
Российская академия медицинских наук

Г.П.Сомов, В.И.Покровский,
Н.Н.Беседнова, Ф.Ф.Антоненко

Псевдотуберкулез

Г.П.Сомов, В.И.Покровский,
Н.Н.Беседнова, Ф.Ф.Антоненко

Псевдотуберкулез

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ПОКРОВСКИЙ

Валентин Иванович — академик РАМН, президент РАМН

СОМОВ

Георгий Павлович — заслуженный деятель науки России, академик РАМН, д-р мед. наук, советник при дирекции Института эпидемиологии и микробиологии СО РАМН, лауреат Государственной премии СССР

БЕСЕДНОВА

Наталья Николаевна — академик РАМН, д-р мед. наук, директор НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН, лауреат Государственной премии СССР

АНТОНЕНКО

Федор Федорович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой хирургии детей и подростков с курсами Института последипломного образования Владивостокского государственного медицинского университета

Российская академия медицинских наук

Г.П.Сомов, В.И.Покровский,
Н.Н.Беседнова, Ф.Ф.Антоненко

Псевдопневмонит

Издание второе,
переработанное и дополненное



МОСКВА
"МЕДИЦИНА"
2001

УДК 616-002.71
ББК 52.64
С 61

Р е ц е н з е н т

А.А.ЯКОВЛЕВ — д-р мед. наук, зав. кафедрой эпидемиологии Владивостокского гос. мед. ин-та

Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н., Антоненко Ф.Ф.
С61 Псевдотуберкулез. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2001. — 256 с.: ил. — ISBN 5-225-04556-1

Второе издание (первое вышло в 1990 г.) значительно переработано и дополнено. В него включены новые материалы по микробиологии, эпидемиологии и клинической картине псевдотуберкулеза; введен раздел, освещающий хирургические аспекты этого заболевания.

Для микробиологов, эпидемиологов, инфекционистов, хирургов, терапевтов, педиатров.

ББК 52.64

ISBN 5-225-04556-1

© Г.П.Сомов, В.И.Покровский,
Н.Н.Беседнова, 1990
© Коллектив авторов, 2001

Все права авторов защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Оглавление

Предисловие	7
Глава 1. История изучения псевдотуберкулеза	9
Глава 2. Этиология и патогенез псевдотуберкулеза	18
Морфология и ультратонкая структура микроба	19
Культуральные свойства	25
Взаимодействие псевдотуберкулезного микроба с клеточными культурами	27
Биохимические свойства	29
Антигенная структура и химическая характеристика некоторых антигенных комплексов псевдотуберку- лезного микроба	32
Изменчивость возбудителя инфекции	38
Психрофильность псевдотуберкулезного микроба и ее эпидемиологическое и патогенетическое значение	46
Плазмиды псевдотуберкулезного микроба	56
Факторы патогенности	61
Глава 3. Эпидемиология псевдотуберкулеза	78
Характеристика заболеваемости	78
Распределение больных по возрасту, полу и про- фессии	80
Источники (резервуары) возбудителя	81
Факторы передачи возбудителя	86
Сезонность	88
Характеристика и классификация вспышек	89
Эпидемический процесс	90
Профилактические и противоэпидемические мероприятия	91
Глава 4. Клиническая картина псевдотуберкулеза	96
Глава 5. Хирургические аспекты псевдотуберкулеза	131
Автоматизированная диагностика абдоминальной формы псевдотуберкулеза	156
Глава 6. Дифференциальная диагностика псевдотуберкулеза	167
Глава 7. Лечение псевдотуберкулеза	177
Глава 8. Иммуитет	186
Иммунофагоцитарная защита	200
Глава 9. Лабораторная диагностика псевдотуберкулеза	217
Заключение	235
Список литературы	239

Список сокращений

АФП	— абдоминальная форма псевдотуберкулеза
ГЗТ	— гиперчувствительность замедленного типа
ГНТ	— гиперчувствительность немедленного типа
ДСЛ	— дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка
ИФА	— иммуноферментный анализ
ЛПБК	— липосахарид-белковый комплекс
ЛПС	— липополисахарид
ЛТ	— летальный токсин
МПА	— мясопептонный агар
МФА	— метод флюоресцирующих антител
ПЛПС	— протеинолипополисахарид
ПМЯЛ	— полиморфно-ядерные лейкоциты
ПОЛ	— перекисное окисление липидов
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РА	— реакция агглютинации
РБТЛ	— реакция бласттрансформации лейкоцитов
РИА	— радиоиммунологический анализ
РКА	— реакция коагглютинации
РНГА	— реакция непрямой гемагглютинации
РПН	— реакция повреждения нейтрофилов
РСК	— реакция связывания комплемента
РТМЛ	— реакция торможения миграции лейкоцитов
РТНГА	— реакция торможения непрямой гемагглютинации
СМФ	— система моноклеарных фагоцитов
ТСТ	— термостабильный токсин
ФГА	— фитогемагглютинин
ФП	— фагоцитарный показатель
ФЧ	— фагоцитарное число
ЦИК	— циркулирующие иммунные комплексы

Предисловие

До 50-х годов XX столетия псевдотуберкулез не привлекал внимания исследователей, поскольку встречался редко, преимущественно в виде септических заболеваний, диагностируемых только с помощью микробиологического или патологоанатомического метода. В связи с этим в литературе постоянно дискутировался вопрос о существовании псевдотуберкулеза как нозологической формы.

Оценка роли псевдотуберкулезного микроба в патологии человека стала изменяться в начале 50-х годов, когда немецкие исследователи (W.Masshoff, W.Dolle, W.Knapp) выделили из обширной группы мезентериальных аденитов абсцедирующий мезоаденит псевдотуберкулезной этиологии, часто проявляющийся в виде аппендикулярного синдрома. В ходе этих исследований возникло представление, что с выявлением псевдотуберкулезного мезоаденита была наконец установлена основная патология, вызываемая этим микроорганизмом. Из материалов I Международного симпозиума по псевдотуберкулезу (Париж, 1968) и Международного симпозиума по иерсиниозам (Мальмо, 1972) стало известно, что псевдотуберкулез в виде мезентериального аденита довольно широко распространен в Европейских странах, Северной и Южной Америке, Японии, Индии и др., где к 1972 г. было зарегистрировано около 2000 случаев заболевания. Обобщение литературных данных с момента открытия псевдотуберкулезного микроба (1883) по 1959 г. позволило сделать заключение, что псевдотуберкулез у человека является довольно редким заболеванием, наблюдается в виде спорадических случаев, не имеет четкой клинической картины, диагностируется только лабораторными методами. Поскольку псевдотуберкулез, кроме мезентериального аденита, как выяснилось позднее, проявлялся в виде энтероколита, пневмонии, конъюнктивита, были выделены также его кишечная, легочная и глазная формы.

Новый этап в изучении псевдотуберкулеза начался в конце 50-х годов, когда на Дальнем Востоке стали возникать крупные эпидемические вспышки неизвестного по своей клинической картине заболевания, названного по сходству своих проявлений со скарлатиной дальневосточной скарлатиноподобной лихорадкой. После установления псевдотуберкулезной этиологии этой «новой» болезни стало ясно, что медицина встретила с неизвестным клинико-эпидемическим проявлением псевдотуберкулеза со всеми присущими для инфекционной болезни призна-

ками (специфический возбудитель, определенный инкубационный период, циклическое течение, лихорадка, характерная клиническая картина, четкие клинико-бактериологические и клинико-иммунологические «параллели»). Описываемый ранее псевдотуберкулез (септико-тифоидная, аппендикулярная, кишечная, легочная и глазная формы) не имел всех признаков инфекционной болезни и не признавался самостоятельной нозологической формой.

Важную роль в решении вопросов, касающихся дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки (ДСЛ), сыграло возникновение крупных эпидемических вспышек этой инфекции во Владивостоке, когда сотни больных госпитализировались в один-два инфекционных стационара, где можно было в динамике наблюдать все клинические проявления болезни и получать подтверждение диагноза при помощи бактериологических и серологических методов. Глубокие наблюдения позволили сделать вывод, что ДСЛ, включающая в себя все ранее описанные формы, считается наиболее полным клинико-эпидемическим проявлением псевдотуберкулеза у человека, т.е. нозологической формой этого заболевания. Об этом сообщалось на Международном симпозиуме в Швеции (Мальмо) в 1972 г.

Первые обобщения исследований, проведенных на Дальнем Востоке, сделали Г.П.Сомов (1979), В.Н.Дроздов и О.С.Махмудов (1981), Н.С.Сазанов (1984). Наиболее полные сведения об изучении псевдотуберкулеза в России и за рубежом были представлены в монографии Г.П.Сомова, П.И.Покровского и Н.Н.Беседновой (1990). Указанное издание быстро стало библиографической редкостью. Настоящая монография является вторым, дополненным изданием. В него включены новейшие материалы по микробиологии, эпидемиологии и развитию клинической картины псевдотуберкулеза; введен новый раздел, освещающий хирургические аспекты заболевания, что имеет большое практическое значение. Нередки случаи, когда вследствие недостаточных знаний о клинических проявлениях абдоминальной формы псевдотуберкулеза практические врачи (инфекционисты, педиатры, терапевты) поздно диагностируют развивающиеся при этом заболевании осложнения, являющиеся срочными показаниями к оперативным вмешательствам. Это становится причиной проведения ненужных аппендэктомий. При правильной врачебной тактике можно было бы избежать оперативных вмешательств и ограничиться консервативным лечением.

Авторы надеются, что данная монография будет способствовать дальнейшему успешному изучению проблемы псевдотуберкулезной инфекции и окажется полезной практическим врачам.

Глава 1

История изучения псевдотуберкулеза

История изучения псевдотуберкулезной инфекции у человека имела несколько этапов, каждый из которых давал совершенно новое представление о патологии, вызываемой псевдотуберкулезным микробом. Не преувеличивая, можно сказать, что по существу псевдотуберкулез был открыт трижды: первый раз — когда был выделен его возбудитель и его связали с определенной патологией у животных (1883—1953), второй — когда была установлена роль псевдотуберкулезного микроба в патологии органов брюшной полости человека (1953—1965), и третий — когда полностью была раскрыта клинико-эпидемиологическая картина этой болезни и завершено создание учения о псевдотуберкулезной инфекции у человека. Необходимо отметить, что последний этап в истории изучения псевдотуберкулеза пришелся на Россию, Дальний Восток, где в конце 50-х годов возникли крупные эпидемические вспышки этой инфекции. В решении проблемы псевдотуберкулеза основную роль сыграли специалисты медицинской службы Тихоокеанского флота, Института эпидемиологии и микробиологии Сибирского отделения РАМН и Владивостокского государственного медицинского университета.

Открытие псевдотуберкулезного микроба принадлежит французским ученым L.Malassez и W.Vignal (1883), выделившим его из органов морской свинки, зараженной взвесью клеток лимфатического узла ребенка, умершего от «туберкулезного менингита». Сейчас невозможно установить, был ли у этого ребенка действительно туберкулезный менингит, поскольку бактериологическая диагностика туберкулеза в то время еще не достигла совершенства, а наблюдаемые при вскрытии у больных псевдотуберкулезом гранулематозные образования в органах визуально имели большое сходство с туберкулезными. Следовательно, французские ученые могли наблюдать не туберкулез, а псевдотуберкулез, который иногда осложняется менингитом. Кроме того, выделение культуры псевдотуберкулезного микроба на модели морских свинок не может быть доказательством причастности его к заболеванию человека, так как эти животные часто являются естественными носителями *Y. pseudotuberculosis*. Весьма неудачный термин «псевдотуберкулез», сохранившийся до нашего

времени, ввел в 1885 г. С.Eberth для обозначения заболеваний животных, у которых в органах наблюдали «бугорки», сходные с туберкулезными гранулемами, но из них, однако, невозможно было выделить бактерии туберкулеза. Автор впервые гистологически изучил структуру «бугорков» в органах морских свинок, зараженных микробом L.Malassez и W.Vignal, и установил существенные различия между ними. Термином «псевдотуберкулез» начали объединять заболевания животных, вызываемые микробом, не имеющим никакого отношения к *Y.pseudotuberculosis*.

Представление о поражении псевдотуберкулезом животных существенно изменилось, когда А.Pfeiffer (1889) детально изучил биологические свойства этого микроба, связал его с определенной патологией у животных, главным образом грызунов, и дал ему название *Bacterium pseudotuberculosis rodentium*. В дальнейшем многочисленные исследователи, в основном ветеринарные специалисты, начали выделять его из органов больных животных, в результате чего постепенно стали складываться представления об определенной патологии у животных, вызываемой этим микроорганизмом.

В течение почти 70 лет с момента выделения микроба псевдотуберкулез считали болезнью животных, проявляющейся как в виде спорадических заболеваний, так и в виде эпизоотий у овец, свиней, зайцев, кроликов, морских свинок, мышевидных грызунов и птиц. В настоящее время известно, что псевдотуберкулезный микроб поражает 210 видов млекопитающих, 178 видов птиц, 5 видов пресмыкающихся, 2 вида земноводных, 50 видов членистоногих и 7 видов рыб [Туманский В.М., 1958; Кузнецов В.Г., 1997].

Выявление первых случаев псевдотуберкулеза у людей стало результатом случайных находок. В литературе описаны единичные наблюдения тяжелых септических заболеваний, которые диагностировались лишь посмертно при бактериологическом исследовании трупного материала. В качестве примера можно сослаться на публикацию В.Wrede (1902), который наблюдал тяжелое септическое заболевание с летальным исходом у двухлетнего ребенка, в органах которого при вскрытии были обнаружены многочисленные серовато-белые узелки. При бактериологическом исследовании последних была выделена культура псевдотуберкулезного микроба.

Первое сообщение о псевдотуберкулезе, имеющее отношение к хирургии, было сделано Н.Albrecht в Австрии (1910). Автор оперировал 15-летнего ребенка с типичной картиной острого аппендицита. Во время операции были обнаружены неизменный червеобразный отросток и резко гиперемированные и инфильтрированные лимфатические узлы брыжейки терминального участка подвздошной кишки с казеозно-гнойным перерождением. При посеве материала с поверхности слизистой оболочки подвздошной кишки и лимфатических узлов брыжейки был вы-

делен псевдотуберкулезный микроб. Д.А.Юркевич (1911) приводит сведения о 8 больных псевдотуберкулезом (из них у 4 детей). В 1952 г. N.S.Maig, изучив мировую литературу по псевдотуберкулезу, смог сообщить только о 15 случаях заболеваний у людей, из них 13 характеризовались тяжелым септическим течением и имели летальный исход.

В.М.Туманский (1958) в первой отечественной монографии по псевдотуберкулезу писал, что такие заболевания у человека встречаются очень редко и не имеют характерной симптоматики. Он приводил сведения об описанных к тому времени в мировой литературе 30 случаях псевдотуберкулеза, причем только 12 из них он признавал несомненными — они протекали в тяжелой септической форме (11 из них закончились смертью больных).

Таким образом, псевдотуберкулез у человека до середины 50-х годов XX столетия встречался очень редко и характеризовался неясной клинической картиной с тяжелым течением и в большинстве случаев со смертельным исходом. Чаще всего его диагностировали посмертно при бактериологических исследованиях трупного материала. Поэтому в мировой литературе в то время дискутировался вопрос: имеется ли вообще у человека такая нозологическая форма, как псевдотуберкулез?

Представление о псевдотуберкулезе у человека начало изменяться в середине 50-х годов, когда немецкие ученые W.Masshoff (1952), W.Masshoff и W.Dolle (1953), W.Knapp и W.Masshoff (1954) выделили из обширной группы мезентериальных лимфаденитов абсцедирующий ретикулоцитарный лимфаденит, часто протекающий как острый аппендицит, этиологическим агентом которого являлся псевдотуберкулезный микроб. На основании обобщения имеющегося к тому времени материала ведущие специалисты по иерсиниозам W.Knapp (1959) и H.Mollaret (1965) пришли к выводу, что с диагностированием псевдотуберкулезного мезентериального аденита было наконец найдено основное проявление псевдотуберкулезной инфекции у людей, т.е. установлена ее нозологическая форма. Хотя это представление, как выяснилось в дальнейшем, не в полной мере соответствовало действительности, оно все же привлекло внимание клиницистов и микробиологов к псевдотуберкулезу, и его начали выявлять значительно чаще.

При Институте имени Л.Пастера в Париже в начале 60-х годов был организован Всемирный исследовательский центр по изучению иерсиниозов, что способствовало активизации работы по этой проблеме. В 1968 г. H.Mollaret сообщил о выявлении в Европейских странах уже 400 случаев псевдотуберкулезного мезаденита. В СССР эта форма псевдотуберкулеза в виде единичных случаев была описана Г.В.Ющенко и Р.Н.Кузмайте (1964).

Из материалов I Международного симпозиума по псевдотуберкулезу (Париж, 1968) и Международного симпозиума по иерсиниозам (г.Мальмо, 1972) стало известно, что псевдотуберкулез

в виде мезентериального мезоаденита довольно широко распространен в Европейских странах, Северной Америке, Австралии и Японии, где к этому времени было зарегистрировано уже около 2000 случаев.

Несмотря на значительные успехи в изучении псевдотуберкулеза у человека, один из крупнейших специалистов в этой области W.Кнарр (1959) указывал, что клиническая картина этого заболевания нетипична и поставить диагноз можно только на основании бактериологических и серологических исследований. В то время некоторые ученые считали, что клиническая картина псевдотуберкулеза может соответствовать септико-тифоидному состоянию, острому и подострому аппендициту, острому гастроэнтериту или энтероколиту. На основании изучения клинических признаков псевдотуберкулеза автор в то время предложил свою классификацию, разделив псевдотуберкулез по клиническим проявлениям на три формы: септико-тифоидную, аппендикулярную и кишечную. При этом он подчеркивал, что аппендикулярная форма протекает часто с выраженными перитонеальными явлениями и обусловлена в основном поражением мезентериальных лимфатических узлов.

Позднее W.Кнарр (1968) на основании дополнительных материалов изменил свою классификацию, выделив при псевдотуберкулезе следующие клинические формы: ложноаппендикулярную (энтеральную), септико-тифоидную и экстраабдоминальную, в которую включил легочную и конъюнктивальную формы. Необходимо отметить, что и эта классификация не полно отражает клинический полиморфизм псевдотуберкулезной инфекции у человека.

Таким образом, в 50—60-е годы была установлена этиология новой инфекционной болезни — псевдотуберкулезного абсцедирующего ретикулярного мезентериального аденита, протекающего чаще всего под «маской» острого аппендицита, что и положило начало изучению псевдотуберкулеза хирургами.

Следует указать, что в конце 60—70-х годов отечественные хирурги значительно расширили представление об абдоминальных проявлениях псевдотуберкулеза и, кроме лимфоаденита, выделили терминальный илеит, илеотифлит, гепатит, панкреатит с осложнениями в виде кишечной непроходимости и перитонита, развивающихся в результате псевдотуберкулезного поражения органов брюшной полости.

Второй этап в изучении псевдотуберкулеза, сыгравший важную роль в познании его патологии, раскрыл хирургическое значение этой инфекции и подтвердил сделанное ранее заключение о том, что абдоминальные проявления этого заболевания составляют основную патологию, развивающуюся при данной инфекции. Дальнейшее развитие представлений о псевдотуберкулезе показало, что и эта оценка неполно отражала действительность.

Новый этап в изучении псевдотуберкулезной инфекции отно-

сится к концу 50-х — началу 60-х годов, когда на Дальнем Востоке было открыто новое клинко-эпидемическое проявление псевдотуберкулеза, названное «дальневосточной скарлатиноподобной лихорадкой» [Грунин И.И. и др., 1960], о чем Г.П.Сомов и И.Л.Мартиневский сообщили на Международном симпозиуме по иерсиниозам в г.Мальмо в 1972 г.

История этого открытия такова: в марте 1959 г. в одном из коллективов Владивостока произошла крупная вспышка неизвестной инфекционной болезни, охватившая более 300 человек в течение 3—5 дней. Заболевание у большинства из них протекало тяжело. Для того чтобы наблюдать динамику течения болезни и тщательно обследовать заболевших, 200 больных были госпитализированы в специальный стационар. Проведенное военными врачами Г.П.Сомовым, В.Я.Виноградовым, Н.Ф.Лебедевым и А.А.Зеленкиным эпидемиологическое обследование позволило сделать заключение, что заражение пострадавших произошло после одновременного употребления в пищу творога, инфицированного неизвестным возбудителем. Поскольку в начале болезни были ярко выражены такие характерные для скарлатины симптомы, как мелкоточечная сыпь на гиперемизованном фоне кожи, ангина, бледность носогубного треугольника, увеличение подчелюстных лимфатических узлов, «малиновый» кончик языка, инфекционисты Владивостока поставили заболевшим диагноз скарлатины. Профессор П.А.Алисов, прибывший через несколько дней из Ленинграда¹ на консультацию, уже не увидел тех патогномичных для скарлатины симптомов, которые были выражены в первые дни болезни, а обнаружил другие, не характерные для нее проявления (желтушность кожных покровов, увеличение печени, боль в суставах и животе) и отверг первоначальный диагноз.

На основании клинко-эпидемиологических данных, полученных при изучении вспышки заболевания, и анализа обширной литературы И.М.Грунин, Г.П.Сомов и И.Ю.Залмовер (1960) пришли к заключению, что наблюдаемая инфекция является неизвестной в медицине самостоятельной нозологической формой. Учитывая большое сходство клинических проявлений новой болезни со скарлатиной, авторы назвали ее дальневосточной скарлатиноподобной лихорадкой (ДСЛ).

В последующие годы было установлено, что эта инфекция широко распространена на Дальнем Востоке, включая Приморский и Хабаровский края, Амурскую, Сахалинскую и Магаданскую области, Чукотку. Однако следует отметить, что это заболевание проявлялось в основном эпидемическими вспышками. В 1959—1977 гг. только на Дальнем Востоке было зарегистрировано свыше 10 000 случаев ДСЛ с тремя летальными исходами.

Несмотря на проведенные в лабораториях Владивостока в

¹ В настоящее время переименован в Санкт-Петербург.

1959—1965 гг. бактериологические, серологические и вирусологические исследования материала от тысяч больных, этиология заболевания оставалась неясной. Различные авторы высказывали предположения о том, что возбудителем болезни являются энтеровирусы из групп ЕСНО и Коксаки, вирусы геморрагических лихорадок, аденовирусы, спирохеты, бактерии рода *Erysipelotrix*.

В 1966 г. владивостокскими бактериологами и хирургами была проведена работа по выявлению ложноаппендикулярной формы псевдотуберкулеза среди больных аппендицитом [Михайлова О.А., Якунина Т.И., 1966]. Авторы исследовали 150 червеобразных отростков, удаленных при операциях по поводу острого аппендицита, и выделили 8 штаммов псевдотуберкулезного микроба. Довольно успешные результаты в этой работе были получены благодаря применению принципиально новой методики бактериологического исследования, предложенной J.S. Paterson и R.R. Cook (1963), при использовании которой для выделения псевдотуберкулезного микроба из фекалий грызунов посевы инкубировали не в термостате (37 °C), а в бытовом холодильнике (4—6 °C) и в качестве питательной среды применяли не МПА, а фосфатный буферный раствор. Возникновение при вспышках ДСЛ групповых заболеваний аппендицитом, при которых во время операции обнаруживали малоизмененные отростки и увеличенные мезентериальные узлы, навело на мысль о том, не является ли этиологическим агентом этой инфекции псевдотуберкулезный микроб. Это предположение было вскоре подтверждено В.А. Знаменским и А.К. Вишняковым (1967), которые, применив методику Петерсона и Кука, впервые выделили из фекалий больных ДСЛ культуры псевдотуберкулезного микроба. При дальнейших исследованиях им удалось у 70 % больных ДСЛ выделить возбудитель псевдотуберкулеза и наблюдать нарастание титров антител к нему в крови, что позволило высказать мнение о псевдотуберкулезной этиологии ДСЛ. Такое открытие вызвало резкую критику со стороны некоторых ведущих микробиологов и инфекционистов, которые утверждали, что псевдотуберкулез известен уже около 100 лет и его клиническая картина совершенно не соответствует той, которая описана при ДСЛ. Кроме того, среди возражений было и такое, что псевдотуберкулез не дает эпидемических вспышек, характерных для ДСЛ. Статью об этиологии ДСЛ, направленную в «Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии», редакция печатать отказалась. Тогда В.А. Знаменский, убежденный в своей правоте, решился на героический поступок — опыт самозаражения ДСЛ. Опыт был проведен в Ленинграде, через 1,5 мес после выезда В.А. Знаменского из Владивостока, — для исключения предположения о возможности заражения естественным путем в эндемическом очаге. В процессе этого эксперимента В.А. Знаменский в несколько приемов принял внутрь взвесь культуры бактерий псевдотуберкулеза, содержащую 1 млрд микробных клеток. Эта культура была

получена от больного ДСЛ во Владивостоке. В результате этого ученый заболел и был госпитализирован в клинику инфекционных болезней Военно-медицинской академии. Диагноз ДСЛ был подтвержден руководителем клиники профессором П.А.Алисовым, который уже был знаком с картиной этого заболевания, поскольку наблюдал таких больных во время своего пребывания во Владивостоке.

При бактериологическом и серологическом обследовании, проводимом одновременно в нескольких лабораториях Ленинграда, псевдотуберкулезный микроб был выделен у В.А.Знаменского многократно из слизи зева и фекалий. В сыворотке крови больного наблюдалось нарастание титров антител к аутоштамму возбудителя псевдотуберкулеза. Героический опыт В.А.Знаменского позволил сделать окончательный вывод о псевдотуберкулезной этиологии «новой» инфекционной болезни, с чем наконец согласились все специалисты. А В.А.Знаменскому при защите кандидатской диссертации по этому вопросу Ученым советом Военно-медицинской академии была присуждена ученая степень доктора медицинских наук.

При сравнительном изучении штаммов псевдотуберкулезного микроба, выделенных от больных ДСЛ, с типовыми штаммами, полученными из Института им.Л.Пастера (Париж) от профессора Г.Молларе, было установлено, что возбудителями ДСЛ являются сероварианты (серовары) 1-й, 3-й, 4-й псевдотуберкулезного микроба при значительном преобладании серовара 1 [Шарапова Т.А., 1978]. Это позволило нам высказать предположение о том, что распространение ДСЛ не должно ограничиваться только Дальним Востоком и инфекция будет выявлена в других регионах России и за рубежом. Появившиеся вскоре сообщения о вспышках ДСЛ в Ленинграде подтвердили это предположение [Матковский В.С. и др., 1970].

Широкая пропаганда сведений о ДСЛ, проводимая учеными Владивостока, издание инструктивных и методических документов, организация двух всероссийских научно-практических конференций и публикация множества статей и 5 монографий по этой проблеме способствовали ознакомлению медицинской общественности с новым проявлением псевдотуберкулеза. ДСЛ начали регистрировать в других регионах страны и за рубежом. Однако следует отметить, что в странах Западной Европы и Америке псевдотуберкулезная инфекция протекала преимущественно в виде мезентериального аденита и почти не давала эпидемических вспышек.

При сравнительном изучении штаммов псевдотуберкулезного микроба, выделенных на Дальнем Востоке и в Ленинграде, с типовыми штаммами, полученными из Франции, каких-либо различий не обнаружено [Тимченко Н.Ф., 1972; Гурлева Г.Г. и др., 1973]. Применяемые методы не позволили выявить каких-либо характерных особенностей у штаммов псевдотуберкулезного

микроба — возбудителя ДСЛ по сравнению с типовыми штаммами, выделенными от больных с ложноаппендикулярной формой псевдотуберкулеза. Однако нами еще в то время не исключалась возможность наличия таких особенностей, что могло бы объяснить столь значительные отличия клинической и эпидемиологической картины ДСЛ от таковой при ранее описанных случаях псевдотуберкулеза. Это предположение нашло пока подтверждение только в исследованиях Ф.Н.Шубина и соавт. (1984). Авторы выявили у возбудителя ДСЛ неизвестную ранее плазмиду с мол. м. 82 md. Дальнейшие исследования показали, что способность сероварианта 1 псевдотуберкулезного микроба вызывать эпидемические вспышки связана с наличием у него двух плазмид с мол. м. 82 и 45 md. Авторы предполагали, что для проявления инфекции в виде эпидемических вспышек необходимо присутствие у возбудителя обеих плазмид, что, по-видимому, связано с детерминированием плазмидой с мол. м. 82 md каких-либо дополнительных факторов патогенности, определяющих формирование у возбудителя высоковирулентных свойств. Наличие в популяции возбудителя плазмиды только с мол. м. 45 md, вероятно, определяет возникновение лишь спорадических случаев. Вопрос этот представляет собой большой интерес и нуждается в дальнейших генетических исследованиях.

Глубокое изучение болезни в сопоставлении с имеющимися в литературе описаниями разных форм псевдотуберкулеза позволило нам [Сомов Г.П., 1979] высказать мнение о том, что ДСЛ — это наиболее полное клиническое проявление псевдотуберкулезной инфекции у человека, т.е. основная патология, вызываемая псевдотуберкулезным микробом, включающая все описанные ранее формы. Естественно, возникает вопрос, как случилось, что отдельные проявления псевдотуберкулеза были известны, а сама болезнь со всей ее симптоматикой не выявлялась. Это объясняется, видимо, тем, что ДСЛ по своим клиническим проявлениям имеет сходство с несколькими инфекционными болезнями, для диагностики которых тогда еще не было достаточно эффективных методов лабораторной диагностики. Поэтому при выраженности у больных псевдотуберкулезом скарлатиноподобного синдрома им ставили диагноз скарлатины, при поражении печени — вирусного гепатита, при аппендикулярном синдроме — аппендицита, при поражении суставов — полиартрита или острого ревматизма.

После ознакомления с клинической картиной ДСЛ врачи Дальнего Востока отмечали, что в их практике подобные заболевания встречались в начале 50-х годов. При этом приводились примеры групповой заболеваемости взрослых атипичной скарлатиной, гепатитом, полиартритом.

По данным С.Е.Шапиро и Ф.А.Бергут (1966), первая вспышка ДСЛ на Дальнем Востоке, квалифицированная как атипично протекающая болезнь Боткина, по-видимому, произошла в 1951 г. в

Магадане. В ходе развившейся в связи с этим дискуссии сложилось мнение, что она не имеет отношения к вирусному гепатиту и по течению не укладывается в картину ни одной из известных инфекционных болезней. Это решение напоминало наш вывод, к которому мы пришли при наблюдении первых вспышек ДСЛ. Следует отметить, что такой крупный клиницист, как академик АМН А.Л.Мясников, которому были представлены материалы этой вспышки, сделал заключение, что в этом случае наблюдался инфекционный илеит, и ученый был при этом более близок к истине, чем все другие специалисты.

В решении вопроса о том, что же представляет собой ДСЛ, важную роль сыграло возникновение во Владивостоке нескольких крупных вспышек этой инфекции в отдельных коллективах, когда заболевшие госпитализировались в один стационар, где можно было в динамике наблюдать все клинические признаки болезни и получать лабораторное подтверждение диагноза. Поскольку ДСЛ включает в себя все ранее описанные формы псевдотуберкулеза и имеет комплекс характерных симптомов, можно полагать, что свершилось открытие наиболее полной клинической картины инфекции, вызываемой псевдотуберкулезным микробом, которую мы называли эпидемическим псевдотуберкулезом [Сомов Г.П., 1979]. Следовательно, ДСЛ — это новое для медицины клинико-эпидемическое проявление псевдотуберкулезной инфекции у человека, т.е. основная патология, вызываемая этим возбудителем. После острых дискуссий по этому поводу медицинская общественность нашей страны согласилась с таким определением. Многолетние исследования завершились присуждением Государственной премии СССР за 1989 г. группе ученых Владивостока (Г.П.Сомову, Н.Н.Беседновой, М.А.Борисовой, М.Ф.Дзадзиевой, А.М.Королюку, Г.Д.Серову, Н.Ф.Тимченко, Ф.Н.Шубину и Г.В.Ющенко) за большой вклад в изучение этой проблемы.

Глава 2

Этиология и патогенез псевдотуберкулеза

Этиология. Псевдотуберкулезный микроб был открыт французскими учеными L.Malassez и W.Vignal в 1893 г. и описан ими под названием «Le microorganisme de la tuberculosis zooglyceae». В медицинской литературе этот микроб обозначался как *Bacillus pseudotuberculosis* [Eberth D., 1885], *Bacterium pseudotuberculosis rodentium* [Pfeiffer A., 1889], *Bacillus pseudopestis* [Златогоров С.И., 1905].

В определителе бактерий [Bergey S., 1984] псевдотуберкулезный микроб занимает следующее место:

Часть 8. Грамотрицательные факультативно-анаэробные палочки.

Семейство — Enterobacteriaceae.

Род — Yersinia.

Вид — *Y. pseudotuberculosis* [Pfeiffer A., 1989].

До 1972 г. псевдотуберкулезный микроб относился к семейству Brucellaceae, роду Pasteurella. Однако накопившиеся материалы все больше свидетельствовали о его близости к возбудителю чумы и значительных отличиях от разных видов пастерелл. На основе анализа имеющихся материалов J.Van Loghem еще в 1944 г. предлагал относить возбудителей чумы и псевдотуберкулеза к новому роду Yersinia. Руководитель Международного центра по иерсиниозам Н.Mollaret в 1962 г. поддержал это предложение и способствовал его внедрению. В 1972 г. Международный комитет по систематике бактерий издал постановление о введении нового рода Yersinia, относя к нему возбудителей чумы — *Y. pestis*, псевдотуберкулеза — *Y. pseudotuberculosis* и иерсиниоза — *Y. enterocolitica*. В 1980 г. была сделана попытка ввести новое название для возбудителей чумы и псевдотуберкулеза, подчеркивающее тесное родство между этими микроорганизмами [Bercovier H. et al., 1980]. Было предложено называть возбудитель чумы *Y. pseudotuberculosis*, подвид *pestis*, а псевдотуберкулезный микроб — *Y. pseudotuberculosis*, подвид *pseudotuberculosis*. Это предложение вызвало резкую критику [Апарин Г.П., Тимофеева Л.А., 1985] и не получило всеобщего признания.

Классификация бактерий — процесс динамический, связанный с поступлением новой информации, приводящей к изменению сложившихся представлений. Это полностью относится и к классификации иерсиний, поэтому таксономическое положение как самого их рода, так и отдельных его видов может изменяться и уточняться.

Важно отметить, что еще в 1905 г. известный отечественный микробиолог С.И.Златогоров указал на родство псевдотуберкулезного и чумного микробов и даже предложил назвать первый псевдочумным микробом. Вопрос о сходстве и различии этих возбудителей обсуждается уже в течение многих десятилетий. И.В.Домарадский (1993) отмечал, что *Y. pseudotuberculosis* по культурально-биохимическим и некоторым другим свойствам настолько близок к *Y. pestis*, что его называют даже двойником чумного микроба. По эпидемиологическим особенностям и патогенезу вызываемых инфекций *Y. pseudotuberculosis* резко отличается от *Y. pestis*. И если в настоящее время каждый из этих микроорганизмов имеет самостоятельное значение, то вопрос об их эволюции и взаимосвязи в теоретическом плане продолжает обсуждаться. В этом аспекте даже имеются предположения, не является ли псевдотуберкулезный микроб формой изменчивости чумного микроба и не может ли происходить реверсия его в чумной и обратно.

Учитывая присущие псевдотуберкулезному микробу особенности, выявленные при изучении его как возбудителя ДСЛ и раскрывающие его экологические черты, которые определяют эпидемиологическое своеобразие инфекции, мы сочли необходимым подробно ознакомить с ними медицинскую общественность, поскольку это может оказаться полезным при постановке диагноза, организации профилактических и противоэпидемических мероприятий, позволит исключить ненужные хирургические вмешательства.

Морфология и ультратонкая структура микроба

Y. pseudotuberculosis представляет собой полиморфную, не образующую спор палочку, имеющую чаще овоидную форму. Палочки могут располагаться поодиночке, попарно, иногда короткими цепочками. Форма микроба зависит от возраста культуры, степени диссоциации, популяционной изменчивости и способа культивирования. Длина отдельных особей от 0,8 до 2 мкм, ширина — 0,5—0,8 мкм. В мазках из свежих агаровых культур они обычно бывают овоидной формы. В бульонных культурах они иногда представлены в виде коротких цепочек из 2, 4, 8 особей. В клеточных культурах и куриных эмбрионах бактерии псевдотуберкулеза нередко образуют нити длиной 150—250 мкм, состоящие из отде-

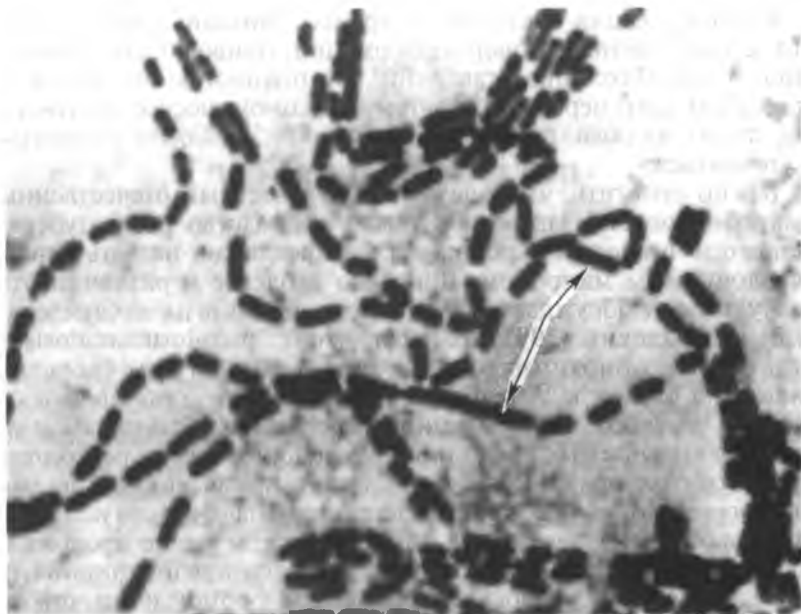


Рис. 1. Нитевидные формы возбудителя псевдотуберкулеза. Окраска азур-II-эозином. $\times 2700$.

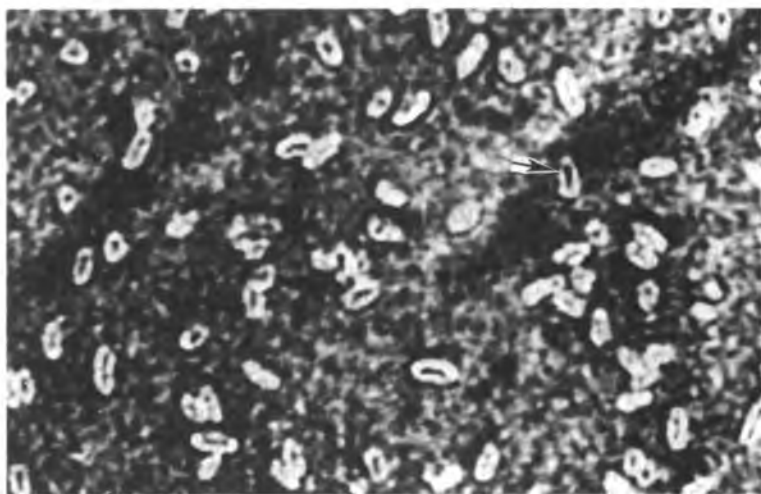


Рис. 2. Капсула возбудителя псевдотуберкулеза (указано стрелками). Окраска по Бурри—Гинсу. $\times 2700$.

льных палочек, заключенных в общую оболочку (рис. 1). Нити могут переплетаться между собой, образуя клубки, что свидетельствует об очень интенсивном размножении микроорганизмов. Подобной картины мы никогда не наблюдали при культивировании *Y. pseudotuberculosis* на искусственных питательных средах и в препаратах из органов зараженных лабораторных животных.

Псевдотуберкулезный микроб хорошо окрашивается всеми анилиновыми красками, грамтрицателен. Особи микроба в старых культурах могут окрашиваться неравномерно и даже биполярно.

Вопрос о наличии капсулы у псевдотуберкулезного микроба является дискуссионным. Одни авторы [Жданов В.М., Жуков-Вережников Н.Н., 1955; Жуков-Вережников Н.Н., 1955; Туманский В.М., 1958] считают, что псевдотуберкулезный микроб образует капсулу, другие [Мартиневский И.Л., 1969; Домарадский И.В., 1971; Клapp W., 1959] отрицают ее наличие. В.А.Знаменский (1975) предпочитает говорить о наличии у микроба капсульной субстанции. Т.А.Шарапова (1974) указывает, что микроб имеет выраженное капсульное образование.

Н.Ф.Тимченко (1972) на большом количестве штаммов (100), выделенных от больных ДСЛ, а также при исследовании типовых штаммов *Y. pseudotuberculosis* показала, что псевдотуберкулезный микроб образует капсулу (рис. 2). При окраске по Бурри—Гинсу микробная клетка приобретает ярко-малиновый цвет. Вокруг нее видна светлая зона с четко выраженным наружным краем. Иногда в поле зрения встречается несколько палочек, имеющих общую капсулу.

Выращивание микроба в атмосфере углекислого газа, на агаре с дефибрированной кровью, в присутствии кроличьей иммунной сыворотки приводило к увеличению размеров капсулы. Температура выращивания микроба существенно не отражалась на величине капсулы, однако в большинстве случаев была менее выраженной при температуре 37 °С и более выраженной — при 4—8 °С. Капсула плохо отмывается от бактериальных клеток при обработке их дистиллированной водой с последующим центрифугированием и почти полностью отделяется от них при механической дезинтеграции.

Н.Ф.Тимченко (1972) показала, что способность образовывать капсулу варьирует у разных штаммов в зависимости от возраста культуры и условий культивирования. Даже у одного и того же штамма наряду с бактериями, обладающими значительной капсулой, встречаются особи, у которых она отсутствует.

Т.Н.Варвашевич и соавт. (1976) показали, что разные субпопуляции псевдотуберкулезного микроба, выявленные при косом освещении колоний, обладают разной способностью к капсулообразованию. Все это объясняет противоречивость имеющихся в литературе мнений о наличии капсулы у псевдотуберкулезного микроба. Вероятно, этому способствуют также разногласия уче-

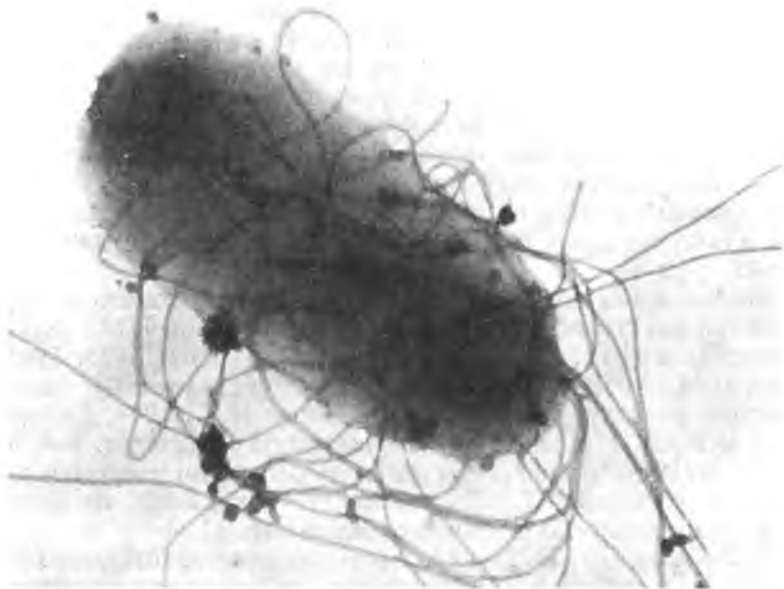


Рис. 3. Жгутики псевдотуберкулезного микроорганизма. Электронная микроскопия. Контрастирование фосфорно-вольфрамовой кислотой.
× 37 500.

ных в формулировке, что считать капсулой, а что — слизистым слоем. Нам представляется, что наиболее точно формулирует понятие капсулы В.Д.Тимаков (1973): «Если слизистый слой достаточно толст, прочен, имеет определенную форму и концентрируется вокруг тела бактериальной клетки, то его называют капсулой».

Основываясь на данном определении и проведенных экспериментальных исследованиях, мы считаем, что псевдотуберкулезный микроб образует капсулу, которая, как это будет показано далее, имеет важное функциональное значение.

Бактерии псевдотуберкулеза, выращенные при температуре 4—30 °С, имеют перитрихально расположенные жгутики (6—10), длина которых в 3—5 раз превышает длину тела бактериальной клетки (рис. 3). Благодаря жгутикам бактерии активно подвижны. При температуре более 30 °С жгутики атрофируются и подвижность бактерий прекращается. Восстановление подвижности микроба наблюдается при его выращивании в течение 24—48 ч в условиях ниже 30 °С.

У отдельных штаммов микроба при температуре 37 °С около 15 % бактериальных клеток сохраняют жгутики, и только к 12—15-му пассажу последние полностью исчезают. Распространен-

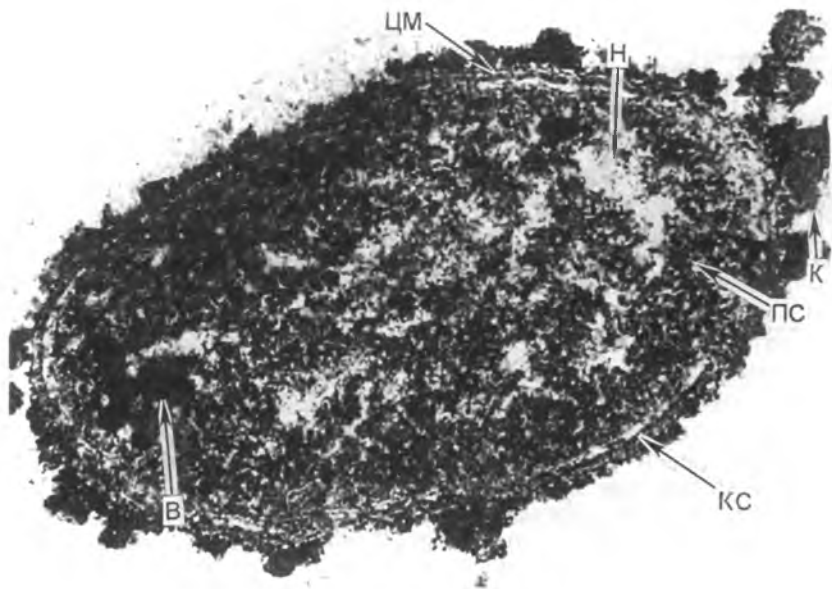


Рис. 4. Псевдотуберкулезный микроорганизм. Продольный ультратонкий срез. Фиксация по Рейтеру—Келленбергеру.

К — остатки капсулы; КС — клеточная стенка; ЦМ — цитоплазматическая мембрана; ПС — полисомы; В — включение; Н — нуклеоид.

ное в литературе мнение, что у старых музейных культур отсутствует подвижность, нашими материалами не подтверждается. Штаммы, хранившиеся на 0,8 % агаре при температуре 4—7 °С более 3 лет, не потеряли своей подвижности. Не обнаружено каких-либо различий в подвижности микроорганизмов, выделенных от человека, грызунов и из объектов окружающей среды.

Результаты исследований Н.Ф.Тимченко (1972) позволили сделать заключение, что количество и расположение жгутиков у псевдотуберкулезного микроба являются непостоянными признаками и варьируют не только у разных штаммов, но и у особей одного и того же штамма.

При изучении хемотаксиса псевдотуберкулезного микроба было установлено, что слизистая оболочка тонкой кишки, а также различные углеводы и аминокислоты являются аттрактантами и вызывают положительный хемотаксис микроба. Наиболее ярко хемотаксис обозначен у культур, выращенных на мясопептонном агаре (МПА) при температуре 6—12 °С в течение 3 сут [Венедиктов В.С., 1985]. На основании полученных результатов автор сделал вывод, что иерсинии псевдотуберкулеза, культиви-



Рис. 5. «Тепловой» вариант бактерий псевдотуберкулеза авирулентного штамма. Электронная микроскопия. Ультратонкий срез. В цитоплазме авирулентных клеток видны укладки полирибосом (указано стрелкой).

Фиксация по Рейтеру—Келленбергеру.

П — полисомы.

рованные при низкой температуре, за счет подвижности и хемотаксиса обладают по сравнению с иерсиниями, выращенными при температуре 37 °С, большей возможностью колонизировать эпителий слизистых оболочек кишечника и, следовательно, в большей степени реализуют свои патогенные свойства.

При электронно-микроскопическом изучении ультратонких срезов клеток псевдотуберкулезного микроба выявлены типичные для грамотрицательных бактерий структуры: остатки капсулы, клеточная стенка, цитоплазматическая мембрана, нуклеоид, рибосомы и цитоплазматические включения (рис. 4). Клеточная стенка бактерий слегка извилистая и выявляется в виде трехслойной мембраны средней электронно-оптической плотности.

Последняя состоит из двух осмиофильных слоев толщиной 3,5 нм, разделенных осмиофобным слоем толщиной 2,5 нм. Цитоплазматическая мембрана хорошо дифференцируется и плотно прилегает к цитоплазме. Она представляет собой трехслойную структуру толщиной 8,5—9,0 нм. Цитоплазма представлена в основном осмиофильными гранулами — рибосомами размером 1,5—2 нм или же гроздевидными скоплениями — полирибосомами. В цитоплазме большинства клеток вирулентного штамма отмечено наличие обширных осмиофильных включений неизвестной природы. Нуклеоид выявляется в виде массы осмиофобного, различно ориентированного в цитоплазме вещества, в котором видны беспорядочно расположенные фибриллы толщиной 1,8—2 нм, являющиеся нитями ДНК. У клеток слабовирулентного

штамма цитоплазма менее компактна, в ней хорошо просматриваются отдельные рибосомы. В отличие от клеток высоковирулентных штаммов в них содержится меньше осмиофильных включений. В клетках слабовирулентных штаммов лучше дифференцируется нуклеоид.

При изучении ультратонких срезов клеток авирулентных штаммов, находящихся в R-форме, были обнаружены, по сравнению с клетками S-формы существенные различия. Бактериальные клетки таких штаммов оказались несколько длиннее клеток вирулентных штаммов, клеточная стенка выглядела более извилистой и истонченной, цитоплазматическая мембрана плохо дифференцировалась. Характерной особенностью их строения являлось отсутствие в цитоплазме осмиофильных включений и крупных гранул. Нуклеоид в таких клетках также дифференцировался с трудом. В цитоплазме некоторых клеток имелись значительные участки со строго ориентированными по продольной оси клеток прямоугольными образованиями («паркет»), которые, по-видимому, могут являться укладками полирибосом или рипидосомами (рис. 5).

Электронно-микроскопическая картина делящихся клеток подтвердила, что деление псевдотуберкулезного микроба происходит по типу простой перетяжки. На фотографиях делящиеся клетки часто выглядели неравновеликими, что, видимо, зависело от плоскости прошедшего через клетку среза. Исследования позволили сделать заключение, что субмикроскопическая организация клеток псевдотуберкулезного микроба не отличается от таковой других грамотрицательных бактерий. Представляет большой интерес тот факт, что при изучении ультратонких срезов бактериальных клеток удалось выявить некоторые различия в структуре клеток вирулентных и авирулентных штаммов и бактерий, выращенных при биологически высокой (37 °C) и низкой (4—8 °C) температуре [Тимченко Н.Ф., Павлова И.Б., 1971].

