

ЮРУСОВА

Екатерина Николаевна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
СОЧЕТАННЫХ ИЕРСИНИОЗНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ**

14.00.09 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Владивосток

2009

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Владивостокский государственный
медицинский университет Росздрава»

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор **Гордеец Альвина Васильевна**

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор **Мирошниченко Валентина Авраамовна**
ГОУ ВПО «ВГМУ Росздрава»

Доктор медицинских наук, профессор **Калинин Андрей Вениаминович**
Департамент здравоохранения Администрации Приморского края

Ведущее учреждение: ГОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский
университет Росздрава»

Защита состоится « ___ » _____ 2009г. в _____ ч. на заседании
диссертационного совета К 208.007.01 при Владивостокском государственном ме-
дицинском университете по адресу: 690002, г. Владивосток, пр. Острякова, д.2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Владивостокского
государственного медицинского университета

Автореферат разослан _____ 2009 года

Ученый секретарь диссертационного Совета
Кандидат медицинских наук, доцент

Шестакова Н.В.

Актуальность работы. Иерсиниозы (псевдотуберкулез и кишечный иерсиниоз) принадлежат к числу актуальных проблем педиатрии за счет повсеместного их распространения, полиморфизма клинических проявлений, так как отмечается вовлечение в патологический процесс практически всех органов и систем: печени, нервной системы, сердца, почек и др. с достаточно высоким процентом неблагоприятных исходов заболевания [Попова О.В. с соавт., 2006; Помогаева А.П. с соавт., 2009; Urban C.F. et al., 2006; Girschick H.J. et al., 2008]. В последние годы отмечается тенденция к снижению вспышечной заболеваемости иерсиниозами, увеличению этих инфекций в виде спорадических случаев и микстформ с другими инфекциями, что определяет большую вариабельность и тяжесть клинических проявлений [Чеснокова Л.Н. с соавт., 2005; Гордеев А.В. с соавт., 2006; Fredriksson-Ahomaa et al., 2006].

Слабая клеточная реактивность на иерсиниозный антиген сопровождается развитием длительных, затяжных процессов [Бехтерева М.К. с соавт., 2005; Шестакова И.В. с соавт., 2005; Svarval A.V. et al., 2006]. Механизм взаимоотношений возбудителей смешанных инфекций практически не изучен. Смешанные инфекции несут большую опасность для здоровья больных в сравнении с моноинфекциями, так как имеет место наложение и особая реакция отдельных звеньев патогенеза, а при вирусно-бактериальных ассоциациях для иммунной системы создается парадоксальная ситуация включения двух оппозиционных форм иммунного ответа [Блохин Б.М. с соавт., 2005; Лазаренко Л. с соавт., 2006; Пономарева М.А. с соавт., 2007].

Развитие микстинфекций определяется в основном общностью механизмов передачи возбудителей псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза с возбудителями других инфекционных заболеваний, передающихся энтеральным путем. В связи с этим и высоким удельным весом иерсиниозов на Дальнем Востоке отмечается их сочетанное течение с кишечными инфекциями, вирусными гепатитами [Учайкин В.Ф. с соавт., 2005; Бениова С.Н. с соавт., 2006].

Так как недостаточно данных об особенностях клиники сочетанных форм иерсиниозов, характере их течения, отсутствуют сведения о патогенезе микстинфекций, нами поставлена **цель исследования**:

провести изучение клинико-патогенетических особенностей сочетанных форм иерсиниозов у детей для ранней диагностики и уточнения принципов их лечения.

Задачи исследования:

1. Определить характерные клинические симптомы псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза на современном этапе.
2. Выявить особенности сочетанных форм иерсиниозов у детей в сравнении с моноинфекциями.
3. Установить патогенетические параметры микстинфекций и оценить эффективность патогенетически обоснованных методов лечения этих инфекций у детей.

Научная новизна работы. Изучена клиника иерсиниозов на современном этапе, частота и длительность патологических изменений, происходящих в организме больных детей при сочетанном течении иерсиниозов с острыми кишечными инфекциями и вирусным гепатитом А (ВГА).

Впервые проведена оценка динамики цитокинового статуса, особенности изменений его у детей, больных микстинфекциями, для прогнозирования течения болезни, определения возможных путей коррекции иммунного ответа. На основе изучения иммунопатогенеза предложены методы лечения этих больных с использованием иммуностропных препаратов.

Практическая значимость работы: Результаты изучения клиники иерсиниозов на современном этапе, а также особенностей микстинфекций иерсиниозов с вирусным гепатитом, острыми кишечными инфекциями позволяют своевременно выявить и лечить иерсиниозную инфекцию, ее сочетанные формы. Изучение частоты и особенностей клинических и иммунопатологических изменений при микстинфекциях, происходящих в организме больного ребенка, позволяет определить необходимость применения и направление иммуностропной терапии у детей.

Положения, выносимые на защиту.

1. Микст-иерсиниозная инфекция с бактериальными кишечными инфекциями отличается наличием характерных симптомов иерсиниоза (экзантема, склерит, симптомы «носков» и «перчаток», артралгии), стойким и длительным поражением органов ЖКТ, течением болезни с обострениями инфекционного процесса.

2. Сочетанная иерсиниозная инфекция с ВГА сопровождается появлением экзантемы, гиперемии, отечности ладоней и стоп, отечности век, склерита уже с 1 - 5 дня заболевания – симптомов, не характерных для ВГА. В желтушном периоде у больных с моно-ВГА состояние улучшается, а у больных с микстинфекциями сохраняется гипертермия, экзантема, отечность век, нередкое вовлечение суставов, длительный цитолитический синдром. Обострения возникают в 43,48% случаев, а рецидивы – в 4,35% случаев.

3. Выявленный дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов у детей с сочетанным инфицированием иерсиниозами с острыми кишечными инфекциями, вирусным гепатитом А оправдывает необходимость дифференцированного применения иммуностропных препаратов в лечении этих детей.

Апробация работы. Материалы диссертации были представлены на: II Российском конгрессе «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2003); IV Тихоокеанской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины» (Владивосток, 2003); Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные заболевания у детей: проблемы, поиски, решения» (Санкт-Петербург, 2004); V Тихоокеанской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины» (Владивосток, 2004); VI Тихоокеанской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины» (Владивосток, 2005); VI Всероссийской научно-практической конференции «Вирусные гепатиты – проблемы эпидемиологии, диагностики и лечения, профилактики» (Москва, 2005); 8-ом Международном Славянско-Балтийском научном форуме «Санкт – Петербург – Гастро - 2006» (Санкт – Петербург, 2006); XII Международном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. Аллергология и иммунология (Патайя, 2007); 7-ой Региональной научно-практической конференции, посвященной 40-летию педиатрического факультета ВГМУ (Владивосток, 2009); работа заслушана на врачебной конференции в ДИО №1 и ДИО №2 2 декабря 2008 года.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ (в том числе 3 статьи в реферируемых изданиях), методические рекомендации - 1, пособие для врачей – 1, информационное письмо для врачей – 1, рацпредложения – 2, акты внедрения - 6.

