

## Клинико-иммунологический мониторинг терапии сочетанных форм иерсиниозов

А. В. ГОРДЕЕЦ<sup>1</sup>, Е. Н. ЮРУСОВА<sup>1</sup>, А. Н. СМАГИНА<sup>2</sup>, С. Л. ПИСКУНОВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Владивостокский государственный медицинский университет, Владивосток

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Городская клиническая больница № 2, Владивосток

### Clinicoimmunological Monitoring of Therapy in Patients with Associated Forms of Yersiniosis

A. V. GORDEETS, E. N. YURUSOVA, A. N. SMAGINA, S. L. PISKUNOVA

Vladivostok State Medical University, Vladivostok

I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg

Municipal Clinical Hospital No. 2, Vladivostok

Представлены особенности клинического течения и иммунологического профиля у детей с иерсиниозной инфекцией в виде моноинфекции, а также в сочетании с острыми кишечными инфекциями и вирусным гепатитом А. Проведена оценка эффективности иммулотропной терапии индуктором интерферона циклоферон и препаратом рекомбинантного интерферона у больных с вирусно-бактериальной ассоциацией (иерсиниозы + гепатит А), имеющих изначальный дисбаланс сывороточных цитокинов. Установлена зависимость клинико-лабораторной эффективности циклоферона от исходного уровня сывороточного гамма-интерферона, ИЛ-2 и ИЛ-4, что способствует уменьшению длительности гипертермии, диарейного синдрома и синдрома цитолиза, позволяя оптимизировать схему патогенетической терапии иерсиниозной микстинфекции.

**Ключевые слова:** иерсиниоз, микстинфекция, цитокины, циклоферон.

Characteristics of the clinical process and immunological profile in children with yersiniosis as a monoinfection or in association with acute intestinal infections and virus hepatitis A are presented. The efficacy of the immunotropic therapy with cycloferon, an interferon inducer, and recombinant interferon in the patients with the viral and bacterial association of the disease (yersiniosis + hepatitis A) and initial disbalance of the serum cytokines was estimated. Dependence of the interferon clinicolaboratory efficacy on the initial levels of serum  $\gamma$ -interferon, IL2 and IL4, promoting shorter terms of hyperthermia, diarrhea syndrome and cytolytic syndrome was shown. It allowed to optimize the scheme of the pathogenetic therapy of *Yersinia* mixed infection.

**Key words:** yersiniosis, mixed infection, cytokines, cycloferon.

### Введение

Иерсиниозы (псевдотуберкулёз и кишечный иерсиниоз) принадлежат к числу актуальных проблем педиатрии за счёт повсеместного их распространения, полиморфизма клинических проявлений, так как отмечается вовлечение в патологический процесс практически всех органов и систем: печени, нервной системы, сердца, почек и др. с достаточно высоким процентом неблагоприятных исходов заболевания. В последние годы отмечается тенденция к снижению вспышечной заболеваемости иерсиниозами, ростом этих инфекций в виде спорадических случаев и микстформ с другими инфекциями, что определяет большую вариабельность и тяжесть клинических проявлений.

Смешанные инфекции несут большую опасность для здоровья больных в сравнении с моноинфекциями из-за наложения и особой реакции отдельных звеньев патогенеза, поскольку при вирусно-бактериальных ассоциациях для иммунной системы создаётся парадоксальная ситуация включения двух оппозиционных форм иммунного ответа.

Развитие микстинфекций определяется в основном общностью механизмов передачи возбудителей псевдотуберкулёза и кишечного иерсиниоза с возбудителями других инфекционных заболеваний, передающихся энтеральным путём. В связи с этим и при высоком удельном весе иерсиниозов на Дальнем Востоке отмечается их сочетанное течение с кишечными инфекциями и вирусными гепатитами.

Цель настоящей работы — изучение особенностей клинического течения сочетанных форм иерсиниозов, характера их течения, патогенеза

© Коллектив авторов, 2011

Адрес для корреспонденции: 690014 Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, 2. ВГМУ

микстинфекций, обоснование лечения сочетанных форм на основе изучения цитокинового статуса.

