

В.Н. Тимченко<sup>1</sup>, Н.М. Калинина<sup>2</sup>, И.В. Бабаченко<sup>1</sup>, Е.Б. Павлова<sup>1</sup>, Т.К. Стебунова<sup>1</sup>, Е.В. Баракина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

<sup>2</sup> Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины Министерства чрезвычайных ситуаций РФ, Санкт-Петербург

# Клинико-иммунологическая эффективность интерферона альфа-2 в комплексной терапии детей, больных затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза

ОБСЛЕДОВАНЫ 45 ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 3–14 ЛЕТ С ЗАТЯЖНЫМИ РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ФОРМАМИ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗА. 25 ЧЕЛОВЕК (55,6%) ПОЛУЧАЛИ СТАНДАРТНУЮ ТЕРАПИЮ, У 20 БОЛЬНЫХ (44,3%) ИСПОЛЬЗОВАЛИ ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2. ПОКАЗАНО, ЧТО ВКЛЮЧЕНИЕ ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА-2 В КОМПЛЕКСНУЮ ТЕРАПИЮ ДЕТЕЙ С ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗОМ ПРИВОДИТ К ЗНАЧИТЕЛЬНОМУ УМЕНЬШЕНИЮ ВЫРАЖЕННОСТИ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ОСНОВНЫХ СИНДРОМОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ИНТОКСИКАЦИИ, ЛИХОРАДКИ, ГЕПАТОМЕГАЛИИ, ЭКЗАНТЕМЫ, АРТРАЛГИИ, ГАСТРОЭНТЕРИТА). КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА-2 ПОДТВЕРЖДЕНА ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ ДИНАМИКОЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ. ВЫЯВЛЕН ОТЧЕТЛИВЫЙ ПРОТИВОРЕЦИДИВНЫЙ ЭФФЕКТ ТЕРАПИИ: РЕЦИДИВЫ ОТМЕЧЕНЫ У 5% БОЛЬНЫХ ПО СРАВНЕНИЮ С 15% В ГРУППЕ ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ СТАНДАРТНУЮ ТЕРАПИЮ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗ, ДЕТИ, ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2.

## Контактная информация:

Тимченко Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии  
Адрес: 134100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел. (812) 295-26-55  
Статья поступила 03.05.2007 г., принята к печати 14.06.2007 г.

Иерсиниозная инфекция (псевдотуберкулез, кишечный иерсиниоз) — серьезная эпидемическая и клиническая проблема. Псевдотуберкулез широко распространен во всех регионах Российской Федерации. Особенно высока заболеваемость в крупных городах. Псевдотуберкулез регистрируют у пациентов всех возрастных групп, однако среди заболевших преобладают дошкольники и школьники [1, 2]. По данным отдела эпидемического надзора территориального управления Федеральной Службы Роспотребнадзора Санкт-Петербурга, заболеваемость псевдотуберкулезом в 2005 г. составила 15,51 на 100 000 населения, среди детей в возрасте до 14 лет — 100,1 на 100 000 детского населения.

Для псевдотуберкулеза характерен полиморфизм клинических проявлений, это затрудняет раннюю диагностику и своевременное начало адекватной терапии, что, в свою очередь, ухудшает прогноз заболевания [3–5]. Частота обострений и рецидивов псевдотуберкулеза, по данным разных исследований,

V.N. Timchenko<sup>1</sup>, N.M. Kalinina<sup>2</sup>, I.V. Babachenko<sup>1</sup>, Ye.B. Pavlova<sup>1</sup>, T.K. Stebunova<sup>1</sup>, Ye.V. Barakina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy

<sup>2</sup> All-Russian Center for Emergency and Medical Radiology, Ministry of Emergency Situations of the Russian Federation, Saint Petersburg

**Clinical and immunological efficiency of interferon alpha-2 as a part of complex therapy of children, suffering from the lingering recurrent forms of pseudotuberculosis**

THE RESEARCHERS HAVE EXAMINED 45 CHILDREN AGED BETWEEN 3 AND 14, SUFFERING FROM THE LINGERING RECURRENT FORMS OF PSEUDOTUBERCULOSIS. 25 CHILDREN (55,6%) RECEIVED SOME CONVENTIONAL THERAPY, WHEREAS 20 PATIENTS (44,3%) USED INTERFERON ALPHA-2. THE PRACTICE DEMONSTRATED THAT THE INTRODUCTION OF INTERFERON ALPHA-2 INTO THE COMPLEX THERAPY OF CHILDREN, SUFFERING FROM PSEUDOTUBERCULOSIS, LED TO A CONSIDERABLE DECREASE IN THE INTENSITY AND DURATION OF THE MAIN PSEUDOTUBERCULOSIS SYNDROMES (INTOXICATION, FEVER, HEPATOMEGALY, EXANTHEMA, ARTHRALGIA, GASTROENTERITIS). CLINICAL EFFICIENCY OF INTERFERON ALPHA-2 WAS CONFIRMED BY THE POSITIVE DYNAMICS OF IMMUNOLOGICAL INDICES. THE RESEARCHERS HAVE UNCOVERED A CLEAR ANTI-RECURRENT THERAPY EFFECT: RELAPSES WERE NOTED AMONG 5% OF PATIENTS IF COMPARED WITH 15% WITHIN A GROUP OF CHILDREN, WHO RECEIVED THE CONVENTIONAL THERAPY.

