

М.Д. Шестакова<sup>1</sup>, Е.А. Воскресенская<sup>2</sup>, Г.И. Кокорина<sup>2</sup>,  
О.А. Бургасова<sup>3</sup>, Г.Я. Ценева<sup>2</sup>

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ АБДОМИНАЛЬНОЙ ФОРМЕ ИЕРСИНИОЗОВ У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития, <sup>2</sup>ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, г. Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития, Москва

**В статье приведены основные принципы клинической и лабораторной диагностики абдоминальной формы иерсиниозной инфекции у детей. Клиническая картина поражения органов желудочно-кишечного тракта при остром течении абдоминальной формы иерсиниозов складывается из симптомов поражения тонкого и толстого кишечника, поджелудочной железы, аппендикса, лимфатических узлов. При хроническом течении наблюдается сочетанное поражение органов брюшной полости. При псевдотуберкулезе в гемограмме отмечаются лейкоцитоз и нейтрофилез, при кишечном иерсиниозе – нормоцитоз и лимфоцитоз. Определяющим для подтверждения абдоминальной**

### **Контактная информация:**

**Шестакова Маргарита Дмитриевна** – к.м.н., доц. каф. поликлинической педиатрии, врач-педиатр высшей категории ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития

**Адрес:** 194100 г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

**Тел.:** (812) 542-51-21, **E-mail:** shestakova\_margarita@mail.ru

Статья поступила 28.11.11, принята к печати 25.01.12.

формы иерсиниозов в настоящее время является комплексное применение реакции агглютинации (выявление антител) и полимеразной цепной реакции (исследование фекалий).

**Ключевые слова:** дети, абдоминальная форма кишечного иерсиниоза и псевдотуберкулеза, полимеразная цепная реакция, реакция агглютинации.

Authors present main principles of clinical and laboratory diagnosis of intestinal yersiniosis in children. Clinical picture of alimentary tract involvement in cases of acute abdominal yersiniosis consists in signs of small intestine and colon lesion, signs of pancreas, appendix and abdominal lymph nodes involvement. Chronic abdominal yersiniosis is characterized by combined lesion of abdominal organs. Leukocytosis and neutrophocytosis in complete blood count are typical for patients with pseudotuberculosis, though abdominal yersiniosis is characterized by normal blood cells number and by lymphocytosis. Complex data of agglutination reaction (serum antibodies detection) and polymerase chain reaction in stool are most important for diagnosis of abdominal yersiniosis.

**Key words:** children, abdominal yersiniosis, abdominal pseudotuberculosis, polymerase chain reaction, agglutination reaction.

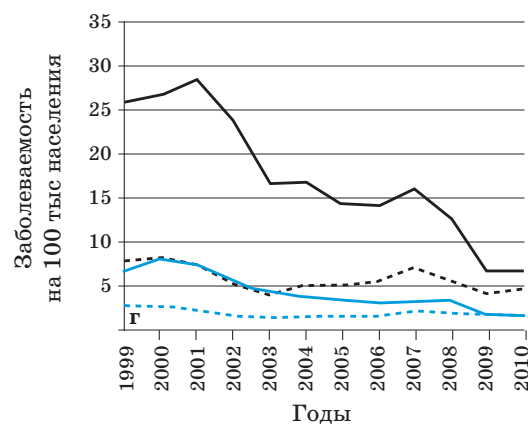
Термин «иерсиниозная инфекция», «иерсиниозы» объединяет два инфекционных заболевания, вызываемых бактериями семейства *Enterobacteriaceae* рода *Yersinia*: псевдотуберкулез (*Y. pseudotuberculosis*) и кишечный иерсиниоз (патогенные *Y. enterocolitica*), характеризующихся интоксикацией, поражением желудочно-кишечного тракта, а при смешанных и генерализованных формах – полиорганными поражениями. По длительности течения заболевания различают острое (не превышающее 1 месяц), затяжное (до 3 месяцев), хроническое (6 месяцев и более). Несмотря на то, что *Y. pseudotuberculosis* впервые была выделена в 1883 г. французскими исследователями Л. Малассе и В. Виньяль, интерес врачей к проблеме псевдотуберкулеза проявился только в 60-е годы XX столетия. До этого времени псевдотуберкулез регистрировали в виде спорадических септических заболеваний, и поэтому он не привлекал внимание исследователей. В связи с возникновением на Дальнем Востоке крупных эпидемических вспышек неизвестного по своей клинической картине заболевания, отечественные ученые, анализируя их, описали его под названием дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки (ДСЛ). В 1966 г. В.А. Знаменский опытом самозаражения установил, что возбудителем ДСЛ является *Y. pseudotuberculosis* [1]. История изучения возбудителя кишечного иерсиниоза насчитывает около 50 лет.

