

© М.К. Бехтерева^{1,2},
В.И. Пуринь³, Т.Ф. Панова³,
Ю.П. Дутова³, В.В. Иванова^{1,2}

¹ФГБУ НИИДИ ФМБА России,
Санкт-Петербург;

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»
Минздрава России

³ЛОГБУЗ Детская клиническая больница,
Санкт-Петербург

РЕДКИЙ ИСХОД ИЕРСИНИОЗА У ПОДРОСТКА

Иерсиниозы — это группа инфекционных заболеваний, вызываемых *Y. pseudotuberculosis* и патогенными *Y. enterocolitica*, характеризующихся интоксикацией, поражением желудочно-кишечного тракта, а при смешанных и генерализованных формах — полиорганным поражением и склонностью к обострениям, рецидивам и хронизации процесса [2, 3, 5].

Полиморфизм клинических проявлений и отсутствие специфических симптомов, свойственных только иерсиниозам, затрудняют их диагностику [7, 8]. Дифференциальная диагностика иерсиниозов зависит от периода и клинической формы заболевания. Так, в начальный период, когда выражены только симптомы интоксикации и лихорадка, иерсиниозы приходится дифференцировать с гриппом, менингитом, лептоспирозом, брюшным тифом и т. д. На начальных этапах заболевания развивается мезаденит, терминальный илеит, иерсиниозный аппендицит, что требует динамического наблюдения хирурга и нередко оперативного лечения. В разгар заболевания круг диагностического поиска расширяется, начиная с банальных кишечных инфекций, гепатитов и экзантем, герпесвирусных, энтеровирусных и парвовирусной инфекций и заканчивая геморрагическими лихорадками, бруцеллезом, висцеральным лейшманиозом и трихинеллезом.

Наибольшие сложности диагностики отмечаются при негладком течении иерсиниозов, так как клиническая картина, расцененная как иерсиниоз, может быть маской ревматизма, туберкулеза, системного васкулита, ювенильного хронического артрита, лейкоза, кроме того, данные инфекции могут быть триггерами системных или злокачественных заболеваний [3, 4, 6].

Приводим собственное клиническое наблюдение. Мальчик Н., 16 лет, родился доношенным, ранний анамнез без особенностей, в 2 года — фебрильные судороги, в 12 лет диагностировано ожирение 1–2-й степени.

Болен с 18.09.2006, когда появились пятнисто-папулезные высыпания на коже, боли в животе, жидкий стул, затем присоединились боли в горле и периодические подъемы температуры тела до 40 °C. На 4-й день болезни направлен на госпитализацию с диагнозом: ОРВИ, острый фарингит, аллергическая сыпь. В стационаре на 3-й день госпитализации заподозрена иерсиниозная инфекция смешанный вариант: экзантемная, гастроинтестинальная и артраптическая формы. Диагноз был подтвержден серологически — выявлены диагностические титры в реакции непрямой гемагглютинации с иерсиниозным и псевдотуберкулезным диагностиком — с *Y. enterocolitica* О3 в динамике болезни 1 : 800 от 28.10.2006, 1 : 400 от 09.10.2006 и 1 : 200 от 16.10.2006.

В стационаре пациент получал комплексную этиопатогенетическую терапию: инфузционную терапию с целью дезинтоксикации, антимикробную терапию вначале цефотаксимом внутримышечно 7 дней, затем цефтриаксоном внутривенно 7 дней, а далее ципрофлоксацином внутривенно 5 дней. На фоне проводимой антимикробной терапии пациент продолжал фебрильно лихорадить, сохранялись симптомы интоксикации, рецидивировала экзантема, мигрировали артраптии, появились боли в мышцах, постепенно нарастала гепатосplenомегалия, однако купировался абдоминальный

УДК: 616-022.7: 579.842.23

болевой синдром и диарея. Этиотропная терапия была продолжена левомицетином сукцинатом 7 дней внутримышечно, затем внутривенно имипенемом + циластатином. Учитывая отсутствие адекватного клинического эффекта, наличие подтвержденной иерсиниозной инфекции, антибактериальная терапия была дополнена иммуномодулирующей: циклоферон внутримышечно 4 введения с интервалом в 48 часов, затем ронколейкин внутривенно два введения.