Культуральные свойства

Псевдотуберкулезный микроб весьма неприхотлив к питательным веществам, не нуждается в дополнительных факторах роста и способен усваивать азот, углерод, фосфор, серу, железо из неорганических соединений, содержащих эти элементы. На жидкой питательной среде он дает небольшое равномерное помутнение и нежную пленку (на поверхности) с отходящими вниз «сталактиками». При дальнейшем культивировании в результате образования осадка на дне пробирки среда просветляется.

На поверхности питательного агара псевдотуберкулезный микроб образует колонии двух типов, являющиеся S- и R-формами диссоциации (рис. 6). Кроме того, можно наблюдать разнообразные по форме колонии, относящиеся к переходным



Рис. 6. S- и R-формы колоний псевдотуберкулезного микроба.

формам диссоциации. Колонии микроба в S-форме после первых суток роста представляют собой круглые, диаметром 1—1,5 мм, слегка выпуклые голубовато-белые образования с ровным краем. Характерными признаками колоний является несколько приподнятый и более интенсивный по окраске центр с радиальной исчерченностью периферии. Под малым увеличением колонии иногда имеют вид пирамидки со сходящимися к центру 8—10 гранями. На 2-е сутки роста вид колоний становится более полиморфным. Их диаметр — от 2 до 3 мм. Поверхность периферической части колоний влажная, с прозрачным и ровным краем, приподнятым и немного пигментированным центром. Встречаются колонии с выпуклым или запавшим центром и периферическим валиком. Колонии указанных видов встречаются в различных соотношениях на одной и той же среде и на различных средах.

По всей вероятности, эти переменные по виду колонии являются характерной для псевдотуберкулезного микроба реакцией на различный состав питательной среды и представляют собой морфологическое выражение фенотипической изменчивости.

R-формы колоний *Y. pseudotuberculosis* почти не отличаются от колоний чумного микроба и представляют собой образования

неправильной округлой формы диаметром до 5—7 мм, с неровными краями, более выпуклым и пигментированным центром. При микроскопии под малым увеличением видна зернистость вещества колоний. Последние имеют фестончатый, кружевной край. При снятии петель колонии обоих типов сдвигаются по поверхности агара, а находящиеся в R-форме крошатся. Культура микроба, находящегося в R-форме, теряет свои специфические антигенные свойства и вирулентность; в жидкой среде дает видимые глазом частицы, быстро выпадающие в осадок.

Псевдотуберкулезный микроб является факультативным анаэробом. Оптимальная концентрация водородных ионов для его размножения лежит в диапазоне рН 6,6—7,8. Предельными концентрациями для его роста являются рН 5,8—9,6.

Взаимодействие псевдотуберкулезного микроба с клеточными культурами

Многочисленными исследованиями показано, что моделирование инфекционного процесса в условиях, более приближенных к естественным (в организме хозяина), открывает перспективы как для изучения факторов патогенности бактерий, так и для решения отдельных вопросов патогенеза инфекции.

Н.Ф.Тимченко (1972) детально изучила процесс взаимодействия *Y. pseudotuberculosis* с клетками первично трипсинизированных почек эмбриона человека, почек новорожденных морских свинок и кроликов, куриных и мышинных фибробластов. В опытах использовали вирулентные штаммы псевдотуберкулезного микроба (LD_{50} для белых мышей 10^2 — 10^3) и слабовирулентные, не вызывающие гибели животных.

Микроскопическое изучение окрашенных препаратов показало, что бактерии вирулентного штамма в течение 1 ч адсорбировались на поверхности клеток и проникали в их цитоплазму. Через 2—4 ч бактерии в количестве от единиц до 10—15 особей находились в цитоплазме 60—90 % клеток. При микроскопии клеток всегда возникали сомнения, находятся ли микробы в цитоплазме клеток или на их поверхности. Для решения этого вопроса были проведены электронно-микроскопические исследования ультратонких срезов клеток. При фотографировании указанных препаратов установлено, что бактерии находятся внутри клеток.

В первые часы наблюдения обращали на себя внимание разнообразная форма и величина бактерий в клетках. Наряду с короткими палочковидными формами были видны кокковидные и длинные нитевидные формы. Дальнейшие наблюдения показали, что размножение бактерий может происходить непосредственно в цитоплазме и в фагосомах, возникающих и увеличивающихся по мере накопления бактерий в клетках. Эти фагосо-

мы были различной величины и формы, четко отграничивались от остальной цитоплазмы. Мелкие 2—3 фагосомы обычно появлялись через 6—12 ч после начала опыта и содержали от 2 до 5 особей. В более поздние сроки мелкие фагосомы сливались в более крупные и заполняли почти всю цитоплазму, оттесняя ядро к одному из полюсов клетки. Часто фагосомы сильно деформировали ядро, образуя в нем вдавления и значительно сплющивая его. Крупные фагосомы можно было видеть через 24—72 ч, и тогда в них содержалось несколько десятков и даже сотен бактерий. Иногда можно было видеть истончение стенки фагосомы и выход бактерий в цитоплазму.

Следует отметить, что при малом количестве бактерий в фагосомах они были более крупными, в то время как в фагосомах, содержащих сотни бактерий, они представлялись в виде мелких кокковидных форм. Нередко наряду с фагосомами, содержащими бактерии, в цитоплазме клеток можно было видеть свободно лежащие палочки или формирующиеся из них микроколонии. В ядрах клеток бактерии не наблюдались.

Нитевидные формы бактерий чаще всего формировались в первые 6—12 ч после заражения клеток большим количеством бактерий вирулентного штамма (10^8 — 10^9 особей в 1 мл). Как правило, в таких случаях клетки погибали через 9—12 ч. Одновременного формирования нитевидных форм и появления в клетках фагосом с размножающимися бактериями мы не наблюдали. При заражении клеток бактериями слабовирулентных штаммов или малыми дозами вирулентных штаммов размножение бактерий происходило только в цитоплазме, без образования в них фагосом.

Исследования позволили сделать заключение о наличии трех возможных способов репродукции бактерий в клетках: путем образования нитевидных форм, размножением в фагосомах, а также в самой цитоплазме. На размножение бактерий в клетках влияет вид клеточной культуры. Так, в клетках почек эмбриона человека, новорожденных морских свинок и кроликов мы чаще наблюдали размножение бактерий в виде нитевидных форм и в фагосомах; в клетках куриных и мышинных фибробластов — только бинарное деление палочек непосредственно в самой цитоплазме. Репродукция бактерий вирулентного штамма в клетках зависела от величины заражающей дозы. Наибольшее накопление бактерий и выраженные изменения клеток происходили при заражении культуры дозами 10^7 — 10^8 бактериальных клеток в 1 мл. При меньших дозах в клетках развивался вялый процесс и изменения были выражены меньше. Таким образом, наблюдение за клеточными культурами, зараженными бактериями псевдотуберкулеза различных концентраций, позволило отметить прямую зависимость интенсивности процесса и степени накопления микроба в клетках от вирулентности штамма и величины заражающей дозы. В противоположность вирулентным штаммам

авирулентные и слабовирулентные штаммы не вызывали заметных дегенеративных изменений в клеточном монослое ни при больших, ни при малых дозах заражающего материала.

Исследования показали, что псевдотуберкулезный микроб способен проникать в цитоплазму клеток различных клеточных культур и размножаться в ней. Установленная для других клеточно-бактериальных систем возможность дифференцировать при помощи клеточных культур вирулентные и маловирулентные штаммы подтверждается и для псевдотуберкулезного микроба.

Биохимические свойства

Возбудитель псевдотуберкулеза — в биохимическом отношении довольно активный микроорганизм. Штаммы бактерий псевдотуберкулеза различных серологических вариантов обладают одинаковыми биохимическими свойствами, поэтому невозможно разделить их на биотипы. Биохимические свойства являются стабильными в течение десятилетий. W.Knapp (1954) описал штаммы, которые хранились в музее Института им. Л.Пастера (Париж) в течение 30 лет и не изменили своих биохимических свойств. Эти данные согласуются с нашими наблюдениями, поскольку ферментативная характеристика культур, хранившихся в музее ИЭМ СО РАМН в течение 17 лет, не изменилась, несмотря на периодические пересевы на свежие питательные среды. При высеве иерсиний в жидкую питательную среду в течение первых 2 сут увеличивается ее кислотность, которая в последующие дни сменяется щелочением (рН 8,2).

В табл. 1 представлены дифференциальные биохимические признаки *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica*.

Все штаммы псевдотуберкулезного микроба ферментируют без газообразования в 1-е сутки глюкозу, мальтозу, маннит, арабинозу, рамнозу, галактозу, адонит, ксилозу, мелибиозу, инозит, эскулин и на 2-е сутки — салицин, глицерин, декстран. Декстран и ксилозу штаммы сбраживают со 2-го по 3-й день, глицерин — с 1-го по 6-й день. На среде с сорбитом некоторые штаммы дают слабое кислотообразование после 1-х суток и кислота исчезает. Адонит бактерии ферментируют на 2—4-е сутки.

Возбудитель псевдотуберкулеза не разлагает лактозу, амигдалин, сахарозу, инулин, сорбит, крахмал, не утилизирует малонат натрия, не ферментирует фенилаланин, не растет на цитратной среде Симонса, не дает реакции Фогеса—Проскауэра, не разжижает желатин, не свертывает молоко.

Результаты, полученные различными исследователями в разных регионах земного шара, в основном совпадают. Однако глубокие исследования отклоняющихся по ферментативной активности штаммов могут дать очень интересный материал. Так, T.Nagano и соавт. (1997) показали, что штаммы *Y. pseudotubercu-*

Т а б л и ц а 1. Дифференциация микроорганизмов рода *Yersinia*

Тест или субстрат	Реакция	
	<i>Y. pseudotuberculosis</i>	<i>Y. enterocolitica</i>
Амигдалин	—	+
D-ксилоза	+	+
Мелибиоза	+	—
Рамноза	+	—
Салицин	+	+—
Сахароза	—	+
Сорбит	—	+
Сорбоза	—	+
Трегалоза	+	+—
Целлобиоза	—	+
Эскулин	+	+—
Индол (при 37 °C)	—	+—
Дезоксирибонуклеаза	+	—
Лецитиназа	—	+
Липаза (твин-80)	—	+
Орнитиндекарбоксилаза	—	+—
Тетратионатредуктаза	—	+
Реакция Фогеса—Проскауэра (18—25 °C)	—	+
Нитратредуктаза	—	+—

losis, не ферментирующие мелибиозу, менее вирулентны для мышей, чем те, которые разлагают мелибиозу. Кроме того, штаммы *Y. pseudotuberculosis*, не разлагающие мелибиозу, более резистентны к фагоцитозу, а их каталазная активность ниже, чем у мелибиозоположительных штаммов. Эти материалы свидетельствуют о том, что штаммы *Y. pseudotuberculosis*, имеющие несколько иные биохимические признаки, следует подвергать углубленному изучению с привлечением комплекса методов для определения патогенетического значения их биохимических признаков.

Большинство углеводов и спиртов ферментируется одинаково при температуре 18—20 °C и 37 °C, и лишь некоторые (глицерин, мальтоза) при температуре 37 °C разлагаются лучше, чем при 18—20 °C.

В литературе нет единого мнения по поводу образования бактериями сероводорода. Одни авторы считают, что псевдотуберкулезный микроб не образует сероводорода, другие указывают на возможность его образования, причем последние это наблюдали при выращивании бактерий на бульоне Хоттингера. Н.Ф.Тимченко (1972) изучала продукцию сероводорода двумя способами: на бульоне Хоттингера и 2 % пептонной воде с помощью фильтровальных бумажек, смоченных раствором уксуснокислого свинца и на трехсахарном агаре (среда TSI) с закисным железом. При

этом были получены неравнозначные результаты. Если при первом способе все штаммы в той или иной степени образовывали сероводород на 1—6-е сутки, то при использовании среды TSI сероводород не обнаруживался. Сравнительное изучение биохимических свойств S- и R-форм псевдотуберкулезного микроба показало полную их идентичность.

Уреазная активность является свойством, характерным для большинства штаммов псевдотуберкулезного микроба. Н.Ф.Тимченко (1972) провела изучение уреазной активности 80 штаммов, выделенных от больных людей, грызунов и типовых штаммов псевдотуберкулезного микроба, полученных из института им. Л.Пастера (Париж). Все штаммы обладали примерно одинаковой уреазной активностью. Л.П.Миронова (1984), применив калориметрический метод, разделила все изученные штаммы бактерий псевдотуберкулеза на высокоактивные (время гидролиза мочевины 30 мин), средней активности (31—240 мин) и слабоактивные (время гидролиза свыше 6 ч).

Т.Н.Варвашевич и соавт. (1976) при количественном определении уреазной активности 186 штаммов бактерий установили, что штаммы, выделенные из различных объектов, обладают разной уреазной активностью. Наиболее высокой активностью характеризуются штаммы, выделенные из объектов окружающей среды. Высокую активность фермента индуцируют и природные субстраты (почва, ил, подгнившие овощи) при выращивании микроорганизмов в условиях низких температур (6—8 °C).

Установлено, что псевдотуберкулезный микроб обладает каталазной активностью. Т.Н.Варвашевич и соавт. (1976) изучали влияние различных температур и разных питательных сред на каталазную активность микроба. Оказалось, что у псевдотуберкулезного микроба при росте в аэробных условиях при биологически низкой температуре культивирования (6—8 °C) резко возрастала активность фермента, что является характерным для сапрофитных бактерий, относящихся к факультативным психрофилам. Анализ сред, на которых была выражена активность фермента, позволил установить, что чем богаче среда органическими веществами, тем выше активность каталазы. Высокая активность фермента при низких температурах на богатых органическими веществами средах свидетельствует о пероксидазной роли каталазы у псевдотуберкулезного микроба, т.е. каталаза у него при низких температурах, по-видимому, выполняет скорее роль дыхательного фермента и сопряженного окислителя органических субстратов, нежели детоксикатора перекисей.

Изучение каталазы при электрофорезе в полиакриламидном геле показало, что при температуре 37 °C выявляется одна полоса этого фермента, а при температуре 6—8 °C — две или три полосы изоферментов каталазы. Это позволяет предполагать, что при низкой температуре, когда падает интенсивность метаболизма бактерий, индуцируются генетико-биохимические системы, обес-

печивающие сохранение необходимого для жизни уровня метаболизма. Обобщение по этому вопросу будет представлено в разделе «Психрофильность псевдотуберкулезного микроба».

Л.П.Миронова (1984) показала, что псевдотуберкулезный микроб способен дезаминировать аденин, аденозин, АМФ и АДФ. Продукции аммиака из АТФ автор не наблюдала. Ею установлена также способность бактерий псевдотуберкулеза дефосфорилировать АТФ, АДФ, АМФ и ГМФ.

Т.И.Бурцева и соавт. (1997) выявили протеолитическую активность культуральных фильтратов *Y. pseudotuberculosis*. В наибольшей степени она выражена в культуральных фильтратах штаммов, выращенных при низкой температуре. Данный протеолитический фермент выделен в достаточно чистом виде и охарактеризован как трипсиноподобная протеиназа.

Известно, что псевдотуберкулезный микроб обладает способностью к нитрификации, т.е. к окислению аммиака в нитриты. Это свойство дает микробу большие преимущества по обитанию в окружающей среде, позволяя усваивать азот из неорганических соединений. Высокая ферментативная активность псевдотуберкулезного микроба, возрастающая у некоторых штаммов при низкой температуре культивирования, объясняет его высокую метаболическую пластичность, выражающуюся в поддержании необходимого уровня метаболизма при обитании в окружающей среде в его сапрофитической фазе жизни.

Антигенная структура и химическая характеристика некоторых антигенных комплексов псевдотуберкулезного микроба

Современное представление об антигенной структуре псевдотуберкулезного микроба наиболее полно было отражено М.Тsubo-кига и соавт. (1984) (табл. 2).

Как видно из табл. 2, до настоящего времени различали 8 серовариантов О-групп (1—8) с 20 О-факторами (1—20) и 5 различных Н-антигенов. Среди серовариантов 1, 2, 4 и 5 выделяют подсеровары а и в. Вариабельность соматических (О-антигенов) и жгутиковых (Н-антигенов) определяет серологическую классификацию возбудителя псевдотуберкулеза.

Недавно стало известно об обнаружении новых серовариантов *Y. pseudotuberculosis* — 09, 010, 012, 013, 014 и 01с [Nagano T. et al., 1997]. Авторы *in vivo* и *in vitro* изучили патогенность этих серовариантов. Каталазная активность отмечена у всех (137) штаммов псевдотуберкулезного микроба, за исключением относившихся к серовариантам 013 и 014. Только несколько штаммов серогрупп 06 и 010 вызвали тяжелую инфекцию у мышей. У всех штаммов отсутствовала плазмида вирулентности.

Т а б л и ц а 2. Антигенная структура

Серовариант	О-антиген	Н-антиген	Серовариант (новые обозначения)
1A	2,3	a, c	1a
1B	2,4	a, c	1b
2A	5, 6, 16	a, d	2a
2B	5, 6, 16, 17	a	2b
2C	5, 7, 11, 18	Не идентифицирован	2c
3	8	a	3
4A	9, 11	b, a, b	4a
4B	9, 12	a, b, c	4b
5A	10, 14	a, e, b	5a
5B	10, 15	a	5b
6	13	a	6
7	19	Не идентифицирован	7
8	4	» »	8

Н-антиген *Y. pseudotuberculosis* термоллабилен, синтезируется при температуре 2—30 °С, при кипячении разрушается. Выращивание культуры микроба при температуре выше 30 °С приводит к атрофии жгутиков и потере Н-антигена. Небольшие концентрации формалина (0,3—0,5 %) не снижают иммуногенной способности жгутикового антигена, но ухудшают агглютинабельность культур. Гипериммунные сыворотки, полученные при иммунизации кроликов Н-антигеном, дают крупнохлопчатую агглютинацию бактерий через 2—4 ч.

Для серологического типирования штаммов Н-антиген значения не имеет, так как он содержит общий для всех серовариантов компонент (a).

Соматический О-антиген псевдотуберкулезного микроба определяет его антигенную специфичность. Он термостабилен: при нагревании в условиях 100—120 °С в течение 2 ч не разрушается. В нашей работе для серологического типирования штаммов, выделенных в Приморском крае и присланных из разных районов России, были применены гипериммунные сыворотки, полученные при иммунизации кроликов типовыми штаммами псевдотуберкулезного микроба. Типирование штаммов проводили при помощи ориентировочной реакции на стекле и в развернутой реакции агглютинации. Гипериммунные сыворотки получали двумя методами: по методу E. Thal (1954), а также по разработанному нами методу, который заключался в том, что кроликов перед получением сывороток иммунизировали трехкратно с интервалами в 3 дня культурой псевдотуберкулезного микроба, прогретой при 56 °С в течение 15 мин (1-я инъекция) и 5 мин (2-я инъекция). При 3-й инъекции животным вводили живую культуру бактерий. Вводимая суспензия во всех случаях содержала 1 млрд микробных тел в 1 мл. Применение этого метода позволяло получать

Т а б л и ц а 3. Перекрестно реагирующие антигены эритроцитов человека и бактерий псевдотуберкулеза

Вид микроба (сероварианты)	Группоспецифические антигены	Химическая природа антигенной общности
1	В	Галактоза
2	В*	»
4	В, Н(0)*	Галактоза, фруктоза

*Низкий уровень антигена.

сыворотки с более высоким титром антител (в 3—4 раза), чем при использовании метода E. Thal (титры антител достигали в РА 3200—6400).

Наибольшее значение в патологии человека на территории России имеет возбудитель псевдотуберкулеза 1-го сероварианта (92,8—97,5 % от числа всех выделенных штаммов). На втором месте находится 3-й серовариант (10,8 % штаммов), на третьем — 4-й (около 1 %).

Известно, что одной из сторон взаимодействия возбудителя с организмом хозяина является антигенная мимикрия микроба под ткани хозяина, в результате чего микроб не поддается воздействию антител и дольше сохраняется в макроорганизме. Кроме того, последний приобретает способность развивать иммунную реакцию против собственных тканей и в то же время утрачивает такую способность по отношению к возбудителю. В связи с этим, говоря об антигенной структуре псевдотуберкулезного микроба, нельзя не отметить его гетерогенные антигены, т.е. субстанции, общие для возбудителя и некоторых тканей организма человека определенных изогеногрупп (табл. 3). Смягчая проявление иммунных реакций макроорганизма, они играют защитную роль для микроба и дают ему определенные селективные преимущества. Для организма человека наличие общих с возбудителем болезней антигенов может иметь отрицательное значение. Оно обуславливает развитие аутоиммунных процессов и снижает эффективность иммунного ответа организма.

Более детально гетерогенные антигены возбудителя псевдотуберкулеза изучены Н.С.Мотавкиной и соавт. (1978) и В.Б.Туркутоковым (1978). Авторы показали, что иерсинии псевдотуберкулеза и различные ткани организма человека (эритроциты, печень, селезенка, почки, лимфатические узлы, толстая кишка, вилочковая железа) имеют родственные гетерогенные антигены. Выявлены серологические различия псевдотуберкулезного микроба по количеству антигенов, гетерогенных с эритроцитами человека. Антигенное родство эритроцитов групп крови В(III) и АВ(IV) выше с серовариантами 1, 3 и 4; группы крови 0(I) — с серовариантами 1 и 3. В эритроцитах группы А(II) это родство отсутствует. Установлено, что гетерогенные антигены возбудителя

псевдотуберкулеза, общие с тканевыми антигенными комплексами человека, состоят из 2—3 компонентов, обладающих одинаковым коэффициентом диффузии в агаровом геле, но разной электрофоретической характеристикой и подвижностью в электрическом поле. По мнению авторов, гетерогенные антигены и соответствующие им антитела следует учитывать при оценке состояния больного, прогнозировании течения болезни, при разработке дифференцированной тактики ведения больных с учетом их групповой принадлежности к изоантигенной системе АВ0. В исследованиях авторов обращает на себя внимание неодинаковая тяжесть болезни у обладателей разных групп крови. Около половины больных с тяжелыми и среднетяжелыми формами болезни составляли лица с группой 0(I). В легкой форме псевдотуберкулез протекает преимущественно у лиц, имеющих группы крови АВ(IV) и В(III). Тесные антигенные связи, ведущие к перекрестному иммунитету, отмечены между всеми серовариантами возбудителя псевдотуберкулеза и чумного микроба. Разные авторы находят от 4 до 30 общих антигенов для этих двух микроорганизмов.

Определенное значение для серодиагностики имеют связи возбудителя псевдотуберкулеза с другими бактериальными видами, входящими в семейство *Enterobacteriaceae*. Они установлены между псевдотуберкулезным микробом сероварианта 2 и О-факторами (4—27) сальмонелл группы В, между возбудителем псевдотуберкулеза сероварианта 4 и О-факторами (9—46) сальмонелл группы D и О-факторами (14) сальмонелл группы Н. Перекрестные серологические реакции наблюдаются между возбудителем псевдотуберкулеза сероварианта 2а, 6 и *E.coli* 0 : 77 и 0 : 17, а также *E.coli* 0 : 55 [Mair N., 1965].

Характерной особенностью грамотрицательных бактерий является биосинтез в их цитоплазматической мембране липополисахаридов (ЛПС), которые локализуются на внешней мембране и участвуют в выполнении многих мембранных функций, существенных для жизнедеятельности бактерий. Они являются эндотоксинами и играют важную роль в патогенезе инфекций, обусловленных грамотрицательными микроорганизмами. В бактериальной клетке ЛПС существует в комплексе с белком и фосфолипидами и состоит из полисахаридов специфических цепей, олигосахарида кора и липида А. Широкие исследования ЛПС отдельных серовариантов псевдотуберкулезного микроба на молекулярном уровне проведены как в нашей стране, так и за рубежом [Корчагина Н.И., Горшкова Р.П., 1982; Зубков В.А. и др., 1982; Davies D.A., 1961; Ovodov J.S. et al., 1972; Samuelson K. et al., 1974]. Они дали возможность обосновать химическое типирование этой группы бактерий, т.е. наметили перспективы нового, более углубленного метода их классификации на молекулярном уровне.

Для выделения ЛПС из псевдотуберкулезного микроба большинство исследователей использовали фенольный метод Вестфалля. Применяя этот метод, они получали выход ЛПС в коли-

**Т а б л и ц а 4. Структура О-специфических полисахаридов
Y. pseudotuberculosis**

Серова- рианты	Повторяющееся звено	Источники литературы
1А	α -Parp(1→3)-β-6d-Hepp 1 ↓ 4 →3)-α-D-Galp(1→3)-β-D-GlcNacp(1→β-Parf 1 ↓ 3	Н.А.Командрова и др. (1984)
1Б	→2)-α-D-Manp(1→4)-α-D-Manp(1→3-α-L-Fucp(1→3)-β-D-GlcNAcp(1→α-Abep(1→3)-α-6d-Hepp 1 ↓ 4	В.В.Исаков, S.V.Tomshich, R.P.Gorshkova, и др. (1981)
2А	→3)-α-D-Galp(1→Abep 1 ↓ 3	С.С.Хеллерквист и др. (1972)
2Б	→2)-α-D-Manp(1→3)-α-L-Fucp(1→β-Parp 1 ↓ 4	С.С.Хеллерквист и др. (1972)
3	→2)α-D-Manp(1→3)α-L___Fucp(1→3)-α-D-GalNAcp(1→Tyvp 1 ↓ 6	R.P.Gorshkova и др. (1980)
4А	→3)-α-D-Manp(1→3)-β-D-Manp(1→3)-α-D-Manp(1→3)-α-D-GalNAcp(1→Tyvp(1→3-----α---6d---Hepp 1 ↓ 4	Р.П.Горшкова и др. (1983)
4Б	→3)α-D-Galp(1→Abep 1 ↓ 3	К.Samuelsson и др. (1974)
5А	→2)-α-L-Fucp(1→3)-α-D-Manp(1→4)-α-L-Fucp(1→3)-α-D-GalNAcp(1→β-6d-Alft 1 ↓ 3	R.P.Gorshkova и др. (1983)

Серова- рианты	Повторяющееся звено	Источники литературы
5Б	$\rightarrow 2)-\alpha\text{-L-Fucp}(1\rightarrow 3)-\alpha\text{-D-Manp}(1\rightarrow 4)-$ $(-\text{L-Fucp}(1\rightarrow 3)-\alpha\text{-D-GalNAcp}(1\rightarrow \alpha\text{-Colp}(1\rightarrow$ $2)-\beta\text{-Yerp}$ $\downarrow$ 1 $\downarrow$ 3	Н.И.Корчагина и др. (1982)
6	$\rightarrow 3)-\beta\text{-D-GlcNAcp}(1\rightarrow 6)-\alpha\text{-D-GalNAcp}$ $(1\rightarrow 3)-\beta\text{-D-GalNAcp}(1\rightarrow$	Р.П.Горшкова и др. (1983)

честве, равном 1—3 % от сухой бактериальной массы. D.A.Davies (1961) одним из первых исследователей провел химический анализ ЛПС псевдотуберкулезного микроба. При этом он обнаружил в составе ЛПС глюкозу, галактозу, маннозу, глюкозамин и галактозамин, а в отдельных штаммах дополнительные сахара — фруктозу, тивелозу и абеквозу.

При исследованиях *Y. pseudotuberculosis* с использованием газожидкостной хроматографии, масс-спектрометрии, инфракрасной спектрометрии и др. установлены моносахаридный состав полисахаридной части ЛПС, химическая структура О-специфической боковой цепи и остальных компонентов ЛПС. Химическая структура повторяющихся олигосахаридных субъединиц 6 серовариантов псевдотуберкулезного микроба представлена в табл. 4. Индивидуальный состав моносахаридов ЛПС псевдотуберкулезного микроба разных серовариантов довольно разнообразен, но отдельные сахара обнаружены в ЛПС всех серовариантов. Наблюдаются также различные сочетания сахаров, что, вероятно, играет особую роль в серологической специфичности микроба. Количественное содержание моносахаридов в ЛПС разных серовариантов возбудителя резко колеблется. Это относится как к содержанию отдельных моносахаридов, так и к суммарному количеству разных сахаров в ЛПС.

При взаимодействии грамотрицательных бактерий с организмом высших животных и человека наблюдаются такие эндотоксические реакции, как пирогенность, токсичность, реакция Шварцмана, непосредственно связанные с наличием липида А. Кроме того, являясь поликлональным активатором, В-клеточным митогеном и адъювантом, липид А стимулирует иммунную систему хозяина. Благодаря своей уникальной структуре и конформации липид А играет существенную роль в функциях мембраны как барьера проницаемости для гидрофобных молекул и участвует в поддержании целостности мембраны и формы клетки. Возможно также, что благодаря гидрофобному взаимодействию липид А стабилизирует конформацию белков внешней мембраны. Сравнительная характеристика липида А псевдотуберку-

лезного микроба серовариантов 1a, 1b, 3, 5 и 6 была представлена в работах I.N.Krasikova и соавт. (1978), V.I.Gorbach и соавт. (1979) и I.N.Krasikova и соавт. (1982). При этом установлена структура липида А и его иммунодетерминантной группы. Показано также, что липид А из ЛПС серовариантов 1a, 3, 5, 6 перекрестно реагирует с антисывороткой к липиду сероварианта 1b. Благодаря указанным работам, содержащим данные о структуре и химическом составе ЛПС псевдотуберкулезного микроба, серотипирование этого вида получило обоснование и может быть названо хемотипированием. Это открывает перспективу использования данных о полисахаридном составе ЛПС для идентификации грамотрицательных бактерий.

Липополисахарид-белковый комплекс (ЛПБК) является основным компонентом внешней мембраны грамотрицательных бактерий. Он играет важную роль в сборке, структурной организации и функционировании мембраны. В силу своей поверхностной локализации комплексы обеспечивают взаимодействие бактериальных клеток с окружающей средой, а в случае патогенных микроорганизмов — с организмом хозяина. Широкие исследования биологической активности и структуры ЛПБК *Y. pseudotuberculosis* провели О.Д.Бондаренко и соавт. (1979, 1980), И.М.Ермак и соавт. (1984, 1985, 1986, 1990), О.Д.Новикова и соавт. (1989), Н.Ф.Тимченко и соавт. (1986), Г.М.Фролова и соавт. (1980), Т.Ф.Solovjeva и соавт. (1979, 1980, 1983, 1990) и др. Показано, что ЛПБК, как и ЛПС, отличается высокой токсичностью, оказывает воздействие на реакции клеточного иммунитета, ЛПБК, снижая интенсивность ГЗТ, способствует уменьшению показателей фагоцитоза, усиливает процессы адгезии и инвазии *Y. pseudotuberculosis* к клеткам. ЛПБК высокоиммуногенен, в отличие от ЛПС не вызывает истощения лимфоидной ткани у мышей. Авторы показали, что основным белок ЛПБК псевдотуберкулезного микроба, названный иерсинином, является порином и представляет собой β -структурированный белок, который находится в комплексе в виде тримера и отличается высокой устойчивостью вторичной структуры. А.Магга и R.R.Isberg (1996) описали белок наружной мембраны, названный ими инвазином. Этот белок участвует в адгезии и инвазии. Рецептор для него расположен на поверхности большинства клеток млекопитающих и участвует в клеточно-клеточной и клеточно-матриксной адгезии, клеточной сигнализации, являясь естественным рецептором для фибронектина, коллагена и ламинина. Благодаря очень высокой аффинности к рецепторам инвазин способен обеспечивать проникновение бактерий в клетку хозяина.

Изменчивость возбудителя инфекции

Возбудитель псевдотуберкулеза по форме клеток относится к палочковидным микроорганизмам, морфология которых зависит

от условий культивирования и состояния культуры. Уже отмечалась вариабельность форм и размеров бактериальных клеток. Изменчивы также антигенные и биологические свойства микроба, вирулентность, капсулообразование, форма и строение колоний, активная подвижность, зависящая от наличия или отсутствия флагеллярного аппарата.

Одним из основных признаков изменчивости является диссоциация. По определению В.Д.Белякова и соавт. (1987), под термином «диссоциация» понимают расслоение популяции микроорганизмов, однородной по своим свойствам (внешний вид культуры, структура колоний, морфологические, физиологические, биохимические и др. признаки), на два или более типов, отличающихся от исходного, но сохранивших все признаки, позволяющие по-прежнему относить их к одному виду. Показано, что диссоциация возникает в результате мутаций, рекомбинантного процесса, модификаций, а также под влиянием внехромосомных подвижных генетических элементов.

Изучение псевдотуберкулезного микроба позволило сделать вывод, что диссоциативная изменчивость штаммов, выделенных от больных людей и из окружающей среды, не всегда соответствует описанным ранее критериям для различных форм диссоциации и имеет свои особенности. Поскольку считают, что истинный диссоциативный процесс носит мутационный характер и отличается определенной скоростью, Т.Н.Варвашевич (1977) предприняла попытку установить природу и частоту перехода S-формы в R-форму у штаммов, выделенных у больных людей, а также найти оптимальные условия, при которых сохраняются первоначальные свойства штаммов (известно, что только S-формы у большинства бактериальных видов обладают вирулентностью и полным комплексом свойств, определяющих специфичность вида).

В работе было изучено 166 штаммов, выделенных от больных псевдотуберкулезом, 160 штаммов, выделенных из овощей, творога, смывов с кухонного инвентаря и оборудования овощехранилищ, 10 музейных культур, выделенных в свое время от больных людей и хранившихся 10 лет на полужидком агаре, а также один эталонный штамм, полученный из Института им. Л.Пастера (Париж) от H.Mollaret. Все изученные штаммы принадлежали серовариантам 1 и 3. Было установлено, что во всех случаях псевдотуберкулезный микроб выделяется из указанных объектов в S-форме. Однако достаточно провести 3—5 пассажей этого штамма при температуре 37 °C на подсушенном агаре, чтобы у них появились новые признаки, свойственные R-форме (характерный вид колоний и роста в бульоне, утрата яркого свечения колоний при просмотре в косом свете, повышенная агглютинабельность в изотоническом растворе хлорида натрия, изменение специфических антигенных свойств, снижение вирулентности). Следует подчеркнуть, что все эти признаки исчезают, когда культуру микроба

высевают на свежий, влажный питательный агар и она выращивается при температуре 4—8 °С. При этом через 5—7 пассажей, в зависимости от штамма, культура восстанавливает все свои первоначальные свойства S-формы (табл. 5).

Такие способные к реверсии варианты нами, как и Г.В.Ющенко (1963), называются ложными R-формами (R_L) в отличие от истинных R-форм ($R_{ист.}$), не способных к реверсии в S-формы, получение которых чрезвычайно затруднено. Из всех изученных нами штаммов псевдотуберкулезного микроба лишь один, полученный из института им. Л.Пастера (Париж), после 98 пассажей при температуре 37 °С дал истинную R-форму, которая не реверсировала в процессе длительного пассирования при температуре 4—8 °С в S-форму. Таким образом, ложная R-форма является фенотипическим состоянием, возникающим в результате ненаследуемой изменчивости микроба и существующим до тех пор, пока действуют факторы, вызывающие эти изменения. В дальнейших исследованиях была предпринята попытка найти тот температурный диапазон, при котором происходит разделение популяции возбудителя псевдотуберкулеза на S- и R-формы. Использование различных методов не привело к положительным результатам. Количественный высев на питательный агар и подсчет колоний всегда давали однозначные результаты: при температуре 37 °С 100 % колоний были в ложной R-форме, при температуре от 20 до 28 °С — в переходной O-форме (колонии с гладким краем, несколько более матовые, чем S-колонии, отсутствие яркого свечения при косом освещении), и при температуре 4—8 °С все 100 % колоний были в типичной S-форме. Разделить переходную O-форму псевдотуберкулезного микроба на S- и R_L -формы также не удалось. При температуре 20—28 °С все время сохранялось это состояние. Взвесь бактерий, полученных из отдельной O-колонии после разведения и количественного посева на влажный агар с выращиванием при температуре 4—8 °С, давала 100 % колоний в S-форме, а при температуре 37 °С (подсушенный агар) — 100 % колоний R_L -формы. Следует отметить, что переход из ложной R_L - в S-форму происходит в ином температурном интервале, чем переход из R_L - в S-форму.

Известно, что процесс диссоциации сопровождается прежде всего изменением поверхностных структур бактерий. В связи с этим Т.Н.Варвашевич (1978) были изучены токсические свойства, антигенная специфичность и дана химическая характеристика поверхностных фракций, выделенных из различных диссоциативных форм псевдотуберкулезного микроба. Установлено, что поверхностные фракции бактерий, находящихся в R_L -форме, обладают слабой токсичностью. Наиболее высокая токсичность отмечена у высокомолекулярной фракции поверхностных комплексов, полученных из бактерий, находящихся в S-форме. Анализ сравнительного химического состава показал, что по мере углубления диссоциативного процесса в поверхностных комп-

Т а б л и ц а 5. Характеристика некоторых свойств различных форм диссоциативной изменчивости штаммов псевдотуберкулезного микроба

Диссоциативные формы	Температура среды выращивания колоний, °С	Характеристика				Подвижность	Средние геометрические титры в РА	ЛД ₅₀ (число микробных клеток и его доверительный интервал)	Уреазная активность разложенного субстрата, $M \pm m$
		колоний на агаре	роста колоний в бульоне	взвесь в изотоническом растворе хлорида натрия	свечения колоний				
S (исходные)	8—12	Гладкие	Равномерная муть	Гомогенная	Яркие, полихроматические	+	1 : 924,3	$2,77 \cdot 10^3$ ($1,57 \cdot 10^3$ — $5,6 \cdot 10^3$)	$14,7 \pm 0,82$
R (ложные)	32—37	Шероховатые	В виде осадка	Хлопьевидный осадок	Тусклое желто-коричневое	—	1 : 30,2	$4,2 \cdot 10^7$ ($5,3 \cdot 10^6$ — $1,3 \cdot 10^8$)	$0,36 \pm 0,05$
R (истинные)	32—37	То же	То же	То же	То же	—	Спонтанная агглютинация	—	Следы
S (реверсаны из ложной R-формы)	2—8	Гладкие	Равномерная муть	Гомогенная	Яркое медно-зеленое	+	1 : 892,1	$7,4 \cdot 10^3$ ($5,4 \cdot 10^3$ — $1,4 \cdot 10^4$)	$13,5 \pm 0,79$

лексах псевдотуберкулезного микроба резко увеличивается количество липидов ($9,9 \pm 0,93$ % в бактериях S-формы, $34,1 \pm 0,7$ % в бактериях R_L -формы) и снижается количество белка ($69,4 \pm 1,9$ % в S-форме, $51,8 \pm 0,8$ % в бактериях R_L -формы). Полученные данные близки к тем, которые установлены для других грам-отрицательных бактерий.

По мере углубления диссоциативного процесса антигенный состав поверхностных фракций микроба обедняется. Очищенный ЛПС серовара 1, находящегося в S-форме, выявляется с помощью специфической антисыворотки — в виде четкой двух-компонентной дуги преципитации в катодной зоне. У бактерий истинной R-формы во всех трех поверхностных фракциях выявлялись те же антигены, но линии были тонкими и укороченными. Это свидетельствует о неполноценности ЛПС. Такая закономерность характерна и для R-формы многих представителей семейства *Enterobacteriaceae*. В поверхностных антигенных комплексах S-формы, помимо ЛПС, отмечались еще три дополнительные линии преципитации. Ложная R-форма характеризовалась утратой линий, отмеченных у соответствующей фракции S-формы. Анализ иммунофореграмм позволил выявить изменения антигенного состава, происходящие в процессе диссоциации бактерий псевдотуберкулеза, которые выражались в полной ($R_{ист.}$) или частичной (R_L) утрате способности бактерий синтезировать некоторые неизвестные пока антигены. Псевдотуберкулезный микроб в S-форме характеризуется большим набором легкорастворимых антигенных комплексов, обладающих различной диффузионной подвижностью. Процесс изменчивости антигенного состава бактерий псевдотуберкулеза находит свое отражение и в иммунологическом ответе макроорганизма. Так, бактерии авирулентной истинной R-формы, характеризующиеся неполноценным O-антигеном и отсутствием дополнительных антигенов, присутствующих в S-форме, являются слабым антигенным раздражителем, не стимулируют выработки антител и быстро погибают в фагоцитах. Вирулентные популяции бактерий псевдотуберкулеза, находящиеся в S-форме, обладают способностью размножаться в макрофагах, значительно хуже фагоцитируются и слабее стимулируют синтез IgM- и IgG-антител.

Таким образом, при изучении диссоциативной изменчивости культур возбудителя псевдотуберкулеза, выделенных от больных людей, мы столкнулись с фактом, что этот микроб с большим трудом диссоциирует в истинную R-форму и характер его диссоциации не всегда соответствует сложившимся представлениям об этом явлении. То, что считается у псевдотуберкулезного микроба R-формой, чаще является ложной R-формой — состоянием, возникшим в результате адаптивной изменчивости и существующим до тех пор, пока действуют факторы, вызывающие эти изменения: относительно высокая температура ($30-37$ °C) и недостаточная влажность. Следует отметить, что похожая временная

модификация культур бактерий наблюдается и у представителей других родов (*Brucella*, *Francisella*).

По аналогии с другими бактериальными видами можно было предположить, что изменчивость псевдотуберкулезного микроба проявляется не только в диссоциативном процессе, но и связана с возникновением в культурах вариантов, характеризующихся нарушением синтеза антигенных комплексов в поверхностных структурах бактериальной клетки. Для решения этого вопроса был применен метод наблюдения за свечением колоний в косо-проходящем свете. Штаммы, выделенные от больных людей, независимо от серологической принадлежности оказались гетерогенными по характеру свечения колоний. Было выявлено 4 сероварианта, характеризующихся определенным типом свечения, условно обозначенных цифрами 1, 2, 3 и 4 [Варвашевич Т.Н., 1977]. Колонии 1-го сероварианта при косом освещении имели равномерно желтый цвет, переходящий по периферии колонии в неяркий оранжевый; колонии 2-го сероварианта были неяркого серого цвета, переходящего по краям в нежно-розовый; колонии 3-го сероварианта были медно-зеленого цвета, переходящего по краям в медно-красный цвет; колонии 4-го варианта характеризовались бледно-голубым свечением по нижнему краю колоний и тускло-желтым по верхнему. При расसेве культуры из колонии, характеризующейся каким-либо свечением, снова наступало разделение на указанные цветовые варианты.

Однако при проведении 12—15 последовательных пассажей на МПА из колонии одного цветового варианта можно было получить снова однородно светящиеся клоны. Все 4 варианта культур бактерий были подвижны при температуре ниже 30 °С, причем особо активной подвижностью отличались клетки 4-го варианта. В клетках 1—3-го серовариантов имелась хорошо выраженная капсула, в клетках 4-го — она была очень незначительной. По своим ферментативным свойствам субкультуры всех 4 вариантов были одинаковыми. Субкультуры первых 3 вариантов агглютинировались иммунными сыворотками до разведений 1 : 3200—1 : 6400, а с культурами 4-го варианта титры антител были на 1—2 разведения ниже. Выделенные варианты различались по своей вирулентности. Наименее вирулентными оказались субкультуры 1-го варианта ($LD_{50} = 5,8 \cdot 10^6 - 1,5 \cdot 10^7$). Инфекционный процесс при заражении мышей этой субкультурой протекал вяло, и некоторые мыши погибли на 18—30-е сутки. При заражении мышей субкультурой 2-го сероварианта ($LD_{50} = 3,3 \cdot 10^2 - 1,3 \cdot 10^3$) животные погибли на 10—16-е сутки. Субкультуры 3-го варианта обуславливали типичную картину инфекционного процесса ($LD_{50} = 3,3 \cdot 10^2 - 1,3 \cdot 10^3$) и гибель животных на 7—14-е сутки. Наиболее вирулентными оказались субкультуры 4-го варианта, LD_{50} которых, как правило, равнялась 5—10 бактериальным клеткам. Гибель мышей при заражении этой субкультурой наступала на 3—7-е сутки.

Изучение иммуногенных свойств культур различных цветовых вариантов проводили в опытах на неинбредных мышах при однократной и двукратной иммунизации. Защитный эффект учитывали после заражения животных 20 ЛД₅₀ вирулентного штамма спустя 21 день после начала иммунизации. Только культура 1-го, наименее вирулентного сероварианта обладала хорошими иммуногенными свойствами и защищала 90 % мышей при однократной иммунизации и 60 % животных — при двукратной. При многолетнем изучении псевдотуберкулеза мы все время сталкивались с явлением, при котором двукратная иммунизация мышей была менее эффективной, чем однократная. По-видимому, это объясняется сильными аллергизирующими свойствами бактерий. Животные, иммунизированные субкультурой 2-го цветового варианта, почти не приобретали иммунитета и погибали в процессе двукратной иммунизации. Возник вопрос, не состоят ли серо-розовые колонии (2-й вариант) из клеток с более выраженными токсическими и аллергенными свойствами. Исходя из того что поверхностные структуры микроба обуславливают наиболее выраженный токсический эффект, были исследованы токсические свойства капсульной субстанции у всех 4 вариантов, различающихся по свечению колоний. При этом было установлено, что капсульное вещество бактерий 2-го варианта оказывало сильное токсическое действие на белых мышей. Гибель 100 % животных наступала через 18—24 ч от 200 мкг капсульного вещества. Капсульное вещество остальных 3 вариантов обладало меньшей токсичностью. Токсичные субстанции локализуются в высокомолекулярной фракции капсульного вещества. Это было характерно для всех 4 вариантов возбудителя псевдотуберкулеза.

В дальнейшем появилась возможность отбора и селекционирования клонов, содержащих токсичный фактор, локализующийся в капсульной субстанции. С целью более глубокого изучения популяционной изменчивости S-формы псевдотуберкулезного микроба был изучен характер взаимодействия различных вариантов бактерий, полученных при клонировании бактерий из одной колонии, с клетками перитонеального экссудата белых мышей *in vitro* и *in vivo*. Это было очень важно, потому что варианты бактерий псевдотуберкулеза, различающиеся по характеру и интенсивности свечения колоний в косопадающем свете, обладали различными биологическими свойствами (вирулентность, токсичность, иммуногенность), что не могло не влиять на характер инфекционного процесса и на формирование иммунитета. Показано, что задержку миграции фагоцитов к месту введения возбудителя обуславливает только 4-й, наиболее вирулентный серовариант культуры микроба. Выраженное деструктивное действие на клетки экссудата брюшной полости белых мышей оказывали бактерии 3-го и 4-го серовариантов. Процент разрушенных клеток в экссудате мышей, зараженных бактериями 4-го варианта, через 7 ч после введения возбудителя составил $95,7 \pm 2,5$ %, в то время

как для мышей, зараженных бактериями 1-го варианта, этот показатель был равен $12,8 \pm 1,4$ %. Бактерии 2—4-го вариантов слабо фагоцитировались полиморфно-ядерными лейкоцитами (ПМЯЛ) и моноцитами. Таким образом, эксперименты, проведенные со штаммами, выделенными от больных людей, показали, что не все клоны бактерий псевдотуберкулеза, даже полученные из одной клетки, оказывали одинаковое действие на клеточные элементы экссудата брюшной полости белых мышей. Это положение было подтверждено в экспериментах на клетках культуры перитонеальных макрофагов морской свинки. Такая гетерогенность штаммов бактерий псевдотуберкулеза наравне с особенностями организма, по-видимому, может быть одной из причин разной тяжести течения инфекции, возникновения различных клинических форм и рецидивирования болезни.

Известно, что псевдотуберкулезный микроб обладает чувствительностью ко многим антибиотикам. Т.Н.Варвашевич (1977) показала популяционную неоднородность штаммов микроба и по этому признаку. Было установлено, что различные по характеру свечения сероварианты характеризуются различной устойчивостью к ряду антибиотиков. Независимо от того, из какого штамма получены цветовые варианты, бактерии 1-го клона всегда были более чувствительными и практически подавлялись большинством использованных антибиотиков, за исключением эритромицина и олеандомицина. Субкультуры же 4-го варианта были наиболее устойчивы ко всем исследованным антибиотикам. Левомецетин (наиболее эффективный препарат при лечении псевдотуберкулеза) оказывал крайне незначительное действие на бактерии 4-го сероварианта. Была снижена чувствительность к левомецетину у бактерий, относящихся ко 2-му сероварианту. В то же время бактерии серовариантов 1 и 3 оказались наиболее чувствительными к левомецетину. Таким образом, изучение колоний при помощи косо направленного света показало, что штаммы, выделенные от больных людей, бактерионосителей, грызунов и из объектов окружающей среды, являются гетерогенными. Цвет колоний в косо направленном свете коррелирует с определенными биологическими свойствами культур, что открывает возможности для селекции необходимых для различных исследований культур с определенными свойствами. Поскольку разные по характеру свечения колоний культуры псевдотуберкулезного микроба обладают различными биологическими свойствами, можно считать, что свойства каждого штамма в целом определяются количественным и качественным составом разных его клонов.

Необходимо отметить, что все штаммы, выделенные из объектов окружающей среды, всегда были однородными по свечению колоний и представляли собой серовариант 3 с характерными биологическими свойствами.

При дальнейших исследованиях Т.Н.Варвашевич и В.Е.Сидорова (1985) показали, что популяционная изменчивость псевдоту-

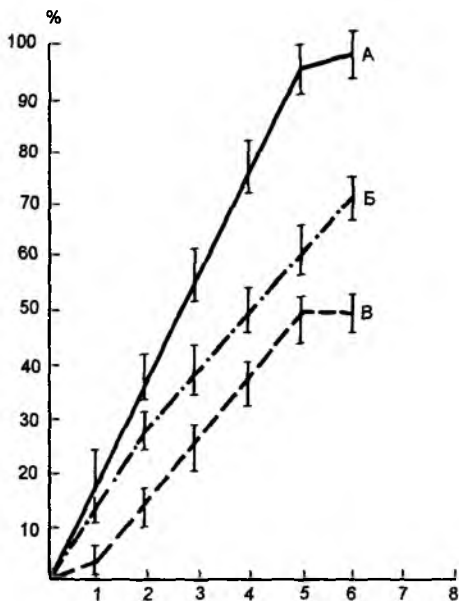


Рис. 7. Селекция высоковирулентных клеток в популяциях бактерий псевдотуберкулеза под влиянием низких температур и сред выращивания.

По оси абсцисс — пассажи; по оси ординат — количество 4-го сероварианта микроба. Питательные среды: А — экстракт придонного ила; Б — капустный сок; В — экстракт почвы (гумус — 7,2 %).

среда независимо от характеристики исходного штамма по-разному формировала популяционный состав культур. Динамика нарастания клеток 4-го цветового сероварианта в популяциях микроба в зависимости от среды культивирования представлена на рис. 7. Показатели вирулентности штаммов совпадали с характером изменений популяционного состава культур. Следовательно, температурный фактор и среда обитания определяют выбор альтернативных путей обмена, регулирующего синтез ферментов, и характера биохимических реакций, приводя к адаптивному изменению состава популяции.

