

- in blood and tissue samples // *J. Micronutr. Anal.* 1990. Vol. 7, No. 2. P. 147–157.
13. Kato S., Nishino Y., Ozawa K. et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* in Japanese children with gastritis or peptic ulcer disease // *J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 39. P. 734–738.
14. Santra A., Clowdhury A., Chaudhuri S. et al. Oxidative stress in gastric mucosa in *Helicobacter pylori* infection // *Indian J. Gastroenterology.* 2000. Vol. 19, No. 1. P. 21–23.
15. Zhang Q.B., Dawodu J.B., Erolhi Q. et al. Relationship between the mucosae production of reactive oxygen radical and density of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer // *Eur. J. Gastroenterology Hepatology.* 1997. Vol. 9, No. 3. P. 261–265.

Поступила в редакцию 7.07.2009.

DEFICIENCY OF FAT-SOLUBLE VITAMINS AND PATHOGENIC MECHANISM OF CONCOMITANT DISEASES IN DUODENAL ULCER DISEASE DIAGNOSED IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

M.A. Ivanovskaya¹, V.A. Miroshnichenko¹, V.G. Rybin²

¹ Vladivostok State Medical University (2 Ostryakov Av. Vladivostok 690950 Russia), ² Pacific Scientific Fisheries Centre (4 Shevchenko per. Vladivostok 690950 Russia)

Summary — Comorbidity analysis of children and adolescents suffering from duodenal ulcer disease allowed identifying the group of clinical entities, which are several times frequent than in cases of non-ulcer affects of gastrointestinal tract and are in connection with deficiency in fat-soluble vitamins A and E. This group comprises anemia, skin diseases, eye diseases, vegetative dysfunctions, thyroid function abnormalities, diseases of the musculoskeletal system, diseases of hepatobiliary system and ENT-organs, and protein-energy malnutrition. Deficiency of fat-soluble vitamins was of multiple-factor nature: deterioration of blotting capacity, intake of drugs, formation of free-radical compounds related to contamination with *Helicobacter pylori*, etc.

Key words: ulcer disease, comorbidity, fat-soluble vitamins.

Pacific Medical Journal, 2009, No. 4, p. 59–62.

УДК 578.245.2+616.988-25-002.954.2-085.37-053.2

А.В. Гордеев¹, Е.Н. Юрсова¹, С.Л. Пискунова², А.А. Черникова¹, О.Г. Савина²

¹ Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ² Городская клиническая больница № 2 (690105 г. Владивосток, ул. Русская, 57а).

ИНТЕРФЕРОНЫ И ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНА В ЛЕЧЕНИИ СОЧЕТАННЫХ ФОРМ ИЕРСИНИОЗОВ

Ключевые слова: иерсиниоз, микст-инфекции, цитокины, дети.

Описаны особенности иммунологических изменений у 106 детей, больных сочетанными формами иерсиниозов и вирусного гепатита А. Во всех случаях выявлен значительный дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Проведена оценка изменения уровней интерлейкинов 2, 4 и 8 и γ -интерферона на фоне иммунокорректирующей терапии у 60 больных. Предложено в случае исходно высоких концентраций интерлейкина-8 и γ -интерферона использовать в комплексном лечении индукторы интерферона, а в случае низких концентраций этих цитокинов — рекомбинантный интерферон.

Актуальность изучения иерсиниозной инфекции определяется высокой заболеваемостью иерсиниозами в России, полиморфизмом их клинических проявлений, поражением желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, печени и других органов, трудностью диагностики и высоким процентом неблагоприятных исходов [2–5, 12]. В последние годы псевдотуберкулез и кишечный иерсиниоз чаще регистрируются в виде спорадических заболеваний, а не массовых эпидемических вспышек [9–11].

В то время как патогенез иерсиниозов изучен достаточно и методы их лечения определены [9, 10, 13], механизмы развития и клинические особенности сочетанных инфекций остаются не до конца ясными [7]. Дальневосточный регион — эндемичная зона распространения иерсиний, поэтому в последние годы частота регистрации сочетанных с другими инфекциями форм иерсиниозов здесь продолжает увеличиваться [9, 10].

