетки, а также размножаться в фагоцитах [15]. Большинство штаммов относилось к сероварам *S. enteritidis* [16–18].

Гибель сальмонелл приводит к высвобождению эндотоксина липополисахаридной структуры, который является основным фактором патогенности. Захват сальмонелл макрофагами не приводит к их фагоцитозу. Они обладают способностью не только сохраняться, но и размножаться в макрофагах, преодолевать внутри них барьер кишечного эпителия, проникать в лимфатические узлы и кровь. Бактериемия у больных сальмонеллезом встречается часто, но обычно бывает кратковременной. Эндотоксин оказывает многообразное действие на различные органы и системы организма. Активируя аденилатциклазу энтероцитов, энтеротоксин приводит к нарастанию внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата, фосфолипидов, простагландинов и других биологически активных веществ. В результате по возникающему осмотическому градиенту вода выходит из энтероцитов, развивается клиническая картина энтерита [19], а также поражение других систем органов. В частности, под воздействием сальмонеллезного эндотоксина отмечено изменение состояния почечной паренхимы. Просветы приносящих артерий, как и междольковых вен, расширялись. Паренхима коркового вещества подвергалась некротическим изменениям в виде локальных участков. В мозговом веществе почек расширялись просветы нисходящих и восходящих канальцев [20]. Сальмонеллезная инфекция иногда заканчивается развитием ревматоидного артрита, частота его в Финляндии составляет 1,8 на 100 000 населения [21].

В процессе колонизации хозяев бактериальные патогены должны преодолеть многие защитные механизмы, адаптируясь к условиям бактериальной чувствительности среды. Сальмонеллы, в отличие от других кишечных бактерий, способны длительное время находиться в макрофагах (незавершенный фагоцитоз) и размножаться в них (эндоцитобиоз). Благодаря этому они секретируют специальные вирулентные белки (эффекторы) прямо в цитозоль клеток хозяина. Эти эффекторные молекулы показывают путь к началу бактериальной атаки и способствуют внутриклеточному выживанию сальмонелл [22].

Одно из главных препятствий к патогенной колонизации гастроинтестинального тракта у млекопитающих − антибактериальное действие желчи. Сальмонелла имеет определенные механизмы устойчивости в желчи. Кроме того, сальмонелла может успешно размножаться в желчи, используя ее как источник питательных веществ. Это объясняет процесс успешной колонизации сальмонеллой желчного пузыря хозяев, где инфекция может протекать бессимптомно, распространяясь далее к другому хозяину.

Сальмонеллезная инфекция вызывает серьезные изменения в метаболизме липидов в клетке хозяина, что ведет к массивному накоплению капель липида в инфицированных клетках. Инфицирование сальмонеллами вызывает мутацию в каталитической цистерне, что также приводит к обширному накоплению липидных капель [23].

Было показано, что фосфолипиды как составляющие фосфолипидных биослоев биологических мембран с включенными в них молекулами стеринов и интегральных белков являются важным источником углерода и энергии для сальмонелл и их роста, а также во время экспериментального инфицирования желчного пузыря мышей [24]. Выявлена высокая вариабельность липидного состава стенки бактерий в зависимости от состава среды, увеличение доли ненасыщенных жирных кислот у тех видов бактерий, которые распространены на северных территориях [25].

Сальмонеллезная инфекция приводила к дислипидемии, характеризующейся увеличенными концентрациями свободных жирных кислот, холестерина, триглицеридов, фосфолипидов в плазме и эритроцитах, так же, как липопротеидов низкой и очень низкой плотности в плазме крови [26]. Отдельные авторы [27] показали, что влияние сальмонеллезной инфекции проявилось повышенным уровнем общих липидов в сыворотке крови, увеличением относительного содержания общих фосфолипидов, свободного холестерина, свободных жирных кислот и фосфатидилхолина, снижением уровня эфиров холестерина и суммарных лизофосфолипидов.

Изотермическое калориметрическое титрование антител A20 с липополисахаридами сальмонелл и фосфолипидами показало, что антитела могут связываться не только с липополисахаридами, но также и с отрицательно заряженным фосфатидилсерином. Эти результаты обсуждаются с позиций концепций активации клетки, вызванной эндотоксинами, то есть, их способностью вызвать конформационное изменение сигнальных белков энтероцитов типа TLR4/MD2 комплекса [28].

Установлено, что сальмонеллы изменяют содержание холестерина и сфингомиелина в эпителиальных клетках кишечника [29].

W. Chen et al. показали, что существуют специальные ненасыщенные жирные кислоты генов, определяющие выживание сальмонелл во внешней среде [30].