Структура и объем диссертации. Диссертация включает пять глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа изложена на 170 страницах, иллюстрирована таблицами, рисунками, графиками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Материал и методы исследования. Обследован 321 больной ребенок. У 65 детей выявлена моно-иерсиниозная инфекция, иерсиниозы с острыми кишечными инфекциями, смешанная иерсиниозная инфекция – у 42 детей, вирусный гепатит А – у 33 детей, ОКИ бактериальной этиологии – у 75 человек, вирусный гепатит А с иерсиниозами – у 106 человек (из них 60 детей, в комплексном лечении которых применяли препараты «Циклоферон» (Cycloferon) и «Виферон» (Viferon). «Циклоферон» (Cycloferon) – индуктор интерферона- α производства «Полисан» НТФ ООО. Препарат назначали в таблетках в дозах: детям 4 - 7 лет – по 150 мг (1 таблетка), 7 – 10 лет – 300 мг (2 таблетки), 10 – 14 лет – 450 мг (3 таблетки) 1 раз в день, за 30 минут до еды по базовой схеме на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20-й день болезни. «Виферон» (Viferon) – препарат генноинженерного α -2-интерферона в свечах производства ООО «Ферон», Москва. Препарат назначали ректально 2 раза в день в разовой дозе 250000 МЕ (1/2 свечи Viferon-2) детям до 5 лет, 500000 МЕ (Viferon-2) детям 5 - 11 лет, 1000000МЕ (Viferon-3) детям старше 11 лет, 10 дневным курсом. Согласно анамнестическим данным, все дети относились ко ПА группе здоровья и в течение последних 3 – 4 месяцев до настоящего заболевания не предъявляли никаких жалоб.

Верификация диагноза проведена на основании серологических исследований и осуществлялась постановкой реакции непрямой гемагглютинации с сухими антигенными иерсиниозными диагностикумами по стандартной методике. Одновременно использовали иммуноферментный анализ на основе порина, выделенного сотрудниками лаборатории молекулярных основ антибактериального иммунитета Тихоокеанского института биоорганической химии (ТИБОХ) ДВО РАН. ИФА в дина-

микробезности ставили для подтверждения вирусного гепатита А. Всем детям проведены бактериологические исследования для диагностики ОЖКИ.

В работе применялся комплекс иммунологических исследований, позволяющих оценить состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета при иерсиниозах и острых кишечных инфекциях. Определение ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, γ -ИФН проводили с помощью специфических реактивов фирмы «R&D.Diagnostics Ink.» (U.S.A.) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа согласно прилагаемой инструкции. Учет результатов производили с помощью иммуноферментного анализатора «Multiscan» (Финляндия). Исследования выполнены на базе межкафедральной научно-исследовательской лаборатории кафедры патологической физиологии ВГМУ совместно с доктором медицинских наук, профессором Е.В. Маркеловой. Расчеты количества цитокинов проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Количество выражали в пикограммах на миллилитр (пг/мл).

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере в операционных средах Windows XP с использованием пакета прикладных программ «Statistika 6» и Microsoft Excel. Объем выполненных исследований позволял оценить результаты с достоверностью 95-99% при использовании соответствующих статистических методов.

Результаты исследования и обсуждение. Клиника иерсиниозов и их сочетанных форм с ОКИ у детей. Анализ клиники псевдотуберкулеза у детей на современном этапе выявил частое и значительное повышение температуры тела (гипертермия до фебрильных значений – 94,44% случаев), полиморфизм высыпаний (мелкоточечные, пятнисто-папулезные, папулезные, мелкопятнистые элементы), частую реакцию со стороны верхних дыхательных путей (83,33% случаев – кашель, насморк), вовлечение органов желудочно-кишечного тракта (рвота, колит, абдоминальная боль), отсутствие желтушных форм «псевдотуберкулезного» гепатита.

Спорадические случаи кишечного иерсиниоза в настоящее время отличались значительным вовлечением в патологический процесс органов желудочно-кишечного тракта (рвота, колит, абдоминальная боль), менее выраженным токсико-

аллергическим синдромом (гипертермия до фебрильных цифр – 75% случаев, экзантема – 51,72% случаев - мелкопапулезные, мелкоточечные, мелкопятнистые, пятнисто-папулезные, петехиальные элементы и нодозная эритема).

Спорадические формы иерсиниозов (псевдотуберкулез и кишечный иерсиниоз) на современном этапе в целом имели достаточно схожую клиническую картину и характеризовались большим полиморфизмом высыпаний, поражением органов желудочно-кишечного тракта, печени. Отличались эти инфекции более частым токсико-аллергическим синдромом в периоде разгара псевдотуберкулеза: температурной реакцией, экзантемой (у больных псевдотуберкулезом – 94,44% случаев, у больных кишечным иерсиниозом – 51,72% случаев) и длительным поражением печени у больных кишечным иерсиниозом (у детей с псевдотуберкулезом – 5,5 дней, а с кишечным иерсиниозом – 8,25 дней).

Нами проведен анализ клиники сочетанных форм иерсиниозов с ОКИ (37 больных) в сравнении с моно-иерсиниозной инфекцией (65 больных). Начальный период микстинфекций отличался менее выраженным токсико-аллергическим синдромом по сравнению с группой детей с моно-иерсиниозной инфекцией. Повышение температуры тела отмечалось в группе детей с микстинфекцией в 89,19±5,10% случаев, моно-иерсиниозов – в 96,92±2,16% случаев. Экзантема в группе детей с моно-иерсиниозной инфекцией характеризовалась яркими мелкоточечными, мелкопапулезными, пятнисто-папулезными, папулезными, мелкопятнистыми, петехиальными элементами и элементами нодозной эритемы. При микстинфекции выявлялись мелкопятнистые, мелкоточечные, пятнисто-папулезные, петехиальные элементы, узловатая эритема. Гепатомегалия отмечалась у 3 детей с микстинфекциями (8,11±4,49%) и у 8 с моно-иерсиниозами (12,31±4,07%, $p>0,05$). Симптомы колита отмечены у 14 (37,84%, $p>0,05$) детей из группы микстинфекций, у них появлялись болезненные позывы на дефекацию в основном 2 – 4 раза, а в стуле - слизь, зелень, прожилки крови и у 33 (50,77%) больных моно-иерсиниозами, кратность стула составила в среднем – 5 – 6 раз, сопровождались болями при дефекации, наличием примеси слизи.