Гордеев Альвина Васильевна — д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии № 1 с курсом детских инфекций ВГМУ; тел.: 8 (4232) 22-97-89; e-mail: tais359@mail.ru.

Доказано, что течение и исходы иерсиниозов во многом определяются иммунологическим дисбалансом на уровне фагоцитирующих клеток. Незавершенность фагоцитоза определяется способностью иерсиний продуцировать антигенные субстанции, угнетающие фагоцитоз, а также способностью связывать и нейтрализовать опсонизирующие факторы сыворотки крови [10, 13]. С другой стороны, современные достижения в области изучения иммунорегуляторных механизмов инфекционного процесса доказали главенствующую роль цитокинов в активации и регуляции иммунного ответа. Поэтому неотъемлемым условием лабораторной диагностики инфекционных заболеваний является определение иммунных дефицитов, оценка состояния гуморального и клеточного звеньев иммунитета [1, 6]. Роль и место патогенетических средств лечения в последние годы существенно меняются в связи изменением структуры и особенностей развития инфекционной патологии. Поэтому дополнительным фактором повышения эффективности терапии может стать применение различных иммунопрепаратов, регулирующих каскад воспалительных реакций [8, 9, 10].

Целью нашей работы явилось обоснование метода лечения больных иерсиниозами в сочетании с вирусным гепатитом А (ВГА) на основе изучения цитокинового статуса.

Материал и методы. Обследовано 106 детей с сочетанным инфицированием вирусом гепатита А и иерсиниями (псевдотуберкулез, кишечный иерсиниоз). Диагноз иерсиниозной инфекции подтверждали специфическими серологическими исследованиями.

Анализ клиники иерсиниозов проводился согласно классификации А.В. Гордеев (1986). Диагноз ВГА подтверждали методом иммуноферментного анализа. Все больные были в состоянии средней тяжести. Дети поступали в стационар преимущественно на 3–6-е сутки заболевания.

Методом случайной выборки была сформирована группа из 60 больных 4–14 лет, которые в составе комплексной терапии получали иммуностропные препараты: индуктор эндогенного интерферона «Циклоферон» (35 детей) и рекомбинантный γ -2А-интерферон «Виферон» (25 больных). Контрольную группу составили 46 детей, получавших базисную терапию ВГА. Мы использовали таблетированную форму циклоферона 1 раз в день за 30 мин до еды у детей 4–7 лет – по 1 таблетке, у детей 7–10 лет – по 2 таблетки, у детей 10–14 лет – по 3 таблетки на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 и 29-й день. Виферон применяли 10-дневными курсами в ректальных суппозиториях: детям до 7 лет – виферон-1, 7–12 лет – виферон-2, старше 12 лет – виферон-3.

Полученные данные обработаны статистическими методами с расчетом среднего значения, его ошибки и среднего квадратического отклонения. Различия между показателями сравниваемых групп оценивали по параметрическим критериям Стьюдента.

Результаты исследования. У детей, получавших только базовую терапию, уровень интерлейкина (ИЛ)-4 был значительно выше нормы в динамике заболевания – от $11,50 \pm 1,39$ до $12,58 \pm 4,60$ пг/мл (норма – $4,23 \pm 0,3$ пг/мл). Концентрация ИЛ-2 также была высокой, и хотя она несколько снижалась в ходе инфекционного процесса (с $26,96 \pm 7,65$ до $22,45 \pm 6,56$ пг/мл), значительно превышала норму ($11,4 \pm 0,6$ пг/мл). Динамика γ -интерферона (ИФН γ) характеризовалась ростом от пониженных ($26,77 \pm 6,02$ пг/мл) до повышенных ($39,99 \pm 8,22$ пг/мл) концентраций (норма – $32,4 \pm 1,1$ пг/мл). Содержание ИЛ-8 достоверно уменьшалось в течение заболевания (с $41,44 \pm 4,56$ до $36,06 \pm 5,72$ пг/мл), но статистически значимо превышало норму ($13,74 \pm 1,4$ пг/мл).