**KEY WORDS:** PSEUDOTUBERCULOSIS, CHILDREN, INTERFERON ALPHA-2.

составляет от 10 до 60% [6, 7]. По мнению Л.М. Исаковой [8], рецидивирующее течение как характерная особенность псевдотуберкулеза определяется биологическими свойствами возбудителя, обладающего антифагоцитарной устойчивостью, а также особенностями нефагоцитарного типа резистентности организма. В последние годы все чаще регистрируют случаи хронического течения псевдотуберкулеза, частота хронизации процесса достигает 2,5–7,2% [1, 6].

В последнее время появляется все больше данных, что именно состояние иммунной системы во многом определяют течение и исход заболевания. Кроме того, в современных условиях наблюдают рост частоты аутоиммунных заболеваний (реактивные артриты, гломерулонефриты и др.), ассоциированных с иерсиниозной инфекцией. По данным Г.П. Сомова и соавт. (2001), 66–90% больных иерсиниозом являются носителями HLA B-27 антигенов, которые ассоциируются с заболеваниями аутоиммунного генеза [2, 5]. Стандартная антибактериальная терапия, как показывает клинический опыт, не предотвращает развитие обострений и рецидивов, затяжных и хронических форм заболевания. Более того, ряд исследователей указывают на иммуносупрессивное действие антибиотиков и не рекомендуют их применение при легких формах псевдотуберкулеза [5, 7].

Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости поиска новых подходов к лечению иерсиниозной инфекции. В частности, представляется целесообразным изучение возможности включения иммуномодулирующих препаратов в схемы комплексной терапии больных псевдотуберкулезом.

В настоящее время в практической медицине широко применяют препараты интерферонов. Интерфероны были открыты в 1957 г. Айзексом и Линденманом как факторы, определяющие невосприимчивость биологической системы к повторному заражению вирусом [9]. По составу и происхождению выделяют 3 основных класса интерферонов —  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Интерферон  $\alpha$  оказывает противовирусный, противомикробный, антипролиферативный, иммуномодулирующий, а также радиопротекторный эффекты. Под воздействием интерферона  $\alpha$  в организме усиливаются активность естественных киллеров, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, фагоцитарная активность, дифференцировка В-лимфоцитов, экспрессия антигенов гистосовместимости 1-го и 2-го классов (МНС I и II). Интерферон  $\alpha$  участвует в процессах элиминации возбудителя, предупреждении заражения и возможных осложнений [10]. Именно интерферон  $\alpha$  (интерферон альфа-2) входит в состав препарата Виферонс, разрешенного для использования у детей, в том числе и новорожденных.

Изначально препараты интерферонов применяли для лечения вирусных заболеваний (грипп, вирусные гепатиты, герпес, клещевой энцефалит и др.). В дальнейшем, с учетом выраженного иммуномодулирующего действия интерферонов, их стали успешно применять при многих бактериальных и протозойных инфекциях (бактериальные и грибковые менингиты, сепсис, хламидиоз, уреаплазмоз и др.), аллергической патологии, аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, гломерулонефриты и др.).

Комплексный состав (рекомбинантный интерферон альфа-2, витамин Е и аскорбиновая кислота) и удобная лекарственная форма (ректальные суппозитории) делают «Виферонс» препаратом выбора в педиатрии. В сочетании с мембраностабилизирующими составляющими противовирусная активность интерферона альфа-2 возрастает в 10–14 раз, усиливается его иммуномодулирующее дейст-

вие на Т и В лимфоциты. Для препарата не характерны побочные эффекты (лихорадка, гриппоподобные явления), возникающие при парентеральном введении других препаратов интерферонов. Все это позволяет предположить, что использование интерферона альфа-2 в терапии псевдотуберкулеза у детей может повысить ее эффективность без увеличения риска побочных эффектов.

**Цель исследования** — изучение эффективности интерферона альфа-2 в комплексной терапии затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулеза у детей.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили в 2000–2005 гг. на базе инфекционной клиники Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии. Под наблюдением находились 45 детей с затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза в возрасте 3–14 лет, получавшие стандартную (антибактериальную, симптоматическую) терапию.