Резервуаром иерсиниозной инфекции являются мышевидные грызуны, инфицирующие продукты питания. Инфекция попадает в организм оральным путем, источник заражения — инфицированная пища и вода при плохой термической обработке. Все известные клинические формы течения псевдотуберкулеза для человека не представляют эпидемиологической опасности. Исключением является кишечный иерсиниоз, при котором больной в острой стадии заболевания может стать источником инфекции для окружающих [2].

В настоящее время в Российской Федерации псевдотуберкулез и кишечный иерсиниоз регист-

рируют практически повсеместно. Поражаются все возрастные группы. По данным ФГУЗ «ФЦГЭ Роспотребнадзора», в РФ с 1999 по 2010 гг. основную долю заболевших составляют дети (см. рисунок). При этом с 2003 г. происходит более значимое снижение заболеваемости псевдотуберкулезом среди детей по сравнению с общим числом заболевших. Изменения показателей заболеваемости кишечным иерсиниозом среди детей за этот период незначительны, что свидетельствует о возрастающей роли инфекции, обусловленной *Y. enterocolitica*, в поддержании заболеваемости иерсиниозами.

Иерсиниозы относятся к числу инфекционных заболеваний, с которыми гастроэнтерологи встречаются гораздо чаще, чем предполагают. Это связано с особенностями абдоминальной формы иерсиниозов, при которой возможно поражение любого органа желудочно-кишечного тракта, в том числе, аппендикса [3]. В наших предыдущих исследованиях показано, что иерсиниозы у детей среди гастрологических больных встречаются в



**Рисунок.** Заболеваемость псевдотуберкулезом и кишечным иерсиниозом по РФ в 1999–2010 гг. (по данным ФГУЗ «ФЦГЭ Роспотребнадзора»).

а – псевдотуберкулез, дети до 14 лет; б – кишечный иерсиниоз, дети до 14 лет; в – псевдотуберкулез, всего; г – кишечный иерсиниоз, всего.

6% случаев [4]. Имеется сообщение об абдоминальной форме заболевания, выявленной у 21% больных во время вспышки псевдотуберкулеза в организованном коллективе [5]. Однако работ, посвященных абдоминальной форме спорадических иерсиниозов, в педиатрии мы не встретили. Для привлечения внимания клиницистов к данной проблеме мы решили с современных позиций изложить основные принципы клинической и лабораторной диагностики абдоминальной формы иерсиниозной инфекции у детей.

Цель исследования – выявить особенности клинической картины абдоминальной формы спорадических иерсиниозов при разных вариантах течения заболевания и провести сравнительную оценку современных методов лабораторной диагностики иерсиниозной инфекции у детей.

#### Материалы и методы исследования

Исследования выполнены в течение 2007–2011 гг. на базе СПб ГПМА и ДДЦ № 2 Кировского района Санкт-Петербурга. Как правило, причиной обращения служили боли в животе, запоры и субфебрилитет. Критерием включения больных в изучаемую группу было лабораторное подтверждение диагноза иерсиниозной инфекции. В результате длительного диспансерного наблюдения нами отобран 41 пациент из гастрологических отделений. Для оценки частоты встречаемости острого аппендицита при абдоминальной форме иерсиниозов у детей были обследованы 60 пациентов в декабре 2010 – феврале 2011 гг., находящихся в хирургическом стационаре с диагнозом острый аппендицит (у 12 выявлена иерсиниозная инфекция).

Таким образом, в окончательном варианте в исследование включены 53 пациента, среди которых было 25 мальчиков и 28 девочек в возрасте от 3 до 17 лет.

