

На правах рукописи

**СТЕБУНОВА**

Татьяна Константиновна

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ  
ЗАТЯЖНЫХ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ФОРМ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗА  
У ДЕТЕЙ.**

14.00.10 – инфекционные болезни

14.00.36 – аллергология и иммунология

**АВТОРЕФЕРАТ**

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2003

Работа выполнена на кафедре инфекционных заболеваний у детей Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Тимченко Владимир Николаевич

доктор медицинских наук, профессор Калинина Наталия Михайловна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Антонова Тамара Васильевна

доктор медицинских наук Серебряная Наталья Борисовна

Ведущее учреждение: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова.

Защита диссертации состоится « 15 » апреля 2003 г. в \_\_\_\_\_ час на заседании диссертационного Совета Д.208.090.02 при Санкт-Петербургском государственном медицинском университете имени академика И.П. Павлова в научно-исследовательском институте пульмонологии.

(197089, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8).

Автореферат разослан « 28 » апреля 2003г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Александров А.Л.

2003-А  
4375

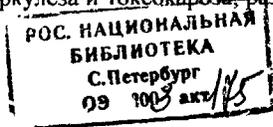
Актуальность темы

Псевдотуберкулез в настоящее время является серьезной эпидемиологической и клинической проблемой. Заболевание встречается как в виде спорадических случаев, так и эпидемических вспышек. Псевдотуберкулез регистрируется у пациентов всех возрастных групп, особенно часто – среди детей дошкольного и школьного возраста (Шувалова Е.П., 2001; Учайкин В.Ф., 2001; Иванова В.В., 2002). По данным ГЦ ГСЭН г. Санкт-Петербурга, заболеваемость псевдотуберкулезом среди детского населения в 2002 г. составила 91,3 на 100 тыс. Это значительно выше заболеваемости всего населения города Санкт-Петербурга в 2002г. – 17,8 на 100 тыс.

В настоящее время имеется значительное количество научных работ, посвященных псевдотуберкулезу (Варвашевич Т.Н., Сидорова В.Е., 1985; Сомов Г.П., 2001; Лобзин Ю.В., 2001) Вместе с тем, наличие полиморфизма клинических симптомов, полиорганности поражения, склонности к затяжному рецидивирующему течению обуславливает необходимость проведения дифференциальной диагностики псевдотуберкулеза с рядом заболеваний (кишечный иерсиниоз, инфекционный мононуклеоз, лептоспироз). В последние годы особую значимость приобретает проведение дифференциальной диагностики между псевдотуберкулезом и паразитарными инвазиями, в частности токсокарозом. Возросшая актуальность данной проблемы связана с увеличением в городах количества бездомных собак, которые инфицируют яйцами токсокар места отдыха, детские площадки, водоемы. По данным различных авторов (Бессонов А.С., 1994; Лысенко А.Я., 1998; Мельникова Л.И., 1999; Баранова И.П., 2002) в Российской Федерации инвазировано токсокарами более 0,5 млн. человек. В клинической картине токсокароза имеются сходные с псевдотуберкулезом синдромы – лихорадка, экзантема, гастроэнтерита и другие.

Антибактериальная терапия больных псевдотуберкулезом детей является общепринятой. Однако, ряд исследователей (Махнев М.В., 1999; Сомов Г.П., 2001) указывает на иммунодепрессивное действие антибиотиков. Как показывает клинический опыт, применение антибиотиков не всегда предотвращает развитие рецидивов, затяжного и хронического течения болезни из-за внутриклеточной локализации возбудителя.

Все выше указанное свидетельствует о необходимости совершенствования способов дифференциальной диагностики псевдотуберкулеза и токсокароза, разработки



новых способов и схем рациональной этиопатогенетической терапии больных затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза с целью профилактики хронического течения, предупреждения развития неблагоприятных исходов.

**Цель исследования** – совершенствование дифференциальной диагностики и разработка новых способов комплексной терапии затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулеза у детей

**Задачи исследования**

1. Изучить клинические особенности затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулеза у детей в разных возрастных группах
2. Описать клинико-лабораторные проявления токсокароза у детей с целью разработки критериев дифференциальной диагностики затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулеза и токсокароза.
3. Изучить иммунологический статус детей, больных затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза.
4. Оценить эффективность применения иммуномодулирующих препаратов («Ронколейкин», «Виферон») в комплексной терапии детей, больных затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза.

**Положения, выносимые на защиту**

1. У детей с затяжным рецидивирующим течением псевдотуберкулеза преобладают комбинированные формы, которые у пациентов разных возрастных групп (в возрасте от 1 до 7 лет и от 7 до 14 лет) имеют ряд особенностей.
2. Полиморфизм клинической картины псевдотуберкулеза и токсокароза, затяжной рецидивирующий характер их течения, сходство ряда клинических симптомов требует проведения дифференциальной диагностики. Выявлены основные эпидемиологические и клинико-лабораторные критерии, позволяющие проводить дифференциальный диагноз.
3. У детей, больных затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза, установлено формирование вторичного иммунодефицитного состояния, проявляющегося снижением Т- и В-лимфоцитов, ИЛ-2 и ИФН $\alpha$ , что требует назначения иммунокорректирующей терапии
4. Применение препаратов рекомбинантных цитокинов («Ронколейкин», «Виферон») у детей, больных затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза,

способствует повышению эффективности комплексной терапии, препарат «Ронколейкин» обладает выраженным противорецидивным действием.