В подгруппе детей, которые не ответили на терапию индуктором интерферона (19 человек), в ранний период заболевания наблюдалась избыточная активация Т-хелперов 2-го типа и высокая концентрация ИЛ-4 ($12,87 \pm 3,44$ пг/мл), которая сохранялась в динамике ($15,04 \pm 4,99$ пг/мл). Уровень ИЛ-2 несколько превышал норму и значительно нарастал в ходе инфекционного процесса – с $13,94 \pm 8,18$ до $34,95 \pm 3,78$ пг/мл. Исходно в этой подгруппе были выявлены низкие концентрации ИФН γ ($19,23 \pm 4,41$ пг/мл), нараставшие в динамике болезни до $34,14 \pm 6,41$ пг/мл. Гиперактивация Т-хелперов 1-го типа проявилась повышенным содержанием в сыворотке крови ИЛ-8 ($32,34 \pm 6,49$ пг/мл), статистически значимо увеличившимся в динамике болезни (до $52,39 \pm 6,82$ пг/мл).

В сыворотке крови детей, ответивших на терапию циклофероном (16 человек), уровень ИЛ-4 был значи-

тельно выше нормы и увеличивался в ходе инфекционного процесса (с $18,20 \pm 4,23$ до $29,20 \pm 7,63$ пг/мл). Аналогично изменялось и содержание ИЛ-2 – с $17,93 \pm 8,96$ до $21,75 \pm 3,60$ пг/мл. Зарегистрированы высокие значения ИФН γ ($65,99 \pm 10,81$ пг/мл), достоверно снижавшиеся (до $54,28 \pm 5,03$ пг/мл) в ходе заболевания. Уровень ИЛ-8 также сохранялся на высоких значениях: от $73,18 \pm 8,57$ до $53,16 \pm 18,51$ пг/мл в динамике.

Среди детей, получавших виферон, уровень ИЛ-4 достоверно снижался в ходе лечения (с $15,30 \pm 4,04$ до $11,69 \pm 3,85$ пг/мл), содержание ИЛ-2 оставалось на одном уровне ($16,67 \pm 5,73$ и $16,27 \pm 8,78$ пг/мл), концентрация ИФН γ с очень низких ($18,27 \pm 5,69$ пг/мл) поднималась до высоких ($54,74 \pm 11,54$ пг/мл) значений. Уровень же ИЛ-8 держался на высоких цифрах и в начале ($44,37 \pm 13,79$ пг/мл), и в разгар ($37,21 \pm 15,72$ пг/мл) заболевания.

Обсуждение полученных данных. У детей с сочетанием иерсиниозов и ВГА стимуляция синтеза противовоспалительного ИЛ-4 негативно влияла на пролиферацию Т-хелперов 1-го типа и проявилась снижением концентраций провоспалительных цитокинов ИЛ-2 и ИЛ-8 в динамике, а также недостаточным синтезом ИФН γ . Дисбаланс цитокинов вел к фагоцитарному дефициту, снижению интенсивности нейтрофильных реакций, что вызывало несбалансированность иммунных механизмов и клинически проявлялось затяжным течением инфекционного процесса, обострениями (в 43,5% случаев) и рецидивами (в 4,5% случаев) заболевания. Больные, получавшие комплексную терапию с циклофероном, разделились на две подгруппы: без эффекта (54,3%) и с положительным эффектом (45,7%) применения этого индуктора интерферона.

В сыворотке крови детей, которые не ответили на терапию циклофероном, на фоне высокой концентрации ИЛ-4 происходила активация Т-хелперов 1-го типа, проявившаяся высокими концентрациями ИЛ-2 и ИЛ-8 при изначально низком содержании ИФН γ . Это вызвало дефицит клеточного звена иммунного ответа и клинически характеризовалось затяжным течением заболевания. Можно предположить, что в этой подгруппе пациентов так проявился интерферондефицитный синдром. В подгруппе больных, ответивших на терапию циклофероном, несмотря на значительную активацию клона Т-хелперов 2-го типа выявлены высокие значения ИЛ-2, ИФН γ и хемокина в начальном периоде болезни, что способствовало их более быстрому выздоровлению.