В лабораторных данных в динамике отмечалось нарастание уровней аминотрансфераз до 250 ед/л, СОЭ до 79 мм/час, лейкоцитоз до $25 \times 10^9/\text{л}$ с палочкоядерным сдвигом до 15%, появление анемии (Нb 90 г/л), регистрировались высокие уровни циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (0,345 ед. опт. пл.), гипергаммаглобулинемия (35%). Были исключены вирусные гепатиты, тифо-паратифозные заболевания, малярия, лептоспироз, листериоз, бруцеллез, геморрагические лихорадки, герпесвирусные инфекции (Эпштейна–Барр вирусная инфекция, цитомегаловирусная инфекция, герпес 6-го типа). Заподозрено системное заболевание в исходе иерсиниозной инфекции и ребенок переведен для дальнейшего лечения в областную больницу.

Клинически на момент перевода складывалось впечатление о системном васкулите и 23.10.2006 была начата пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 500 мг (три процедуры), после первого введения улучшилось самочувствие пациента, купировалась лихорадка, боли в мышцах прошли, уменьшилась интенсивность высыпаний. После перевода на поддерживающую терапию метилпреднизолоном перорально возобновилась лихорадка на фебрильных цифрах, возвратились миалгии и артриты, усилилась экзантема. На высоте лихорадки отмечалось появление сыпей васкулитного характера в виде «галстука», на плечах, периодически появлялись «дерматомизитные очки» (яркая гиперемия скел с переходом на переносицу), возникли участки пигментации в поясничной и межлопаточной области. Так как поражение кожи выступало на первый план, была проведена биопсия кожи пораженных участков и иммунофлюоресцентное исследование биоптата (НМЦ по молекулярной медицине ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова), которое имело следующий результат: в эпидермисе под базальной мембраной отложений иммуноглобулинов и комплемента не обнаружено, интраэпителиальных отложений иммуноглобулинов и комплемента в дерме и стенках мелких сосудов не выявлено.

Было продолжено комплексное обследование, включающее стернальную пункцию, консультацию фтизиатра, онколога, исключены большие коллагенозы, в первую очередь дерматомиозит, выполнена фиброгастродуоденоскопия, фиброколоноскопия, неоднократно проведены ультразвуковые исследования различных органов и систем, на которых выявлена только гепатосplenомегалия. Проведены рентгенологические исследования грудной клетки, черепа, позвоночника, которые не обнаружили деструктивных костных изменений.

Повторно исключался инфекционный, паразитарный и грибковый генез болезни с использованием самых современных методов (молекулярно-генетическое исследование крови, фекалий, слюны; иммуноферментное исследование на различные патогены). На данной стадии болезни реакция непрямой гемагглютинации (РНГА) и реакция агглютинации (РА) иерсиниозным и псевдотуберкулезным диагностиком в динамике неоднократно отрицательные. Суммарно за время болезни подросток похудел на 18 кг.

Так как диагноз оставался неясным, вновь возникла мысль о рецидиве иерсиниоза, была начата антибактериальная терапия доксициклином с временным эффектом, затем цефперазоном внутривенно, на фоне терапии которым был достигнут временный клинический эффект, а затем вновь возобновилась лихорадка, миалгии и артриты, наросла экзантема, сохранялась лихорадка, гепатосplenомегалия и увеличились передне- и заднешейные лимфоузлы до размеров голубиного яйца.

В параклинических данных обращало на себя внимание: гипертрансфераземия, гипербилирубинемия; уровень щелочной фосфатазы выше 800 ед. анемия; СОЭ ускорена до 65 мм/час; выраженная диспротеинемия за счет повышения α -2 (18%) и γ -глобулинов (35%); уровень ферритина повышен более чем в 4 раза; лактатдегидрогеназа повышена в десятки раз; концентрация триглицеридов на верхней границе нормы, в иммунограмме отмечались высокие уровни IgM и G, незавершенный фагоцитоз, сохранялись резко повышенные концентрации ЦИК (0,450 ед. опт. пл.).

