

И.А. Шурыгина

## ЗАВИСИМОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗА ОТ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ВОЗБУДИТЕЛЯ И ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦИЕНТА

ИЭМ ГУ НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

*Проведена оценка влияния различных характеристик пациента и особенностей биологических свойств возбудителя на клинические проявления при псевдотуберкулезе. Доказано, что клинические проявления псевдотуберкулеза зависят от плазмидного спектра возбудителя, обусловившего заболевание. Выявлено, что значимыми факторами, влияющими на частоту развития заболевания, являются пол и возраст больного.*

*Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МД-1359.2006.7.*

**Ключевые слова:** псевдотуберкулез

## DEPENDENCE OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF PSEUDOTUBERCULOSIS ON BIOLOGICAL PECULIARITIES OF PATHOGENE AND PATIENT'S CHARACTERISTICS

I.A. Shurigina

Institute of Epidemiology and Microbiology SC ME ESSC SB RAMS, Irkutsk

*We evaluated the influence of different characteristics of a patient and peculiarities of biological features of a pathogene on clinical manifestation of pseudotuberculosis. Sex and age of a patient have been proved to be significant factors influencing frequency of disease development.*

*The investigation was made in the framework of the grant of President of Russian Federation for state support of young Russian scientists MD-1359.2006.7.*

**Key words:** pseudotuberculosis

Инфекционный процесс представляет собой ограниченное во времени сложное взаимодействие биологических систем микроорганизма и макроорганизма, протекающее в определенных условиях внешней среды. В настоящее время все компоненты инфекционного процесса претерпевают непрерывные и существенные изменения, как за счет широкого распространения врожденных и приобретенных иммунодефицитов, так и из-за приобретения микроорганизмами новых патогенных свойств.

Патогенные микроорганизмы обладают целым набором факторов, препятствующих воздействию на них защитных механизмов хозяина, — факторов патогенности. Основной задачей патофизиологии при изучении инфекционного процесса является выяснение механизмов, лежащих в основе бактериальных инфекций, исследование взаимодействия в системе возбудитель — макроорганизм, а также выяснение механизмов бактериальной патогенности с последующим практическим применением полученных знаний для разработки методов диагностики, лечения и профилактики заболевания.

Течение инфекционного процесса, степень тяжести и многообразие клинической симптоматики в значительной мере обусловлены иммуногенностью возбудителя.

Исходя из вышесказанного, представляет большое практическое и теоретическое значение

изучение роли генетических элементов бактерий *Y. pseudotuberculosis*, а также их влияния на течение инфекционного процесса и клинические проявления заболевания.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:

Выявить зависимость клинических проявлений псевдотуберкулеза от биологических особенностей возбудителя и характеристик пациента.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ гетерогенности популяции *Y. pseudotuberculosis* на территории Иркутской области. Выявлено, что все штаммы возбудителя гомотипны по отношению к сероварианту — выделяется только I серовар, по биохимическим свойствам, по наличию суперантигена (все штаммы несут в своем составе суперантиген) и наличию островов высокой патогенности. Однако на территории Иркутской области выявлено два независимых друг от друга очага псевдотуберкулеза, отличающихся тем, что циркулирующий возбудитель *Y. pseudotuberculosis* I серовара, типичный по культурально-биохимическим свойствам, содержит разное количество плазмид: на северо-западе области выделяются одноплазмидные штаммы 47 MDa (pYV), на юге области — с двумя плазмидами: 47 MDa (pYV) и 82 MDa (pVM). В состав южного очага входят промышленные города: Иркутск, Ангарск, Слюдянка, а северо-западный очаг рас-

полагается в административных центрах и рабочих поселках Усть-Илимского, Нижнеилимского, Братского, Заларинского, Тайшетского, Тулунского и Зиминского районов. Многолетние наблюдения за очагом показали его стабильность [2, 3].