Для лабораторного подтверждения иерсиниозной инфекции использовали серологические методы: реакцию агглютинации (РА) с диагностическим титром 1:160; реакцию непрямой гемагглютинации (РНГА) с диагностическим титром 1:100 при применении псевдотуберкулезного диагностикума и 1:200 – кишечного иерсиниозного. Для идентификации возбудителя в фекалиях и ткани аппендикса использовали молекулярно-генетический (полимеразная цепная реакция – ПЦР) и бактериологические методы исследования. Кровь из вены, из пальца для серологических исследований брали натощак с соблюдением правил асептики в стерильную сухую пробирку. Исследование кала возможно на протяжении всего периода заболевания, включая его рецидивы, но до назначения антибиотиков. Взятие материала (0,5–1,0 г фекалий) проводили независимо от времени суток в чистую посуду.

Как правило, больных обследовали однократно в первые дни нахождения в стационаре. При возникновении рецидива после выписки проводили повторное

обследование в динамике уже в амбулаторных условиях. У острых хирургических больных исследовали однократно только фрагменты ткани аппендикулярных отростков бактериологическим и ПЦР методами.

Для обоснования диагноза абдоминальной формы иерсиниозной инфекции учитывали данные анамнеза болезни, эпидемиологического анамнеза с целью установления возможного источника инфекции, данные физикального обследования пациентов. Всем больным выполняли общеклинические исследования (клинический анализ крови, общий анализ мочи, копрограмму, включая анализ на яйца глистов и лямблии), биохимическое исследование крови, УЗИ. С целью дифференциальной диагностики и по показаниям отдельным больным проводили инструментальные методы исследования: эзофагогастродуоденоскопия с биопсией и гистологическим исследованием биоптата, в ряде случаев лапароскопия, рентгенологическое исследование органов грудной полости и пазух носа, компьютерная томография, иммунологическое исследование.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента и критерия Фишера.

#### Результаты и их обсуждение

Анализ результатов проведенных исследований показал (табл. 1), что иерсиниозная инфекция, вызванная *Y. pseudotuberculosis*, выявлена у 39 (74%) пациентов, тогда как *Y. enterocolitica* – у 14 (26%). Соотношение встречаемости псевдотуберкулезной инфекции к кишечному иерсиниозу при абдоминальной форме составляет 2,8:1, в то время как в 2000 г. это соотношение составляло 6:1 [4]. Полученные результаты согласуются с данными официальной статистики и свидетельствуют о все более возрастающей роли *Y. enterocolitica* в структуре иерсиниозов (см. рисунок).

Широко распространенный в практике метод серологической диагностики РНГА оказался недостаточно информативным в диагностике абдоминальной формы иерсиниозов (2% положительных результатов), что согласуется с литературными данными [5]. Вероятно, это обусловлено тем, что РНГА выявляет антитела только к отдельным серотипам *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica*, а использование эритроцитов при приготовлении препаратов не всегда позволяет получать серии, обладающие достаточной чувствительностью и стабильностью [6]. К сожалению, часто у клиницистов нет другого метода для подтверждения диагноза. В то же время использование метода РА позволило подтвердить диагноз в 61% случаев, что свидетельствует о высокой информативности данного метода в диагностике абдоминальной формы заболеваний. Этот метод также позволяет оценить эффективность проводимой терапии. Однако применение простой в постановке РА на практике ограничено из-за отсутствия коммерческих антигенов, поэтому ее применение возможно только в

Таблица 1

## Диагностика абдоминальной формы иерсиниозов различными методами

Заболевание	Количество пациентов соматические + хирургические	Исследование материала от соматических больных (% положительных результатов)			Исследование материала от хирургических больных (ткани аппендикулярных отростков)	
		РА	РНГА	ПЦР (исследование фекалий)	ПЦР	бактериологический посев
Псевдотуберкулез	39 (74%) 28+11	18 (44%)	1 (2%)	9 (22%)	11	1
Кишечный иерсиниоз	14 (26%) 13+1	7 (17%)	0	6 (15%)	1	0
<b>Итого</b>	<b>53 (100%)</b> <b>41+12</b>	<b>25 (61%)</b>	<b>1 (2%)</b>	<b>15 (37%)</b>	<b>12</b>	<b>1</b>

специализированных лабораториях. Уровень специфических антител у больных был невысоким (1:160), что соответствует в основном легкой степени тяжести процесса при абдоминальной форме иерсиниозной инфекции и согласуется с данными других исследователей [3, 5]. Подтверждение диагноза методом ПЦР при исследовании фекалий получено в 37% случаев. Таким образом, по нашим данным, для диагностики абдоминальной формы иерсиниозов наиболее информативной оказалась РА.