Психрофильность псевдотуберкулезного микроба и ее эпидемиологическое и патогенетическое значение

Температура, воздействию которой подвергаются все абиотические и биотические объекты, является одним из важнейших фак-

беркулезного микроба определяется условиями культивирования. Авторы работали со штаммами микроба, выращенными на питательном агаре и находящимися в S-форме, однородными по своему популяционному составу, т.е. состоящими из клеток только 1-го или 3-го цветового сероварианта колоний. После первого пассажа при температуре 8 °С на 2 % грязевом экстракте, богатом гумусом, появилась явно выраженная неоднородность популяции и началось расслоение штаммов на 4 сероварианта. Затем от пассажа к пассажиу на грязевой среде стало нарастать число мелких голубых колоний, которые характерны для 4-го цветового сероварианта (более вирулентного, чем остальные сероварианты). К 6-му пассажиу число колоний этого сероварианта равнялось 100 %. Каждая питательная

торов Земли. Она, как известно, служит мерой интенсивности тепловой энергии любой системы, мерой усредненной энергии неупорядоченного движения молекул.

Температурные условия в биосфере очень разнообразны. Свыше 80 % ее принадлежит к постоянно холодным областям. Значительная часть поверхности суши и Мирового океана имеет температуру ниже 5 °С. Помимо регионов с постоянно низкой температурой, на Земле много областей с изменяющимся температурным режимом. Это прежде всего поверхностные слои морей и океанов, реки, пресные водоемы, нижняя часть атмосферы, большая часть суши в приполярных и умеренных поясах Земли. Суточные и сезонные колебания температуры могут быть в диапазоне от 0 до 30—40 °С. Везде, где преобладает низкая и непрерывно изменяющаяся температура, обитают живые организмы, адаптирующиеся к таким условиям.

Все живые организмы ранее разделяли на гомойотермные — поддерживающие температуру своего тела на постоянном уровне, и пойкилотермные — не имеющие таких возможностей и полностью зависимые от температуры окружающей среды. В настоящее время эта классификация считается устаревшей. На смену ей пришла другая, более рациональная, основой которой является источник поступления тепла в животный организм. В соответствии с этим организмы, способные продуцировать тепло внутри своего тела с помощью различных физиологических механизмов, называются эндотермными, или эндотермами, а организмы, температура тела которых полностью зависит от температуры окружающей среды, — экзотермными, или экзотермами [Хочачка П., Сомеро Д., 1977].

Наиболее общей закономерностью воздействия температуры на скорость биохимических реакций в живом организме считается правило Арениуса, которое постулирует, что при повышении или понижении температуры среды на 10 °С интенсивность метаболизма изменяется в 2 раза (на 100 %). Следовательно, при понижении температуры среды на 10 или 20 °С интенсивность метаболизма снижается в 2 или 4 раза, что становится опасным для выживания популяции и может привести к ее гибели. Специальными исследованиями установлено, что при переходе из среды обитания с относительно высокой температурой в среду с низкой температурой экзотермные организмы способны поддерживать свой метаболизм на необходимом для жизни уровне, для чего в процессе эволюции у них сформировались специальные генетико-биохимические механизмы. Это положение четко определил Баркрофт, сказав, что «природа научилась так использовать каждую биохимическую ситуацию в организме, чтобы избежать тирании простого подчинения уравнению Арениуса. Она может регулировать жизненные процессы так, чтобы управлять биохимической ситуацией, а не подчиняться ей». Поддержание постоянного уровня метаболизма у экзотермных организ-

мов при понижении температуры обитания называется температурной компенсацией (Т) [цит. по А.Д.Слоним, 1986].

Американские биохимики П.Хочачка и Д.Сомеро (1988) считают, что живые организмы имеют следующие по отношению к изменяющимся факторам окружающей среды три типа биохимической стратегии.

1. *Количественная стратегия.* Клетки могут постоянно содержать небольшое количество смешанного набора ферментов, включая варианты, специфически приспособленные к работе в определенных условиях. При изменении температуры клетки могут наращивать количество той группы ферментов, которая приспособлена к той или иной температуре среды.

2. *Качественная стратегия.* Организм может включать и выключать на генетическом уровне в соответствии с законом Жакоба и Моно синтез изоферментов, которые приспособлены к работе в тех или иных температурных условиях.

3. *Конформационная стратегия.* Под воздействием той или иной температуры в клетках происходят конформационные изменения третичной и четвертичной структуры ферментов, образуются так называемые мгновенные изоферменты, различные кинетические варианты молекул ферментов с одной и той же первичной структурой, благодаря чему ускоряются биохимические реакции организма.

Вопросы биохимической адаптации к обитанию в окружающей среде почти не разрабатывались в отношении патогенных микроорганизмов, поскольку считалось, что последние, будучи паразитами человека и теплокровных животных, имеют температурный оптимум 36—39 °С, т.е. являются мезофилами и не могут размножаться при низкой температуре.

Все бактериальные виды разделяются на психрофилы (диапазон роста при температуре от 0 до 20 °С), мезофилы (диапазон роста при температуре от 20 до 40 °С) и термофилы (диапазон роста при температуре от 50 до 80 °С и более). Однако это разделение относительно и имеет исключения. Проведенные нами исследования подтвердили известный факт, что псевдотуберкулезный микроб имеет психрофильные свойства и может быть отнесен к факультативным психрофилам, поскольку способен размножаться в температурном диапазоне от 0 до 45 °С.

На психрофильность псевдотуберкулезного микроба нами обращено внимание в 60-х годах при изучении ДСЛ, крупные вспышки которой отмечались в то время в Приморском крае. При этих вспышках заболевания людей, объединенных общественным питанием, развивались после употребления в пищу инфицированных псевдотуберкулезным микробом овощей, корнеплодов и молочных продуктов (творог), длительно находившихся в овощехранилищах и холодильниках. При бактериологическом исследовании этих продуктов были выделены штаммы псевдотуберкулезного микроба, идентичные штаммам, выделенным от

больных людей, употреблявших эти продукты. Другой предпосылкой к изучению психрофильности псевдотуберкулезного микроба было выделение штаммов микроба из фекалий больных людей при культивировании посевов не в термостате, а в холодильнике при температуре 4—7 °С.

Следует подчеркнуть, что открытие этиологии ДСЛ было совершено благодаря использованию метода холодового обогащения посевов. Эта методика теперь определяет бактериологическую диагностику псевдотуберкулеза.

Изучение психрофильности псевдотуберкулезного микроба позволило расширить представления об экологии внеорганизменных популяций части патогенных бактерий и представить убедительные доказательства их способности размножаться в объектах окружающей среды [Сомов Г.П., 1979, 1985]. Это затрагивает одну из самых дискуссионных проблем эпидемиологии — представление о возможности размножения (обитания) патогенных бактерий в окружающей среде и, следовательно, признание за ней резервуарной функции для некоторых возбудителей инфекционных болезней, относящихся к сапронозам и сапрозоонозам.

В этой дискуссии, продолжающейся в течение всей истории борьбы человечества с заразными болезнями, преобладала точка зрения о невозможности существования возбудителей заразных болезней в окружающей среде, что и было воплощено Л.В.Громашевским (1965) в первом законе эпидемиологии, гласящем, что источником (резервуаром) возбудителей инфекций является только зараженный человеческий или животный организм.

В 1958 г. известный микробиолог В.И.Терских выступил против такой канонизированной позиции, высказав мнение о том, что и объекты окружающей среды могут быть резервуаром для некоторых возбудителей инфекций, названных им сапронозами. Эта новая позиция в эпидемиологии подверглась тогда уничтожающей критике со стороны адептов официальной эпидемиологии, и представление о сапронозах было полностью исключено из научной и учебной литературы, а также из программ обучения по эпидемиологии, вследствие чего развитие последней в этом экологическом направлении задержалось в нашей стране на 25 лет [Чернуха Ю.Г., 1988].

Эколого-эпидемиологические исследования, проведенные в нашей стране в последние десятилетия XX в. [Сомов Г.П., 1976, 1979, 1997; Литвин В.Ю., 1977, 1985, 1998; Прозоровский С.В., 1979; Прозоровский С.В. и др., 1984; Сомов Г.П., Литвин В.Ю., 1988], начали расшатывать эту ортодоксальную позицию и снова привлекли внимание к вопросу о возможности существования ряда патогенных бактерий в окружающей среде.

Исследования в этом направлении начались в 60-е годы на Дальнем Востоке после открытия ДСЛ — нового для мировой науки клинко-эпидемического проявления псевдотуберкулезной инфекции у человека, которое наблюдалось в основном в

виде крупных эпидемических вспышек, возникающих после употребления в пищу овощей и молочных продуктов, инфицированных псевдотуберкулезным микробом. Как уже указывалось, возбудитель этого нового клинико-эпидемического проявления псевдотуберкулеза был выделен после 5 лет неудач от больных людей при выдерживании посевов материала в холодильнике при температуре 4—7 °С, а не в термостате, как это принято в медицинской микробиологии, и не на мясопептонных средах, а в фосфатно-буферном растворе. Это позволило предположить, что низкая температура способствует размножению псевдотуберкулезного микроба в обедненной питательной среде, в которой задерживается рост других микроорганизмов. Эти необычные факты и явились предпосылкой для выдвижения и развития нового теоретического представления о психрофильности псевдотуберкулезного микроба, а затем и некоторых других бактерий, и обоснования его эколого-эпидемиологического и патогенетического значения. Дальнейшими эпидемиологическими и экспериментальными исследованиями было окончательно доказано значение этого теоретического представления [Сомов Г.П., 1985; Сомов Г.П. и др., 1991]. Его объективность подтверждают следующие факты [Сомов Г.П., 1985, 1997; Сомов Г.П. и др., 1991]:

- ♦ эпидемиологический анализ многих эпидемических вспышек ДСЛ позволил сделать вывод, что заболевание связано с употреблением в пищу зараженных псевдотуберкулезным микробом продуктов (овощи, корнеплоды, молоко, творог и т.д.), длительное время находившихся в овощехранилищах и холодильниках при относительно низкой температуре;
- ♦ инфицирование овощей и корнеплодов происходит прямо в почве или при транспортировке, переработке и хранении;
- ♦ псевдотуберкулезный микроб распространен в умеренных и приполярных широтах Земли, причем более высокая заболеваемость этой инфекцией наблюдается также в этих регионах и не зарегистрирована в тропическом поясе;
- ♦ возбудитель псевдотуберкулеза является убиквистом и широко распространен в окружающей среде. Он выделяется из почвы, пыли, воздуха, воды, овощей, фруктов, ягод и других продуктов. На Дальнем Востоке из объектов окружающей среды выделены сотни штаммов этого возбудителя и доказано, что он не только сохраняется, но и размножается в этих объектах при низкой температуре;
- ♦ возбудитель псевдотуберкулеза выделяется из фекалий и органов многих видов млекопитающих, птиц, земноводных, рыб и членистоногих. Выделение микроба от экзотермных животных позволяет предполагать, что он поступает к ним из окружающей среды и способен размножаться в их организме при низкой температуре;

- ♦ для вспышек псевдотуберкулеза характерна зимне-весенняя сезонность. Заболеваемость этой инфекцией находится в обратной зависимости от сезонного хода температуры воздуха, т.е. с повышением температуры воздуха заболеваемость снижается, с понижением — возрастает;
- ♦ выделенные из почвы, воды и овощей штаммы обладают относительно высокой вирулентностью. При низкой температуре микроб не только размножается в этих объектах, но и сохраняет, а при благоприятных условиях даже повышает свою вирулентность;
- ♦ основными свойствами бактерий псевдотуберкулеза, которые усиливаются при низкой температуре среды обитания и реализуются на этапе инициации инфекционного процесса, являются подвижность, хемотаксис, высокая адгезивность, инвазивность и токсичность;
- ♦ выращенные при низкой температуре бактерии псевдотуберкулеза в эксперименте на животных в пределах 10—15 мин проникают через эпителий и ткани слизистых оболочек в кровь и органы, сразу определяя развитие генерализованного инфекционного процесса;
- ♦ при пониженной температуре культивирования псевдотуберкулезный микроб интенсивнее продуцирует различные токсины, которые при попадании в макроорганизм уже в первые часы вызывают развитие патологических проявлений в органах животных;
- ♦ псевдотуберкулезный микроб при низкой температуре роста длительно (более 3,5 лет) сохраняет плазмиду вирулентности (мол. м. 45—48 md) и способность к реализации детерминированных ею свойств. При температуре 37 °С бактерии утрачивают эту плазмиду и после 15—20 пассажей их популяции более чем на 90 % состоят из клеток, лишенных ее;
- ♦ при низкой температуре популяция микроба поддерживает свою вирулентность на относительно высоком уровне. При повышении температуры до 37 °С происходит снижение вирулентности популяции. В течение первых дней роста вирулентность снижается в 30—60 раз вследствие подавления экспрессии хромосомных генов, детерминирующих тканевую инвазивность, а в дальнейшем, когда бактерии утрачивают плазмиду рYv, их вирулентность уменьшается еще в 1000 раз [Тимченко Н.Ф. и др., 1983].

Все изложенное позволяет утверждать, что низкая температура среды играет существенную роль в экологии псевдотуберкулезного микроба и эпидемиологии вызываемой им инфекционной болезни и способствует развитию эпидемического процесса.

Несмотря на многочисленные публикации о полученных на-

ми результатах, официальная эпидемиология сначала не признавала выдвигаемых нами представлений и дискуссия о возможности размножения патогенных бактерий в окружающей среде продолжалась. Для доказательства правомочности новых представлений необходимо было найти ключи, которые бы открыли новое видение этого вопроса, т.е. надо было выявить генетико-биохимические механизмы, обеспечивающие возможность размножения патогенных бактерий в объектах окружающей среды при ее низкой и непрерывно изменяющейся температуре. Если такие механизмы имеются, то все становится на свое место, поскольку природе незачем было бы создавать специальные генетико-биохимические системы безо всякой на то необходимости.

Вопреки традиционному изучению ферментов патогенных бактерий при температуре 37—38 °С, нами проводились исследования ферментов при низкой температуре (4—6 °С) [Сомов Г.П., Варвашевич Т.Н., 1984]. Культуры бактерий выращивались при температуре 37 °С и 4—6 °С. Сравнительная оценка их ферментативной активности осуществлялась также при этих температурах. Исследования, проведенные с помощью колоночной хроматографии и электрофореза в полиакриламидном и крахмальном гелях, показали, что у ферментов псевдотуберкулезного микроба и некоторых других возбудителей сапронозов имеется несколько вариантов изоферментов, одни из которых функционируют при высоких, а другие при низких температурах. При этом их ферментативная активность при низкой температуре была более высокой. Следовательно, у изучаемых видов бактерий различные температуры индуцируют изоферменты, способные проявлять свою активность при разных температурах, в результате чего и поддерживается необходимый для жизни уровень обмена при изменении температуры окружающей их среды. Как выяснилось позднее, американские биохимики П.Хочачка и Д.Сомеро (1988) выявили подобные температурозависимые изоферменты у разных видов рыб и морских беспозвоночных животных, назвав их «холодовыми» и «тепловыми» изоферментами. Полученные факты еще раз свидетельствуют о большой общности генетико-биохимических механизмов в живой природе и позволяют утверждать, что обнаруженная закономерность есть только одно из проявлений адаптационной стратегии эктотермных организмов к изменению температурных условий обитания.

При изучении психрофильности патогенных бактерий у нас сложилось предположение о разном характере метаболизма у бактерий при высокой и низкой температуре. Известно, что бактерии-сапрофиты обладают очень большой адаптивной изменчивостью, позволяющей им обитать в непрерывно изменяющихся условиях окружающей их среды. Большинство из них являются миксотрофами, т.е. способны переходить от гетеротрофного к автотрофному типу питания или использовать оба типа одновременно в зависимости от наличия в их окружении органических и

неорганических соединений. Перед нами встал вопрос, не могут ли и патогенные бактерии, относящиеся к факультативным паразитам (возбудители сапрозоонозов), также быть миксотрофами? Можно предположить, что псевдотуберкулезный микроб при обитании в почве в условиях дефицита углерода способен поглощать углекислый газ из газовой смеси почвенных камер, содержащих в десятки раз большее его количество, чем атмосфера воздуха [Звягинцев Д.Г., 1987].

Веским подтверждением неприхотливости псевдотуберкулезного микроба к питанию является его способность активно размножаться в речной и водопроводной воде. Высказываются предположения, что размножение микроба в воде, кроме возможности ассимиляции газов воздуха, может обеспечиваться за счет автолиза погибших клеток и использования для его питания выделившихся из них органических и неорганических соединений (при выщелачивании солей из стеклянной посуды, применяемой в опытах; при использовании для приготовления синтетических сред солей, загрязненных посторонними веществами, содержащими азот и углерод; при предварительном накоплении в клетках резервных питательных веществ — β -оксимасляной кислоты, полисахаридов, полифосфатов, которые могут длительно поглощаться клетками при плохих трофических условиях, как это отмечается у бактерий сапрофитов с олиготрофным типом питания). Установлено, что размножение псевдотуберкулезного микроба в воде и синтетических минеральных средах, не содержащих соединений углерода и азота, идет за счет поглощения последних из воздуха и ассимиляции органических и неорганических соединений, выделившихся в среду при гибели и автолизе бактериальных клеток. В одном из экспериментов по изучению размножения *Y. pseudotuberculosis* во взвешях убитых бактерий псевдотуберкулеза он размножался значительно активнее при концентрации мертвых клеток в 10^9 , чем при 10^3 в 1 мл [Бузолева Л.С. и др., 1997].

Влияние выщелачивания стеклянной посуды и загрязненности применяемых солей на размножение псевдотуберкулезного микроба было исключено.

Псевдотуберкулезный микроб может размножаться на синтетических минеральных средах, не содержащих углерода и азота. Л.М.Классовский и соавт. (1965) на основании исследований по изучению питания псевдотуберкулезного микроба предположили, что этот микроорганизм при нахождении в окружающей среде главную часть своих потребностей в азоте и углероде покрывает за счет содержащихся в атмосфере молекулярного азота и углекислого газа. Авторы предполагали, что псевдотуберкулезный микроб обладает олигонитрофильными и олигокарбофильными свойствами, и это сближает его с почвенными микроорганизмами. В комплексной работе, проведенной с сотрудниками Института микробиологии РАН Д.И.Никитиным и О.И.Слабовой, было

подтверждено, что углекислый газ поглощается растущей культурой псевдотуберкулезного микроба [Сомов Г.П. и др., 1994]. В дальнейших исследованиях при помощи радиоизотопного метода было показано, что меченый углерод (^{14}C) двуокиси углерода встраивается во все основные биополимеры бактериальной клетки (белки, углеводы, липиды, ДНК и РНК) [Дзадзиева М.Ф. и др., 1994]. Следует отметить, что поглощение газов происходит при низкой температуре более интенсивно. Характер использования бактериями газовых субстратов при низкой температуре, вероятно, является отражением их способности обитать в относительно «голодных» условиях почвы и воды при характерной для них низкой температуре. Все это позволяет высказать мнение, что псевдотуберкулезный микроб может быть отнесен к факультативным автотрофам, олиготрофам и водородным бактериям. Он также является миксотрофом, поскольку способен переходить от хемоорганогетеротрофного типа питания при нахождении в теплокровном организме к хемолитоавтотрофному — при обитании в окружающей среде. Эти свойства и обеспечивают ему высокую экологическую пластичность, его двойственную (сапрофитную и паразитическую) природу [Сомов Г.П., 1979, 1997; Сомов Г.П., Литвин В.Ю., 1988; Литвин В.Ю. и др., 1998].

Поскольку и некоторые другие возбудители сапрозоонозов (кишечные иерсинии, листерии, эризипелотрикс и др.) способны размножаться при низкой температуре, полученные материалы позволили нам обосновать теоретическое представление о психрофильности патогенных бактерий и ее эколого-эпидемиологическом и патогенетическом значении. Первое заключается в признании того, что возбудители некоторых сапрозоонозов, в частности псевдотуберкулезный микроб, способны длительно размножаться в окружающей среде с ее относительно низкой и непрерывно меняющейся температурой, в результате чего они могут накапливаться в ее объектах и сохранять, а при благоприятных условиях и повышать свою вирулентность, что и определяет возможность формирования эпидемически значимых популяций, инициирующих возникновение эпидемического процесса. Второе значение состоит в том, что у патогенных бактерий при низкой температуре формируется флагеллярный аппарат, появляются активная подвижность и хемотаксис, повышаются адгезивные и инвазивные свойства, возрастает антифагоцитарная активность и повышается токсигенность. Все это определяет инициацию механизмов патогенеза и возможность развития инфекционного процесса у людей и животных.

Представленные материалы свидетельствуют об огромных адаптационных способностях псевдотуберкулезного микроба, относящегося к факультативным паразитам, способного существовать в таких столь различных экологических условиях, как окружающая среда и внутренняя среда теплокровного организма. Чрезвычайно широкая изменчивость биологических свойств

псевдотуберкулезного микроба служит адаптационным фенотипическим проявлением заложенных в геноме программ, значительно превышающих современные представления о его возможностях.

В связи со способностью размножаться при различных температурах и в различных местах обитания иерсинии выработали два механизма, контролирующих экспрессию генов, кодирующих факторы патогенности. Один механизм реагирует на изменение температуры окружающей среды, другой на концентрацию Ca^{2+} [Гинцбург А.Л., Романова Ю.М., 1998].

Вирулентные штаммы иерсиний содержат гомологичную плазмиду с мол. м. от 42 до 50 md, которая кодирует синтез большого количества белков, сообщающих иерсиниям вирулентные свойства и называемых Yops-белками. Синтез Yops-белков *in vitro* координированно регулируется температурой и концентрацией Ca^{2+} в культуральной среде. Максимальная экспрессия и секреция достигаются при температуре 37 °C в среде, лишенной Ca^{2+} , т.е. в условиях, аналогичных внутриклеточной среде обитания бактерий. Добавление в среду Ca^{2+} при 37 °C репрессирует транскрипцию Yop-генов благодаря репрессору LcrH, кодируемому геном lcrH. Мутации в гене lcrH депрессируют экспрессию Yop в присутствии Ca^{2+} . Предполагается, что белок YopN воспринимает изменения концентрации Ca^{2+} в среде и переводит воспринятый сигнал внутрь клетки [De Lorenzo V.L. et al., 1987; Cornilis Y.R. et al., 1991].

Белок VirF (LcrF), принадлежащий к семейству AraC транскрипционных регуляторов, активизирует транскрипцию Yop-генов в ответ на изменение температуры от 26 до 37 °C [Lambert de Rouvriot C. et al., 1992].

Таким образом, по данным А.Л.Гинцбурга и Ю.М.Романовой (1998), две регуляторные системы контролируют экспрессию Yop-генов: одна осуществляет позитивный контроль в ответ на изменения температуры, а другая — негативный в ответ на изменение концентрации Ca^{2+} .

Взаимодействие или координация этих двух регуляторных механизмов позволяет иерсиниям очень рационально расходовать свои энергетические ресурсы в ходе инфекционного процесса. Попадая внутрь фагоцитирующей клетки периферической крови в структуру фагосомы, содержащую сыворотку крови, богатую Ca^{2+} , иерсинии активно размножаются. По мере понижения концентрации Ca^{2+} прекращается размножение микроба, и его трансляционный аппарат переключается на наработку факторов патогенности.

Сущность проблемы экологии и эпидемиологии сапронозов и сапрозоонозов сводится к решению вопросов: где, когда и при каких условиях у находящихся в окружающей среде популяций патогенных бактерий формируется высокая вирулентность, определяющая возможность возникновения эпидемического про-

цесса и, следовательно, заболеваемости в человеческом обществе. Проведенные экологические исследования только наметили пути к решению этих кардинальных вопросов. Решение их в полном объеме позволит коренным образом улучшить систему профилактики некоторых инфекционных болезней, относящихся к сапронозам и сапрозоонозам. Опыт борьбы с псевдотуберкулезом, основанный на выдвинутых теоретических представлениях, полностью оправдал себя и внедрен в практику здравоохранения.

Плазмиды псевдотуберкулезного микроба

В 1983 г. Ф.Н.Шубин показал, что штаммы *Y. pseudotuberculosis* 1-го и 3-го серовариантов способны при температуре 37 °С формировать на питательном агаре два типа различных по морфологии колоний. Изучение морфологических различий колоний автор проводил под микроскопом при 40-кратном увеличении, в проходящем свете. Было установлено, что штаммы псевдотуберкулезного микроба формировали на питательном агаре мелкие, выпуклые, непрозрачные, зернистые колонии с ровным или бахромчатым узким прозрачным краем. В популяции каждого штамма наряду с описанными типичными колониями выявлялись более крупные, прозрачные гомогенные колонии с ровным краем, легкоотличимые от предыдущих. Учитывая, что колонии первого типа (темные под микроскопом) автор обозначил как T^+ , а второго типа — как T^- (рис. 8), обращает на себя внимание тот факт, что четкие различия между T^+ - и T^- -колониями выявляются лишь при условии культивирования микроорганизма при 37 °С. Снижение температуры культивирования до 32 °С значительно уменьшает степень непрозрачности и зернистости T^+ -колоний, а при температуре 22 °С T^+ -колонии не отличаются от T^- -колоний. При культивировании T^+ - и T^- -клонов на агаре при температуре 14 °С формируются неотличимые по виду колонии, однако способность формировать T^+ - и T^- -колонии сохраняется и проявляется вновь в условиях культивирования при температуре 37 °С. Следовательно, T^+ -клон сохраняет способность отщеплять незначительное количество T^- -клеток. Эти данные, по мнению автора, свидетельствуют о том, что при развитии колоний из T^+ -клеток в первых генерациях образуются только T^+ -клетки. T^- -клетки появляются в колониях в более поздних генерациях, и потому их количество всегда меньше, чем T^+ -клеток. В то же время в исходной культуре T^+ -клона всегда содержится небольшое количество T^- -клеток. Изучение морфологии, подвижности, биохимической активности, чувствительности к антибиотикам не выявило различий T^+ - и T^- -клонов. В то же время T^+ - и T^- -клоны различались размерами колоний на питательном агаре и среде Серова. Так, диаметр колоний T^+ (штамм 2371) был равен $0,465 \pm 0,065$ мм, а колоний T^- того же штамма — $0,8 \pm 0,12$ мм.

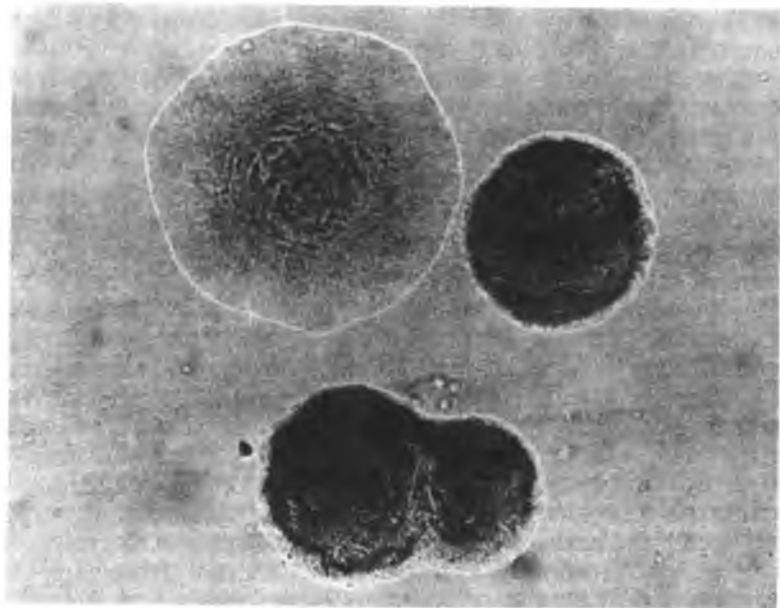


Рис. 8. T^+ - и T^- -варианты колоний бактерий псевдотуберкулеза.
1 — T^+ -колонии; 2 — T^- -колонии.

Клон T^+ на среде Серова при культивировании его в течение 1 сут при 37°C и 2 сут при комнатной температуре формировал типичные круглые или многогранные матовые, с выпуклым центром суховатые колонии диаметром 1—2 мм. Микробные клетки T^- -клона на этой среде формировали плоские блестящие влажные, часто неправильной формы колонии диаметром до 4—5 мм. Автор подчеркивает, что этот феномен не имеет отношения к R-диссоциации культур. Выявленные морфологические различия колоний зависят от различного характера упаковки микробных клеток в колонии. Это было доказано при изучении поверхности T^+ - и T^- -колоний с помощью электронного микроскопа. В центральной части T^+ -колонии при увеличении 30 000 выявилась упорядоченная плотная упаковка клеток, расположенных более или менее параллельными рядами. При исследовании характера роста бактериальных клеток по краю колонии были видны клетки, плотно прижатые друг к другу, которые после деления оказывались соединенными боковыми поверхностями. Между отдельными клетками по боковой поверхности наблюдались анастомозы, не связанные с делением клеток. Бактерии T^- -клонов формировали колонии, состоящие из хаотично расположенных клеток. Данный признак

отчетливо выявлялся при исследовании характера роста клеток по краю колонии.

Эти исследования позволили Ф.Н.Шубину (1983) сделать заключение, что различия в формировании колоний объясняются наличием у T^+ -клеток способности склеиваться друг с другом после окончания процесса деления, что и обеспечивает плотную структуру колоний. T^- -клетки не имеют такой способности и образуют более крупные, но менее компактные колонии. Автор отмечает, что T^- -клоны были менее вирулентными, чем T^+ -клоны.

К этому времени появились сообщения о том, что вирулентные штаммы возбудителя псевдотуберкулеза сероварианта 3 несут плазмиду с мол. м. 45 md, названную плазмидой вирулентности [Gemski R. et al., 1980]. Клоны, утратившие эту плазмиду, теряют способность продуцировать V—W-антигены, вызывать кератоконъюнктивит у морских свинок и признак зависимости от Ca^{2+} на магниево-оксалатной среде при 37 °C. Известно, что плазмиды как носители внехромосомной генетической информации детерминируют у бактерий ряд признаков, в том числе устойчивость к антибиотикам, синтез различных антигенов, токсинов и т.д. С наличием плазмиды вирулентности у иерсиний связывают появление в бактериальной клетке специфических белков внешней мембраны с мол. м. 160—250 md [Bölin I. et al., 1982], устойчивость к бактерицидному действию сыворотки, инвазивные и цитотоксические свойства бактериальных клеток [Тимченко Н.Ф., 1989]. В эти же годы R.M.Zsigray и соавт. (1985) показали, что эта плазида может интегрировать в хромосому и вновь переходить в автономное состояние.

С присутствием в штаммах иерсиний плазмиды вирулентности W.T.Charnetsky и W.W.Shuford (1985) связывают способность бактерий ингибировать их фагоцитоз макрофагами и размножаться в этих клетках.

Г.П.Шведун и соавт. (1984) также выявили в штаммах псевдотуберкулезного микроба плазмиду с мол. м. 45 md. Последняя была обнаружена в отобранных на среде Хигучи—Смита Ca^{2+} -зависимых вариантах. Авторам удалось установить четкую корреляцию наличия плазмидной ДНК указанной молекулярной массы с признаком зависимости культуры от содержания Ca^{2+} при температуре 37 °C и вирулентностью штаммов.

С новых позиций подошла к изучению роли плазмиды вирулентности Н.Ф.Тимченко (1989). Она показала, что существенное влияние на характер популяционных изменений бактерий псевдотуберкулеза оказывает температура их культивирования. По мере роста бактерий при температуре 37 °C на МПА в культуре увеличивается доля Ca^{2+} -независимых клеток, которые после 15—20 пассажей составляют более 90 % популяции. При температуре 6—8 °C соотношение Ca^{2+} -зависимых и Ca^{2+} -независимых клеток не изменяется. Установлено, что кератоконъюнктивит

вит у морских свинок вызывают только Ca^{2+} -зависимые бактерии. В результате этих исследований было показано, что при температуре 37 °C происходят элиминация плазмиды вирулентности из бактерий и утрата ими способности вызывать кератоконъюнктивит у морских свинок и кроликов.

О резком снижении вирулентности штаммов иерсиний при потере ими плазмиды с мол. м. 45 md свидетельствуют также данные М. Mazigh и соавт. (1984). В то же время В.М. Бондаренко и Ю.Е. Полоцкий (1986) обращают внимание на тот факт, что у бактерий псевдотуберкулеза, утративших плазмиду с мол. м. 45 md, все же выявляется остаточная вирулентность. Псевдотуберкулезный микроб, утративший детерминанты вирулентности, контролируемые указанной плазмидой, способен к размножению в макрофагах. Эти же авторы полагают, что биологический смысл кальций-температурозависимого синтеза V—W-антигенов и белков наружной мембраны заключается в том, что размножающиеся в крови в присутствии достаточного количества Ca^{2+} при температуре 37 °C иерсинии более активно поглощаются фагоцитирующими клетками, поскольку делящиеся клетки обеднены V—W-антигенами и, по-видимому, другими белковыми антигенами наружной мембраны, синтез которых репрессируется в присутствии Ca^{2+} при температуре 37 °C. Это способствует диссеминации бактерий во внутренние органы с помощью фагоцитов. Однако, попав в макрофаги, бактерии на время прекращают деление из-за дефицита в их внутриклеточной среде Ca^{2+} и избытка Mg^{2+} . Поэтому в это время бактерии начинают синтезировать V—W-антигены, позволяющие им противостоять переваривающей активности ферментов фагоцитов.

Установлено, что все T^+ -клоны, описанные Ф.Н. Шубиным (1983), независимо от сероварианта, территории и объекта выделения штаммов, Ca^{2+} -зависимы и содержат плазмиду с мол. м. 45 md. T^- -клоны Ca^{2+} -независимы, не содержат эту плазмиду, и их вирулентность на 3 и более логарифмов ниже по сравнению с таковой T^+ -клонов. Четкая корреляция морфологии колоний с Ca^{2+} -зависимостью, наличием или отсутствием данной плазмиды позволяет быстро и эффективно оценивать штаммы псевдотуберкулезного микроба и получать нужные для различных исследований клоны.

Изучение плазмидного спектра штаммов иерсиний псевдотуберкулеза показало его большое разнообразие. Несмотря на то что плазмиды являются не обязательными компонентами бактерий и могут утрачиваться как спонтанно, так и под влиянием некоторых ДНК-тропных веществ, они довольно стойко сохраняются в микробных клетках, и это позволяет использовать их в качестве маркеров при эпидемиологическом анализе заболеваемости псевдотуберкулезом.

Особый интерес представляет работа Ф.Н. Шубина и соавт. (1984), которые изучали плазмидный спектр 111 штаммов псев-

дотуберкулезного микроба, в том числе выделенных в населенных пунктах Чукотского автономного округа (66 штаммов), от больных людей и объектов окружающей среды во Владивостоке (18 штаммов), Ленинграде (4 штамма), Кемерове (11 штаммов) и 9 штаммов — из Института им. Л.Пастера (Париж). Выявление плазмид авторы проводили в лизатах бактерий с помощью электрофореза в агарозном геле [Kado C.I., Ziu S.T., 1981]. Молекулярную массу плазмид определяли по подвижности последних в геле в сравнении с контрольными плазмидами — PP 1 (38), P 222 (62), Tlac⁺ (78), Coli E1 (42), pBP 322 (26).

В исследованиях, проведенных этими авторами, плазмиды были выявлены почти во всех свежевыделенных и музейных штаммах. Всего найдено 7 типов плазмид с мол. м. 82, 65, 45, 35, 3,5, 2,5 и 2 md. Спектр плазмид зависел от сероварианта возбудителя. Все культуры, относящиеся к серовариантам 3, 4 и 5, содержали по 1 плазмиде с мол. м. 45 md. Штаммы бактерий сероварианта 1 отличались весьма переменным набором плазмид. В 19 штаммах указанного сероварианта обнаружено по одной плазмиде с мол. м. 45 md. В 47 штаммах этого сероварианта обнаружено по 2 плазмиды, причем у 4 из них — с мол. м. 85 и 45 md, а у 1 — с 65 и 45 md. В 4 штаммах имелось по 3 плазмиды, в 1 из них мол. м. плазмид составляла 82, 45, 35, а у 3 — 82, 45 и 3,5 md. В 1 штамме выявлено 5 плазмид с мол. м. 82, 45, 35, 2,5 и 2 md. Изучение выявленных плазмид показало, что одна из них с мол. м. 45 md является известной плазмидой вирулентности. Она детерминирует Са²⁺-зависимость штаммов. Утрата этой плазмиды сопровождается стойким снижением вирулентности субклонов для белых мышей, изменением формы колоний, исчезновением признака аутоагглютинации. Это позволило Ф.Н.Шубину и соавт. (1984) прийти к заключению, что данная плаزمида близка к описанной в литературе V—W-плазмиде. Особый интерес представляет плазмид с мол. м. 82 md, не обладающая температурозависимостью репликации и не элиминирующая в присутствии акридинового оранжевого. Она была обнаружена только у штаммов псевдотуберкулезного микроба, принадлежащих к сероварианту 1 — наиболее частому возбудителю заболевания. Эта плазмида выявлена авторами у всех штаммов *Y. pseudotuberculosis* сероварианта 1, выделенных от больных людей во время вспышек псевдотуберкулеза во Владивостоке, Ленинграде, Кемерове, Новосибирске, Южно-Сахалинске и Анадыре.

Как показали исследования Ф.Н.Шубина (1993), способность псевдотуберкулезного микроба вызывать эпидемические вспышки инфекции среди населения связана, по-видимому, с наличием у этого микроорганизма плазмид с мол. м. 82 и 45 md, которые детерминируют особую вирулентность штаммов. Для вспышечного проявления инфекции необходимо совместное присутствие в популяции возбудителя обеих плазмид. Наличие в

Т а б л и ц а 6. Плазмидные варианты псевдотуберкулезного микроба

Плазмидо- вары	Состав плазмид в штаммах, их мол. м.	Тип коло- ний	Ca ²⁺ -зави- симость	Аутоагглю- тинабель- ность	Кератоконь- юнктиваль- ная проба
1	Нет	T	—	—	—
2	Любые, кроме 82 и 45	—	—	—	—
3	45	T ⁺	+	+	+
4	45 и др., кроме 82	T ⁺	+	+	+
5	45, 82	T ⁺	+	+	+
6	45, 82 и др.	T ⁺	+	+	+
7	82	T ⁻	—	—	—
8	82 и др., кроме 45	T ⁻	—	—	—

популяции возбудителя 1 плазмиды с мол. м. 45 md, по мнению авторов, определяет возможность лишь спорадической заболеваемости псевдотуберкулезом, т.е. проявление манифестных форм инфекции лишь у наиболее восприимчивых к псевдотуберкулезу лиц. Постановка такого вопроса, несомненно, очень интересна, однако требует дальнейших исследований.

Изучая плазмидный спектр культур псевдотуберкулезного микроба, Ф.Н.Шубин (1993) разработал необходимую для практического использования схему маркирования штаммов возбудителя псевдотуберкулеза. Все выделенные автором штаммы по содержанию в них внехромосомных генетических элементов были представлены в виде 7 плазмидных вариантов — плазмидоваров (табл. 6).

Представляют интерес материалы о генетической родственности различных штаммов псевдотуберкулезного микроба. Как показали исследования Е.І.Воттоне (1981), штаммы бактерий псевдотуберкулеза серовариантов 1—6 родственны по ДНК на 80 %. Г.Я.Ценева и соавт. (1983) в опытах внутривидовой и межвидовой гибридизации ДНК-ДНК установили высокую степень гомологии отечественных штаммов псевдотуберкулезного микроба, выделенных в разных регионах бывшего СССР и вызывающих кератоконъюнктивит у морских свинок, с эталонными культурами коллекций E.Thal и H.Mollaret.

Факторы патогенности

Прежде чем перейти к изложению современных представлений о патогенезе псевдотуберкулеза, остановимся на факторах патогенности возбудителя, благодаря которым во взаимодействии его с организмом воспроизводится инфекционный процесс. Известно, что основными свойствами бактерий, способствующими инициации и развитию инфекционного процесса, являются инвазив-

ность, устойчивость к защитным силам организма, а также способность вызывать нарушение деятельности физиологически важных систем [Езепчук Ю.В., 1985].

В цепи событий, развивающихся после попадания бактерий в макроорганизм, подвижность микроорганизмов и связанный с ней хемотаксис являются факторами, облегчающими осуществление одного из важнейших этапов инфекции — колонизации эпителия слизистых оболочек организма [Петровская В.Г., Бондаренко В.М., 1994]. Благодаря активной подвижности частота контакта бактерий с поверхностью слизистой оболочки возрастает, в то время как неподвижные особи могут соприкасаться с ней лишь механически.

Подвижные бактерии псевдотуберкулеза в отличие от неподвижных проявляют выраженный хемотаксис к тканям человека, кролика и мыши (ткани терминального отдела подвздошной кишки, аппендикса, мезентериальных лимфатических узлов; кровь людей, оперированных по поводу различных соматических заболеваний) [Венедиктов В.С. и др., 1988].

Поскольку псевдотуберкулезный микроб способен проникать из объектов окружающей среды в теплокровный организм, его внеорганизменная популяция должна обладать адгезивными и инвазивными свойствами. Реализация инвазивности бактериальной популяции играет решающую роль при взаимодействии паразита и хозяина. Она определяет скорость и количество бактерий, способных проникнуть через слизистые оболочки во внутреннюю среду организма.

Адгезия является начальным этапом патогенеза инфекционных болезней. Молекулярная основа этого процесса еще полностью не раскрыта, и очевидно, что это сложное и многофакторное явление. Адгезия необходима патогену для его прикрепления и последующего проникновения в организм хозяина, а также для доставки молекул токсинов в высоких концентрациях к рецепторам последних на клеточных мембранах. Адгезия бактерий может быть опосредована специализированными органеллами, так называемыми филаментозными структурами, отходящими от поверхности бактериальной клетки, которые тоньше и многочисленнее жгутиков. Предложено несколько названий для таких структур — пили, фимбрии, филаменты, фибриллы [Далин М.В., Фиш Н.Г., 1986]. Эти структуры обнаружены и у псевдотуберкулезного микроба. С.О.Водопьянов и Б.Н.Мишанькин (1984) выделили и очистили пили *Y. pseudotuberculosis*. При электронно-микроскопическом исследовании последние представляют собой тонкие нитевидные образования длиной 300—500 нм и толщиной 10 нм. Очищенные пили были использованы для иммунизации кроликов. Полученные сыворотки, истощенные апилированными бактериальными клетками, давали только одну полосу преципитации в электрофорезе с клетками, обладающими пилиями. Авторы показали, что пили адгезии псевдотуберку-

лезного микроба представляют собой высокомолекулярные полимерные структуры, диссоциирующие на субъединицы с мол. м. 16 800 при электрофорезе в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия.

При исследовании коллекции штаммов бактерий псевдотуберкулеза серовариантов 1—6 способность к пилеобразованию установлена у всех исследуемых штаммов. При этом отмечена серологическая идентичность пилей у представителей всех серовариантов. К пилеобразованию на специальных средах были способны клетки всех штаммов, включая бесплазмидные.

В адгезии некоторых патогенных бактерий к клеткам принимают участие ЛПС, в частности полисахариды О-специфических цепей [Петровская В.Г., 1977]. Н.Ф.Тимченко и соавт. (1989) показали, что обработка клеток псевдотуберкулезного микроба 0,01 % лаурилсульфатом вызывала резкое снижение их адгезивной способности, что косвенно указывало на повреждение поверхностных структур клеток и вероятную роль ЛПС как фактора адгезии этого возбудителя.

Компоненты наружной мембраны (порин, ЛПБК, ЛПС) усиливают адгезию и инвазию бактерий. Предполагают, что под влиянием этих антигенов происходит изменение рецепторов эукариотической клетки, делающее ее более чувствительной к воздействию псевдотуберкулезного микроба. Влияние ЛПС на адгезию микроба было изучено Н.Ф.Тимченко и соавт. (1984, 1986) также путем заражения иерсиниями (в дозе $1 \cdot 10^7$ микробных клеток) клеточного монослоя, предварительно обработанного ЛПС. Введение в такие клеточные культуры бактерий псевдотуберкулеза обуславливало прилипание значительно меньшего количества особей к поверхности клетки по сравнению с клетками, не обработанными ЛПС. Адгезию возбудителя псевдотуберкулеза на поверхности клеток Нер-2 наблюдали также Ю.Е.Полоцкий и соавт. (1983).

По данным Н.Ф.Тимченко (1997), бактерии псевдотуберкулеза адгезируют к плазмолемме клеток HeLa, однако только 1—4 % микроорганизмов проникают внутрь (рис. 9). В 1-й час после инвазии в цитоплазму клеток каждая особь была заключена в фагосому. Через 3 ч были видны уже группы бактерий, окруженные общей мембраной. Эти более крупные фагосомы образовались в результате слияния отдельных фагосом, но при этом каждая бактериальная клетка оставалась окруженной своей трехслойной мембраной.

Мембранные структуры, по-видимому, образуются из плазмолеммы и мембранных органелл в результате их дезагрегации. Возникновение таких миелиновых структур связывают с перекисным окислением липидов (ПОЛ) мембран, возникающим при различных повреждениях. ПОЛ приводит к разрушению мембран клетки и освобождению фосфолипидов, которые образуют миелиновые структуры фагосом [Авцын А.П., Шахламов В.А., 1979].

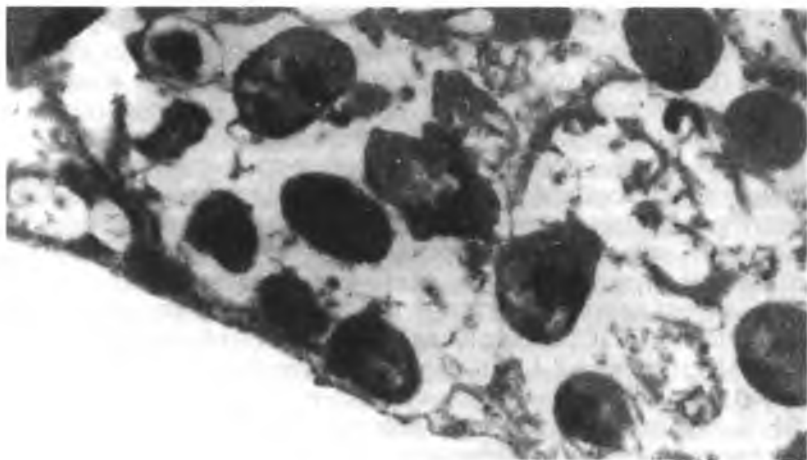


Рис. 9. Клетки HeLa, инфицированные бактериями псевдотуберкулеза.

Бактерии псевдотуберкулеза, несущие плазмиду вирулентности с мол. м. 45 md и утратившие ее, в равной мере адгезировали и инвазировали в клетки HeLa. Иерсинии медленно размножались в цитоплазме в течение 3 сут [Тимченко Н.Ф., 1997]. О хромосомной детерминированности инвазивности *Y. pseudotuberculosis* свидетельствуют данные, полученные R.R.Isberg и S.Falkow (1987).

Быстрое проникновение бактерий псевдотуберкулеза в кровяное русло В.Е.Красиков и Н.Ф.Тимченко (1986) наблюдали с помощью прижизненной микроскопии микроциркуляторного участка легкого белой крысы. Животным, находящимся под уретановым наркозом, вскрывали грудную клетку и на легкое накладывали специальный фиксатор [Красиков В.Е., Колесов В.В., 1978], через стекло которого с помощью отраженного УФ-света просматривали микроучасток легкого. При вскрытии грудной клетки животных переводили на искусственное дыхание, затем им впрыскивали в трахею взвесь бактерий псевдотуберкулеза, меченных акридиновым оранжевым. Через 7—10 мин бактерии, выращенные при температуре 6—8 °С, с большой скоростью проникали из альвеол в просвет легочных капилляров и фиксировались по несколько особей на лейкоцитах. Наблюдаемая картина представляла собой захватывающее зрелище: на темном фоне были видны группы светящихся бактерий, которые с большой скоростью проникали из альвеол в капилляры, напоминая картину полета трассирующих пуль ночью. Максимальное количество лейкоцитов с прикрепившимися к ним бактериями было выявлено в первые 5—10 мин. Затем количество лейкоцитов с бактериями резко уменьшалось, и через 25—30 мин бактерий в просвете

легочных капилляров не обнаруживалось. Очевидно, бактерии фиксировались клетками иммунофагоцитарной системы крови и органов.

Быстрый клиренс крови происходил и после внутривенного введения иерсиний крысам [Тимченко Н.Ф., 1997].

Итак, можно сделать вывод, что *Y. pseudotuberculosis* обладают высоким потенциалом клеточной и тканевой инвазивности, быстро проникают через эпителиальный барьер макроорганизма в кровь и органы. Скорость реализации инвазивности популяций возбудителя, по-видимому, играет решающую роль при взаимодействии паразита и хозяина, ибо определяет количество бактерий, способных проникнуть в определенное время во внутреннюю среду организма. Поэтому исход болезни во многом может зависеть от этой первой стадии инфекционного процесса.

Проникновение возбудителей инфекционных болезней во внутреннюю среду макроорганизма обеспечивается молекулярным взаимодействием ферментных систем микроорганизмов с соответствующими субстратами в тканях хозяина. Как известно, в слизистых оболочках макроорганизма находятся высокомолекулярные соединения, состоящие из гексозаминов и гексуроновых кислот. Такие мукопептиды, как гиалуроновая кислота, нейраминовая и хондротинсерная кислоты, входят в состав межтканевого и межклеточного вещества. Патогенные бактерии продуцируют ферменты, способные деполимеризировать эти соединения и тем самым обеспечивать свое проникновение через тканевые барьеры. Они называются у бактерий факторами проницаемости. Из них наиболее изучены гиалуронидаза и нейраминидаза.

Впервые о наличии нейраминидазы у псевдотуберкулезного микроба сообщил W.Daurell (1959). На большом количестве штаммов псевдотуберкулезного микроба этот вопрос был изучен Т.Н.Варвашевич и соавт. (1983), которые показали, что возбудитель псевдотуберкулеза продуцирует гиалуронидазу и нейраминидазу, причем эта способность не зависит от сероварианта возбудителя и источника его выделения. Наиболее высокой гиалуронидазной и нейраминидазной активностью, превышающей в 30—40 раз активность этих ферментов в его бесклеточных экстрактах, обладала высокомолекулярная фракция капсулы микроба. Авторы считают, что гиалуронидаза и нейраминидаза накапливаются в капсульном веществе бактерий.

Третью группу факторов патогенности бактерий псевдотуберкулеза представляет спектр токсичных субстанций, секретируемых бактериальной клеткой или проявляющих свое действие после ее разрушения. Факторы патогенности с токсической функцией ответственны за формирование специфического патологического синдрома. Токсический эффект бактериальных токсинов является следствием их воздействия на жизненно важные системы, находящиеся внутри клетки. Рассматривают два основ-

ных механизма транслокации белковых токсинов в эукариотическую клетку: 1) путь эндоцитоза, предполагающий включение токсичных молекул в мембраносвязанные везикулы и 2) путь транспорта через каналы, образующиеся в липидном бислое мембраны.

Ю.В.Езепчук (1985) считает, что в основе процесса транслокации токсичного белка в поражаемую клетку лежит эндоцитоз, который индуцируется сигналом, поступающим в клетку после связывания токсичной молекулы с мембранным рецептором.