В разгар болезни в группе детей с моноинфекцией экзантема наблюдалась чаще, чем у детей с микстинфекциями, остальные симптомы токсико-аллергического характера выявлены с одинаковой частотой (табл. 1). Симптомы поражения органов ЖКТ такие как: тошнота, рвота, колит выявлены с одинаковой частотой ($p>0,05$), абдоминальная боль достоверно чаще отмечена у детей с микстинфекцией ($p<0,01$). Гемоколит был характерен для детей, больных микстинфекциями, и более продолжительным поражение кишечника было у детей с микстинфекцией - $3,50\pm 0,35$ дня (в группе с моноинфекциями - $1,33\pm 0,27$ день, $p<0,001$). Гепатомегалия определялась у

Таблица 1

Частота клинических симптомов иерсиниозов и микстинфекций с бактериальными ОКИ у детей в разгар болезни.

| Симптомы | Микстинфекции (n = 37) | | Моно-иерсиниозы (n=65) | | P |
|-------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|--------|
| | Абс. | P \pm m _p , % | Абс. | P \pm m _p , % | |
| Гипертермия | 30 | 81,08 \pm 6,44 | 47 | 72,31 \pm 5,5 | >0,05 |
| Экзантема | 16 | 43,24 \pm 8,14 | 49 | 75,38 \pm 5,34 | <0,001 |
| Геморрагическая сыпь | 4 | 10,81 \pm 5,10 | 7 | 10,77 \pm 3,84 | >0,05 |
| Симптом "носков" и "перчаток" | 4 | 10,81 \pm 5,10 | 8 | 12,31 \pm 4,07 | >0,05 |
| Отечность век | 1 | 2,70 \pm 2,67 | 3 | 4,62 \pm 2,60 | >0,05 |
| Склерит | 3 | 8,11 \pm 4,49 | 4 | 6,15 \pm 2,98 | >0,05 |
| Артралгия | 3 | 8,11 \pm 4,49 | 3 | 4,62 \pm 2,60 | >0,05 |
| Тошнота | 8 | 21,62 \pm 6,77 | 19 | 29,23 \pm 5,64 | >0,05 |
| Рвота | 5 | 13,51 \pm 5,62 | 19 | 29,23 \pm 5,64 | >0,05 |
| Колит | 25 | 67,57 \pm 7,70 | 35 | 53,85 \pm 6,18 | >0,05 |
| Абдоминальная боль | 32 | 86,49 \pm 5,62 | 42 | 64,62 \pm 5,93 | <0,01 |
| Желтушный | 0 | 0,00 \pm 0,00 | 2 | 3,08 \pm 2,14 | >0,05 |
| Гепатомегалия | 7 | 18,92 \pm 6,44 | 8 | 12,31 \pm 4,07 | >0,05 |
| Повышение аминотрансфераз | 10 | 27,03 \pm 7,30 | 12 | 18,46 \pm 4,81 | >0,05 |
| Катаральные симптомы | 21 | 56,76 \pm 8,14 | 23 | 18,46 \pm 4,81 | <0,001 |
| Увеличение лимфоузлов | 5 | 13,51 \pm 5,62 | 47 | 72,31 \pm 5,55 | <0,001 |

7 (18,92%) детей с микстинфекциями, при моно-иерсиниозной инфекции - у 8 (12,31%) пациентов ($p > 0,05$). Желтуха выявлена нами в $3,08 \pm 2,14\%$ случаев у детей с моно-иерсиниозами. У больных иерсиниозами с ОКИ цитолиз отмечен в $27,03 \pm 7,30\%$ случаев, а у детей с моно-иерсиниозами в $18,46 \pm 4,81\%$ случаев, при этом у больных иерсиниозами с ОКИ цитолиз отмечен с нарастанием активности ферментов в 5,5 раз, а цитолиз у детей с моно-иерсиниозами - с нарастанием активности трансаминаз в 3,5 раза. Несмотря на схожесть клинической картины иерсиниозных моноинфекций и их сочетанных форм с ОКИ, обострения инфекционного процесса у наблюдавшихся больных с моно-иерсиниозными инфекциями были в 16,92%, а в группе больных микстинфекциями - в 21,62% случаев.

Клиника сочетанных форм иерсиниозов с вирусным гепатитом А у детей. Начальный период микстинфекций ВГА с иерсиниозами отличался от моно-ВГА присутствием симптомов иерсиниозной инфекции: гипертермия (в $96,09 \pm 6,36\%$ случаев с микстинфекциями с повышением температуры тела более 39°C , а у больных с моно-ВГА - в $51,52 \pm 8,7\%$ случаев с повышением до 38°C , $p < 0,001$), головная боль, экзантема (мелкопапулезные, папуло-пятнистые элементы), более распространенными катаральными симптомами (у больных с микстинфекцией - разлитая гиперемия зева, заложенность носа и иногда покашливание, у детей с моно-ВГА - гиперемия зева). Симптомы поражения органов желудочно-кишечного тракта выявлялись с одинаковой частотой в начальном периоде заболеваний. Диарея характеризовалась появлением жидкого или кашицеобразного стула без патологических примесей 1 - 3 раза в сутки у детей с микстинфекцией, у детей с ВГА стул носил характер кашицеобразного и жидкого без патологических примесей, а вот задержка стула отмечалась только у больных моно-ВГА. Абдоминальная боль у детей с микстинфекцией локализовалась в околопупочной области, по всему животу и в правом подреберье, а в группе больных моно-ВГА - в эпигастрии, области правого подреберья.