## Материал и методы

Обследован 321 больной ребёнок. У 65 детей выявлена моноиерсиниозная инфекция, у 117 больных — смешанная иерсиниозная инфекция с острыми кишечными инфекциями (ОКИ), вирусный гепатит А — у 33 детей, вирусный гепатит А с иерсиниозами — у 106, из них 60 детей в комплексном лечении получали препараты циклоферон ( $n=35$ ) и виферон ( $n=25$ ).

Циклоферон — ранний индуктор интерферона смешанного типа — назначали в дозах: детям 4–7 лет — по 150 мг (1 таблетка), 7–10 лет — 300 мг (2 таблетки), 10–14 лет — 450 мг (3 таблетки) 1 раз в день за 30 мин до еды по базовой схеме — на 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 8-, 11-, 14-, 17- и 20-й день болезни.

Виферон — препарат генноинженерного  $\alpha$ -2-интерферона — назначали 10-дневными курсами ректально 2 раза в день в разовой дозе детям до 5 лет — 250000 МЕ (1/2 свечи Viferon-2), детям 5–11 лет — 500000 МЕ (Viferon-2), старше 11 лет — 1000000 МЕ (Viferon-3).

Верификация диагноза была проведена на основании специфических серологических исследований. Всем детям проводилось бактериологическое исследование для диагностики ОКИ. Анализ клиники иерсиниозов проводился в соответствии с классификацией А. В. Гордеев (1986). Применялся комплекс иммунологических исследований, позволяющих оценить состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Определение ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8 и  $\gamma$ -ИФН проводили с помощью специфических реактивов, методом сэндвич-варианта твёрдофазного иммуноферментного анализа согласно прилагаемой инструкции.

Объём выполненных исследований позволял оценить результаты с достоверностью 95% при использовании соответствующих статистических методов. При обработке полученных данных использовали методы параметрической ( $t$ -критерий Стьюдента) и непараметрической ( $U$ -критерий Манна — Уитни) статистики.

## Результаты и обсуждение

**Клиника иерсиниозов и их сочетанных форм с ОКИ у детей.** Спорадические формы иерсиниозов на современном этапе в целом имели достаточно сложную клиническую картину и характеризовались полиморфизмом высыпаний, поражением органов желудочно-кишечного тракта, печени. Отличались эти инфекции более частым токсико-аллергическим синдромом в период разгара псевдотуберкулёза: температурной реакцией, экзантемой (у больных псевдотуберкулёзом — в 94,44% случаев, у больных кишечным иерсиниозом — в 51,72% случаев) и длительным поражением печени, чаще у больных кишечным иерсиниозом (у детей с псевдотуберкулёзом — 5,53 дня, а с кишечным иерсиниозом — 8,25 дня).

При анализе клиники сочетанных форм иерсиниозов с ОКИ с моноиерсиниозной инфекцией (65 больных) выявлено следующее. Начальный период болезни при микстинфекции отличался менее выраженным токсико-аллергическим синдромом по сравнению с группой детей с моноиерсиниозной инфекцией. Повышение температуры тела отмечалось в 89,19±5,10% случаев у детей с

микстинфекцией, а с моноиерсиниозами — в 96,92±2,16% случаев. Гепатомегалия отмечалась в 8,11±4,49% случаев с микстинфекциями и в 12,31±4,07% при моноинфекции,  $p>0,05$ . Симптомы колита отмечены у 37,84% детей из группы микстинфекций и у 33 (50,77%) больных моноиерсиниозами.

В разгар болезни в группе детей с моноинфекцией экзантема наблюдалась чаще, чем у детей с микстинфекциями, остальные симптомы токсико-аллергического характера выявлены с одинаковой частотой. Абдоминальная боль достоверно чаще отмечена у детей с микстинфекцией ( $p<0,01$ ). Гемоколит был характерен для больных с микстинфекциями, и более продолжительное поражение кишечника было у детей с микстинфекцией — 3,50±0,35 дня (в группе с моноинфекциями — 1,33±0,27 дня,  $p<0,001$ ). Гепатомегалия определялась у 18,92% детей с микстинфекциями, при моноиерсиниозной инфекции — у 12,31% пациентов ( $p>0,05$ ). У больных иерсиниозами с ОКИ цитолиз отмечался с нарастанием активности ферментов в 5,5 раза, а цитолиз у детей с моноиерсиниозами — с нарастанием активности трансаминаз в 3,5 раза.