Изучение токсинов возбудителя псевдотуберкулеза началось в 20-х годах XX столетия В.А.Миллером и В.З.Гладким (1927), J.Dessy (1925), J.Ramon (1928), A.S.Lazarus и M.Nosawa (1948), J.Girard (1950), M.Shen и E.Thal (1955). В период с 1925 по 1969 г. в мире проводились немногочисленные исследования по обнаружению термолабильного токсина *Y.pseudotuberculosis* и изучению его свойств. Токсинсодержащие препараты, использованные в этих экспериментах, не были гомогенными веществами, а представляли собой сложные смеси органических веществ. Их токсический эффект складывался из действия многих компонентов микробной клетки.

Первую попытку выделения и частичной обработки термолабильного токсина из бактерий псевдотуберкулеза сероварианта 3 предприняли в 1969 г. J.A.Brown и соавт. Фракция, элюированная 0,5 М раствором хлорида натрия, после ее внутрибрюшинного введения белым мышам в дозе 5 мг/кг вызывала гибель животных.

Во второй половине 60-х годов к выделению экзотоксина бактерий псевдотуберкулеза проявили интерес отечественные исследователи. По данным Л.П.Мироновой (1976), токсигенные культуры встречаются в 4—4,5 % случаев и относятся к серовариантам 1, 3 и 4.

В работах М.Ф.Дзадзиевой (1980), В.Е.Сидоровой и соавт. (1987) указывалось, что псевдотуберкулезный микроб продуцирует два близких по токсическому действию вещества (экстрацеллюлярная и капсульная субстанции), для выращивания которых температура 8—12 °С является оптимальной. Эти исследователи работали также со сложными по составу, малоочищенными антигенными субстанциями.

Группой исследователей Саратовского НИПЧИ «Микроб» была показана возможность получения молекулярно-гомогенного экзотоксина *Y. pseudotuberculosis* [Пашин А.Ю. и др., 1984] и сыворотки к нему [Пашин А.Ю., 1986]. Эта сыворотка обладала токсиннейтрализующей активностью [Пономарев Н.Г., Пашин А.Ю., 1986]. С помощью реакции нейтрализации антител авторы установили, что бактерии псевдотуберкулеза, не продуцирующие этот токсин *in vitro*, приобретают эту способность при нахождении в организме чувствительных к инфицированию животных, что косвенно указывает на роль токсина в патогенезе инфекции.

В 1981 г. Н.Ф.Тимченко и соавт. сообщили о получении и изучении свойств нового термостабильного токсина *Y. pseudotuberculosis* (ТсТ). Этот токсин при интрагастральном введении вызывает накопление экссудата в просвете лигированного сегмента тонкой кишки кролика и нарушает проницаемость сосудов легких у мышей. Н.Ф.Тимченко (1997) установила, что бактерии псевдотуберкулеза, выращенные при биологически низких температурах, продуцируют несколько токсинов — секретируемых и связанных с бактериальной клеткой (термолабильный и термостабильный энтеротоксины, летальный токсин, цитотоксин; факторы, нарушающие проницаемость сосудов). Было установлено, что летальный токсин (ЛТ) продуцируют как Ca^{2+} -зависимые, так и Ca^{2+} -независимые *Y.pseudotuberculosis*. Это позволило автору предположить хромосомную детерминированность синтеза токсина. W.Кнапп и A.Weber (1982) предполагали, что способность к токсинообразованию опосредована внехромосомными генетическими элементами — трансмиссивными (конъюгативными) плазмидами.

Важнейшим патогенным свойством возбудителя псевдотуберкулеза является его способность продуцировать термостабильный энтеротоксин. Н.Ф.Тимченко и соавт. (1983), Ю.Е.Полоцкий и соавт. (1983) обнаруживали его путем интрагастрального или анального введения нативных и гретых супернатантов 48-часовых бульонных культур 4-дневным мышам-сосункам. Н.Ф.Тимченко и соавт. выращивали микроорганизмы при биологически низкой (12°C) и высокой (37°C) температуре. Через 4 ч они определяли соотношение массы тонкой кишки и массы тела. По данным Ю.Е.Полоцкого и соавт., большинство штаммов (72,7 %) возбудителя псевдотуберкулеза продуцировали оба вида энтеротоксинов (СТ и ЛТ), 15,9 % — только СТ, и отдельные штаммы не обладали энтеротоксичностью. Энтеротоксичность штаммов возбудителя псевдотуберкулеза быстро утрачивалась при хранении штаммов в лаборатории.

Н.Ф.Тимченко и соавт. (1983) показали, что 23 % штаммов псевдотуберкулезного микроба, выделенных от больных людей и культивированных при низкой температуре, в первые 4—6 ч вызывают секрецию экссудата в просвет лигированных участков тонкой кишки кроликов. Через 16—18 ч в лигированных сегментах кишки наблюдалось скопление серозно-геморрагического экссудата и в стенке кишки были видны участки мелкоточечных и сливных геморрагий. Авторы отмечали, что микроб продуцирует термостабильный токсический фактор, который после инъекции в кожу кролика уже через 1—3 ч вызывает нарушение проницаемости капилляров кожи, что хорошо видно после внутривенного введения красителя Эванса, который имбибирует кожу, оставляя синие пятна диаметром 9—20 мм. Авторы считают, что это ранний фактор проницаемости (Pf-ранний). При введении белым мышам живых бактерий исследователи обнаружили позд-

ний фактор проницаемости (Pf-поздний). Через 16—18 ч после интратрахеального инфицирования животных им вводили в кровь синий Эванса. Через 1 ч наблюдали имбибицию ткани легкого красителем, она становилась синей при естественно розовой в контроле (рис. 10). Pf-ранний фактор является белком с мол. м. 47 кД. Его молекула фрагментируется на 2 компонента с мол. м. 50 и 42 кД после денатурации препарата в присутствии додецилсульфата натрия (ДСН), восстанавливающих агентов и при кипячении. После прогревания при температуре 100 °С в течение 5 мин активность токсина снижается.

Разработанная Н.Ф.Тимченко и соавт. оригинальная схема выделения и очистки ТсТ [Симчук Л.В. и др., 1989] включает в себя три основных этапа — осаждение сульфатом аммония, ионообменную хроматографию на ДЭАЭ-целлюлозе и ионообменную хроматографию на ДЭАЭ-целлюлозе линейным градиентом хлорида натрия. С помощью диск-электрофореза в системе ПААГ — ДСН Н.Ф.Тимченко и соавт. (1989) показано, что ТсТ является индивидуальным белком с мол. м. 45 кД и спектром поглощения в ультрафиолете, характерным для белков. Он устойчив к действию температуры (кипячение в течение 5 мин) и 0,1—1 % анионного детергента ДСН, стабилен в диапазоне pH 6,0—8,0. Токсин инактивируется после обработки трипсином, папаином. Определена аминокислотная последовательность N-концевого фрагмента токсина: H₂N-Ала-Глу-Вал-Асп-Сер-Сер-Глу-Фен-Про [Тимченко Н.Ф., 1997].

Поскольку токсин продуцирует штаммы бактерий псевдотуберкулеза серовариантов 1—4 (именно с этими серовариантами *Y. pseudotuberculosis* работали все авторы), он является видоспецифическим белком. В сыворотке крови людей и животных, заболевание которых вызвано сероварами 1 и 3, обнаружены антитела к термостабильному ЛТ. Механизм действия ЛТ до настоящего времени неизвестен. Первые исследования в этом направлении с использованием искусственной бислойной липидной мембраны показали, что ЛТ оказывает эффективное мембранолитическое воздействие и формирует поры в мембране с наиболее вероятной проводимостью, равной 360 pS при мембранном потенциале 20 мВ [Недашковская Е.П. и др., 1994].

На примере иммунного ответа к тимусзависимому антигену — эритроцитам барана — определено влияние ЛТ на гуморальные факторы иммунитета [Тимченко Н.Ф. и др., 1997]. Иммунный ответ мышей линии (СВА × С57BL)F₁ оценивали по числу антителопродуцирующих клеток, формирующихся в селезенке, а также по титрам гемагглютининов в сыворотке крови. Установлено, что термостабильный токсин обладает иммунодепрессивной активностью.

Фактором патогенности с токсической функцией является и ЛПС — один из компонентов клеточной стенки псевдотуберкулезного микроба. Токсичность, характерная для эндотоксинов,



Рис. 10. Нарушение проницаемости сосудов легкого под влиянием токсинов бактерий псевдотуберкулеза. Имбибирование ткани легкого мыши синим Эванса.

1 — контроль; 2 — опыт.

связана, по-видимому, с его липидной областью. ЛПС возбудителя псевдотуберкулеза токсичен для белых мышей, морских свинок и кроликов [Беседнова Н.Н., 1979]. До настоящего времени в основном изучались антигенные и иммуногенные свойства этого биополимера. Однако в некоторых работах есть сведения об ЛПС как о факторе патогенности бактерий псевдотуберкулеза.

Е.А.Шипачева и соавт. (1983) показали *in vitro*, что ЛПС бактерий псевдотуберкулеза в сублетальных дозах оказывает токсическое действие на макрофаги морской свинки. Изменения в клетках наблюдаются уже в первые часы контакта с ЛПС и достигают максимума к концу первых суток. Цитотоксическое действие проявляется в увеличении зернистости, вакуолизации цитоплазмы, пикнозе ядер, сморщивании и гибели клеток. ЛПС в больших дозах (100 мкг/мл) угнетает поглотительную и переваривающую функции клеток, оказывает цитотоксическое действие, обуславливает их дегенерацию и гибель. С помощью метода биомикроскопии микроциркуляторного русла легких белой

крысы было доказано, что ЛПС *Y. pseudotuberculosis* вызывает резкую патологию в сосудах микроциркуляторного русла. Изучение микроциркуляции дает представление о внутри- и внесосудистых изменениях. Под действием ЛПС происходят утолщение стенки капилляров, расширение просвета сосудов от 6—8 мкм (в норме) до 12—14 мкм, замедление кровотока вплоть до стаза, деформация клеточных элементов крови. Внесосудистые изменения характеризовались периваскулярным отеком и кровоизлияниями. Таким образом, можно с полным основанием считать, что ЛПС возбудителя псевдотуберкулеза является фактором патогенности этого микроорганизма.

Обобщив результаты своих исследований, посвященных факторам патогенности *Y. pseudotuberculosis*, Н.Ф.Тимченко (1997) делает вывод, что полиморфизм клинических проявлений псевдотуберкулеза, возникающий вследствие патологии желудочно-кишечного тракта, печени, суставов, сердечно-сосудистой, мочеполовой и нервной систем, в основном обусловлен действием комплекса токсинов возбудителя.

Патогенез. Прежние представления о патогенезе псевдотуберкулеза, сложившиеся после описания немецкими исследователями псевдотуберкулезного мезентериального аденита, несмотря на отдельные нюансы у разных авторов, сводились к следующему: заражение человека происходит алиментарным путем — через продукты питания, обсемененные псевдотуберкулезным микробом.

Возбудитель с пищевыми массами продвигается по кишечному тракту до подвздошной кишки, внедряется в ее слизистую оболочку и по лимфатическим путям проникает в мезентериальный лимфатический аппарат. С учетом возникновения патологических изменений в илеоцекальной области признавалось, что терминальный отрезок подвздошной кишки и региональный лимфатический аппарат являются основными входными воротами и первичным аффектом инфекции. По вопросу о диссеминации микроба в организме человека существовало мнение, что из пораженных лимфатических узлов он распространяется по лимфатическим путям и попадает в кровь, определяя генерализацию инфекции.

Подобные представления о патогенезе псевдотуберкулеза сложились на основании работ немецких ученых, считавших мезентериальный аденит основной патологией при псевдотуберкулезе, и более поздних клинических наблюдений и априорных суждений, не имеющих достаточно веских микробиологических и патоморфологических доказательств. Новое представление о патогенезе псевдотуберкулеза возникло в 80-е годы после комплексных исследований, проведенных микробиологами, патоморфологами и хирургами Владивостока.

Н.Ф.Тимченко (1989) и Ф.Ф.Антоненко (1989, 1990) в опытах перорального и внутрикишечного заражения кроликов показали,

что псевдотуберкулезный микроб уже в первые 10—15 мин обнаруживается в крови, слюнных железах, легких, печени, селезенке, сердце, почках, костном мозге, тканях стенки пищевода, желудка, толстой кишки и аппендикса. В последующие сроки исследования — на 1-е, 2-е, 3-и, 4-е и 7-е сутки — обсемененность органов кроликов возрастала вплоть до дня гибели животных или снижалась по мере их выздоровления. Указанные факты были получены при хирургических экспериментах.

Перед этими исследователями прежде всего встал вопрос: в течение какого времени бактерии псевдотуберкулеза сохраняются в содержимом различных отделов кишечника, через какие отделы слизистой оболочки и с какой скоростью бактерии проникают во внутреннюю среду макроорганизма?

Кроликов до проведения исследований проверяли на спонтанную зараженность псевдотуберкулезом при помощи бактериологического и серологического методов. Животных оперировали под тиопенталовым наркозом. В первой группе (9 операций у 9 кроликов) накладывали гастро- и энтеростомы на желудок, верхний отдел тонкой кишки и терминальный отдел подвздошной кишки. Через 2—3 дня, когда животные становились активными, их поили молоком, содержащим в 1 мл 10^4 живых бактерий псевдотуберкулеза. Затем через фистулы в течение 10 сут проводили отбор проб содержимого из различных отделов желудочно-кишечного тракта. Число бактерий псевдотуберкулеза в 1 г материала, полученного из фистул, определяли бактериологическим методом при посеве проб на среду Серова с последующим подсчетом выросших колоний.

Кроликов второй группы (4 особи) заражали нанесением иерсиний на слизистую оболочку полости рта. Чтобы избежать попадания бактерий в организм через легкие или пищевод при аспирации и глотании, кроликам перевязывали пищевод и трахею, накладывали эзофаго- и трахеостомы в области шеи. Кроликам третьей группы (4 особи) иерсинии вводили в лигированные сегменты тонкой кишки при лапаротомии. В четвертой группе (6 кроликов) заражение проводили без операции: животных поили молоком, содержащим бактерии псевдотуберкулеза, затем в разные сроки (от 10 мин до 10 сут) у них брали пробы крови, после чего усыпляли, вскрывали, отделяли кусочки органов, собирали образцы мочи и желчи. Содержимое разных отделов кишечника и пробы крови и органов исследовали бактериологически.

При пероральном заражении кроликов возбудитель появлялся в крови через 10—15 мин. В этот же срок бактерии выделялись из ткани пищевода, тонкой и толстой кишки, печени, селезенки и бронхиальных и мезентериальных лимфатических узлов. Иерсинии, введенные в полость рта, изолированную от пищевода оперативным путем, обнаруживались в крови и тканях органов в те же сроки. Иерсинии, введенные в лигированные сегменты тон-

кой кишки, также в течение 10—15 мин пенетрировали через эпителий, ткани слизистой оболочки и проникали в кровеносное русло. Следует подчеркнуть, что уже через 25—30 мин после заражения бактерии редко и в малом количестве определялись в крови, а через 1 ч их в крови обнаружить не удавалось. Видимо, освобождение крови от иерсиний происходит быстро при помощи фагоцитарной системы организма и благодаря бактерицидным свойствам крови. Эти факты подтверждают редкость выделения бактерий псевдотуберкулеза из крови больных людей, что хорошо известно бактериологам и клиницистам.

Полученные в эксперименте на кроликах результаты, свидетельствующие о быстром проникновении возбудителя псевдотуберкулеза из желудочно-кишечного тракта в кровь и внутренние органы животных, были подтверждены при изучении развития инфекционного процесса у белых мышей после их перорального заражения. При этом так же, как и у кроликов, в первые 10—20 мин после скармливания молока с культурой псевдотуберкулезного микроба, выращенной при температуре 6—8 °С, бактерии были выделены у 100 % животных из ткани печени и селезенки. При заражении мышей культурой микроба, выращенной при 37 °С, бактерии были выявлены только у 20 % мышей. Отмечена значительная разница между этими двумя группами мышей и по среднему количеству иерсиний в селезенке и печени. Из селезенки животных, которых заражали бактериями, культивируемыми при низкой температуре, через 10 мин было выделено в среднем около 100 бактерий, тогда как после заражения культурой, выращенной при 37 °С, выявлялись только единичные особи. Эти опыты подтверждают патогенетическое значение психрофильности псевдотуберкулезных микроорганизмов. Последние при низкой температуре приобретают свойства, позволяющие им быстро колонизировать слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и проникать в кровь и внутренние органы.

После проведения исследований встал естественный вопрос: единственным ли путем через слизистые оболочки пищеварительного тракта могут проникать бактерии псевдотуберкулеза во внутреннюю среду теплокровного организма? Для его решения была изучена способность проникновения бактерий в кровяное русло через слизистые оболочки конъюнктивы, мочевого пузыря и альвеолярный эпителий легких. Оказалось, что уже через 10—15 мин после начала опытов бактерии псевдотуберкулеза обнаруживаются в печени и селезенке. На поверхности этих органов через 5—7 дней у погибших или умерщвленных мышей были видны серовато-белые некротические узелки (псевдотуберкулезные гранулемы). В сыворотке крови кроликов наблюдалось нарастание титров антител к псевдотуберкулезному микробу от 0 до 1 : 40—1 : 800. Быстрое проникновение бактерий псевдотуберкулеза из альвеол в капилляры было описано в материалах о фак-

торах патогенности псевдотуберкулезного микроба. Во всех исследованиях бактерии псевдотуберкулеза, выращенные при низкой температуре, проникали в кровь быстрее и в большем количестве, чем культивируемые при температуре 37 °С. Это подтверждает сделанный нами вывод, что заражение псевдотуберкулезом происходит из объектов окружающей среды с низкой и непрерывно меняющейся температурой, а не от человека и теплокровных животных.

Бактерии псевдотуберкулеза, особенно находящиеся до заражения при низкой температуре, обладают высоким потенциалом клеточной и тканевой инвазивности и способны в течение нескольких десятков минут проникать через слизистые оболочки в кровь и внутренние органы теплокровного организма, обуславливая генерализацию инфекционного процесса. Н.Ф.Тимченко (1989) считает, что обнаруженная у бактерий псевдотуберкулеза способность быстро проникать через эпителий различных органов у разных видов животных свидетельствует об отсутствии строгой специфичности механизмов и путей проникновения иерсиний во внутреннюю среду теплокровного организма. Исходя из этой позиции, можно предположить, что заражение человека происходит не только алиментарным путем, но и через дыхательные пути и конъюнктиву. Весьма вероятно, что при значительной концентрации бактерий псевдотуберкулеза в воздухе (аэрозоль, пыль) возможны аспирационный и конъюнктивальный пути заражения, тем более что псевдотуберкулезный микроб выделяется из воздуха [Туманский В.Н., 1958; Багрянцев В.Н., 1987].

Результаты исследований позволили по-новому подойти к определению входных ворот и путей проникновения *Y. pseudotuberculosis* в организм человека. Хотя полученные на лабораторных животных материалы нельзя полностью экстраполировать на человека, у нас имеются веские основания провести аналогию между ними. Острое начало болезни с высокой температурой, сильная интоксикация в первые часы и дни заболевания и выделение из крови врача В.А.Знаменского культуры псевдотуберкулезного микроба в первые часы после экспериментально вызванного заболевания в какой-то степени подтверждают такую возможность. Анализ клинических и экспериментальных данных позволил обосновать представление, получившее теперь всеобщее признание, что псевдотуберкулез у человека сразу развивается как генерализованная инфекция и возбудитель быстро проникает в кровяное русло макроорганизма и обсеменяет все внутренние органы. При этом он в большей степени концентрируется в органах лимфатической системы, которые являются для *Y.pseudotuberculosis* наиболее благоприятным местом локализации. Исходя из сказанного, псевдотуберкулез можно отнести к лимфотропным инфекциям.

С новых позиций и на основании собственных клинических, экспериментальных и патоморфологических данных Н.Ф.Тим-

ченко (1980), Л.М.Исачкова и соавт. (1985, 1990, 1994) пересмотрели основные этапы инфекционного процесса, характеризующего псевдотуберкулез, и предложили новую схему патогенеза этой инфекции.

С х е м а. Патогенез псевдотуберкулеза



Авторы выделили в патогенезе псевдотуберкулеза следующие этапы:

- ◆ заражение через слизистые оболочки пищеварительного тракта;
- ◆ размножение возбудителя во входных воротах инфекции (слизистая оболочка ротоглотки и тонкого кишечника с развитием первично-очаговых изменений);
- ◆ первичная бактериемия, гематогенная и лимфогенная диссеминация возбудителя;
- ◆ вторично-очаговые изменения и аллергизация организма;
- ◆ вторичная бактериемия, обуславливающая рецидивы и обострения инфекции;
- ◆ санация организма и репарация при благоприятном течении болезни.

В случаях иммунодефицита различного происхождения (неполноценность иммунной системы, другие инфекционные и соматические болезни, голод, алкоголизм, наркомания) при псевдотуберкулезе может наблюдаться септическое течение болезни с возможным летальным исходом. Е. Bonza и А. Domingues (1980) отмечали, что из 55 обнаруженных ими описаний псевдотуберкулезного сепсиса в 18 (32,7 %) был зарегистрирован летальный исход. Как уже указывалось, в доантибиотическую эру псевдотуберкулезный сепсис чаще всего заканчивался смертью больного. При вскрытии находили мелкие серовато-белые узелки в печени, селезенке, легких, на поверхности тонкого кишечника и в головном мозге. Эти образования представляли собой некротические гранулемы, что является наиболее характерным патоморфологическим признаком псевдотуберкулеза. В брюшной полости при септическом течении болезни обнаруживались серозно-геморрагический экссудат и дистрофия паренхиматозных органов.

При ДСЛ в случае сильной интоксикации организма летальный исход возможен в первые дни болезни. Подобный случай мы наблюдали во время первой вспышки ДСЛ во Владивостоке. Больной умер во время первичного медицинского осмотра при явлениях сердечно-сосудистой недостаточности. На вскрытии были обнаружены катарально-десквамативный энтерит с преимущественным поражением терминального отдела подвздошной кишки, острый аденит лимфатических узлов брыжейки, острый интерстициальный гепатит, множественные мелкие абсцессы в ткани селезенки, острый негнойный энцефалит с поражением ганглиозных клеток, полнокровие всех внутренних органов. Поскольку этиология ДСЛ в то время еще не была известна, прозектор Н.А.Стариков диагностировал острую кишечную инфекцию с токсико-септическим течением и токсическим поражением головного мозга. Материалы по патологоанатомическим изменениям у 2 детей, умерших во время вспышки ДСЛ в Хабаровске, представили А.К.Пиотрович и соавт. (1965).

В обоих случаях отмечались язвенный энтерит, гиперплазия лимфатических узлов брыжейки и тонкого кишечника, субплевральные точечные кровоизлияния, кровоизлияния в ткань селезенки, острая дистрофия паренхиматозных органов и отек головного мозга. Этими данными и ограничиваются сведения о патоморфологических изменениях органов людей, умерших от псевдотуберкулеза, протекающего в виде ДСЛ.

Псевдотуберкулез характеризуется полиморфизмом клинических и патоморфологических признаков и поражает органы пищеварительной системы (кишечник, печень, поджелудочную железу), мезентериальный аппарат брыжейки, селезенку, почки, головной мозг, опорно-двигательный аппарат и кожу. Здесь мы не останавливаемся на описании всех патоморфологических проявлений этой болезни, а предлагаем вниманию интересующегося читателя некоторые материалы из монографии, освещающие эти вопросы [Исачкова Л.М. и др., 1994].

Наиболее характерные признаки, которые должны учитываться при патоморфологическом анализе псевдотуберкулеза:

- эозинофилия в воспалительных инфильтратах на разных этапах болезни;
- некротические гранулемы с центральным кариорексисом и наличием многоядерных гигантских клеток типа Лангханса;
- полиаденопатия, охватывающая шейные, бронхолегочные, мезентериальные лимфатические узлы, лимфатические фолликулы кишечника с наличием в них макрофагов, содержащих фагоцитированные базофильные включения. (При этом авторы подчеркивают, что при легком течении болезни преобладает картина лимфобластического, а при тяжелом — гранулематозно-некротического лимфаденита.);
- системные панваскулиты с элементами тромбогеморрагического процесса. Поскольку у человека и животных при псевдотуберкулезе возникают характерные гранулематозные образования в различных органах, благодаря которым и появился термин «псевдотуберкулез», представляем характеристику гистогенеза этих образований. Гистогенез гранулематозных образований трактовался исследователями по-разному.

Здесь нами излагаются последние данные по этому вопросу. Пусковым механизмом гранулематозного воспаления являются бактерии псевдотуберкулеза, которые при гематогенной или лимфогенной диссеминации проникают в микроучасток ткани того или иного органа и повреждают своими токсинами клетки, инициируя возникновение очага воспаления. В первую очередь в этот очаг мигрируют макрофаги. К ним вскоре присоединяются полиморфно-ядерные лейкоциты (ПМЯЛ), и затем наступает полный распад клеток путем кариорексиса. Таким образом, в центре очага образуется некротический очаг, содержащий мел-

козернистый детрит. Затем вокруг этого очага накапливаются моноклеарные клетки, и он приобретает сходство с гранулемой (в виде бугорка желтоватого или серо-белого цвета). В ее центре видны целые или поврежденные бактерии псевдотуберкулеза, что подтверждается специфическим свечением при иммунофлюоресцентном исследовании. Среди лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов и эозинофилов в гранулеме иногда наблюдаются гигантские многоядерные клетки типа Лангханса. Псевдотуберкулезные гранулемы могут возникать и на фоне диффузной воспалительной инфильтрации ткани полиморфными клетками, в основном моноклеарами и эозинофилами. В поздние сроки вокруг гранулемы образуются фиброзные капсулы, которые в последующем подвергаются рубцеванию. Поскольку в центре псевдотуберкулезной гранулемы имеется значительное количество клеточного детрита, то по этому признаку она отличается от туберкулезных гранул, центр которых представлен гомогенной эозинофильной массой. Кроме того, псевдотуберкулезная гранулема начинается с притока в очаг альтерации моноцитарных клеток (макрофагов), а туберкулезная — с эпителиоидных клеток. Отметим, что при туберкулезе в гранулемах отсутствуют клетки типа Лангханса.

На основании анализа данных литературы и собственных исследований Л.М. Исачкова (1990) пришла к заключению, что морфологическая сущность псевдотуберкулеза позволяет отнести его к группе гранулематозных болезней и гранулематозное воспаление является для него типичной тканевой реакцией. Автор считает, что в гистогенезе гранулематозного воспаления большую роль играет аллергия, в частности гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ), поскольку центральный некроз гранулемы связан не только с повреждающим действием бактериальных токсинов, но и с гистопатогенным эффектом циркулирующих в крови иммунных комплексов (ЦИК), так как их количество при псевдотуберкулезе возрастает по сравнению с нормой в 4,1—7,5 раза.

Основные патоморфологические изменения различных органов у больных псевдотуберкулезом будут указаны при освещении клинической картины этой инфекции. Считаем, что это будет способствовать более четкому пониманию патологического процесса.

Таким образом, псевдотуберкулез по механизму развития относится к общим инфекциям с гематогенной и лимфогенной диссеминацией возбудителя и выраженным токсико-аллергическим синдромом. Наиболее яркие клинико-морфологические изменения развиваются не во входных воротах инфекции (ротоглотка и верхние отделы тонкого кишечника), а во вторичных очагах (илеоцекальный угол кишечника и регионарные лимфатические узлы, печень, селезенка, легкие, мозг).

Глава 3

Эпидемиология псевдотуберкулеза

Эпидемиология псевдотуберкулеза до 60-х годов XX столетия оставалась совершенно не изученной, поскольку для этого не было необходимого материала. Положение коренным образом изменилось, когда на Дальнем Востоке стали возникать крупные вспышки псевдотуберкулеза, протекающего в виде ДСЛ, представлявшие собой богатую почву для изучения эпидемиологии этой инфекции.

Проведенные на Дальнем Востоке исследования позволили раскрыть эпидемиологические закономерности псевдотуберкулеза и на этой основе создать эффективную систему профилактических и противоэпидемических мероприятий. За 39 лет, прошедших со времени описания ДСЛ в России, по неполным данным различных исследователей и отчетов Всероссийского центра по иерсиниозам, псевдотуберкулезом переболели более 300 000 человек. Очевидно, что приведенная цифра, взятая из неофициальной статистики, не полностью отражает истинную картину заболеваемости. Последняя, несомненно, значительно выше.

Нельзя не отметить, что псевдотуберкулез благодаря полиморфизму клинических проявлений и плохо организованной лабораторной диагностике до сих пор проходит под другими диагнозами (вирусные гепатиты, скарлатина, краснуха, аппендицит, «острый живот», полиартрит, ревматизм).

Характеристика заболеваемости

Псевдотуберкулез поражает в большей степени городское население. Это объясняется более легкой возможностью возникновения эпидемических вспышек среди людей, объединенных общественным питанием. В сельской местности преобладает семейный характер питания и используются преимущественно продукты домашнего хранения, в результате чего возможности заражения их псевдотуберкулезным микробом несколько ограничены. Тем не менее в столовых, перерабатывающих предприятий, в санаториях, домах отдыха и детских оздоровительных учреждениях также возникают вспышки псевдотуберкулеза при поступлении в



Рис. 11. Динамика заболеваемости псевдотуберкулезом во Владивостоке.

пищевые продукты. В городах Дальнего Востока и Сибири в 60—70-е годы, когда еще не были раскрыты основные закономерности эпидемиологии псевдотуберкулеза, возникали очень крупные вспышки ДСЛ, во время которых выявлялись сотни больных. В Анадыре в 1974 г. в весенне-летний период переболело 4 % населения. Эти показатели заболеваемости несравнимы с частотой никакой другой инфекции, кроме гриппа и ОРЗ. Во Владивостоке в отдельные годы во время сезонного подъема заболеваемость псевдотуберкулезом занимала второе место среди всех инфекционных болезней.

Заболеваемость псевдотуберкулезом в виде ДСЛ возникла в Приморском крае в конце 60-х годов, пик ее пришелся на 70-е годы, и затем она начала медленно снижаться и стабилизировалась на довольно низком уровне в 80-е годы. Динамика заболеваемости во Владивостоке в 1966—1998 гг. представлена на рис. 11.

Необходимо отметить, что в 1994—1995 гг. во Владивостоке снова наблюдается небольшой рост спорадической заболеваемости, что, по-видимому, связано с интенсификацией мелкооптовой и лоточной торговли овощами и фруктами на продовольственных рынках города.

В 60—70-е годы заболеваемость псевдотуберкулезом на Дальнем Востоке, а затем и в других регионах России характеризовалась в основном эпидемическими вспышками, на долю которых приходилось от 50 до 70 % случаев в год [Рожкова Л.П., 1997]. В последующие годы благодаря ознакомлению медицинской общественности с эпидемиологией псевдотуберкулеза, а также в связи с изменением социального фактора (почти полное прекращение централизованного снабжения населения свежими овощами из крупных овощехранилищ) число эпидемических вспышек резко снизилось и преобладала спорадическая заболеваемость.

В изменении динамики заболеваемости псевдотуберкулезом нельзя исключить и значение цикличности инфекционных болезней, выражающейся в многолетних подъемах и спадах, причины которых до сих пор неясны.

Распределение больных по возрасту, полу и профессии

При изучении распределения заболеваемости псевдотуберкулезом по полу, возрасту и профессии установлено, что пол не имеет значения, так как псевдотуберкулезом в одинаковой степени болеют и мужчины, и женщины. Значительные колебания заболеваемости по этому признаку носят случайный характер и отмечаются в тех случаях, когда эпидемические вспышки охватывают коллективы, состоящие в основном из мужчин (воинские части) или из женщин (текстильные предприятия и др.).

Псевдотуберкулезом поражаются все возрастные группы населения, но в меньшей степени им болеют дети до 2 лет и взрослые старше 60 лет. Это зависит от характера питания указанных групп населения. Представлялось интересным распределение заболеваемости у детей до 2-летнего возраста, поскольку характер их питания отличается от такового у остальной части населения. Оказалось, что дети в возрасте до 6 мес, как правило, псевдотуберкулезом не болеют, так как находятся на грудном или искусственном вскармливании; от 7 мес до 1 года болеют редко. Дети же в возрасте от 1 года до 2 лет болеют псевдотуберкулезом в 1,6—7,3 раза чаще, чем дети до года, что объясняется их переходом на общее питание. Заболеваемость в более старших возрастных группах подвержена значительным колебаниям в связи с вовлечением в эпидемический процесс различных контингентов населения, употребляющих в системе общественного питания инфицированные псевдотуберкулезным микробом продукты и блюда. Например, высокая заболеваемость детей в возрасте от 2 до 14 лет во Владивостоке в 1971—1974 гг. была вызвана поступлением в детские комбинаты и школы инфицированной капусты из центральных овощехранилищ, где она в течение всей зимы хранилась при

низкой температуре и высокой влажности, т.е. в условиях, чрезвычайно благоприятных для размножения микроба и повышения вирулентности его популяций. Заболеваемость при этом в 1971 г. во Владивостоке наблюдалась в 38 % детских садов и 72 % школ, а в 1973 г. — в 1,6 % садов и 80,6 % школ. В Анадыре в 1974 г. заболеваемость псевдотуберкулезом распространилась на все дошкольные и школьные учреждения [Рожкова Л.П., 1977].

Существенной особенностью эпидемиологии псевдотуберкулеза является значительно меньшая заболеваемость неорганизованных детей по сравнению с заболеваемостью детей, объединенных в отдельные коллективы. Показатель заболеваемости среди неорганизованных детей во Владивостоке в 70-е годы составлял 0,3—0,9 на 1000 и был в 8—18 раз меньше, чем среди организованных детей. Это объясняется тем, что в детских учреждениях питание осуществляется из одного пищеблока, вследствие чего расширяются возможности возникновения пищевых вспышек при поступлении инфицированных продуктов.

В настоящее время, когда вспышки стали редкими и начала преобладать спорадическая заболеваемость, все изложенные черты эпидемического псевдотуберкулеза несколько сгладились и таких резких различий в заболеваемости разных возрастных групп уже не наблюдается.

В наших наблюдениях уделялось значительное внимание анализу заболеваемости псевдотуберкулезом детского населения, так как дети и чаще болеют псевдотуберкулезом, и у них чаще возникают хирургические проявления инфекции и различные осложнения. Более высокая заболеваемость псевдотуберкулезом детей, с одной стороны, объясняется значительной их концентрацией в детских учреждениях, где нет разнообразного меню как в системе общественного питания взрослых, с другой, по-видимому, большей восприимчивостью их к инфекции вследствие еще неполного развития иммунной системы.

Представленные материалы позволяют сделать вывод, что преобладание заболеваемости в тех или иных возрастных группах населения является случайным, изменяющимся во времени и формирующимся при централизованном снабжении инфицированными пищевыми продуктами тех или иных возрастных контингентов. Псевдотуберкулезом могут болеть люди всех профессий. Чаще заболевают дети в детских комбинатах, учащиеся школ, высших и средних учебных заведений, военнослужащие и работники продовольственно-пищевых предприятий.

Источники (резервуары) возбудителя

Первостепенное значение в эпидемиологии псевдотуберкулеза, так же как и при других инфекционных болезнях, имеет вопрос об источниках (резервуарах) возбудителя, поскольку от правиль-

ного решения вопроса зависят понимание сущности эпидемического процесса и разработка эффективных профилактических и противоэпидемических мероприятий. Этот важнейший вопрос может быть правильно решен только на основании изучения экологии псевдотуберкулезного микроба, взаимоотношений его популяций с популяциями других представителей животного мира и объектами окружающей среды.

Возбудитель псевдотуберкулеза, как уже отмечалось, широко распространен в природе. Он выделяется из органов и фекалий многих видов млекопитающих, птиц, земноводных, рыб, членистоногих, а также из почвы, воздуха, воды и растительных объектов [Туманский В.М., 1958; Кузнецов В.Г., 1997].

Спонтанная зараженность многих видов животных псевдотуберкулезным микробом свидетельствует о том, что ни один из них не является специфическим биологическим хозяином этого возбудителя и при убиквитарном распространении последнего все животные вовлекаются во всеобщий процесс его циркуляции в природе и в зависимости от видовой восприимчивости и чувствительности к нему служат более или менее существенным резервуаром возбудителя. Наибольшее значение в качестве носителей псевдотуберкулезного микроба имеют мышевидные грызуны. Объясняется это тем, что, с одной стороны, они отличаются высокой восприимчивостью к этому возбудителю, с другой — характерным для них чрезвычайно широким расселением на земной поверхности и высокой скоростью размножения. Передача возбудителя у грызунов осуществляется через зараженный корм, воду и почву во время их специфической деятельности — рытья нор.

По-видимому, очень небольшое значение имеет передача возбудителя фекально-оральным способом, что было показано в специальном исследовании В.Г.Кузнецова (1991). В прежнее время, до открытия ДСЛ, считали, что источником возбудителя псевдотуберкулеза являются грызуны, и эта точка зрения преобладает до сих пор в руководствах по эпидемиологии и инфекционным болезням.

Полученные при изучении эпидемиологии ДСЛ материалы заставили нас пересмотреть эту позицию и поддержать представление о том, что основным резервуаром возбудителя при псевдотуберкулезе является почва [Mollaret Н., 1962], из которой при помощи воды, ветра и растений происходит распространение микроба на другие объекты [Знаменский В.А., 1975; Сомов Г.П., Литвин В.Ю., 1988]. Однако нельзя исключить, что заболевание в отдельных случаях может развиваться при употреблении продуктов и воды, зараженных выделениями грызунов и птиц, инфицированных псевдотуберкулезным микробом. Следовательно, нами только расширяется представление о резервуаре возбудителя инфекции и тем самым раскрываются новые возможности для борьбы с ней.

В пользу защищаемой нами позиции свидетельствуют факты о выделении штаммов псевдотуберкулезного микроба из почвы, где он способен размножаться и длительно существовать [Знаменский В.А., 1975; Кузнецов В.Г. и др., 1976; Головачева В.Я., 1978; Колесникова В.В., 1983; Багрянцев В.Н., Шубин Ф.Н., 1984; Максименкова И.А., Литвин В.Ю., 1985]. Следует отметить, что псевдотуберкулезный микроб выделяется из почвы относительно редко, и это дает основание оппонентам не принимать новую точку зрения. В последнее время позиция сторонников почвенного резервуара псевдотуберкулезного микроба значительно усилилась. Трудность выделения этого микроба из почвы объясняется тем, что он подвергается в ней значительной изменчивости, в результате чего теряет свои характерные антигенные и ферментативные свойства, принимаемые за основу в общепринятой методике выделения и идентификации этого возбудителя. Кроме того, недавно стало известно, что псевдотуберкулезный микроб может находиться в почве в некультивируемой (покоящейся) форме, не выявляемой при использовании обычных бактериологических методов [Емельяненко Е.А. и др., 1993, 1994]. Следовательно, обычными методами можно не выделить микроб из почвы, если даже он там находится в значительном количестве. Установлено, что и другие виды бактерий существуют в почве и объектах окружающей среды в виде некультивируемых на обычных питательных средах форм [Colwell R.R. et al., 1985] и их можно выявлять при помощи полимеразной цепной реакции или обеспечить их реверсию в исходные формы при помощи особых методов [Мукомолова И.Н., 1995; Пушкарева В.И. и др., 1997]. Эта новая информация позволила установить причину трудного выделения патогенных бактерий из почвы и раскрыть перспективы для изучения их местообитания в окружающей среде.

Против существующей точки зрения о роли мышевидных грызунов в качестве основного источника инфекции при псевдотуберкулезе свидетельствуют некоторые крупномасштабные исследования. По данным Т.И.Якуниной и соавт. (1974), на материале отлова и бактериологического исследования 12 000 грызунов во Владивостоке установлено, что серая крыса, являющаяся наиболее массовым видом, заражена псевдотуберкулезным микробом в марте (пик подъема заболеваемости) и декабре, когда заболеваемость является минимальной, примерно одинаково (0,59 и 0,55 % соответственно). Домовая мышь заражена в марте в 0,5—1 %, а в ноябре — декабре — в 0,6—0,8 % случаев. Черная крыса, характерный обитатель портового города, заражена соответственно в 1,1 и 0,91 % случаев. Невозможно представить, чтобы столь незначительная разница в зараженности грызунов псевдотуберкулезным микробом определяла бы резкий сезонный подъем заболеваемости в марте — апреле.

К.В.Нацкий и В.О.Игнатович (1970) на многолетнем материа-

ле во Владивостоке также не обнаружили корреляции между заболеваемостью ДСЛ и численностью синантропных грызунов. Частота выделения псевдотуберкулезного микроба у грызунов, отловленных в очагах инфекции, не отличалась от таковой в целом по городу (менее 1 %).

В.Г.Кузнецов и соавт. (1976) показали, что зараженность овощей и больше всего кочанной капусты в небольших овощехранилищах Уссурийска в очагах инфекции весной наблюдалась в среднем в 42 % проб, а в некоторых доходила до 100 %, тогда как грызуны в них отлавливались редко и были заражены псевдотуберкулезным микробом незначительно. Инфицированность овощей в местах отлова грызунов установлена в 21 из 26 очагов, а при отсутствии последних — в 19 из 25. Автор приходит к выводу, что низкий коэффициент взаимной сопряженности (0,002) свидетельствует об отсутствии связи между зараженностью грызунов и овощей в очагах инфекции. Трудно представить, что значительная обсемененность овощей бактериями псевдотуберкулеза в овощехранилищах, связанная со вспышками ДСЛ, была обусловлена наличием контакта овощей с грызунами, отсутствовавшими в овощехранилищах или слабо зараженными возбудителем. Ярким доказательством правильности представления о небольшом эпидемиологическом значении грызунов явились сравнительные исследования зараженности этих животных, отловленных на продовольственно-пищевых предприятиях и в жилых массивах города, тогда как в первых было заражено в среднем 25—40 % грызунов, во вторых — около 1 %. Очевидно, что грызуны инфицировались псевдотуберкулезным микробом при поедании гниющих пищевых отходов предприятий, так как абсурдным было бы предположение о специальной концентрации зараженных грызунов на пищевых предприятиях. Кроме того, бактериологические исследования овощей, проведенные в новых, абсолютно непроницаемых для грызунов овощехранилищах, показали, что и в них овощи были обсеменены псевдотуберкулезным микробом [Кузнецов В.Г., 1997].

Подтверждением мнения о незначительной роли грызунов как источнике возбудителя псевдотуберкулеза являются результаты проведенных нами во время длительных вспышек широких дератизационных мероприятий, не давших положительных результатов. И только тогда, когда были раскрыты роль почвы в качестве резервуара возбудителя инфекции и значение овощей как фактора передачи псевдотуберкулезного микроба, построенные на этих фактах профилактические и противоэпидемические мероприятия начали давать необходимый эффект. Однако при обосновании новой точки зрения о резервуаре возбудителя и факторах его передачи нами в отдельных случаях, особенно при sporadической заболеваемости, не исключается возможность заражения пищевых продуктов и воды грызунами, но это не имеет существенного эпидемиологического значения.

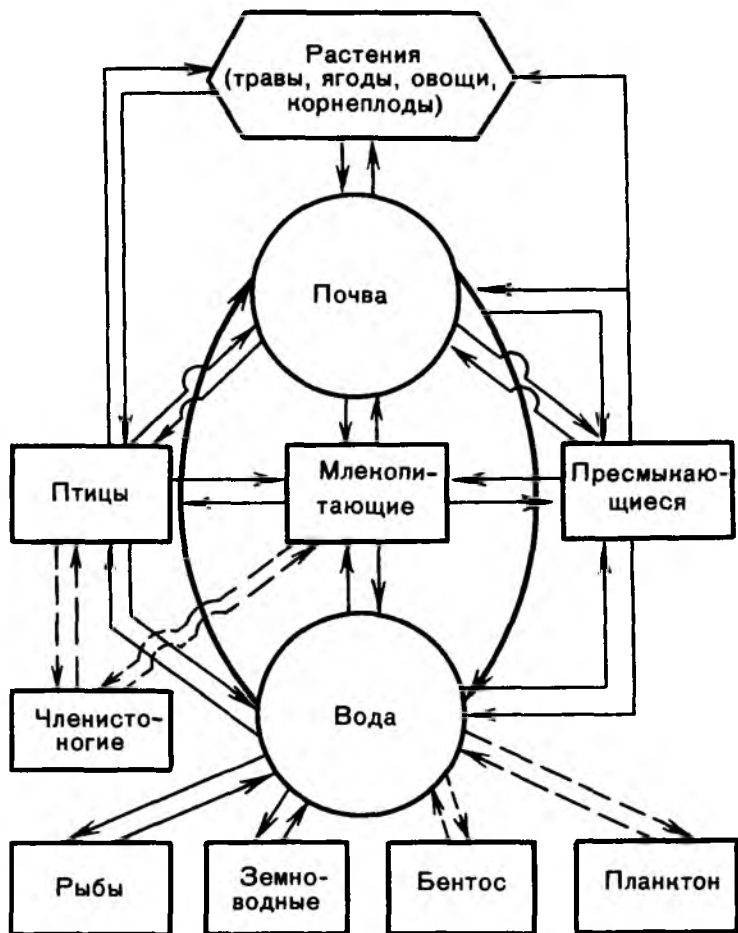


Рис. 12. Пути циркуляции псевдотуберкулезного микроба в природе.

Поскольку псевдотуберкулезные микробы непрерывно переходят из окружающей среды, главным образом из почвы, в организм теплокровных животных и человека и выделяются из него опять в почву, следует признать, что теплокровные животные, в том числе грызуны, являются частью резервуара возбудителя в биосфере. В качестве косвенного доказательства роли почвы как резервуара возбудителя псевдотуберкулеза можно привести известные данные о длительном существовании в почве (до 5—8 лет) другого представителя рода иерсиний — близкородственного чумного микроба [Домарадский И.В. и др., 1968, 1993; Дятлов А.И., 1989].

Псевдотуберкулезный микроб сохраняется в природе вследст-

вие сочетанного воздействия обоих факторов — объектов окружающей среды и биомассы животных. Поэтому нельзя однозначно ответить на вопрос о резервуаре возбудителя псевдотуберкулеза в природе. Можно только предполагать наличие при этой инфекции комплексного резервуарного механизма, состоящего из окружающей среды, с одной стороны, и животного мира, с другой, между которыми непрерывно осуществляется циркуляция микроба.

Для более ясного представления о резервуаре псевдотуберкулезного микроба на рис. 12 изображены пути его циркуляции в природе, показаны многообразие и сложность экологических связей микроба, обеспечивающих его существование в биосфере.

Многолетняя дискуссия о том, только ли теплокровный организм является источником возбудителей инфекций, получила наконец свое правильное, с нашей точки зрения, решение. В последнем «Руководстве по эпидемиологии инфекционных болезней» под редакцией В.И.Покровского (1993) отмечается, что понятие «источник возбудителя инфекций» означает живой или абиотический объект, являющийся местом естественной жизнедеятельности патогенных микроорганизмов, из которого происходит заражение людей и животных, а не только зараженный человеческий или животный организм, как это утверждали Л.В.Громашевский и его последователи.

Факторы передачи возбудителя

Факторами передачи возбудителя псевдотуберкулеза могут быть различные пищевые продукты и вода. Из всех пищевых продуктов наибольшее значение имеют овощи и корнеплоды, которые употребляются в пищу в сыром виде, и в меньшей степени молочные продукты, фрукты и ягоды.

При эпидемических вспышках заражение людей чаще всего происходит при употреблении в пищу салатов из свежей капусты, моркови, зеленого лука и винегретов, в состав которых входят квашеная капуста, свекла, репчатый лук, картофель. Эпидемиологическое значение указанных продуктов и блюд было доказано выделением из них штаммов псевдотуберкулезного микроба, идентичных культурам, изолированным от больных людей, употреблявших в пищу эти продукты перед вспышками псевдотуберкулеза. Полагаем, что инфицирование овощей и корнеплодов псевдотуберкулезным микробом в основном происходит на полях их произрастания и в меньшей степени при транспортировке, сортировке и в овощехранилищах, если последние не были продезинфицированы после освобождения от зараженных продуктов прошлогоднего урожая. Это подтверждается находками псевдотуберкулезных микроорганизмов в смывах с полов

овоцехранилищ, стеллажей, деревянной тары и даже с подошв обуви работников.

Фактором передачи возбудителя могут быть и свежие фрукты. Во время крупной вспышки в Анжеро-Судженске в 1975 г. заражение произошло при употреблении яблок, которые хранились в городском овощехранилище в течение 3 мес и только за 7—9 дней до начала вспышки стали поступать в торговую сеть.

На втором месте после овощей в качестве фактора передачи возбудителя стоят молочные продукты. О причастности к заражению людей самого молока нам неизвестно. По всей вероятности, этот фактор не имеет существенного эпидемического значения, поскольку молоко чаще всего употребляется в кипяченом или пастеризованном виде. Быстрая реализация молока также не способствует накоплению в нем *Y. pseudotuberculosis*. Однако нельзя не предположить, что зараженность молочных продуктов определяется первичным заражением молока. При проведении экспериментального исследования, когда из инфицированного псевдотуберкулезным микробом молока по производственной технологии был приготовлен творог, из последнего были выделены штаммы псевдотуберкулезного микроба [Колесникова В.В., 1980]. При первой крупнейшей вспышке ДСЛ во Владивостоке источником заражения людей явился творог, длительно хранившийся в леднике. Из 750 членов коллектива заболели 318. При этом заразились только те люди, которые употребляли в пищу этот творог, и не заболели отсутствовавшие в эти дни на объекте.

Факторами передачи возбудителя могут быть и другие пищевые продукты. Так, в одном сообщении указывалось, что при бактериологическом обследовании продуктов, хранившихся на складе во время вспышки ДСЛ на Сахалине, охватившей около 500 человек, было выделено 13 штаммов псевдотуберкулезного микроба из сухофруктов, печенья, конфет и сахарного песка [Рожкова Л.П., 1977]. Однако мы не считаем, что такой факт может иметь существенное эпидемиологическое значение, поскольку трудно себе представить, что в этих сухих и сыпучих продуктах могло произойти массивное накопление возбудителя.

При особых условиях вода тоже может стать фактором передачи псевдотуберкулезного микроба. Нам известны только 2 случая, когда заражение людей произошло из естественного и искусственного водоисточников.

При длительных вспышках нельзя не учитывать обсемененность псевдотуберкулезным микробом оборудования и инвентаря кухонь и подсобных помещений. В.Г.Кузнецов (1976) провел широкое бактериологическое обследование кухонного инвентаря и посуды во время вспышек ДСЛ и показал, что они были обсеменены псевдотуберкулезным микробом в 61 % обследованных очагов (микроб выделен из 4,5 % проб). В цехах столовых этим возбудителем были обсеменены предметы, которые использова-

лись для обработки сырых овощей. Следовательно, возможно попадание возбудителя на неинфицированные овощи с обсемененного инвентаря, используемого в овощных цехах. Для предупреждения передачи возбудителя указанным путем следует тщательно проводить обработку столовых, оборудования, инвентаря и посуды кипятком и подвергать эти объекты регулярной дезинфекции с использованием растворов хлорамина или хлорной извести.