### **Научная новизна исследования**

Впервые описаны клинико-иммунологические особенности затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулеза у детей в разных возрастных группах. Установлены клинико-эпидемиологические и лабораторные критерии дифференциальной диагностики затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулеза и токсокароза у детей. Проведено клинико-иммунологическое обследование детей, больных затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза, которое показало формирование вторичного иммунодефицитного состояния, проявляющегося в снижении Т- и В-лимфоцитов, ИЛ-2 и ИФНа. Впервые обоснованы показания к назначению и доказана эффективность применения препаратов рекомбинантных цитокинов («Ронколейкин», «Виферон») в комплексной терапии детей, больных затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза.

### **Практическая значимость**

Установлены дифференциально-диагностические критерии затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулеза и токсокароза у детей.

Обоснованы показания к назначению иммунокорригирующей терапии больным затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза.

Дана оценка клинико-иммунологической эффективности терапии с использованием препаратов рекомбинантных цитокинов («Ронколейкин», «Виферон»).

### **Реализация результатов исследования и апробация работы**

Основные положения и материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на Юбилейной конференции, посвященной 75-летию СПбГПМА «Педиатрия на рубеже веков. Проблемы, пути развития» (СПб, 2000); международной конференции «Инфекции, обусловленные иерсиниями и другие актуальные инфекции» (СПб, 2000); «Новые технологии в терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей» (СПб, 2000); пятой научной конференции с международным участием «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 2001» (СПб, 2001); научно-практической конференции «Детские инфекции на рубеже 21 века. настоящее и будущее» (СПб, 2001), Всероссийской научно-практической конференции «Перспективы снижения инфекционной заболеваемости и летальности детей: патогенез, терапия, профилактика»

(Москва, 2001), международной научно-практической школе-конференции «Цитокины. Воспаление. Иммуитет.» (СПб, 2002).

Полученные результаты внедрены в практическую деятельность клиники инфекционных болезней у детей Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, детской инфекционной больницы №3, использованы при подготовке методических рекомендаций «Биологические свойства иерсиний и лабораторная диагностика псевдотуберкулеза и иерсиниоза» (СПб, 2001), применяются в учебном процессе на кафедре инфекционных заболеваний у детей СПбГПМА.

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ. Получен патент на изобретение №2189249. «Способ лечения затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулеза и его специфических осложнений у детей» Москва, 2002

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 186 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, иллюстрирована 21 таблицами, 23 рисунками и 3 фотографиями. Список литературы включает 225 источников, в том числе 80 зарубежных.

### **Материалы и методы исследований**

Под наблюдением находилось 154 ребенка в возрасте от 1 года до 14 лет на базе инфекционной клиники СПбГПМА и специализированного отделения ГДИБ №3 г. Санкт-Петербурга в течение 1998-2001 гг. 120 детей (77,9%) переносили затяжные рецидивирующие формы псевдотуберкулеза и 34 человека (22,1%) – токсокароз

Все больные псевдотуберкулезом с учетом проводимой терапии были разделены на 3 группы. Первую группу (контрольную) составили 70 детей (58,3%), которые получали стандартную терапию (антибактериальную и симптоматическую). Во вторую группу вошли дети – 30 человек (25%), в комплексную терапию которых включали отечественный рекомбинантный интерлейкин-2 - рИЛ-2 («Ронколейкин»). Третью группу составили 20 детей (16,7%), в комплексную терапию которых включали отечественный рекомбинантный интерферон-α - рИФН-α («Виферон»)

Всем детям проводили лабораторные исследования, включавшие общий анализ крови и мочи, посевы кала для идентификации патогенной микрофлоры, анализы

кала на гельминты и простейшие, биохимическое исследование - определение АЛАТ и АсАТ, билирубина, показателей протеинограммы, сиаловых кислот и СРБ.

Диагноз «псевдотуберкулез» подтверждали лабораторно в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии им. Пастера в лаборатории бактериальных капельных инфекций (руководитель - профессор Ценева Г.Я.); «токсокароз» - методом иммуноферментного анализа с использованием диагностической системы «Тиаскар-Стрипт» (Россия). Диагноз «токсокароз» ставился при обнаружении специфических антител в титре 1/800 и выше.

Исследование иммунного статуса детей, переносивших затяжные рецидивирующие формы псевдотуберкулеза, проводилось в отделе клинической иммунологии Всероссийского Центра Экстренной и Радиационной Медицины МЧС (руководитель - профессор Калинина Н.М.). Определяли следующие показатели:

- количество CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, HLAII, CD95-клеток исследовали на проточном цитофлюориметре EPICS XL (Coulter Corporation, USA) с использованием моноклональных антител,

- содержание интерлейкина-2 (ИЛ-2) определяли с помощью стандартного теста поддержания пролиферации ИЛ-2 зависимой Т-клеточной перевиваемой линии CTLL-2 (Т-лимфоциты мыши),

- содержание ИФНа, ИФНу, ИЛ-4 определяли методом ИФА с использованием отечественных тест-систем, чувствительность которых была 10 пг/мл.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методами вариационной статистики с вычислением средних величин ( $M \pm m$ ), критерия Стьюдента ( $t$ ) и Манна-Вилкоксона-Уитни, коэффициентов достоверности ( $p$ ) и корреляции ( $r$ ).

### **Основные результаты исследования**

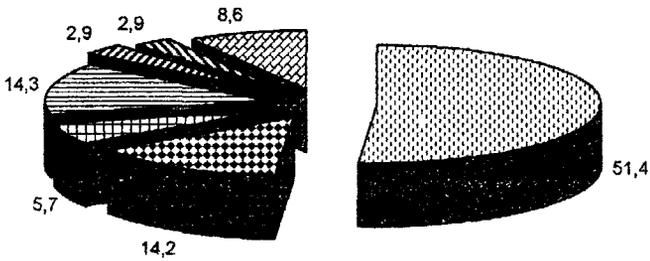
#### ***Клинико-эпидемиологические особенности затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулеза у детей.***

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 120 детей, больных затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза, из них 35 человек (29,2%) были дошкольного возраста и 85 человек (70,8%) - школьного возраста; по половому составу преобладали девочки (65,0%). Полученные данные изучены в двух возрастных группах: первую группу составили дети в возрасте от 1 года до 7 лет, вторую группу - от 7 до 14 лет.