**Клиника сочетанных форм иерсиниозов с вирусным гепатитом А у детей.** Начальный период микстинфекций ВГА с иерсиниозами отличался от моно-ВГА присутствием симптомов иерсиниозной инфекции: гипертермия (в 96,09±6,36% случаев с микстинфекциями с повышением температуры тела более 39°C, а у больных с моно-ВГА — в 51,52±8,7% случаев с повышением до 38°C,  $p<0,001$ ), головная боль, экзантема, более распространённые катаральные симптомы. Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта выявлены с одинаковой частотой в начальном периоде заболевания. Абдоминальная боль у детей с микстинфекцией локализовалась в околопупочной области, по всему животу и в правом подреберье, а в группе больных с моно-ВГА — в эпигастрии, области правого подреберья.

В разгар болезни повышение температуры тела достоверно чаще отмечено у детей, больных микстинфекциями, и гипертермия до фебрильных цифр выявлена в группе детей с микстинфекциями (43,18% случаев), чем у детей с моно-ВГА (15,15%). Проявления токсико-аллергического синдрома — экзантема, отёчность век, склерит, артралгии встретились только в группе детей при сочетанном инфицировании ВГА с иерсиниозами. Кратность стула, нарушения стула дольше сохранялись у детей с микстинфекциями (микст-ВГА — 3,21±0,11 дня, моно-ВГА — 2,86±0,08,  $p>0,05$ ). Повышение активности ферментов происходило в 100% случаев в обеих группах детей в 5–8 раз и достоверно дольше сохранялось у детей с микстинфекциями — 22,16±2,36 дня (моно-

ВГА —  $17,91 \pm 0,53$  дня,  $p > 0,05$ ). В 43,48% случаев при сочетанном инфицировании иерсиниозами с ВГА отмечались обострения заболевания, а в 4,35% случаев — рецидивы заболевания.

**Динамика цитокинов у детей с сочетанным течением иерсиниозов с острыми кишечными инфекциями.** Проведённый сравнительный анализ содержания цитокинов в сыворотке крови детей с моноинфекциями иерсиниозов и микстинфекциями иерсиниозов с ОКИ в различные периоды заболевания показал, что в начале заболевания концентрация ИЛ-4 при микстинфекции иерсиниозов с ОКИ ( $19,51 \pm 3,67$  пг/мл) и при моноиерсиниозах ( $17,20 \pm 6,21$  пг/мл) была несколько выше, чем при ОКИ ( $10,10 \pm 3,00$  пг/мл). В разгаре заболевания высокие концентрации ИЛ-4 у детей с моно- ( $23,32 \pm 6,54$  пг/мл) и микст-иерсиниозными ( $20,19 \pm 3,67$  пг/мл) инфекциями обуславливали выраженность токсико-аллергических проявлений. При микстинфекции с ОКИ в начальном периоде болезни мы отмечали снижение ИЛ-2 ниже нормы ( $10,36 \pm 5,24$  пг/мл), но концентрация его была выше, чем у детей с моноинфекциями.  $\gamma$ -ИФН при микстинфекции с ОКИ в начальном периоде заболевания отмечался на высоких цифрах ( $58,21 \pm 15,52$  пг/мл) по сравнению с моноинфекциями и должен был обеспечить активацию клеточного звена иммунитета. В период разгара заболевания сохранялась тенденция более выраженной стимуляции клеточного звена иммунного ответа у больных детей с иерсиниозами с ОКИ по сравнению моноинфекциями за счёт гиперпродукции ИЛ-2 ( $55,16 \pm 18,67$  пг/мл) и  $\gamma$ -ИФН ( $63,84 \pm 16,92$  пг/мл). Высокие значения ИЛ-8 в начале заболевания ( $49,19 \pm 2,95$  пг/мл) при микстинфекции должны были активировать хемотаксис и подавить синтез IgE, индуцированный ИЛ-4. В период разгара заболевания активность хемотаксиса снижалась за счёт снижения ИЛ-8 у детей с микстинфекцией в динамике от первоначальных значений в отличие от показателей ИЛ-8 при моноинфекции. Вероятно, так проявилась несбалансированность иммунологических механизмов, что отразилось на более частом появлении обострений инфекционного процесса у детей с микст-иерсиниозными инфекциями с ОКИ (в 21,62% случаев) по сравнению с моноиерсиниозами (в 16,92% случаев).