Частота встречаемости острого аппендицита при абдоминальной форме иерсиниозов у детей в наших исследованиях составила 20% (12 человек из 60 обследованных). У 11 больных обнаружена ДНК *Y. pseudotuberculosis*, из них у одного пациента также выделена культура. Впервые показано, что острый аппендицит у детей может быть обусловлен *Y. enterocolitica* – у одного пациента выявлена ДНК возбудителя. При этом у 11 человек определялся флегмонозный аппендицит, у одного – катаральный аппендицит и мезаденит. Острое и затяжное течение иерсиниозов диагностировано у 24 детей. Наиболее часто поражался тонкий кишечник (энтерит) – у 10 человек; колит, панкреатит – по одному случаю. Представляется важным отметить, что при абдоминальной форме иерсиниозной инфекции возможно развитие острого аппендицита с ярко выраженными клиническими симптомами: повышение температуры тела до 37,3–39,5 °С, тошнота, рвота, боли в животе, чаще приступообразные.

Клиническая картина поражения органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при абдоминальной форме острой и затяжной иерсиниозной инфекции складывалась из болей в животе, неярких признаков инфекционного процесса (тени под глазами, головная боль, бледность кожных покровов, обложенность языка). Местный синдром при энтерите включал в себя боли, кашицеобразный стул, метеоризм, флатуленцию. При пальпации живота у всех пациентов определялась болезнен-

ность в области илеоцекального угла, урчание в животе и у 3 – болезненность в зоне Поргеса.

Диагноз панкреатита псевдотуберкулезной этиологии при остром течении выявлен у одного пациента на основании клинических проявлений интенсивного болевого синдрома, болезненности в точках Мейо–Робсона, Кача, увеличения амилазы мочи, изменений размеров поджелудочной железы по данным УЗИ. Для колита иерсиниозной этиологии, кроме болей в животе были характерны запоры (отсутствие стула в течение 2–3 дней).

У пациентов с хроническим течением иерсиниозов анамнез заболевания был длительным – от 8 месяцев до 3 лет. При этом у пациентов были ранее обращения по поводу острого аппендицита; энтероколиты с госпитализацией в инфекционные отделения, где диагностировали острую кишечную инфекцию неустановленной этиологии; в анамнезе ранее диагностированный псевдотуберкулез. В отличие от острого и затяжного процесса, при хроническом течении иерсиниозной инфекции, помимо изолированного энтерита, колита, панкреатита, у 10 из 29 пациентов имело место сочетанное поражение органов брюшной полости (табл. 2): энтерита и мезаденита, панкреатита и энтерита, панкреатита и колита. Боли в животе сопровождались у всех пациентов более выраженными симптомами интоксикации – тенями под глазами, головной болью, тошнотой, повышенной утомляемостью, а также снижением аппетита. У 65% пациентов к тому же отмечалась сыпь на кожных покровах и шелушение кожи стоп и кистей в анамнезе, субфебрильная температура – у 41% больных.

Обращает на себя внимание, что проявления колита в виде болей в животе и запоров статистически чаще встречались при кишечном иерсиниозе по сравнению с псевдотуберкулезом ( $p < 0,001$ ).

Глистно-протозойные инвазии (лямблиоз, аскаридоз, трихинеллез) отмечались в 22% случаев при абдоминальной форме иерсиниозов. Представлялось интересным сопоставить частоту

Таблица 2

## Варианты течения абдоминальной формы иерсиниозов у детей

Заболевание	Поражения различных органов брюшной полости										
	Острое или затяжное течение (n=24)						Хроническое течение (n=29)				
	энтерит	колит	панкреатит	мезаденит	острый аппендицит	сочетанное поражение	энтерит	колит	панкреатит	мезаденит	сочетанное поражение
Псевдотуберкулез	9	0	1	1*	11	0	8	1	1	0	8
Иерсиниоз	1	1	0	0	1	0	6	3	0	0	2
<b>Итого</b>	<b>10</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1*</b>	<b>12</b>	<b>0</b>	<b>14</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>10</b>

\*Мезаденит при лапароскопии у хирургического пациента.