В разгар болезни повышение температуры тела достоверно чаще отмечено у детей, больных микстинфекциями (табл. 2), и гипертермия до фебрильных цифр выявлена чаще в группе детей с микстинфекциями (43,18% случаев), чем у детей с моно-ВГА (15,15% случаев), при этом продолжительность гипертермии у детей с микстинфекция-

ми ($5,43 \pm 0,91$ дней, $p < 0,01$) была больше, чем у детей с моно-ВГА ($2,71 \pm 0,14$ дня). Проявления токсико-аллергического синдрома: экзантема (мелкопапулезные элементы на верхних конечностях, груди, спине, животе, боковых поверхностях туловища, пояснице, вокруг крупных суставов, на бедрах, голених), отечность век, склерит, артралгии (в голеностопных и лучезапястных суставах) встретились только в группе детей при сочетанном инфицировании ВГА с иерсиниозами. Кратность стула в группе детей с микстинфекциями достигала 10 раз в сутки, в среднем 1 – 3 раза в день, жидкого или кашицеобразного характера, у некоторых больных появлялась слизь, у детей с моно ВГА стул носил характер кашицеобразного, появлялся 2 – 3 раза в сутки. Нарушения стула дольше сохранялись у детей с микстинфекциями (микст-ВГА - $3,21 \pm 0,11$ дня, моно-ВГА - $2,86 \pm 0,08$, $p < 0,05$). Абдоминальная боль у

Таблица 2

Клиника сочетанных форм иерсиниозов с вирусным гепатитом А и ВГА в периоде разгара болезни у детей.

| Симптом | Иерсиниозы+ВГА (n=46) | | ВГА (n=33) | | P |
|---------------------------|-----------------------|------------------|------------|------------------|-----------|
| | Абс. | $P \pm m_p, \%$ | Абс. | $P \pm m_p, \%$ | |
| Гипертермия | 44 | $95,65 \pm 3,04$ | 16 | $48,48 \pm 8,70$ | $< 0,001$ |
| Экзантема | 7 | $15,22 \pm 5,35$ | 0 | $0,00 \pm 0,00$ | $< 0,05$ |
| Отечность век | 4 | $12,5 \pm 5,85$ | 0 | $0,00 \pm 0,00$ | $< 0,05$ |
| Склерит | 4 | $8,70 \pm 4,20$ | 0 | $0,00 \pm 0,00$ | $< 0,001$ |
| Артралгия | 7 | $15,22 \pm 5,35$ | 0 | $0,00 \pm 0,00$ | $< 0,05$ |
| Рвота | 0 | $0 \pm 0,00$ | 3 | $9,09 \pm 5,00$ | $< 0,001$ |
| Диарея | 9 | $19,57 \pm 5,91$ | 3 | $9,09 \pm 5,00$ | $> 0,05$ |
| Абдоминальные боли | 35 | $76,09 \pm 6,36$ | 24 | $72,73 \pm 7,75$ | $> 0,05$ |
| Желтушный | 37 | $80,43 \pm 5,91$ | 33 | 100 | $< 0,001$ |
| Гепатомегалия | 42 | $91,30 \pm 4,20$ | 33 | 100 | $< 0,05$ |
| Повышение аминотрансфераз | 46 | 100 | 33 | 100 | - |
| Катаральный | 32 | $69,57 \pm 6,86$ | 9 | $27,27 \pm 7,75$ | $< 0,001$ |
| Увеличение лимфоузлов | 38 | $82,61 \pm 5,65$ | 10 | $30,30 \pm 8,00$ | $< 0,001$ |

детей с микстинфекцией локализовалась в околопупочной области, по всему животу и в правом подреберье, больные с моно-ВГА указывали преимущественно на боль в эпигастрии, области правого подреберья. Повышение активности ферментов происходило в 100% случаев в обеих группах детей в 5 – 8 раз и достоверно дольше сохранялось у детей с микстинфекциями - $22,16 \pm 1,36$ дня (моно-ВГА - $17,91 \pm 0,53$, $p < 0,05$). В 43,48% случаев при сочетанном инфицировании иерсиниозами с вирусным гепатитом А отмечались обострения заболевания, а в 4,35% случаев - рецидивы заболевания.

Динамика цитокинов у детей с сочетанным течением иерсиниозов с острыми кишечными инфекциями. Проведенный сравнительный анализ содержания цитокинов в сыворотке крови детей с моноинфекциями иерсиниозов и микстинфекциями иерсиниозов с ОКИ в различные периоды заболевания показал, что в начале заболевания концентрация ИЛ-4 при микстинфекции иерсиниозов с ОКИ ($19,51 \pm 3,67$ пг/мл) и при моно-иерсиниозах ($17,20 \pm 6,21$ пг/мл) была несколько выше, чем при ОКИ ($10,10 \pm 3,00$ пг/мл), что обуславливало проявления токсико-аллергического синдрома у детей с иерсиниозными моно- и микстинфекциями. ИЛ-2 при моно-иерсиниозной инфекции отмечался на достаточно низком уровне ($3,62 \pm 1,45$ пг/мл). При ОКИ бактериальной этиологии содержание его было зарегистрировано на низком уровне ($4,68 \pm 1,39$ пг/мл), а при микстинфекции с ОКИ мы также отметили снижение ИЛ-2 ниже нормы ($10,36 \pm 5,24$ пг/мл), но концентрация его была выше, чем у детей с моноинфекциями. Интерферон-гамма при микстинфекции с ОКИ в начальном периоде заболевания отмечался на высоких цифрах ($58,21 \pm 15,52$ пг/мл) по сравнению с моноинфекциями и должен был обеспечить активацию клеточного звена иммунитета. Высокие значения ИЛ-8 в начале заболевания ($49,19 \pm 2,95$ пг/мл) должны были активировать хемотаксис и подавлять синтез IgE, индуцированный ИЛ-4.

В разгаре болезни высокие концентрации ИЛ-4 у детей с моно- ($23,32 \pm 6,54$ пг/мл) и микст-иерсиниозными ($20,19 \pm 3,67$ пг/мл) инфекциями обуславливали выраженность токсико-аллергических проявлений. При сочетанном течении иерсиниозов с ОКИ была отмечена более выраженная стимуляция клеточного звена иммун-

ного ответа по сравнению с моноинфекциями за счет гиперпродукции ИЛ-2 ($55,16 \pm 18,67$ пг/мл) и γ -ИФН ($63,84 \pm 16,92$ пг/мл) по сравнению с моноинфекциями (ИЛ-2: при иерсиниозах – $20,29 \pm 4,46$ пг/мл, при ОКИ – $34,67 \pm 11,72$ пг/мл, γ -ИФН: $41,48 \pm 6,95$ пг/мл и $27,21 \pm 4,13$ пг/мл соответственно). Активность хемотаксиса, возможно, снижалась за счет уменьшения концентрации ИЛ-8 у детей с микстинфекцией в динамике болезни от первоначальных значений в отличие от показателей ИЛ-8 у детей с моноинфекциями. Вероятно, так проявилась несбалансированность иммунологических механизмов, что отразилось на более частом появлении обострений инфекционного процесса у детей с микст-иерсиниозными инфекциями с ОКИ (в 21,62% случаев) по сравнению с моно-иерсиниозами (в 16,92% случаев). Соотношение оппозиционных пулов (γ -ИФН/ИЛ-4, норма $7,76 \pm 0,25$) в разгаре заболевания у детей с моно-иерсиниозной инфекцией составило $1,78 \pm 1,08$ ($p < 0,001$), а у детей, больных микстинфекцией с ОКИ – $3,16 \pm 3,04$ ($p > 0,05$), возможно, за счет дополнительной стимуляции клеточного звена иммунитета возбудителями ОКИ.