Повторно были проанализированы данные миелограммы, где при нормоклеточном костном мозге и сохранении всех ростков кроветворения выявлено наличие гистиоцитарно-макрофагальной реакции — часть гистиоцитов и макрофагов фагоцитируют нормоциты, эритроциты нейтрофилы, пигмент. С учетом гистиоцитарно-макрофагальной реакции возникла мысль о вторичном гистиоцитозе, который может возникнуть после инфекций вирусной и бактериальной этиологии, а также быть обу-

словлен выраженной иммунологической активностью. По литературным данным, более 50% случаев инфекция-ассоциированного гемофагоцитарного синдрома приходится на инфекцию, вызванную вирусом Эпштейна-Барр [1, 9, 10].

Для гистиоцитозов характерна пролиферация клеток мононуклеарной системы (моноцитарно-макрофагальной и дендроклеточной групп). Для постановки диагноза вторичного гемофагоцитарного синдрома необходимо иметь минимум 5 критериев: лихорадку, спленомегалию, цитопению, гипертриглицеридемию или гипофибриногенемию, гемофагоцитоз. При исследовании сыворотки крови отмечается повышение уровня трансаминаз, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), билирубина, ферритина. При иммунологическом исследовании обычно выявляют снижение киллерной активности, снижение Т-клеточной цитотоксичности и отмечают повышение уровней цитокинов: интерферона- γ (ИФН- γ), фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-6 (ИЛ-6), иногда интерлейкина-10 (ИЛ-10) [1]. Таким образом, у нашего пациента выявлено более 5 диагностических критериев гемофагоцитарного синдрома.

Прогноз при инфекция-ассоциированном гемофагоцитарном синдроме для жизни и здоровья серьезный: до 50% пациентов погибают от тяжелых инфекций, сопровождающихся полиорганной недостаточностью, панцитопенией и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием [1, 9, 10].

Основная цель терапии инфекция-ассоциированного гемофагоцитарного синдрома с учетом патогенеза — это уточнение этиологии инфекции, вызвавшей эту патологию и назначение иммуносупрессивной терапии: стероиды, вепезид, иммуноглобулиновые препараты; в последние годы в практику при этом синдроме входят экстракорпоральные методы терапии [1].

Данному пациенту был начат дискретный плазмоферез (5 процедур) и сразу после второго сеанса плазмофереза купировалась фебрильная лихорадка, через неделю постепенно исчезли артриты и миалгии, стала уменьшаться экзантема, появилась тенденция к нормализации размеров лимфатических узлов, печени и селезенки, изредка отмечались подъемы температуры до 37,2 °C. Нормализация лабораторных данных отмечена через 1,5–3,0 месяца после начала патогенетической терапии. Далее ребенок наблюдался стационарно и амбулаторно в течение 2 лет, рецидивов заболевания не было.

Таким образом, несмотря на наличие высокотехнологичных методов исследования, диагностика и дифференциальная диагностика иерсиниозов остается сложной, многоступенчатой и высокозатратной особенно при негладком течении заболевания на поздних сроках, задачей клинициста является своевременное распознавание редких проявлений иерсиниозов и тяжелых постинфекционных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Махонова Л.А., Дурнов Л.А. Гистиоцитарные заболевания у детей. — М.: МИА, 2004. — 103 с.
2. Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н., Антоненко Ф.Ф. Псевдотуберкулез. — М.: Медицина. — 2001. — 254 с.
3. Учайкин В.Ф., Гордец А.В., Бенирова С.Н. Иерсиниозы у детей. М.: Издательская группа ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 143 с.
4. Хромова Н.Л. Выявление *Yersinia enterocolitica* у больных соматического профиля // Материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. — СПб: НИИЭМ им. Пастера. — 2006. — С. 143–144.
5. Шестакова И.В., Ющук Н.Д. Иерсиниоз // Инфекционные болезни. — 2006. — Т. 4, № 3. — С. 78–86.
6. Шестакова И.В., Ющук Н.Д., Андреев И.В., Шепелева Г.К., Попова Т.И. О формировании иммунопатологии у больных иерсиниозами // Терапевтический архив. — 2005. — Т. 77, № 11. — С. 7–10.
7. Ющук Н.Д., Бургасова О.А. Актуальные вопросы клиники иерсиниозов // Иерсинии и иерсиниозы / Под редакцией Г.Я. Ценевой. — СПб., 2006. — С. 85–114.
8. Ющук Н.Д., Ценева Г.Я., Караткина Г.Н., Бродов Л.Е. Иерсиниозы. — М.: Медицина, 2003. — 206 с.
9. Brusa S., Arico M., Allen M. et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis: proposal of the diagnostic algorithm based on perform expretion // Br. J. Haematol. — 2002. — N 119(1). — P. 180–188.
10. Fisman D.N. Hemophagocytic syndromes and infection // Emerg. Infect. Dis. — 2000 — Vol. 6(6). — P. 601–608.