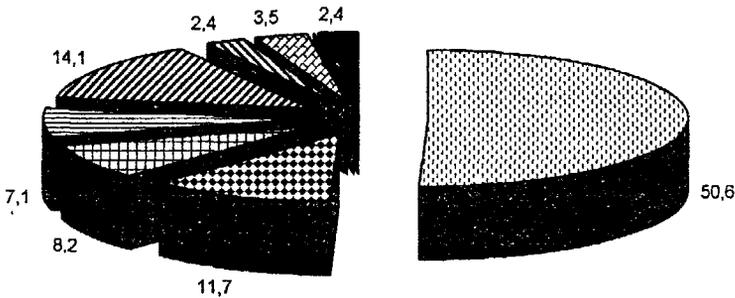
Все больные госпитализировались на поздних сроках заболевания: с 12 по 39 день болезни. У большинства пациентов (81,7 %) из обеих групп начало заболевания приходилось на февраль - май. Исследуя эпидемиологический анамнез, выявили, что 83,3 % детей употребляли в пищу сырые овощи, декоративных крыс в домашних условиях в 2 раза чаще содержали больные II группы.

Среди обследованных больных обеих возрастных групп преобладали дети, переносившие комбинированную форму заболевания. Полученные данные представлены на рисунке 1.

Пациенты в возрасте от 1 до 7 лет.



Пациенты в возрасте от 7 до 14 лет.



комбинированная	экзантемная	гепатитная
суставная	абдоминальная	мононуклеозоподобная
гастроинтестинальная	генерализованная	

Рис. 1 Частота клинических форм псевдотуберкулеза у обследованных больных в разных возрастных группах (%).

У 97,1% детей из I группы и 94,1% - II группы диагностирована среднетяжелая форма заболевания, остальные пациенты переносили тяжелую форму псевдотуберкулеза.

У 90,8% пациентов из всех отмечалось острое начало заболевания. При этом у 100% детей выявлено повышение температуры тела. В обеих группах преобладали больные с фебрильной лихорадкой. Средняя продолжительность лихорадочного периода составила  $9,6 \pm 1,2$  дня

Однако у детей II группы в 2 раза чаще регистрировались повышение температуры тела более 39,5°C и синдром лихорадки длительностью более 20 дней, чем у пациентов I группы.

У 40% больных I группы и 37,7% пациентов II группы при объективном обследовании выявлен синдром экзантемы. У 93,5% детей сыпь появлялась на ранних сроках рецидива заболевания. Одновременное появление экзантемы выявлено у 32,6 % пациентов, постепенное нарастание - у 67,4 % детей. По морфологии сыпь у 13,0 % больных была мономорфной (мелкоточечной, мелкопапулезной). У 87,0 % детей синдром экзантемы имел полиморфный характер. Симптом «красноты» выявлен у 78,3% детей; симптом «носов» - у 73,9 %; симптом «капюшона» - у 17,4 %. У 67,4% больных обнаружено «гнездное» расположение сыпи. Средняя продолжительность экзантемы составила  $7,2 \pm 1,4$  дня.

У 11,4% больных I группы и 16,5% пациентов II группы отмечалось развитие синдрома узловатой эритемы. У 55,6% детей первые элементы узловатой эритемы появились на 26-30 день болезни. Повторные элементы появлялись в течение последующих  $5,5 \pm 0,3$  дней заболевания. Особенностью синдрома узловатой эритемы у детей в возрасте старше 7 лет являлись локализация узлов на руках (28,5%) и наличие более 9 элементов у одного ребенка (35,7%). Средняя продолжительность синдрома узловатой эритемы составила  $14,4 \pm 0,9$  дня.

У 60% больных I группы и 44,7% пациентов II группы выявлена гастроинтестинальная патология. На тошноту жаловались 22,9% детей I группы и 12,9% детей II группы. Синдром энтерита значительно чаще развивался у пациентов младшей возрастной группы, по сравнению со старшей (91,4% и 16,5% соответственно). В копрограмме 50,0% детей обнаружена слизь в небольшом количестве, а у 84,7% детей - ферментативные нарушения. Больных обеих групп одинаково часто беспокоили боли в животе (34,2 %). Преобладала локализация боли в околопупочной и правой подвздошной областях живота (в 56,1% и 75,6% соответственно). У 53,7% пациентов боль носила ноющий характер, у 46,3% - схваткообразный. При пальпации живота у 7,3 % детей выявили увеличенные, болезненные мезентериальные лимфатические узлы. Общая продолжительность абдоминального синдрома варьировала от 3 дней до 2 месяцев.

У 97,1% больных I группы и 57,7% пациентов II группы отмечался синдром гепатомегалии. Длительность синдрома гепатомегалии колебалась от 5 дней до 1,5 месяцев. Увеличение печени впервые появлялось в остром периоде заболевания у 30,1 % детей, в периоде рецидива - у 69,9 %. Особенностью синдрома гепатомегалии у детей II группы являлись: преобладание пациентов с увеличением размеров печени более 1,5-2,5 см (75,6%), более частое развитие синдрома цитолиза (34,2%), а также кратковременный характер (77,6%).

У 14,3% больных I группы и 3,5% пациентов II группы встречался синдром спленомегалии.

