

мембраны [11, 13], уменьшение количества атретических фолликулов в яичниках экспериментальных животных, вероятно, связано с недостаточной активностью фермента, усиливающего апоптоз (атрезию). Согласно литературным данным, процесс атрезии может начаться и с овоцита, который фрагментируется, вследствие чего нарушается физиологический баланс между гранулезой и овоцитом, а также гранулезой и внутренней тека-тканью [2].

Количество зрелых фолликулов, желтых тел у экспериментальных животных коррелировало по стадиям с контролем. Подсчет общего числа генеративных форм показал, что в опыте оно было несколько ниже, чем в контроле (и в эструсе, и в диэструсе), очевидно, вследствие уменьшения количества двух- и многослойных фолликулов, а также атретических фолликулов, но эти различия оказались недостоверны.

Таким образом, при введении крысам-самкам биологически активных добавок «Тингол'1» и «Тингол'2», содержащих в своем составе ТГ, отмечено, что продолжительность эстрального цикла и его стадийность не нарушались. Морфологический анализ показал, что биодобавки вызвали достоверное уменьшение количества атретических фолликулов (замедление процесса апоптоза) в яичниках крыс, при этом общее количество генеративных элементов не изменялось.

Литература

1. Авилов С.А., Калинин В.И., Дроздова О.А. и др.//Химия природ. соедин. — 1993. — № 2. — С. 49q52.
2. Гольдберг Е.Д., Боровская Т.Г., Фомина Т.И., Смирнова М.Е.// Бюлл. эксперим. биол. и медицины. — 1996. - Т. 122, № 11. - С. 571q573.
3. Дроздова О.А., Авилов С.А., Калиновский А.И. и др.// Химия природ. соедин. - 1993. - № 2. - С. 242q248.

4. Лебская Т.К., Двинин Ю.Ф., Константинова Л.Л. и др. Химический состав и свойства гидробионтов прибрежной зоны Баренцева и Белого морей. — Мурманск: ПИНРО, 1998.
5. Мац М.Н., Корхов В.В., Степанов В.Р. и др.//Фармакология и токсикология. — 1990. — № 2. — С. 45q47.
6. Новиков В.С., Цыган В.Н.//Российский физиол. журнал им. И.М. Сеченова. - 1997. - Т.83, № 4. - С. 13q23.
7. Сухих Г. Т., Дементьева М.М., Серов В.Н. и др.//Акушерство и гинекология. — 1999. — № 5. — С. 12q14.
8. Турищев С.Н., Большакова Г.Б., Саканделидзе О.Г.//Известия академии наук СССР: Серия биологическая. - 1991. - Т. 1q3. - С. 306q310.
9. Шарова Л.В., Седов А.М., Стоник В.А.//Фармакология и токсикология. — 1991. — Т. 54, № 2. — С. 45q47.
10. Kitagawa I.// Yakugaku Zasshi. - 1988. - Vol. 108, No. 5. - С. 398q416.
11. Miamoto T., Togawa K., Higuchi R., Komori T.//Liebig's Ann. Chem., 1990. - P. 453q460.
12. Meredith S., Dudenhieffer G., Jackson K.// J. Reprod. en Fert. - 1999. - Vol. 117, No. 2. - P. 339q343.
13. Rodriguez J., Castro R., Riguez R.// Tetrahedron. — 1991. - Vol. 47, No. 26. - P. 4753q4762.

Поступила в редакцию 08.09.03.

ACTION OF FOOD ADDITIVES «TINGOL'1» AND «TINGOL'2» UPON OVARIES OF RATS

V.S. Karedina, V.G. Zenkina
Vladivostok State Medical University

Summary — As is shown in the paper, while introducing the biologically active additives «Tingol'1» and «Tingol'2» composed of triterpene glycosides to the she'rats, the duration of estral cycle and its vicissitude have not been disturbed. According to the morphological analysis, the biological additives make for reducing the quantity of atretic follicles inside the ovaries of rats.

Pacific Medical Journal, 2003, No.4, p. 35q36.

УДК616.98:579.842.23]036.82'053.2

С.Н. Бениова, А.В. Гордеев

ИСХОДЫ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: псевдотуберкулез, исходы, дети.