Третьим звеном эпидемической цепи является восприимчивость населения к той или иной инфекции, его иммунологический статус. Большая часть населения, по-видимому, восприимчива к псевдотуберкулезу. Крупные вспышки свидетельствуют о том, что при благоприятных для возбудителя условиях, когда высоковирулентные популяции микроба обильно обсеменяют пищевые продукты, заболеваемость охватывает 50—60 % членов всего коллектива. После заболевания остается прочный и длительный иммунитет. Повторных заболеваний, как правило, не бывает. Отдельные сообщения об этом неубедительны.

Сезонность

Псевдотуберкулез в 60—70-х годах характеризовался выраженной сезонностью. Заболеваемость на низком уровне регистрировалась в течение всего года и отличалась значительным подъемом в зимне-весенние месяцы (февраль—апрель). При этом наибольшая заболеваемость наблюдалась в марте. В отдельные годы ее пик сдвигался к зиме (декабрь—январь) или к летним месяцам (июнь—июль). В последнее десятилетие сезонность псевдотуберкулеза несколько изменилась и подъем заболеваемости теперь приходится на весенне-летние месяцы (май—июль). Объясняется это, по всей вероятности, тем, что крупные овощехранилища утратили со временем свое эпидемиологическое значение. В них теперь на зиму не закладывается большое количество овощей и корнеплодов, и они служат в основном складами фасованных импортных продуктов, табачных и винно-водочных изделий. К тому же в последние годы получила широкое распространение торговля овощами, производимыми частными садово-огородными хозяйствами или поступающими из-за рубежа. Поскольку эта продукция появляется на рынках городов в летне-осенние месяцы, то этим и можно объяснить преобладание sporadической заболеваемости и сдвиг сезонности на летнее время.

В.А.Кузьмин (1997), изучая sporadическую заболеваемость псевдотуберкулезом во Владивостоке, установил, что она в последние годы преобладает среди населения, проживающего вблизи продовольственных рынков города, и это объясняется приобретением жителями прилегающих жилых массивов овощных продуктов, по всей вероятности, инфицированных в садово-огород-

ных хозяйствах Приморья и в сопредельных зарубежных странах (Китай, Корея, Вьетнам), откуда они непрерывно поступают небольшими партиями.

Характеристика и классификация вспышек

Заболеваемость псевдотуберкулезом проявляется в виде эпидемических вспышек и спорадических случаев. В 60—70-е годы вспышечная заболеваемость на Дальнем Востоке составляла 50—85 % от общего числа заболевших за год. В последние десятилетия количество вспышек резко сократилось, стала преобладать спорадическая заболеваемость.

Вспышки псевдотуберкулеза бывают локальными, когда заболеваемость ограничивается одним коллективом, и распространенными, при которых заболеваемость диффузно поражает население всего города или пункта. В первом случае вспышки возникают в результате поступления в столовые отдельных коллективов инфицированных продуктов из местного овощехранилища или холодильника, во втором — при централизованном снабжении предприятий общественного питания инфицированными продуктами из общегородских овощехранилищ и холодильников. Распространенные вспышки обычно охватывают большой контингент. Известны вспышки, во время которых заболевали до 1000 человек. При локальных вспышках поражается от нескольких десятков до 200—300 человек, в зависимости от количества в коллективе лиц, употреблявших зараженные продукты.

Наибольшее значение в эпидемиологии псевдотуберкулеза как по частоте возникновения, так и по распространенности имеют вспышки, связанные с употреблением овощей, среди которых первое место в качестве источника заражения занимает кочанная капуста. Чем это объясняется? Во-первых, капуста закладывается в овощехранилища на зимнее хранение в больших количествах и употребляется в пищу в сыром виде, во-вторых, она является очень благоприятной средой для размножения псевдотуберкулезного микроба. В холодных и влажных условиях овощехранилищ происходит не только массивное накопление возбудителя, но и повышается вирулентность его популяций [Сомов Г.П., Тимченко Н.Ф., 1997].

Вспышки бывают двух типов. Продолжительность вспышек первого типа соответствует срокам инкубационного периода (до 18 дней). Они обычно возникают в закрытых коллективах, где люди питаются в одной столовой, одновременно или в течение короткого времени употребляют в пищу какой-либо инфицированный продукт. Им свойственны быстрый подъем и резкий спад заболеваемости. Второй тип вспышек характеризуется длительным течением (до 3—4 мес), медленным подъемом и посте-

пенным спадом заболеваемости. Эти вспышки возникают в коллективах, в столовые которых в течение длительного времени поступают инфицированные продукты и имеется разнообразное меню, т.е. возможность выбора тех или иных блюд. По всей вероятности, сходные причины отмечаются и при спорадической заболеваемости. Нет сомнений, что отдельные заболевания возникают после употребления в пищу инфицированных продуктов (чаще) и воды (редко). Других путей заражения людей при изучении эпидемиологии псевдотуберкулеза установить не удалось.

Эпидемический процесс

Это процесс возникновения и распространения среди населения инфекционных состояний (болезнь, бактерионосительство). Л.В.Громашевский (1949) представил схему эпидемического процесса при антропонозах, В.Д.Беляков (1964) — при зоонозах. Здесь мы приводим гипотетическую схему эпидемического процесса при сапрозоонозах, возбудители которых непрерывно циркулируют между объектами окружающей среды и животными (см. рис. 12). Несмотря на то что псевдотуберкулезный микроб может существовать в окружающей среде, а вызываемую им инфекцию относят к сапронозам, мы не можем исключить важного значения для него такого резервуара, как теплокровные животные, определившего в процессе эволюции формирование у микроорганизма паразитических свойств и развивающего эти потенции в настоящее время. Поэтому мы относим псевдотуберкулез к сапрозоонозам, и предполагаемая нами схема эпидемического процесса будет отличаться от таковой при зоонозах, поскольку резервуаром возбудителя псевдотуберкулеза служат и теплокровные животные, и объекты окружающей среды. Из рис. 12 видно, что псевдотуберкулезный микроб, обладая двойственной (сапрофитной и паразитической) природой, постоянно циркулирует между почвой и животными. Попадая на какой-либо питательный субстрат, он при низкой температуре накапливается в нем и приобретает повышенную вирулентность. Употребление в пищу такого питательного субстрата (овощи, молочные продукты) приводит к вспышке заболевания. Поскольку псевдотуберкулез не передается от человека к человеку, происходит прекращение передачи возбудителя и вспышка заканчивается. Очевидно, что выделяющийся из организма человека микроб при отсутствии дезинфекционных мероприятий снова поступает в окружающую среду и вовлекается в процесс циркуляции между объектами окружающей среды и организмами животных. Поэтому псевдотуберкулез следует отнести к сапрозоонозам. В последнем термине удачно сочетаются представления о сапрофитной и паразитической природе этого возбудителя.

Профилактические и противоэпидемические мероприятия

На большом фактическом материале, полученном при изучении ДСЛ, развивавшейся на Дальнем Востоке преимущественно в виде эпидемических вспышек, были впервые раскрыты основные эпидемиологические закономерности инфекции, позволившие создать рациональную систему профилактических и противоэпидемических мероприятий, принятую органами здравоохранения.

Сложность эпидемического процесса при псевдотуберкулезе, обусловленная сапрофитными и паразитическими свойствами возбудителя, сохранением и размножением его в объектах окружающей среды, повышением при низкой температуре вирулентности популяций в благоприятных трофических условиях, а также широкой обсемененностью овощей и корнеплодов, употребляемых в пищу без термической обработки, чрезвычайно затрудняла разработку системы борьбы с псевдотуберкулезом, и она до настоящего времени остается несовершенной, особенно при спорадической заболеваемости. Однако полученные результаты уже позволяют довольно успешно влиять на заболеваемость и надеяться, что в ближайшие годы псевдотуберкулез превратится в более или менее управляемую инфекцию.

Профилактические мероприятия. В профилактике псевдотуберкулеза прежде всего необходимо уделять внимание санитарно-гигиеническим мероприятиям, поскольку псевдотуберкулезный микроб чрезвычайно широко распространен в окружающей среде и имеется множество путей поступления его в пищевые продукты, а затем и в организм человека. К этим мероприятиям относятся:

- ♦ систематическая очистка территорий населенных пунктов, своевременное удаление мусора и нечистот, особенно с территорий продовольственно-пищевых предприятий;
- ♦ благоустройство жилых массивов и надлежащее содержание продовольственно-пищевых объектов, источников водоснабжения, водопроводных и канализационных систем, обеззараживание питьевой воды и сточных вод;
- ♦ повседневный контроль за соблюдением санитарно-гигиенических требований к заготовке, транспортировке и хранению пищевых продуктов, а также к приготовлению и реализации готовых блюд, особенно овощных и молочных продуктов;
- ♦ проведение широкой санитарно-просветительной работы среди населения, в особенности среди работников продовольственно-пищевых предприятий;
- ♦ предупреждение возможностей заражения возбудителем овощей, корнеплодов и молочных продуктов. Следует обращать особое внимание на сбор урожая овощей и корнеплодов, их

транспортировку и хранение. Во время сбора урожая овощи и корнеплоды во избежание заражения их животными, птицами, мухами не следует оставлять на ночь или на несколько суток в поле. Собранные в течение рабочего дня овощи и корнеплоды необходимо быстро отправлять на перерабатывающие пункты или в овощехранилища. Кузова автомашин, выделенных для перевозки овощей и корнеплодов, должны быть тщательно очищены от остатков земли и отходов овощей, хорошо вымыты и по возможности обработаны кипятком; при сортировке, переработке и подсушивании овощей нельзя оставлять их на длительное время на открытом воздухе во избежание контакта с грызунами, птицами и домашними животными;

- ◆ при проектировании и строительстве овощехранилищ следует предусматривать их непроницаемость для грызунов и других животных;
- ◆ подготовка овощехранилищ к приему овощей и корнеплодов нового урожая должна проводиться сразу же после освобождения от хранившихся в них в течение зимы продуктов. Прежде всего помещения овощехранилищ следует тщательно очищать от земли, гниющих остатков овощей, мусора и грязи. Собранные овощные остатки и мусор лучше всего сжигать, а если это невозможно, то заливать 3 % раствором хлорной извести или закапывать вне территории овощехранилищ. Съёмные части оборудования овощехранилищ, стеллажи, инвентарь надо вынести на открытый воздух и просушить на солнце, а помещения овощехранилищ и все оставшееся в них оборудование продезинфицировать 1 % раствором хлорной извести с последующей побелкой и проветриванием;
- ◆ свежие овощи и корнеплоды, помещенные в овощехранилища, следует периодически осматривать и выбраковывать загнившие или испорченные экземпляры, помня о том, что псевдотуберкулезный микроб обильно размножается на гниющих плодах. Не следует допускать накопления на полах овощехранилищ отходов овощей, которые могут быть обсеменены возбудителем;
- ◆ одной из важнейших мер по предупреждению заболеваемости и вспышек псевдотуберкулеза является ежемесячное бактериологическое и серологическое исследование находящихся в овощехранилищах овощей и корнеплодов, а также инвентаря. Это осуществляется путем смывов и исследования смывной жидкости с применением реакции торможения непрямо́й агглютинации (РТНА) и путем посева на обогатительные среды. В случае обнаружения псевдотуберкулезного микроба или его антигена на хранящихся продуктах или на оборудовании овощехранилищ следует немедленно запретить употреб-

ление в пищу зараженных овощей в сыром виде и разрешить их использование только после термической обработки для приготовления первых и вторых блюд;

- ♦ поскольку вспышки псевдотуберкулеза могут быть связаны не только с употреблением в пищу загрязненных овощей, корнеплодов и фруктов, но и других продуктов (творог, сыры, сухофрукты), необходимо все хранить в герметичной таре. Это позволит предупредить доступ к продуктам грызунов. Необходимо также проводить систематическое наблюдение за численностью грызунов в овощехранилищах и окружающих жилых массивах и не менее 2 раз в год истреблять их, используя механические и химические методы;
- ♦ учитывая, что при поступлении на пищевые предприятия зараженных псевдотуберкулезным микробом овощей и корнеплодов может произойти обсеменение полов, оборудования, инвентаря и посуды, необходимо ежедневно после работы мыть все указанные предметы моющими средствами и дезинфицировать осветленным раствором хлорной извести или хлорамина или обливать кипятком;
- ♦ при употреблении в пищу сырых овощей и корнеплодов следует подвергать их тщательной обработке. Каждый экземпляр необходимо промыть в водопроводной воде, очистить от загрязнений, вырезать гнилые, потемневшие и размягченные участки, потом снова промыть и облить кипятком. Экспериментальные исследования показали, что такая обработка значительно снижает количество бактерий псевдотуберкулеза на поверхности плодов или полностью освобождает от них;
- ♦ при производстве творога на молокозаводах необходимо тщательно следить за соблюдением режима пастеризации, чтобы уничтожить бактериальную флору, в том числе и псевдотуберкулезный микроб. (Как уже указывалось, крупные вспышки ДСЛ с тяжелым клиническим течением произошли после употребления в пищу инфицированного творога.);
- ♦ питьевую воду следует употреблять только после кипячения. Это позволит предотвратить водные вспышки псевдотуберкулеза и будет полезным для профилактики других инфекций.

Противоэпидемические мероприятия. При возникновении вспышек псевдотуберкулеза в городах, населенных пунктах и в отдельных коллективах необходимо:

- ♦ организовать активное выявление больных и наладить учет заболеваний;
- ♦ провести эпидемиологическое обследование очага, в котором путем полного опроса всех питающихся в одной столовой или выборочного опроса в населенном пункте, где люди питались в разных столовых в течение последних 18 дней; по-

пытаться выяснить, какой пищевой продукт или блюдо явилось источником заражения. Этот опрос проводят по той же схеме, что и при обследовании вспышек пищевых токсикоинфекций;

- ♦ провести бактериологическое и серологическое (РТНГА) исследования пищевых продуктов в кладовых столовых, продовольственных складах, ледниках и овощехранилищах, из которых могли поступать инфицированные продукты. Необходимо также исследовать воду из местных водопроводов, водоемов, колодцев, используемую для питья и пищевых целей;
- ♦ организовать отлов грызунов на территории очага и в его окрестностях при локальных вспышках и на территории всего населенного пункта — при распространенных, исследовать их внутренние органы и фекалии на наличие псевдотуберкулезного микроба;
- ♦ не дожидаясь результатов лабораторных исследований, запретить употребление в пищу овощей и корнеплодов, творога, сыра, сметаны и выявленных при опросе заболевших подозреваемых продуктов. При установлении зараженности псевдотуберкулезным микробом больших партий овощей и корнеплодов можно разрешить их к употреблению в пищу только после термической обработки под строгим санитарным контролем;
- ♦ продезинфицировать 0,5 % раствором хлорной извести или хлорамина кухни, подсобные помещения, столовые, инвентарь и посуду;
- ♦ провести внеплановую дератизацию в очаге и на окружающей территории при локальных вспышках и на территории всего населенного пункта — при распространенных. Следует отметить, что о необходимости проведения в этих случаях дератизации имеются противоречивые суждения. Одни исследователи оценивают это мероприятие положительно, другие отрицают его необходимость. Приведенные выше материалы о резервуаре возбудителя и механизмах обсеменения микробом пищевых продуктов позволяют правильно решить этот вопрос. При вспышках, обусловленных переносом возбудителя на пищевые продукты зараженными грызунами, проводят дератизацию в пищеблоках, холодильниках, овощехранилищах и на окружающей их территории. Если источником заражения людей являются пищевые продукты, обсемененные псевдотуберкулезным микробом другими путями (почва, вода, птицы, мухи и т.п.), дератизация не дает эффекта. Наш многолетний опыт по ликвидации вспышек псевдотуберкулеза в Приморском крае свидетельствует о том, что дератизация при вспышках, вызванных инфицированными овощами, являлась бесполезной;

- ◆ госпитализировать заболевших по клиническим показаниям (больных с легкой формой заболевания можно оставить дома под врачебным наблюдением);
- ◆ дезинфицировать выделения больных (фекалии, мочу) 3—5 % раствором хлорной извести с экспозицией не менее 1 ч и только после этого выбрасывать выделения в канализацию или выгребные ямы;
- ◆ организовать медицинское наблюдение за людьми, употреблявшими в пищу те же продукты, которыми питались заболевшие, в течение 18 дней (продолжительность инкубационного периода);
- ◆ провести бактериологическое исследование фекалий у всех работников пищеблока, связанных с пищевой вспышкой, и пролечить выявленных больных со стертыми формами и бактериовыделителей, чтобы предупредить заражение приготовляемых ими блюд (салаты, винегреты), употребляемых в пищу без термической обработки.

Глава 4

Клиническая картина псевдотуберкулеза

Клинико-патогенетические классификации. Чрезвычайный полиморфизм клинических проявлений псевдотуберкулеза обусловил появление многочисленных классификаций его форм. Так, В.М.Туманский (1958) выделил легочную и кишечную формы. W.Кларр (1959) выделял среди заболеваний 3 формы — септико-тифоидную, аппендикулярную и кишечную. В дальнейшем W.Кларр (1968) несколько изменил свою классификацию и предложил различать энтеральную, септико-тифоидную и экстраабдоминальную формы псевдотуберкулеза. К последней он относил конъюнктивальную и легочную формы.

Открытие и изучение ДСЛ значительно расширили представления о клинико-патогенетических вариантах этой болезни. Наибольшее признание в этот период получила классификация И.Ю.Залмовера (1969), которая явилась основой последующих классификаций. Согласно этой классификации, выделяются следующие формы болезни: скарлатиноподобная, абдоминальная, желтушная, артралгическая и генерализованная. М.А.Борисова (1971) добавила в эту классификацию рецидивирующую форму. На наш взгляд, выделение И.Ю.Залмовером генерализованной формы не совсем правильно, так как все клинические формы имеют генерализованный характер. М.А.Борисова (1991) считает недостатком классификации И.Ю.Залмовера то, что она не охватывает всего многообразия клинических проявлений и носит слабо синдромальный характер.

В.С.Матковский и В.С.Антонов (1972) дополнили классификацию псевдотуберкулеза, представленную И.Ю.Залмовером, смешанной, катаральной, стертой и латентной формами заболевания. А.П.Авцын и А.А.Жаворонков (1980) полагали, что классификационная схема псевдотуберкулеза должна включать 4 основные клинико-анатомические формы и встречающиеся при них осложнения.

Классификация псевдотуберкулеза [по А.П.Авцыну, А.А.Жаворонкову (1980)]:

1) *абдоминальная форма* (50 % случаев): а) *аппендикопатии*, в том числе *аппендицит*; б) *мезаденит*, или *болезнь Массхоффа*; в) *терминальный илеит*; г) *гастроэнтерит*; д) *гепатит*; е) *панкреа-*

тит; ж) *гломерулонефрит*. О с л о ж н е н и я: диарея, перитонит и спайки боюшины, перфорация язв кишечника, непроходимость кишечника, включая инвагинацию, желтуха, узловатая эритема, септицемия, пневмония;

2) *скарлатиноподобная форма* (35 %). О с л о ж н е н и я: узловатая эритема, септицемия;

3) *артралгическая форма* (10 %), в том числе *синдром Рейтера*. О с л о ж н е н и я: узловатая эритема, септицемия;

4) *стертая, или латентная, форма* (5 %).

На основании материалов, полученных при исследовании патогенеза псевдотуберкулеза, Л.М.Исачкова (1991) выделила следующие формы этой инфекции:

1) *абдоминальные*: а) *гастроэнтеритную*; б) *энтеритную*; в) *мезаденитную*; г) *аппендикулярную*; д) *гепатитную*;

2) *экстраабдоминальные*: а) *легочную*; б) *нефритную*; в) *менингоэнцефалитную*; г) *миокардитную*;

3) *экзантемную*, в том числе *скарлатиноподобную и узловатую эритему*;

4) *артралгическую*;

5) *комбинированную*;

6) *септическую*;

7) *стертые*: а) *катаральную*, б) *лихорадочную*.

В.И.Покровский и Г.В.Ющенко (1986) предложили другую классификацию клинических форм псевдотуберкулеза, которая отражает основные звенья патогенеза и многообразие клинических симптомов этого заболевания:

I. Первично-очаговые формы:

1) острая респираторная (характерен симптомокомплекс острого воспаления слизистой оболочки верхних дыхательных путей);

2) ангинозная (характерны фолликулярные, лакунарные тонзиллиты на фоне поражения верхних дыхательных путей и общей интоксикации);

3) желудочно-кишечная (с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта, кратковременной высокой лихорадкой).

II. Первично-генерализованная форма:

4) общелихорадочная — соответствует стадии генерализации, характеризуется всеми признаками острого генерализованного процесса (лихорадка, гепатолиенальный синдром, общая интоксикация), но без развития как первичных, так и вторичных локальных поражений.

III. Вторично-очаговые формы:

5) пневмоническая (легочная) — характеризуется пневмонией, которая является ведущим признаком болезни;

- 6) гепатитная (желтушная) — с ведущим признаком преимущественного поражения печени с развитием клинической картины гепатита с синдромом желтухи;
- 7) септическая — характеризуется вовлечением в патологический процесс многих органов и систем в связи с развитием в них вторичных очагов, нарушением цикличности, тяжелым и длительным течением, неэффективностью лечения;
- 8) менингоэнцефалитическая — с клинически выраженными признаками серозного менингита и некоторыми энцефалитическими симптомами.

В зависимости от выраженности клинических проявлений болезни выделяют следующие степени тяжести течения псевдотуберкулеза:

1) *латентная форма*, при которой клинические симптомы отсутствуют, но из организма выделяется возбудитель псевдотуберкулеза и отмечается нарастание титра специфических антител в сыворотках крови;

2) *стертая (субклиническая) форма*, при которой клинические признаки выражены слабо, температура тела чаще нормальная;

3) *легкая* — характеризуется субфебрильной (реже кратковременно фебрильной) температурной реакцией с умеренным синдромом общей интоксикации до 3—4-го дня болезни и нерезко выраженными признаками локальных поражений;

4) *среднетяжелая* — с выраженной температурной реакцией и синдромом общей интоксикации, достигающими максимального развития на 3—4-й день болезни; симптомы локальных поражений болезни переменчивы, более продолжительны; с большим постоянством и интенсивнее проявляются симптомы второй волны болезни;

5) *тяжелая* — с резко выраженной температурной реакцией, синдромом общей интоксикации и признаками менингизма, коллапса, локальными проявлениями и развитием инфекционно-токсического шока.

В течении псевдотуберкулезной инфекции М.А.Борисова (1991) выделяет следующие периоды: 1) инкубационный; 2) начальный; 3) период разгара; 4) период обострений и рецидивов; 5) период реконвалесценции. Инкубационный период при псевдотуберкулезе колеблется от 3 до 18 дней, но чаще составляет 7—10 дней. В отдельных случаях он продолжается 2—3 сут.

Н.Ф.Тимченко (1989), Л.М.Исачкова и соавт. (1994) в экспериментах на животных установили, что входными воротами инфекции при псевдотуберкулезе является эпителий пищеварительного тракта, преимущественно ротоглотки, двенадцатиперстной и тонкой кишки, где развивается в конце инкубационного периода первичный аффект. У экспериментально зараженных животных в этот период уже через 10—15 мин после перорального заражения можно выделить бактерии псевдотуберкуле-

за из подчелюстных слюнных желез. Это свидетельствует о том, что во время инкубационного периода после алиментарного заражения инвазия возбудителя псевдотуберкулеза в слизистую оболочку пищеварительного тракта начинается в ротоглотке. Проникновение иерсиний в эпителий подвздошной кишки наступает у экспериментальных животных через 1 ч после заражения по мере эвакуации содержимого через кишечный тракт. Бактерии размножаются в эпителиальных клетках, затем быстро пенетрируют собственную пластинку слизистой оболочки.

Н а ч а л ь н ы й п е р и о д псевдотуберкулеза — время от момента появления первых признаков болезни до максимального развития клинической картины. М.А.Борисова (1991) считает, что продолжительность начального периода равна 1—3 дням. И.Ю.Залмовер (1969), Н.С.Сазанов (1974) сообщили о более продолжительном начальном периоде — до 5 дней. Этот период характеризуется полиморфизмом клинических проявлений и отсутствием специфических симптомов, свойственных только этому заболеванию. Продромальные явления (недомогание, познабливание, боль в животе и т.д.) как у взрослых, так и у детей обнаруживаются в единичных случаях за 1—2 дня до начала болезни. Заболевание у большинства больных начинается остро — с быстрого повышения температуры. М.А.Борисова (1991) наблюдала среди 515 взрослых больных псевдотуберкулезом острое начало болезни у 451 больного (87,6 %), подострое — у 56 больных (10,9 %) и постепенное — у 8 (1,5 %).

Л.Б.Антоненко (1990) выделяет следующие типы течения псевдотуберкулеза.

1. *Острое* (до 1 мес):

- типичное — циклическое течение с клиническими проявлениями всех стадий болезни;
- атипичное — клинически выражены только первые или последние стадии псевдотуберкулеза;

2. *Затяжное* (клинические проявления псевдотуберкулеза продолжаются до 3 мес).

Повышение температуры тела сопровождается головной болью различной интенсивности с преимущественной ее локализацией в лобной и височной областях, болями в мышцах, суставах, пояснице, общей разбитостью, слабостью и потерей аппетита, т.е. симптомами, характерными для обычной инфекционной интоксикации. В некоторых случаях больные жалуются на боли в горле при глотании. Иногда отмечаются боли в животе, жидкий стул 2—3 раза в сутки, тошнота и однократная или повторная рвота. У некоторых больных в первые часы заболевания на фоне общей слабости возникает головокружение или непродолжительная потеря сознания. В редких случаях, особенно у

Таблица 7. Частота симптомов в начальном периоде псевдотуберкулеза

Симптом	Число больных, %
Общая слабость	93,7
Головная боль	83,5
Лихорадка	73,4
Озноб	71,7
Увеличение печени	32,8
Боли в суставах	32,6
Боли в животе	30,1
Боли в горле	15,3
Кашель	12,1
Тошнота	9,7
Рвота	5,1
Жидкий стул	4,3
Синдром желтухи	1,9

детей, может развиваться ранний токсикоз со смертельным исходом в течение 2—4 сут.

При осмотре больных в начальном периоде псевдотуберкулеза отмечают гиперемия лица и шеи, небольшая одутловатость лица, гиперемия конъюнктивы и инъекция сосудов склер; у некоторых — бледный носогубный треугольник. Нередко появляются герпетическая сыпь на губах и крыльях носа, ограниченная гиперемия зева различной интенсивности (от «пылающего» зева до сетчатой гиперемии), реже — энантема на мягком небе, ангина. Язык в начальном периоде болезни обложен серовато-белым налетом, а с 3-го дня начинает очищаться и приобретает вид «малинового» с выраженными сосочками на конце.

У значительного числа больных в начальном периоде болезни наблюдаются признаки острого катара верхних дыхательных путей: насморк, кашель, боли в горле при глотании. На основе подобной картины иногда ставится неправильный диагноз (ОРЗ, грипп), что мешает установить причину вспышки.

В конце начального периода у 1/4 больных появляются симптомы локальных поражений органов пищеварительной системы и опорно-двигательного аппарата, сопровождающиеся нарастающими болями в животе и суставах. Клинические симптомы начального периода болезни, наблюдаемые М.А.Борисовой (1991) у 515 взрослых больных, представлены в табл. 7.

Многообразие симптомов, наблюдаемое при псевдотуберкулезе, свидетельствует о вовлечении в патологический процесс различных органов и систем уже в первые дни заболевания, что довольно часто является причиной ошибочной диагностики. Значительная часть таких больных лечатся на дому, меньшая — направляются в стационар с диагнозами острого респираторного заболевания, полиартрита, гастроэнтерита, катаральной ангины,

скарлатины и т.д. Эти диагнозы нередко становятся окончательными, так как врач осматривает больного вторично в период выздоровления, когда характерные симптомы (высыпание, «малиновый язык», боль в илеоцекальной области) уже угасли.

У детей нередко псевдотуберкулез принимают за скарлатину, вирусный гепатит, грипп, острый аппендицит, первичный перитонит [Рольщиков И.М., 1969; Борисова М.А., 1991, и др.]. По данным некоторых авторов, частота диагностических ошибок при псевдотуберкулезе составляет 14—15,5 % [Сомов Г.П., 1979; Сазанов Н.С., 1984, и др.]. В хирургической практике имеется много описаний необоснованных оперативных вмешательств при ошибочной диагностике [Рольщиков И.М., 1984; Daniels J.J., 1973; Hutteroth T.H., 1981, и др.].

Эксперименты на животных показали [Тимченко Н.Ф., 1986, 1989; Исачкова Л.М., 1990], что в начальном периоде псевдотуберкулеза возбудитель быстро проникает в кровь и лимфу. Развитие первичного аффекта в тонком кишечнике в виде катарально-эрозивного и катарально-язвенного энтерита в значительной степени обуславливается токсическим действием возбудителя. Это нашло подтверждение в опытах с введением в перевязанную кишечную петлю кроликов токсичных веществ псевдотуберкулезного микроба. У подавляющего числа зараженных животных в кишечной стенке наблюдались изменения, характеризующие сочетанное действие энтеротоксинов и цитотоксинов бактерий псевдотуберкулеза. При этом происходили разрушение кишечных ворсинок и сорбция жидкости в просвет кишечника, что вызывало развитие диарейного синдрома в начальном периоде болезни (см. табл. 7).

К первичному аффекту, наблюдаемому в инкубационном и начальном периодах, Л.М.Исачкова (1991) относит глоссит, стоматит, тонзиллит, фарингит, гастроэнтерит и энтерит, которые часто сочетаются с регионарным шейным, подчелюстным, а еще чаще с мезентериальным лимфаденитом.

Период разгара болезни продолжается от 1 до 10 дней, в среднем $3,7 \pm 0,1$ дня, что зависит от тяжести течения псевдотуберкулеза. Этот период характеризуется максимальным развитием симптомов. Одним из наиболее постоянных симптомов этого периода является **лихорадка**. По данным В.П.Малого (1987), лихорадка отмечается у 97,6 % больных. Лихорадочный период составляет 7—12 дней, но чаще заканчивается к концу 1-й недели. Температура, достигая максимума в первые 2—3 дня, держится еще 2—3 дня, а затем снижается до нормы.

Анализ лихорадочного периода позволил выделить несколько типов температурных кривых. Они чаще всего носят ремиттирующий характер [Борисова М.А., 1971], с быстрым подъемом до высоких цифр в течение первых суток и последующими большими суточными колебаниями с лизокритическим падением. Постоянный тип лихорадки (по М.А.Борисовой, у 20,4 % больных)

характеризуется быстрым подъемом температуры, которая удерживается на высоких цифрах в течение нескольких суток и снижается до нормы укороченным лизисом.

Волнообразный тип лихорадки М.А.Борисова (1991) наблюдала у 18,5 % больных. При легком течении псевдотуберкулеза чаще отмечался субфебрилитет (14,3 %) или температура тела оставалась нормальной (2,6 %). Повышение температуры тела бывает различным, но чаще — до 38,1—39 °С, реже — выше 39 °С. По данным М.А.Борисовой, быстрый подъем температуры наблюдается у большинства (98,3 %) больных, постепенный — у некоторых (1,7 %). Чем тяжелее протекает болезнь, тем длительнее лихорадочный период. Так, при легком течении длительность лихорадки равна 3,2 дня, при среднетяжелом — 3,9 дня, при тяжелом — 5,6 дня.

Частым симптомом (более чем у 80 % больных) периода разгара болезни является **сыпь**. Она возникает в 1—4-й день болезни (чаще на 2-е сутки) на гиперемизированном или нормальном фоне кожи у 73—87 % больных. М.А.Борисова регистрировала сыпь у 9 % больных в 1-й день, у 45,6 % — на 2-й, у 25 % — на 3-й и у 6,2 % — на 4-й день болезни. Позже 4-го дня сыпь появлялась в единичных случаях. У большинства больных сыпь была обильной, розового цвета, мелкоточечной, реже — папулезной, пятнистой, краснухо- и кореподобной, сливной эритематозной (особенно в области крупных суставов), а при тяжелом течении и резко выраженной интоксикации — геморрагической. Геморрагическая сыпь чаще встречалась у детей [Гордеев А.В., 1978]. У 10—30 % больных высыпания сопровождалась зудом.

Локализация сыпи бывает различной. У 39 % больных [Залмвер И.Ю., 1969] сыпь распространялась по всему телу, в основном располагалась на симметричных участках. На лице и шее сыпь обнаруживается редко. В 46 % случаев сыпь появляется на боковых поверхностях туловища, нижней части живота, в пахово-бедренных и плечевых треугольниках и на сгибательных поверхностях рук, сгущаясь в местах естественных складок кожи; часто наблюдаются гиперемия и отечность кожи в области головы и шеи (симптом «капюшона»), кистей и стоп (симптомы «перчаток» и «носков»). У 15 % больных сыпь появляется только в пахово-бедренных и локтевых сгибах. Характерно образование геморрагий в виде полосок и цепочек на боковых поверхностях туловища, внутренней поверхности плеч и в области передней подмышечной линии. У тяжелобольных с геморрагиями выявляются эндотелиальные симптомы жгута, щипка, Пастиа. Появление сыпи может сопровождаться ухудшением состояния больных, учащением пульса, гипотензией и даже коллапсом. Высыпания наблюдаются в течение нескольких часов, мелкоточечная сыпь исчезает через 2—3 дня, пятнистые и геморрагические элементы «отцветают» на 5—7-й день. В некоторых случаях сыпь исчезает через 1 сут, иногда держится до 10—12 дней. Исчезно-

вание сыпи совпадает с улучшением состояния больных и опережает снижение температуры тела примерно на 1 сут. У некоторых больных отмечаются повторные высыпания. После высыпаний иногда остается кратковременная пигментация.

Диагностические трудности обусловлены тем, что сыпь часто локализуется на небольших участках тела (область верхних конечностей, подкожные ямки, пахово-бедренный треугольник, предплечья и т.д.) и быстро исчезает, оставаясь незамеченной.

На 2—3-й неделе болезни появляется пластинчатое и отрубевидное шелушение на коже грудной клетки, живота, мочках ушных раковин, затем на тыльной поверхности кистей рук, стопах, ладонях.

Кожные проявления в период рецидивов по сравнению с первой волной болезни имеют некоторые особенности. Мелкоточечная сыпь отмечается лишь у 10 % больных. У 2—3 % больных появляются элементы узловой эритемы. Они возникают на 1—3-й день рецидива и представляют собой плотные воспалительные узлы сначала розового, а затем синюшно-багрового цвета, болезненные при пальпации. Они (от 5 до 25 таких элементов) располагаются преимущественно вокруг коленных, голеностопных и локтевых суставов и держатся 1—3 нед, а затем бесследно исчезают. Отмечаются и повторные высыпания, когда наряду с угасающими появляются новые в течение 5—16 дней и более. Повторное высыпание всегда сопровождается субфебрилитетом.

При микроскопическом исследовании биоптатов кожи у больных псевдотуберкулезом выявляются изменения сосудов, носящие характер эндопериваскулитов [Шапиро С.Е., Нагорная Л.Е., 1974]. Установлено, что кожные проявления носят токсико-аллергический характер.

Прижизненное гистоиммунологическое изучение вызванных бактериями псевдотуберкулеза кожных поражений в виде нодозной, мультиформной и фигурной эритемы было проведено К.М. Niemi и соавт. (1976). При этом установлены нерезко выраженная лимфоидная инфильтрация в подкожной клетчатке, пролиферация капилляров и тяжелые некротизирующие артерииты. Лимфоидная инфильтрация кожи сохраняется более продолжительное время.

Основываясь на собственных и литературных данных, Л.М. Исачкова и соавт. (1994) считают, что возникновение сыпи в начальном периоде псевдотуберкулеза обусловлено интоксикацией и альтеративно-экссудативными процессами (реакцией ГЗТ), наиболее выраженными при узловой эритеме. Кожные проявления псевдотуберкулеза считаются вторичными, так как они развиваются вследствие бактериемии и токсико-аллергического прессинга.

Для периода разгара болезни, особенно в первые дни, характерна выраженная интоксикация, проявляющаяся поражением **центральной нервной системы** — общей слабостью, гипотензией,

головокружением, сонливостью. В первые дни болезни такие больные вялы, адинамичны, неохотно вступают в контакт. Наиболее постоянным признаком поражения ЦНС М.А.Борисова (1991) считает головную боль, которая локализуется в височно-теменной и лобной области и реже носит разлитой характер. С такой же частотой отмечаются рвота, гиперестезия, светобоязнь. Иногда могут наблюдаться бессонница, повышенная возбудимость. При тяжелом течении болезни возможны явления менингоэнцефалита с характерной для него симптоматикой: головной болью, тошнотой, рвотой, сонливостью, заторможенностью, нарушением сознания, признаками раздражения мозговых оболочек. В цереброспинальной жидкости определяются плеоцитоз, в основном за счет лимфоцитов, реже — за счет ПМЯЛ, повышенное содержание белка. Эти явления держатся от нескольких дней до 1,5—2 нед. Течение псевдотуберкулеза по типу менингоэнцефалита автор отмечала примерно у 1/4 больных. При легких формах болезни эти признаки поражения ЦНС были слабо выражены или отсутствовали.

Во время первой крупной вспышки ДСЛ во Владивостоке в 1959 г. нами наблюдались такие менингеальные симптомы, как ригидность затылочных мышц, симптом Кернига — Брудзинского при отсутствии изменений в цереброспинальной жидкости. Другие авторы [Борисова М.А., 1991] отмечали, что для псевдотуберкулеза характерны нарушения функции вегетативной нервной системы, проявляющиеся снижением аппетита, нарушением сна, гиперемией кожи, сильной потливостью. Постановка вегетативных проб — местный и рефлекторный дермографизм, пробы Мак-Клора—Олдрича, симптомы Горнера, Ажнета, рефлексы положения тела, диссоциация АД на правой и левой руке подтверждают вовлечение в патологический процесс вегетативной нервной системы.

В некоторых случаях псевдотуберкулеза наблюдаются синдром серозного менингита и признаки менингизма при первой лихорадочной волне, а также симптомы менигополирадикулоневрита с вовлечением в процесс при рецидиве болезни черепных нервов. Развитие менигополирадикулоневрита на второй волне заболевания свидетельствует о токсико-аллергическом генезе поражения нервной системы [Исачкова Л.М. и др., 1994].

Поражение нервной системы может проявляться по типу межреберной и затылочной невралгии или пояснично-крестцового радикулита.

Проведенные М.А.Борисовой (1991) капилляроскопические исследования свидетельствовали о нарушениях периферического кровообращения. Они характеризовались интенсивным розовым фоном микроскопического поля, расширением артериальной части капиллярной петли, замедлением кровотока. Эти изменения появлялись в начале заболевания, достигали максимума в разгар болезни, постепенно исчезали в период реконвалесцен-

ции, чаще нормализуясь к концу 3-й недели. Автор полагает, что в основе этих изменений капилляров лежит понижение тонуса периферических сосудов в результате нарушения механизмов нервной регуляции системы кровообращения.

Как известно, гуморальная система ацетилхолин — холинэстераза является объективным показателем функционального состояния вегетативной нервной системы.

Наряду с образованием ацетилхолина в организме происходит обратный процесс — гидролитический распад медиатора под влиянием фермента холинэстеразы. Изучение системы ацетилхолин — холинэстеразы позволяет более правильно понять характер холинергических процессов и объяснить некоторые изменения в вегетативном отделе нервной системы.

М.А.Борисова (1991) отмечала повышение активности ложной холинэстеразы в различные сроки болезни. Повышение активности этого фермента не зависело от тяжести и клинического варианта болезни. Автор наблюдала снижение активности истинной холинэстеразы, причем наиболее выраженный ее сдвиг наблюдался при среднетяжелом течении. Результаты этих наблюдений свидетельствуют о некотором возбуждении блуждающего нерва, причем эти сдвиги более выражены при среднетяжелом и рецидивирующем течении псевдотуберкулеза.

Поражения нервной системы у больных псевдотуберкулезом подробно освещены во многих работах [Матковский В.С. и др., 1972; Кареткина Г.Н. и др., 1984; Малый В.П., 1987, и др.]. Наиболее глубокие исследования нарушений функций нервной системы при псевдотуберкулезе проведены О.Г.Сомовым (1981). Автор наблюдал 485 больных и отметил, что практически у всех обследованных в неврологическом статусе имелись отклонения. У 39 % больных эти нарушения проявились клинически очерченным синдромом. Менингеальный синдром автор наблюдал у 14,7 % больных, синдром вегетативной дисфункции — у 79,7 %. В период реконвалесценции был выражен постинфекционный церебростенический синдром. При тяжелом течении неврологические симптомы преобладают в разгаре заболевания и удерживаются в течение 10—14 сут. Неврологические нарушения при рецидиве псевдотуберкулеза в сопоставлении с началом и разгаром болезни менее выражены. Вегетативные дисфункции усиливаются в рецидивную волну болезни. О.Г.Сомов наблюдал больных и через длительный срок после их выздоровления, а при осмотре их через 3 мес отмечал жалобы на периодически возникающую тупую головную боль, усиливающуюся по вечерам. После болезни оставались общая слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности, вегетативно-сосудистые нарушения (потливость ладоней и стоп, похолодание конечностей, приливы жара, лабильность пульса, гипотензия). Через 6 мес 60,7 % больных продолжали отмечать явления вегетососудистой дистонии. При осмотре через год у 28,6 % больных наблюдались

признаки астенизации, повышенной раздражительности, потливость, похолодание конечностей, сердцебиение, снижение работоспособности.

В экспериментах на кроликах было показано, что патогистологические изменения в ЦНС наблюдаются у 85 % животных [Исачкова Л.М., 1990]. Из них явления менингита отмечались у 2 кроликов (11,7 %), менингоэнцефалита — у 15 (88,3 %). Обращает на себя внимание образование гранул в полушариях мозга на 7—10-е сутки после заражения. Гранулемы состоят из лимфоцитов и гистиоцитов. В них четко различается центральная зона из светлых моноклеарных клеток, окруженная валом из лимфогистиоцитарных клеток, а по периферии присоединяются глиальные клетки, отграничивающие очаг от окружающей мозговой ткани. Центральная часть гранул подвергается некрозу. В отличие от гранул внутренних органов в гранулах мозга почти отсутствуют ПМЯЛ и менее выражен кариорексис. Вокруг гранул часто наблюдаются эндovasкулиты и панvasкулиты, стазы в сосудах и кровоизлияния, значительный отек мозгового вещества. Воспалительные изменения с наибольшим постоянством определяются в коре больших полушарий, аммонном роге, зрительном бугре и гипоталамической области, реже — в стволе и продолговатом мозге. В мозжечке и спинном мозге они ограничиваются мягкой мозговой оболочкой. Воспалительно-деструктивные изменения, как правило, носят очаговый, периваскулярный характер. В первую очередь реагируют сосуды микроциркуляторного русла. В капиллярах, мелких артериолах и венах вещества мозга наблюдаются изменения по типу эндovasкулитов и панvasкулитов. Воспалительно-деструктивные изменения оболочек и вещества головного мозга сохраняются после заражения до 21—28 сут.

Л.М.Исачкова и соавт. (1994) в эксперименте на кроликах установили очень интересный факт. У 6 среди 12 бактериологически исследованных животных из ткани головного мозга была выделена культура псевдотуберкулезного микроба. Это, во-первых, подтвердило специфичность патологического процесса в мозге, во-вторых, показало возможность прорыва гематоэнцефалического барьера в фазе генерализации псевдотуберкулезной инфекции. Экстраполяция полученных в эксперименте материалов на патологический процесс у человека позволяет считать возможным аналогичное поражение нервной системы при псевдотуберкулезе с развитием в ряде случаев диффузно-очагового менингоэнцефалита.

В литературе есть также данные, свидетельствующие об изменениях при псевдотуберкулезе в периферических нервных волокнах, в частности в нервном аппарате кишечника, с которыми связывают явления абдоминалгии [Рольщиков И.М., Антонов В.И., 1984]. При гистологическом исследовании в нервных волокнах выявлялись извилистость, гиперимпрегнация, демие-

линизация, а в нервных клетках — хроматолиз, деформация и эктопия ядер, вакуолизация цитоплазмы вплоть до распада клеточного тела.

В разгар болезни у больных псевдотуберкулезом очень часто поражается **опорно-двигательный аппарат**. По данным И.Ю.Залмовера (1969) и М.А.Борисовой (1971), в период первых вспышек ДСЛ на Дальнем Востоке патологические изменения в суставах наблюдались в 52—66 % случаев. Очень часто отмечают артралгии, иногда с очень сильными болями в крестце, пояснице, суставах и гиперемией кожных покровов. При псевдотуберкулезе чаще всего поражаются лучезапястные, межфаланговые, коленные и голеностопные, реже — плечевые, тазобедренные и нижнечелюстные суставы. Острые полиартриты при слабом знании клинической картины псевдотуберкулеза часто принимаются за атаки острого ревматизма. Болевой синдром зависит от тяжести заболевания и может быть слабо или сильно выраженным, затрудняющим самостоятельное передвижение. Суставы отечны, болезненны, горячие на ощупь. Артралгии появляются на 1—2-й день болезни, беспокоят в течение 4—5 дней и постепенно исчезают. Реже (7,1 % случаев) болевой синдром удерживается до 6—8-го дня с момента появления [Борисова М.А., 1991]. Длительные артралгии чаще наблюдаются при тяжелом и среднетяжелом течении болезни. М.А.Борисова наблюдала симптомы острого полиартрита у 8,2 % больных псевдотуберкулезом. Клиническая картина характеризовалась более значительными нарушениями двигательной функции и местными воспалительными изменениями, которые сохранялись в течение 10—14 дней. Полиартриты, как правило, заканчивались благоприятно. Наличие острого полиартрита при слабой выраженности висцеральных проявлений дало основание для выделения артралгической формы псевдотуберкулеза, которая отмечается у 10—15 % больных [Залмовер И.Ю., 1969; Авцын А.П., Жаворонков А.А., 1980].

Патологические изменения в суставах проявляются артралгиями. Боли носят летучий характер и локализуются как в крупных, так и в мелких суставах. В некоторых случаях развиваются артриты с покраснением, отеком кожи вокруг суставов и болями в них при движении. Симптомы артритов исчезают через 5—10 дней.

В остром периоде болезни чаще всего больных беспокоит миалгия, преобладающая в мышцах шеи, живота и конечностей. Иногда миалгия мышц живота имитирует клиническую картину «острого живота».

В эксперименте на кроликах было показано, что микроскопическая картина соединительнотканых структур суставов при псевдотуберкулезе имеет сходство с гиперергическим воспалением, что является морфологическим тканевым симптомом аллергии [Исачкова Л.М. и др., 1994]. По данным авторов, патогисто-

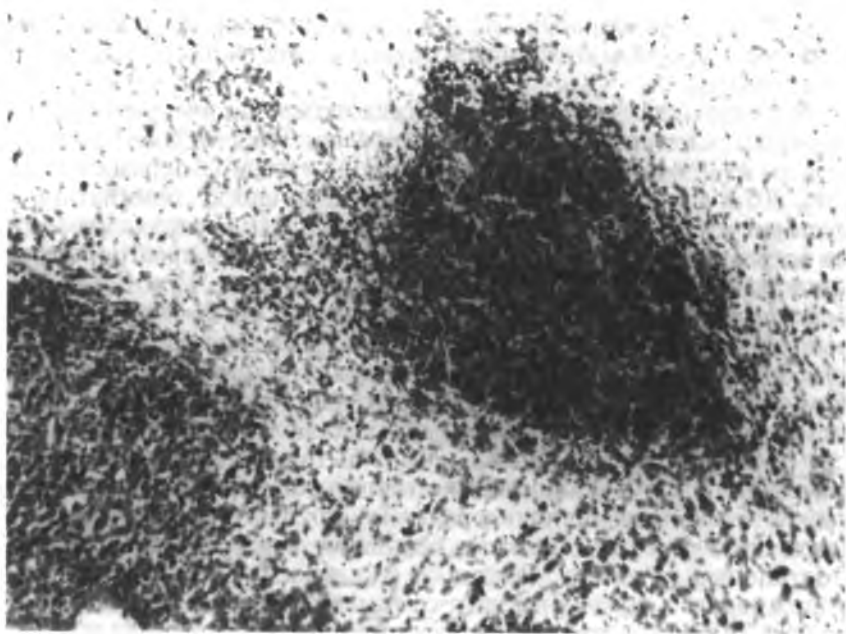


Рис. 13. Патоморфологические изменения в тканях сустава при экспериментальном псевдотуберкулезном артрите у кролика. Иммуноклеточная реакция с формированием лимфоидных фолликулов. Ув. $\times 100$.

логические изменения соответствуют экссудативно-пролиферативному синовиту и полиартриту.

Установлено сходство повреждений суставов с картиной, наблюдаемой при ревматоидном синовите [Струков А.И., 1979; Копьева Т.Н., 1980]. Л.М.Исачкова и соавт. (1994) наблюдали при псевдотуберкулезной инфекции в тканях суставов сенсibilизированных животных последовательно сменяющие друг друга аллергические реакции ГНТ и ГЗТ. Раннее иммунное воспаление, свойственное ГНТ, авторы отмечали в первые 6 ч после внутрисуставного введения сенсibilизированным животным специфических антигенов. Оно характеризовалось нарушением микроциркуляции, инфильтрацией мононуклеарами и наличием плазматических клеток. Эта фаза продолжалась более длительное время при многократном антигенном раздражении сустава. При позднем иммунном воспалении, являющемся признаком ГЗТ, с 4—5-х суток после антигенного раздражения сустава в синовиальной оболочке преобладала инфильтрация лимфоцитами с высокой активностью кислой фосфатазы. При этом наблюдалось образование инфильтратов типа лимфоидных фолликулов (рис. 13). Это, по определению А.И.Струкова (1979), указывало на то,

что синовиальная оболочка в процессе иммунного воспаления становится «иммунокомпетентным» органом. На основании экспериментальных материалов можно сделать заключение, что для псевдотуберкулеза характерен инфекционно-аллергический генез поражения суставов.

В остром периоде болезни в патологический процесс вовлекаются и **органы кроветворения**. Наблюдается увеличение лимфатических узлов — подчелюстных, шейных, подмышечных. Консистенция их мягкая, болезненность незначительная, они не спаяны между собой. Л.М.Исачкова и соавт. (1994) считают, что одним из основных симптомов псевдотуберкулеза является патология лимфатических узлов, а псевдотуберкулез относится к лимфоретикулярным заболеваниям [Карр Я. и др., 1980]. Наиболее выраженная патология характерна для мезентериальных лимфатических узлов [Ющенко Г.В., Кузмайтис Р.И., 1964; Masshoff W., Dolle W., 1953; Knapp W., 1958, и др.], хотя литературные данные свидетельствуют о возможности развития при псевдотуберкулезе не только мезентериального лимфаденита, но и лимфаденитов другой локализации, а также полиаденитов [Нагорная Л.Е., 1973; Дмитровская Т.И. и др., 1979, и др.]. При вовлечении в патологический процесс группы лимфатических узлов и образовании конгломератов псевдотуберкулезный лимфаденит иногда ошибочно принимается за опухолевый процесс не только клиницистами, но и патологоанатомами, которые принимают за лимфаденит начинающуюся лимфо- или лимфоретикулосаркому [Авцын А.П., Жаворонков А.А., 1980; Антоненко Ф.Ф., 1996]. Это нередко служит причиной необоснованной резекции илеоцекального угла и даже лучевой терапии.

