

## ИЕРСИНИОЗ — ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ ВНЕКИШЕЧНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА ИЛИ ПРИЗНАК РЕАКТИВАЦИИ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ НА ФОНЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ?

Сагынбаева В. Э.<sup>1</sup>, Голованова Е. В.<sup>2</sup>, Лазебник Л. Б.<sup>2</sup>, Бойцов С. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москвы (Москва, Россия)

<sup>2</sup> Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный Медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

## YERSINIOSIS — THE REASON FOR THE DEVELOPMENT OF EXTRAINTESTINAL INFLAMMATORY BOWEL DISEASE, OR SYMPTOM OF REACTIVATION OF OPPORTUNISTIC INFECTIONS AGAINST THE BACKGROUND OF BIOLOGICAL THERAPY?

Sagynbaeva V. E.<sup>1</sup>, Golovanova E. V.<sup>2</sup>, Lazebnik L. B.<sup>2</sup>, Fighters S. A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal state budgetary institution "national medical and surgical Center. N. And. Pirogov" Ministry of health of the Russian Federation in Moscow (Moscow, Russia)

<sup>2</sup> State budget educational institution of higher professional education "Moscow State medical and dental University. A. I. Evdokimov" (Moscow, Russia)

**Для цитирования:** Сагынбаева В. Э., Голованова Е. В., Лазебник Л. Б., Бойцов С. А. Иерсиниоз — причина развития внекишечных воспалительных заболеваний кишечника или признак реактивации оппортунистических инфекций на фоне биологической терапии? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;153(5): 78–85.

**For citation:** Sagynbaeva V. E., Golovanova E. V., Lazebnik L. B., Fighters S. A. Yersiniosis — the reason for the development of extraintestinal inflammatory bowel disease, or symptom of reactivation of opportunistic infections against the background of biological therapy? Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;153(5): 78–85.

**Сагынбаева  
Венера Эсембаевна**  
Sagynbaeva Venera E.  
venera\_32@rambler.ru

**Сагынбаева Венера Эсембаевна** — к.м.н., ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москвы.

**Голованова Елена Владимировна** — д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии

**Лазебник Леонид Борисович** — д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии

**Бойцов Сергей Анатольевич** — д.м.н., член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой поликлинической терапии

### Резюме

У больных язвенным колитом и болезнью Крона длительное назначение биологической терапии в сочетании с ГКС/ЦТ способствует увеличению частоты развития иерсиниозной инфекции, что ухудшает клиническое течение заболевания и увеличивает период обострения. Иерсиниоз при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), часто сопровождается внекишечными проявлениями заболевания (полиартрит, узловая эритема и увеит). Однако остается открытым вопрос: иерсиниоз — это причина развития внекишечного проявления или признак реактивации оппортунистических инфекций на фоне иммуносупрессивной терапии или этиологический фактор воспалительных заболеваний кишечника? Этот вопрос требует дальнейшего исследования. По данным литературы при ВЗК среди внекишечных проявлений преобладают суставные поражения до 42,7% [36]. Хотя иерсиниоз играет ведущую роль в патогенезе артритов, при ВЗК клинико-диагностические исследования на иерсиниозы не проводились. До сих пор не разработаны четкие диагностические и прогностические критерии развития неблагоприятных исходов иерсиниоза, в связи с чем врачи-клиницисты не проводят обследования на наличие иерсиниоза.

**Ключевые слова:** Yersinia enterocolitica, инфликсимаб, адалимумаб, болезнь Крона, иммуносупрессивная терапия, мезенхимальные стромальные клетки костного мозга, язвенный колит

### Summary

In patients with ulcerative colitis and Crohn's disease long-term appointment of biological therapy in combination with GCS/CT increases the frequency of development of yersiniosis infection, which worsens the clinical course of the disease and increases the period of exacerbation. Yersiniosis in inflammatory bowel diseases (IBD), often accompanied by extra-intestinal manifestations of the disease (polyarthrit, erythema nodosa and uveitis). However, the question remains: is yersiniosis a cause of the development of an extra-intestinal manifestation or a sign of reactivation of opportunistic infections against the background of immunosuppressive therapy or an etiological factor of inflammatory bowel diseases? This issue requires further research. According to the literature with inflammatory bowel diseases among the extraintestinal manifestations predominate articular lesions to 42.7% [36]. Although yersiniosis plays a leading role in the pathogenesis of arthritis, clinical and diagnostic studies on yersiniosis were not carried out in IBD. Until now, there are no clear diagnostic and prognostic criteria for the development of adverse outcomes of yersiniosis, in connection with which clinicians do not conduct examinations for the presence of yersiniosis.

**Key words:** Yersinia enterocolitica, infliximab, adalimumab, Crohn's disease, immunosuppressive therapy, mesenchymal stromal bone marrow cells, ulcerative colitis