RARE OUTCOME YERSINIOSIS AT THE TEENAGER

Bekhtereva M.K., Purin V.I., Panova T.F., Dutova Yu.P., Ivanova V.V.

◆ **Resume.** Yersiniosis — infectious pathology which demands broad diagnostic search in various phases of infectious process, since banal sharp respiratory and enteric infections and, finish-

ing system diseases. In the publication the outcome Yersiniosis in a hemophagocytary syndrome is described.

◆ **Key words:** yersiniosis; yersiniosis infection; children, outcomes; hemophagocytic syndromes; complications.

◆ Информация об авторах

Бехтерева Мария Константиновна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела кишечных инфекций ФГБУ НИИДИ ФМБА России, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ВПО ГБОУ ВПО СПб ГПМУ Минздрава России. ФГБУ Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства России. 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, отдел кишечных инфекций. E-mail: mkbechtereva@mail.ru.

Пурин Владимир Иванович – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ. Ленинградское областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская клиническая больница». 195009, Санкт-Петербург, ул. Комсомола, д. 6. E-mail: purin00@rambler.ru.

Панова Татьяна Федоровна – заведующая отделением педиатрии № 1. Ленинградское областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская клиническая больница». 195009, Санкт-Петербург, ул. Комсомола, д. 6. E-mail: pan-tat@mail.ru.

Дутова Юлия Павловна – врач ординатор отделения педиатрии №1. Ленинградское областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская клиническая больница». 195009, Санкт-Петербург, ул. Комсомола, д. 6. E-mail: pan-tat@mail.ru.

Иванова Вера Васильевна – д.м.н., член-корр. РАМН, профессор, главный научн. сотр. отдела терапии неотложных состояний у детей; профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ВПО ГБОУ ВПО СПб ГПМУ Минздрава России. ФГБУ Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства России, отдел терапии неотложных состояний у детей. 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, отдел терапии неотложных состояний у детей. E-mail: mkbechtereva@mail.ru.

Bekhtereva Mariya Konstantinovna – MD, Ph.D., senior research, Department of Enteric Infections of Research Institute of Children's Infections Federal Medico-Biological Agency of Russia; Associate Professor, Department of Infection Diseases in Children Postgraduate Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 9, Professora Popova St., St. Petersburg, 197022, Russia. E-mail: mkbechtereva@mail.ru.

Purin Vladimir Ivanovich – MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor. Leningrad Region State Children's Clinical Hospital. 6, komsomola St., St. Petersburg, 195009, Russia. E-mail: purin00@rambler.ru.

Panova Tatyana Fedorovna – MD, Head, Unit of Pediatrics No 1. Leningrad Region State Children's Clinical Hospital. 6, komsomola St., St. Petersburg, 195009, Russia. E-mail: pan-tat@mail.ru.

Dutova Yuliya Pavlovna – MD, Resident Doctor, Unit of Pediatrics No 1. Leningrad Region State Children's Clinical Hospital. 6, komsomola St., St. Petersburg, 195009, Russia. E-mail: pan-tat@mail.ru.

Ivanova Vera Vasilyevna – MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Department of Children's Infectious Diseases, Postgraduate Education Faculty. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 9, Professora Popova St., St. Petersburg, 197022, Russia. E-mail: mkbechtereva@mail.ru.