Большинство пациентов поступали в клинику в первые дни рецидива псевдотуберкулеза. У 27 детей (60%) диагностирована комбинированная форма псевдотуберкулеза, у 11 (25%) — экзантемная форма, у 5 (10%) — артралгическая, у 2 (5%) — абдоминальная. Среднетяжелая форма заболевания выявлена у 95% детей, тяжелая — у 5%. В 20% случаев заболевание осложнилось развитием узловой эритемы.

Все пациенты получали антибактериальную терапию (последовательно двумя препаратами) в течение 14 дней. У 55% больных применяли гентамицин (внутримышечно 3 мг/кг/сут), затем цефотаксим (внутримышечно 75 мг/кг/сут), у 45% — цефотаксим (внутримышечно 75 мг/кг/сут), затем хлорамфеникол (перорально 50 мг/кг/сут).

Пациенты были разделены на 2 группы. I-ю группу составили 20 больных, которые в дополнение к стандартной терапии получали интерферон альфа-2. 25 детей, получавшие только стандартную терапию, составили II-ю группу (контрольную). В обеих группах больные были сопоставимы по возрасту, тяжести и течению заболевания. Интерферон альфа-2 назначали в комбинации с антибиотиками на 2–3-й день госпитализации. Препарат вводили ректально в свечах 2 раза в сутки в 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, 9-, 11-, 14-, 18-й дни от начала лечения. У детей до 7 лет разовая доза препарата составляла 150 000 МЕ, в возрасте 7–14 лет — 500 000 МЕ. Переносимость препарата была хорошей; побочные эффекты, в том числе аллергические реакции, не зарегистрированы.

Всем пациентам проводили клиническое обследование при поступлении в стационар и в динамике заболевания. Лабораторные исследования включали общий анализ крови и мочи, посевы кала для идентификации патогенной микрофлоры, а также анализы кала на гельминты и простейшие.

Для этиологической расшифровки диагноза (псевдотуберкулез) применяли иммуноферментный анализ с коммерческой тест-системой на псевдотуберкулезный антиген (в кале и моче); бактериологический метод с обогащением исследуемого материала при низкой температуре и использованием дифференциально-диагностических сред; серологические методы (реакция непрямой гемагглютинации и реакция агглютинации) для идентификации антигенов к *Yersinia pseudotuberculosis*.

Иммунологические исследования проводили в иммунологической лаборатории Всероссийского Центра экстренной и радиационной медицины МЧС под руководством

профессора Н.М. Калининой. У всех пациентов двукратно с интервалом в 20 дней определяли содержание CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, HLAII<sup>+</sup>-клеток в крови, концентрация интерферона  $\alpha$  и интерлейкина 2 в сыворотке крови, а также способность лейкоцитов к продукции данных цитокинов.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием параметрических и непараметрических методов. Для всех видов статистического анализа критический уровень значимости составлял 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ гематологических и иммунологических показателей, полученных до начала терапии, выявил ряд отклонений от возрастных норм (рис. 1). У 32% детей отмечено повышение количества лейкоцитов в крови, у 60% — понижение. Относительное количество лимфоцитов было снижено почти у всех детей, абсолютную лимфопению выявили у 60% пациентов. Общее количества Т лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) было снижено у 83,3% детей, абсолютное количество Т хелперов (CD4<sup>+</sup>) — у 64%, относительное и абсолютное количества Т киллеров (CD8<sup>+</sup>) — у 70%. Количество В лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) было уменьшено у 80% детей. Повышение количества NK клеток обнаружено у 26,7% больных. Количество лимфоцитов, несущих рецептор к интерлейкину 2 (CD25<sup>+</sup>) было повышено у 50% детей, снижение — у 20%. У всех больных наблюдали уменьшение количества клеток, несущих маркер HLA II. У 76,7% детей

выявлено повышение относительного количества CD95<sup>+</sup> лимфоцитов.

При исследовании цитокинового статуса до начала терапии выявлено снижение индуцированной продукции интерлейкина 2 у 60% детей, интерферона  $\alpha$  — у 88% (рис. 2).