Возбудитель кишечной формы иерсиниоза *Yersinia enterocolitica* был открыт Д. Шляйфетейном и М. Колеманом в 1939 г. Бактерия была названа в честь швейцарского бактериолога А. Йерсена, открывшего в 1884 г. возбудителя чумы. Первые заболевания у людей, вызванные *Y. enterocolitica*, были зарегистрированы в 1962–1963 гг. во Франции, Бельгии, а также Швеции и других скандинавских странах. *Yersinia enterocolitica* – грамотрицательная палочка (или коккобактерия) длиной 1–3 мкм и шириной 0,5–0,8 мкм без спор и капсул. *Возбудитель иерсиниоза довольно активно размножается и длительно сохраняется при низких температурах (в том числе, от 0°С до +4°С). В условиях бытового холодильника Yersinia enterocolitica сохраняется долго, поэтому иерсиниоз еще называют «Болезнь холодильника».* Достаточно долго иерсинии выживают на различных продуктах питания и даже могут на них размножаться (например, на овощах, особенно приготовленных в виде салатов). *Y. enterocolitica размножается на поверхности сыра при температуре 4–20°С, в свинине – от 0°С до 25°С. В пастеризованном молоке Yersinia enterocolitica сохраняет жизнеспособность при 10°С более 120 дней, при 20–22°С – 30–60 дней; в мороженом – 1,5–8 месяцев [1], в сливочном масле – до 145 суток, в твороге – до 7 дней, кондитерских изделиях – от 16 до 24 суток.* Патогенные иерсинии, прикрепляясь к поверхности мяса и образуя биопленку, колонизируют продукты и размножаются в мясных волокнах [2]. В мясных продуктах (свинина) при низких температурных условиях технологического процесса (забой свиней, переработка, упаковка, хранение) *Y. Enterocolitica* способны к длительному существованию и накоплению [3]. Иерсинии чувствительны к высокой температуре: при 100°С они погибают в течение нескольких секунд, однако при температуре 50–60°С способны выживать до 20–30 минут. Иерсинии переносят большие (до 10%) концентрации раствора хлорида натрия, особенно при низких температурах хранения. Во влажной среде и при невысокой температуре (14–18°С) *Y. Enterocolitica* выживает длительно. Высокая кислотность среды (при уровнях pH 3,6–4,0) также губительна для иерсиний. В дезинфицирующих растворах в стандартных разведениях бактерии погибают в течение 5–10 минут.

Диагноз иерсиниоза выставляют на основании клинической картины и по результатам бактериологического (выделение культуры *Y. enterocolitica*), серологического (нарастание титра антител в парных сыворотках РНГА 1:160–1:320), иммунологического (выявление антител классов А, М и G) и молекулярно-генетического (выявление ДНК бактерий) анализов. Наиболее информативным может быть выявление антител (IgM, IgG, IgA) к антигенам вирулентности иерсиний, например, в ИФА или методом иммуноблоттинга [4].

У человека патологический процесс при заражении иерсиниями развивается в двух направлениях: (1) развитие местных воспалительных изменений в кишечнике; (2) воздействие иерсиний на органы и ткани при диссеминации в них возбудителя лимфогенным и гематогенным путем [5]. Диссеминация *Y. enterocolitica* через лимфатические сосуды

приводит к развитию абсцессов в мезентеральных лимфатических узлах [6]. Преодолев желудочный барьер, возбудитель проникает в слизистую оболочку тонкой кишки преимущественно в области илеоцекального угла и червеобразного отростка [7], и происходит размножение иерсиний. Проникая через эпителиальный покров и ретикулоэндотелиальную ткань, *Y. enterocolitica* достигает регионарных лимфатических узлов, которые увеличиваются в размере за счет гиперплазии лимфоидной ткани и образования в них очагов некроза и микроабсцессов [8].

По клиническому течению (классификация В. И. Покровского, 1986) различают 4 варианта иерсиниоза: гастроинтестинальная, абдоминальная, генерализованная и вторично очаговая форма.

Гастроинтестинальная форма у взрослых является преобладающей и составляет 53–75% всех случаев. Клинически у большинства больных она проявляется двумя основными синдромами: интоксикацией и поражением желудочно-кишечного тракта. В этой ситуации больным нередко ставится диагноз пищевой токсикоинфекции или дизентерии. Начало болезни обычно острое, сопровождается появлением болей в животе, тошноты, рвоты, жидкого стула. Возникают признаки интоксикации: озноб, повышение температуры тела, головная боль, головокружение, ломота в мышцах и костях, слабость, потливость, склонность к обморокам. Сочетание этих признаков с катаральными и дизурическими явлениями, артралгиями, сыпью на коже, увеличением печени дают основание заподозрить гастроинтестинальную форму иерсиниоза, которая в 82% случаев проявляется как гастроэнтерит и значительно реже как энтероколит или гастроэнтероколит [9,10,11].

Абдоминальная форма иерсиниоза встречается у 3,5–10% больных, чаще у детей [10]. Острый аппендицит может протекать в катаральной, флегмонозной, гангренозной форме и характеризуется синдромом острого живота, который сопровождается повышением температуры тела до 38–39°, лейкоцитозом [5]. Мезентеральный лимфаденит проявляется умеренной, но длительно сохраняющейся болью в правой подвздошной области на фоне лихорадки и диареи. Для терминального илеита при иерсиниозе характерны повышение температуры тела, ноющая постоянная боль в правой подвздошной области, проявления энтероколита, при этом возникает необходимость дифференцировать это состояние от болезни Крона, опухоли слепой кишки, туберкулеза кишечника [5].

В основе развития генерализованной формы иерсиниоза лежат две основные причины: высокая вирулентность *Y. enterocolitica* (преимущественно 0:9) и снижение неспецифической резистентности и специфического иммунитета. Генерализованная форма иерсиниоза проявляется в виде смешанного и септического вариантов [5]. Смешанный вариант течения иерсиниоза регистрируется в 15–20% случаев и сопровождается полисиндромностью клинических проявлений как общего (интоксикация, экзантема, лихорадка, вегетативные расстройства и т. д.), так и органного характера (поражение печени, оболочек мозга, сердца и мочевыводящих

путей). Заболевание склонно к обострениям и рецидивам [12]. Септический вариант встречается редко, развивается у лиц с фоновыми заболеваниями и врожденным иммунодефицитным состоянием. Летальность при септическом варианте, несмотря на применение антибиотиков, достигает 30–60% [5, 13,14].