По мнению Л.М.Исачковой и соавт. (1994), поражение лимфатического аппарата при псевдотуберкулезе следует рассматривать в аспекте иммунокомпетентности лимфоидной ткани. Авторы на клиническом (операционный материал от 23 больных псевдотуберкулезом) и экспериментальном (лимфатические узлы 69 перорально зараженных кроликов) материале установили, что при этой инфекции поражение лимфатических узлов отражает иммунопатологический процесс, связанный с трансформацией лимфоцитов, в ответ на стимуляцию антигенами псевдотуберкулезного микроба и развитием воспаления на иммунной основе.

Таким образом, авторы утверждают, что псевдотуберкулезный лимфаденит правильнее характеризовать как лимфобластический (ранняя стадия поражения) и гранулематозно-некротический (поздняя стадия поражения).

На рис. 14 представлен срез лимфатического узла больного псевдотуберкулезом (видна гранулема с центральным кариорексисом).

Л.М.Исачкова и соавт. (1994) [Shapers R.F. et al., 1981; Vantrappen Y. et al., 1982] отмечали гиперплазию кортикальной и



Рис. 14. Лимфатический узел больного псевдотуберкулезом. Некротические гранулемы в корковом слое, гиперплазия лимфоидной ткани с инфильтрацией синусов. Ув. $\times 126$.

паракортикальной зоны с увеличением числа иммунобластов, плазмобластов и плазматических клеток, очажки или относительно крупные зоны «незрелого синусового гистиоцитоза», мелкие скопления эмигрировавших моноцитов в кортикальной зоне. Клеточные реакции у больных псевдотуберкулезом сопровождаются активацией В-лимфоцитов с трансформацией в плазматические клетки на различной стадии зрелости [Papadimitriou C.S. et al., 1977]. Нами [Беседнова Н.Н., 1979] установлено, что у морских свинок, зараженных возбудителем псевдотуберкулеза, отмечается прямая корреляция выраженности бластной и плазмоцитарной реакций в лимфатических узлах с интенсивностью выработки антител. Именно лимфобластная форма псевдотуберкулезного лимфаденита может симулировать лимфосаркому [Bories P., Veygras M., 1983; Yasuda M. et al., 1985]. В таких случаях гистологически определяются резко выраженная гиперплазия лимфоидной ткани, полиморфизм картины лимфатических узлов с большим количеством митозов, наличием гранул и некротических очагов, при этом отдельные лимфатические узлы могут быть диаметром 2 см и более. При псевдотуберкулезе возможна также спленомегалия. Детальное экспериментальное изучение

изменений в селезенке при этой болезни проведено Л.М.Исачковой (1994). Автор наблюдала в селезенке очажки некроза с центральным кариорексисом, усиление кровенаполнения синусоидов и деструктивные изменения клеток красной пульпы. Вследствие распада клеток наблюдаются участки разрежения пульпы. На 3—7-е сутки после заражения усиливаются лейкоцитарная и макрофагальная реакции. С 14-го дня после заражения становятся заметными реактивные изменения в В-зависимых зонах фолликулов. Лимфатические фолликулы увеличиваются, и в них появляются светлые центры. В селезенке зараженных животных определяются диффузная макрофагальная инфильтрация, эритростаз, плазморрагии, резкое утолщение и фибриноидный некроз стенки сосудов.

К 30-м суткам от момента заражения после освобождения селезенки от бактерий наблюдается разреженность светлых центров фолликулов, которые состоят в основном из макрофагов и ретикулярных клеток. У отдельных животных до 45-х суток отмечаются редуцированные фолликулы и делимфатизация пульпы селезенки.

К сожалению, почти нет сведений об изменениях в костном мозге при псевдотуберкулезе, хотя гематологические показатели у больных свидетельствуют о нарушении кроветворения, особенно при среднетяжелом и тяжелом течении инфекции. Так, W.Hubbert и соавт. (1971) описали псевдотуберкулезную септицемию с выраженной спленомегалией, миелопролиферативными изменениями, миелофиброзом и миелоидной метаплазией со смертельным исходом. J.Ghose и соавт. (1978) приводят случай псевдотуберкулезной септицемии, когда в биоптате костного мозга были обнаружены очаги клеточной реакции и начальный некроз, подобные тем, которые наблюдаются в лимфатических узлах. Все это свидетельствует о значительных изменениях при псевдотуберкулезе органов кроветворения.

У больных псевдотуберкулезом в патологический процесс вовлекаются также *органы дыхания*. Появляются боли в горле при глотании, гиперемия слизистой оболочки зева, налеты на миндалинах, реже — насморк, кашель, точечная энантема на слизистой оболочке мягкого неба и сухие хрипы в легких. Катаральные явления чаще отмечаются в первые дни болезни на фоне выраженного общетоксического синдрома.

При перкуссии легких у некоторых больных определялся ясный легочный звук, при аускультации — везикулярное дыхание [Борисова М.А., 1991]. Иногда дыхание было жестким (1,1 % случаев) или ослабленным (0,3 %). Несколько чаще автор прослушивала рассеянные сухие хрипы, преимущественно в нижних отделах легких (2,9 % больных), и только у 2 — влажные хрипы. У 3 больных в первые дни болезни развилась бронхопневмония на фоне выраженной симптоматики псевдотуберкулеза, подтвержденного специфическими лабораторными исследованиями.

К концу 3-й недели эти заболевания закончились выздоровлением. Рентгенологических изменений в легких в большинстве случаев не выявляется. Автор только в 1,7 % случаев обнаружила рентгенологические изменения в легких, которые можно было объяснить развитием псевдотуберкулезного процесса. У 3 больных она отмечала гомогенное средней интенсивности затемнение легочной ткани (бронхопневмония, носящая интерстициальный характер). Понижение пневматизации легочной ткани в этих случаях автор объясняет наличием перибронхиальной и периваскулярной инфильтрации. У некоторых больных рентгенологические изменения характеризуются усилением бронхосудистого рисунка по всем полям легких, тяжистостью корней легких с обеих сторон. Все изменения в легких исчезают спустя 2—3 нед от начала болезни.

Л.Б.Куляшова и соавт. (1984) отмечали групповые заболевания псевдотуберкулезом в организованном коллективе в осенний период с поражением верхних дыхательных путей. Вспышка носила острый характер, и за 17 дней заболел 51 человек. У 82,4 % больных отмечались симптомы локального поражения верхних дыхательных путей (гиперемия зева, увеличение миндалин, боль в горле, кашель, заложенность носовых ходов). Авторы на основании этих наблюдений полагают, что псевдотуберкулез в отдельных случаях может протекать при выраженном поражении органов дыхания без каких-либо скарлатиноподобных явлений.

П.Л.Новиков и соавт. (1986) при описании клинической картины псевдотуберкулеза выделяли катаральную форму, которую они наблюдали у 9,4 % больных. Ф.Ф.Антоненко (1970) наблюдал 3 больных псевдотуберкулезом ребенка с выраженной легочной и легочно-плевральной патологией. Эти больные поступили в отделение детской торакальной хирургии из инфекционных стационаров, где лечились по поводу псевдотуберкулеза. У 2 из них была генерализованная форма с рецидивирующим течением и преимущественным поражением легких и плевры; деструктивная пневмония сопровождалась экссудативным плевритом, который был купирован применением комплексной терапии с включением плевральной пункции, одной больной была ошибочно проведена операция при подозрении на острый аппендицит. На следующий день после операции у больной развились легочно-плевральные деструктивные осложнения.

Поражения легких отмечались в летальных случаях при септических формах псевдотуберкулеза.

В.Н.Дроздов и О.С.Махмудов (1981), изучавшие псевдотуберкулез у детей в Средней Азии, наблюдали острый респираторный синдром почти у 100 % больных. М.В.Махнев (1992) выявил одно- или двустороннюю пневмонию у 15,7 % больных. При рентгенографии грудной клетки у этих больных обнаружена нижнедолевая мелкоочаговая инфильтрация легочной ткани. При этом развитие пневмонии отмечалось в 27,2 % при легком течении в

1—2-ю неделю болезни, а в 72,8 % случаев при среднетяжелом и тяжелом течении на 2—4-й неделе болезни.

Вопрос о пневмотропизме возбудителя псевдотуберкулеза был поставлен А.П.Авцыным и соавт. (1978, 1985), которые изучали этиологию острых и хронических пневмоний на Крайнем северо-востоке России и в зоне БАМа. У 4 из 15 обследованных ими больных была установлена положительная реакция агглютинации (РА) с серовариантами 3 и 4. В экспериментах с интраназальным заражением белых мышей возбудителем псевдотуберкулеза А.П.Авцын, как и другие авторы [Аничков Н.М., Юнусова М.И., 1970], подтвердили пневмотропизм заболевания. Отмечено, что первичная реакция легких на бактерии псевдотуберкулеза наблюдается уже через 6 ч после заражения животных. Обращает на себя внимание тот факт, что фагоцитарная защита клеточных элементов легких не полноценна, так как в более поздние сроки нейтрофилы и макрофаги подвергаются дистрофическим изменениям, а при введении бактерий в большом количестве свободно лежат в просвете альвеол даже без развития настоящей пневмонической реакции. Развиваются очаги ателектаза и деструкции легочных капилляров, в просвете которых накапливаются бактерии. Возникновение пневмонии при экспериментальном псевдотуберкулезе возможно, хотя она и не развивается сразу после заражения. По мнению авторов, эпителий бронхов довольно устойчив к прямому воздействию возбудителя псевдотуберкулеза, поскольку дистрофическому изменению подвергается только апикальная часть эпителиальных клеток. Заслуживают внимания перибронхиальный и периваскулярный отек с резким расширением лимфатических сосудов, а также повреждение альвеолоцитов II типа. А.П.Авцын и соавт. (1978) сделали вывод, что легкие могут быть только входными воротами для развития генерализованной инфекции и септицемии.

Эксперименты на кроликах также свидетельствовали о том, что легкие по частоте поражения занимают первое место среди экстраабдоминальных органов [Исачкова Л.М., 1990]. При этом развивается специфический воспалительно-некротический процесс в легких, являющийся закономерным симптомом генерализованного псевдотуберкулезного процесса.

Определенное место в клинической картине псевдотуберкулеза занимают нарушения функций *сердечно-сосудистой системы*. При этом могут развиваться миокардиты, связанные с токсическим поражением сердечной мышцы. Так, А.В.Гордеев и соавт. (1983) наблюдали 38 больных псевдотуберкулезом детей, у которых был диагностирован инфекционно-аллергический миокардит. Патологические изменения сердечно-сосудистой системы возникли в течение первых 2 нед от начала болезни у 20 детей, на 3—4-й неделе — у 12, через 1 мес и более — у 6 детей. J.Kallimäki и R.Leino (1979) описали летальный исход при псевдотуберкулезе, сопровождавшемся миокардитом, а K.Saisawa (1913) при

септической форме псевдотуберкулеза на аутопсии обнаружил перикардит.

У большинства больных псевдотуберкулезом наблюдается абсолютная или относительная брадикардия, иногда до 40—42 в 1 мин. Тахикардия, по данным Н.С.Сазанова (1984), определялась лишь у 16 % больных. Нередко при высокой температуре наблюдается значительная брадикардия. Так, при температуре 38,6—39 °С у 12 % больных частота пульса была менее 80 (56—76 в 1 мин). Выраженную брадикардию Н.С.Сазанов наблюдал у 25 % больных, в том числе у 8,4 % от 68 до 56 в 1 мин. Более точное представление о частоте пульса можно получить при использовании правила Мэнсона—Барра. В норме при повышении температуры тела на каждые 0,6 °С пульс учащается на 10 в 1 мин. У больных псевдотуберкулезом при температуре тела 37,2—37,8 °С пульс отставал на 3—8, при 38,4—39 °С — на 13—15, при 39,6—40,2 °С — на 21—23 в 1 мин, т.е. по мере нарастания температуры брадикардия становилась более выраженной. При температуре 39,6—40,2 °С она наблюдалась у 85,2 %, а при 37,2—37,8 °С — у 65,1 % больных. Тахикардия и соответствие пульса температуре чаще отмечались при легком течении болезни — у 78 из 94 больных [Борисова М.А., 1991]. Брадикардия была более выраженной при тяжелом и среднетяжелом течении болезни. В периоде выздоровления пульс у большинства больных нормализовался и лишь у отдельных лиц можно было обнаружить его учащение или брадикардию.

Пульс у большинства больных ритмичный, а у некоторых регистрировалась кратковременная экстрасистолия. Пульс становился нормальным в первые 1—2 дня реконвалесценции.

М.А.Борисова (1991) при исследовании области сердца и крупных сосудов у больных псевдотуберкулезом отклонений не выявила. Неразлитой сердечный толчок умеренной силы она отметила у 1/3 обследованных. У отдельных лиц наблюдалось увеличение левой границы сердца на 1—1,5 см. При аускультации сердца автор установила у 23,4 % больных приглушение сердечных тонов, нечистоту первого тона на верхушке сердца и в точке Боткина (у 3,7 % больных), систолический шум в этих точках (5,6 %). Почти с такой же частотой она обнаруживала систолический шум отдельно в V точке (5,9 %) и на верхушке сердца (5,3 %). К моменту выписки реконвалесцентов из стационара все аускультативные изменения нормализовались.

При псевдотуберкулезе большинство исследователей обнаруживали понижение максимального АД (у 90—92 % больных). Повышение этого показателя М.А.Борисова (1991) определяла у 2,2 % больных. Степень понижения АД варьирует в широких пределах — от 6 до 40 мм рт.ст., причем наиболее часто регистрируется умеренно сниженное АД (на 11—20 мм рт.ст.) — у 59,8 % больных. В лихорадочном периоде псевдотуберкулеза систолическое давление снижается чаще при тяжелом и среднетяжелом тече-

нии болезни, причем степень снижения также оказалась наиболее выраженной при этих вариантах течения болезни. В периоде реконвалесценции максимальное АД постепенно нормализуется. Лишь у 11,2 % больных автор установила артериальную гипотензию в конце 3-й недели с незначительной (6—10 мм рт.ст.) и умеренной (11—20 мм рт.ст.) степенью выраженности. Это было характерно в основном для тех больных, у которых перед этим были высокая лихорадка и выраженная общая интоксикация. При псевдотуберкулезе изменялось и диастолическое АД. По данным М.А.Борисовой (1991), в лихорадочном периоде болезни минимальное АД снизилось у 39,2 % больных, повысилось у 1,8 % и нормализовалось у 59 %. Степень снижения АД была умеренной (65 % больных) или незначительной (20 %). Чаще оно снижалось при тяжелом и среднетяжелом течении болезни. В период реконвалесценции минимальное АД нормализовалось у 89 % больных. В большинстве случаев одновременно снижалось и систолическое и диастолическое АД.

Многие исследователи отмечали при псевдотуберкулезе электрокардиографические изменения. Наиболее постоянными и частыми являлись функциональные изменения автоматизма вследствие токсического поражения проводящей системы сердца, которые характеризуются развитием выраженной синусовой брадикардии и синусовой аритмии. У некоторых больных выявляется снижение вольтажа зубцов *P* и *T*, реже их деформация в результате токсико-инфекционных воздействий на сердечную мышцу. Иногда обнаруживаются признаки диффузного поражения последней. В период наибольшей интоксикации при баллистокardiографии можно обнаружить снижение сократительной функции миокарда. Электрокардиографические нарушения возникают в разгаре болезни и исчезают в период реконвалесценции. К моменту выписки из стационара (20—21-й день) лишь у отдельных больных регистрируются незначительные изменения электрокардиографической кривой.

По данным японских ученых, псевдотуберкулезная инфекция, по-видимому, может быть пусковым механизмом болезни Kawasaki [Baba K. et al., 1990; Takeda N. et al., 1990]. Авторы обследовали большое число больных псевдотуберкулезом и у 9—11 % выявили диагностические критерии болезни Kawasaki. Болезнь протекает с повреждением коронарных артерий, а некоторые случаи с аневризмой коронарных сосудов закончились смертью. Сердечно-сосудистые нарушения у этих больных развились на фоне типичной симптоматики псевдотуберкулеза, подтвержденного с помощью бактериологического исследования.

Л.М.Исачкова впервые (1991) описала патоморфологические изменения сердца при хроническом миокардите псевдотуберкулезного генеза. В результате анализа полутонких срезов биопсийного материала установлены наличие полиморфизма кардио-

цитов, повышенное накопление в них липофусцина около полюсов ядер и нередко вакуолизация цитоплазмы. Автор наблюдала наличие участков фиброза в межмышечной ткани и обратила внимание на присутствие в субэндокардиальной зоне мелких очагов деструкции с явлениями кариорексиса, а также бактерий.

При экспериментальном псевдотуберкулезе Л.М.Исачкова и соавт. (1994) наблюдали поражение сердца только у 10 % животных. Гистологическая картина при этом соответствовала альтеративно-экссудативному эндомиокardиту и выявлялась в остром периоде инфекции на 3—14-е сутки после перорального заражения. Эндокард на ограниченных участках был утолщен вследствие отека и разволокнения. Коронарные сосуды были полнокровны, капилляры миокарда инъецированы, имелись диапедезные кровоизлияния. По данным авторов, постоянным компонентом патологического процесса при псевдотуберкулезе является поражение органных кровеносных сосудов в течение всего срока наблюдения. В остром периоде инфекции на 1—2-й неделе болезни наиболее выраженной была реакция сосудов микроциркуляторного русла с явлениями эритростаза, диапедеза эритроцитов и краевого стояния лейкоцитов.

В целом для псевдотуберкулеза характерны системное поражение кровеносных сосудов в виде эндо-, пери- и панваскулитов, а также выраженные циркуляторные нарушения. Наблюдаются также фибриноидное набухание стенки сосудов, кольцевидные кровоизлияния вокруг них, тромбоваскулиты [Нагорная Л.Е., 1973; Авцын А.П., Жаворонков А.А., 1980].

При псевдотуберкулезе могут поражаться *почки* [Карбышева Н.В., 1985; Малый В.П., 1987, и др.]. Изучение этого вопроса имеет определенное практическое значение, так как от состояния почек зависят обоснование патогенетической, прежде всего дезинтоксикационной, терапии и выбор антибактериальных средств с учетом нефротоксического действия отдельных антибиотиков.

Поражение мочевыделительной системы при псевдотуберкулезе выражается в умеренной протеинурии, лейкоцитурии от 20 до 200 в поле зрения (в начальном периоде у 5 % больных), микрогематурии. Н.С.Сазанов (1984) наблюдал эти симптомы у 20—30 % больных, у которых процесс протекал с резко выраженной интоксикацией и лихорадкой. В некоторых случаях (2,3 %) определялись цилиндрурия (до 2—15 в поле зрения), нередко снижение относительной плотности мочи до 1,010—1,005 (22 %). Альбуминурия регистрировалась преимущественно в начальном периоде болезни (10,8 %) с колебаниями показателей содержания белка в моче от 0,033 до 0,099 и у отдельных лиц до 0,165 г/л [Борисова М.А., 1991]. На 2-й неделе белок в моче определялся только у 1,7 % больных; в последующие сроки он отсутствовал. У 1,5—2 % больных отмечалось повышенное содержание в моче солей, преимущественно оксалатов и фосфатов; показатели диа-

стазы у всех больных были нормальными. На высоте клинических проявлений болезни у некоторых больных определялся положительный симптом Пастернацкого. В единичных случаях к концу 2-й недели на фоне тяжелого течения псевдотуберкулеза и выраженной интоксикации (тошнота, адинамия, нарушение сна) развилась острая почечная недостаточность с олигурией и азотемией [Карбышева Н.В., 1985; Davenport A. et al., 1987, 1988].

Острая почечная недостаточность может возникнуть даже после нормализации температуры тела. В том и другом случае улучшение функции почек на фоне интенсивной дезинтоксикационной терапии наступает в 4-му дню с момента развития острой почечной недостаточности. Больные обычно выздоравливают. В отдельных случаях при псевдотуберкулезе развивается очаговый нефрит.

Следует заметить, что литературные данные о поражении почек при псевдотуберкулезе весьма противоречивы. Так, Е.И.Змушко и соавт. (1983) выраженных изменений в мочеполовой системе не отмечали. Об изменениях в моче (альбуминурия, наличие лейкоцитов, эритроцитов, цилиндров) у 1/4 больных сообщал А.М.Дмитровский (1985). Данные о постоянных и глубоких поражениях почек при псевдотуберкулезной инфекции приводила Н.В.Карбышева (1985, 1988). Автор исследовала функцию почек у 99 больных псевдотуберкулезом. Помимо общепринятых лабораторных исследований (общий анализ крови и мочи), автор определяла у всех больных суточный диурез с учетом принятой жидкости, концентрационную способность почек по Зимницкому и клубочковую фильтрацию по эндогенному креатинину. У 50 % больных функция почек была исследована методом радиоизотопной ренографии с гиппураном-131. С наибольшим постоянством при этом функциональные нарушения почек выявлялись при помощи последнего метода. В остром периоде болезни у всех обследованных отмечены замедление секреции гиппурана-131 канальцевым эпителием и выведения его почками.

Частота и выраженность функциональных нарушений почек пропорциональны тяжести клинического течения псевдотуберкулеза. Максимальное развитие изменений в почках наблюдается на 2-й неделе от начала заболевания и постоянно обнаруживается при рецидивах. В патогенезе почечной патологии при псевдотуберкулезе автор придает большое значение диссеминации возбудителя и уровню циркулирующих иммунных комплексов. В другой публикации Н.В.Карбышева (1985) при описании клинических проявлений поражения почек сообщает об острой почечной недостаточности у 2 больных псевдотуберкулезом в возрасте 19 и 45 лет (олигурия, азотемия на 2-й неделе болезни при тяжелом течении), причем у одного из них это состояние развивалось при нормальной температуре тела. Исходом обоих случаев было выздоровление.

Данные о значительной патологии почек при псевдотуберку-

лезе приводили также японские ученые [Nakano T. et al., 1990; Sugiyama Y., Yagami K., 1990; Takeda N. et al., 1990]. Они отмечали, что псевдотуберкулезная инфекция может сопровождаться почечными осложнениями, среди которых ими часто наблюдалась острая почечная недостаточность, вероятно, связанная с развитием тубулоинтерстициального нефрита. При исследовании 31 случая острой почечной недостаточности и 1 случая уремического синдрома N.Takeda и соавт. (1990) выявили 3 случая нефритического синдрома и 2 случая IgA-нефропатии, что может свидетельствовать об аутоиммунном механизме почечной патологии при псевдотуберкулезе. У 9,3 % больных с острой почечной недостаточностью имелось повышение креатинина в сыворотке крови. М.А.Борисова (1991) обращала внимание на то, что на Дальнем Востоке случаев псевдотуберкулеза, сопровождавшиеся острой почечной недостаточностью, не наблюдалось.

Л.М.Исачкова (1990) в результате экспериментов на кроликах пришла к выводу, что возбудитель псевдотуберкулеза проявляет выраженный тропизм к эпителию канальцев почек. В ранние сроки инфекции (на фоне бактериемии) бактерии диссеминируют почечную ткань и в составе клубочкового фильтрата попадают в просвет канальцев. Далее бактерии пенетрируют в эпителий, особенно проксимальных отделов нефрона, где интенсивно размножаются и вызывают деструкцию эпителиоцитов вплоть до некротического нефроза. При распаде эпителиоцитов наступает обсеменение бактериями просвета канальцев, что вызывает бактериурию и патологические изменения в моче. Длительное присутствие бактерий в почках приводит к резким нарушениям микроциркуляции, проникновению иерсиний в межуточную ткань и создает возможность вторичного поступления их в кровеносное русло — условия для поддержания бактериемии.

Л.М.Исачкова и соавт. (1994) сделали вывод, что при псевдотуберкулезе наблюдаются значительные повреждения почек по типу тубулоинтерстициального нефрита и гломерулонефрита, которые связаны с непосредственным воздействием на почечную ткань возбудителя инфекции и его токсинов, а также, вероятно, с аутоиммунной реакцией. Эти изменения, по мнению автора, могут обуславливать длительные нарушения функции почек, отмечавшиеся в ряде случаев инфекции у человека в виде гипостенурии и иногда острой почечной недостаточности. Нарушения канальцевой секреции подтверждаются результатами радиоизотопной ренографии [Карбышева Н.В., 1988].

Поражение желудочно-кишечного тракта. С первого дня заболевания в патологический процесс при псевдотуберкулезе вовлекаются разные отделы *желудочно-кишечного тракта*. Поражения пищеварительной системы часто являются ведущими признаками болезни. Эти нарушения отмечаются почти у 50 % больных [Борисова М.А., 1991].

Поражения желудочно-кишечного тракта при легкой форме

болезни проявляются жалобами на изменение аппетита (чаще — снижение, реже — отсутствие), тошноту, реже — рвоту, расстройство стула. Стул кашицеобразный или жидкий, 3—5 раз в сутки с примесью слизи. Боль в животе наблюдается у половины больных и нередко выявляется только при пальпации. Язык обложен белым или желтоватым налетом (больше у корня). Очищаясь от налета, язык приобретает малиновую окраску («малиновый язык»). На поверхности его, особенно на кончике, появляются хорошо выраженные сосочки. Затрудняется глотание. При рентгенологическом исследовании глотки и пищевода больных псевдотуберкулезом Л.Б.Антоненко (1990) наблюдала гипертоническую дискинезию пищевода со спастическими сокращениями (2,1 % больных) или гипотонию пищевода (3,7 % больных). По-видимому, эти изменения возникали рефлекторно, были временными и связанными с острым воспалительным процессом в полости рта. В период реконвалесценции функциональных изменений пищевода автор не обнаружила.

При более тяжелом течении болезни изменения желудочно-кишечного тракта выражены сильнее и преобладают над остальными. В этом случае диагностируется абдоминальная форма псевдотуберкулеза. Она характеризуется болью в эпигастральной, пупочной или правой подвздошной области, реже — в правом подреберье и левой подвздошной области. Разлитой характер болевого синдрома при псевдотуберкулезе отмечается лишь у 5 % больных [Борисова М.А., 1991]. При появлении боли в животе усиливается озноб. Клинически абдоминальный синдром проявляется преимущественно в виде симптомов мезентериального лимфаденита, терминального илеита и острого аппендицита. На 2—3-й день с момента появления боли уменьшаются и не беспокоят больных. Через 3—4 сут они возобновляются и становятся более интенсивными. Продолжительность болевого синдрома колеблется от 1 до 7 дней, но чаще боли беспокоят 4—5 дней; иногда продолжаются в течение 2—3 нед с момента их появления. Нередко болевой синдром сопровождается жидким стулом без слизи и крови до 4—5 раз в сутки.

Нарушение функций печени. Поражение органов пищеварительной системы не ограничивается патологическими изменениями желудочно-кишечного тракта. Часто выявляется поражение печени, наблюдающееся в той или иной степени почти у половины больных и представляющее по существу острый паренхиматозный гепатит, выраженность которого зависит от тяжести заболевания (от 3,5 до 37,5 % случаев). Поражение печени проявляется ее увеличением, желтушным окрашиванием кожных покровов, иктеричностью склер, повышенным содержанием билирубина в сыворотке крови, уробилинурией и положительной реакцией на желчные пигменты в моче, болями тянущего характера в правом подреберье и в эпигастральной области, снижением и потерей аппетита, тошнотой, изредка рвотой.

О вовлечении в патологический процесс печени свидетельствуют также результаты комплексных биохимических исследований. Установлена выраженная диспротеинемия, характеризующаяся снижением содержания альбуминов и увеличением гамма-глобулиновых фракций и липопротеидов в сыворотке крови. В тяжелых случаях уменьшается общее количество белка. По данным Н.С.Сазанова (1984), в 1-ю и 2-ю неделю заболевания чаще увеличивается уровень аланинаминотрансферазы. Чаще всего показатели аминотрансферазы приходят к норме вскоре после исчезновения общей интоксикации и нормализации температуры тела (в течение 6—16 дней).

Реакция мочи на желчные пигменты по данным Н.С.Сазанова (1984), положительна в разгар заболевания у 4,5 % человек, у которых определялись боль в правом подреберье, умеренное увеличение печени, иктеричность склер и повышение уровня билирубина в крови.

Желтушное окрашивание кожи и склер обнаруживается на 2—3-й день болезни, а иногда несколько позже. По данным М.А.Борисовой (1991), выраженность желтухи различна. Чаще (50,6 %) наблюдается субиктеричность, реже (11,1 %) — яркая желтушность. В некоторых случаях (39,3 %) при внешнем осмотре желтуха не обнаруживается, однако при исследовании крови отмечается повышение уровня билирубина в 1,5—2 раза при прямой замедленной качественной реакции. Желтушное окрашивание кожи и склер держится 5—10 дней и с улучшением общего состояния постепенно проходит. М.А.Борисова (1991) длительной желтухи не наблюдала. Н.С.Сазанов (1984) отмечал кратковременную (3—10 дней) желтуху при наиболее выраженной общей интоксикации и лихорадке. По данным В.П.Малого (1987), желтушная окраска кожи держалась $4,2 \pm 0,06$, склер — $7,1 \pm 0,08$ дней.

М.А.Борисова (1991) пальпаторно определяла увеличение печени у 67,3 % больных. Край печени мягкий, безболезненный или умеренно чувствительный, выступает на 1,5—2,5 см из-под реберной дуги. Нормализация размеров печени у большинства больных наступила в ранний период реконвалесценции. В отдельных случаях (4,9 %) печень оставалась увеличенной длительное время, и это сопровождалось одновременным увеличением селезенки и развитием стойкого гепатолиенального синдрома. Увеличение печени отмечалось чаще при среднетяжелом и тяжелом течении болезни. Литературные сведения о гепатомегалии при псевдотуберкулезе многочисленны [Залмовер И.Ю., 1969; Кареткин Г.Н. и др., 1984; Сазанов Н.С., 1984, и др.].

Количество общего белка в сыворотке крови при псевдотуберкулезе в различные периоды болезни существенно не меняется. Его показатели составляют 67—71 г/л [Борисова М.А., 1991]. При анализе показателей соотношения белковых фракций крови автор установила выраженную диспротеинемию. Во все периоды болезни происходят снижение уровня альбуминов и параллель-

ное увеличение содержания глобулиновых фракций. Уровень альбуминов уже на 1-й неделе болезни значительно снижается, достигая 49,7 % (при норме 55,7 %). Гипоальбуминемия наблюдается в течение всей болезни, причем у реконвалесцентов к моменту выписки этот показатель к норме, как правило, не возвращается.

При псевдотуберкулезе изменяется соотношение глобулиновых фракций крови [Борисова М.А., 1991]. Наибольшие изменения претерпевают α_1 - и α_2 -глобулины. Содержание их увеличивается уже на 1-й неделе. Эти сдвиги в белковом составе крови держатся в течение болезни и не всегда достигают нормы при выписке реконвалесцентов из стационара. Диспротеинемия у этих больных находится в прямой зависимости от тяжести болезни. Чем тяжелее течение болезни, тем резче и длительнее сохраняются изменения белков в сыворотке крови. При рецидивирующем течении заболевания диспротеинемия выражена резче, чем при одноволновом течении, и сохраняется после клинического выздоровления.

Количество фибриногена в крови у больных псевдотуберкулезом остается повышенным в течение 3 нед, особенно высокие показатели отмечаются при среднетяжелом течении болезни, при общей интоксикации [Липовецкий М.Я., 1965, 1970, и др.]. Высокий уровень фибриногена в крови авторы объясняют повышенной проницаемостью капилляров, которая приводит к относительной концентрации фибриногена как наиболее крупнодисперсного белка.

При псевдотуберкулезе установлена значительная диспротеинемия, которая появляется в начале болезни, достигает максимума в разгаре и не у всех больных количество липопротеидов нормализуется в период реконвалесценции [Малый В.П., 1987; Борисова М.А., 1991, и др.]. Наблюдается снижение α -липопротеидов (при норме $42 \pm 0,9$ они составляют $32,6 \pm 1,1$ мг/л) и параллельно увеличение содержания β -липопротеидов (при норме $58,1 \pm 1,1$ мг/л они составляют $67,4 \pm 1,3$ мг/л). Отмечается зависимость уровня липопротеидов от тяжести течения болезни. При среднетяжелом и тяжелом течении изменения этих показателей наиболее выражены, они появляются раньше и держатся дольше, чем при легком течении болезни, причем в период реконвалесценции эти показатели не нормализуются. М.А.Борисова (1991) обращает внимание на прогностическое значение изменения уровня липопротеидов при рецидивирующем течении псевдотуберкулеза. Так, в разгар основной лихорадочной волны (1-я неделя болезни) α -липопротеиды составляли $36 \pm 1,9$, а в межрецидивный период, следующий за начальной волной болезни, этот показатель был равен $28,8 \pm 2,7$ мг/л. При рецидивной волне псевдотуберкулеза этот показатель составил $33,7 \pm 3,9$ мг/л. Через 1,5 мес после выписки больных из стационара автор отмечала у них нормализацию концентрации липопротеидов в сыво-

ротке крови. Описанные изменения белковых фракций сыворотки крови указывают на снижение белково-синтетической функции печени у части больных псевдотуберкулезом и выражено-ности мезенхимально-воспалительного синдрома.

Аминокислоты и нуклеиновые кислоты в сыворотке крови больных псевдотуберкулезом были детально изучены О.А.Сокотун (1984). Как известно, главным источником аминокислот являются белки пищи. По системе воротной вены пищевые аминокислоты поступают в печень, где синтезируется большая часть белков, в том числе и белки крови. Установлено, что в разгар болезни нарушается равновесие аминокислотного состава крови. Дисбаланс незаменимых аминокислот сохраняется в период спада клинических проявлений, а в период реконвалесценции нормализуется или изменяется незначительно. Четкая дизаминацидемия заменимых аминокислот развивается в разгар болезни, сохраняется в период спада клинических симптомов и не приходит к нормальным показателям у реконвалесцентов. У больных с рецидивирующим течением псевдотуберкулеза отмечается выраженная дизаминацидемия во все периоды болезни, что является показателем глубоких и значительных поражений органов и систем, участвующих в регуляции обменных процессов, в том числе и белково-межуточного обмена.

По уровню нуклеиновых кислот в крови можно судить об активности обменных процессов и антителиообразования при инфекционных болезнях [Борисова М.А., 1991]. О.А.Сокотун (1984) установила, что при псевдотуберкулезе наблюдаются нарушения в содержании нуклеиновых кислот в крови — изменения уровня кислоторастворимых фракций, РНК и ДНК, что влияет на показатели коэффициента РНК/ДНК. Дисбаланс нуклеиновых кислот автор наблюдала в разгар болезни и особенно в период спада клинических симптомов. Изменения показателей кислоторастворимых нуклеиновых кислот, РНК, ДНК зависели от степени тяжести и формы болезни; более стойкий и выраженный характер они носили при среднетяжелом и тяжелом течении. Рецидивирующее течение псевдотуберкулеза характеризовалось существенными сдвигами показателей нуклеиновых кислот как в основную волну, так и в период рецидива.

Как известно, псевдотуберкулезный микроб обладает выраженной уреазной активностью. Фермент уреазы катализирует реакцию расщепления мочевины на углекислый газ и аммиак и действует только на один субстрат — мочевину, поэтому он относится к группе абсолютно специфических ферментов. Аммиак в свою очередь в организме больного принимает участие в формировании токсического синдрома болезни. У больных псевдотуберкулезом отмечается умеренное повышение уровня мочевины в крови, которое нормализуется в период реконвалесценции.

Установлено, что при псевдотуберкулезе резко повышается концентрация аммиака в сыворотке крови, особенно в период

разгара болезни. Так, по данным М.А.Борисовой (1991), содержание аммиака в крови в этот срок болезни составляло $15,8 \pm 0,82$ ммоль/л при норме $3,7 \pm 0,11$ ммоль/л. Гипераммониемия у больных основной группы в 4,3 раза превышала показатели аммиака контрольной группы. На 2-й неделе болезни концентрация аммиака равнялась $7,7 \pm 0,56$ ммоль/л, на 3-й неделе показатели приближались к нормальным. Заметим: чем тяжелее течение болезни, тем резче выражено увеличение содержания аммиака в крови.

Обращает на себя внимание тот факт, что у больных с рецидивирующим течением псевдотуберкулеза в межрецидивный период высокие показатели аммиака резко снижаются (с $22,5 \pm 1,84$ до $6,7 \pm 0,58$ ммоль/л), а в разгар рецидивной волны они повышаются до $18,5 \pm 1,24$ ммоль/л и достигают нормальных значений ($3,2 \pm 0,38$ ммоль/л) в период реконвалесценции. М.А.Борисова (1991) считает, что высокие показатели содержания аммиака в сыворотке крови в основную волну болезни следует считать прогностически неблагоприятным критерием, свидетельствующим о возможном развитии рецидива. Еще одним прогностическим моментом наступления рецидива у таких больных автор считает медленное снижение содержания аммиака в сыворотке крови в межрецидивном периоде. В связи с этим приобретает большую практическую значимость впервые разработанный Т.Н.Варвашевич и В.В.Матияш (1978) ранний дифференциальный тест для диагностики псевдотуберкулеза — мочевино-аммиачный коэффициент. Этот коэффициент можно использовать как критерий оценки тяжести псевдотуберкулеза. Кроме того, он является информативным тестом наступления выздоровления и позволяет прогнозировать развитие рецидивов.

Учитывая важную роль печени в холестеринном обмене, М.А.Борисова (1991) исследовала уровень общего холестерина у больных псевдотуберкулезом. Снижение этого показателя свидетельствовало о подавлении холестеринобразующей функции печени при этой болезни, особенно при ее желтушной форме.

Нарушений углеводного обмена при псевдотуберкулезе не отмечено. При псевдотуберкулезе установлено снижение протромбинового индекса до 80—85 %, особенно при выраженных поражениях печени [Липовецкий М.Я., 1970; Малый В.П., 1987, и др.]. Это свидетельствует о нарушении протромбинообразовательной функции печени.

Пигментообразовательная функция печени при псевдотуберкулезе нарушается уже в начале болезни. К концу 3-й недели показатели билирубина приходят к норме. Повышение уровня билирубина в крови, по М.А.Борисовой (1991), отмечалось только при желтушной форме ($28,2$ мкмоль/л). Кроме билирубинемии, примерно у 50 % больных наблюдалась уробилирубинемия. С наступлением периода выздоровления во всех случаях уробилин в моче не обнаруживался. Клинически нарушения пигмен-

тообразовательной функции печени проявляются синдромом желтухи, сопровождающейся иктеричностью кожи и склер, темной окраской мочи и обесцвеченным калом. Этот синдром наиболее выражен и является ведущим при желтушной форме псевдотуберкулеза.

Установлено, что при псевдотуберкулезе значительно (в 1,5—4 раза) изменяется активность ферментов крови — аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) [Борисова М.А., 1991]. Это наблюдается в основном при желтушной форме псевдотуберкулеза. По мере обратного развития патологического процесса в печени наступает нормализация активности сывороточных ферментов.

По данным пункционной биопсии печени, проведенной А.Ф.Блюгером и соавт. (1986) у 208 больных, определен комплекс воспалительных изменений паренхиматозных и стромальных элементов, а также желчных протоков. Обнаружены выраженные инфильтративные процессы: внутридольковая клеточная инфильтрация портальных полей, активация и пролиферация звездчатых эндотелиоцитов. Дистрофия гепатоцитов у части больных сочеталась с некробиозом. Авторы наблюдали поражение внутрипеченочных желчных протоков в виде катарального холангита с явлениями внутриклеточного холестаза.

В печеночной дольке в зависимости от локализации воспалительных изменений установлены изменения двух типов: 1) очаговый лобулярный гепатит и 2) портальный гепатит.

Изменения функций печени при псевдотуберкулезном гепатите отличаются от таковых при вирусном гепатите В. При псевдотуберкулезе эти изменения были очаговыми, а не диффузными, не наблюдалось преобладания процесса в центре печеночной дольки, а была выражена его диссеминация по всей дольке. Авторы полагают, что морфологические формы поражения печени у больных псевдотуберкулезом укладываются в картину так называемого неспецифического реактивного гепатита.

Гранулематозные воспалительные очаги с наличием гигантских клеток Лангханса и фибриноидного некроза обнаружили А. Dubois и соавт. (1982) при лапароскопии у больного псевдотуберкулезным гепатитом. I. Carpon и соавт. (1981) описали случай солитарного абсцесса печени у 22-летнего мужчины с подострым терминальным илеитом. Заболевание прогрессировало в течение 3 мес с картиной лихорадки, абдоминальных болей, диареи, похудания. Была выявлена гепатомегалия. При ультразонографическом исследовании в правой доле печени определился участок полужидкой массы размером 10 × 7 см. При операции был диагностирован абсцесс печени и с помощью пункции удален 1 л гнойной жидкости. Антибактериальная терапия позволила купировать процесс.

Экспериментальные исследования, проведенные Л.М.Исачковой (1990, 1994), дополнили морфологическую картину пече-

ни, выявленную при пункционной биопсии. Обращает на себя внимание тот факт, что после перорального заражения бактериями псевдотуберкулеза микроскопические изменения в печени обнаружены у 92 % кроликов, в то время как макроскопически они выявлялись лишь у 43 % исследованных животных. Единичные некротические очаги в печени зараженных животных определялись уже в период с 9 до 24 ч после заражения. Поражение гепатоцитов вначале носило мелкоочаговый характер с повреждением небольших групп клеток. В гепатоцитах Л.М.Исачкова и соавт. (1994) наблюдали баллонную дистрофию и некробиоз, дискомплексацию и деструкцию органелл с выраженным повреждением митохондрий. В цитоплазме гепатоцитов и в просвете синусоидов выявлялись одиночные бактерии или их скопления. Патологические изменения в печени регистрировались в течение всего срока наблюдения. При тяжелой деструкции клетки содержали ядро с бледноокрашенным гетерохроматином и фрагменты мембран распавшихся органелл. Деструктивные изменения захватывали в большей мере центральную часть печеночных долек. Появлялось большое количество двухъядерных гепатоцитов, наблюдалась эозинофильная дистрофия гепатоцитов. Такие изменения сопровождалось образованием мелких воспалительных очагов. При распаде гепатоцитов наступала полиморфно-клеточная инфильтрация, наблюдался быстрый периферический рост очагов с центральным кариорексисом. Вокруг некротической зоны образовывались пояс из лимфоидно-макрофагальных клеток и соединительнотканная капсула. Очаги становились заметными невооруженным глазом в виде характерных беловато-желтых узелков, чаще выявлялись на 2—3-й неделе инфекции.

Наряду с паренхимой в патологический процесс вовлекается соединительнотканная строма печени.

К 45-м суткам (срок наблюдения) структура печеночной ткани восстанавливается, явления дистрофии гепатоцитов уменьшаются. Исчезает портальная воспалительная инфильтрация. Вместе с тем остаются неравномерность окрашивания гепатоцитов в различных долях печени, умеренная диффузная макрофагальная реакция и некоторое утолщение соединительнотканых прослоек.

Поражение поджелудочной железы. Имеются публикации о вовлечении в патологический процесс при псевдотуберкулезе *поджелудочной железы* [Иванис В.А., 1979, и др.]. Чаще это наблюдается в разгар болезни. Известно, что поражение поджелудочной железы нередко протекает со скудной клинической симптоматикой, а ее физикальное исследование затруднено вследствие глубокого расположения органа. Вторичные поражения поджелудочной железы часто маскируются симптомами основного заболевания, что, возможно, наблюдается и при псевдотуберкулезе.

При вовлечении в патологический процесс поджелудочной железы у больных появляются приступообразные, реже постоянные боли в животе (в эпигастральной области, правом и левом подреберье, подложечной области). В отдельных случаях наблюдается их иррадиация в спину [Антоненко Ф.Ф., 1979]. Боли усиливаются при пальпации в месте проекции головки и тела поджелудочной железы. Интенсивность болевого синдрома различна. М.А.Борисова (1991) наблюдала у 16 больных (5,3 %) резкие боли, при которых была необходима консультация хирурга, у остальных — тупые, ноющие. Более чем у 50 % больных этой группы болевой синдром возникал в первые 2 дня болезни, у 4 больных болевой синдром в верхней половине живота впервые появился в период рецидива и отличался выраженностью. Наиболее характерные для панкреатита «опоясывающие» боли автор наблюдала у 10 больных. Они характеризовались интенсивностью, а у 3 больных сопровождалась частой рвотой.

Больных с поражением поджелудочной железы беспокоят тошнота, частая рвота, общая слабость. Возможен жидкий стул. Наблюдается усиление болей при пальпации в области головки и тела поджелудочной железы. Диагноз панкреатита при псевдотуберкулезе поставить трудно. Установить поражение железы иногда помогает исследование диастазы в моче. Механизм нарушений в поджелудочной железе сложен и обусловлен многими факторами: нервно-рефлекторным воздействием из пораженного кишечника и печени, нарушениями кровообращения и общим инфекционно-токсическим действием [Иванис В.А., 1979]. У 5 больных, оперированных по поводу абдоминальной формы псевдотуберкулеза с картиной «острого живота» [Антоненко Ф.Ф., 1996], выявлялись уплотнение поджелудочной железы, отечность и инфильтрация окружающей клетчатки, что расценивалось как острый панкреатит. Патоморфологические изменения поджелудочной железы при псевдотуберкулезе человека не описаны.

При экспериментальном псевдотуберкулезе у кроликов Л.М.Исачковой и соавт. (1994) поражение поджелудочной железы обнаружено у 6,2 % исследованных животных. Характер патологии соответствовал отечно-геморрагической форме острого панкреатита.

А.П.Прокопенкова и соавт. (1986) изучали степень и характер вовлечения поджелудочной железы в патологический процесс при псевдотуберкулезе. С этой целью они использовали комплекс биохимических исследований ее внешнесекреторной функции. При анализе клинической картины у 33 из 300 наблюдавшихся авторами больных были выявлены признаки поражения поджелудочной железы. Макроскопическое исследование испражнений, проведенное авторами у большинства больных, свидетельствовало о секреторной недостаточности железы: стеаторее (увеличение содержания нейтрального жира в 3 раза), креаторее, амилорее. Более чем у 50 % больных регистрировалась

йодофильная флора — характерный признак панкреатической недостаточности.

Результаты исследования дуоденального содержимого у больных псевдотуберкулезом свидетельствуют о том, что наибольшая информация может быть получена при использовании солянокислого и жирового тестов. Наиболее постоянным признаком, по данным М.А.Борисовой (1991), было снижение липазы как натощак, так и после стимуляции, причем при постановке солянокислого теста уровень липазы снижался у 60 больных (54,6 %), а после жирового — у 54 больных (49 %). Активность фермента амилазы чаще характеризовалась низкими значениями в спонтанной порции — у 32 больных (29,1 %), после солянокислого теста — у 31 (28,2 %), после жирового — у 5 (4,6 %) больных. Секреция трипсина, характеризуясь нормальными значениями в спонтанной порции у большинства больных, отличалась различной реакцией в ответ на стимуляцию. Солянокислый тест выявлял повышение дебит-часов трипсина у большинства — 77 больных (70 %), а жировой тест — снижение у 41 (37,2 %). У 30 больных (27,3 %) псевдотуберкулезом после стимуляции жиром отмечалась гиперсекреция, что является неадекватной ее реакцией на этот раздражитель. Частота и степень нарушений внешней секреции были четко связаны с тяжестью течения псевдотуберкулеза.

У больных псевдотуберкулезом значительно снижается уровень липазы в крови. Более низкая активность липазы отмечается в начале болезни, затем этот показатель повышается, но даже к 5-й неделе не достигает нормальных значений. Снижение активности липазы в крови более выражено при тяжелом и среднетяжелом вариантах. М.А.Борисова (1991) отметила характерную особенность липолитической активности крови у больных с рецидивирующим течением псевдотуберкулеза. Уже в основную волну болезни уровень липазы при рецидивах был ниже, чем при одноволновом течении (соответственно $60,6 \pm 6,4$ ЕД и $79,8 \pm 3,7$ ЕД). В период ремиссии в обеих группах автор наблюдала тенденцию к нарастанию этого показателя, а при рецидиве вновь отмечалось значительное и достоверное снижение его. Липолитическая активность крови удерживается более длительное время в период реконвалесценции. Основной причиной нарушений внешней секреции поджелудочной железы является воспалительный процесс, который характеризуется отеком ткани, сдавлением мелких панкреатических протоков, повышением проницаемости клеточных мембран, различными сосудистыми нарушениями (ангиоспазм, стаз, ишемия, повышение порозности стенок капилляров). Эти изменения вызывают различные дискинетические расстройства в выводящих протоках, нарушения кровообращения в железе, ломку общих регуляторных механизмов секреции и, следовательно, нарушения ее качества [Борисова М.А., 1991]. Развитию воспалительного процесса в железе способствуют общетоксическое и, по-видимому, микробное воз-

действие на железу генерализованной инфекции, процессы аллергии и аутоаллергии, которые особенно характерны для рецидивирующего течения болезни.

Изменения в кишечнике при абдоминальной форме псевдотуберкулеза подробно изложены в главе «Хирургические аспекты псевдотуберкулеза».

Период ремиссии или угасания заболевания продолжается от 4 до 30 дней. В период ремиссии примерно у $\frac{1}{3}$ больных наблюдается шелушение кожи — пластинчатое на кистях рук и стопах и отрубевидное — на лице и туловище.

Рецидивы и обострения псевдотуберкулеза. Рецидивом называется вторая волна заболевания при выраженной ремиссии, а обострением — вторая волна, возникающая в конце периода разгара болезни при наличии симптомов первой волны болезни. Чаще бывает 1 рецидив, реже — 2 и в исключительно редких случаях — 3 и более. По данным М.А.Борисовой и соавт. (1984), рецидивы наступают на 10—20-й день межлихорадочного периода. Г.Ф.Белов и соавт. (1998) подразделяют рецидивы на ранние (до 10-го дня нормальной температуры) и поздние (на 11-й день нормальной температуры и позже). Рецидивы псевдотуберкулезной инфекции нередко развиваются на фоне различных сопутствующих хронических заболеваний (хронический гепатит, отит, воспаление придатков матки, почек), т.е. определенное значение в формировании рецидивов имеет преморбидный фон.

Период рецидивов и обострений не превышает 15 дней (средняя продолжительность первого рецидива — около 7 дней, второго — 8 дней). В этом периоде на первый план выступают локальные поражения желудочно-кишечного тракта, печени и суставов, а лихорадка и симптомы общей интоксикации выражены меньше. У некоторых больных во время рецидива интоксикация и лихорадка более выражены, чем в разгар болезни; возможны менингоградикулоневриты.

Рецидивы обычно возникают при тяжелых и среднетяжелых формах. Чаще они сопровождаются поражением пищеварительной системы и повторяют аналогичные проявления периода разгара болезни. Однако у некоторых больных симптомы локальных поражений возникают впервые только в период рецидивов.

В некоторых случаях (около 3 %) псевдотуберкулез приобретает затяжное течение — до 7—8 мес — с длительным волнообразным повышением температуры тела, повторяющимися артритами [Малый В.П., 1984]. При затяжной (непрерывной) форме заболевания острый период затягивается; через определенный промежуток времени уменьшается интенсивность его клинического проявления, рецидивов не возникает. Такое течение автор отмечал у 25 % больных. При рецидивирующей форме с затяжным течением болезни период апирексии сменяется повторной лихорадочной волной в 74 % случаев. Основные диагностические симптомы — боли в животе, суставах, мышцах, пояснице, горле, энантема,

длительная лихорадка, желтушная окраска кожи и склер, увеличение печени и селезенки, расстройство стула. В этих случаях выделение *Y.pseudotuberculosis* затягивается и продолжается в среднем 32 дня.