**Динамика цитокинов у детей с сочетанным течением иерсиниозов с вирусным гепатитом А.** Концентрация ИЛ-4 у детей с иерсиниозной инфекцией в начальном периоде оказалась выше, чем при моно-ВГА и при сочетанном течении ВГА с иерсиниозами ( $11,50 \pm 1,39$  пг/мл), поэтому выраженность токсико-аллергического синдрома при микстинфекциях в начальном периоде заболевания была меньше, чем при моноиерсиниозах. В разгаре заболевания кон-

центрация ИЛ-4 в сыворотке крови детей с микстинфекциями с ВГА и ВГА была ниже, чем у детей с моноиерсиниозами. Активация клеточного звена иммунного ответа в начальном периоде при микстинфекциях происходила сильнее (высокие концентрации ИЛ-2 —  $26,96 \pm 7,65$  пг/мл и  $\gamma$ -ИФН —  $26,77 \pm 6,02$  пг/мл), чем при моноинфекциях. Содержание ИЛ-2 при моно- и микст-иерсиниозной инфекции было ниже, чем при моно-ВГА у детей. Наиболее низкие значения  $\gamma$ -ИФН отмечены нами в группе больных ВГА ( $22,34 \pm 3,54$  пг/мл) по сравнению с показателями у детей с моно- ( $41,48 \pm 6,95$  пг/мл) и микст-иерсиниозной инфекцией ( $39,99 \pm 8,22$  пг/мл). ИЛ-8 в начальном периоде достигал наибольших значений в крови детей с микстинфекциями ( $41,44 \pm 4,56$  пг/мл) по сравнению с моноиерсиниозами ( $29,36 \pm 3,6$  пг/мл) и ВГА ( $13,50 \pm 4,88$  пг/мл). В период разгара заболевания ИЛ-8 отмечался на повышенных цифрах во всех группах больных. А наибольших значений достигал в случаях с моно- ( $25,11 \pm 7,14$  пг/мл) и микст-иерсиниозной инфекцией ( $36,06 \pm 7,72$  пг/мл), обеспечивая массивную направленную миграцию в очаг воспаления, что усиливало цитокинопосредованное поражение органов и проявлялось обострениями инфекционного процесса (43,48%) и проявлением рецидивов (4,35% случаев).

Сравнивая динамику показателей гуморального и клеточного звеньев иммунного ответа у детей, больных бактериально-бактериальными и вирусно-бактериальными инфекциями, мы определили, что в начальном периоде заболевания сочетанных бактериально-бактериальных инфекций происходила более высокая продукция  $\gamma$ -ИФН ( $58,21 \pm 15,22$  пг/мл) по сравнению с вирусно-бактериальными инфекциями ( $26,77 \pm 6,02$  пг/мл). А в период разгара стимуляция клеточного звена иммунитета также происходила выраженнее в случаях бактериально-бактериальных инфекций (ИЛ-2 —  $55,16 \pm 8,67$  пг/мл,  $\gamma$ -ИФН —  $63,84 \pm 16,92$  пг/мл), по сравнению с вирусно-бактериальными (ИЛ-2 —  $22,45 \pm 6,56$  пг/мл и  $\gamma$ -ИФН —  $39,99 \pm 8,22$  пг/мл), т.е. угнетение клеточного иммунного ответа значительно в случаях вирусно-бактериальных микстинфекций.