Вторично очаговая форма далеко не всегда является самостоятельной, а может развиваться после любой из описанных выше форм. К проявлениям вторично очаговой формы иерсиниоза относят артрит, узловатую эритему, синдром Рейтера, энтерит (затяжной и хронический), шейный лимфаденит, офтальмит, конъюнктивит и остеит [5]. Наличие у штаммов *Y. enterocolitica* O:8 способности к высокой экспрессии белка YadA (адгезина), связывающегося с коллагеном, играет ведущую роль в патогенезе артритов, обусловленных данным сероваром [15].

Реактивный артрит является самым распространенным проявлением вторично очаговой формы иерсиниоза, но может быть и одним из симптомов генерализованной формы болезни [5, 16,17]. Большинство исследователей иерсиниозный артрит описывают как асимметричное поражение суставов нижних конечностей с последовательным вовлечением суставов с интервалом в несколько дней (иногда недель) [5, 17]. Однако о других возможных клинических проявлениях реактивного артрита при иерсиниозе (энтезопатиях, тазовом и осевом синдромах с сакроилеитом и внесуставными проявлениями) [18,19,20] сведения фрагментарны и неоднозначны, а механизмы развития не описаны. В последние годы изменилось традиционное представление о реактивном артрите как о стерильном синовите на иммуноопосредованный синовит с возможным наличием внутри сустава жизнеспособных, но не культивируемых бактерий или иммуногенетических антигенов, синтезируемых метаболически активными формами бактерий, которые могут иметь различную локализацию в организме больного [21,22,23,24]. Тем не менее, опубликованные данные, которые помогли бы понять механизмы развития артритов в разные периоды иерсиниоза, по нашему мнению, крайне скудные [25].

Н. Д. Ющук с соавт. [30] считают, что в большинстве случаев течение иерсиниозных артритов благоприятное и спустя несколько недель, реже 3–4 месяца, наступает выздоровление, а при рентгенографии изменения, как правило, не выявляются. Л. И. Инина с соавт. [16] описывают длительное (до двух лет и более) течение иерсиниозных артритов или резидуальной артралгии. Однако у Ahvonen P. et al. (1969), Tertti R. (1984), Dworkin M.S et. al. (2001), Gaston J.S. [18] мнения об исходах артритов не столь однозначные. В редких случаях вторично очаговая форма иерсиниоза проявляется синдромом Рейтера, относящегося к группе спондилоартропатий, серонегативных по ревматоидному фактору. Мнения о течении и исходах синдрома Рейтера при иерсиниозе расходятся [5,24].

Узловатая эритема может быть как единственным клиническим проявлением иерсиниоза, так и одним из симптомов генерализованной формы.

В 2–15% случаев она сочетается с поражением суставов [26]. Типичные гистологические изменения характеризуются преимущественно септальным панникулитом с проникновением воспалительных клеток в жировые дольки и образованием инфильтратов в виде озер. Клетки представлены в основном лимфоцитами, нейтрофилами и/или эозинофилами. Часто обнаруживаются периваскулярные инфильтраты, однако истинный васкулит не выявляется. Возможно хроническое течение, при котором развиваются микрогранулемы в соединительнотканых перегородках. Клинически узловатая эритема проявляется более или менее глубоко расположенным уплотнением, чаще на голенях, иногда выступающим над поверхностью кожи. Сопровождается повышением температуры, появлением эритемы, редко – язвы, напряжением и болезненностью кожи. Встречаются также уплотнения и узлы без признаков воспаления. Довольно часто вторично очаговая форма иерсиниоза протекает с явлениями увеита [27]. Мы не встретили в доступной литературе ни детального анализа патогенеза, ни особенностей формирования клиники хронического течения иерсиниоза. Описания исходов иерсиниоза малочисленны и не отличаются разнообразием [5, 23]. Причисление к вторично очаговым формам иерсиниоза слишком не похоже по патогенезу заболеваний (с преобладанием инфекционно-воспалительного или аутоиммунного компонента) нельзя считать верным и требует дополнительных комплексных исследований.

Основными задачами лечения больных иерсиниозной инфекцией являются этиотропная (антибиотики, иерсиниозный бактериофаг), патогенетическая (НПВП) и биологическая терапии. Включение ронколейкина (рекомбинантного ИЛ-2 человека) в терапию рецидивирующих форм иерсиниозной инфекции способствует более быстрому купированию симптомов болезни, нормализации иммунных нарушений, предотвращению развития рецидивов [28,29]. Наиболее сложной задачей является лечение больных с вторично очаговой формой болезни. Подбор схемы должен осуществляться строго индивидуально для каждого пациента, а лечение согласовываться с необходимыми узкими специалистами (ревматологом, гастроэнтерологом, эндокринологом, психоневрологом и др.) [5].

Особую тревогу клиницистов вызывают неблагоприятные последствия иерсиниозной инфекции, в частности, хронизация и формирование иммунопатологических синдромов с исходом в системный аутоиммунный процесс [30,31,32]. В литературе имеется недостаточное количество сведений об иерсиниозе при воспалительных заболеваниях кишечника на фоне иммуносупрессивной терапии.

При подозрении на острую кишечную инфекцию (ОКИ) больные чаще всего направляются врачами-клиницистами только на обследования на сальмонеллезы, шигеллезы, эшерихиозы, при этом исследования на иерсиниозы не проводятся. Во многом это объясняется отсутствием адекватных методов диагностики этих инфекций, а также недостаточной информированностью врачей-клиницистов [33]. В связи с полиморфизмом клинических проявлений больные иерсиниозом часто

лечатся не у инфекционистов, а у врачей других специальностей (гастроэнтерологов, ревматологов, эндокринологов и др.), каждый из которых ставит свой диагноз, поэтому назначается неадекватное лечение, в частности, не проводится этиотропная терапия [34,35].