Несмотря на то, что псевдотуберкулез у детей в большинстве случаев заканчивается благоприятно, в 13,6'43,5% случаев заболевание приобретает рецидивирующее течение [2, 3, 9]. Более того, в литературе последних лет обсуждается возможность хронизации псевдотуберкулеза. Считается, что у 2,5'7,2% больных псевдотуберкулез принимает хроническое течение [1, 8, 11]. Доказана триггерная роль возбудителя псевдотуберкулеза в формировании таких состо-

яний, как реактивный артрит, гломерулонефрит, патология щитовидной железы, синдром Рейтера и других хронических системных заболеваний соединительной ткани [10, 13]. Но большинство клинических описаний хронических форм инфекции выполнены при наблюдении взрослых больных, тогда как описания случаев неблагоприятных исходов иерсиниозов в детском возрасте немногочисленны [6, 12].

В данной работе приведены итоги клинико-лабораторных исследований 520 детей в возрасте от 10 месяцев до 16 лет с верифицированным диагнозом «псевдотуберкулез», госпитализированных в клинику кафедры детских инфекционных болезней ВГМУ: детские инфекционные отделения № 1 и 2 Городской клинической больницы № 2 Владивостока в 1992'2002 гг. Исследования проводились в динамике, в том числе в процессе диспансерного наблюдения через 1,2, 3, 6 и 12 месяцев после начала заболевания.

Диагноз псевдотуберкулеза выставлялся на основании клинико-эпидемиологических данных, выделения

возбудителя и/или серологической идентификации при постановке реакции непрямой геммагглютинации с коммерческим эритроцитарным псевдотуберкулезным диагностиком (1 серотип псевдотуберкулезного микроба), а также с помощью тест-систем твердофазного иммуноферментного анализа с использованием псевдотуберкулезного диагностикума для выявления специфических антигенов в биологических жидкостях (НИИЭМ им. Л. Пастера, г. Санкт-Петербург). Впервые для диагностики псевдотуберкулеза у детей применили иммуноферментный анализ на основе порина из внешней мембраны *Yersinia pseudotuberculosis* (ТИБОХ ДВО РАН, г. Владивосток) [5]. Специфичность полученных результатов оценивали постановкой иммуноблотов.

Регистрация клинических форм болезни проведена по классификации, предложенной А.В. Гордеев в 1986 г. [3]. У большинства больных (77,9%) была среднетяжелая форма псевдотуберкулеза, реже наблюдали легкую (13,3%) и тяжелую (8,8%) формы болезни. Гладкое течение наблюдали у 352 больных, рецидивы инфекции развились в 87 случаях (16,7%).

Для достоверной оценки функционального состояния отдельных органов и систем всем больным проводили расширенный мониторинг клинико-биохимических показателей, кроме того, в комплекс диспансерного наблюдения были включены инструментальные исследования: электрокардиография (70,8% больных), ультразвуковое исследование органов брюшной полости (44,4% больных), фиброгастродуоденоскопия с морфологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки (23,8% больных). Полученные результаты подвергнуты вариационно-статистическому анализу.

Сравнительный анализ органных проявлений у детей с гладким и рецидивирующим течением псевдотуберкулеза в ранний

реконвалесцентный период выявил, что у больных с рецидивами болезни достоверно чаще и длительнее сохранялись патологические изменения со стороны пищеварительной, сердечно-сосудистой, мочевой систем и опорно-двигательного аппарата (табл. 1). Наиболее частыми в этот период были жалобы на диспепсические расстройства (снижение аппетита, периодически тошнота, боли в животе, чередование запоров с полуоформленным стулом), астеновегетативные нарушения (общая слабость, повы-

шенная утомляемость, эмоциональная неустойчивость, головная боль) и артралгии.

При объективном, лабораторном и инструментальном обследовании у половины больных сохранялись остаточные явления со стороны различных органов и систем. Отмечены увеличение печени, болезненность при пальпации живота, систолический шум на верхушке сердца, изменения в гемограмме (чаще умеренный нейтрофиллез и эозинофилия), увеличение содержания фибриногена и С-реактивного белка, дизурические явления, выраженный дисбиоз микрофлоры кишечника, отклонения на электрокардиограммах. Через 3 месяца у 5 детей (5,8% от всех больных с рецидивирующей формой и 1,1% от всех наблюдавшихся), перенесших в основном тяжелые, непрерывно-рецидивирующие формы псевдотуберкулеза, были диагностированы диффузные заболевания соединительной ткани: ревматоидный артрит (1), синдром Рейтера (1), субсепсис Висслера-Фанкони (1), недифференцированный коллагеноз (2).