Нами проведено изучение клинической картины псевдотуберкулеза в условиях вспышечного и спорадического уровня заболеваемости в период с 1987 по 2005 гг. В работу включены результаты обследования 83 больных из северо-западного очага псевдотуберкулеза в Иркутской области, все выделенные штаммы *Y. pseudotuberculosis* I серовара, имели одну плазмиду pYV 47 MDa (только вспышечный уровень заболеваемости), и 266 больных из южного очага (заболевание вызвано *Y. pseudotuberculosis* I серовара с плазмидами 82:47 MDa) (вспышечный и спорадический уровни заболеваемости).

Комплектование групп осуществлялось методом сплошной выборки среди лиц обоего пола, не имеющих признаков сопутствующих заболеваний. Верификация диагноза проводилась на основе данных эпидемиологического анамнеза, клинико-лабораторных показателей, данных бактериологического и серологического исследований. Диагноз подтвержден бактериологически высевом *Y. pseudotuberculosis* у 11 больных (13,25 %) из северо-западного очага (все выделенные штаммы содержали одну плазмиду pYV 47 MDa) (10 культур выделено из фекалий больных, в одном случае получена уринокультура) и у 41 больного (15,41 %) — из южного (все выделенные штаммы содержали две плазмиды — pYV 47 MDa и pVM 82 MDa) (получено 39 культур из фекалий и 1 культура из ротоглотки). Плазмиды определяли по Т. Kiesser [5]. Исследования проведены с.н.с. Научно-исследовательского противочумного института Сибири и Дальнего Востока к.м.н. В.Т. Климовым.

Диагноз подтвержден нарастанием титров специфических антител в реакции непрямой геммагломинации с коммерческим эритроцитарным диагностикумом (РНГА) (Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток) в динамике заболевания в 2–4 раза у 82 больных (98,80 %) из северо-западного очага и 152 больных (57,14 %) — из южного очага.

При обследовании 88 больных из южного очага заболевания (29 взрослых и 59 детей) применен метод ПЦР, позволивший обнаружить специфическую ДНК в различных биологических средах (кровь, испражнения, моча) у 73,86 % обследованных больных.

Проведен анализ факторов, значимо влияющих на клинические проявления заболевания, со стороны «хозяина» (возраст, пол) и со стороны «возбудителя» (плазмидный спектр).

#### МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

В работе применялись следующие методы статистического анализа: анализ таблиц сопряженности, дисперсионный анализ и корреляционный анализ [1, 4]. Нормальность распределения прове-

рялась с использованием тестов Колмогорова-Смирнова и Lillieforce. В случае несоответствия распределения Гауссову применялись методы непараметрической статистики.

При анализе таблиц сопряженности оценивались значения статистики Pearson Chi-square ( $\chi^2$ ), число степеней свободы (df) и достигнутого уровня значимости (p).

В случае опровержения гипотезы равенства групповых средних по результатам дисперсионного анализа при одновременном сравнении более 2 групп применяли попарное сравнение групп с помощью контрастов Шефе.

В случае изучения связи между параметрическими данными с нормальным распределением использовался канонический корреляционный анализ. При исследовании корреляции между группами с качественными данными или параметрическими данными с распределением, отличающимся от нормального, использовался коэффициент ранговой корреляции Spearman. При проведении всех видов статистического анализа критический уровень значимости критериев принимался равным 0,05. Анализ данных проводился с использованием статистических пакетов StatSoft Statistica 6.0 и SPSS 11.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенный клинический анализ показал, что факторы «хозяина» оказывают влияние на частоту развития заболевания. Так, по нашим наблюдениям, заболевание достоверно чаще регистрировалось у мужчин, чем у женщин. Среди всей совокупности больных заболевание зарегистрировано у 225 мужчин (64,47 %) и 124 (35,53 %) женщин. Однако если в условиях вспышечной заболеваемости эту особенность можно было бы объяснить особенностями комплектования групп — вовлечением в эпидемический процесс организованных коллективов, связанных общим источником питания — воинские части, учебные заведения закрытого типа, то такую же картину мы наблюдали и при спорадическом уровне заболеваемости, когда данные предпосылки отсутствовали — из 88 заболевших при спорадическом уровне заболеваемости мужчин было 59,09 %.

При анализе возрастной картины выявлено, что среди заболевших резко преобладали больные молодого возраста (рис. 1).