По данным отечественной литературы [36] у 29,8% больных на фоне развернутой клинической картины воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) выявлены внекишечные проявления заболевания, среди которых преобладают суставные

поражения (42,8%). Остаются малоизученными иммунологические процессы, влияющие на разнообразие исходов иерсиниоза при воспалительных заболеваниях кишечника.

**Цель исследования:** изучить титр антител к *Yersinia enterocolitica* на фоне биологической терапии в сочетании с иммуносупрессивными препаратами при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) для выявления частоты внекишечных проявлений (полиартриты) и риска инфекционных осложнений.

## Материалы и методы

Обследовано 38 больных ВЗК, из них 22 – больные язвенным колитом (ЯК) и 16 – болезнью Крона (БК). Возраст больных составлял 17–67 лет, средний возраст – 37,4±3,0 года (M±σ). Больные в зависимости от проводимой терапии разделены на группы: 1-я группа – пациенты, получавшие адалимумаб+системные кортикостероиды (ГКС) или цитостатики (АДА+ГКС/ЦТ) (10 чел), 2-я группа – пациенты, получавшие инфликсимаб+системные кортикостероиды (ГКС) или цитостатики (ИНФЛ+ГКС/ЦТ) (16 чел), 3-я группа – пациенты, получавшие МСК+ глюкокортикостероиды или цитостатики

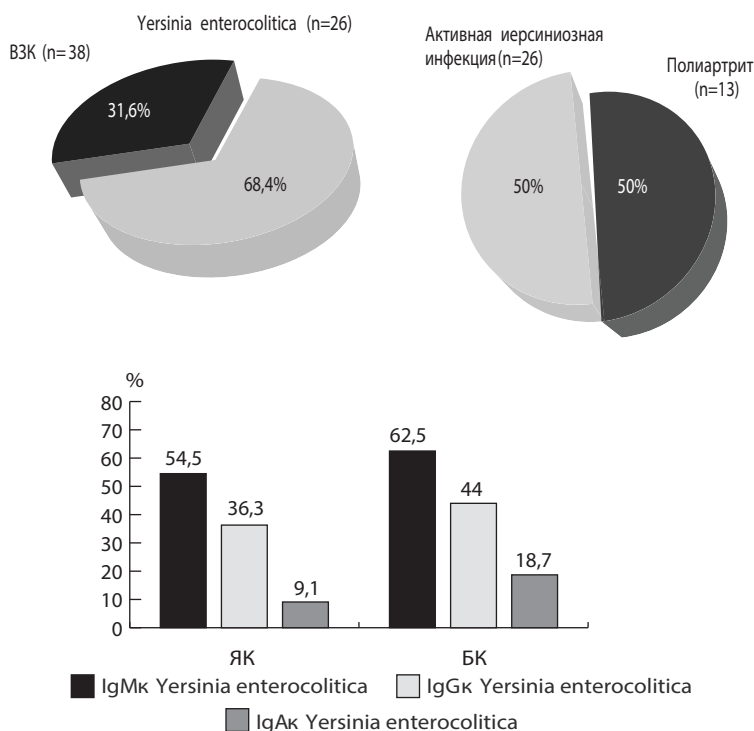
(МСК+ГКС/ЦТ) (12 чел). Диагноз верифицирован данными клинических, лабораторных, иммунологических, гистологических и инструментальных методов исследования. Титр антител IgM, IgG и IgA к *Yersinia enterocolitica* исследовался в сыворотке крови больных через 2 и 6 месяцев после введения ИНФЛ и АДА иммуноферментным методом с применением тест-систем «Mikrogen» (Германия). Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы «STATISTICA 6.0», достоверность полученных величин определяли при помощи t-критерия Стьюдента.

## Результаты

При анализе полученных результатов было установлено, что в период обострения ВЗК среди 38 больных у 26 (68,4%) выявлена *Yersinia enterocolitica*. Из 26 больных ВЗК с активной иерсиниозной инфекцией у 13 (50%) выявлен полиартрит.

Результаты данного исследования также показали, что среди больных БК, получавших длительную

комбинированную иммуносупрессивную терапию, антитела IgM к *Yersinia enterocolitica* выявлены у 10 (62,5%), IgG к *Yersinia enterocolitica* – у 7 (44%), IgA к *Yersinia enterocolitica* – у 3 (18,7%). Из 22 больных ЯК антитела IgM к *Yersinia enterocolitica* выявлены у 12 (54,5%), IgG к *Yersinia enterocolitica* – у 8 (36,3%), IgA к *Yersinia enterocolitica* – лишь у 2 (9,1%) (рис. 2).

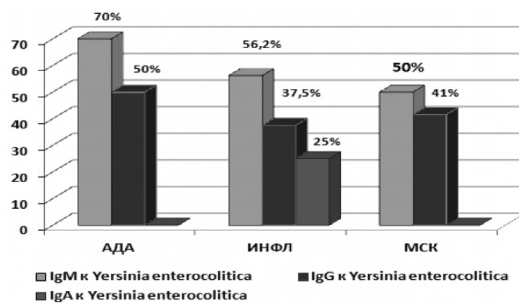


**Рисунок 1.** Частота выявления *Yersinia enterocolitica* среди больных ВЗК в стадии обострения (n=38) и частота выявления полиартрита при активной иерсиниозной инфекции (n=26).

**Рисунок 2.** Частота выявления *Yersinia enterocolitica* среди больных ЯК и БК, получавших биологическую терапию (n=38).

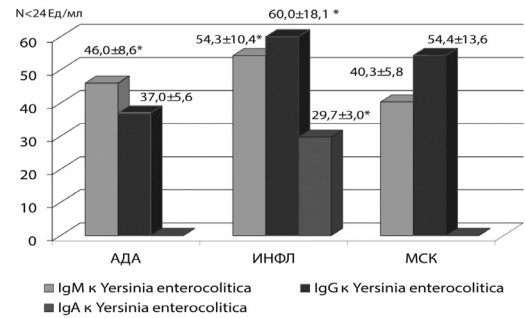
**Рисунок 3.**

Частота встречаемости иерсиниоза у больных ЯБ и БК в стадии обострения в зависимости от биологической терапии (n=38).