Недавно полученные данные по изучению фосфатидилинозитола, участвующего во многих клеточных процессах, предоставили возможность проектирования молекулярного исследования, направленного на обнаружение липидов в различных субклеточных субстратах и создание новых инструментов для непосредственного отображения динамики фосфатидилинозитола в живых клетках [31].

Установлено, что гликозилфосфатидилинозитол играет важную роль в рециркуляции важнейших экспрессивных белков на поверхности клетки [32].

Говоря о роли липидов в патогенезе сальмонеллеза, необходимо отметить, что холестерин не является необходимым для проникновения и внутриклеточной репликации сальмонелл [33].

C.C. Hung et al. посвятили свою работу изучению ингибирования инвазии сальмонелл кишечными жирными кислотами [34]. Однако, как показывают L.M. Harrison et al., ни одна из простых жирных кислот не защищает организм от патогенов (в том числе и сальмонелл), передающихся пищевым путем [35].

Уничтожение сальмонелл в пище путем добавления кислот (муравьиной, пропионовой и других) − это путь сокращения числа жизнеспособных бактериальных клеток в пище, но не элиминация их в организме. Рекомендации по использованию кислот для уменьшения содержания сальмонелл в пище должны быть приняты во внимание при изучении эффективности кислотной обработки пищи, вариабельности кислотной устойчивости различных штаммов сальмонелл [36].

Таким образом, анализ данных литературы показал, что изучение липидного обмена под влиянием сальмонеллезной инфекции ограничивалось определением отдельных липидных показателей. Существуют единичные работы, где представлен детальный спектр общих липидов и фосфолипидов. Тем не менее, изучение именно соотношения липидных фракций спектра общих липидов и фосфолипидов может иметь большое диагностическое значение. Работ же, посвященных актуальной в клинической практике дифференциальной диагностике сальмонеллезного и токсического (алкогольного) гастроэнтеритов на основе изучения взаимосвязей отдельных липидных фракций липидограмм, в литературе обнаружено не было.

Литература / References

1. *Богомолов Б.П.* Инфекционные болезни. − М.: Изд-во МГУ. − 2006. – 592 с.

Bogomolov B.P. Infekcionnye bolezni. − M.: Izd-vo MGU. − 2006. – 592 s.

2. *Fischer Waalker C.L., Sacz D., Black R.E.* Etiology of diarrhea in alder children, adolescents and adults: a systematic review // PLo SNegl Trop Dis. − 2010. − V. 4 (8). − P. 768.

3. *Khoo C.H., Sim J.H., Salleh N.A. et al.* Pathogenicity and phenotypic analysis of sopB, sopD and pipD virulence factors in Salmonella enterica serovar typhimurium and Salmonella enterica serovar Agona // Antonie Van Leeuwenhoek. − 2015. − V. 107 (1). − P. 23–37.

4. *Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я.* Инфекционные болезни: национальное руководство. − М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. − 1056 с.

Jushhuk N.D., Vengerov Ju.Ja. Infekcionnye bolezni: nacional'noe rukovodstvo. − M.: GJeOTAR-Media, 2010. − 1056 s.

5. *Rieger J., Janczyk P., Hünigen H. et al.* Intraepithelial lymphocyte numbers and histomorphological parameters in the porcine gut after Enterococcus faecium NCIMB 10415 feeding in a Salmonella Typhimurium challenge // Vet Immunol Immunopathol. − 2015. − V.15. (164). − P. 40–50.

6. *Пак С.Г.* Инфекционные болезни: взгляд через призму времени (Актовая речь). М.: Издание ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова. – 2005. – 44 с.

Pak S.G. Infekcionnye bolezni: vzgljad cherez prizmu vremeni (Aktovaja rech'). M.: Izdanie GOU VPO MMA im. I.M. Sechenova. – 2005. – 44 s.

7. *Покровский В.И., Малеев В.В.* Актуальные вопросы терапии и профилактики в условиях эволюции инфекционных заболеваний // Инфекционные болезни. – 2003. – Т. 1. – № 1. – С. 6–8.

Pokrovskij V.I., Maleev V.V. Aktual'nye voprosy terapii i profilaktiki v uslovijah jevoljucii infekcionnyh zabolevanij // Infekcionnye bolezni. – 2003. – T. 1. – № 1. – S. 6–8.

8. *Павелкина В.Ф., Альмяшева Р.З., Ускова Ю.Г.* Применение реамберина для коррекции синдрома эндогенной интоксикации при сальмонеллезе // Клиническая медицина. − 2012. − № 12. – С. 60–64.

Pavelkina V.F., Al'mjasheva R.Z., Uskova Ju.G. Primenenie reamberina dlja korrekcii sindroma jendogennoj intoksikacii pri sal'monelleze // Klinicheskaja medicina. − 2012. − № 12. – S. 60–64.