Применение рекомбинантного интерферона приводило к снижению уровня ИЛ-4 в динамике, значительному увеличению концентрации ИФН γ , поддержанию уровней ИЛ-2 и ИЛ-8 на высоких значениях, что обеспечило адекватную и своевременную активацию иммунитета и санацию организма при микст-инфекции. На фоне лечения вифероном положительный эффект был выявлен во всех наблюдениях.

Продолжительность гипертермии на фоне базисной терапии составила $5,4 \pm 0,9$ дня, при отсутствии

клинического эффекта от индуктора — $8,5 \pm 0,8$ дня, а при его наличии — $2,4 \pm 0,9$ дня. Использование рекомбинантного интерферона также достоверно по сравнению с группой базисной терапии снижало продолжительность гипертермии (до $3,5 \pm 0,1$ дня). Экзантема при базисном лечении держалась $13,3 \pm 1,3$ дня, при отсутствии эффекта от циклоферона — $10,3 \pm 0,7$ дня (разница недостоверна), при положительном эффекте индуктора — $3,7 \pm 0,7$ дня, на фоне заместительной терапии — $3,3 \pm 0,1$ дня.

Длительность катарального синдрома при базисной терапии ($8,4 \pm 0,7$ дня) и при отсутствии эффекта от индуктора ($10,3 \pm 1,3$ дня) значимо не различалась. При положительном эффекте циклоферона катаральные явления продолжались $7,3 \pm 0,9$ дня, и только на фоне применения интерферона их длительность статистически значимо уменьшалась (до $5,0 \pm 0,4$ дня). Абдоминальная боль при базисном лечении сохранялась $4,3 \pm 0,5$ дня, при отсутствии реакции на подключение индуктора — $6,2 \pm 0,7$ дня, а при положительном результате — $6,8 \pm 0,8$ дня, и только на фоне приема рекомбинантного интерферона продолжительность болевого синдрома значимо уменьшалась (до $2,0 \pm 0,3$ дня).

Продолжительность диареи при базисном лечении, при отсутствии эффекта от индуктора и при лечении с интерфероном была практически одинаковой — $3,2 \pm 0,1$, $3,3 \pm 0,3$ и $3,5 \pm 0,9$ дня соответственно. При положительном эффекте циклоферона она уменьшалась до $2,5 \pm 0,3$ дня. Желтуха дольше всего сохранялась в подгруппе, где не было эффекта от индуктора интерферона ($16,2 \pm 0,5$ дня), в остальных наблюдениях длительность синдрома значимо не различалась: базовая терапия — $12,5 \pm 0,7$, подгруппа с эффектом от индуктора — $9,5 \pm 1,3$, на фоне приема интерферона — $9,1 \pm 0,9$ дня. Гепатомегалия длительнее всего регистрировалась в группе базовой терапии ($13,1 \pm 0,7$ дня) и в подгруппе без эффекта от введения циклоферона ($14,6 \pm 0,6$ дня). В подгруппе с эффектом индуктора и при использовании интерферона ее длительность была значимо меньше: $9,4 \pm 0,7$ и $8,7 \pm 0,6$ дня соответственно. Синдром цитолиза также был длительнее при базовой терапии ($22,2 \pm 1,4$ дня) и в подгруппе без эффекта от циклоферона ($31,6 \pm 1,2$ дня). При положительном эффекте от индуктора он продолжался $11,0 \pm 0,6$ дня и при включении человеческого рекомбинантного интерферона в комплексную терапию — $17,8 \pm 0,7$ дня.

Таким образом, в сыворотке крови у больных вирусным гепатитом А в сочетании с иерсиниозами был выявлен выраженный дисбаланс в системе цитокинов, что проявилось обострениями в 43,48% случаев и рецидивами — в 4,35% случаев. При эффективном применении иммуностропных препаратов обострения и рецидивы инфекционного процесса не возникали. Продолжительность клинических симптомов среди детей, ответивших на терапию индуктором интерферона, и детей, получавших интерферон, достоверно сокращалась по сравнению с группой базисного лечения.