**Рисунок 4.**

Титр антител IgM, IgG и IgA к *Yersinia enterocolitica* у больных ВЗК в стадии обострения в зависимости от проводимой биологической терапии.



**Таблица 1**

Титр антител IgM, IgG и IgA к *Yersinia enterocolitica* и клинко-эндоскопическая активность болезни Крона при активной и неактивной иерсиниозной инфекции (n=16)

Показатели	Активная иерсиниозная инфекция (n=11)	Неактивная иерсиниозная инфекция (n=5)	p
IgM к <i>Yersinia enterocolitica</i>	54,5±10,4*	16,0±1,4	p<0,01
IgG к <i>Yersinia enterocolitica</i>	56,0±8,7**	10,4±1,1	p<0,001
IgA к <i>Yersinia enterocolitica</i>	28,5±1,8**	5,8±1,5	p<0,001
Индекс Беста (баллы)	392,5±19,2*	282,0±22,0	p<0,01
Частота стула (в/сут)	5,5±0,8*	3,2±0,4	p<0,05
Лихорадка (°C)	4 (36,3%)	-	
Полиартрит	8 (73%)	2 (40%)	

**Таблица 2**

Титр антител IgM, IgG и IgA к *Yersinia enterocolitica* и клинко-эндоскопическая активность язвенного колита при активной и неактивной иерсиниозной инфекции (n=22)

Показатели	Активная иерсиниозная инфекция (n=15)	Неактивная иерсиниозная инфекция (n=7)	p
IgM к <i>Yersinia enterocolitica</i>	41,0±3,2*	14,2±2,3	p<0,001
IgG к <i>Yersinia enterocolitica</i>	53,1±12,4*	15,0±2,9	p<0,1
IgA к <i>Yersinia enterocolitica</i>	32,4±6,1*	11,1±1,8	p<0,01
Индекс Рахмилевича (баллы)	8,6±0,5	6,8±1,1	p=1,500
Индекс Мейо (баллы)	7,4±0,3	6,0±0,8	p=1,647
Частота стула (в/сут)	5,2±0,8	3,5±0,6	p=1,700
Лихорадка (°C)	4 (26,6%)	-	
Полиартрит (n,%)	5 (33,3%)	1 (14,2%)	

**Таблица 3**

Титр антител к *Yersinia enterocolitica* и клинко-эндоскопическая активность у больных ВЗК через 2 и 6 мес. после введения адальimumаба (АДА) (n=10)

Показатели	Активная иерсиниозная инфекция (n=7)		Неактивная иерсиниозная инфекция (n=3)	
	через 2 мес.	через 6 мес.	через 2 мес.	через 6 мес.
IgM к <i>Yersinia enterocolitica</i>	46,0±8,6	40,6±5,8	14,5±1,5	12,8±5,7
IgG к <i>Yersinia enterocolitica</i>	34,3±5,1	38,0±7,2	12,0±1,5	8,1±0,9
IgA к <i>Yersinia enterocolitica</i>	-	-	-	-
Индекс Беста (баллы)	326,7±21,5	254,3±38,4	315,3±20,5	176,6±20,4*
Частота стула (в/сут.)	4,7±0,5	3,0±0,4*	4,0±0,5	1,5±0,5*
Полиартрит (n,%)	4 (57,1%)	4 (57,1%)	-	-

**Примечание:**

\*p<0,02

**Таблица 4**

Титр антител к *Yersinia enterocolitica* и клинко-эндоскопическая активность у больных ВЗК через 2 и 6 мес. после введения инфликсимаба (n=16)

Показатели	Активная иерсиниозная инфекция (n=9)		Неактивная иерсиниозная инфекция (n=7)	
	через 2 мес.	через 6 мес.	через 2 мес.	через 6 мес.
IgM к <i>Yersinia enterocolitica</i>	54,3±10,4	60,0±18,0	17,0±1,8	16,1±4,5
IgG к <i>Yersinia enterocolitica</i>	57,0±12,1	46,7±9,3	20,8±3,0	16,2±3,4
IgA к <i>Yersinia enterocolitica</i>	29,7±3,0	16,3±1,5*	11,2±1,5	9,7±2,1
Индекс Беста (баллы)	376,3±36,7	308,6±85,6	387,0±81,9	226,6±64,3
Индекс Рахмилевича (баллы)	7,8±0,9	7,0±1,5	7,7±1,6	4,0±0,8
Индекс Мейо (баллы)	7,0±0,7	6,2±1,2	6,7±1,3	4,0±0,8
Частота стула (в/сут.)	5,1±0,7	3,6±0,8	4,0±1,0	2,2±0,4
Полиартрит (n,%)	7 (77,7%)	7 (77,7%)	2 (28,5%)	2 (28,5%)

**Примечание:**

\*p<0,01

Показатели	Активная иерсиниозная инфекция (n=6)		Неактивная иерсиниозная инфекция (n=6)	
	До МСК	После МСК	через 2 мес.	через 6 мес.
IgM к <i>Yersinia enterocolitica</i>	40,3±5,8	38,8±7,8	12,1±2,4	12,7±2,1
IgG к <i>Yersinia enterocolitica</i>	54,4±13,6	51,6±22,0	33,3±4,4	10,0±2,0
IgAк <i>Yersinia enterocolitica</i>	-	-	-	-
Индекс Рахмилевича (баллы)	8,4±1,2	4,0±0,7*	7,0±1,3	3,0±0,4*
Индекс Мейо (баллы)	7,4±0,8	3,1±0,3**	6,0±1,0	2,5±0,2*
Частота стула (в/сут)	5,6±1,4	2,3±0,4*	3,7±0,8	1,5±0,2*

Таблица 5

Титр антител к *Yersinia enterocolitica* и клиническая активность у больных ВЗК до и после трансплантации мезенхимальных стромальных клеток (МСК)

## Примечание:

\* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$

В период обострения ВЗК наиболее часто антитела IgM к *Yersinia enterocolitica* выявлялись в группе больных, получавших терапию АДА (до 70%), по сравнению с больными, получавшими ИНФЛ и МСК (56,2 и 50% соответственно). В группе больных, получавших АДА и МСК, антитела IgA к *Yersinia enterocolitica* не выявлены (рис 3).