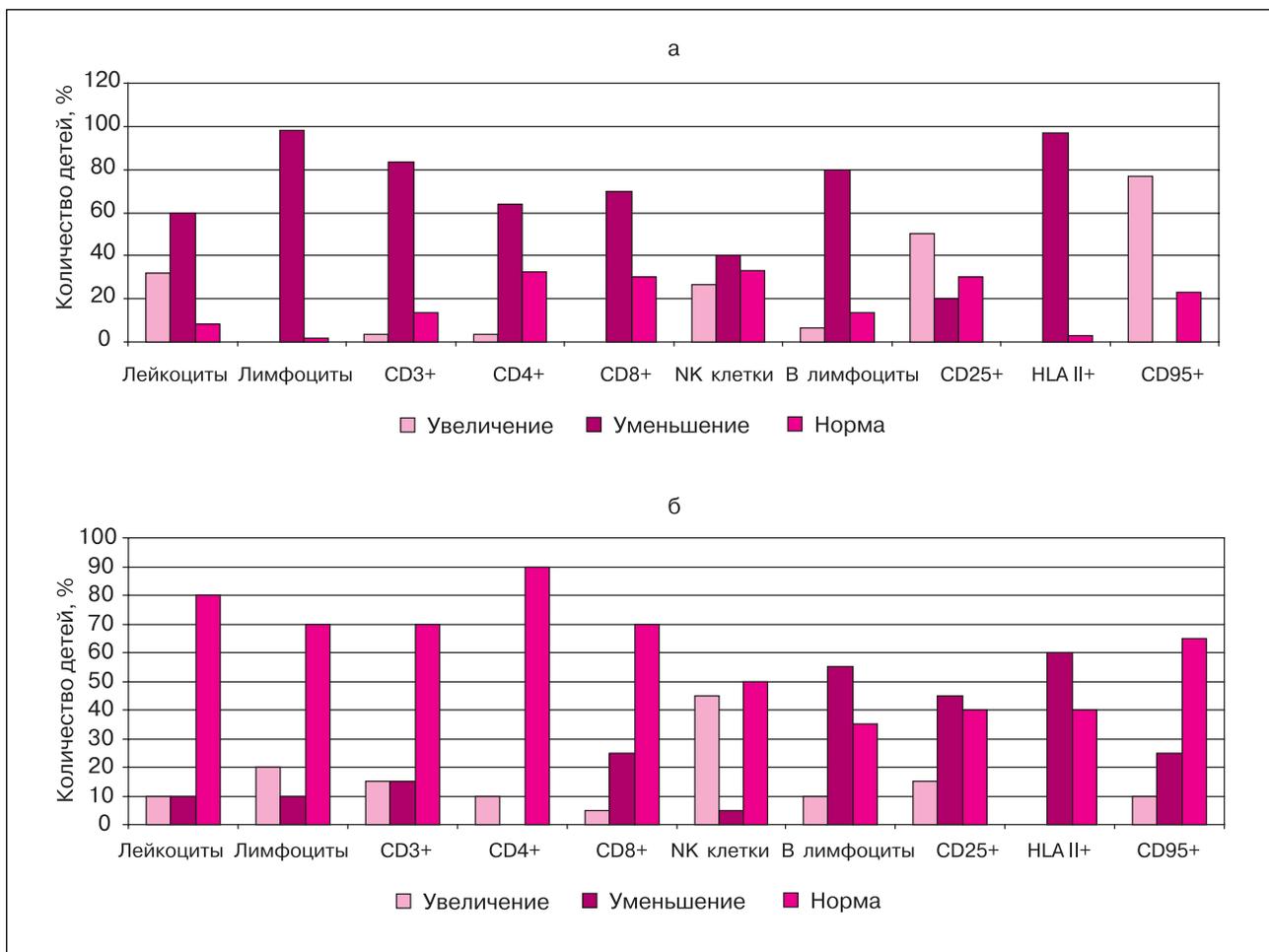
Полученные результаты позволяют предположить, что в ранние сроки рецидива псевдотуберкулеза происходит нарушение Т клеточного иммунного ответа. У всех пациентов с затяжным рецидивирующим течением псевдотуберкулеза выявлено снижение количества клеток с маркером HLA II, то есть нарушена эффективность представления антигена. Экспрессия рецепторов HLA II класса индуцируется интерфероном  $\alpha$ , таким образом, снижение количества клеток с HLA II может быть отражением уменьшения продукции интерферона  $\alpha$ , которое было выявлено у многих обследованных детей.

Полученные результаты подтверждают необходимость включения иммунокорректоров в комплексную терапию затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулеза у детей.

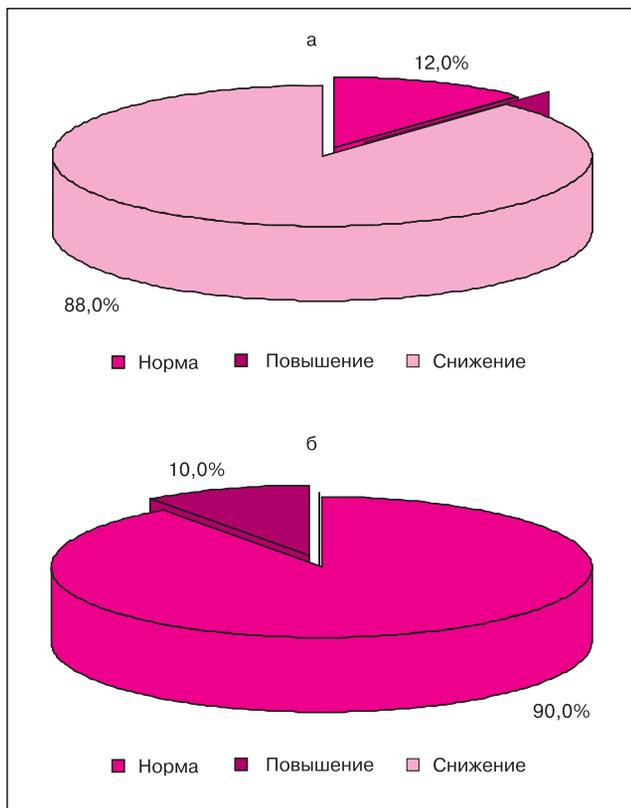
Эффективность интерферона альфа-2 оценивали на основании динамики клинических синдромов, лабораторных данных и показателей иммунограммы, а также по результатам диспансерного наблюдения за реконвалесцентами затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулеза.