При анализе выявлена прямая корреляционная связь между возрастом пациента и длительностью лихорадочного периода (коэффициент корреляции Spearman 0,14,  $t = 2,62$ ,  $p < 0,01$ ), частотой возникновения артралгий ( $k = 0,43$ ,  $t = 9,00$ ,  $p < 0,00001$ ), диареи ( $k = 0,15$ ,  $t = 2,91$ ,  $p < 0,004$ ), длительностью диарейного синдрома ( $k = 0,26$ ,  $t = 2,42$ ,  $p < 0,02$ ), временем появления сыпи ( $k = 0,48$ ,  $t = 8,47$ ,  $p < 0,000001$ ), развитием гепатомегалии ( $k = 0,22$ ,  $t = 2,84$ ,  $p < 0,004$ ), желтухи ( $k = 0,28$ ,  $t = 5,39$ ,  $p < 0,000001$ ), и частотой рецидивов ( $k = 0,15$ ,  $t = 2,87$ ,  $p < 0,005$ ). И обратная корреляционная связь между возрастом и частотой развития катаральных явлений ( $k = -0,32$ ,

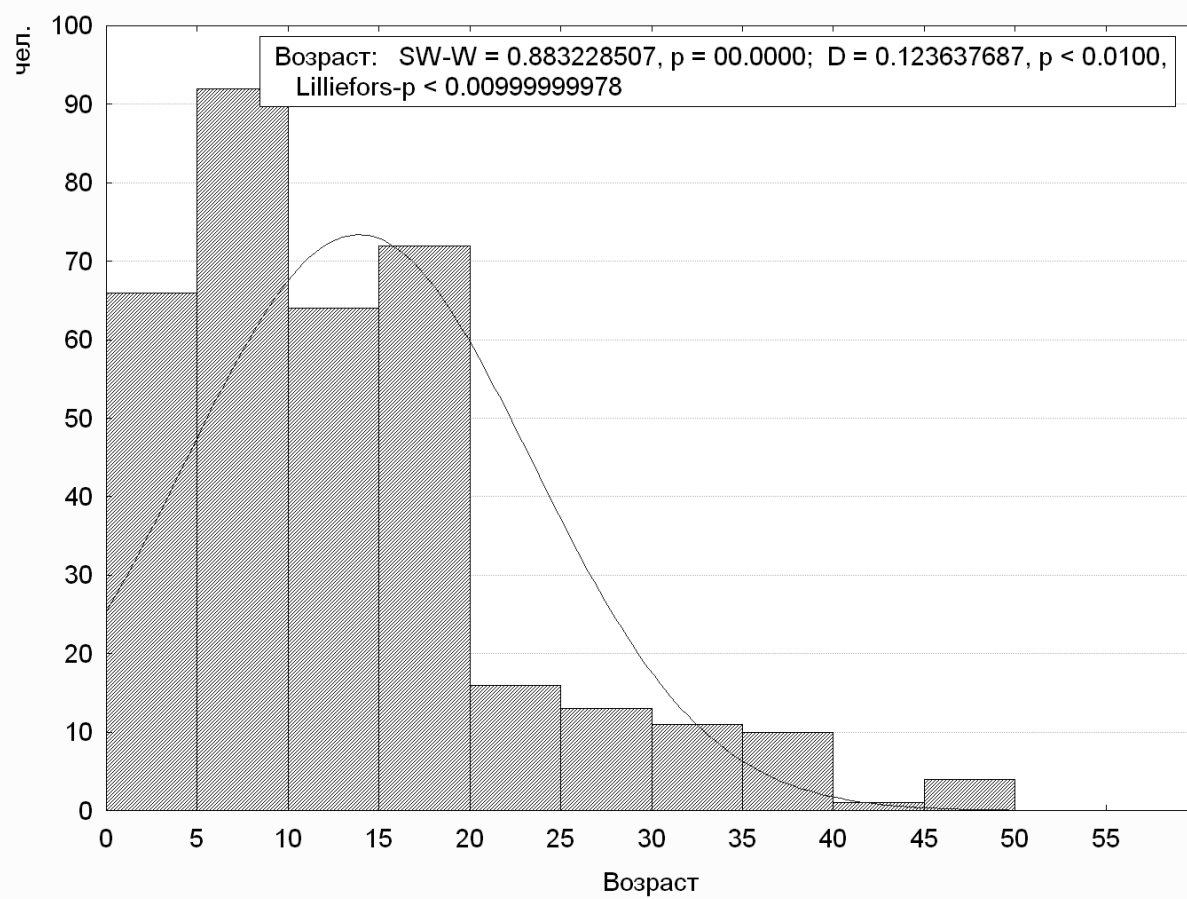


Рис. 1. Распределение больных псевдотуберкулезом по возрасту.

$t = -6,28, p < 0,000001$ ) и частотой появления сыпи ( $k = -0,32, t = -6,38, p < 0,000001$ ).

В меньшей степени клиническая симптоматика зависела от пола пациента — у мужчин чаще регистрировались катаральные явления ( $k = 0,16, t = 2,96, p < 0,004$ ), артрит ( $k = 0,12, t = 2,34, p < 0,02$ ) и лимфаденопатия ( $k = 0,20, t = 3,80, p < 0,0002$ ).

Поскольку по всем показателям, кроме плазмидного спектра, выделенные штаммы *Y. pseudotuberculosis* были идентичны, мы провели сравнение клинических особенностей заболевания, вызванного одно- (47 MDa) и двухплазмидными (82:47 MDa) штаммами возбудителя.

Данные об основных симптомах псевдотуберкулеза в северо-западном и южном очагах Иркутской области суммированы в таблице 1.