Как видно из диаграммы 3, в группе больных, получавших АДА+ГКС/ЦТ, повышение титра антител IgM к *Yersinia enterocolitica* через 6 мес. после введения АДА выявлено у 7 из 10 больных ВЗК (70%); IgG к *Yersinia enterocolitica* обнаружены у 5 больных (50%), однако антитела IgA к *Yersinia enterocolitica* не обнаружены. В группе пациентов, получавших ИНФЛ+ГКС/ЦТ, через 6 мес. после введения ИНФЛ антитела IgM к *Yersinia enterocolitica* выявлены у 9 из 16 больных ВЗК (56,2%), IgG к *Yersinia enterocolitica* – у 6 (37,5%), а IgA к *Yersinia enterocolitica* – у 4 (25%). В группе больных, получавших МСК+ГКС/ЦТ, после трансплантации МСК антитела IgM к *Yersinia enterocolitica* выявлены у 6 из 12 больных ВЗК (50%), IgG к *Yersinia enterocolitica* – у 5 (41,6%), однако антитела IgA к *Yersinia enterocolitica* не обнаружены.

Как видно из рис 4 в период обострения заболевания наиболее высокий титр антител IgM, IgG и IgA к *Yersinia enterocolitica* отмечался в группе больных, получавших терапию ИНФЛ (54,3±10,4, 60,0±18,1 и 29,7±3,0 Ед/мл соответственно) по сравнению с больными, получавшими АДА и МСК (46,0±8,6 и 37,0±5,6 Ед/мл; 40,3±5,8 и 54,4±13,6 Ед/мл соответственно). В группе больных, получавших АДА и МСК, антитела IgA к *Yersinia enterocolitica* не выявлены.

Также нами проводился анализ сравнительной клинико-эндоскопической активности при активной и неактивной иерсиниозной инфекции у больных болезнью Крона и язвенным колитом в стадии обострения (табл. 1 и 2).

Как видно из табл. 1 у больных БК при активной иерсиниозной инфекции клиническая активность Беста и учащение стула достоверно выше ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ ) по сравнению с больными с неактивной иерсиниозной инфекцией. Среди 11 больных БКу 8 (73%) человек выявлен полиартрит, у 4 (36,3%) отмечалось повышение температуры тела до 37,5–38°C. При неактивной иерсиниозной инфекции среди 5 больных БКу лишь у двоих (40%) выявлен полиартрит, при этом в данной группе пациентов повышение температуры тела не наблюдалось.

Как видно из табл 2 у больных ЯК при активной иерсиниозной инфекции клинико-эндоскопическая активность и частота стула были значительно выше ( $p = 1,647$  и  $p = 1,700$ ) по сравнению с больными

с неактивной иерсиниозной инфекцией. Среди 15 больных ЯКс активной иерсиниозной инфекцией у 5 (33,3%) выявлен полиартрит, у 4 (26,6%) отмечалось повышение температуры тела до 37,3–38°C. При неактивной иерсиниозной инфекции среди 7 больных лишь у одного (14,2%) выявлен полиартрит, при этом в данной группе пациентов повышение температуры тела не наблюдалось.

Также нами проводился анализ сравнительной клинико-эндоскопической эффективности при активной и неактивной иерсиниозной инфекции у больных ВЗК через 2 и 6 мес. после проведения биологической терапии (табл. 3,4,5).

Как следует из табл. 3 в группе больных, получавших АДА, у больных с активной иерсиниозной инфекцией отмечалось медленное снижение индекса Беста ( $p = 1,645$ ) и урежение стула ( $p < 0,02$ ), у 4 больных (57,1%) выявлен полиартрит. При неактивной иерсиниозной инфекции через 6 мес. после введения АДА отмечалось достоверное снижение индекса Беста и урежение стула ( $p < 0,02$ ), при этом в данной группе полиартрит не выявлен. В группе больных, получавших АДА+ГКС/ЦТ, антитела IgA к *Yersinia enterocolitica* не обнаружены. У больных с активной иерсиниозной инфекцией через 6 мес. после введения АДА отмечалось снижение титра антител IgM к *Yersinia enterocolitica* с 46,0±8,6 до 40,6±5,8 Ед/мл (при норме <24 Ед/мл), однако оно было статистически недостоверным ( $p = 0,524$ ), а титр антител IgG к *Yersinia enterocolitica* напротив повышался с 34,3±5,1 до 38,1±7,2 Ед/мл (норма <24 Ед/мл), ( $p = 0,882$ ).

