

УДК 616.982.23-036.17-085-053.2:612.017

С.Н. Бениова

ВОЗМОЖНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОРРЕКЦИИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: иммунитет, псевдотуберкулез, дети, ронколейкин.

На сегодняшний день псевдотуберкулез относится к инфекционным заболеваниям, в лечении которых не достигнута убедительная эффективность. Даже при своевременном назначении адекватной антибактериальной терапии частота рецидивирующего течения болезни может достигать 13,6–43,5% [1, 2, 10]. Считается, что в ряде случаев возможна хронизация инфекции. Так, по данным различных авторов, хроническое течение псевдотуберкулеза наблюдается в 2,5–7,2% случаях [1, 3, 4, 7]. Более того, доказана триггерная роль возбудителя этого заболевания в формировании таких состояний, как реактивный артрит, гломерулонефрит, патология щитовидной железы, синдром Рейтера и других хронических системных заболеваний соединительной ткани [5, 7, 10]. И хотя иммунопатогенез псевдотуберкулеза у человека изучен крайне недостаточно, не вызывает сомнения иммуноопосредованность механизмов формирования данной патологии в исходе болезни.

Считается, что определяющую роль в исходе псевдотуберкулеза играет дисбаланс, развивающийся на уровне фагоцитирующих клеток [11]. Установлено, что при псевдотуберкулезе фагоцитоз носит незавершенный характер благодаря наличию у вирулентных бактерий псевдотуберкулеза антигенных субстанций, угнетающих фагоцитоз [8], а также благодаря способности *Yersinia pseudotuberculosis* связывать опсонизирующие факторы сыворотки крови [9, 11]. Сохранение в течение длительного времени незавершенности фагоцитоза сопровождается тяжелым, длительным течением инфекции с обострениями и рецидивами

[1, 4]. Ранее были предприняты попытки использования иммунокорригирующих препаратов, влияющих преимущественно на Т-клеточное звено иммунного ответа – Т-активин, тималин, продигозан [1, 2], но значительного улучшения исходов заболевания получено не было.

Целью настоящего исследования явился анализ динамики некоторых показателей цитокинового статуса у больных с рецидивирующим течением псевдотуберкулеза для обоснования коррекции неблагоприятного течения болезни.

Под нашим наблюдением находились 54 ребенка, больных псевдотуберкулезом, в возрасте от 2 до 14 лет. Диагноз был поставлен на основании анамнестических, клинко-эпидемиологических данных и подтвержден результатами бактериологического и/или серологических методов исследования. Формулировка клинического диагноза проводилась согласно классификации А.В. Гордеев [3]. У всех больных заболевание протекало типично. Деление на легкие, среднетяжелые и тяжелые формы проводили с учетом выраженности токсической и органной симптоматики. В 37 случаях заболевание протекало гладко, у 17 больных (31,5%) развились рецидивы инфекции и/или осложнения.

Содержание цитокинов определяли с помощью специфических реактивов фирмы R&D Diagnostics Inc. (США) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа согласно прилагаемой инструкции. Результаты учитывали с помощью иммуноферментного анализатора Multiscan (Финляндия). Расчет количества цитокинов проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы.

Анализ цитокинового профиля в острый период псевдотуберкулеза (1–2 недели болезни) показал, что уровень интерлейкина-2 (ИЛ-2) достоверно не отличался от значений, зарегистрированных у здоровых детей, и не зависел от тяжести течения болезни (табл. 1). В то же время количество γ -интерферона (ИФН- γ) было достоверно ниже контрольных значений во всех исследуемых группах. У всех детей наблюдали системную гиперпродукцию ИЛ-4 и ИЛ-8, многократно превышающую уровень у здоровых детей.

Таблица 1

Показатели цитокинового профиля у больных псевдотуберкулезом в острый период болезни (1–2-я недели)

Группа больных	Концентрация цитокина, пг/мл				ИФН- γ / ИЛ-4
	ИЛ-2	ИФН- γ	ИЛ-4	ИЛ-8	
Больные с гладким течением легкой и среднетяжелой форм (n=29)	84,87±18,60	4,34±1,90 ¹	24,88±5,60 ¹	253,85±34,70 ¹	0,10±0,09 ¹
Больные с гладким течением тяжелой формы (n=8)	86,26±15,90	3,04±1,50 ¹	50,71±6,80 ¹	789,45±56,90 ¹	0,06±0,05 ¹
Больные с рецидивирующим течением (n=17)	89,08±21,70	5,67±2,70 ¹	369,15±54,30 ¹	13,40±5,80 ¹	0,01±0,01 ¹
Контроль	90,14±24,30	13,40±5,70	14,14±0,44	57,00±6,60	4,14±1,30

¹ Достоверность разницы в сравнении с контрольной группой.