В табл. 1 представлена сравнительная характеристика продолжительности основных клинических синдромов псевдотуберкулеза в двух группах больных. В I-й группе

**Рис. 1.** Влияние терапии интерфероном альфа-2 на показатели клеточного иммунитета у детей с затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза: а — до лечения; б — после лечения



**Рис. 2.** Регуляторное влияние терапии интерфероном альфа-2 на уровень индуцированной продукции интерферона у детей с затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза: а — до лечения; б — после лечения



продолжительность периода интоксикации составила  $2,2 \pm 0,1$  дня, во II-й —  $4,8 \pm 0,2$  дня. Продолжительность лихорадки в группах также отличалась. У больных I-й группы на 2-е сут применения интерферона альфа-2 температура тела снижалась до субфебрильных значений. У 79,2% пациентов II-й группы фебрильная лихорадка сохранялась от 5 сут до 3-х нед. Средняя продолжительность лихорадки в I-й группе была почти в 3 раза меньше по сравнению со II-й группой ( $2,9 \pm 0,3$  и  $7,9 \pm 0,4$  сут соответственно). У больных I-й группы отмечена быстрая положительная динамика ряда патологических синдромов: размеры печени нормализовались через  $3,2 \pm 0,2$  сут (во II-й группе — через  $16,2 \pm 2,1$  сут); боли в пораженных суставах исчезли через  $2,4 \pm 0,1$  сут (во II-й группе — через  $4,6 \pm 0,5$  сут), продол-

жительность синдрома гастроэнтерита уменьшилась до  $3,1 \pm 0,3$  сут (во II-й группе —  $5,0 \pm 0,4$  сут); образование новых элементов узловой эритемы прекращалось через  $2,5 \pm 0,02$  сут, болезненность узлов уменьшалась на 3-и сут комплексной терапии, а средняя продолжительность синдрома узловой эритемы сокращалась до  $6,8 \pm 0,3$  дня, что в 2 раза меньше, чем во II-й группе ( $14,4 \pm 0,9$  дня).

Таким образом, включение интерферона альфа-2 в комплексную терапию затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулеза у детей приводило к значительному уменьшению выраженности и продолжительности основных синдромов заболевания.

Сравнительный анализ иммунограмм больных псевдотуберкулезом до и после терапии представлен на рис. 1. На фоне комплексной терапии с включением интерферона альфа-2 увеличилось количество пациентов с нормальным содержанием лейкоцитов в крови (80%). У 70% больных содержание лимфоцитов нормализовалось, до 20% возросло количество детей с лимфоцитозом. Прослеживалась четкая положительная динамика показателей Т-клеточного звена иммунитета: количество  $CD3^+$  лимфоцитов увеличилось у 85% больных, полная нормализация содержания Т лимфоцитов отмечена у 70% пациентов. Нормализацию количества  $CD4^+$  лимфоцитов наблюдали у 90% детей,  $CD8^+$  лимфоцитов — у 70%. Нормальное содержание В лимфоцитов выявлено у 35% пациентов, NK клеток — у 50%, повышение последнего показателя отмечено у 45% детей. Нормализацию количества HLA II-клеток и  $CD25^+$  лимфоцитов наблюдали у 40% пациентов. Содержание  $CD95^+$  лимфоцитов было нормальным у 65% детей, пониженным — у 25% больных.