Как видно из табл. 4 в группе больных, получавших ИНФЛ, у больных с активной иерсиниозной инфекцией после лечения практически не менялась клиническая и эндоскопическая активность ( $p = 0,727$ ;  $p = 0,470$  и  $p = 0,625$ ) и частота стула ( $p = 1,415$ ), при этом полиартрит выявлен у 7 (77,7%) больных. При неактивной иерсиниозной инфекции после введения ИНФЛ через 6 мес. отмечалось значительное снижение клинической и эндоскопической активности ( $p = 1,539$ ;  $p < 0,1$  и  $p = 1,776$ ), и урежение стула ( $p = 1,682$ ), однако оно было статистически недостоверным, при этом среди больных неактивной иерсиниозной инфекцией полиартрит выявлен лишь у двоих (28,5%). У больных с активной иерсиниозной инфекцией через 6 мес. после введения ИНФЛ отмечалось увеличение титра антител класса IgM к *Yersinia enterocolitica* с 54,3±10,4 до 60,0±18,0 Ед/мл (норма <24 Ед/мл), однако оно было статистически недостоверным ( $p = 0,367$ ). Отмечалось снижение титра антител IgG к *Yersinia enterocolitica* с 57,0±12,0 до 46,7±9,3 Ед/мл

( $p=0,684$ ) и достоверное снижение титра антител IgA к *Yersinia enterocolitica* с  $29,7 \pm 3,0$  до  $16,3 \pm 1,5$  Ед/мл (норма  $<24$  Ед/мл), ( $p<0,001$ ).

Как следует из табл. 5 в группе больных с активной иерсинозной инфекцией после трансплантации

МСК, несмотря на повышение титра антител *Yersinia enterocolitica*, клиническая и эндоскопическая активность достоверно снизилась ( $p<0,05$  и  $p<0,01$ ) и уредился стул ( $p<0,05$ ), а воспаление суставов (полиартрит) в данной группе не выявлено.

## Выводы

1. У 68,4% больных ВЗК в стадии обострения, получавших биологическую терапию в сочетании с иммуносупрессивными препаратами, выявлена *Yersinia enterocolitica*. У 50% больных язвенным колитом и болезнью Крона при активной иерсинозной инфекции выявлен полиартрит. Трансплантация МСК, несмотря на повышение титра антител к *Yersinia enterocolitica*, достоверно снижала клиническую и эндоскопическую активности ВЗК.
2. У больных ВЗК с активной иерсинозной инфекцией клинико-эндоскопическая активность

была значительно выше, чем у больных с неактивной иерсинозной инфекцией. У больных с активной иерсинозной инфекцией отмечалось медленное снижение клинико-эндоскопической активности ВЗК после биологической терапии. Длительное назначение биологической терапии в сочетании с ГКС/ЦТ, возможно, способствуют реактивации иерсинозной инфекции, а иерсиноз является одной из причин развития внекишечных проявлений (полиартрит, узловая эритема и увеит) воспалительных заболеваний кишечника.

## Заключение

Таким образом, длительное применение биологической терапии в сочетании с ГКС/ЦТ подавляет иммунную систему, способствуя реактивации *Yersinia enterocolitica* и увеличивает риск инфекционных осложнений. У 50% больных с активной иерсинозной инфекцией выявлен полиартрит. У больных язвенным колитом и болезнью Крона длительное назначение биологической терапии в сочетании с ГКС/ЦТ способствует увеличению частоты развития иерсинозной инфекции, что ухудшает клиническое

течение заболевания и увеличивает период обострения. Иерсиноз при воспалительных заболеваниях кишечника часто сопровождается развитием внекишечных проявлений заболевания. Однако остается открытым вопрос: иерсиноз – это причина развития внекишечного проявления, признак реактивации оппортунистических инфекций на фоне иммуносупрессивной терапии или этиологический фактор воспалительных заболеваний кишечника? Этот вопрос требует дальнейшего исследования.

## Литература | Reference

1. Bockemuhl J., Wong J. *Yersinia*. In Murry P. R., Baron E. J., Jorgansen J. H., Pfaller M. A., Tenover F. C., Tenover F. C., editors. Manual of clinical microbiology. 8<sup>th</sup> ed. Washington (DC): ASM Press; 2003. p. 672–83.
2. Дробященко, М. А. Колонизация и размножение *Yersinia enterocolitica* O9 в пищевых продуктах, изготовленных в современных технологических условиях / М. А. Дробященко, В. И. Пушкарева, Д. С. Юрьев, В. Ю. Поляков // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2010. – № 4 (53). – С. 51–56.
3. Bhaduri, Saumya. Prevalence of pathogenic *Yersinia enterocolitica* strains in pigs in the United States / Saumya Bhaduri // Appl. Environ. Microbiol. – 2005. – № 11 – P. 7117–7121.
4. Смирнов И. В. Возбудитель иерсиноза и близкие к нему микроорганизмы // Клини. Микробиолантимикробиол. 2004. Том 6, № 1. С. 10–21.
5. Иерсинозы / Н. Д. Ющук, Г. Я. Ценева, Г. Н. Кареткина, Л. Е. Бродов. – М.: Медицина, 2003. – 208 с.
6. Autenrieth L.B., Firsching R. Penetration of M cells and destruction of Peyer's patches by *Yersinia enterocolitica*: an ultrastructural and histological study // J. Med. Microbiol. – 1996. – Vol. 44, № 4. – P. 285–294.
7. Цинзерлинг А. В., Цинзерлинг В. А. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза: Рук-во. – СПб: Сотис, 2002. – 346 с.
8. Currie B. *Yersinia enterocolitica* // Pediatr. Rev. – 1998. – Vol. 19, № 7. – P. 250–251.
9. Бродов Л. Е., Ющук Н. Д., Кареткина Г. Н. и др. Трудности дифференциальной диагностики между рядом инфекционных заболеваний и пищевыми токсикоинфекциями // Клини. медицина. – 1989. – № 7. – С. 131–135
10. Кареткина Г. Н., Ющук Н. Д., Бродов Л. Е. и др. Клиника и диагностика гастроинтестинальной и абдоминальной формы иерсиноза // Клини. медицина. – 1986. – № 8. С. 136–139.
11. Ющук Н. Д., Кузнецов В. Ф., Кареткина Г. Н. и др. Иерсиноз: Метод, рекомендации. – М.: МЗ РФ, ВНУМЦ, 1995. – 20 с.
12. Кареткина Г. Н., Ющук Н. Д., Бродов Л. Е. и др. Диагностика и лечение генерализованной формы иерсиноза // Клини. медицина. – 1987. – № 8. – С. 102–105.
13. Boelaert J. R., van Landuyt H. W., Valcke Y. J. et al. The role of iron overload in *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* bacteremia in hemodialysis patients // J. Infect. Dis. – 1987. – Vol. 156, № 2. – P. 384–387.
14. Cauchie P., Vincken W., Peeters O., Charels K. Hemochromatosis and *Yersinia enterocolitica* septicemia // Dig. Dis. Sci. – 1987. – Vol. 32, № 12. – P. 1438.
15. Roggencamp A., Ruckdeschel K., Leitritz L. et al. Deletion of amino acids 29 to 81 in adhesion protein YadA of *Yersinia enterocolitica* serotype O:8 results in selective abrogation of adherence to neutrophils // Infect. Immun. – 1996. – Vol. 64. – P. 2506–2514.