Динамика цитокинов у детей с сочетанным течением иерсиниозов с вирусным гепатитом А. Концентрация ИЛ-4 у детей с иерсиниозной инфекцией в начальном периоде оказалась выше ($17,20 \pm 6,21$ пг/мл), чем при моно-ВГА ($10,80 \pm 1,44$ пг/мл) и сочетанном течении ВГА с иерсиниозами ($11,50 \pm 1,39$ пг/мл), поэтому выраженность токсико-аллергического синдрома при микстинфекциях в начальном периоде заболевания меньше, чем при моно-иерсиниозах. Активация клеточного звена иммунного ответа в начальном периоде при микстинфекциях происходила сильнее (ИЛ-2 – $26,96 \pm 7,65$ пг/мл, γ -ИФН – $26,77 \pm 6,02$), чем при моноинфекциях (ИЛ-2: иерсиниозы – $3,62 \pm 1,45$ пг/мл, ВГА – $24,17 \pm 5,57$ пг/мл; γ -ИФН: иерсиниозы – $26,00 \pm 4,77$ пг/мл, ВГА – $15,88 \pm 3,54$ пг/мл). ИЛ-8 в начальном периоде достигал наибольших значений в крови детей с микстинфекциями ($41,44 \pm 4,56$ пг/мл), по сравнению с моно-иерсиниозами ($29,36 \pm 3,6$ пг/мл) и ВГА ($13,50 \pm 4,88$ пг/мл).

В разгаре болезни концентрация ИЛ-4 в сыворотке крови детей с микстинфекциями с ВГА ($12,58 \pm 4,60$ пг/мл) и ВГА ($1,77 \pm 0,44$ пг/мл) была ниже, чем у детей с моно-иерсиниозами ($23,32 \pm 6,54$ пг/мл). Содержание ИЛ-2 при моно- ($20,29 \pm 4,46$ пг/мл) и микст-иерсиниозных инфекциях ($22,45 \pm 6,56$ пг/мл) было ниже, чем при мо-

но-ВГА у детей ($42,88 \pm 5,06$ пг/мл). Наиболее низкие цифры γ -ИФНа отмечены нами в группе больных ВГА ($22,34 \pm 3,54$ пг/мл) по сравнению с показателями у детей с моно- ($41,48 \pm 6,95$ пг/мл) и микст-иерсиниозной инфекцией ($39,99 \pm 8,22$ пг/мл). Соотношение оппозиционных пулов в первые дни болезни у детей с микстинфекцией составило $2,33 \pm 0,89$ ($p < 0,001$), характеризую значительное угнетение клеточного звена иммунного ответа. В динамике этот показатель незначительно нарастал ($3,18 \pm 2,13$), но такая динамика со стороны клеточного звена не оказалась достаточно эффективной. ИЛ-8 в периоде разгара заболевания отмечался на повышенных цифрах во всех группах больных детей. А наибольших значений достигал в случаях с моно- ($25,11 \pm 7,14$ пг/мл) и микст-иерсиниозной инфекцией ($36,06 \pm 5,72$ пг/мл), возможно, обеспечивая массивную направленную миграцию в очаг воспаления, что могло усилить цитокиноопосредованные поражения органов и проявилось обострениями инфекционного процесса (43,48%) и появлением рецидивов (4,35% случаев).

Сравнивая динамику показателей гуморального и клеточного звеньев иммунного ответа у детей, больных бактериально-бактериальными и вирусно-бактериальными инфекциями, мы определили, что в начальном периоде сочетанных бактериально-бактериальных инфекций происходила более сильная продукция γ -ИФНа ($58,21 \pm 15,22$ пг/мл) по сравнению с вирусно-бактериальными ($26,77 \pm 6,02$ пг/мл). В разгаре стимуляция клеточного звена иммунитета также происходила выраженнее в случаях бактериально-бактериальных инфекций (ИЛ-2 – $55,16 \pm 8,67$ пг/мл, γ -ИФН – $63,84 \pm 16,92$ пг/мл), по сравнению с вирусно-бактериальными (ИЛ-2 – $22,45 \pm 6,56$ пг/мл, γ -ИФН – $39,99 \pm 8,22$ пг/мл), т.е. угнетение клеточного иммунного ответа значительнее в случаях вирусно-бактериальных микстинфекций.

Динамика цитокинов в сыворотке крови у детей с сочетанным инфицированием иерсиниозами с ВГА при использовании иммуностропных средств. 60 детей, больных микстинфекцией иерсиниозов с ВГА, получали в составе комплексного лечения иммуностропные препараты. 35 детей получали индуктор интерферона, а 25 – рекомбинантный интерферон. Наши пациенты по результатам лечения индуктором интерферона поделились на две подгруппы: без эффекта от индуктора интерферона

(19 человек) и с положительным эффектом при применении индуктора интерферона (16 человек).

В подгруппе детей с микстинфекцией, где мы не получили ожидаемого результата, на фоне высокой концентрации ИЛ-4 отмечены высокие концентрации в сыворотке крови ИЛ-2 и ИЛ-8 при изначально низком содержании γ -ИФНа (это вызвало дефицит клеточного звена иммунного ответа), что привело к затяжному течению заболевания. Соотношение оппозиционных пулов в начале и в разгаре болезни сохранялось на низких значениях, что свидетельствовало об угнетении клеточного звена иммунного ответа. Можно предположить, что это дети с «неотвечаемостью» на введение индуктора, т.е. был интерферон-дефицитный синдром.

16 детей ответили на терапию индуктором интерферона. В этой подгруппе больных, несмотря на значительную активацию Th2 клона, нами выявлены высокие значения ИЛ-2, ИФН-гамма и хемокина в начальном периоде болезни. Соотношение γ -ИФН/ИЛ-4 значительно снижалось в динамике болезни, возможно, за счет специфической стимуляции гуморального звена иммунного ответа, что благоприятным образом повлияло на состояние здоровья детей и способствовало более быстрому выздоровлению.