Осложнения при псевдотуберкулезной инфекции бывают редко. Как и рецидивы, они чаще всего являются результатом несвоевременной госпитализации, поздно начатого и неполноценного лечения, несоблюдения режима, несовершенства постановки иммунологических реакций и действия других факторов, снижающих резистентность организма (переохлаждение, сопутствующие заболевания, психические и физические травмы и т.д.). По данным Н.С.Сазанова (1984), большинство осложнений возникает при тяжелом и среднетяжелом течении заболевания, при высокой температуре и резко выраженной общей интоксикации. К ним относятся миокардит, холецистит, холангит, панкреатит, спаечная непроходимость и перфорация кишки, перитонит, очаговый гломерулонефрит, менингоэнцефалит и др.

Прогноз при псевдотуберкулезе в подавляющем большинстве случаев благоприятный. Летальные исходы наблюдаются очень редко, в основном при тяжелых токсических и септических формах, а также при развитии диффузного илеита, паралитической непроходимости, некроза и перфорации кишок.

Десятилетнее наблюдение за реконвалесцентами псевдотуберкулеза показало многообразие клинических синдромов, выявляемых в течение 1—1,5 лет после выписки из стационара: астеновегетативный, абдоминальный, артралгический. У большинства переболевших отмечались боли в правом подреберье, илеоцекальной области, в сердце, гепатомегалия, дисфункция кишечника, вечерний субфебрилитет [Прокопенкова А.П., Борисова М.А., 1986; Сомов О.Г., 1988, и др.].

На протяжении нескольких лет после перенесенного заболевания у некоторых больных сохранялись клинические симптомы холецистита, полиартрита, энтероколита, пиелонефрита. Изучение последствий заболевания позволяет говорить о возможности формирования хронических форм псевдотуберкулеза и необходимости диспансерного наблюдения за реконвалесцентами в течение 6 мес.

Подводя итоги описания клинической картины псевдотуберкулеза, можно определить это заболевание как острую инфекцию, характеризующуюся полиморфизмом клинических проявлений, поражением желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, печени и других органов, общей интоксикацией, экзантемой, часто рецидивирующим и затяжным течением. Многозвенность патогенетической цепи, возможность прерывания инфекционного процесса на различных его этапах в зависимости от вирулентности возбудителя, с одной стороны, и от степени резистентности организма больного — с другой, определяют чрезвычайный полиморфизм и многообразие клинических

форм псевдотуберкулеза. Инфекция может прерваться на ранней стадии развития и ограничиться клиническими симптомами дисфункции желудочно-кишечного тракта в случае полноценности физиологического барьера слизистых оболочек пищеварительного тракта. Такая картина наблюдается при гастроэнтеритной и катаральной формах, возникновение которых побуждает больных обращаться к врачу. При отсутствии достаточно выраженных изменений во входных воротах инфекции заболевание может сразу проявиться общеинфекционными симптомами (лихорадочная форма). При высокой реактивности организма в клинической картине доминируют инфекционно-аллергические симптомы — сыпь и артралгии без выраженных вторично-очаговых изменений (скарлатиноподобная и артралгическая формы), с довольно быстрым развитием постинфекционного иммунитета и выздоровлением больного. Однако чаще всего псевдотуберкулез сопровождается развитием типичного симптомокомплекса болезни, когда ярче выражены как общеинфекционные и аллергические симптомы, так и вторично-очаговые поражения различных органов и систем. В таких случаях при тяжелом и среднетяжелом течении псевдотуберкулеза обычно наблюдается комбинированная форма болезни, для которой особенно характерны рецидивы и обострения.

Глава 5

Хирургические аспекты псевдотуберкулеза

Крупные вспышки псевдотуберкулеза в Приморском крае, которые наблюдались в 70-х годах, позволили установить, что в этих условиях хирургические поражения органов брюшной полости псевдотуберкулезной этиологии встречаются у 8—10 % всех больных с острыми абдоминальными заболеваниями. Хирургические абдоминальные осложнения у детей в 62 % случаев приходились на органы илеоцекальной области [Шапкина А.П., Антоненко Ф.Ф., 1983]. В связи с тем что АФП представляет собой достаточно частое и нередко тяжелое и трудное для дифференциальной диагностики проявление этой инфекции, авторы сочли необходимым изложить свои материалы, отражающие хирургический аспект инфекции.

Причиной преимущественности хирургических абдоминальных осложнений у детей и лиц молодого возраста, отмечаемой в мировой литературе [Арапов Д.А., 1949; Арсентьева А.В. и др., 1981], может быть недостаточная зрелость иммунной системы.

Дифференциальная диагностика АФП, которая встречается у 40—60 % детей с этой патологией, представляет большие трудности, так как больные, как правило, обращаются к хирургам на 5—16-й день болезни. К этому времени в 60—70 % случаев инфекционный симптомокомплекс (сыпь, лихорадка, боль в суставах, увеличение печени) обычно проходит, а ведущим симптомом становится боль в области живота. В правой подвздошной области у таких больных обычно обнаруживаются положительные или сомнительные перитонеальные знаки, что служит показанием к лапаротомии. Авторы обращают внимание практических врачей на то, что хирурги, особенно в районных больницах, недостаточно знающие клинические особенности АФП у детей, часто оперируют их с подозрением на острый аппендицит и при этом диагностируют аппендицит, мезаденит, терминальный илеит, первичный перитонит. В свою очередь не все инфекционисты хорошо знают хирургические осложнения псевдотуберкулеза — деструктивный аппендицит, флегмону кишечника, абсцедирующий перфоративный мезаденит, илеит и перитонит, поэтому больные нередко с опозданием поступают к хирургам из инфекционных и соматических отделений.

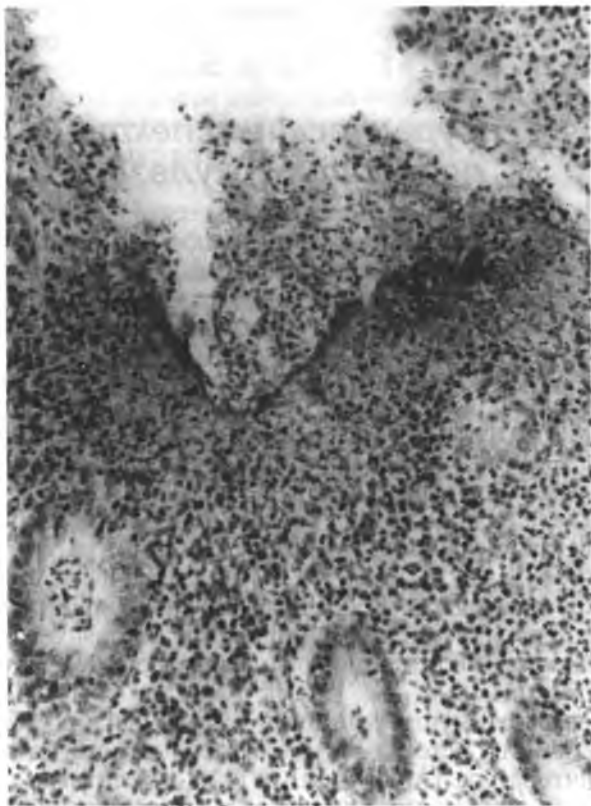


Рис. 15. Терминальный отдел подвздошной кишки больного псевдотуберкулезом. Язвенно-некротический энтерит, в криптах слизистой оболочки скопление лейкоцитов с преобладанием эозинофилов. Ув. $\times 125$.

К настоящему времени накоплен значительный клинический материал по диагностике и дифференциальной диагностике хирургических абдоминальных осложнений псевдотуберкулеза, выработаны критерии хирургической тактики и лечения АФП.

Проведенные нами исследования показали, что псевдотуберкулез, независимо от входных ворот инфекции, развивается сразу как генерализованная инфекция. Можно полагать, что лимфатические узлы брыжейки, а также подвздошная кишка и червеобразный отросток длительное время выполняют роль депо микроорганизмов, что клинически проявляется болью в правой подвздошной области и энтеритом. В инфекционных стационарах эти проявления регистрируются в виде абдоминальной (40—60 %) или энтеральной (30—50 %) формы инфекции [Амосов Н.М., 1967; Альхимович В.П. и др., 1974]. В детской хирургической

практике псевдотуберкулез проходит под диагнозами «острый аппендицит», «первичный перитонит», «острый терминальный илеит», «острый мезентериальный илеит» [Арапов Д.А., 1966; Амосов Н.М., 1977; Авцын А.П., Жаворонков А.А., 1978; Алмазов В.А. и др., 1979].

Формирование в червеобразных отростках псевдотуберкулезных гранулем, описанных W.Knapp и W.Masshoff, мы наблюдали только у 29 из 65 больных с аппендикулярным синдромом (44 %). В остальных 36 случаях (56 %) удалось впервые обнаружить и описать клеточно-тканевые реакции в органах брюшной полости, характерные для начальной стадии развития патологического псевдотуберкулезного процесса. Считаем, что это имеет большое дифференциально-диагностическое значение.

При псевдотуберкулезном остром терминальном илеите (рис. 15) у детей воспалительная инфильтрация в кишечной стенке носит диффузный или очаговый характер. Иногда наблюдается ее сходство с грануляционной тканью.

Воспалительные неструктивные изменения захватывают и серозную оболочку. Слизистая оболочка кишки значительно инфильтрирована полиморфными клетками, среди которых много эозинофилов; наблюдались крипт-абсцессы, клиновидные некрозы и изъязвления. В собственной пластинке слизистой оболочки выявлялись микроабсцессы (рис. 16).

При изучении патогистологии брыжеечных лимфатических узлов удалось установить, что клеточно-тканевые изменения в них при псевдотуберкулезе, с одной стороны, отражают иммунорфнологическую реакцию, а с другой — свидетельствуют о воспалительной реакции, развивающейся в ответ на бактериальную инфекцию.

При прогрессировании патологического процесса в лимфоидных фолликулах лимфатических узлов появляются гранулемы (см. рис. 17), усиливается сосудистая реакция и присоединяются воспалительные инфильтраты. При этом морфогенез гранулем как в аппендиксе, так и в лимфатических узлах принципиально одинаков. Деструкция в фолликуле нарастает «лавинообразно», что проявляется периферическим ростом некротического очага [Антоненко Ф.Ф., Лузгов А.И., 1988]. Затихание воспалительного процесса сопровождается уменьшением экссудативных явлений и отграничением очагов деструкции от окружающей лимфоидной ткани соединительнотканной капсулой.

В клинической практике хирурги отличают псевдотуберкулезное поражение мезентериальных лимфатических узлов по их характерным изменениям — гиперемии и кровоизлияниям в окружающую брюшину, с которой спаяны и сливаются между собой лимфатические узлы. Как правило, имеется фокус, где последние образуют конгломерат. Капсула лимфатического узла истончена, и под ней находится небольшое количество мутно-белого экссудата, который более выражен в центральной части узла.

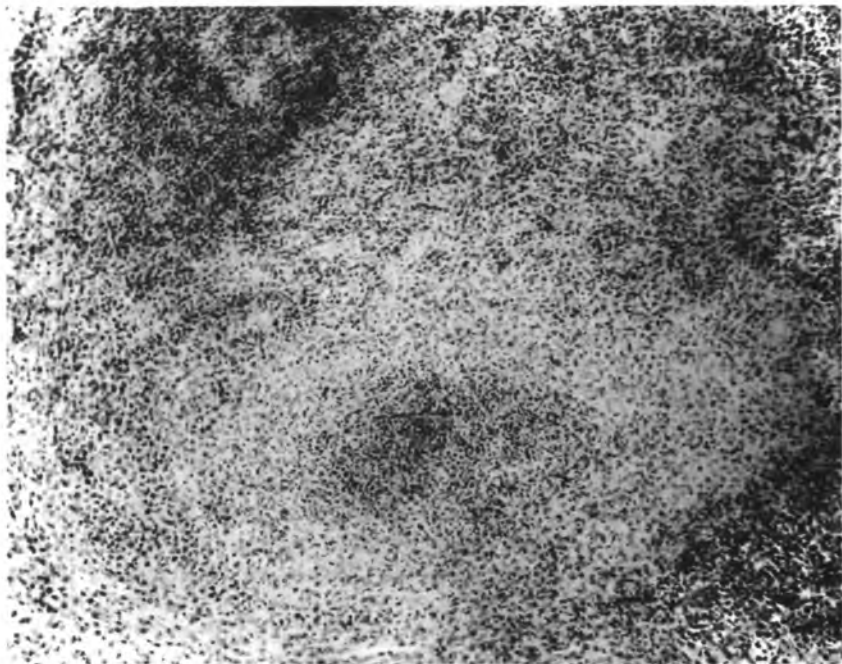


Рис. 16. Лимфатический узел. Псевдотуберкулезный мезаденит, гранулема с центральным кариорексисом. Ув. $\times 80$.

При попытке рассечь узел, отсечь или взять его на зажим он ломается, и из него вытекает небольшое количество экссудата. На разрезе лимфатический узел имеет вид «рыбьего мяса». Размер и цвет конгломерата невольно заставляют хирурга подумать о наличии злокачественной лимфомы. Большие конгломераты, диаметром до 5—10 см, близко прилежат или спаяны со стенкой кишки, поэтому могут быть удалены только при радикальной операции — резекции илеоцекального угла.

Таким образом, патоморфологическая диагностика, осуществляемая на основе операционного материала, не уступает по точности бактериологическому и серологическому методам, но, к сожалению, является поздней. Серологический и бактериологический методы диагностики псевдотуберкулеза имеют недостаточно высокий процент подтверждения и по времени также запаздывают, что не позволяет эффективно использовать их для выявления указанного заболевания в неотложной абдоминальной хирургии до операции. Большую помощь могло бы оказать использование аллергического метода, но он не применяется, так как отсутствует производство псевдотуберкулезного аллергена. Идеальным был бы вариант одновременного использования

Таблица 8. Диагнозы, указанные в направлениях детей, поступавших (в клинику) с абдоминальной формой псевдотуберкулеза (n=269)

Диагноз	Число больных	
	абс.	%
Псевдотуберкулез, исключить острый аппендицит	31	11,5
Псевдотуберкулез, перитонит	7	2,6
Острый аппендицит	59	21,9
Гепатит, исключить острый аппендицит	9	3,3
Кишечная непроходимость	12	4,5
Перитонит	24	8,9
Опухоль брюшной полости	12	4,5
ОРВИ, острый аппендицит?	31	11,5
Болезнь Шенлейна—Геноха?	3	1,1
Болезнь Боткина, острый аппендицит?	14	5,2
Ангина, исключить острый аппендицит	19	7,1
Энтерит, исключить острый аппендицит	21	7,8
Менингококковая инфекция, исключить острый аппендицит	7	2,6
Ветряная оспа, исключить острый аппендицит	9	3
Без направления	11	4

серологического, бактериологического и аллергического методов для подтверждения клинического диагноза в абдоминальной хирургии детского возраста, однако это возможно только в больших клиниках, имеющих бактериологические лаборатории.

Клиническая дифференциальная диагностика хирургических проявлений псевдотуберкулеза проведена нами в 494 случаях псевдотуберкулезной инфекции, при которых абдоминальный синдром был ведущим в клинической картине. Из них у 269 пациентов (54,5 %) наблюдались абдоминальные хирургические признаки псевдотуберкулеза. Кроме этого, для дифференциальной диагностики были проанализированы истории болезни 126 детей, лечившихся в инфекционном отделении с диагнозом АФП, 93 — с диагнозом «псевдотуберкулезный гепатит», 6 детей с легочными и легочно-плевральными осложнениями этой инфекции. Возраст больных — от 2 до 16 лет. Среди них мальчиков было 145 (53,9 %), девочек — 124 (46,1 %); 65 % детей поступили в хирургические отделения во время эпидемических вспышек. Врачи скорой медицинской помощи и участковые педиатры направляли детей к хирургам для исключения острой хирургической патологии органов брюшной полости. Обращает на себя внимание то, что лишь у 38 детей (14,1 %) псевдотуберкулез был заподозрен направившим их врачом, а у 231 (85,9 %) поставлен диагноз других детских инфекционных болезней (табл. 8).

Исключить в приемном отделении наличие острой хирургической патологии брюшной полости удалось только у 28 пациен-

Т а б л и ц а 9. Характеристика больных с АФП

Отделения, в которых проводилось лечение	Общее число больных	Оперировано		Лечились консервативно		Консультированы хирургом	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хирургическое	269	127	47,2*	114	42,4	28	10,4
Инфекционное № 1	126	—	—	126	100	16	12,7
Инфекционное № 2	93	—	—	93	100	8	9,7
Торакальное	6	—	—	6	100**	2 из 6	

* У 12 из 127 больных была выполнена лапароскопия.

** У 2 из 6 проводились плевральные пункции.

тов (10,4 %). Остальные больные (241 человек, 82,6 %) были госпитализированы в детское хирургическое отделение. Операции и лапароскопия проведены у 127 из 269 больных (47,2 %), а 114 больных (42,4 %) лечились консервативно. В связи с болями в животе осмотр хирургом и лечение оказались необходимы не только для тех пациентов, которые первично обратились в отделение неотложной детской хирургии, но и для лечившихся (9,7 %) в детском инфекционном и соматическом стационарах (см. табл. 8).

Заметим, что 54 (10,9 %) из 494 больных с абдоминальным синдромом консультация хирурга потребовалась уже после постановки и лабораторного подтверждения диагноза псевдотуберкулеза; при этом 24 из них получили этиотропное лечение в инфекционной больнице, 10 лечились педиатром на дому, 17 после курса терапии были выписаны из инфекционного стационара. Как правило, для исключения острой хирургической патологии достаточно консультации хирурга. Объясняется это, по-видимому, тем, что хирурги проводят дифференциальную диагностику на фоне начавшейся этиотропной терапии после установления правильного диагноза педиатрами. Были госпитализированы и лечились в хирургическом отделении в основном первичные больные, поступившие с подозрением на острый аппендицит по скорой помощи. Отсутствие диагноза «псевдотуберкулез» у большинства больных этой группы не позволяло быстро, в приемном отделении, исключить острый аппендицит, тем более что боль в животе сопровождалась синдромом интоксикации (лихорадка, сыпь, понос, рвота и т.д.).

Из 127 оперированных больных диагноз псевдотуберкулеза до операции предполагался у 20 (16 %), на операции — у 46 (36 %) и в послеоперационном периоде у 34 больных (26,8 %). Показаниями к лапаротомии и лапароскопии явились исчезающие или нарастающие перитонеальные знаки со стороны передней

Таблица 10. Частота поражения органов брюшной полости при псевдотуберкулезе у хирургических больных

Послеоперационные и клинические диагнозы при АФП	Среди всех хи- рургичес- ких больных 269 детей (100 %)		Среди опериро- ванных больных 127 детей (100 %)		Среди ле- жившихся у хирурга консерва- тивно 114 детей (100 %)		Среди боль- ных, кото- рым было от- казано в опе- рации в при- емном отде- лении, 28 де- тей (100 %)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Аппендицит гангренозный	3	1,1	3	2,4	—		—	
— флегмонозный	19	7,1	19	15	—		—	
— катаральный острый	102	37,9	102	80,3	—		—	
Перитонит первичный	36	13,4	34	26,8	2	1,8	—	
Илеит терминальный острый	68	25,3	48	37,8	19	16	1 из 28	
Из них:								
флегмона и перфорация подвздошной кишки	2	0,7	2	1,6	—		—	
Тифлит острый	14	5,2	12	9,5	2	1,8	—	
Мезаденит острый	201	74,7	127	100	68	59,6	6 из 28	
Из них:								
абсцедирующий мезаденит	89	30	89	70	—		—	
опухолевый мезаденит	37	13,6	32	25,2	5	4,4	—	
абсцедирующий мезаде- нит с распадом лимфа- тических узлов	9	3,3	9	7,1	—		—	
Гепатит острый	10	3,7	2	1,6	6	5,3	2 из 28	
Из них:								
«водянка желчного пузыря»	1	0,4	1	0,8	—		—	
Панкреатит острый	4	1,5	—		4	3,5	—	
Пневмония	6	2,2	1	0,8	5	4,4	—	
Из них:								
легочно-плевральная форма	3	4,8	1	0,8	2	1,8	—	
Пиелонефрит	6	2,2	—		2	1,8	4 из 28	

брюшной стенки на фоне консервативной терапии в течение 6—24 ч. Частота поражения органов брюшной полости и хирургических находок при псевдотуберкулезе представлены в табл. 10. С подозрением на острый аппендицит оперировано 86 из 127 пациентов (67,7 %), с подозрением на перитонит — 29 (22,8 %); у остальных 12 (9,7 %) выполнена лапароскопия. При лапаротомии у 22 детей (17,3 %) обнаружены деструктивные изменения в червеобразном отростке, у остальных 105 (82,7 %) в последнем были лишь признаки вторичного катарального воспаления. У 48 больных (37 %) отмечалось поражение терминального отдела подвздошной кишки, а у 19 (15 %) — и купола слепой кишки. Характерно, что у всех 127 оперированных больных выявлялись значительные воспалительные изменения в илеоцекальных мезентериальных лимфатических узлах.

У 89 больных (70 %) изменения в мезентериальных лимфатических узлах носили абсцедирующий характер, у 32 (25,2 %) узлы сливались в конгломераты диаметром до 5—12 см и напоминали опухоли, которые у 9 больных (9,1 %) подверглись распаду. Острый терминальный илеит, илеотифлит и абсцедирующий мезентериальный лимфаденит явились причинами воспаления брюшины с образованием серозного или серозно-гнойного экссудата, что послужило у 34 больных (26,8 %) основанием для постановки диагноза первичного перитонита. Операция заключалась в устранении патологического фокуса из брюшной полости — удалении червеобразного отростка и абсцедирующих пакетов лимфатических узлов, санации выпота и введении в брыжейку 0,25 % раствора новокаина. К илеоцекальному отделу подводился микроиригатор с целью направленной антибактериальной терапии в послеоперационном периоде. Четверо детей оперированы повторно, так как у них развилась ранняя спаечная непроходимость и потребовалась резекция подвздошной кишки. У 28 (19,7 %) из 142 неоперированных больных острые ургентные заболевания были исключены в течение 2—6 ч в приемном отделении, и они были переведены в детское инфекционное отделение с диагнозом АФП. Остальные 114 больных (80,3 %) были госпитализированы, так как в передней брюшной стенке отмечались положительные или сомнительные перитонеальные знаки. Дифференциальный диагноз у них в среднем занимал 12—24 ч, после чего становилось ясно, что операция не показана. В особо трудных случаях диагностики выполнялась лапароскопия. С 1985 по 1992 г. последняя была произведена у 84 детей с подозрением на острый аппендицит, из которых у 16 (19 %) при исследовании был заподозрен псевдотуберкулез. Подтвердить диагноз псевдотуберкулеза удалось у 12 из них, что составило 4,5 % от 269 больных, лечившихся с АФП у хирургов. Из табл. 11 видно, что при лапароскопии были установлены изменения, наиболее характерные для этой инфекции, — острый терминальный илеит или мезаденит с яркой гиперемией брюшины в илеоцекальном отделе и

Т а б л и ц а 11. Дифференциальная диагностика острых заболеваний органов брюшной полости методом лапароскопии при неясном диагнозе острого аппендицита

Диагноз после лапароскопии	Число обследованных больных	Диагноз псевдотуберкулеза	
		заподозрен при лапароскопии	подтвержден после лапароскопии
Аппендицит гангренозный и гангренозно-перфоративный	15 (15)*	—	—
— флегмонозный	19 (19)	—	—
Киста яичника	6 (3)	—	—
Аднексит	6	—	—
Инвагинация	1 (1)	—	—
Панкреатит посттравматический	1 (1)	—	—
Гепатит	2	—	—
Илеит терминальный острый	5 (1)	5	4
Мезаденит	11 (2)	6	5
Перитонит первичный	18 (1)	5	3

* В скобках — число оперированных больных.

выраженные катаральные изменения в червеобразном отростке (инъекция сосудов серозной оболочки, отек, увеличение лимфатических узлов брыжейки). В малом тазе, как правило, обнаруживали до 50—150 мл светло-желтого экссудата. Проводя параллель между этими находками и хирургическими послеоперационными диагнозами, можно сказать, что они соответствовали диагнозам первичного перитонита, вторичного аппендицита.

Учитывая тот факт, что в литературе нет данных о дифференциальной диагностике перитонита псевдотуберкулезной этиологии с помощью лапароскопии, приведем из практики один типичный пример.

Б-ной И. 4 лет осмотрен 9.03.88 г. в 8.00 хирургом — подозрение на острый аппендицит. В течение 4 ч в стационаре проводилась дифференциальная диагностика. Предполагался первичный перитонит, но исключить деструктивный аппендицит не представилось возможным. После наблюдения в динамике, проведения анализов крови и мочи, внутривенной дезинтоксикационной терапии решено сделать лапароскопию с целью верификации причины перитонита. Лапароскопия № 37 выполнена в 13.00 под масочным наркозом. Последовательно введены в брюшную полость троакар и оптическое устройство в левой нижней точке Калька, манипулятор в точке Мак-Бурнея справа. При осмотре обнаружено, что червеобразный отросток длиной до 10 см, свернут в виде улитки, отечный, его серозная оболочка ярко инъецирована, налетов фибрина нет. Париетальный и висцеральный листки брюшины гиперемированы, особенно в терминальном отделе подвздошной кишки, которая на протяжении 15 см отечная и ригидная. В брыжейке

илеоцекального отдела и в брыжейке червеобразного отростка множество увеличенных лимфатических узлов диаметром до 1—2 см. Узлы напряжены, с геморрагическими кровоизлияниями в брюшину. В малом тазе и на кишечнике липкий экссудат. Для введения антибиотиков через «прокол» в точке Мак-Бурнея подведен микроиригатор.

Заключение: данных, подтверждающих острый гнойный аппендицит, нет; имеются изменения, характерные для АФП.

Считаем, что лапароскопия особенно показана в тех случаях, когда хирург не сомневается в необходимости операции, однако ему известно, что «острый живот» развивается на фоне псевдотуберкулезной инфекции. Лапароскопия у 5 из 12 таких больных позволила избежать лапаротомии и установить у 14,8 % больных диагноз псевдотуберкулеза. Гипердиагностика этой инфекции отмечалась лишь у 4,9 % больных, которым проводилась лапароскопия. После лапароскопии хирургическая тактика дальнейшего лечения определяется безошибочно.

Анализ нашего клинического материала и экспериментальное исследование патогенеза псевдотуберкулеза позволяют сделать заключение, что поражения органов илеоцекального угла при этой болезни закономерны. Боль в области живота в сочетании с рвотой или поносом отмечалась почти у всех 494 больных, лечившихся как у хирургов, так и у педиатров. Поэтому для дифференциальной диагностики мы разработали классификацию, в основу которой был положен абдоминальный синдром как критерий диагностики, построения клинического диагноза, лечения и выздоровления. В классификации в зависимости от локализации процесса, клинического течения и тяжести поражения были учтены все хирургические формы абдоминальных проявлений и осложнений.

Классификация хирургических абдоминальных проявлений псевдотуберкулеза у детей

I. Интестинальная форма.

1. *Острый аппендицит (простой катаральный).*
О с л о ж н е н и я: флегмонозный, гангренозный, перфоративный, перитонит, оментит.
2. *Гастроэнтерологическая форма (острый гастрит, энтерит). Острый терминальный илеит и илеотифлит (простой катаральный).*
О с л о ж н е н и я: реактивный перитонит, паралитическая кишечная непроходимость, флегмона кишки, некроз и перфорация кишки с перитонитом, оментит, инвагинация.

II. Мезентериальная форма.

1. *Острый илеоцекальный лимфаденит (простой катаральный).*
О с л о ж н е н и я: «опухолевый» перитонит реактивный, абсцес-

дирование, перфорация мезентериальных абсцессов с перитонитом, оментит.

III. *Паренхиматозная форма.*

1. *Острый панкреатит (реактивный).*

О с л о ж н е н и я: панкреонекроз.

2. *Острый гепатит.*

О с л о ж н е н и я: холецистит, водянка желчного пузыря.

3. *Острый пиелонефрит.*

О с л о ж н е н и я: гломерулонефрит, почечная недостаточность.

IV. *Абдоминальный синдром*, который может симулировать клиническую картину острого аппендицита при других формах псевдотуберкулеза.

1. *Легочная форма (пневмония).*

О с л о ж н е н и я: плеврит, лобит.

2. *Артритическая форма (артралгия).*

О с л о ж н е н и я: полиартриты, экссудативные артриты, остеомиелиты.

3. *Смешанная форма (сочетание двух клинических форм).*

4. *Септическая форма (генерализованная).*

Исследования показали, что дифференциальную диагностику поражений различных органов брюшной полости у детей при псевдотуберкулезе следует рассматривать в зависимости от эпидемической ситуации в период заболевания в том или ином регионе. Опрос больных в этом направлении на приеме у хирурга значительно облегчает диагностику заболевания. Так, 27,9 % больных поступили на консультацию к хирургу из детских учреждений, где в это время были зарегистрированы вспышки псевдотуберкулеза. В 4,5 % случаев отмечена семейная очаговость. Учитывались также сезонные колебания заболеваемости: 81,4 % больных псевдотуберкулезом поступили в хирургическое отделение в зимне-весенний период (январь—апрель), что полностью соответствовало сезонной заболеваемости этой инфекцией в Приморском крае в 60—70-х годах.

Особенности развития и диагностики urgentных заболеваний брюшной полости псевдотуберкулезной этиологии у детей заключались в том, что клиническая картина поражения органов брюшной полости, как правило, наслаивалась на имеющиеся проявления общего инфекционного процесса.

Абдоминальный синдром при псевдотуберкулезе развивался остро и в различные периоды инфекционного процесса. В начальном периоде псевдотуберкулеза в хирургическое отделение поступили из 269 детей только 23 ребенка (8,6 %); оперативное лечение проведено у 7 (2,6 %), консервативное — у 16 (5,9 %). В период разгара болезни и высыпаний в хирургическое отделение госпитализирован 21 из 269 детей (7,8 %), оперировано лишь 4 из них (1,5 %). Боли в животе при псевдотуберкулезе у детей в

начальном периоде и периоде разгара заболевания были умеренными и особого внимания не привлекали. На первое место в это время выступали многообразные симптомы интоксикации. Основная часть пациентов (83,6 %) с АФП поступили в хирургическое отделение в период второй волны заболевания (во время рецидива), как правило, на 5—16-й день болезни, когда педиатры считали их уже выздоровевшими.

После первого лихорадочного периода и исчезновения сыпи в самочувствии этих больных отмечалось улучшение: уменьшались симптомы интоксикации, значительно снижались интенсивность головной боли и боли в суставах, появлялся аппетит; 18 детей в эти дни были выписаны из инфекционных больниц, 6 — пошли в школу. Из 269 детей у 191 (71,3 %) в период ремиссии на 8—10-й день от начала заболевания появились сухость и шелушение кожи на ладонях кистей и подошвах ног, в области коленных и локтевых суставов. Именно в это время появлялись интенсивные, приступообразные боли в животе с преимущественной локализацией в правой подвздошной и околопупочной области. Клиническая картина «острого живота» у 105 из 225 детей (46,7 %), поступивших в период рецидива, не вызвала сомнений. Таким образом, хирургические осложнения при псевдотуберкулезе развивались чаще спустя 2—3 нед от начала этой инфекции во время ее рецидива, что соответствовало установленным ранее патогенетическим закономерностям.

Анализ результатов наших наблюдений и описаний в литературе случаев псевдотуберкулеза, сопровождающихся клинической картиной «острого живота», позволил нам подразделить их на группы в зависимости от пораженного органа и осложнений, выявленных при операциях. К первой группе мы отнесли поражения мезентериальных лимфатических узлов. В литературе они известны как абсцедирующий мезентериальный лимфаденит Массхофа [Рольщиков И.М., 1987]. Среди 269 больных псевдотуберкулезом, которые поступили в хирургическое отделение, поражение мезентериальных лимфатических узлов установлено у 201 (74,7 %). Из них 74 больных (36,8 %) лечились консервативно, 127 (63,2 %) оперированы. При пальпации через брюшную стенку или во время операции врачи обнаруживали у них увеличенные мезентериальные лимфатические узлы диаметром 1—3 см. При этом у 68 пациентов глубокая пальпация в правой подвздошной области была возможна, и в проекции лимфатических узлов отмечались резкая боль и слабо выраженное напряжение мышц. Для дифференциальной диагностики (от острого аппендицита) эти дети были направлены в хирургический стационар. Инфузионная внутривенная специфическая терапия с антибиотиками в течение 6—24 ч, как правило, позволяла исключить наличие острого аппендицита.

Трудности дифференциальной диагностики у пациентов выражались в том, что на фоне напряжения мышц в правой под-

вздошной области симптомы Щеткина — Блюмберга, Воскресенского, Ситковского, Ровзинга, Раздольского были сомнительными или вовсе не обнаруживались. Исключить острый аппендицит при этом не представлялось возможным, несмотря на клиническое наблюдение и дезинтоксикационную терапию, тем более что у 34 (26,8 %) из 127 оперированных боль и напряжение установлены не только в правой подвздошной области, но и над лоном, и в области пупка. До операции у 42 детей (33,1 %) проводили дифференциальный диагноз с первичным перитонитом, однако только у 6 больных (4,7 %) удалось отказаться от операции благодаря лапароскопии. У остальных во время операции были выявлены хирургические осложнения лимфаденита: абсцедирование — у 48 больных, «опухолевые» конгломераты — у 25, распад лимфатических узлов илеоцекального отдела — у 7 и частичное сдавливание просвета слепой кишки — у 3 больных. У всех установлен перитонит.

Приведем наиболее характерный пример абсцедирующего псевдотуберкулезного мезаденита, который отражает трудности дифференциальной диагностики на фоне осложнений и генерализации инфекции.

Больная Ш., 2,5 лет, доставлена машиной скорой помощи 23.02.89 г. в 9.00 с подозрением на перитонит. Больна в течение 1 нед. Беспокоят периодические боли в животе, слабость, тошнота, отсутствие аппетита, постоянная рвота. Состояние ближе к тяжелому: выражена бледность кожных покровов и признаки интоксикации. На коже следы от мелко-точечной сыпи, температура тела 38,2 °С, пульс 120 ударов в 1 мин, число дыханий — 38 в минуту. Тоны сердца приглушены, в легких дыхание ослаблено, хрипы. Живот вздут, симметричен, при пальпации отмечается выраженная боль во всех отделах, в основном справа. Глубокая пальпация невозможна из-за напряжения мышц в правой подвздошной области и над лоном. Там же довольно четкие симптомы Щеткина—Блюмберга и Воскресенского. При осмотре живота во сне сохраняются напряжение и боль, положительный симптом «отталкивания рук», определяется опухолевидное образование справа без четких границ. Одновременно с дезинтоксикационной терапией, которая расценивается как предоперационная подготовка, хирурги провели обследование с целью дифференциальной диагностики инвагинации, опухоли и аппендикулярного инфильтрата. При УЗИ и рентгенографии с контрастированием кишечника барием установлено, что опухоль (размер ее 3 × 5 × 5 см) расположена в илеоцекальном углу, вне просвета кишечника, но сдавливает на 2/3 купол слепой кишки и подвздошную кишку. Несмотря на проводимую терапию с применением антибиотиков, перитонеальные знаки не исчезали, повторялась рвота, отсутствовал стул, нарастали явления пареза кишечника. Через 10 ч после поступления больная была направлена на операцию по поводу перитонита и возможного аппендикулярного абсцесса.

При трансректальной лапаротомии обнаружено: париетальная и висцеральная брюшина справа ярко гиперемирована, в илеоцекальном углу — опухоль (3 × 5 × 5 см) воспалительного характера, которая сдавли-

вает купол слепой кишки и восходящую часть толстой почти наполовину. Брюшина над опухолью имеет дефект размером $1 \times 2 \times 1$ см, покрыта салынком и фибрином. Червеобразный отросток вторично катарально изменен, с выраженными лимфатическими узлами в его брыжейке. Выполнены аппендэктомия, краевая резекция салынка, иссечены деструктивные лимфатические узлы и ткани из «опухоли». Из брюшной полости удалено 200 мл желтого мутного экссудата. Послеоперационный период протекал с осложнениями. Больная была повторно оперирована по поводу ранней спаечной кишечной непроходимости. Развились правосторонняя очаговая инфильтративная пневмония, миокардит, шейный лимфаденит, дыхательная и сердечная недостаточность. Больная находилась в реанимационном отделении в течение 28 дней.

Гистологическое исследование показало наличие хронического флегмонозного воспаления салынка, абсцедирующего инфильтративного ретикулярного лимфаденита, простого аппендицита. Эти изменения характерны для псевдотуберкулеза. Титры РНГА с псевдотуберкулезным диагностикумом нарастали в динамике от 1 : 100 до 1 : 400. Больная выписана домой через 2,5 мес с диагнозом «псевдотуберкулез, генерализованная форма; абсцедирующий мезентериальный лимфаденит, осложненный перфорацией мезентериальных абсцессов, перитонитом, тифлитом и кишечной непроходимостью».

Особый интерес представляет дифференциальная диагностика псевдотуберкулезных илеоцекальных лимфаденитов с опухолью брюшной полости, которая проводилась у 17 больных, что составляло 8,5 % по отношению к больным с мезаденитом и 6,4 % по отношению ко всем больным с хирургическим абдоминальным осложнением псевдотуберкулеза и забрюшинного пространства. В период недостаточного знания абдоминальных осложнений псевдотуберкулеза хирурги во время операции расценили опухолевидное образование у 3 таких больных как лимфосаркому и выполнили ошибочные резекции илеоцекального угла. В мировой литературе нам удалось найти описание 9 таких случаев, из которых 3 — у детей [Малишевская Т.В. и др., 1974; Mollaret Н.Н., 1966]. Учитывая, что в монографиях и руководствах для врачей при дифференциальной диагностике лимфом этому вопросу не уделено внимания, мы решили привести здесь описание одного из наших наблюдений.

Больной Я., 13 лет, поступил в хирургический стационар 20.11.80 г. с диагнозом острого аппендицита. Давность заболевания 2 сут. Хирург, не сомневаясь в диагнозе, решил выполнить аппендэктомию. Во время операции обнаружена опухоль в илеоцекальном углу размером $8 \times 4 \times 4$ см, плотной эластической консистенции, с кровоизлияниями, серовато-белого цвета. От опухоли в корень брыжейки отходили пакеты увеличенных лимфатических узлов диаметром до 2 см. Брюшина над опухолью гиперемирована, багрового цвета. Стенка тонкой кишки на протяжении 10 см от слепой кишки гиперемирована, утолщена, ригидная. В связи с невозможностью исключить наличие лимфосаркомы была выполнена резекция илеоцекального угла с анастомозом конец в бок.

Гистологическое заключение: признаков саркоматозного роста нет, в

соединительной ткани инфильтраты из эозинофилов, нейтрофилов и лимфоцитов; имеются ретикулярные абсцессы, характерные для псевдотуберкулеза, червеобразный отросток катарально изменен. При серологическом исследовании сыворотки крови было установлено нарастание титра антител к псевдотуберкулезному микробу 1-го сероварианта с 1 : 200 (на 12-е сутки) до 1 : 800 (на 18-е сутки). Ребенок выздоровел, выписан домой на 19-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

В последние годы для дифференциальной диагностики опухолевых илеоцекальных лимфаденитов нами была избрана тактика консервативного лечения и лапароскопии. В случаях подобных находок при операциях по поводу острого аппендицита мы ограничиваемся биопсией опухоли с последующим подтверждением диагноза гистологическим, серологическим и бактериологическим исследованиями.

Критерием успеха в лечении является рассасывание опухоли в течение 4—12 сут при интенсивной комплексной антибактериальной терапии. Новая тактика позволила избежать ошибочных резекций кишечника у 2 детей и отказаться от операций у 12 детей с опухолевой АФП.

Во вторую группу включались больные с вовлечением в воспалительный процесс терминального отдела подвздошной кишки. В доступной нам литературе удалось встретить описание 38 случаев поражения терминального отдела тонкой кишки при псевдотуберкулезе, из них 22 — у детей [Антонов В.С., 1973; Рольщиков И.М., 1987; Knapp W., 1970]. Естественно, что на таком разрозненном материале каждый из авторов не мог проследить особенности этой патологии. Нами систематизированы наблюдения над 68 детьми с острым терминальным илеитом и илеотифлитом, вызванным возбудителем псевдотуберкулеза, из которых 48 (70,6 %) были оперированы, 4 проведена лапароскопия и 19 лечились консервативно. Характерно, что на операции во всех случаях были обнаружены аппендицит, мезаденит и перитонит. У 12 из 48 оперированных было воспаление купола слепой кишки. Клиническая картина острого илеита псевдотуберкулезного происхождения, как изолированного, так и в сочетании с выраженным илеоцекальным лимфаденитом, симулировала острый аппендицит. Диагноз устанавливали чаще во время операции или при лапароскопии, когда выявлялись отек, инфильтрация, резкая инъецированность и гиперемия серозной оболочки тонкой кишки на протяжении 8—25 см от баугиниевой заслонки (клапан илеоцекальный). Показаниями к оперативному вмешательству являлись наличие и нарастание перитонеальных симптомов. Анализ операционных находок подтвердил, что в брюшной полости у детей с острым терминальным илеитом псевдотуберкулезной этиологии во всех случаях развивался реактивный перитонит на фоне воспаления стенки подвздошной кишки.



Рис. 17. Контрастное исследование илеоцекального угла после операции по поводу «острого аппендицита, острого терминального илеита иерсиниозной этиологии».

А — на 8-е сутки: подвздошная кишка на протяжении 20 см сужена, бариевая взвесь накапливается перед местом сужения, медленно поступает в слепую кишку; Б — на 20-е сутки: бариевая взвесь свободно поступает в слепую кишку, выраженного сужения нет, сохраняются очаговые дефекты затемнения.

Дифференциальную диагностику проводили, как правило, между первичным перитонитом и острым аппендицитом. У 19 из 68 детей с острым терминальным илеитом удалось отказаться от операции. Их лечили консервативно. При глубокой пальпации у них определялись болезненность в области илеоцекального угла и болезненное образование в виде цилиндра. Диагноз терминального илеита окончательно ставили после рентгенологического исследования желудочно-кишечного тракта с бариевой взвесью. Методика исследования была традиционной [Розенштраух Л.С., 1981].

Анализ рентгенологической картины позволил выявить характерные для острого терминального илеита изменения. Контрастная масса располагалась в петлях подвздошной кишки неравномерно в виде хлопьев различной величины. Рельеф слизистой оболочки подвздошной кишки был зубчатым, неправильным. Перистальтика кишки в терминальном отделе замедлена, барий длительное время задерживался перед воспаленным отделом кишки и поэтому в толстую кишку своевременно не эвакуи-

Т а б л и ц а 12. Дифференциальные рентгенологические симптомы поражения подвздошной и слепой кишки при псевдотуберкулезе у детей

Симптомы	Число больных, обследованных рентгенологически (n=19)	Процент обследованных рентгенологически от общего числа больных (n=68)
Сужение терминального отдела подвздошной кишки на протяжении:		
5—7 см	9	13,2
8—15 см	6	8,8
более 15 см	4	5,9
Дефекты наполнения на рельефе слизистой оболочки кишки	10	14,7
Престенотическое расширение проксимальных петель подвздошной кишки:		
умеренное	12	17,6
выраженное	7	10,2
Зубчатость, неровность контуров кишки	11	16,2
Деформация купола слепой кишки	3	4,4

ровался. Просвет кишки в терминальном отделе был иногда сужен до размера тонкого шнура. Переход бария в тонкую кишку замедлялся до 7—10 ч (рис. 17, А). В процессе лечения суженный и отечный отдел подвздошной кишки расправлялся, начинали определяться продольные складки, барий распределялся по тонкому кишечнику равномерно, эвакуация его в толстую кишку ускорялась и нормализовалась (рис. 17, Б). Учитывая, что даже в ведущих руководствах для врачей нет разделов по рентгенодиагностике поражений кишечника при псевдотуберкулезе, мы разработали дифференциальные рентгенологические симптомы поражения подвздошной и слепой кишки у детей при этой инфекции, представленные в табл. 12.

С учетом того, что острый терминальный илеит патогенетически и клинически часто бывает признаком псевдотуберкулезной инфекции, нами был избран метод контрастного исследования подвздошной кишки у детей как тест для дифференциальной диагностики интестинального проявления псевдотуберкулеза. Рентгенологические исследования подвздошной кишки у больных с острым терминальным илеитом псевдотуберкулезной этиологии позволяют сделать вывод, что нормализация функции кишки наступает лишь на 12—16-й день лечения. В связи с этим

мы разделяем мнение рентгенологов и терапевтов о том, что больные с абдоминальной формой псевдотуберкулеза должны выписываться не на 7—8-й день после аппендэктомии, а на 12—18-й день после купирования воспаления в подвздошной кишке, что можно контролировать рентгенологическими исследованиями [Сипухин Я.М., Антоненко Л.Б., 1989].

В литературных источниках описаны единичные случаи тяжелых хирургических осложнений при остром терминальном илеите псевдотуберкулезной этиологии — спаечная и паралитическая непроходимость, инвагинация, некроз и перфорация кишки [Рольщиков И.М., 1987; Baron M. et al., 1961; Mollaret H.H., 1962]. За 20-летний период изучения псевдотуберкулеза нами отмечен лишь 1 случай некроза и перфорации подвздошной кишки.

Больной К. 8 лет доставлен санитарной авиацией из района 27.06.85 г. с диагнозом «кишечная непроходимость, перитонит, острый терминальный илеит, состояние после операции». Из анамнеза известно, что в центральной районной больнице 6 дней назад ему были выполнены аппендэктомия и биопсия илеоцекальных узлов. На операции обнаружен острый терминальный илеит с выраженным отеком и кровоизлиянием в подвздошной кишке, до 300 мл экссудата, увеличенные в виде конгломератов мезентериальные лимфатические узлы и катаральный аппендицит. При поступлении состояние больного тяжелое. Отмечались вздутие живота, рвота, положительные перитонеальные знаки. После предоперационной подготовки в течение 6 ч больной повторно оперирован по поводу разлитого перитонита. При лапаротомии обнаружено: подвздошная кишка на протяжении 30 см резко отечна, ригидна, инъецирована, с кровоизлияниями. Под серозной оболочкой множество прикрытых гнойных пустул диаметром до 0,2—0,5 см. Выявлены два перфорационных отверстия диаметром до 0,2 см, через которые поступало кишечное содержимое. Выполнена резекция 40 см подвздошной кишки, наложен илео-илеоанастомоз. Брюшная полость санирована и дренирована. При патологоанатомическом исследовании червеобразного отростка и лимфатических узлов дано заключение о псевдотуберкулезе, так как были обнаружены характерные изменения — эпителиальные гранулемы, подвергшиеся гранулематозному распаду. В крови у больного отмечался довольно высокий титр антигел (1 : 400) в РНГА с псевдотуберкулезным антигеном 1-го серовара. При гистологическом и электронно-микроскопическом исследованиях подвздошной кишки выявлено поражение всех ее слоев, характерное для псевдотуберкулеза. Во всех слоях кишечной стенки — эритростаз, большое количество изъязвленного эпителия, клиновидные некрозы, крипт-абсцессы, типичные гранулемы с центральными карioreксисом. Значительное воспаление в подслизистой и мышечной стенке по типу панваскулита с фибринозным некрозом и деструкцией стенки сосудов. Выраженные воспалительные изменения в серозной оболочке с очагами некроза.

Больной выписан на 58-е сутки.

За последние 13 лет в нашей клинике было оперировано 182 ребенка с острым терминальным илеитом, который до операции



Рис. 18. Червеобразный отросток больного псевдотуберкулезом. Выражена геморрагическая инфильтрация слизистой оболочки и некротические изменения. Ув. $\times 80$.

диагностировался как острый аппендицит. Среди оперированных были 68 больных (37,4 %) с подтвержденным диагнозом псевдотуберкулеза. Псевдотуберкулезную этиологию илеита можно было бы подтвердить в большем проценте случаев, если бы у таких больных проводились не выборочные, а обязательные серологические исследования. На практике в хирургических стационарах часто пренебрегают таким исследованием и относятся к больному с терминальным илеитом как к пациенту с острым «катаральным» аппендицитом.

Подспорьем в хирургической диагностике в таких случаях может быть гистологическое исследование удаленного червеобразного отростка, лимфатических узлов или серозно-мышечной стенки подвздошной кишки. Из 44 оперированных детей с острым терминальным илеитом были обнаружены характерные для

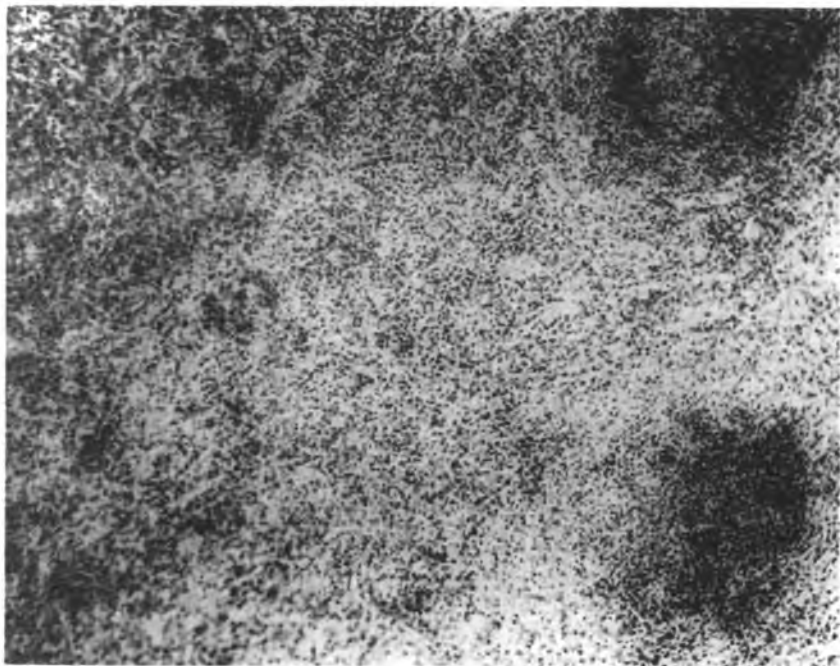


Рис. 19. Червеобразный отросток больного псевдотуберкулезом. Катаральный аппендицит, выраженная гиперплазия лимфоидных фолликулов стенки отростка, широкие герминативные центры с картиной «звездного неба», в которых видны макрофаги с зернистыми включениями. Ув. $\times 80$.

псевдотуберкулеза изменения: у 12 — в стенке червеобразного отростка, у 21 — в мезентериальных лимфатических узлах и у 3 — в серозно-мышечной оболочке подвздошной кишки (рис. 18, 19).