При анализе клинической картины выявлены значительные различия в клинических проявлениях заболевания в двух изучаемых очагах. Хотя в обеих группах у подавляющего числа больных заболевание начиналось остро, сопровождалось повышением температуры тела, средний уровень температуры у больных из южного очага был выше, чем у пациентов из северо-западного очага —  $38,97 \pm 0,05$  и  $38,38 \pm 0,09$  соответственно ( $p < 0,000001$ ), такие же особенности отмечены в отношении длительности лихо-

радного  $8,88 \pm 0,46$  и  $4,78 \pm 0,29$  суток соответственно ( $p < 0,000001$ ).

У значительного числа пациентов в периоды начальных проявлений и разгара заболевания наблюдались симптомы поражения верхних дыхательных путей в виде насморка, сухого кашля, болей в горле при глотании, гиперемии задней стенки глотки, небных дужек, язычка, увеличения и разрыхленности миндалин. Данные симптомы встречались с одинаковой частотой в сравниваемых группах (78,20 % у больных из южного очага и 80,72 % — из северо-западного).

Одним из наиболее ярких симптомов периода разгара заболевания являлась сыпь. Этот патогномоничный для псевдотуберкулеза симптом достоверно чаще наблюдался у больных, от которых был выделен одноплазмидный возбудитель (47 MDa) по сравнению с больными, чье заболевание было обусловлено двухплазмидным возбудителем (82 : 47 MDa) (96,39 и 65,79 % соответственно ( $p < 0,0001$ )). Геморрагическая сыпь, часто свидетельствующая о тяжелом течении заболевания, отмечалась только у больных из южного очага (22 случая). Отмечены различия и в сроках появления сыпи — если у больных из северо-западного очага сыпь появлялась в среднем на  $2,27 \pm 0,30$  день, то у больных из южного очага — на  $3,87 \pm 0,31$  день ( $p < 0,002$ ).

Анализ клинических симптомов псевдотуберкулеза в зависимости от плазмидного спектра возбудителя