Поражения опорно-двигательного аппарата при затяжных рецидивирующих формах псевдотуберкулеза выявлены у 20% больных I группы и 18,8% пациентов II группы. У 82,6% пациентов болезненность появлялась при движении, однако у 17,4 % детей боли сохранялись и в покое. У 91,3% больных поражение суставов ограничивались артралгиями, однако у 8,7% детей (все из II группы) выявлены признаки артрита. Вовлечение в патологический процесс суставов при затяжных рецидивирующих формах впервые появлялось в остром периоде заболевания у 30,4 % детей, в периоде рецидива – у 69,6 %.

***Дифференциально-диагностические критерии затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулеза и токсокароза.***

Сравнительный анализ проводили на основании результатов клинико-лабораторного обследования пациентов с псевдотуберкулезом и токсокарозом.

Таблица 1

***Критерии дифференциальной диагностики затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулеза и токсокароза у детей.***

Признаки дифференциальной диагностики	Частота встречаемости признака у больных			
	псевдотуберкулезом (n=120)		токсокарозом (n=34)	
	Абс.	%	Абс.	%
1	2	3	4	5
<i>Данные эпиданамнеза:</i>				
-контакт с собаками	0	0	12	<b>35,3</b>
-контакт с землей	0	0	18	<b>53,0</b>
-употребление сырых овощей	100	<b>83,3</b>	0	0
-контакт с крысами	16	<b>13,3</b>	0	0
<i>Характер начала заболевания</i>				
-острое	109	<b>90,8</b>	0	0
-постепенное	11	9,2	34	<b>100,0</b>
<i>Лихорадка:</i>	120	<b>100,0</b>	12	35,3
-37-38 °С	25	20,8	11	<b>91,7</b>
-38-39,5 °С	84	<b>70,0</b>	1	8,3
-свыше 39,5 °С	11	9,2	0	0
<i>Патология опорно-двигательного аппарата:</i>	23	<b>19,2</b>	0	0
-артралгии	21	<b>91,3</b>	0	0
-артрит	2	<b>8,7</b>	0	0
<i>Синдром спленомегалии</i>	8	<b>6,7</b>	1	2,9
<i>Синдром лимфаденопатии</i>	43	<b>35,8</b>	4	11,8

Продолжение таблицы 1.

1	2	3	4	5
<i>Гастроинтестинальная патология:</i>	59	49,2	29	<b>85,3</b>
-повышение аппетита	0	0	5	<b>38,5</b>
-с-м «малинового» языка	93	<b>77,5</b>	0	0
-с-м энтерита	46	<b>78,0</b>	7	24,1
-с-м энтероколита	0	0	2	<b>6,9</b>
-абдоминальный с-м	41	69,5	24	82,8
<i>Синдром экзантемы:</i>	46	38,3	9	26,5
-с-м «капюшона»	8	<b>17,4</b>	0	0
-с-м «перчаток»	36	<b>78,3</b>	0	0
-с-м «носков»	34	<b>73,9</b>	0	0
-шелушение кожи	41	<b>89,1</b>	0	0
<i>С-м аллергодерматита</i>	0	0	11	<b>32,4</b>
<i>Синдром узловой эритемы</i>	18	<b>15,0</b>	0	0
<i>Поражение дыхательной системы:</i>	0	0	17	<b>50,0</b>
-катар ВДП	0	0	7	<b>41,2</b>
-рецидивирующий бронхит с обструктивным синдромом	0	0	4	<b>23,5</b>
-респираторный аллергоз	0	0	5	<b>29,4</b>
-бронхиальная астма	0	0	1	<b>5,9</b>
<i>Изменения лабораторных показателей</i>				
в клиническом анализе крови:				
-анемия	0	0	3	<b>8,8</b>
-лейкоцитоз	21	<b>17,5</b>	1	2,9
-лейкопения	37	<b>30,8</b>	0	0
-нейтрофилез	76	<b>63,3</b>	0	0
-лимфопения	72	<b>60,0</b>	0	0
-эозинофилия	34	28,3	33	<b>97,0</b>
-ускорение СОЭ,	91	<b>75,8</b>	0	0
в биохимическом анализе крови:				
-гипербилирубинемия	6	<b>5,0</b>	0	0
-повышение АЛТ и АСТ	56	<b>46,7</b>	4	11,7
-гипоальбуминемия	81	<b>67,5</b>	6	17,6
-гипер- $\alpha$ 1-глобулинемия	103	<b>85,8</b>	6	17,6
-гипер- $\gamma$ -глобулинемия	109	<b>90,8</b>	6	17,6

(Выделенные **жирным шрифтом** значения подчеркивают преобладание данного признака при определенном заболевании с достоверным отличием  $p < 0,001$ ).

Было установлено, что затяжные рецидивирующие формы псевдотуберкулеза и токсокароз чаще развивались у детей в возрасте старше 7 лет. У всех наблюдаемых больных превалировали среднетяжелые формы болезни. В клинической картине обследованных больных псевдотуберкулезом и токсокарозом характерной являлась полиорганность пора-

жения, сходными были следующие синдромы: экзантема, энтерит, гепатомегалия, диспанкреатизм, абдоминальный синдром.

Однако были выявлены и различия, которые представлены в таблице 1 в виде дифференциально-диагностических критериев. Псевдотуберкулез чаще развивался остро (90,8%), с фебрильной лихорадки (70%), появлением экзантемы (38,3%) с характерными симптомами «перчаток» (78,3%), «носков» (73,9%), «капошопа» (17,4%) и шелушением кожи (89,1%), а также узловатой эритемы (15%), синдрома «малинового» языка (77,5%), поражения опорно-двигательного аппарата (19,2%), лимфаденопатией (35,8%) и спленомегалией (6,7%), поражение печени с синдромом цитолиза (46,7%). В клиническом анализе крови определялись воспалительные признаки бактериальной инфекции: лейкоцитоз (17,5%), нейтрофилия (63,3%), ускорение СОЭ (75,8%). Токсокароз всегда развивался постепенно (100%) В клинической картине чаще отмечались: субфебрильная лихорадка (91,7%), гастроинтестинальная патология (85,3%) в виде симптомов повышения аппетита (38,5%), энтероколита (6,9%), а также поражение дыхательной системы (50%), аллергодерматит (32,4%) В анализе крови выявляли выраженную эозинофилию (97%) и гипохромную анемию (8,8%)

*Состояние клеточного и цитокинового звеньев иммунитета у больных затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза.*

У 50 детей, больных затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза, проведено изучение показателей клеточного звена и цитокинового профиля иммунитета. Среди обследованных 20 человек в возрасте от 1 до 7 лет составляли I группу наблюдения, 30 человек в возрасте от 7 до 14 лет – II группу.