**Динамика цитокинов в сыворотке крови у детей с сочетанным инфицированием иерсиниозами с ВГА при использовании иммунотропных средств.** Группа из 60 детей, больных микстинфекцией иерсиниозов с ВГА, получали в составе комплексного лечения иммунотропные препараты. 35 детей получали индуктор интерферона (циклоферон), а 25 — рекомбинантный интерферон (виферон). По результатам лечения индуктором интерферона пациенты поделались на две подгруппы: без эффекта от индуктора интерферона (19 человек) и с положительным эффектом при применении индуктора интерферона (16 человек).

В подгруппе детей с микстинфекцией (19 человек), которые не ответили на терапию индуктором интерферона, на фоне высоких цифр ИЛ-4 отмечены высокие концентрации в сыворотке крови ИЛ-2 и ИЛ-8 при изначально низком содержании  $\gamma$ -ИФН. Это вызвало дефицит клеточного звена иммунного ответа, что привело к затяжному течению заболевания. Эти дети с «неотвечаемостью» на введение индуктора, т.е. имеющие интерферон-дефицитный синдром.

В сыворотке крови детей, ответивших на терапию циклофероном (16 человек), уровень ИЛ-4 был значительно выше нормы и увеличивался в ходе инфекционного процесса, а также отмечались высокие значения ИЛ-2,  $\gamma$ -ИФН и хемокина в начальный период заболевания. Соотношение  $\gamma$ -ИФН/ИЛ-4 значительно снижалось в динамике заболевания за счёт специфической стимуляции гуморального иммунитета, что благоприятным образом повлияло на состояние здоровья детей и способствовало более быстрому выздоровлению.

У 25 пациентов мы применяли рекомбинантный интерферон. Его назначение способствовало снижению уровня ИЛ-4 в динамике болезни, значительному нарастанию  $\gamma$ -ИФН, поддержанию ИЛ-2 и ИЛ-8 на высоком уровне, что обеспечило адекватную и своевременную активацию иммунитета и санацию организма при микстинфекции. На фоне лечения рекомбинантным интерфероном был выявлен положительный эффект у всех пациентов.

Анализ длительности клинических симптомов у детей с микстинфекцией иерсиниозов с ВГА показал, что продолжительность гипертермии на фоне базисной терапии составила  $5,43 \pm 0,91$  дня, при отсутствии клинического эффекта от индуктора —  $8,45 \pm 0,84$  дня ( $p < 0,05$ ), а при его наличии  $2,44 \pm 0,91$  дня, при применении рекомбинантного интерферона —  $3,50 \pm 0,12$  дня.

Экзантема при базисной терапии держалась  $13,3 \pm 1,34$  дня, а при отсутствии эффекта от циклоферона —  $10,27 \pm 1,30$  дня, при положительном ответе индуктора —  $7,33 \pm 0,93$  дня, а на фоне заместительной терапии —  $5,00 \pm 0,44$  дня.

Длительность катарального синдрома при базисной терапии составила  $8,4 \pm 0,7$  дня, при отсутствии эффекта от индуктора  $10,3 \pm 1,3$  дня, при положительном эффекте циклоферона —  $7,3 \pm 0,9$  дня, и только на фоне применения интерферона длительность катарального синдрома значительно уменьшилась до  $5,0 \pm 0,4$  дня.

Абдоминальная боль при базисной терапии сохранялась  $4,28 \pm 0,45$  дня, при отсутствии реакции на подключение индуктора —  $6,17 \pm 0,72$  дня, а при положительном результате —  $6,75 \pm 0,84$  дня, и только на фоне приёма рекомбинантного интерферона продолжительность болевого синдрома значительно уменьшилась до  $2,00 \pm 0,11$  дня.

Длительность диареи составила  $3,21 \pm 0,11$  дня у детей на базисной терапии, при отсутствии эффекта от индуктора интерферона —  $3,33 \pm 0,33$  дня, а при положительном —  $2,50 \pm 0,28$  дня и  $3,50 \pm 0,92$  дня — на комплексном лечении с рекомбинантным интерфероном.

Желтуха дольше всего сохранялась в подгруппе, где не было эффекта от индуктора интерферона —  $16,22 \pm 0,53$  дня, в остальных наблюдениях длительность синдрома значимо не различалась: при базовой терапии —  $12,50 \pm 0,68$  дня, в подгруппе с эффектом от индуктора —  $9,50 \pm 1,34$ , на фоне приёма интерферона —  $9,1 \pm 0,9$  дня.