У 25 пациентов мы применяли рекомбинантный интерферон. Его назначение способствовало снижению уровня ИЛ-4 в динамике болезни, значительному нарастанию γ -ИФНа, поддержанию ИЛ-2 и ИЛ-8 на высоком уровне, что обеспечило адекватную и своевременную активацию иммунитета и санацию организма при микстинфекции. Соотношение оппозиционных пулов у этих детей с пониженных значений нарастало на фоне проводимого лечения и составило $4,68 \pm 3,11$, возможно, обеспечивая сбалансированность иммунного ответа. На фоне лечения рекомбинантным интерфероном был выявлен положительный эффект у всех пациентов.

Анализ длительности клинических симптомов у детей с микстинфекцией иерсиниозов с ВГА показал, что продолжительность гипертермии на фоне базисной терапии составила $5,43 \pm 0,91$ дней (рис. 1), при отсутствии клинического эффекта от индуктора интерферона - $8,45 \pm 0,84$ дней ($p < 0,05$), в случае положительного результата $2,44 \pm 0,91$ дня ($p < 0,05$), при применении препарата рекомбинантного интерфе-

рона - $3,50 \pm 0,12$ дня ($p < 0,05$). Экзантема у детей на базисном лечении держалась $13,30 \pm 1,34$ дней, при отсутствии эффекта от индуктора интерферона - $10,33 \pm 0,68$ дней ($p > 0,05$), при положительном эффекте - $3,67 \pm 0,73$ дня ($p < 0,001$), на рекомбинантном интерфероне - $3,25 \pm 0,11$ дня ($p < 0,001$). Длительность катарального синдрома составила $8,44 \pm 0,70$ дней, при отсутствии эффекта от индуктора интерферона - $10,27 \pm 1,30$ дней ($p > 0,05$), а при положительном - $7,33 \pm 0,93$ дня ($p > 0,05$), на фоне

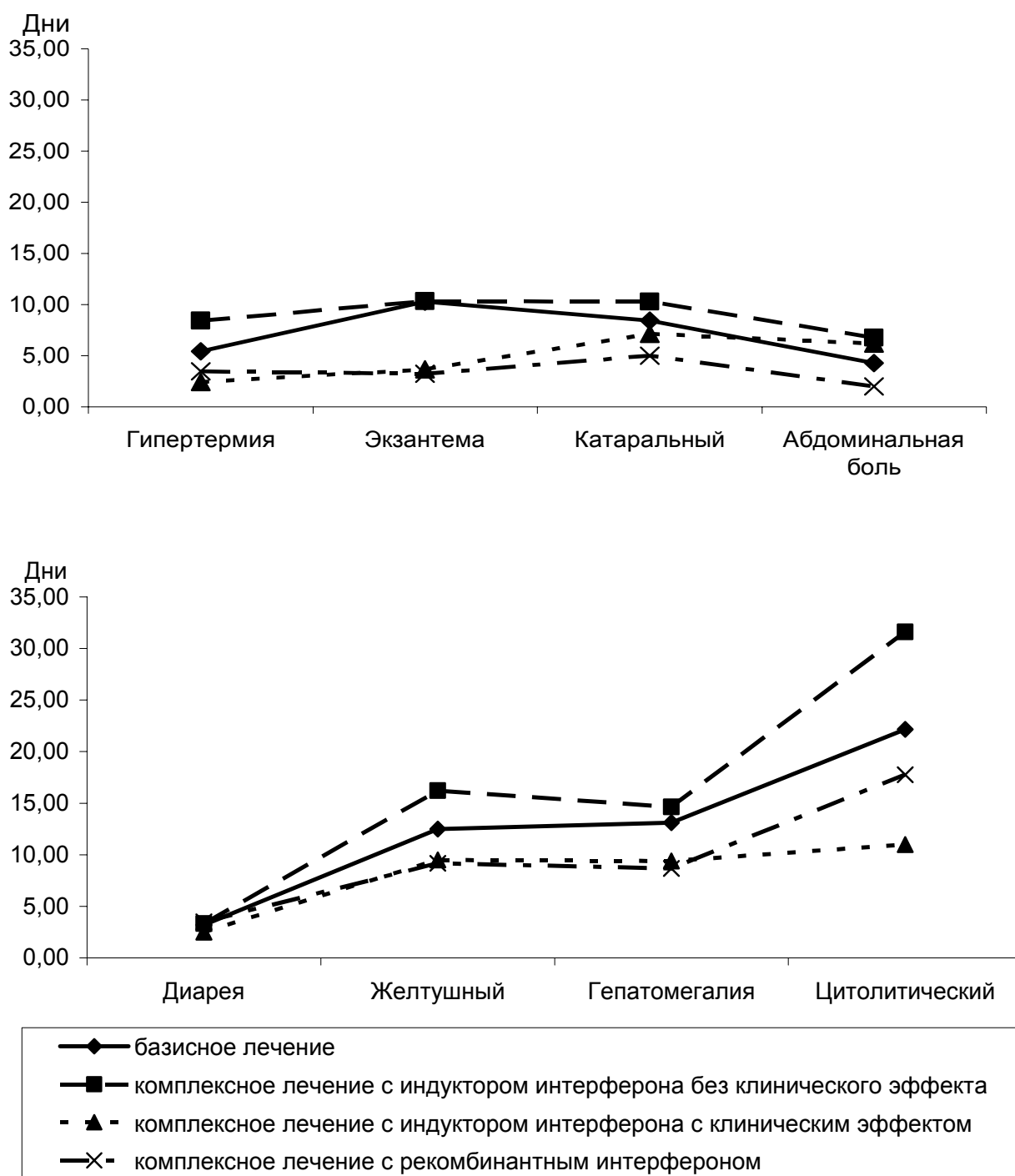


Рисунок 1. Динамика клинических симптомов при сочетанном инфицировании иерсиниозами с ВГА у детей в зависимости от способа лечения.