Показатель	Южный очаг (82:47 MDa)		Северо-западный очаг (47 MDa)		$\chi^2$	P
	чел.	%	чел.	%		
Кол-во больных	266	–	83	–	–	–
Катаральные явления	208	78,20	67	80,72	0,24	= 0,62
Артралгии	145	54,51	24	28,92	16,59	< 0,0001
Артрит	23	8,65	0	0	7,68	< 0,006
Боли в животе	187	70,30	45	54,22	7,34	< 0,007
Тошнота	106	39,85	14	16,87	14,81	< 0,0001
Рвота	78	29,32	10	12,05	10,01	< 0,0016
Диарея	122	45,86	6	7,23	40,66	< 0,0001
Сыпь	175	65,79	80	96,39	30,09	< 0,0001
Желтуха	91	34,21	3	3,61	30,09	< 0,0001
Гепатомегалия	184	69,17	9	10,84	87,07	< 0,0001
Спленомегалия	71	26,69	0	0	27,81	< 0,0001
Повышение АЛТ	63	23,68	2	2,41	18,89	< 0,0001
Рецидив	68	25,56	13	15,66	3,48	= 0,06
Температура, °С	38,97 ± 0,05		38,38 ± 0,09		t = –5,71	< 0,000001
Длительность лихорадки, дней	8,88 ± 0,46		4,78 ± 0,29		t = –5,01	< 0,000001
Время появления сыпи, день	3,87 ± 0,31		2,27 ± 0,30		t = 3,23	< 0,002

Характерной особенностью течения псевдотуберкулеза являлось частое вовлечение в патологический процесс органов пищеварения. Поражение желудочно-кишечного тракта проявлялось в виде тошноты и рвоты, жидкого или кашицеобразного стула, болей в животе различной локализации. Причем все эти симптомы достоверно чаще наблюдались у больных, от которых был выделен *Y. pseudotuberculosis* (82:47 MDa) по сравнению с пациентами, чье заболевание было обусловлено штаммами *Y. pseudotuberculosis* (47 MDa) (тошнота наблюдалась у 39,85 % и 16,87 % соответственно ( $p < 0,0001$ ), рвота – у 29,32 % и 12,05 % ( $p < 0,0016$ ); диарея – у 45,86 % и 7,23 % ( $p < 0,0001$ ); боли в животе – у 70,30 % и 54,22 % ( $p < 0,007$ )).

Такой характерный признак псевдотуберкулеза, как «малиновый» язык, наблюдался чаще у больных из северо-западного очага – 63,86 %, чем у больных из южного очага – 40,98 %.

Обращало на себя внимание частое вовлечение в патологический процесс печени и селезенки у пациентов, заболевание которых было вызвано двухплазмидными штаммами возбудителя (82:47 MDa). Так, увеличение размеров печени наблюдалось у 69,17 % селезенки – у 26,69 % больных. У больных, заболевание которых было обусловлено одноплазмидными штаммами возбудителя (47 MDa), печень и селезенка вовлекались в патологический процесс значительно реже. Так, гепатомегалия наблюдалась у 10,84 % больных, спленомегалия не отмечена ни у одного больного. Желтуха, повышение уровня ферментов, отража-

ющих цитолиз (АлАТ, АсАТ), также достоверно чаще отмечалась у больных из южного очага – 34,21 % и 23,68 % по сравнению с 3,61 % и 2,41 % соответственно у больных из северо-западного очага ( $p < 0,0001$ ).

Изменения со стороны опорно-двигательного аппарата проявлялись в виде артралгий, причем достоверно чаще этот симптом наблюдался в группе пациентов, от которых был выделен двухплазмидный возбудитель (82:47 MDa) (54,51 %), по сравнению с больными, чье заболевание было обусловлено одноплазмидными штаммами (47 MDa) (28,92 %) ( $p < 0,0001$ ). Артриты в группе больных из северо-западного очага не регистрировались, тогда как у больных из южного очага отмечены в 23 случаях (8,65 %).

У 8 больных из южного очага отмечено развитие серозного менингита в острый период заболевания.

Рецидивы заболевания чаще наблюдались у больных из южного очага (25,56 %) по сравнению с больными из северо-западного очага (15,66 %).

Частота развития рецидивов коррелировала с возрастом пациентов ( $k = 0,15, t = 2,87, p < 0,005$ ), высотой температуры ( $k = 0,15, t = 2,82, p < 0,005$ ), длительностью лихорадочного периода ( $k = 0,11, t = 2,10, p < 0,004$ ), частотой развития артралгий ( $k = 0,14, t = 2,76, p < 0,007$ ), развитием артрита ( $k = 0,56, t = 2,79, p < 0,02$ ), диареи ( $k = 0,19, t = 3,55, p < 0,0005$ ), длительностью гепато- ( $k = 0,25, t = 3,38, p < 0,001$ ) и спленомегалии ( $k = 0,50, t = 4,67, p < 0,0001$ ), тяжестью течения заболевания ( $k = 0,20, t = 3,49, p < 0,0006$ ).