9. *Рожнова С.Ш., Акулова Н.К., Христюхина О.А. и др.* Сальмонеллезы в России: затишье перед бурей? // Эпидемиология и инфекционные болезни. − 2011. − № 2. − С. 9–12.

Rozhnova S.Sh., Akulova N.K., Hristjuhina O.A. i dr. Sal'monellezy v Rossii: zatish'e pered burej? // Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. − 2011. − № 2. − S. 9–12.

10. *Рожнова С.Ш., Христюхина О.А., Агафонова Е.И.* Роль фенотипических методов типирования сальмонелл в мониторинге за сальмонеллезами // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. − № 3. – С. 41–47.

Rozhnova S.Sh., Hristjuhina O.A., Agafonova E.I. Rol' fenotipicheskih metodov tipirovanija sal'monell v monitoringe za sal'monellezami // Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. – 2011. − № 3. – S. 41–47.

11. *Lagha R., Ben Abdallah F., Ellafi A. et al.* Biofilm formation, cell surface hydrophobicity and fatty acids analysis of starved Salmonella enterica serovar Typhimurium in seawater // Foodborne Pathog Dis. – 2012. – V. 9 (9). – P. 786–791.

12. *Upadhyaya I., Upadhyay A., Kollanoor-Johny A. et al.* Rapid inactivation of Salmonella Enteritidis on shell eggs by plant-derived antimicrobials // Poult Sci. – 2013. – V. 92 (12). – P. 3228–3235.

13. *Coward C., Sait L., Cogan T. et al.* O-antigen repeat number in Salmonella enterica serovar Enteritidis is important for egg contamination, colonisation of the chicken reproductive tract and survival in egg albumen // FEMS Microbiol Lett. – 2013. – V. 343 (2). – P. 169–176.

14. *Макаров В.К.* Иммунокоррегирующая терапия инфекционных больных. Дифференциальная диагностика. – Тверь: Триада, 2012. – 224 с.

Makarov V.K. Immunokorregirujushhaja terapija infekcionnyh bol'nyh. Differencial'naja diagnostika. – Tver': Triada, 2012. – 224 s.

15. *Парфенчик И.В., Мацюк Я.Р., Цыркунов В.М.* Изменения в почках крыс после трехкратного введения эндотоксина *S. Typhimurium* // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 13. – Прил. 1. – С. 261–262.

Parfenchik I.V., Macjuk Ja.R., Cyrkunov V.M. Izmenenija v pochkah krys posle trehkratnogo vvedenija jendotoksina *S. Typhimurium* // Infekcionnye bolezni. – 2015. – T. 13. – Pril. 1. – S. 261–262.

16. *Егорова С.А., Кафтырева Л.А., Блиман И.Б. и др.* Ведущие серотипы и чувствительность к антибиотикам штаммов Salmonella, выделенных в Санкт-Петербурге в 2014 г. // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 13. – Прил. 1. – С. 117–118.

Egorova S.A., Kaftyreva L.A., Bliman I.B. i dr. Vedushie serotipy i chuvstvitel'nost' k antibiotikam shtammov

Salmonella, vydelennyh v Sankt-Peterburge v 2014 g. // Infekcionnye bolezni. – 2015. – T. 13. – Pril. 1. – S. 117–118.

17. *Агафонов В.М., Некрасова Л.И., Котюгина Ю.С. и др*. Характеристика острых кишечных инфекций по данным инфекционного стационара и поликлиники // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 13. – Прил. 1. – С. 7–8.

Agafonov V.M., Nekrasova L.I., Kotjugina Ju.S. i dr. Harakteristika ostryh kishechnyh infekcij po dannym infekcionnogo stacionara i polikliniki // Infekcionnye bolezni. – 2015. – T. 13. – Pril. 1. – S. 7–8.

18. *Жираковская Е.В., Титунов А.Ю., Курильщиков А.М. и др*. Этиологическая структура острых кишечных инфекций у взрослых в Новосибирске // Инфекционные болезни. – 2013. – Т. 11. – № 2. – С. 31–37.

Zhirakovskaja E.V., Titunov A.Ju., Kuril'shhikov A.M. i dr. Jetiologicheskaja struktura ostryh kishechnyh infekcij u vzroslyh v Novosibirske // Infekcionnye bolezni. – 2013. – T. 11. – № 2. – S. 31–37.

19. *Lomonaco S., Nucera D., Griglio B. et al*. Real-time subtyping via PFGE reveals potential epidemiological relatedness among human salmonellosis cases in Northern Italy // Lett Appl Microbiol. – 2008. – V. 47 (4). – P. 227–234.

20. *Парфенчик И.В., Цыркунов В.М., Мацюк Я.Р.* Изменения в почках крыс после однократного введения эндотоксина S. Typhimurium // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 13. – Прил. 1. – С. 262.