Через 6-12 месяцев у 6 детей с гладким течением острого периода псевдотуберкулеза (1,7% от всех больных данной группы) и 3 детей с рецидивирующим псевдотуберкулезом (3,4% от всех больных с негладким течением инфекции) сохранялись изменения со стороны желудочно-кишечного тракта, которые родители связывали с перенесенным псевдотуберкулезом. Наиболее часто больные жаловались на периодически появляющуюся неустойчивость стула, боли в животе, головную боль, тошноту, снижение аппетита. У всех пациентов в период ухудшения состояния отмечали выраженные дисбиотические изменения в кишечнике. Во всех случаях установлены различные диагнозы хронической гастроэнтерологической патологии. Четверо детей имели отягощенный наследственный анамнез по хроническим заболеваниям

Таблица 1
Частота нарушений функции органов и систем после острого псевдотуберкулеза в ранний реконвалесцентный период

Нарушение	Количество больных, %					
	течение без рецидива			рецидивирующее течение		
	1 мес. (n=352)	2 мес. (n=187)	3 мес. (n=94)	1 мес. (n=187)	2 мес. (n=24)	3 мес. (n=24)
Изменения показателей крови	41,2	13,9*	0,0	91,9	37,9*	0,0
Увеличение печени (в т.ч. с признаками гепатита)	30,9 (3,4)	16,0* (0,0)	8,5 (0,0)	52,9 (16,1)	22,4* (0,0)	20,8 (0,0)
Нарушение функций желудка и кишечника	26,4	13,4*	8,5	44,8	41,4	29,2*
Астеновегетативный синдром	20,2	17,6	9,6	35,6	36,2	33,3
Повышение температуры тела	11,9	0,0	0,0	31,0	13,8*	0,0
Поражение сердечно-сосудистой системы	8,5	11,2	7,5	40,2	24,1*	25,0
Нарушение функций мочевой системы	6,5	10,2	6,4	22,9	18,9	20,8
Поражение суставов	4,8	5,3	0,0	52,9	22,4*	29,2

* Достоверность различий показателей при сравнении с предыдущим этапом наблюдения.

пищеварительного тракта, но до инфицирования псевдотуберкулезом хроническими заболеваниями этой системы не страдали. Вероятно, инициатором воспалительных изменений у данных детей была *Y. pseudotuberculosis*, однако необходимо отметить, что при многократном бактериологическом исследовании кала у данных больных иерсинии не были выделены. Примечательно, что при наблюдении больных со сходной клинической картиной заболевания другими авторами также не получено бактериологического подтверждения диагноза, а верификация основывалась на серологических данных [1, 10]. Учитывая, что у всех детей при диспансерном наблюдении выявляли патологический микробиоценоз 3'4 ст. даже на фоне «благополучия», можно предположить, что иерсинии являются пусковым моментом развития дисбиозов, приводящих к формированию локальных воспалительных очагов в желудочно-кишечном тракте. Эта гипотеза подтверждается и тем, что в острый период псевдотуберкулеза частота поражения толстого кишечника невелика, тогда как при хронических формах энтероколит является одним из основных проявлений болезни [1, 6]. Конечно, данную проблему нельзя рассматривать односторонне, и, вероятно, в развитии указанных форм хронического течения иерсиниозов высока роль иммуноопосредованных механизмов.

У 7 детей после перенесенного псевдотуберкулеза при диспансерном наблюдении сохранялась патология мочевыделительной системы. В 5 случаях (1,4% от всех детей с гладким течением псевдотуберкулеза) в исходе инфекции зарегистрирована дизметаболическая нефропатия с циклическим течением, причем в 2 случаях изменения со стороны почек наблюдались совместно с патологией желудочно-кишечного тракта. У одной девочки (имевшей в анамнезе указание на инфекцию мочевой системы за 1,5 года до заболевания) на фоне сохранения оксалатно-кальцевой кристаллурии через 2 года после перенесенного псевдотуберкулеза диагностирован вторичный хронический необструктивный пиелонефрит. У двух детей с негладким течением в течение этого срока наблюдения был выставлен диагноз хронического пиелонефрита.