применения рекомбинантного интерферона $-5,00 \pm 0,44$ дней ($p < 0,001$). Абдоминальная боль у детей на базисном лечении сохранялась $4,28 \pm 0,45$ дней, при включении индуктора интерферона без клинического эффекта - $6,17 \pm 0,72$ дней ($p < 0,05$), а у детей с положительным результатом от индуктора интерферона - $6,75 \pm 0,84$ дней ($p < 0,05$), на фоне приема рекомбинантного интерферона - $2,00 \pm 0,27$ дня ($p < 0,001$). Длительность диареи составила $3,21 \pm 0,11$ дня у детей на базисном лечении, при отсутствии эффекта от индуктора интерферона - $3,33 \pm 0,33$ дня ($p > 0,05$), а при положительном - $2,50 \pm 0,28$ дня ($p < 0,05$) и $3,50 \pm 0,92$ дня - на комплексном лечении с рекомбинантным интерфероном ($p > 0,05$). Желтушный синдром сохранялся $12,50 \pm 0,68$ дней, без эффекта от индуктора интерферона - $16,22 \pm 0,53$ дня ($p < 0,001$), при положительном эффекте - $9,50 \pm 1,34$ дней ($p > 0,05$), а на фоне приема рекомбинантного интерферона - $9,17 \pm 0,88$ дней ($p < 0,01$). Гепатомегалия наблюдалась $13,12 \pm 0,73$ дней, при использовании индуктора интерферона - $14,63 \pm 0,61$ ($p > 0,05$) и $9,40 \pm 0,71$ дней ($p < 0,01$), при использовании рекомбинантного интерферона - $8,67 \pm 0,58$ дней ($p < 0,001$). Конечно же, заслуживает внимания синдром цитолиза - $22,16 \pm 1,36$ дня, при отсутствии эффекта от индуктора интерферона $31,60 \pm 1,22$ день ($p < 0,001$), при положительном - $11,00 \pm 0,64$ дней ($p < 0,001$), при включении рекомбинантного интерферона в комплексную терапию - $17,79 \pm 0,71$ дней ($p < 0,05$).

Итак, применение индуктора интерферона в составе комплексной терапии детей с сочетанной иерсиниозной инфекцией с ВГА возможно не у всех пациентов. Решение вопроса о назначении этого препарата возможно после определения цитокинового статуса. Применение рекомбинантного интерферона оказалось эффективным в 100% случаев. Также следует отметить, что у больных, в комплексном лечении которых применяли иммуностропные препараты, не отмечалось обострений и рецидивов инфекционного процесса.

ВЫВОДЫ.

1. Спорадические случаи иерсиниозных инфекций (псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза) у детей на современном этапе имеют достаточно схожую клиническую картину и характеризуются большим полиморфизмом высыпаний, малым

и незначительным по тяжести поражением печени. Отличаются эти инфекции более манифестным начальным периодом псевдотуберкулеза (температурной реакцией, токсико-аллергическим синдромом) и длительным поражением печени у больных кишечным иерсиниозом.

2. Сочетанные формы иерсиниозов с бактериальными кишечными инфекциями отличаются от моно-ОКИ присутствием характерных симптомов иерсиниозов (экзантема, склерит, симптомы «носков» и «перчаток», артралгии, гепатомегалия и гепатит) при одинаково частом поражении ЖКТ, однако, более длительным сохранением гипертермии (микстинфекция – $7,90 \pm 1,55$ дней, моно-ОКИ – $2,52 \pm 0,79$ дня) и симптомов колита (микстинфекция – $3,50 \pm 0,35$ дня, моно-ОКИ – $2,32 \pm 0,21$ дня). Иерсиниоз в сочетании с ОКИ характеризуется частой абдоминальной болью в периоде разгара заболевания ($86,49 \pm 5,62\%$ - при микст- и $64,62 \pm 5,93\%$ при моно-иерсиниозах) и более стойким поражением органов желудочно-кишечного тракта (колит – $3,50 \pm 0,35$ дня – у детей с микст- и $1,33 \pm 0,27$ дня - с моно-иерсиниозной инфекцией). При микстинфекциях обострения инфекционного процесса происходят чаще ($21,62\%$ случаев), чем при моноинфекциях ($16,92\%$ случаев).

3. Микстинфекции ВГА с иерсиниозами характеризуются появлением экзантемы, гиперемии и отечности ладоней и стоп, отечности век, склерита, артралгий, нарушениями работы органов ЖКТ – симптомов, не характерных для ВГА. В желтушном периоде моно-ВГА состояние больных улучшается, а в разгар болезни микстинфекций иерсиниозов с ВГА сохраняется гипертермия, повторные подъемы температуры тела, экзантема, отечность век, артралгии и длительный цитолитический синдром ($22,16 \pm 1,36$ дня, а не $17,91 \pm 0,53$ дней - в сравнении с моно-ВГА).

4. Цитокиновый статус моно-иерсиниозов характеризуется усиленным синтезом иммунных факторов аллергии на фоне избыточной активации провоспалительного ИЛ-4. Вместе с тем, высокие цифры интерлейкинов-2, 8 и γ -ИФНа свидетельствуют о значительной активации Th1 типа, что, по-видимому, обеспечивает гладкое течение инфекционного процесса. У детей с острыми кишечными инфекциями бактериальной этиологии снижение ИЛ-4 в ходе инфекционного процесса при высоких концентрациях ИЛ-2, ИЛ-8 обеспечивает сбалансированность иммунного ответа,

несмотря на то, что γ -ИФН держится на пониженных значениях. У детей с вирусным гепатитом А наблюдается исходно низкий уровень γ -ИФН с его дальнейшим снижением в ходе инфекционного процесса, снижение уровней ИЛ-4, ИЛ-8.

5. При сочетанном инфицировании иерсиниозами с ОКИ отмечаются высокие концентрации ИЛ-4, значительные концентрации ИЛ-2, γ -ИФНа, ИЛ-8. Микстинфекции с вирусным гепатитом А характеризуются стимуляцией синтеза ИЛ-4 и снижением концентраций провоспалительных ИЛ-2 и ИЛ-8 в динамике болезни и недостаточным синтезом γ -ИФНа. В начальном периоде бактериально-бактериальных инфекций отмечается более сильная продукция γ -ИФНа, и в периоде разгара заболевания показатели клеточного иммунитета (ИЛ-2, γ -ИФН) у детей с бактериально-бактериальной микстинфекцией выше, чем у детей с вирусно-бактериальной.

6. Применение иммуотропных препаратов в комплексном лечении детей, больных сочетанными инфекциями иерсиниозов с вирусным гепатитом А целесообразно, так как снижается вероятность затяжного течения инфекционного процесса, предотвращается появление обострений и рецидивов. Назначение индуктора интерферона эффективно в случаях высоких концентраций ИЛ-2, γ -ИФН, ИЛ-8. В случаях изначально низкого содержания ИЛ-2, ИЛ-8, γ -ИФН эффективно в составе комплексной терапии применение рекомбинантного интерферона.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. Высокая заболеваемость детей иерсиниозами диктует необходимость выявления и диагностики заболевания на ранних этапах, учитывая особенности их клиники на современном этапе: большой полиморфизм высыпаний, частое увеличение размеров печени без клиники паренхиматозного гепатита.

2. Для диагностики сочетанных форм иерсиниозов с ОКИ обратить внимание на присутствие симптомов иерсиниозов (экзантема, склерит, симптомы «носков» и «перчаток», артралгии, гепатомегалия и гепатит, увеличение лимфоузлов) при более длительном поражении ЖКТ и развитии гемоколита, в сравнении с моноиерсиниозной инфекцией.