Таблица 2

Показатели цитокинового профиля у больных псевдотуберкулезом на 3-4-й неделе болезни

Группы больных	Концентрация цитокина, пг/мл				ИФН- γ / ИЛ-4
	ИЛ-2	ИФН- γ	ИЛ-4	ИЛ-8	
Больные с гладким течением легкой и среднетяжелой форм (n=29)	92,41 $\pm$ 36,80	17,59 $\pm$ 6,50	28,12 $\pm$ 5,80 ¹	33,64 $\pm$ 8,40	0,62 $\pm$ 0,07 ¹
Больные с гладким течением тяжелой формы (n=8)	85,72 $\pm$ 27,30	30,96 $\pm$ 8,60 ¹	49,36 $\pm$ 11,90 ¹	61,54 $\pm$ 14,60	0,63 $\pm$ 0,05 ¹
Больные с рецидивирующим течением (n=17)	72,36 $\pm$ 29,40	7,19 $\pm$ 4,20	211,06 $\pm$ 41,70 ¹	276,14 $\pm$ 36,80 ¹	0,03 $\pm$ 0,02 ¹
Контроль	90,14 $\pm$ 24,30	13,40 $\pm$ 5,70	14,14 $\pm$ 0,44	57,00 $\pm$ 6,60	4,14 $\pm$ 1,30

¹ Достоверность разницы в сравнении с контрольной группой.

Известно, что патогенетическое значение имеет не столько факт усиления или снижения продукции отдельных цитокинов, сколько соотношение оппозиционных пулов — про- и противовоспалительных цитокинов. В связи с этим мы рассчитали коэффициент соотношения уровней ИФН- γ и ИЛ-4. В острой фазе болезни наблюдалась явная гиперактивация продуцентов цитокинов Т-хелперов 2-го типа с прямой зависимостью от тяжести течения и исходов болезни.

В период ранней реконвалесценции (3–4 недели болезни) у больных с гладким течением псевдотуберкулеза наблюдалась нормализация уровня ИФН- γ и даже достоверное превышение контрольных значений у больных с тяжелой формой (табл. 2). Уровни ИЛ-4 снижались во всех группах, но не достигали показателей здоровых детей. Концентрации ИЛ-8 оставались повышенными у больных с тяжелой формой и рецидивирующим течением псевдотуберкулеза. Коэффициент соотношения ИФН- γ и ИЛ-4 в динамике болезни увеличивался во всех группах, но не достигал нормальных значений.

Таким образом, различные формы и течение псевдотуберкулеза у детей характеризовались экстремально высокими концентрациями в крови ИЛ-4 на фоне низких значений ИФН- γ . Однако сохранение достаточно высоких уровней ИЛ-2 свидетельствовало, по-видимому, об одновременной генерации цитокинов Т-хелперами 1-го типа, что характерно для инфекций с двойной локализацией бактерий в организме — внутри- и внеклеточной, — к которым относится и псевдотуберкулез. Низкие концентрации ИЛ-8 — одного из основных хемокинов [6, 12], определяющих стимуляцию направленной миграции и увеличивающих бактерицидные свойства нейтрофилов, — в острый период, вероятно, в какой-то степени определяют длительность незавершенного фагоцитоза и приводят к рецидивирующему течению болезни. Подтверждением роли ИЛ-8 в формировании воспалительных органических поражений является, на наш взгляд, многократное увеличение уровня этого цитокина накануне рецидива. Усугубляющим фактором, несомненно, является дисбаланс Т-хелперов 1-го и 2-го типов на протяжении всего заболевания.

Результаты изучения динамики некоторых показателей цитокинового спектра изменяют причинно-следственные представления о неэффективности эффекторного звена иммунитета у больных с неблагоприятным течением инфекции. Одна из причин фагоцитарного иммунодефицита, несомненно, обусловлена функциональным дисбалансом системы цитокинов, нарушающим дистантные межклеточные взаимодействия как внутри самой иммунной системы, так и между основными интегративными системами организма: иммунной, нервной и эндокринной. Попытки повлиять на конечный этап цитокиноопосредованного механизма элиминации патогена с использованием традиционных иммуномодуляторов на фоне истощения компенсаторных возможностей иммунной системы оказались несостоятельными.

Учитывая, что одним из основным механизмов нарушения иммунореактивности, определяющим неблагоприятное течение псевдотуберкулеза, является гиперпродукция противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4) с угнетением синтеза провоспалительных фракций (ИЛ-2, ИФН- γ), целесообразно включение в комплексную терапию рецидивирующих форм псевдотуберкулеза рекомбинантного интерлейкина-2 человека — препарата «Ронколейкин».

Основная функция ИЛ-2 состоит в обеспечении клеточной составляющей адаптивного иммунитета — он усиливает рост и дифференцировку Т-лимфоцитов и NK-клеток с высокоаффинными рецепторами одноименной специфичности, препятствует индукции толерантности к антигенам, в ряде случаев отменяя уже сформировавшуюся иммунную неответственность, активирует мононуклеарные фагоциты и улучшает процессы переработки и презентации антигенов. Интегральный результат действия ИЛ-2 заключается в формировании адекватной иммунореактивности в условиях специфической активации.