Выбор препарата при изученных микст-инфекциях должен определяться уровнем цитокинов в сыворотке крови. В случае высоких концентраций ИФН γ и ИЛ-8 в комплексном лечении можно использовать циклоферон. В случае изначально низкого содержания ИЛ-8 и ИФН γ мы рекомендуем вводить в состав комплексной терапии рекомбинантный интерферон.

Литература

1. Атауллаханов Р.И., Гинцбург А.Л. Иммуитет и инфекция: динамическое противостояние живых систем // *Детские инфекции*. 2005. № 1. С. 11–22.
2. Бениова С.Н. Органические поражения у детей, больных псевдотуберкулезом, в динамике болезни: клиника, диагностика, патогенез, исходы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Владивосток, 2003. 46 с.
3. Бениова С.Н., Гордеев А.В. Динамическое наблюдение детей, перенесших иерсиниозную инфекцию // *Педиатрия*. 2002. № 2. С. 44–48.
4. Гордеев А.В. Исходы псевдотуберкулеза у детей // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2003. № 4. С. 36–39.
5. Гордеев А.В., Бениова С.Н. Иммунопатологические реакции после перенесенного иерсиниоза // *Int. J. Immunorehabil*. 1996. No. 2. С. 116.
6. Железничкова Г. Ф. Роль γ -интерферона в иммунопатогенезе инфекций // *Клин. лаб. диагностика*. 2008. № 4. С. 3–8.
7. Малашенкова В.Г., Сергуценко И.С., Куманев И.С. Микст-формы иерсиниозной инфекции у детей // *Акт. пробл. эксперимент., профилактик. и клин. мед.: тез. докл. II Тихоокеанской научно-практич. конф. Владивосток, 2001*. С. 71.
8. Оригинальные лекарственные препараты на российском рынке // *Врач*. 2004. № 5. С. 62–64.
9. Природно-очаговые заболевания у детей: учеб. пособ. / А.В. Гордеев, С.Н. Бениова. Владивосток: Медицина ДВ. 2006. 152 с.
10. Учайкин В.Ф., Гордеев А.В., Бениова С.Н. Иерсиниозы у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 144 с.
11. Fredriksson-Ahomaa M., Stolle A., Sitonen A., Korkeala H. Sporadic human *Yersinia enterocolitica* infections caused by bioserotype 4/O:3 originate mainly from pigs // *J. of Medical Microbiology*. 2006. Vol. 55, No. 6. P. 747–749.
12. Krajinovic V., Tambic Andrasevic A., Barsic B. Tricuspidal valve endocarditis due to *Yersinia enterocolitica* // *Infection*. 2007. Vol. 35, No. 3. P. 203–205.
13. Viboud G.I., Bliska J.B. *Yersinia* outer proteins: role in modulation of host cell signaling responses and pathogenesis // *Annual Review of Microbiology*. 2005. No. 59. P. 69–89.

Поступила в редакцию 06.04.2009.

INTERFERONS AND INTERFERON INDUCING FACTORS IN TREATING COMBINED FORMS OF YERSINIOSIS

A.V. Gordeets¹, E.N. Yurusova¹, S.L. Piskunova², A.A. Chernikova¹, O.G. Savina²

¹ Vladivostok State Medical University (2 Ostryakov Av. Vladivostok 690950 Russia), ² Municipal Clinical Hospital No. 2 (57a Russkaya St. Vladivostok 690105 Russia)

Summary — The paper describes characteristics of immunological changes observed in 106 children suffering from combined forms of Yersiniosis and Virus Hepatitis A. In all cases, the authors have manifested a significant imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines in the blood serum and evaluated the changes in levels of interleukins 2, 4 and 8 and γ -interferon secondary to immunocorrective therapy of 60 patients. According to the authors' opinion, if there are originally high concentrations of interleukin-8 and γ -interferon, the complex treatment should involve applying interferon-inducing factors. But low concentrations of those cytokines should imply recombinant interferon.

Key words: Yersiniosis, multi-infections, cytokines, children.