Parfenchik I.V., Cyrkunov V.M., Macjuk Ja.R. Izmenenija v pochkah krys posle odnokratnogo vvedenija jendotoksina S. Typhimurium // Infekcionnye bolezni. – 2015. – T. 13. – Pril. 1. – S. 262.

21. *Tuompo R., Hannu T., Mattila L. et al.* Reactive arthritis following Salmonella infection: a population-based study // Scand J Rheumatol. – 2013. – V. 42 (3). – P. 196–202.

22. *Roppenser B., Grinstein S., Brumell J.H.* Modulation of host phosphoinositide metabolism during Salmonella invasion by the type III secreted effector // Methods Cell Biol. – 2012. – № 108. – P. 173–186.

23. *Menendez A., Covey S.D., Borchers C.H. et al.* The deubiquitinase activity of the Salmonella pathogenicity island 2 effector, SseL, prevents accumulation of cellular lipid droplets // Infect Immun. – 2011. – V. 79 (11). – P. 4392–4400.

24. *Antunes L.C., Andersen S.K., Menendez A. et al*. Metabolomics reveals phospholipids as important nutrient sources during Salmonella growth in bile in vitro and in vivo // J. Bacteriol. – 2011. – V. 193 (18). – P. 4719–4725.

25. *Коломийцева И.К.* Липиды в гибернации и искусственном гипобиозе млекопитающих // Биохимия. – 2011. – Т. 76. – № 12. – С. 1604–1613.

Kolomijceva I.K. Lipidy v gibernacii i iskusstvennom gipobioze mlekopitajushhih // Biohimija. – 2011. – T. 76. – № 12. – S. 1604–1613.

26. *Rotimi S.O., Ojo D.A., Talabi O.A. et al.* Tissue dyslipidemia in Salmonella-infected rats treated with amoxillin and pefloxacin // Lipids Health Dis. – 2012. – V. 9 (11). – P. 152.

27. *Макаров В.К., Левенцова А.Е*. Особенности спектра общих и фосфолипидов сыворотки крови у больных сальмонеллезом // Врач-аспирант. – 2011. – № 5.3. – С. 420–424.

Makarov V.K., Levencova A.E. Osobennosti spektra obshhih i fosfolipidov syvorotki krovi u bol'nyh sal'monellezom // Vrach-aspirant. – 2011. – № 5.3. – S. 420–424.

28. *Richter W., Heinbockel L., Kaconis Y. et al.* Cellular distribution of lipid A and LPS R595 after in vitro application to isolated human monocytes by freeze-fracture replica immunogold-labelling // Innate Immun. – 2013. – V. 19 (6). – P. 588–595.

29. *Arena E.T., Auweter S.D., Antunes L.C. et al.* RNAi screen of Salmonella invasion shows role of COPI in membrane targeting of cholesterol and Cdc42 // Mol Syst Biol. – 2011. – V. 15 (7). – P. 474.

30. *Chen W., Golden D.A., Critzer F.J.* Salmonella survival and differential expression of fatty acid biosynthesis-associated genes in a low-water-activity food // Lett Appl Microbiol. – 2014. – V. 59 (2). – P. 133–138.

31. *Roppenser B., Grinstein S., Brumell J.H*. Modulation of host phosphoinositide metabolism during Salmonella invasion by the type III secreted effector // Methods Cell Biol. – 2012. – № 108. – P. 173–186.

32. *Brandstaetter H., Kendrick-Jones J., Buss F*. Myo1c regulates lipid raft recycling to control cell spreading, migration and Salmonella invasion // J. Cell. Sci. – 2012. – V. 15 (125). – P. 1991–2003.

33. *Gilk S.D., Cockrell D.C., Luterbach C. et al.* Bacterial colonization of host cells in the absence of cholesterol // PLoS Pathog. – 2013. – V. 9 (1). – P. 103–114.

34. *Hung C.C., Garner C.D., Slauch J.M. et al.* The intestinal fatty acid propionate inhibits Salmonella invasion through the post-translational control of HilD // Mol. Microbiol. – 2013. – V. 87. – № 5. – P. 1045–1060.

35. *Harrison L.M., Balan K.V., Babu U.S*. Dietary fatty acids and immune response to food-borne bacterial infections // Nutrients. – 2013. – V. 5. – № 5. – P. 1801–1822.

36. *Koyuncu S., Andersson M.G., Löfström C. et al.* Organic acids for control of Salmonella in different feed materials // BMC Vet Res. – 2013. – V. 18 (9). – P. 81.

Макаров Павел Викторович (контактное лицо) – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО Тверской ГМУ Минздрава России. 170642, г. Тверь, ул. Советская, 4. Тел. 8-904-023-13-25; e-mail: global-create@yandex.