встречаемости инвазий в зависимости от нозологической формы. Наибольшая частота встречаемости и более широкий спектр паразитов отмечены при псевдотуберкулезе, кроме лямблиоза, выявлены также аскаридоз и трихинеллез. При иерсиниозе только у одного пациента обнаружены цисты лямблий ( $p < 0,007$ ).

Анализ показателей гемограммы у больных абдоминальной формой иерсиниозной инфекции, выявил изменения, характерные для бактериальной инфекции. Для псевдотуберкулеза характерен умеренный лейкоцитоз ( $9,8 \pm 0,9 \cdot 10^9/\text{л}$ ) с относительным ( $55,3 \pm 3,2\%$ ) и абсолютным нейтрофилезом ( $5,7 \pm 0,8 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Максимально выраженные изменения в лейкоцитарной формуле наблюдались при остром аппендиците — гиперлейкоцитоз ( $20,6 \pm 1,4 \cdot 10^9/\text{л}$ ) с абсолютным ( $16,7 \pm 1,4 \cdot 10^9/\text{л}$ ) и относительным нейтрофилезом ( $80,4 \pm 1,8\%$ ). Изменения лейкоцитарной формулы при абдоминальной форме кишечного иерсиниоза существенно отличались: наблюдался нормоцитоз ( $7,0 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$ ) и лимфоцитоз ( $47,5 \pm 3,9\%$ ,  $3,3 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Все эти изменения статистически значимы ( $p < 0,05$ ). Самостоятельно эти показатели не могут определить диагноз заболевания, но они могут помочь в дифференциальной диагностике кишечного иерсиниоза, псевдотуберкулеза и иерсиниозов с другими видами патологии.

При абдоминальной форме иерсиниозов анемия легкой степени определена у 6 пациентов, чаще выявлялась при хроническом течении псевдотуберкулеза — у 5 из них. Латентный дефицит железа, который определяли по снижению объема эритроцита и насыщения эритроцита гемоглобином, отмечен у 6 больных иерсиниозом и у 4 — псевдотуберкулезом. Таким образом, у 16 больных (39% случаев) с абдоминальной формой иерсиниозов обнаружены анемия или латентный дефицит железа, что необходимо учитывать в лечении.

Нами дополнительно было проведено иммунологическое исследование у пациентов. Ранее P. Sansonetti [7], G.R. Cornelis [8], А.П. Помогаева

и соавт. [9] установили, что при псевдотуберкулезе фагоцитоз носит незавершенный характер. Это обусловлено способностью *Y. pseudotuberculosis* связывать опсонизирующие факторы сыворотки крови и наличием у возбудителя антигенных субстанций, угнетающих фагоцитоз. В нашем исследовании при хроническом течении иерсиниозов у 80% пациентов определялся незавершенный фагоцитоз. Кроме того, обнаружена гипоиммуноглобулинемия А (уровень IgA ниже возрастной нормы) у 5 пациентов. Различия статистически значимы: снижение уровня IgA определялось только у больных с хроническим течением иерсиниозов. Гипоиммуноглобулинемия А, вероятно, предрасполагает к хроническому течению иерсиниозов, что диктует необходимость проведения иммуностимулирующей терапии в лечении этих пациентов. При остром течении иерсиниозов отклонений в уровне основных классов иммуноглобулинов не выявлено.

Лечение больных проводилось в стационаре, при рецидивах заболевания — в основном в амбулаторных условиях. Принимая во внимание, что возбудители иерсиниозов передаются алиментарным путем, необходимо было предотвратить возможность повторного заражения и исключить из употребления продукты, которые вызвали заболевание. У наших пациентов такими продуктами были морковь, капуста, яблоки, молочные продукты с рынка без термической обработки, употребление продуктов с «праздничного стола». При абдоминальной форме иерсиниозов в диете не рекомендуется употреблять продукты, усиливающие бродильные процессы и содержащие грубую клетчатку, чтобы не усиливать болевой синдром.