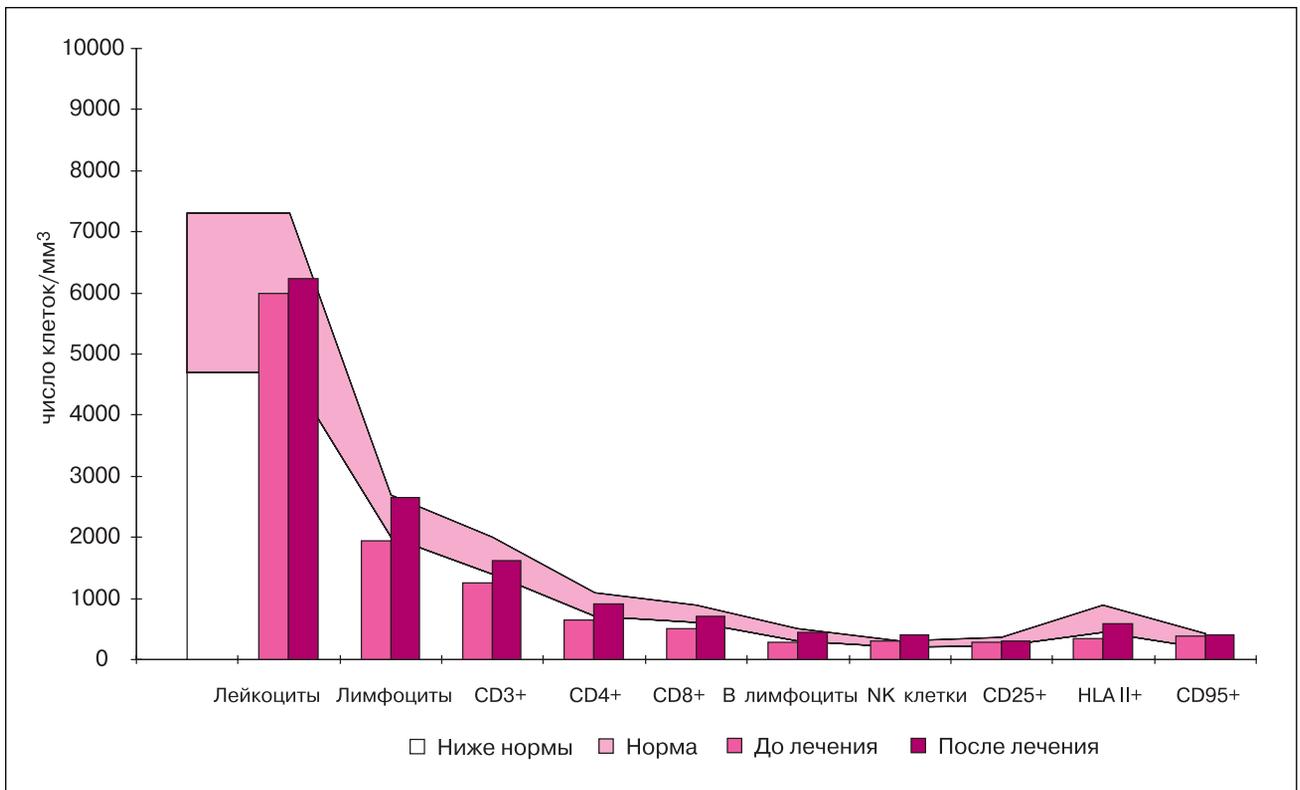
На рис. 3 представлена динамика средних значений абсолютных показателей гемограммы и субпопуляций лимфоцитов у больных затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза до и после иммунокорректирующей терапии. В контрольных иммунограммах наблюдали увеличение общего количества лимфоцитов ( $p < 0,05$ ) и  $CD3^+$  лимфоцитов ( $p < 0,01$ ) по сравнению с исходным уровнем. У всех детей по сравнению с первым исследованием выявлено увеличение содержания  $CD4^+$  лимфоцитов ( $p < 0,05$ ), а также Т киллеров. Абсолютное количество В лимфоцитов, клеток, несущих маркеры HLA II,  $CD25^+$  и  $CD95^+$  лимфоцитов нормализовалось у всех пациентов.

У 90% пациентов I-й группы при повторном исследовании цитокинового статуса выявлена нормализация индуцированной продукции интерферона  $\alpha$  (рис. 2). У 10% больных наблюдали увеличение индуцированной продукции интер-

**Таблица 1.** Продолжительность основных клинических синдромов у детей, получавших комплексную терапию с интерфероном альфа-2 (I-я группа) и базисную терапию (II-я группа)

Синдромы	Продолжительность клинических синдромов, сут		Значение p
	I-я группа	II-я группа	
Интоксикация	$2,2 \pm 0,1$	$4,8 \pm 0,2$	$< 0,01$
Лихорадка	$2,9 \pm 0,3$	$7,9 \pm 0,4$	$< 0,001$
Гепатомегалия	$3,2 \pm 0,2$	$16,2 \pm 2,1$	$< 0,01$
Артралгия	$2,4 \pm 0,1$	$4,6 \pm 0,5$	$< 0,01$
Гастроэнтерит	$3,1 \pm 0,3$	$5,0 \pm 0,4$	$< 0,05$
Экзантема	$2,9 \pm 0,5$	$5,6 \pm 0,9$	$< 0,01$
Узловая эритема	$6,8 \pm 0,3$	$14,4 \pm 0,9$	$< 0,01$
Появление новых элементов узловой эритемы	$2,5 \pm 0,02$	$5,5 \pm 0,3$	$< 0,01$