16. *Инина Л. И., Иванова М. М., Акимова Р. Т. и др.* Клинико-иммунологическая характеристика осложненного и неосложненного иерсиниоза // Вестник АМН СССР. – 1989. – № 6. – С. 60–65.
17. *Попова О. В.* Особенности иммунного ответа при различных формах иерсиниоза: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – М., 2006. – 26 с.
18. *Gaston J.S., Lillcrap M.S.* Arthritis associated with enteric infection // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2003. – Vol. 17. – P. 219–239.
19. *Kvien T.K., Glenmas A., Melby K. et al.* Reactive arthritis: incidence, triggering agents and clinical presentation // J. Rheumatol. – 1994. – Vol. 21. – P. 115–122.
20. *Spieper J., Braun J.* Reactive arthritis // Curr. Opin. Rheumatol. – 1999. – № 11. – 238–243.
21. *Colmegna L., Cuchacovich R., Espinoza L. R.* HLA-B27-associated reactive arthritis: Pathogenetic and clinical considerations // Clin. Microbiol. Rev. – 2004. – Vol. 17, № 2. – P. 348–369.
22. *Gerard H. C., Branigan P. J., Schumacher H. R., Hudson A. P.* Synovial Chlamydia trachomatis in patients with reactive arthritis / Reiters syndrome are viable but show aberrant gene expression // J. Rheumatol. – 1998. – Vol. 25. – P. 734–742.
23. *Granfors K., Merilahti-Palo R., Luukkainen R. et al.* Persistence of Yersinia antigens in peripheral blood cells from patients with Yersinia enterocolitica 0:3 infection with or without reactive arthritis. // Arthr. and Rheum. – 1998. – Vol. 41. – P. 855.
24. *Toivanen P.* From reactive arthritis to rheumatoid arthritis // J. Autoimmun. – 2001. – Vol. 16. – P. 369–371.
25. *Meyer-Bahlburg A., Brinkhoff J., Krenn V. et al.* Infection of synovial fibroblasts in culture by Yersinia enterocolitica and Salmonella enteric serovar enteritidis: ultrastructural investigation with respect to the pathogenesis of reactive arthritis // Infect. And Immun. – 2001. – Vol. 69. – P. 7015–7921/
26. *Ющук Н. Д., Кареткина Г. Н.* Иерсиниоз как хирургическая проблема // Хирургия. – М., 1999. – № 1 2. – С. 50–52.
27. *Heeseemann J., Gaede K., Autenrieth L.B.* Experimental Yersinia enterocolitica infection in rodents: a model for human yersiniosis // APMIS. – 1993. – Vol. 101, № 6. – P. 417–429.
28. *Стебунова Т. К.* Дифференциальная диагностика и терапия затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулеза у детей: Автореф. дисс. . канд. мед. наук. – СПб, 2003. – 24 с.
29. *Учайкин В. Ф. и др.* Иерсиниозы у детей / В. Ф. Учайкин, А. В. Гордец, С. Н. Бениова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 144 с.
30. *Ющук Н. Д., Шестакова И. В., Шенелева Г. К., Ценева Г. Я., Андреев И. В.* К вопросу о формировании иммунопатологии у больных с хроническим течением иерсиниозной инфекции. Сборник докладов. Тезисы VI Российского съезда инфекционистов. СПб 2003.
31. *Ющук Н. Д., Шестакова И. В., Балмасова И. П.* Клинико-прогностические критерии различных форм и вариантов течения иерсиниозной инфекции. Терап 2009; 81: 11: 44–48.
32. *O'Connor S.M., Taylor Ch.E., Yughes J. M.* Emerging infections determinantsof chronic diseases. Emerg Infect Dis 2006; 12: 7: 1051–1057.
33. *Сафронова А. Н.* Микробиологические и экологические особенности штаммов иерсиний, циркулирующих на территории Якутии // Диссер. на соискание ученой степени к.м.н. 2014 г. стр 123.
34. *Шестакова И. В.* Иерсиниоз: расширяя традиционные представления о диагностике, лечении и диспансеризации больных / И. В. Шестакова, Н. Д. Ющук // Лечащий врач. – 2010. – № 10. – С. 26.
35. *Ющук Н. Д.* Особенности течения и отдаленные исходы генерализованной и вторично-очаговой формы иерсиниозной инфекции больных / Н. Д. Ющук, И. В. Шестакова // Лечащий врач. – 2009. – № 11. – С. 82–86.
36. *Внекишечные проявления неспецифического язвенного колита / Евдокимова Е. Ю. [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 4 (42). – С. 71.*