Все больные получали этиотропную терапию (левомецетин, аугментин, сумамед, внутримышечно гентамицин, амикацин, цефатоксим и лендоцин) в сочетании с пробиотическими препаратами (линекс, бифиформ, ламиналакт). Общий курс антибактериальной терапии — 10–14 дней. Целесообразно применение антиоксидантов (куде-

сан) и иммуностимулирующей терапии (виферон, полиоксидоний) при хроническом течении. Для коррекции дисбактериозов, возникающих после лечения, применялись курсы пробиотиков (бификол, аципол, нормофлорин) и пребиотиков (стимбифид, хилак-форте). Проводилось лечение сопутствующих глистно-протозойных инвазий по общепринятым схемам. При лечении анемии и латентного дефицита железа использовались препараты трехвалентного железа мальтофер, ферум-лек. Критериями эффективности этиотропной терапии считали исчезновение жалоб, нормализацию исследуемых показателей и физикальных данных.

По этическим соображениям в данной ситуации сформировать группу сравнения мы не могли, поскольку отказ от этиотропной терапии означал неадекватное лечение. Лечение всех больных иерсиниозами оказалось эффективным. При остром и затяжном течении наблюдалось полное выздоровление, при хроническом – снижение частоты рецидивов. Период наблюдения за больными после выписки из стационара составил от 2–3 месяцев для больных с острым и затяжным течением до 3–4 лет при хроническом течении. Среди

пациентов с хроническим течением иерсиниозов, получивших целенаправленную антибактериальную и иммуностимулирующую терапию, рецидивов заболевания не отмечено в течение 2 лет наблюдения, поэтому установлено выздоровление.

#### Выводы

1. Абдоминальная форма иерсиниозов протекает с поражением различных органов брюшной полости, проявляясь в виде энтерита, колита, панкреатита, аппендицита, мезаденита.

2. Для подтверждения диагноза абдоминальной формы иерсиниозов рекомендуется комплексное использование лабораторных методов: ПЦР для исследования фекалий и серологический метод РА.

3. Соотношение встречаемости псевдотуберкулезной инфекции к кишечному иерсиниозу при абдоминальной форме составляет 2,8:1.

4. Гематологические изменения при иерсиниозах различны: при псевдотуберкулезе — лейкоцитоз и нейтрофилез, при иерсиниозе — нормоцитоз и лимфоцитоз.

5. Гипоиммуноглобулинемия А достоверно чаще встречается при хроническом течении иерсиниозов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Знаменский В.А., Антонов В.С., Старшов В.Д. и др. Заболевание человека псевдотуберкулезом (опыт самозаражения). Сов. мед. 1968; 1: 42–45.

2. Демина Ю.В., Сенников С.В., Ценева Г.Я. и др. Профилактика иерсиниоза. Санитарно-эпидемиологические правила. СП 3.1.7.2615-10. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010.

3. Назаров В.Е. Острый аппендицит псевдотуберкулезной этиологии (этиопатогенетические и клинические аспекты): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 1995.

4. Шестакова М.Д. Ошибки диагностики иерсиниозов. Гастробюллетень. 2000; 1–2: 104.

5. Бургасова О.А. Клинико-лабораторные аспекты диа-

гностики псевдотуберкулеза: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М, 1995.

6. Бургасова О.А., Куляшова Л.Б., Ценева Г.Я. и др. Сравнительная оценка различных иммунологических реакций в диагностике псевдотуберкулеза. Журн. микробиол. 1996; 2: 48–51.

7. Sansonetti P. Phagocytosis of bacterial pathogens: implications in the host response. Semin. Immunol. 2001; 13 (6): 381–390.

8. Cornelis G.R. Yersinia type III secretion: send in the effectors. J. Cell. Biol. 2002; 158 (3): 401–408.

9. Помогаева А.П., Уразова О.И., Ковширина Ю.В. и др. Клинико-иммунологические особенности псевдотуберкулеза у детей. Бюлл. сиб. мед. 2006; 4: 103–110.