При оценке иммунограммы установлено уменьшение относительного и абсолютного значения общего числа Т-лимфоцитов (CD3) в обеих группах детей. В I группе снижение CD3-клеток отмечено у 70% детей, во II группе – 80%. Абсолютное число Т-хелперов (CD4) снижено у 64% детей: из них в I группе – у 65%, во II группе – у 63%. У 6,7% детей II группы выявлено увеличение абсолютного числа Т-хелперов. Относительные и абсолютные значения Т-киллеров (CD8) были снижены практически у 70% пациентов (I группа – 75%, II группа – 66,7%) по сравнению с возрастной нормой. Иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8) составил  $1,4 \pm 0,2$  в I группе и  $1,3 \pm 0,2$  - во II группе, что соответствует норме.

При оценке числа В-лимфоцитов (CD20), которые, дифференцируясь в плазматические клетки, определяют интенсивность образования специфических антител, выявлено их сниже-

ние у 80% детей в возрасте до 7 лет; у 40% больных в возрасте старше 7 лет.

При анализе иммунограммы выявлено повышение числа NK-клеток, одной из их функций является уничтожение клеток-мишеней при прямом контакте с ними. Повышение NK-клеток отмечалось у 55% больных I группы и 53,3% пациентов II группы. Среди детей старше 7 лет были выявлены также пациенты со снижением относительного (6,7%) и абсолютного (23,3%) числа NK-клеток.

У 50% детей I группы и 46,7% больных II группы выявлено повышение CD25-клеток, несущих поверхностный рецептор к ИЛ-2. У 20% детей обеих групп имелось снижение количества лимфоцитов, несущих ИЛ-2-рецептор.

Снижение числа клеток, несущих маркер HLA II выявлено у всех больных I группы и у половины детей в возрасте старше 7 лет.

У 52,6% детей I группы и 66,7% детей II группы выявлено повышение относительного числа лимфоцитов с маркером CD95, который характеризует готовность лимфоцитов к апоптозу.

Исследование цитокинового статуса пациентов с затяжным рецидивирующим течением псевдотуберкулеза показало снижение индуцированной продукции ИЛ-2 у 60 % и ИФН $\alpha$  у 88 % человек. В сыворотке крови больных псевдотуберкулезом с негладким течением выявлено повышение содержания ИФН $\gamma$  в 56,8% случаев. Уровень ИЛ-4 соответствовал возрастным нормам у 92,9% детей; у 7,1% больных отмечалось повышение индуцированного количества ИЛ-4 в сыворотке крови.

Сравнительная оценка полученных данных в разных возрастных группах позволила установить, что угнетение иммунного ответа отмечалось в обеих возрастных группах, однако было более выражено у детей младшей возрастной группы.

Наличие клинических и лабораторных данных, характерных для вторичного иммунодефицитного состояния, обосновало необходимость включения препаратов рекомбинантных цитокинов в комплексную терапию затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулеза у детей.

***Анализ эффективности применения рекомбинантного ИЛ-2 («Ронколейкина») в комплексной терапии детей, больных затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза.***

В комплексную терапию 30 детей, переносивших тяжелые и среднетяжелые комбинированные формы псевдотуберкулеза, был включен иммуномодулирующий препарат «Ронколейкин». Ронколейкин назначали в комбинации с антибиотиками на 2-3

день госпитализации. Препарат вводили внутривенно капельно в течение 4-5 часов, двукратно через 48 часов. Детям до 7 лет препарат вводили в суточной дозе 250 000 ЕД, детям в возрасте от 7 до 14 лет – 500 000 ЕД. Эффективность препарата оценивали на основании динамики клинических синдромов, а также данных повторных лабораторных обследований (в том числе иммунограмм).

Практически все больные хорошо переносили инфузионную терапию с ронколейкином; побочные эффекты не наблюдались. У одного пациента (3,3%) отмечалось повышение температуры тела на  $0,5^{\circ}\text{C}$  в течение суток после инфузии.

У пациентов исследуемой группы в течение суток после первого введения ронколейкина значительно улучшалось самочувствие: уменьшалась выраженность головной боли, исчезала слабость, нормализовывался аппетит. Включение в терапию ронколейкина позволило достоверно сократить длительность синдрома интоксикации в исследуемой группе ( $1,2 \pm 0,09$  дня), по сравнению с контрольной ( $4,8 \pm 0,2$  дня). В течение первых - вторых суток высота лихорадки у больных I группы снизилась до субфебрильных цифр. У пациентов, получавших ронколейкин, средняя продолжительность лихорадки уменьшилась в 4 раза, по сравнению с контролем.