Примечательно, что у всех больных с нефропатией также стойко сохранялись дисбиотические нарушения в кишечнике. Возможно, патологические из-

менения в почках в исходе псевдотуберкулеза развиваются в результате дестабилизации клеточных мембран на фоне пищевой аллергии [7], в большинстве случаев сопровождающей декомпенсированный дисбактериоз кишечника. Кроме того, доказанная идентичность уро- и копрофлоры по набору и выраженности персистентных характеристик, зависимость клинических проявлений и характера бактериурии от параметров дисбиоза кишечника [4], вероятно, определяют в ряде случаев вторичное инфицирование мочевой системы.

В целом литературные данные и результаты собственных наблюдений позволили разделить неблагоприятные исходы псевдотуберкулеза на две группы логические состояния, развившиеся после перенесенного острого псевдотуберкулеза и клинически характеризовавшиеся преобладанием инфекционно-воспалительного компонента. Во вторую группу были включены состояния, имеющие явную аутоиммунную, иммуноаллергическую природу. На сегодняшний день считается доказанной иммуногенетическая природа системных постиерсиниозных осложнений [12]. Так, среди больных с системными заболеваниями, инициированными иерсиниями, регистрируется высокий процент (до 80%) HLA-B27-позитивных лиц [14].

В целом через 6'12 месяцев после острого периода гладкого течения псевдотуберкулеза в 3,4% случаев зарегистрировано развитие хронической патологии желудочно-кишечного тракта или мочевыделительной системы (чаще у детей с отягощенным семейным или преморбидным анамнезом). Неблагоприятные исходы при рецидивирующем течении псевдотуберкулеза наблюдались в 11,5% случаев, в том числе с формированием хронических заболеваний мочевыводящей системы (2,3%) и желудочно-кишечного тракта (3,4%), преимущественно у детей с отягощенным анамнезом, и инициация системных заболеваний соединительной ткани (5,8%).

Таким образом, проведенное исследование показало, что псевдотуберкулез у детей в большинстве случаев заканчивается благоприятно, но у некоторых больных иерсиниозная инфекция может быть причиной формирования хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы, а у «иммунокомпроментированных» лиц возможно инициирование диффузных системных заболеваний соединительной ткани.

Литература

1. Белая О.Ф., Ручкина И.Н., Ганюшкина Н.Н. // *Инфекции, обусловленные иерсиниями (иерсиниоз, псевдотуберкулез), и другие актуальные инфекции: Материалы международной конф.* — СПб., 2000. — С. 6.
2. Беседнова Н.Н., Сомов Г.П. // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* — 2000. — № 2. — С. 52q55.
3. Гордеев А.В. *Псевдотуберкулез и кишечный иерсиниоз у детей (клиника, диагностика, вопросы патогенеза, лечение): Дис... докт. мед. наук.* — Москва, 1986.

Таблица 2
Исходы псевдотуберкулеза у детей

Вариант течения	Характер патологии					
	системные болезни соед. ткани		хронические воспалительные заболевания			
			желудочно-кишечного тракта		мочевой системы	
абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Рецидивирующее	5	5,8	3	3,4	2	2,3
Гладкое	0	0,0	6	1,7	6	1,7

4. Громова Г.Г. Микробиологические критерии ранней диагностики пиелонефрита у детей: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Оренбург, 1996.
5. Портнягина О.Ю., Вострикова О.П., Хоменко В.А. и др.//Иммунология. - 2000. - № 2. - С. 59q61.
6. Рябчук Ф.Н., Пирогова З.И.//Гастрообластень. — 2000.г№ 1q2. -С. 81.
7. Сапега Е.Ю.//Актуальные проблемы инфекционной патологии на Дальнем Востоке России: Материалы науч. конф. — Хабаровск, 2002. — С. 73.
8. Сидельникова С.М., Ющенко Г.В., Асеева Э.М.//Тер. архив. - 2000. - №11. - С.27q30.
9. Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н., Антощенко Ф.Ф. Псевдотуберкулез. — М.: Медицина, 2001.
10. Bignardi G.E.//Ann. Rheumatol. - 1998. - Vol. 48, No. 6. - P. 518q519.
11. Fukushima H., Matsuda Y., Seki R.//J. Clin. Microbiol. - 2001. - Vol. 39, No. 10. - P. 3541q3547.
12. HoogkampqKorstanje J.A.//Ned. Tijdschr. Geneesk. — 1996. - Vol. 140, No. 3. - P. 128q130.
13. Press N., Fyfe M., Bowie W., Kelly M.//Scand. Journal Infections Diseases. — 2001. — Vol. 33, No. 7. — P. 523q526.
14. YliqKerttula T., Mottonen T., Toivanen A.//J. Rheumatol. - 1997. - Vol. 24, No. 10. - P. 2047q2050.