**Рис. 3.** Влияние терапии интерфероном альфа-2 на показатели клеточного иммунитета (средние значения) у детей с затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза



ферона  $\alpha$ . Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем продукции интерферона  $\alpha$  и содержанием лимфоцитов, а также Т лимфоцитов, Т хелперов, Т киллеров. Также выявлена прямая корреляционная связь между концентрацией интерферона  $\alpha$  в крови и количеством HLA II-клеток. Так как продукция интерферона  $\alpha$  осуществляется в основном активированными моноцитами/макрофагами, можно предположить, что активация клеток сопровождается повышением экспрессии как HLA I, так и HLA II («активированные маркеры»). Это значительно улучшает представление антигена, а усиление цитотоксической активности Т лимфоцитов и NK клеток способствует элиминации патогена (иерсиний). Можно предположить, что введение в организм экзогенного интерферона  $\alpha$  способствовало улучшению представления антигена моноцитами/макрофагами, и, как следствие, происходило увеличение количества антигенспецифических Т клеток, что усиливало иммунный ответ на псевдотуберкулезную инфекцию.

Таким образом, эффективность применения интерферона альфа-2 подтверждается и положительной динамикой иммунологических показателей.

Важным положительным результатом включения интерферона альфа-2 в комплексную терапию затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулеза является существенный противорецидивный эффект. При диспансерном наблюдении за пациентами I-й группы рецидив инфекции отмечен только у одного больного (5%). Во II-й группе повторные рецидивы отмечены у 15% детей. У одного ребенка во II-й группе больных (девочка 12 лет) через 6 мес от начала заболевания установлен дебют системной красной волчанки.

В качестве иллюстрации воздействия комбинированной терапии с включением интерферона альфа-2 на динамику

синдромов псевдотуберкулеза приводим выписку из истории болезни ребенка с диагнозом: «Псевдотуберкулез, экзантемная форма, среднетяжелая форма, затяжное рецидивирующее течение».

*Больной С., 4 года (история болезни № 2584).*

Заболел остро 30 января 2001 г.: температура тела повысилась до 38,0°C, на коже лица, туловища, рук и ног появилась мелкоточечная розовая сыпь на гиперемированном фоне. Жаловался на боли в горле при глотании. Осмотрен врачом, поставлен диагноз «скарлатина». Назначено лечение ампициллином перорально. Через 2 дня самочувствие больного нормализовалось, сыпь угасла. Температура тела нормализовалась через 3 дня. На 16-й день болезни возникло повторное повышение температуры тела до 38,6°C. На 17-й день заболевания появилась экзантема. Больной был госпитализирован в инфекционную клинику СПбГПМА.

При осмотре в клинике состояние средней тяжести. Температура тела 37,9°C, сознание ясное. Жалобы на боли в левом ухе. Отмечена инъекция сосудов склер. На коже туловища, конечностей выявлена полиморфная: пятнисто-папулезная и мелкоточечная сыпь на гиперемированном фоне. На пальцах ног обнаружено крупнопластинчатое шелушение. Слизистые оболочки зева умеренно гиперемированы, гипертрофия небных миндалин первой степени. Язык «сосочковый». Лимфатические узлы не увеличены. При аускультации легких дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные, ясные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень увеличена на +1,5 см. Диурез не нарушен. Стул 1 раз в день, оформленный.

Лабораторные показатели: общий анализ крови — гемоглобин 135 г/л, эритроциты  $4,2 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $10,1 \times 10^9$ /л, сегментоядерные нейтрофилы 46%, лимфоциты 33%, моноциты 13%, эозинофилы 8%, СОЭ 25 мм/ч;

биохимический анализ крови — билирубин общий 9 мкмоль/л, АЛТ 0,25 ммоль/л×ч, АСТ 0,14 ммоль/л×ч, общий белок 64 г/л, альбумины 41,7%, α<sub>1</sub>-глобулины 8,8%, α<sub>2</sub>-глобулины 19,4%, β-глобулины 14,8%, γ-глобулины 15,4%; общий анализ мочи — удельный вес 1 004, лейкоциты 1–2 в поле зрения. При бактериологическом исследовании кала обнаружена *Yersinia pseudotuberculosis*. Иммунологическое исследование проводили в динамике на 18-й и 45-й дни заболевания, субпопуляционный состав лимфоцитов представлен в табл. 2.