Выявить микстинфекцию иерсиниозов с ВГА в первые дни заболевания позволяют симптомы: фебрильная лихорадка, экзантема, катаральные симптомы, диарея, а в желтушном периоде: отсутствие улучшения самочувствия с появлением желтухи, фебрильная гипертермия, экзантема, отечность век, артралгии, длительный цитолитический синдром.

3. При сочетанном инфицировании иерсиниозами с ВГА показаны и патогенетически обоснованы иммуностропные препараты. В случаях высоких концентраций ИЛ-2, γ -ИФН, ИЛ-8 возможно применение индуктора интерферона, в случаях изначально низкого содержания ИЛ-2, ИЛ-8, γ -ИФН эффективно в составе комплексной терапии применение рекомбинантного интерферона.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.

1. Возможные направления коррекции негладкого течения псевдотуберкулеза / С.Н. Бениова, А.В. Гордеец, Е.Н. Юрсова и др. // Мат. II Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии», Москва 15-17 октября 2003 – С. 55.

2. Характеристика поражения слизистой оболочки желудка при иерсиниозах у детей / Е.Н. Юрсова, А.В. Гарькаева, О.Ф. Седулина //Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины: тез. докл. IV Тихоокеанской науч.-практич. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием (24 апреля 2003 г.). – Владивосток, 2003. - С. 160.

3. Особенности поражения органов пищеварения инфекционной этиологии у детей / Е.Н. Юрсова, В.О. Пятин, А.А. Черникова, А.С. Бутюкова // Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины: тез. докладов V Тихоокеанской науч.-практич. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием (22 апреля 2004 г.) - Владивосток, 2004. - с. 204.

4. Особенности течения сочетанной иерсиниозной инфекции у детей / Е.Н. Юрсова, А.С. Бутюкова, А.А. Невмержицкая, А.В. Гордеец // Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины: тез. докла-

дов V Тихоокеанской науч.-практич. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием (22 апреля 2004 г.) - Владивосток, 2004. - С. 203.

5. Сочетанные формы иерсиниозов и кишечных инфекций у детей / А.В. Гордеец, С.Н. Бениова, Е.Н. Юрсова и др. // Матер. Всероссийской науч.-практ. конф. «Инфекционные заболевания у детей: проблемы, поиски, решения» (18-20 мая 2004 г.). - С.-Пб., 2004. - С. 46.

6. Эффективность использования циклоферона в лечении ротавирусной диареи у детей / А.В. Гордеец, О.Ф. Седулина, Е.Н. Юрсова и др. // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. - 2004. - № 4. - С. 178-179.

7. Применение циклоферона при острых кишечных инфекциях у детей / Е.Н. Юрсова, А.В. Гордеец, В.Г. Малашенкова и др. // Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины: тез. докладов VI-й Тихоокеанской науч.-практич. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием (27 апреля 2005 г.). - Владивосток, 2005. - С. 169.

8. Иммунологические изменения при сочетанных иерсиниозных инфекциях у детей / Е.Н. Юрсова, В.Г. Малашенкова, О.Ф. Седулина, А.В. Гордеец // Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины: тез. докладов VI-й Тихоокеанской науч.-практич. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием (27 апреля 2005 г.). - Владивосток, 2005. - С. 160.

9. Течение вирусного гепатита А у детей г. Владивостока / Л.Г. Ерохина, О.Л. Аникина, Е.Н. Юрсова и др. // Тезисы докл. VI Всероссийская науч.-практ. конф. «Вирусные гепатиты – проблемы эпидемиологии, диагностики и лечения, профилактики» 24-26 мая 2005 г. – М., 2005. – С. 14.

10. Терапия моно- и сочетанных инфекционно-воспалительных заболеваний кишечника у детей / А.В. Гордеец, О.Ф. Седулина, Е.Н. Юрсова и др. // Всероссийская научно-практич. конф. «Этапная реабилитация и профилактика инфекционных заболеваний у детей» (10-12 октября 2006 г.). - СПб, 2006. - С. 16.

11. Иммунорегуляция воспалительных заболеваний кишечника моно- и микст-ротавирусной этиологии у детей / А.В. Гордеец, Е.М. Жидков, Е.Н. Юрсова и др. //

Всерос. научно-практическ. конф. «Этапная реабилитация и профилактика инфекционных заболеваний у детей» (10-12 октября 2006 г.). - СПб, 2006. - С. 17.

12. Клинико-иммунологические параллели моно- и сочетанных ОКИ у детей / А.В. Гордеец, О.Ф. Седулина, Е.Н. Юрсова и др. // Научно-практический журнал «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга» Материалы 8-го Международного Славянско-Балтийского научного форума. Санкт-Петербург – Гастро - 2006, - С. 35.

13. Юрсова, Е.Н. Комплексное лечение сочетанных форм вирусного гепатита «А» с псевдотуберкулезом у детей / Е.Н. Юрсова, О.Ф. Седулина, В.Г. Малашенкова // XII Международный конгресс по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. Аллергология и иммунология.- 2007.- Т. 8.- №3.- С. 299.

14. Циклоферон в лечении ротавирусной диареи у детей / А.В. Гордеец, О.Ф. Седулина, Е.Н. Юрсова и др. // Детские инфекции. - 2007. - № 2. - С. 62-64.

15. Особенности иерсиниозов у детей в моно- и микст-формах / Н.В. Бурма, Е.Н. Юрсова, О.Ф. Седулина и др. // Тихоокеанский мед. журн. - 2008. - № 4. - С. 60-62.

16. Юрсова, Е.Н. Цитокиновый статус детей, больных моно- и микст-иерсиниозами / Е.Н. Юрсова, А.В. Гордеец, С.Л. Пискунова // Актуальные вопросы аллергологии в педиатрии и терапии: тез. докладов 7-ой Региональной науч.-практич. конф., посвященной 40-летию педиатрического факультета ВГМУ (23 апреля 2009 г.). – Владивосток, 2009. – С. 113 – 114.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.

ВГА – вирусный гепатит А

ИЛ – интерлейкин

ИФА – иммуноферментный анализ

ИФН – интерферон

ОЖКИ - острые желудочно-кишечные инфекции

ОКИ – острые кишечные инфекции

Подписано в печать 23 апреля 2009 г.

Уч. изд. л. 1,0 Формат 60*84 1/16.

Тираж 100 экз. Заказ № 105.

Печать офсетная с оригинала заказчика

Отпечатано в типографии ИПК МГУ им. адм. Г.И. Невельского
690059 г. Владивосток, ул. Верхнепортовая, 50а