Ронколейкин использовали у 12 больных с рецидивирующим течением инфекции. В 9 случаях его давали в дозе 500 тыс. МЕ (детям до 5 лет) и 1 млн МЕ (детям старше 5 лет) двукратно с интервалом в 48 часов внутрь. В 3 случаях ронколейкин применяли подкожно в половинной дозе. Контрольную группу

Таблица 3

Продолжительность клинических симптомов псевдотуберкулеза у детей на фоне стандартной терапии и с использованием в комплексном лечении ронколейкина

Синдром	Продолжительность, дни	
	на фоне применения ронколейкина	на фоне стандартной терапии
Инттоксикационный синдром	7,6±1,8 ¹	14,3±2,1
Гастроэнтерит	5,1±1,8	7,2±2,6
Экзантема	4,7±1,1 ¹	10,6±2,7
Артралгии	6,4±1,3 ¹	13,7±3,2
Нодозная эритема	3,1±1,7 ¹	11,4±2,1
Полимифаденопатия	9,4±4,1	12,9±3,8
Гепатомегалия	21,7±5,8	28,6±5,4
Изменения со стороны почек	7,3±2,4	11,8±3,6
Кардиопатия	21,5±4,3 ¹	36,4±5,2
Абдоминальный	5,4±1,9	7,2±2,3

¹ Разница статистически значима.

составили 20 больных с рецидивирующим течением болезни и получавших стандартную терапию.

Анализ полученных результатов показал, что у больных, получавших ронколейкин, достоверно сокращалась длительность периода интоксикации, быстрее исчезали сыпь и явления кардиопатии. Хотя сравнение остальных показателей не показало достоверного преимущества ронколейкина, клинический эффект был ощутимым (табл. 3). Отмечена хорошая переносимость препарата детьми, побочных эффектов не наблюдалось. Ни у одного больного, получавшего ронколейкин, повторных рецидивов не развилось, тогда как в контрольной группе повторная рецидивная волна зарегистрирована у 2 детей через 15 и 21 день после отмены антибактериальной терапии.

Таким образом, у больных псевдотуберкулезом регистрируется резко выраженная гиперцитокинемия с дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, свидетельствующим о развитии иммунодефицитного состояния клеточного типа. Прогностическими признаками негладкого течения этого заболевания у детей служат увеличение в динамике патологического процесса уровня ИЛ-4 с резким падением ИФН-γ и ИЛ-2 на фоне низких значений ИЛ-8 на первой неделе болезни. Полученные результаты подтверждают эффективность применения ронколейкина в комплексном лечении рецидивирующего течения псевдотуберкулеза.

Литература

1. Беседнова Н.Н., Сомов Г.П. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2000. — № 2. — С. 52–55.
2. Бениова С.Н., Гордеев А.В., Малащенко В.Г., Седулина О.Ф. // *Педиатрия*. — 2001. — № 2. — С. 111–112.
3. Гордеев А.В. *Псевдотуберкулез и кишечный иерсиниоз у детей (клиника, диагностика, вопросы па-*

тогенеза, лечение) : автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1986.

4. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Васякина Л.И. и др. // *Медицинская иммунология*. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 45–58.
5. Рябчук Ф.Н., Пирогова З.И. // *Гастроэнтерология*. — 2000. — № 1–2. — С. 81.
6. Симбирцев А.С. // *Цитокины и воспаление*. — 2002. — С. 9–16.
7. Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н., Антоненко Ф.Ф. *Псевдотуберкулез*. — М. : Медицина, 2001.
8. Carnoy C., Mullet C., Muller-Alouf H. et al. // *Infect. Immun.* — 2000. — Vol. 68, No. 5. — P. 2553–2559.
9. Eitel J, Dersch P. // *Infect. Immun.* — 2002. — Vol. 70, No. 9. — P. 4880–4891.
10. Press N., Fyfe M., Bowie W., Kelly M. // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 33, No. 7. — P. 523–526.
11. Sansonetti P. // *Semin. Immunol.* — 2001. — Vol. 13, No. 6. — P. 381–390.
12. Schulte R., Autenrieth B. // *Infect. Immun.* — 1998. — Vol. 66, No. 3. — P. 1216–1224.

Поступила в редакцию 16.06.06.

POSSIBLE DIRECTIONS OF IMMUNORECONSTITUTION OF RECURRENT YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS INFECTION IN CHILDREN

S.N. Beniova

Vladivostok State Medical University

Summary — With a view to establish the natural laws in changes of parameters of some cytokines (IL-2, IL-4, IL-8, IFN-γ) in children with Yersinia pseudotuberculosis infection in dependence of current of the disease 54 patients were examined. The obtained results revealed the hypercytokinemia with disorders of pro- and antiinflammatory pools of cytokines ratio, that proved the presence of cell-mediated immunodeficiency. The results of treatment of patients with recurrent infection by recombinant interleukin-2 (Roncoleukin) were discussed.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 4, p. 61–63.