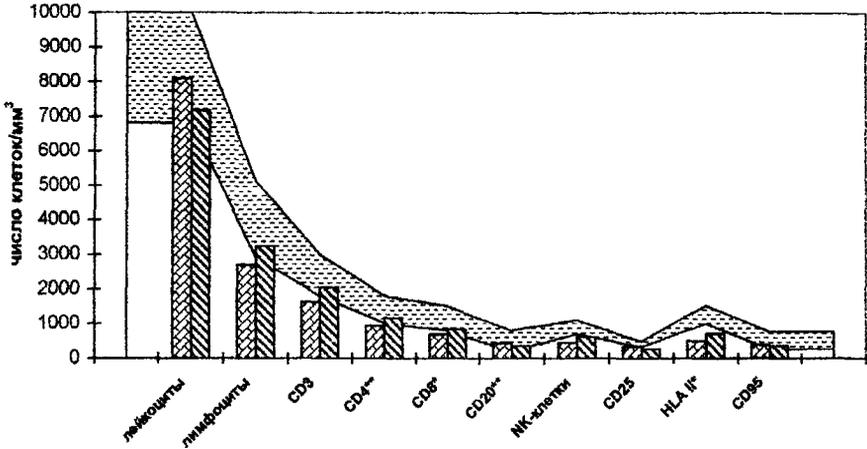
Длительность синдрома гастроэнтерита уменьшилась с  $5,0 \pm 0,4$  до  $2,1 \pm 0,3$  дней ( $p < 0,01$ ); гепатомегалии – с  $16,2 \pm 0,2$  до  $3,5 \pm 0,1$  дней ( $p < 0,001$ ); артралгии – с  $4,6 \pm 0,5$  до  $2,0 \pm 0,1$  дней ( $p < 0,01$ ), синдрома узловой эритемы – с  $14,4 \pm 0,9$  до  $3,6 \pm 0,2$  дней ( $p < 0,001$ ).

Повторное иммунологическое обследование пациентов проводилось через 10 дней после завершения курса ронколейкина. Сравнительный анализ данных иммунологического обследования больных с негладким течением псевдотуберкулеза до и после терапии выявил положительную динамику основных показателей (CD3-лимфоцитов, CD4-лимфоцитов, CD8-лимфоцитов, NK-клеток, HLA II клеток, CD25-лимфоцитов, CD95-лимфоцитов), а также увеличение индуцированной продукции ИЛ-2 и ИФН $\alpha$ ; снижение - ИФН $\gamma$ .

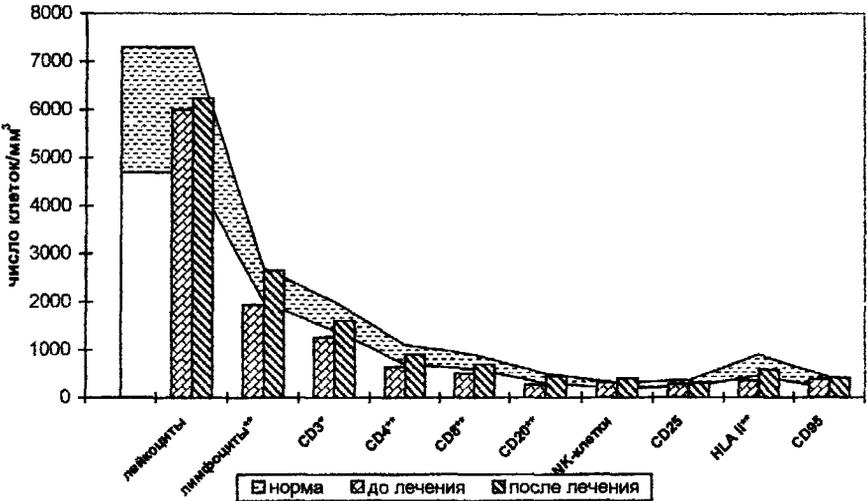
Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем продукции ИЛ-2 и содержанием Т-хелперов ( $r=0,01$ ), а также между уровнем продукции ИЛ-2 и содержанием В-лимфоцитов ( $r=0,02$ ) в периферической крови. Установлена прямая корреляция между уровнем индуцированного ИЛ-2 и ИФН $\alpha$  ( $r=0,05$ ), у 72% больных - обратная корреляционная связь между уровнями продукции ИЛ-2 и ИФН $\gamma$  ( $r=0,002$ ).

Влияние терапии ронколейкином на среднестатистические показатели параметров клеточного звена иммунитета у детей в возрасте 1-7 лет и 7-14 лет, переносивших затяжные рецидивирующие формы псевдотуберкулеза, представлено на рисунке 2.

Пациенты в возрасте 1 – 7 лет



Пациенты в возрасте 7 - 14 лет



\* -  $p < 0,05$

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

\*\*\* -  $p < 0,001$

Рис. 2. Влияние терапии ронколейкином на субпопуляционный состав лимфоцитов детей, больных затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза.

Диспансерное наблюдение в течение 1 года не выявило развития повторных рецидивов заболевания, которые отмечались в группе контроля (20%).

Таким образом, включение препарата «Ронколейкин» в комплексную терапию затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулеза у детей способствовало более быстрому купированию симптоматики, нормализации показателей иммунитета, предотвращению развития новых рецидивов заболевания.

***Анализ эффективности применения рекомбинантного ИФН- $\alpha$  («Виферона») в комплексной терапии детей, больных затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза.***

В комплексную терапию 20 детей, переносивших тяжелые и среднетяжелые комбинированные формы псевдотуберкулеза, включали иммуномодулирующий препарат «Виферон». Виферон назначали в комбинации с антибиотиками на 2-3 день госпитализации. Препарат вводили *per rectum* в свечах, два раза в сутки в течение десяти дней по схеме: пять дней – ежедневно, три дня – через сутки, один день – через двое суток, один день – через трое суток. Больным в возрасте до 7 лет препарат назначали в разовой дозе 150 000 МЕ, детям в возрасте 7 - 14 лет – 500 000 МЕ. Эффективность препарата оценивали на основании динамики клинических синдромов и показателей иммунограмм, а также диспансерного наблюдения за реконвалесцентами затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулеза.