Гепатомегалия длительнее всего регистрировалась в группе с базовой терапией ( $13,12 \pm 0,73$  дня) и в подгруппе без эффекта от введения циклоферона ( $14,63 \pm 0,61$  дня).

Синдром цитолиза также был длительнее при базовой терапии ( $22,16 \pm 1,36$  дня) и в подгруппе без эффекта от циклоферона ( $31,60 \pm 1,22$  дня). При положительном эффекте от индуктора он продолжался  $11,00 \pm 0,64$  дня и при включении интерферона в комплексную терапию —  $17,79 \pm 0,71$  дня.

## Заключение

Итак, спорадические случаи иерсиниозных инфекций (псевдотуберкулёз и кишечный иерсиниоз) на современном этапе в целом имели достаточно сложную клиническую картину и характеризовались полиморфизмом высыпаний, малым и незначительным по тяжести поражением печени. Отличались эти инфекции более манифестным начальным периодом псевдотуберкулёза (температура, токсико-аллергический синдром) и длительным поражением печени у больных кишечным иерсиниозом.

В сыворотке крови у больных вирусным гепатитом А в сочетании с иерсиниозами был выявлен дисбаланс в системе цитокинов, что проявилось обострениями в 43,48% случаев и рецидивами — в 4,35% случаев. При эффективном применении иммуотропных препаратов обострения и рецидивы инфекционного процесса не возникали.

Выбор препаратов при изученных микстинфекциях должен определяться уровнем цитокинов в сыворотке крови. В случае высоких концентраций  $\gamma$ -ИФН и ИЛ-8, ИЛ-2 в комплексном лечении показано использование циклоферона, что способствует снижению длительности клинических симптомов заболевания, прежде всего — гипертермии, диарейного синдрома, а также длительности цитолитического поражения печени. В случае изначально низкого содержания ИЛ-2, ИЛ-8 и  $\gamma$ -ИФН в составе комплексной терапии показано применение рекомбинантного интерферона.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Атауллаханов Р. И., Гинцбург А. Л.* Иммуитет и инфекция: динамическое противостояние живых систем. *Дет инфекц* 2005; 1: 11—22.
2. *Бениова С. Н., Гордеец А. В.* Динамическое наблюдение детей, перенёсших иерсиниозную инфекцию. *Педиатрия* 2002; 2: 44—48.
3. *Бениова С. Н.* Органные поражения у детей, больных псевдотуберкулёзом, в динамике болезни: клиника, диагностика, патогенез, исходы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук Владивосток, 2003; 46.
4. *Гордеец А. В.* Исходы псевдотуберкулёза у детей. *Тихоокеанский мед. журн* 2003; 4: 36—39.
5. *Гордеец А. В., Юрсова Е. Н.* Интерфероны и индукторы интерферона в лечении сочетанных форм иерсиниозов. Там же 2009; 4: 62—64.
6. *Железничкова Г. Ф.* Роль  $\gamma$ -интерферона в иммунопатогенезе инфекций. *Клин лаб диагностика* 2008; 4: 3—8.
7. Оригинальные лекарственные препараты на российском рынке. *Врач* 2004; 5: 62—64.
8. Природно-очаговые заболевания у детей: учеб. пособ. / А. В. Гордеец, С. Н. Бениова. Владивосток: 2006; 152.
9. *Учайкин В. Ф., Гордеец А. В., Бениова С. Н.* Иерсиниозы у детей. М.: 2005; 144.
10. *Юрсова Е. Н.* Клинико-патогенетическая характеристика сочетанных иерсиниозных инфекций у детей: автореф. дис. ... к.м.н. Владивосток, 2009; 22.
11. *Fredriksson-Ahomaa M., Stolle A., Siitonen A., Korkeala H.* Sporadic human *Yersinia enterocolitica* infections caused by bioserotype 4/03 originate mainly from pigs. *J Med Microbiol* 2006; 35: 3: 203—205.