Таблица 2

Распределение больных по тяжести заболевания

Тяжесть течения	Северо-западный очаг (47 MDa)		Южный очаг (82:47 MDa)	
	абс.	%	абс.	%
Легкое	43	51,81	17	6,39
Средней тяжести	40	48,19	215	80,83
Тяжелое	0	0	34	12,78
$\chi^2 = 781,35; P < 0,000001$				

Таблица 3

Выраженность клинических проявлений псевдотуберкулеза, вызванного штаммами возбудителя с различным плазмидным спектром

	<i>Y. pseudotuberculosis</i> (47 MDa)	<i>Y. pseudotuberculosis</i> (82:47 MDa)
Сыпь	+++	+
Артралгии	+	+++
Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта	+	+++
Гепатомегалия	±	+++
Тяжесть течения	++	+++

На основании данных клинического обследования было показано, что у больных из северо-западного очага с одинаковой частотой встречались легкая и среднетяжелая формы заболевания (51,81 % и 48,19 % соответственно), тогда как у больных из южного очага преобладала среднетяжелая форма (80,83 %). В целом заболевание в южном очаге протекало тяжелее, чем в северо-западном. Тяжесть течения заболевания по группам представлена в таблице 2.

Таким образом, наличие у возбудителя псевдотуберкулеза «криптической» плазмиды рVM 82 MDa влияет на клинические проявления заболевания, приводя к развитию более выраженных симптомов интоксикации, частому вовлечению в процесс органов желудочно-кишечного тракта, печени, возникновению артралгий и артритов (табл. 3). Определяя плазмидный спектр *Y. pseudotuberculosis*, возможно прогнозирование длительности и характера клинического течения заболевания, что имеет важное практическое значение.

**ВЫВОДЫ**

1. Клинические проявления псевдотуберкулеза зависят от плазмидного спектра возбудителя, обусловившего заболевание.
2. Заболевание, вызванное штаммами *Y. pseudotuberculosis*, имеющими криптическую плазмиду 82 MDa, протекает более тяжело, чем связанное с *Y. pseudotuberculosis* (47 MDa).
3. Заболевание, вызванное *Y. pseudotuberculosis* (82:47 MDa), характеризуется более выраженными симптомами интоксикации, частым

вовлечением в процесс органов желудочно-кишечного тракта, печени, возникновением артралгий в острый период заболевания, а также более редким развитием экзантемы, чем обусловленное *Y. pseudotuberculosis* (47 MDa).

4. Значимыми факторами, влияющими на частоту развития заболевания, являются пол и возраст больного.

5. Клиническая симптоматика при псевдотуберкулезе зависит от возраста пациента.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М.: Практика, 1999 — 459 с.
2. Использование плазмидного профиля возбудителя в изучении эпидемиологии псевдотуберкулеза / В.Т. Климов, А.С. Марамович, Р.А. Лемешко и др. // 17 съезда Всесоюз. о-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов им. И.И. Мечникова: Тез. докл. научн.-практ. конф. — М., 1989. — Ч. 1. — С. 63—64.
3. Климов В.Т. Эпидемиологические особенности псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза в Сибири и на Дальнем Востоке / В.Т. Климов, М.В. Чеснокова // Журн. инфекцион. патологии. — 1997. — Т. 4, № 1. — С. 38—40.
4. Glantz S.A. Primer of applied regression and analysis of variance / S.A. Glantz, B.K. Slinker. — N.Y.: McGraw-Hill/Appleton & Lange, 2000 — 949 p.
5. Kiesser T. Factor affecting in isolation of CCC DNA from *Streptomyces lividans* and *E. coli* / T. Kiesser // Plasmid. — 1984. — Vol. 12, N 1. — P. 19—36.