Все больные хорошо перенесли терапию вифероном; побочные эффекты, в том числе аллергические реакции, не наблюдались. У пациентов исследуемой группы через два - три дня после первого введения виферона значительно улучшалось самочувствие. Уменьшалась выраженность головной боли, исчезала слабость, нормализовался аппетит.

Длительность периода интоксикации сокращалась с  $4,8 \pm 0,2$  до  $2,2 \pm 0,1$  дней ( $p < 0,01$ ); синдрома лихорадки – с  $7,9 \pm 0,4$  до  $1,9 \pm 0,06$  дней ( $p < 0,001$ ); гепатомегалии – с  $16,2 \pm 2,1$  до  $3,2 \pm 0,2$  дней ( $p < 0,001$ ), артралгии – с  $4,6 \pm 0,5$  до  $2,4 \pm 0,1$  дней ( $p < 0,01$ ); узловой эритемы – с  $14,4 \pm 0,9$  до  $6,8 \pm 0,3$  дней ( $p < 0,01$ ).

У пациентов, получавших терапию вифероном, кроме клинического эффекта отмечалась положительная динамика всех изучаемых иммунологических показателей.

У 90% пациентов обеих групп данные повторного исследования цитокинового статуса показали нормализацию индуцированной продукции ИФНа. Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем продукции ИФНа и содержанием лимфо-

цитов ( $r=0,005$ ), а также - с Т-лимфоцитами ( $r=0,02$ ), Т-хелперами ( $r=0,0001$ ), Т-киллерами ( $r=0,01$ ), между ИФН $\alpha$  и HLA II-клетками ( $r=0,001$ )

Таким образом, установлено, что включение препарата «Виферон» в комплексную терапию детей, больных затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза, способствовало более быстрому исчезновению клинических синдромов и нормализации показателей иммунитета, а также сокращению числа пациентов с развитием повторных рецидивов заболевания в течение 1 года (с 20% в контрольной группе до 10% в исследуемой группе).

Сравнительный анализ эффективности применения различных препаратов рекомбинантных цитокинов в комплексной терапии больных псевдотуберкулезом детей показал, что назначение ронколейкина способствует более быстрому клинико-лабораторному выздоровлению, оказывает более выраженное, по сравнению с терапией вифероном, противорецидивное действие.

## ВЫВОДЫ

1. Среди госпитализированных больных преобладают пациенты с комбинированными среднетяжелыми формами псевдотуберкулеза.

Сравнение клинического течения заболевания в разных возрастных группах показывает, что у детей младшего возраста чаще встречаются синдромы энтерита и гепатоспленомегалии, а у детей в возрасте 7 – 14 лет чаще развиваются синдром гепатомегалии с цитоллизом и тяжелые формы заболевания.

2. Разработаны дифференциально-диагностические критерии затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулеза и токсокароза, проявляющиеся характерными для псевдотуберкулеза клиническими признаками (острое начало, фебрильная лихорадка, синдромы экзантемы с симптомами «перчаток», «носок», «капошона» и узловатой эритемы, поражение опорно-двигательного аппарата, симптом «малинового» языка, лимфаденопатией, спленомегалией) и лабораторными данными (лейкоцитоз, нейтрофилез, ускорение СОЭ). У больных токсокарозом преобладают постепенное начало, субфебрильная температура тела, гастроинтестинальная патология, повышение аппетита, поражение дыхательной системы, аллергодерматит, в анализе крови - эозинофилия и анемия.

3. У больных затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза отмечается вторичное иммунодефицитное состояние, которое проявляется снижением Т- и В-

лимфоцитов, ИЛ-2 и ИФН $\alpha$ , что является условием для возникновения повторных рецидивов.

4. Включение препарата рекомбинантного интерлейкина-2 («Ронколейкин») в комплексную терапию детей, больных затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза, способствует быстрому клиническому выздоровлению пациентов и нормализации показателей иммунитета в отличие от больных, получающими стандартную терапию, а также предотвращает развитие рецидивов заболевания.

5. Использование препарата рекомбинантного интерферона- $\alpha$  («Виферон») в комплексной терапии детей, больных затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза, способствует более быстрому клиническому выздоровлению и нормализации показателей иммунитета пациентов по сравнению с пациентами, получающими стандартную терапию, а также уменьшает риск развития повторных рецидивов заболевания.

6. Анализ результатов применения рекомбинантных цитокинов («Ронколейкин», «Виферон») в комплексной терапии больных псевдотуберкулезом детей показал более выраженный противорецидивный эффект препарата «Ронколейкин».

#### **Практические рекомендации**

1. При проведении дифференциальной диагностики затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулеза и токсокароза рекомендуется использовать разработанные критерии, что позволяет своевременно назначать адекватную терапию.
2. Для выявления вторичного иммунодефицитного состояния у детей, больных затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза рекомендуется определение параметров клеточного иммунитета (числа CD3-, CD4-, CD8-, CD16-, CD25-, CD20-, CD95-, HLA II-клеток).
3. В комплексную терапию детей, больных затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза, рекомендуется включение препарата рИЛ-2 («Ронколейкин») для достижения быстрого клинико-лабораторного выздоровления и профилактики повторных рецидивов.
4. В амбулаторной практике для лечения детей, больных затяжными рецидивирующими формами псевдотуберкулеза, рекомендуется использовать препарат рИФН- $\alpha$  («Виферон») с целью ускорения клинико-лабораторного выздоровления и снижения риска развития повторных рецидивов

**Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Антыкова Л.П., Лаврова В.П., Филиппова В.Н., Бабаченко И.В., Стебунова Т.К. К вопросу об эпидемиологии токсокароза в Санкт-Петербурге. // Сборник научных статей. «Актуальные вопросы медицинской паразитологии». – СПб, 1998. – С. 139.
2. Бабаченко И.В., Тюленева Т.А., Микуева Т.Н., Волкова Т.П., Стебунова Т.К. Эпидемиологические и клинические особенности токсокароза у детей. // Сборник научных статей. «Идеи Пастера в борьбе с инфекциями». – СПб, 1998. – С.113.
3. Тимченко В.Н., Каплина Т.А., Витина Н.И., Стебунова Т.К. Токсокароз у детей в условиях экосистемы Санкт-Петербурга // Материалы 6 Международного конгресса. «Эколого-социальные вопросы защиты и охраны здоровья молодого поколения на пути в 21 век». – СПб, 1998. – С 237
4. Тимченко В.Н., Бабаченко И.В., Дробаченко О.А., Стебунова Т.К., Белецкая Е.И. Клинико-иммунологические особенности затяжных и рецидивирующих форм псевдотуберкулеза у детей на современном этапе. // Сборник докладов научно-практической конференции. «Социальная педиатрия. Проблемы, поиски решения». – СПб, 2000. – Часть II. - С.246.
5. Тимченко В.Н., Бабаченко И.В., Стебунова Т.К., Антыкова Л.П., Лаврова И.В. К вопросу о дифференциальной диагностики псевдотуберкулеза и токсокароза у детей. // Сборник докладов научно-практической конференции. «Педиатрия на рубеже веков Проблемы, пути развития». – СПб, 2000. – Часть I, С. 217.
6. Тимченко В.Н., Лушнова И.В., Косенко Л.М., Стебунова Т.К. Современные аспекты патогенеза псевдотуберкулеза у детей. // Сборник материалов научно-практической конференции. «Педиатрия на рубеже веков Проблемы, пути развития» – СПб, 2000. – Часть I, С.222.
7. Тимченко В.Н., Лушнова И.В., Косенко Л.М., Стебунова Т.К. Алгоритм диагностики псевдотуберкулеза у детей. // Сборник докладов научно-практической конференции. «Педиатрия на рубеже веков Проблемы, пути развития». – СПб, 2000. – Часть I, С.224.
8. Тимченко В.Н., Лушнова И.В., Стебунова Т.К., Шустова Е.В. Особенности течения псевдотуберкулеза в сочетании с инфекционным мононуклеозом. // Сборник докладов научно-практической конференции. «Педиатрия на рубеже веков Проблемы, пути развития». – СПб, 2000. – Часть I, С.226.

9. Тимченко В.Н., Ценева Г.Я., Стебунова Т.К., Бабаченко И.В., Сертакова З.Л., Гушина Э.А. Новые аспекты дифференциальной диагностики псевдотуберкулеза // Сборник докладов научно-практической конференции. «Инфекции, обусловленные иерсиниями (иерсиниоз, псевдотуберкулез) и другие актуальные инфекции».- СПб, 2000. – С.57.

10.Тимченко В.Н., Бабаченко И.В., Стебунова Т.К., Давыдова Н.И., Калинина Н.М., Лушнова И.В, Смирнов М.Н. Результаты применения ронколейкина в комплексной терапии детей, больных затяжными, рецидивирующими формами псевдотуберкулеза. // Медицинская иммунология.- Т.3, №2. – 2001. - С.339- 340.

11 Бабаченко И.В, Тимченко В.Н., Стебунова Т.К., Калинина Н.М., Смирнов М.Н., Давыдова Н.М., Сертакова З.Л. Иммунокоррекция затяжных, рецидивирующих форм псевдотуберкулеза у детей рекомбинантным интерлейкином-2 – ронколейкином. // Сборник докладов научно-практической конференции. «Фармакотерапия инфекционных болезней у детей».– Москва, 2001. - С. 4-5.

12. Стебунова Т.К., Бабаченко И.В, Калинина Н.М, Тимченко В.Н. Влияние рекомбинантных цитокинов на течение затяжных и рецидивирующих форм псевдотуберкулеза у детей // «Цитокины и воспаление».–СПб. – 2002. - Т.1, N.2. – С. 131-132.

13. Бабаченко И.В., Тимченко В.Н, Стебунова Т.К., Смирнов М.Н., Калинина Н.М, Шеметович С.М., Гушина Э.А. Способ лечения затяжных, рецидивирующих форм псевдотуберкулеза и его специфических осложнений у детей. // Патент на изобретение №2189249. – Москва. – 2002.

14. Бабаченко И.В, Тимченко В.Н., Стебунова Т.К., Калинина Н.М., Гушина Э.А. Новые возможности цитокиновой терапии затяжных и рецидивирующих форм псевдотуберкулеза у детей// Материалы I конгресса педиатров - инфекционистов России. «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». – Москва, 2002. – С.7-8.

15. Бабаченко И.В., Тимченко В.Н., Калинина Н.М., Стебунова Т.К. Применение рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной терапии затяжных и рецидивирующих форм псевдотуберкулеза //Журнал для врачей всех специальностей. «TERRA MEDICA». – СПб – 2002. - №4. – С. 6-8.

16. Бабаченко И.В., Тимченко В.Н., Стебунова Т.К., Антыкова Л.П., Микуева Т.Н., Сертакова З.Л., Ховайко Е.К. Токсокароз в практике инфекциониста // Педиатрия. – 2002. - №2.- С.41-44.



**ЗАО «Издательско-редакционное предприятие «ЭХО»»**  
Санкт-Петербург, ул. Восстания дом 19. Тел. 279-43-60.  
Отпечатано 19.02.2003г. Объем 20 п.л. ф.А5. Тираж 100 экз.



2003-A  
4375

#-4375

A large, dark, handwritten scribble or signature is located in the lower-left quadrant of the page. It consists of several overlapping, curved lines that are difficult to decipher as a specific word or name.