Поступила в редакцию 21.02.03.

OUTCOMES OF PSEUDOTUBERCULOSIS OF CHILDREN

S.N. Beniova, A.V. Gordeetz
Vladivostok State Medical University
Summary — The paper describes the case monitoring results over 520 reconvalescens. In most cases, the pseudotuberculosis has been terminated in recovery, nevertheless at 3.4% of cases after the smooth course during the acute period the chronic inflammatory diseases of gastrointestinal tract and urinary excretion system have been developed. When there was recurrent course of the pseudotuberculosis the unfavorable outcomes have been observed at 11.5% of cases, including associated with the development of chronic diseases of the urinary excretion system (2.3%) and gastrointestinal tract (3.4%), as well as systemic diseases of the connective tissue (5.8%).

Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 36q39.

УДК 616.37'002'089'06'085.37

Б.А. Сотниченко, С.В. Салиенко, Е.В. Маркелова

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: панкреатит, иммунодефицит, цитокино терапия, ронколейкин.

В настоящее время острый панкреатит является третьим по частоте среди острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, уступая по этому только острому аппендициту и острому холециститу [2, 6, 9]. Общая летальность от этого заболевания в течение последних десятилетий колебалась в пределах 2'5% в зависимости от числа тяжелых деструктивных форм. Удельный вес острого деструктивного панкреатита достигает 15'20% от общего числа наблюдений острого панкреатита, а показатель летальности при этой форме заболевания как в России, так и за рубежом, не опускался ниже 20% [6, 9].

Чаще всего непосредственными причинами смерти при деструктивном панкреатите служат эндотоксический шок и полиорганная недостаточность («ранняя смерть» в первую неделю заболевания), а также гнойные осложнения и сепсис («поздняя смерть» на 3'4 неделе заболевания). В настоящее время до 60'80% летальных исходов приходится на долю гнойных осложнений и сепсиса, профилактика и лечение которых считаются основными способами

улучшения результатов терапии острого деструктивного панкреатита [1, 2, 5, 9, 10].

Общепризнано, что вероятность этих осложнений прямо пропорциональна срокам начала и качеству интенсивной терапии [2,9]. Если при мелкоочаговом панкреонекрозе частота гнойных осложнений не превышает 7%, то при крупноочаговом она достигает 45%, а при субтотальной деструкции поджелудочной железы эти осложнения развиваются у подавляющего числа пациентов, переживших первую неделю заболевания [1, 2, 9].

Установлено, что одним из наиболее значимых факторов, определяющих течение заболевания, является степень нарушений иммунного статуса [3, 7, 8]. Уже с первых часов после начала острого панкреатита развивается токсинемия, вызываемая веществами, которые образуются в результате аутолиза тканей, а также токсинами микроорганизмов, преодолевающими эпителиальный барьер кишечника. Токсины активируют воспалительный каскад, модулируя функции иммунных клеток. Воздействие на нейроэндокринную систему приводит к выделению в кровь в десятки и сотни раз больших, чем в норме, количеств соматотропного гормона, глюкокортикоидов, адреналина, которые угнетают пролиферацию лимфоцитов и разрушают их. Формируется синдром системной воспалительной реакции по SIRS-типу, обусловленный массивным выбросом в системную циркуляцию медиаторов воспаления [3, 7]. Ключевыми среди них считаются провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли-α (TNF-α), интерферон-γ (IFN-γ), интерлейкины (ИЛ) 1, 6, 8 и 12. Они продуцируются моноцитарными макрофагальными элементами, лимфоцитами и эндотелиальными клетками в ответ на стимуляцию бактериальными агентами, их токсинами и другими индукторами [3, 4, 5, 11].