В иммунограмме, проведенной до терапии, выявлено снижение абсолютных и относительных количеств CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup> лимфоцитов, снижение абсолютного количества CD4<sup>+</sup>, HLA II-клеток; повышение — CD25<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup> лимфоцитов. Исследуемые цитокины в сыворотке крови не обнаружены, индуцированная продукция интерлейкина 2 была на нижней границе возрастной нормы (10 ед/мин). Лечение начато на 17-й день заболевания: гентамицин внутримышечно 2 мг/кг/сут в течение 7 дней, затем цефотаксим внутримышечно 75 мг/кг/сут в течение 7 дней. Интерферон альфа-2 вводили на 18-, 19-, 20-, 21-, 22-, 24-, 26-, 28-, 31- и 35-й дни заболевания по 150 000 ЕД ректально 2 раза в сут. Отмечена хорошая переносимость препаратов. Самочувствие пациента улучшилось к концу второго дня введения интерферона альфа-2. На 4-й день лечения температура тела соответствовала норме. Синдром экзантемы исчез через 3 дня. Размеры печени нор-

мализовались на 4-е сут. Повторные лабораторные исследования проведены через 7 дней: клинический анализ крови — лейкоциты 6,6×10<sup>9</sup>/л, сегментоядерные нейтрофилы 35%, лимфоциты 52%, моноциты 10%, эозинофилы 3%, СОЭ 12 мм/ч; биохимический анализ крови — билирубин общий 11 мкмоль/л, АЛТ 0,32 ммоль/л×ч, АСТ 0,14 ммоль/л×ч; общий анализ мочи — удельный вес 1014, белок отрицательный, лейкоциты 0–1 в поле зрения.

В иммунограмме (45-й день болезни) выявлена нормализация показателей Т лимфоцитов, Т хелперов, Т киллеров, В лимфоцитов, положительная динамика количества CD25<sup>+</sup> лимфоцитов и HLA II-клеток, сохранялось повышение относительного и абсолютного количества CD95<sup>+</sup> лимфоцитов. Увеличилась концентрация интерферона α (80 пг/мл) и интерферона γ (130 пг/мл) в сыворотке крови. На 40-й день болезни ребенок выписан из стационара. В течение 3 мес пациент находился на диспансерном наблюдении. Рецидивов заболевания не выявлено.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование интерферона альфа-2 в комплексной терапии детей с затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза способствует более быстрому клиническому выздоровлению и нормализации показателей иммунитета, а также уменьшает риск развития рецидивов заболевания.

**Таблица 2.** Иммунограмма больного С., 4 года (история болезни № 2584) до и после терапии интерфероном альфа-2

Показатели клеточного иммунитета	Норма		18-й день болезни		45-й день болезни	
	абс., ×10 <sup>9</sup> /л	%	абс., ×10 <sup>9</sup> /л	%	абс., ×10 <sup>9</sup> /л	%
CD3 <sup>+</sup>	1800–3000	62–69	1066	56	2420	67
CD4 <sup>+</sup>	1000–1800	30–40	1590	31	1373	38
CD8 <sup>+</sup>	800–1500	25–32	438	23	1120	31
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	–	1–1,6	–	1,3	–	1,2
CD16 <sup>+</sup>	200–600	8–15	286	15	578	16
CD20 <sup>+</sup>	700–1300	21–28	381	20	759	21
CD25 <sup>+</sup>	320–480	8–12	495	26	361	10
HLAII <sup>+</sup>	1000–1520	27–38	476	25	867	24
CD95 <sup>+</sup>	261–765	9–15	324	17	831	23

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Иванова В.В. Инфекционные болезни у детей: Учебное пособие // М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2002. — 928 с.
- Тимченко В.Н., Быстрякова Л.В., Косенко И.М. Иерсиниозная инфекция / Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов: под ред. проф. В.Н. Тимченко. — 2-е изд. испр. и доп. — СПб.: СпецЛит, 2006. — С. 325–341.
- Гордеев А.В., Малашенкова В.Г., Седулина О.Ф. и др. Новое в диагностике и лечении псевдотуберкулеза у детей // Сб. «Новые технологии в терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей». — СПб., 2000. — 27 с.
- Лобзин Ю.В., Махнев М.В. Лечение псевдотуберкулеза у военных (научные основы и практические рекомендации) // Воен. мед. журнал. — 2001. — № 1. — С. 57–67.
- Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н., Антоненко Ф.Ф. Псевдотуберкулез. — М.: Медицина, 2001. — 253 с.
- Махнев М.В. Псевдотуберкулез: клинко-патогенетические и морфологические основы реабилитации военнослужащих: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1999. — 34 с.
- Стебунова Т.К. Дифференциальная диагностика и терапия затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулеза у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2003. — 20 с.
- Исакова Л.М., Жаворонков А.А., Антоненко Ф.Ф. Патология псевдотуберкулеза. — Владивосток, 1994. — 191 с.
- Малиновская В.В. Виферон — новый противовирусный и иммуномодулирующий препарат // Лечащий врач. — 1998. — № 1. — С. 34–37.
- Деленян Н.В., Ариненко Р.Ю., Мешкова Е.Н. ВИФЕРОН — новый противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых / Руководство для врачей. — М.: ИНКО-ТНК, 2001. — 52 с.