Таким образом, дооперационная диагностика псевдотуберкулезного илеита представляет большие трудности. Клиническая картина, как правило, напоминает острый аппендицит. Острый илеит можно заподозрить до операции только в том случае, если он развивается на фоне псевдотуберкулезного токсико-аллергического синдрома. Вспомогательным методом в дифференциальной диагностике является рентгенологическое исследование подвздошной кишки с бариевой взвесью или лапароскопия. При острых псевдотуберкулезных илеитах и илеотифлитах, выявляемых во время операции по поводу острого аппендицита, как правило, не требуется резекции кишки и заболевание заканчивается выздоровлением на 12—18-е сутки. Однако возможны осложненные формы — воспаление с налетом фибрина по типу флегмо-

нозного и некроз кишки. Всех больных с острым терминальным илеитом необходимо обследовать на псевдотуберкулез, так как при этой инфекции подвздошная кишка патогенетически является основным фокусом поражения. Мы не разделяем мнения ученых, которые считают, что острый терминальный илеит при псевдотуберкулезе переходит в хроническую форму болезни Крона [Рольшиков И.М., 1987, и др.]. У 68 детей, перенесших острый илеит при псевдотуберкулезе, мы не наблюдали его перехода в подострую или хроническую форму. Это позволяет сделать вывод, что острый псевдотуберкулезный илеит у детей протекает доброкачественно.

В третью группу нами были включены больные с деструктивным аппендицитом, развивающимся при псевдотуберкулезе. В публикациях нам удалось найти 14 примеров АФП с флегмонозными процессами в червеобразных отростках, причем 11 из них — наблюдения за детьми [Ющенко Г.В., Кузмайтэ Р.И., 1964; Hubbert W.T. et al., 1964]. Псевдотуберкулезная этиология деструктивного аппендицита была установлена у 19 больных детей [Антоненко Ф.Ф. и др., 1989]. У 17 из 19 больных бактерии были выделены из червеобразного отростка. Во время операции у 17 детей выявлен флегмонозный аппендицит, у 2 гангренозно-перфоративный. У 14 гнойное воспаление в отростке сопровождалось выраженным мезентериальным лимфаденитом, у 3 — острым терминальным илеитом. Диагностика острого аппендицита в этой группе больных не представляла трудностей. Хирурги определяли показания к операции, основываясь на общеизвестных симптомах перитонита (боль, напряжение мышц передней брюшной стенки, симптомы Щеткина — Блюмберга, Воскресенского). На этиологическую роль возбудителя псевдотуберкулеза до операции, как правило, внимания не обращали, даже если в анамнезе имелись характерные для инфекции симптомы. Мезентериальный лимфаденит и терминальный илеит служили предпосылкой для целенаправленного серологического обследования, однако в тех случаях, когда хирурги были недостаточно осведомлены о псевдотуберкулезном поражении органов брюшной полости, эти изменения, вероятно, расценивались как вторичные.

Приведем наиболее типичный пример дифференциальной диагностики острого деструктивного аппендицита псевдотуберкулезной этиологии.

Больная Ш., 10 лет, поступила 28.03.90 г. в отделение детской неотложной хирургии из соматической детской больницы Владивостока, где лечилась в течение 7 дней по поводу смешанной формы псевдотуберкулеза. Заболела 16 дней назад, когда появились слабость, лихорадка до 38,6 °С, на 3-й день заболевания — скарлатиноподобная сыпь на теле. Наблюдалась участковым педиатром, принимала левомисетин. Состояние не улучшалось, возникли боли в правом подреберье и коленных суставах. Была госпитализирована в больницу, где диагноз псевдотубер-

кулеза не вызывал сомнений. РНГА с псевдотуберкулезным антигеном — положительная в высоких титрах (1 : 800). При поступлении в хирургическое отделение состояние тяжелое, с выраженными симптомами интоксикации. Отмечалось напряжение мышц передней брюшной стенки в правой половине, под печенью и над лоном. Симптомы Щеткина — Блюмберга и Воскресенского резко положительные. После предоперационной подготовки оперирована с диагнозом абдоминального псевдотуберкулеза, осложненного деструктивным аппендицитом и перитонитом. При лапароскопии выявлены гангренозный аппендицит, подпеченочный периаппендикулярный абсцесс, мезентериальный лимфаденит с конгломератом лимфатических узлов в илеоцекальном углу. Выполнена аппендэктомия, проведена санация брюшной полости, и подведен дренаж к месту абсцесса. В послеоперационном периоде осложнений не отмечалось. Больная выписана через 29 сут. Гистологическое исследование червеобразного отростка: выраженная гиперплазия лимфоидного аппарата с реактивными центрами, фиброзом, ретикулярными абсцессами, некрозом и кровоизлияниями; инфильтраты ретикулярной ткани с эозинофилами и лимфоцитами, характерными для псевдотуберкулеза.

Исходя из данного примера, можно сделать вывод, что клиническая картина «острого живота» при псевдотуберкулезе не всегда бывает ложной. Бактерии псевдотуберкулеза, проникая в червеобразный отросток, вызывают его специфическое воспаление в слизистом и подслизистом слоях с формированием ретикулярных абсцессов. Это вызывает отек, эрозию слизистой оболочки, поражение лимфоидного аппарата червеобразного отростка и иногда способствует переходу воспаления в деструктивную стадию.

К сожалению, то, что очевидно для хирургов, пока не полностью разделяют даже высококвалифицированные инфекционисты [Борисова М.А., 1991]. Последние склонны принимать боль в животе у больных псевдотуберкулезом за ложноаппендикулярный синдром.

В четвертую, наиболее сложную для дифференциальной диагностики, группу нами включались дети с поражением печени и поджелудочной железы, обусловленным псевдотуберкулезной инфекцией. В литературе мы нашли описание лишь одного случая, когда поражение печени при псевдотуберкулезе напоминало абсцесс печени и взрослый больной подвергся ненужной операции [Topping N.H., 1983].

Нами проанализирована дифференциальная диагностика 107 детей, из которых 93 лечились в инфекционном отделении с диагнозом псевдотуберкулезного гепатита, 10 — с диагнозом абдоминального псевдотуберкулеза (желтушная форма) и 4 — с диагнозом абдоминального псевдотуберкулеза (острого панкреатита) в хирургическом отделении. Из 14 хирургических больных 1 был оперирован с осложнением псевдотуберкулеза — острой водяной желчного пузыря, холецистопанкреатитом. Начало заболевания в этой группе больных характеризовалось выраженным поли-

морфизмом симптомов. Диагноз, указанный в направлении, только в 19 % случаев оказался правильным, в остальных — участковые педиатры и врачи скорой помощи допустили ошибки.

Дети поступали с диагнозами острого аппендицита (13 % больных), болезни Боткина (19,3 %), скарлатины (17,7 %), кори (11 %), острого респираторного заболевания (9,6 %), менингококковой инфекции (5,3 %), паратифа (3,2 %), лихорадки неясной этиологии (1,7 % больных). На 1—2-е сутки от начала заболевания поступили 84 ребенка (78,5 %). Общее состояние при поступлении расценивалось как удовлетворительное (63,3 %), средней тяжести (30 %), тяжелое (6,7 % больных). Заболевание, как правило, начиналось остро (87 %) или подостро (13 %). Температура тела повышалась до 38—39 °С с первых часов заболевания у 87 % больных.

С первых дней заболевания у всех детей отмечалось поражение желудочно-кишечного тракта: снижение аппетита, тошнота, рвота, иногда понос. Боль в животе у всех 107 больных локализовалась в правом подреберье (55 %), реже в эпигастральной области (21,4 %). У 23,6 % больных боль носила неопределенный характер. При осмотре у 51 ребенка живот участвовал в акте дыхания, был мягким и болезненным в правом подреберье. Печень в 1-е сутки выступала из-под края реберной дуги у 4,3 % больных, во 2-е — у 63,5 %, в 3—5-е — у 26,1 %, в 6—7-е сутки — у 6,1 % больных. Печень была увеличена в среднем на 3—4 см. Край ее был мягким, гладким, острым, умеренно болезненным. Симптом Ортнера у 11 из 107 детей (0,3 %) был слабopоложительный. Отмечалась болезненность в точке желчного пузыря. Увеличение печени при лечении наблюдалось в среднем 7 сут. Уровень билирубина в крови при прямой быстрой и прямой замедленной реакции от 27,3 до 32 мкмоль/л. Обнаруживались резко выраженные изменения в биохимических анализах крови: лента Вельтмана — 4—5-я пробирка, сулемовая проба — 1,7—1,8 мл, тимоловая проба — 100—190 ед., альдолаза — 12—17 ед., трансаминаза: АСТ до 1,2 ед., АЛТ до 2,6 ед.; реакция мочи на желчные пигменты положительная.

У 59 из 107 больных дифференциальный диагноз проводили с вирусными гепатитами. Однако только после тщательного сбора эпидемиологического и клинического анамнеза, изучения динамики клинической картины и изменений в анализах удавалось заподозрить желтушную форму псевдотуберкулеза. Сильные приступообразные боли в правом подреберье, многократная рвота и напряжение мышц передней брюшной стенки у 14 детей (13,1 %) этой группы стали основанием для доставки их машиной скорой помощи в хирургическое отделение.

Приводим описание одного из характерных случаев.

Больной А., 13 лет, заболел остро 15.03.93 г., когда поднялась температура до 39,2 °С, появились озноб, слабость, боль в суставах и при гло-

тании. На 2-е сутки на руках возникла «кореподобная» сыпь. Участковый врач заподозрил корь. На 4-е сутки отмечалась сильная приступообразная боль в правом подреберье и повторилась рвота. Машиной скорой помощи доставлен в хирургическое отделение с диагнозом «острый аппендицит, подпеченочное расположение? Псевдотуберкулез?». При поступлении состояние тяжелое. Жалобы на боль в животе. Температура тела 38,8 °С. Кожные покровы желтушные, сухие. Зев ярко гиперемирован. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Пульс 120 в минуту. Тоны сердца ритмичные, ясные. Язык малинового цвета, обложен густым желто-коричневым налетом, сухой. Живот вздут, правильной формы, симметричен, участвует в акте дыхания, при пальпации напряжен, болезненный в правом подреберье. Печень выступает на 4 см из-под края реберной дуги, ее край болезненный, мягкий, острый. Симптом Ортнера положительный. Резко болезненна область желчного пузыря.

В подвздошных областях живот мягкий, доступен глубокому осмотру, без перитонеальных знаков. Перистальтика активная. Стул оформленный, мочеиспускание безболезненное.

Анализ крови: лейкоциты — $12,0 \cdot 10^9/\text{л}$ с нейтрофильным сдвигом; билирубин — 27,3 мг%, реакция прямая быстрая; АЛТ — 2,6 ед.; амилаза — 64 ед.

Диагноз: абдоминальный псевдотуберкулез, псевдотуберкулезный гепатит, осложненный холецистопанкреатитом.

Для снятия интоксикации и болей в области живота (признаки раздражения брюшины) назначены внутривенная дезинтоксикационная терапия, гентамицин и антиспастики (но-шпа, триган-Е). Через 12 ч боль купировалась, при осмотре во сне живот мягкий, умеренно болезненный в правом подреберье, напряжения мышц нет. После обследования и дифференциальной диагностики в условиях приемного хирургического отделения в течение 20 ч исключен диагноз острого аппендицита и больной переведен в инфекционное отделение с диагнозом «абдоминальный псевдотуберкулез, желтушная форма».

У 2 детей с тяжелым течением псевдотуберкулезного гепатита была выполнена лапароскопия, так как отмечалось поражение мезентериальных лимфатических узлов и подвздошной кишки, что маскировало клиническую картину острого аппендицита. Даже проведенная внутривенная дезинтоксикационная терапия не снимала симптомов раздражения брюшины, что явилось показанием к лапароскопии. Острый гепатит и панкреатит обуславливали тяжесть состояния с первых часов заболевания. У детей были многократная рвота, сильная боль в животе и интоксикация. Как правило, при поступлении или в первые дни госпитализации развивался симптомокомплекс, характерный для псевдотуберкулеза (сыпь, боль в суставах), что помогало дифференцировать это заболевание от инфекционного гепатита. Однако не всегда псевдотуберкулезный гепатопанкреатит у детей протекает без осложнений.

Наиболее ярким подтверждением возможности развития острого панкреатита и водянки желчного пузыря явился случай, потребовавший оперативного вмешательства.

Больной Л., 4 лет, поступил в тяжелом состоянии из инфекционного отделения. Заболел 3 сут назад, когда температура тела повысилась до 40 °С. На 2-й день появились боли в животе, многократная рвота, боль в горле, ярко-розовая скарлатиноподобная сыпь и желтушность склер. Участковый врач расценил это как типичную скарлатину и направил ребенка в инфекционный стационар. В отделении при осмотре живота отмечено увеличение печени (на 3 см ниже реберной дуги). В крови: билирубин — 32,8 мг%, АСТ — 2,8 ед., АЛТ — 4 ед. В моче — положительная реакция на желчные пигменты. Учитывая тот факт, что больной посещал детский сад, в котором была зарегистрирована вспышка псевдотуберкулеза, поставлен диагноз генерализованной формы псевдотуберкулеза.

Несмотря на проводимое комплексное лечение, состояние больного ухудшалось: усилилась боль в животе, нарастала желтуха, появилось вздутие живота, прогрессивно увеличилась печень (нижний край ее определялся на уровне пупка). В анализе крови нарастал лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом. Содержание диастазы в моче увеличилось до 1280 ед. Больной переведен в хирургическую клинику, где по срочным показаниям под интубационным наркозом была произведена лапаротомия по поводу перитонита, деструктивного холецистопанкреатита. В брюшной полости — 100 мл интенсивно желтой жидкости, желчный пузырь увеличен до 12 × 7 × 3 см, свисал вниз, вследствие чего проток его перегибался под острым углом. Поджелудочная железа плотная, клетчатка вокруг нее и печеночно-двенадцатиперстная связка инфильтрованы и отечны. Фиксация пузыря с целью ликвидации непроходимости пузырного протока не удалась, поэтому было решено удалить желчный пузырь. Проведена субсерозная холецистэктомия. Брюшная полость послойно ушита до дренажа, оставленного для введения антибиотиков. Гистологическое исследование: стенка желчного пузыря истончена, атрофична, слизистая оболочка обычного строения, сохранена на всем протяжении препарата. При исследовании выпота на диастазу обнаружено ее повышение до 2048 ед. При бактериологическом исследовании выпота выявлены бактерии псевдотуберкулеза.

Послеоперационный диагноз: абдоминальный псевдотуберкулез, генерализованная форма, острый холецистопанкреатит, осложненный водянкой желчного пузыря. В послеоперационном периоде состояние больного в течение 2 сут оставалось тяжелым, содержание диастазы в моче — в пределах 256 ед. Реакция агглютинации с псевдотуберкулезным антигеном в разведении 1 : 1280 положительна. После проведенного лечения выписан на 33-и сутки в удовлетворительном состоянии.

Проведенные нами наблюдения свидетельствовали о том, что при псевдотуберкулезе поражаются не только аппендикулярный отросток, мезентериальные лимфатические узлы и подвздошная кишка, но и печень, и поджелудочная железа. Во всех случаях псевдотуберкулеза панкреатит развивался одновременно с гепатитом. Поражение печени и поджелудочной железы нами наблюдалось у 6,9 % больных, а увеличение печени у всех больных с АФП (26,4 %), в то же время в инфекционных отделениях у детей частота желтушной формы колебалась в пределах 21—36 %, а частота увеличения печени — до 89 %; поражения поджелудоч-

ной железы по имеющимся у нас сведениям пока не описаны [Гордеев А.В., Карманова Г.Н., 1988].

Учитывая полученные нами данные о клинических особенностях и патогенезе псевдотуберкулеза, мы считаем целесообразным выделить желтушную формы инфекции как отдельной нозологической единицы. Авторы таких клинических классификаций считают основным симптомом инфекции желтушность кожных покровов, в то время как последняя развивается на фоне различных проявлений псевдотуберкулезного процесса. Непонятно нам также подразделение псевдотуберкулеза на желтушную и абдоминальную формы: последняя включает в себя первую и топографически и клинически. Наличие таких характерных для абдоминального псевдотуберкулеза симптомов, как увеличение печени, желтушность кожных покровов и изменения в биохимических анализах крови, помогает в дифференциальной диагностике у детей, поступающих в хирургические отделения с подозрением на острый аппендицит.

Автоматизированная диагностика абдоминальной формы псевдотуберкулеза

С учетом дооперационной сложности диагностики АФП из-за полиморфизма его клинических проявлений нами были разработаны алгоритм и консультативная программа для автоматизированного распознавания этой инфекции, которая стала составной частью компьютерной системы «Детский острый живот».

База данных создавалась на основе характерных клинических проявлений методами Байеса и группового учета аргументов. Модели получения консультативных заключений строились на основе логического вывода [Будашевский Б.Г., Лесновская Н.Е., 1990; Устинов А.Г., Таубес В.З., 1990]. Медицинские данные вводились в память программы, как при других нозологических формах, после отбора в историях болезни априорных вероятностей (симптомов) и контрольной группы больных с достоверно подтвержденным диагнозом АФП. Проанализирована 201 история болезни детей, находившихся в хирургическом отделении: 119 из них (59,2 %) были оперированы и 82 (40,7 %) лечились консервативно.

Установлено, что отдельные симптомы, которым педиатры придают значение при диагностике псевдотуберкулеза с вероятностью от 2 до 40 %, при АФП в хирургии не встречались. К ним относятся менингеальные знаки, гиперемия конъюнктивы, инъекция сосудов склер, выделение мочи темного цвета, увеличение селезенки. Вместе с тем у наблюдаемых нами пациентов в 2 раза чаще отмечались боль в животе, рвота, шелушение кожи, «малиновый язык», расстройство стула; в 3 раза реже — желтуха, увеличение печени, головная боль, сыпь; крайне редко — кашель

Т а б л и ц а 13. Априорные вероятности в медицинской памяти для поиска АФП

Симптомы (признаки)	Вероятность		Р
	у оперирован- ных детей, %	у неоперирован- ных детей, %	
Боль в животе	99,8 ± 0,1	96,6 ± 0,2	> 0,005
Снижение аппетита	94,2 ± 1,2	97,4 ± 0,6	> 0,5
Головная боль	12,4 ± 1,1	38,4 ± 1,2	> 0,5
Рвота	66,8 ± 1,2	12,4 ± 3,8	> 0,5
Тошнота	78,9 ± 1,4	84,6 ± 3,2	> 0,5
Экзантема	34,1 ± 3,2	82,4 ± 3,6	< 0,001
«Малиновый язык»	76,4 ± 2,6	88,1 ± 3,4	> 0,5
Шелушение кожи	66,2 ± 3,1	50,4 ± 2,4	> 0,5
Артралгия	20,7 ± 2,0	22,6 ± 1,2	< 0,001
Повышение температуры тела	96,2 ± 1,2	99,1 ± 0,4	> 0,5
Увеличение печени	26,4 ± 1,4	81,2 ± 2,1	> 0,5
Кашель	3,8 ± 2,4	4,9 ± 3,1	> 0,5
Насморк	9,4 ± 1,8	24,2 ± 2,6	> 0,005
Диарея	32,6 ± 1,6	46,8 ± 3,1	< 0,001
Гиперемия зева	56,8 ± 1,2	69,4 ± 0,6	> 0,5
Желтуха	3,4 ± 2,6	18,9 ± 2,0	> 0,5
Лейкоцитоз	86,6 ± 2,1	48,4 ± 1,4	> 0,5
Нейтрофилез	58,4 ± 2,1	18,2 ± 1,2	> 0,5
Наличие в моче лейкоцитов	38,6 ± 2,3	44,9 ± 2,4	> 0,005
— эритроцитов	24,1 ± 1,1	28,4 ± 2,6	> 0,005
— желчных пигментов	4,6 ± 1,2	6,8 ± 1,8	> 0,005
Содержание в крови билирубина	20,0 ± 1,8	22,0 ± 1,6	> 0,5
АлАТ	0,9 ± 1,4	1,0 ± 1,2	> 0,5
Изменения тимоловой пробы	15 ± 2,1	15 ± 3,6	> 0,5

[Гордеев А.В., Карманова Г.Н., 1988]. Полученные нами после обработки методом вариационной статистики у оперированных и консервативно лечившихся детей данные составили основу алгоритма для дифференциальной диагностики и поиска абдоминальных проявлений и осложнений псевдотуберкулеза. Априорные вероятности представлены в табл. 13. Все 16 клинических и 8 лабораторных показателей не выходили за рамки знаний врача общего профиля и на практике не могли быть не замечены при осмотре и обследовании больного. В алгоритме они, аналогично истории болезни, разделялись на «анамнестические и клинические признаки».

В алгоритм был введен «Блок контроля» псевдотуберкулеза, основанный на логическом подходе. Это позволило дифференцировать диагноз псевдотуберкулеза, полученный в блоке вероятностей, от других острых кишечных инфекций. Кроме того, если псевдотуберкулез не выявлялся с помощью алгоритма Байе-

Т а б л и ц а 14. Опытная апробация программы вероятностно-логическим алгоритмом (по ФИБ 201 больной с АФП)

Больные псевдотуберкулезом	Всего	Диагноз рас- познан на ЭВМ	Диагноз не рас- познан на ЭВМ
Оперированные	134	104 (88 %)	15 (12 %)
Неоперированные	80	67 (84 %)	13 (16 %)

са, то он устанавливался в этом блоке самостоятельно по кардинальным симптомам.

После получения автоматизированного диагноза «абдоминальная форма псевдотуберкулеза» в блоке логического контроля принимались решения по следующей тактике.

I. Во всех случаях при верифицированном диагнозе АФП выдавался запрос врачу о тех симптомах, которые он не оценивал у больного.

II. Если АФП не сопровождался хирургическими осложнениями, выдавались рекомендации:

1) госпитализация, наблюдение и лечение в хирургическом отделении;

2) серологические исследования на псевдотуберкулез (РНГА);

3) консультация инфекциониста;

4) биохимические анализы крови (билирубин, АСТ, АЛТ).

III. Если АФП сопровождался хирургическими осложнениями:

1) госпитализация в хирургическое отделение;

2) консервативная терапия с применением антибиотиков и внутривенной дезинтоксикации в течение 6—12 ч;

3) оперативное лечение после лапароскопии.

Выходной документ для врача содержит паспортную часть, вероятностный диагноз, отдельное заключение о наличии перитонита и тактические рекомендации.

Таким образом, функциональная схема созданного алгоритма включает в себя компоненты байесовского подхода и логики врачебного мышления по типу экспертных систем (ЭС) [Хай Г.А., 1984; Вельтищев Ю.В. и др., 1990; Воронцов И.М., Гублер Е.В., 1990; Кобринский Б.А., 1990; Таперова Л.Н. и др., 1990].

Созданный алгоритм был проверен в контрольной группе больных ($n = 201$) с АФП. Диагностическая способность алгоритма оказалась достаточно высокой (табл. 14).

Дифференциально-диагностические возможности программы были проверены при ее рабочей эксплуатации (1989—1992 гг.) в детском хирургическом отделении. Автоматизированная диагностика проведена у 2065 детей, поступивших в стационар с подозрением на острые хирургические заболевания брюшной полости. Из 2065 у 106 больных (5 %) диагноз псевдотуберкулеза был подтвержден серологическим и бактериологическим методами. Анализ результатов работы консультативно-диагностической

Т а б л и ц а 15. Результаты автоматизированной дифференциальной диагностики АФП

Сравнительная распознаваемость АФП с помощью программы и врачом-хирургом	Число больных (n=106)	% к числу больных псевдотуберкулезом	% к числу всех обследованных с помощью программы (n=2065)
Совпадение диагнозов, поставленных врачом и полученных с помощью программы	32	30,1	1,5
Несовпадение диагнозов (ошибки)	74	69,9	3,6
Из них ошибки хирурга	68	64,2	3,3
в том числе:			
• программа ставит диагноз сразу в приемном покое, хирурги — только во время операции или при лапароскопии, или спустя 1—2 сут после исключения острой хирургической патологии органов брюшной полости	31	29,2	1,5
	22	20,8	1,1
• программа ставит диагноз, хирург не ставит и узнает об инфекции только после гистологического заключения	4	3,8	0,2
или после перевода больного в инфекционное отделение, где устанавливают диагноз псевдотуберкулеза	11	10,4	0,5
Ошибки программы:			
• программа не ставит диагноз, хирург ставит и подтверждает РНГА	6	5,7	0,3
• программа не ставит диагноз, хирург ставит. Но в отделении в течение 3—6 сут псевдотуберкулез не подтверждается	16	15,7	0,8
или больных переводят в инфекционное отделение, где псевдотуберкулез исключают	28	27,5	1,4
• программа ставит диагноз, хирург не ставит; окончательный диагноз псевдотуберкулеза не подтвержден	58	56,9	2,8

программы по верификации АФП у детей позволил установить, что совпадение диагнозов, поставленных врачом и полученных с помощью программы, было у 32 из 106 больных (30,1 %), а расхождение — у 74 (69,9 %). Результаты автоматизированной диф-

ференциальной диагностики в сравнении с диагностикой врача представлены в табл. 15.

Первую группу составили 32 больных, у которых отмечалось совпадение диагнозов, поставленных хирургами и с помощью программы, при этом программа оказывалась дополнительным методом, который поддерживал диагноз, поставленный врачом, и позволял с большей уверенностью проводить дифференциальный диагноз и исключать другие острые заболевания органов брюшной полости.

Приводим одно из 32 наблюдений.

Больная Ю., 8 лет (протокол № 14), поступила в приемный покой с диагнозом острого аппендицита (?) 25.01.90 г. из детской инфекционной больницы, где в течение 6 дней с 1.01.90 г. по 6.01.90 г. находилась с диагнозом псевдотуберкулеза. При поступлении определялись боль в правой подвздошной области, сомнительные симптомы Щеткина — Блюмберга и Воскресенского и напряжение мышц брюшной стенки, что не позволяло исключить острую хирургическую патологию. Хирурги также предполагали развитие псевдотуберкулеза, так как в первые дни болезни появились сыпь, «малиновый язык», симптом «перчаток» и «носков». Трудности дифференциальной диагностики обуславливались наличием симптомов раздражения брюшины, пальпируемого опухолевидного образования в правой подвздошной области. Больную наблюдали в течение 1 сут, и диагноз острого аппендицита был исключен. Такую тактику позволяло поддерживать компьютерное заключение, в котором уже при поступлении у больной исключалась хирургическая патология и с вероятностью 92,3 % ставился диагноз АФП. При рентгенологическом исследовании подвздошной кишки выявлен терминальный илеит. РНГА с псевдотуберкулезным антигеном в разведении 1 : 200 оказалась положительной на 12-е сутки заболевания. Больную перевели для дальнейшего лечения в инфекционное отделение.

**Протокол № 14. Автоматизированное заключение программы
«Детский острый живот» по ФИБ-2 № 148**

Паспортные данные больного

Ф.И.О. врача	Е.Г.Лысенко
Ф.И.О. больного	Л.Юбкова
Возраст больного	8 лет
Номер истории болезни	797
Дата и время поступления в ЛПУ	25.01.90 г.
Диагноз направившего учреждения	Острый аппендицит?
Предварительный диагноз врача	Псевдотуберкулез, мезаденит
Дата и время консультации	25.01.90 г.

Симптоматика, используемая при расчете:

1=8 3 4 6=400 10 16 20 22 32 34 37 40 43 55 71 77 79 81 85 92 93 95

97 101 105 107 109 113 114 118 123 125 127 130=80 131=37.2 132=26
 135 141 147 151 153 157 159 165 170 177 182 186 187 189 194 197 202
 206 208 212 215 218 221 224 226 254 256 259 260 263 264 284 286
 289=7.9 290=0 291=4 292=44 293=48 294=4

Введено симптомов: 71

Диагностические заключения

Вероятностная диагностика заболеваний, в процентах:

АФП92,3
 прочие ложные заболевания органов брюшной полости (ПЛЖ) ...7,6

Внимание!!! Вы не указали обязательные для диагностики симптомы острых хирургических заболеваний органов брюшной полости у детей (группы этих симптомов обозначены в скобках):

(44—54) (64—70) (242—243) (246—248) (249—252)

Информация врачам. Вы отметили у больного положительные и сомнительные симптомы, характерные для острых хирургических заболеваний живота: боль в животе, локализация боли в правой подвздошной области, напряжение мышц в правой подвздошной области, симптомы Раздольского, Щеткина — Блюмберга, Воскресенского, Ровзинга

Тактические и лечебные рекомендации

Госпитализация в отделение неотложной хирургии
 Внутривенная дезинтоксикационная терапия
 Осмотр во сне, УЗИ

Во второй группе (74 больных) с ошибками в диагностике псевдотуберкулез был установлен с помощью программы в приемном покое у 68, а хирургами лишь у 6 из них. Так, из табл. 15 видно, что у 22 больных хирурги предположили диагноз псевдотуберкулеза спустя в среднем 2 сут после того, как им удалось исключить острые хирургические заболевания органов брюшной полости. Неоднократные осмотры, как правило, несколькими хирургами позволили дополнить анамнез заболевания, выявить новые или не замеченные ранее симптомы. Несомненно, что правильной диагностике в этих случаях способствовало автома-

тизированное заключение, при котором с первых часов поступления больного одним из предполагаемых был диагноз псевдотуберкулеза.

**Протокол № 15. Автоматизированное заключение программы
«Детский острый живот» по ФИБ-1 № 411**

Паспортные данные больного

Ф.И.О. врача	Ф.Ф.Антоненко
Ф.И.О. больного	А.Лавриненко
Возраст больного	12 лет
Номер истории болезни	1911
Дата и время поступления в ЛПУ	21.05.89 г. в 15.00
Диагноз направившего учреждения	Острый аппендицит?
Предварительный диагноз хирурга	Острый аппендицит?
Дата и время консультации	21.05.89 г. в 15.20

Симптоматика, используемая при расчете

1=12 3 4 7=19 8 19 22 29 39 42 44 50 56 60 62 78 80 91 100 108 110 113
114=1 125 126 129 130 133 134 138 140 144 151 153 156 160 164 167 169
173=96 174=38.4 175=24 178 185 195 199 201 205 207 217 219 220 226
228 233 240 242 246 256 259 262 265 268 271 274 278 280 298 301 302
305 307 312 336=12.6 337=9 338=2 339=64 340=17 341=8 342=118
343=25 347=1-2 349 350 352

Введено симптомов: 85

Диагностические заключения

Вероятностная диагностика заболеваний, в процентах:

«острый живот» 88,7
в том числе АФП 11,3

Внимание!!! Вы не указали обязательные симптомы для диагностики острых хирургических заболеваний органов брюшной полости у детей, группы этих симптомов обозначены в скобках:

(314-328) (333-335)

Информация врачу. Вы отметили у больного положительные и сомнительные симптомы, характерные для острых хирургических за-

болеваний живота: боль в животе, локализация боли в правой подвздошной области, напряжение мышц в правой подвздошной области, симптомы — Раздольского, Пастернацкого

Тактические и лечебные рекомендации

Госпитализация в отделение неотложной хирургии

Внутривенная дезинтоксикационная терапия в течение 6—12 ч

Осмотр во сне, бимануальное исследование. Исследование на псевдотуберкулез, повторный анализ крови, анализ билирубина в крови, АСТ, АЛТ

Более значительные преимущества программы в группе несовпадений диагнозов выявлены у 46 больных: у 31 диагноз верифицирован с помощью компьютера уже в приемном покое, через 30—40 мин после их поступления. Хирурги поставили этот диагноз только во время операции (22 больных) или при лапароскопии (9 больных). У 11 из 50 детей хирурги исключили наличие острого аппендицита и перевели их в инфекционное отделение с другими диагнозами (гепатит, острые кишечные инфекции, ОРВИ), где позднее был установлен и серологически подтвержден псевдотуберкулез. Особый профессиональный интерес представляли 4 из 50 больных, у которых не было типичного симптомокомплекса псевдотуберкулеза (отсутствие сыпи, лихорадки и других общих проявлений инфекции). Таких детей оперировали с диагнозом аппендицита, причем изменения червеобразного отростка хирурги ошибочно принимали за флегмонозные (вероятно, из-за выраженного поражения брюшины и лимфатических узлов). Окончательный диагноз был установлен только через 7 дней, при получении гистологического заключения, в котором значилось: аппендицит, изменения, характерные для псевдотуберкулеза. Во всех случаях автоматизированное заключение еще до операции включало диагнозы острого аппендицита и АФП.

Пример, подтверждающий преимущества автоматизированного распознавания псевдотуберкулеза в группе больных с ошибками клинической диагностики.

Больная А., 7 лет (протокол № 15), доставлена в приемное отделение 16.03.90 г. в 11.00 машиной скорой помощи с диагнозом острого аппендицита. Давность заболевания составляла 4 ч. Детские хирурги без сомнения подтвердили этот диагноз и стали готовить больную к операции. При этом они проигнорировали автоматизированное заключение (протокол № 16). На операции червеобразный отросток имел вторичные катаральные изменения, а в брыжейке илеоцекального угла выявлялся инфильтрат из конгломерата лимфатических узлов размером 3 × 3 × 1,5 см. Брюшина над ним

была тусклой, отечной, с налетом фибрина. Операционная находка позволила хирургам предположить наличие псевдотуберкулеза, так как был зарегистрирован абсцедирующий псевдоопухолевый мезаденит. После операции дополнительно на основе анамнеза врачи установили, что 2—3 нед назад у больной была боль в правом подреберье.

РНГА с псевдотуберкулезным антигеном в разведении 1 : 800 на 4-й день после операции — положительная.

Гистологическое исследование, проведенное на 7-е сутки, также подтвердило диагноз псевдотуберкулеза.

Больная выписана 26.03.90 г. на 10-й день после операции с диагнозом «АФП, абсцедирующий мезентериальный илеит, псевдоопухолевая форма, тифлит».

Протокол № 16. Автоматизированное заключение программы «Детский острый живот» по ФИБ-2 № 211

Паспортные данные больного	
Ф.И.О. врача	Е.И.Пантелеева
Ф.И.О. больного	И.Антощенко
Возраст больного	7 лет
Номер истории болезни	1214
Дата и время поступления в ЛПУ	16.03.90 г. в 11:00
Диагноз направившего учреждения	Острый аппендицит?
Предварительный диагноз, поставленный хирургом	Острый аппендицит?
Дата и время консультации	16.03.90 г. в 12:30

Симптоматика, используемая при расчете:
1=7 3 4 6=4 7 16 19 25 31 33 71 81 84 97 115 125 128 130=120 131=38.2 132=22 141 147 151 153 157 159 165 170 177 182 186 187 191 192 197 202 210 219 224 289=12.2 290=1 291=1 292=74 293=17 294=7
Введено симптомов: 45

Диагностические заключения
Вероятностная диагностика заболеваний, в процентах: АФП 94.7 острый аппендицит 5.3

В приемном покое и в отделении после исключения острых хирургических заболеваний у 16 больных хирургами был поставлен диагноз псевдотуберкулеза. Все пациенты были переведены в инфекционную больницу. В то же время 11 детей были направлены хирургами к инфекционистам с другими диагнозами (острая кишечная инфекция, гепатит) и был диагностирован псевдотуберкулез. В программном заключении в этих случаях ошибок не было.

Внимание!!! Вы не указали обязательные симптомы для диагностики острых хирургических заболеваний органов брюшной полости у детей (группы этих симптомов обозначены в скобках):
(42—43) (64—70) (79—80) (95—96) (103—106) (107—108) (117—119)
(205—207) (211—213) (220—222) (226—233) (242—243) (246—248)
(280—284)

Информация врачу. Вы отметили у больного положительные и сомнительные симптомы, характерные для острых хирургических заболеваний живота: боль в животе, симптомы — ножица, Кохера; локализация боли в правой подвздошной области, напряжение мышц в правой подвздошной области, симптомы — Раздольского, Шеткина — Блюмберга, Воскресенского, Ровзинга, Бартомье — Михальсона

Тактические и лечебные рекомендации

Госпитализация в отделение неотложной хирургии

Внутривенная дезинтоксикационная терапия в течение 6—12 ч

Операции только после лапароскопии

Распознающая способность программы оказалась также на догоспитальном этапе выше, чем у врачей скорой медицинской помощи. На 480 обращений за консультацией у 21 ребенка (4,4 %) был выявлен псевдотуберкулез, однако врачи указанной службы наличие этого заболевания предполагали лишь у 3 (0,6 %), а автоматизированная консультация — у 18 (3,8 %) больных. Как правило, в таких случаях врачи скорой медицинской помощи и хирурги приемного отделения больницы были вынуждены перепроверять анамнез заболевания и симптомы, характерные для псевдотуберкулеза. Длительное применение программы на практике привело к тому, что врачи стали использовать ее заключения как первичный тест для последующего более детального обследования больных на псевдотуберкулез. В целом совпадение диагнозов отмечалось у 32 (30,1 %) из 106 больных. В 68 из 74 случаев (64,2 % от числа больных псевдотуберкулезом) ошибки в диагностике были допущены хирургами. Программа при этом допустила только 6 ошибок (5,7 %) из 74.

Таким образом, точность диагностики с помощью программы у 106 детей с подтвержденным диагнозом псевдотуберкулеза составила 94 % (100 больных). Допущена ошибка в диагностике у 6 больных (5,7 %). Хирургами диагноз псевдотуберкулеза установлен лишь у 83 больных (78,3 %), ошибки допущены у 15 (14,2 %). При этом важно отметить, что компьютерная система устанавливала диагноз практически сразу в приемном отделении, а хирурги — только во время операции или спустя 1—2 дня после

исключения острой хирургической патологии органов брюшной полости.

Итак, диагностика АФП с использованием компьютера не уступает таковой, проводимой другими методами. В то же время она проста в применении и совершенно безопасна для больного, что отличает ее от лапароскопии, рентгенографии, аллергологического исследования. Преимущество автоматизированной консультативной диагностики в том, что она доступна для использования в поликлиниках, службе скорой медицинской помощи и общепрофильных детских отделениях. Кроме того, применение этого метода для диагностики псевдотуберкулеза на потоке больных, поступающих в хирургическое отделение, экономически более выгодно. Сегодня даже в районных больницах широко внедряют персональные компьютеры. Программа для дифференциальной диагностики псевдотуберкулеза, особенно в эпидемически неблагоприятных регионах, может стать доступным и эффективным методом для ранней верификации этой инфекции.

Глава 6

Дифференциальная диагностика псевдотуберкулеза

Полиморфизм клинических проявлений начального периода и отсутствие специфических симптомов, свойственных только псевдотуберкулезу, затрудняют его диагностику. Об этом свидетельствует большой процент расхождений предположительного и окончательного диагнозов. Как показала М.А.Борисова (1991), из 515 взрослых больных, поступивших в лечебные учреждения, первичный диагноз был правильным у 439 (85,2 %). Остальные 76 больных были направлены в стационары с различными диагнозами (табл. 16).

Среди прочих заболеваний регистрировались инфекционно-аллергический полиартрит и активная фаза ревматизма (у лиц с преобладанием в клинической картине поражений опорно-двигательного аппарата). У больных с наличием сыпи на коже подозревались краснуха, аллергический дерматит, лекарственная болезнь с кожными проявлениями, аденовирусная инфекция.

Дифференциальный диагноз псевдотуберкулеза проводится в зависимости от периода и клинической формы заболевания. В начальном периоде, когда выражены синдром общей интоксикации, высокая лихорадка, а признаков локальных поражений и сыпи еще нет, необходимо исключить *грипп, ОРВИ и ангину*.

Т а б л и ц а 16. Ошибочные первичные диагнозы у больных псевдотуберкулезом

Диагноз, указанный в направлении	Число больных	
	абс.	%
Обследование	19	3,7
ОРВИ	18	3,5
Грипп	7	1,4
Вирусный гепатит	6	1,2
Ангина	7	1,4
Пневмония	4	0,8
Скарлатина	4	0,8
Острый аппендицит	2	0,4
Прочие заболевания	9	1,7

От *гриппа* и *ОРВИ* другой этиологии псевдотуберкулез отличается слабой выраженностью катаральных явлений, отсутствием в большинстве случаев ларингита, бронхита, трахеита, наличием гиперемии и отечности ладоней и стоп, «малинового языка», лейкоцитоза. Практика показала, что около 1,5 % больных псевдотуберкулезом направляют в стационар с диагнозом *ангины*. Поэтому практикующим врачам необходимо знать ранние признаки того и другого заболеваний. От ангины псевдотуберкулез отличается симптомами «перчаток» и «носков», отсутствием в большинстве случаев налетов на миндалинах и выраженной боли в горле. При ангине всегда яркая гиперемия тканей зева, увеличиваются и становятся болезненными подчелюстные лимфатические узлы.

В разгар заболевания с появлением сыпи псевдотуберкулез следует дифференцировать от скарлатины и краснухи.

При *скарлатине* наблюдаются типичные изменения зева и регионарных лимфатических узлов. Сыпь в большинстве случаев псевдотуберкулеза появляется на 1—6-й день болезни на симметричных участках неизменной, гиперемированной или желтушной кожи (не поражает лицо), наиболее выражена вокруг крупных суставов. Она может быть точечной, мелкопятнистой или мелкопапулезной, крупнопятнистой или в виде узловой эритемы (в более поздние сроки болезни). Лишь у 20 % больных экзантема распространяется по всему телу, у 80 % она выявляется в подмышечных ямках, в области лучезапястных суставов, на боковых поверхностях туловища, в области живота, на бедренном треугольнике. При скарлатине сыпь обильная, однородная, точечная с концентрацией высыпаний в естественных складках кожи. Отсутствуют симптомы «перчаток», «носков». Сыпь обнаруживается в основном в 1-е сутки болезни на гиперемированном фоне кожи. Для скарлатины не характерны боль в животе (абдоминальный синдром), признаки терминального илеита, расстройство стула, увеличение селезенки, волнообразный тип температурной кривой, гиперемия, отечность ладоней и стоп, боли в суставах, симптомы токсического гепатита. Следует помнить о том, что псевдотуберкулезу не свойственны налеты на миндалинах, подчелюстной и верхнечелюстной лимфаденит, пылающий зев; гиперемия слизистой оболочки ротовой части глотки выражена умеренно. Течение псевдотуберкулеза в отличие от скарлатины длительное, характеризуется рецидивами и обострениями.

Много общих проявлений у псевдотуберкулеза и *краснухи*. Последняя регистрируется достаточно часто. Эти заболевания имеют сходства: острое начало, выраженный общетоксический синдром, микролимфополиаденит, различный тип экзантемы на коже. Отличительные признаки краснухи — отсутствие артралгического синдрома, поражений печени, желудочно-кишечного тракта, увеличения заднешейных и затылочных лимфатических узлов, лейкопении.

Псевдотуберкулез следует дифференцировать от *сепсиса*. В этом случае необходимо принять во внимание тот факт, что для сепсиса не характерны групповая заболеваемость и цикличность течения; наблюдаются большие суточные колебания температуры тела, чередование озноба с обильным потом, высокие СОЭ и лейкоцитоз в течение длительного времени. Диагноз сепсиса подтверждается положительными результатами посевов крови на специальные питательные среды.

Клиническая картина псевдотуберкулеза имеет также черты сходства с таковой *тифо-паратифозных заболеваний*. Для брюшного тифа и паратифов А и В характерно более позднее появление сыпи. Сыпь при этом бывает в виде единичных розеол (диаметром 2—3 мм), появляющихся чаще всего на коже верхней половины живота и грудной клетки на 7—10-й день болезни. При тифе и паратифах наблюдаются выраженная адинамия и бледность кожи. Язык обложен белым или грязно-серым налетом, утолщен, по краям его видны отпечатки зубов. У большинства больных увеличены печень и селезенка, отмечается лейкопения с относительным лимфоцитозом. Диагноз тифо-паратифозного заболевания подтверждается положительными результатами исследования на гемокультуру и реакции Видала.

Желтушный вариант псевдотуберкулеза имеет много общих клинических черт с желтушной формой *вирусных гепатитов*. Это преимущественность поражения печени, развитие желтухи, вовлечение в патологический процесс опорно-двигательного аппарата. Наряду со сходством имеются довольно четкие клинические различия (табл. 17).

Необходимо также иметь в виду, что вирусный гепатит чаще начинается постепенно, протекает при нормальной температуре тела, характеризуется четкой симптоматикой продромального периода. Псевдотуберкулез начинается нередко остро, с озноба, повышения температуры тела, быстрого развития других признаков общетоксического синдрома; желтушный период при этом заболевании короткий (5—7 дней), не имеет четкой фазности и цикличности развития. Вирусный гепатит характеризуется четкой цикличностью и сменой фаз, причем фаза стабилизации затягивается до 3—4 нед, а иногда более. При псевдотуберкулезе на фоне синдрома желтухи обязательно наблюдаются и другие признаки — мелкорозеолезная сыпь на коже, микролимфополиаденит, склерит, конъюнктивит. Кроме того, при псевдотуберкулезе гепатит с синдромом желтухи купируется быстро, заканчивается выздоровлением и редко переходит в хроническую форму.

Псевдотуберкулез с преимущественным поражением суставов необходимо дифференцировать от активной формы *ревматизма*. Артралгическая форма псевдотуберкулеза в отличие от ревматизма проявляется поражением не только суставов, но желудочно-кишечного тракта (печени). При ревматизме изменения в суста-

Т а б л и ц а 17. Дифференциально-диагностические признаки псевдотуберкулеза и вирусного гепатита [Быстрыкова Л.В. и др., 1982]

Признак	Псевдотуберкулез, желтушная форма	Вирусный гепатит
Различия эпидемиологического анамнеза	Контакт с больным гепатитом отсутствовал	Был контакт с больным вирусным гепатитом
Начальный (преджелтушный) период	Более тяжелое и острое течение	Менее тяжелое течение
Продолжительность лихорадки	Не менее 5—7 дней, реже 8—14 дней	Повышение температуры тела — примерно у 30 % детей; как правило, температура не выше 38 °С, длительность 1—2 дня
Головная боль	+	—
Боли в суставах	+	—
Боль в горле	+, ±	—
Сыпь	На 2—3-й день болезни	—
Спленомегалия	Редко	Чаше
Боли в животе	У большинства больных (интенсивная)	Боль менее выражена, у многих больных отсутствует
Нарушения стула	Диарея	Запоры
Уровень билирубина	37,4—91,8 мкм/л	126,6—231,2 мкм/л
Длительность билирубинемии	5,5 дней	13,5 дней
Активность АлАТ (АЛТ)	3,4 ммоль/л/ч	13,8 ммоль/л/ч
Изменение тимоловой пробы	12 ед.	60 ед.
— крови	Лейкоцитоз ($15,5 \cdot 10^9/\text{л}$), нейтрофилез, значительный палочкоядерный сдвиг (от 10 до 49 %), ускоренная СОЭ (до 30—55 мм/ч)	Нормоцитоз или лейкопения, лимфоцитоз, нормальная СОЭ (8,5 мм/ч)

вах носят характер артритов, при псевдотуберкулезе — артралгий. Активная фаза ревматизма в отличие от псевдотуберкулеза протекает с более выраженной реакцией периферической крови (высокий лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, рез-

ко ускоренная СОЭ). При артралгической форме псевдотуберкулеза эти сдвиги в крови умеренны.

М.А.Борисова (1991) обращает внимание на трудности дифференциальной диагностики гастроинтестинальной формы псевдотуберкулеза от **иерсиниоза** (табл. 18). В клиническом аспекте эти заболевания очень сходны, имеют много одинаковых симптомов. По мнению автора при постановке диагноза нужно учитывать тот факт, что при иерсиниозе чаще отмечаются поражение дигестивной системы (почти у 100 % больных), жидкий стул, иногда с примесью слизи, от 3—5 до 10—15 раз в сутки. Течение болезни длительное, монотонное, с продолжительным лихорадочным периодом (38—38,5 °С). При иерсиниозе источником инфекции нередко являются домашние животные, особенно свиньи. Факторами передачи часто служат свиное мясо и продукты, приготовленные из него, реже — вода, молоко, овощи. При псевдотуберкулезе факторами передачи инфекции являются пищевые продукты, не прошедшие термической обработки, свежие овощи и различные корнеплоды, особенно длительно находящиеся в овощехранилищах.

Особое внимание в дифференциальной диагностике требуется при абдоминальной форме псевдотуберкулеза, так как последняя имеет некоторое сходство с острым аппендицитом, дизентерией, сальмонеллезами, геморрагическими лихорадками, энтеровирусными и другими инфекциями. Дифференциальная диагностика АФП с хирургическими заболеваниями брюшной полости представлена в главе «Хирургические аспекты псевдотуберкулеза».

В отличие от **дизентерии** для псевдотуберкулеза не характерны гемоколит, схваткообразные боли в животе, спазм нисходящего отрезка толстой кишки, тенезмы, катаральный эрозивно-язвенный проктосигмоидит. В то же время дизентерии не свойственны сыпь, поражение суставов, гиперемия кожи ладоней, стоп и слизистой оболочки зева, урчание и болезненность в правой подвздошной области, стул без патологических примесей.

При проведении дифференциальной диагностики псевдотуберкулеза и **пищевых токсикоинфекций** следует анализировать данные эпидемиологического анамнеза. Как известно, при сальмонеллезе можно установить связь заболевания с употреблением подозрительных мясных или рыбных продуктов, а при псевдотуберкулезе — овощных блюд (салаты, винегрет, гарниры). При сальмонеллезе инкубационный период длится от нескольких часов до 1—2 дней, и сначала возникают озноб, рвота, затем жидкий стул, как правило, водянистый; кроме того, характерен внешний вид больного.

Для **геморрагической лихорадки с почечным синдромом** типичны более выраженные симптомы нарушения функции почек и геморрагические проявления. При этом наблюдаются кровоизлияния в склеры, носовые, легочные, желудочно-кишечные и маточные кровотечения, разлитая боль в животе. При псевдоту-

Т а б л и ц а 18. Дифференциально-диагностические признаки псевдотуберкулеза и иерсиниоза

Признак	Псевдотуберкулез	Иерсиниоз
Время максимальной заболеваемости	Весна, конец зимы, лето	Осень
Источники инфекции	Почва, грызуны	Домашние животные, особенно свиньи
Факторы передачи возбудителей	Вода и пищевые продукты, чаще не обработанные термически; свежие овощи	Чаще свиное сало, мясо, изготовленные из него продукты; реже — вода, молоко, овощи
Инкубационный период	Нередко 7—10 дней с колебаниями от 3 до 18 дней	Чаще 1—2 дня с колебаниями от нескольких часов до 4—6 сут
Тошнота, рвота	В единичных случаях	Бывают более чем у 30 % больных
Расстройство стула	У 7—13 % больных	У большинства больных
Частота стула в сутки	Не более 5—6 раз	Чаще до 10 раз и более
Слизь и кровь в кале	Не характерны	Нередко выявляется слизь, реже — кровь
Катаральный проктосигмоидит	Не характерен	Наблюдается в большинстве случаев
Характеристика возбудителя:		
• ферментация сахарозы	Не разлагает	Разлагает
• ферментация рамнозы	Ферментирует	Не ферментирует
• действие на лабораторных животных	Имеет высокие патогенные свойства	Имеет низкие патогенные свойства
• орнитиндекарбоксилазная активность	Не выражена	Выражена четко
• бактериостатическая чувствительность к хлориду натрия	Повышена	Низкая

беркулезе боль обычно локализуется в правой подвздошной области, кровоизлияний не бывает, петехиальная сыпь появляется редко. Дифференцировать псевдотуберкулез и геморрагические лихорадки помогает правильно собранный эпидемиологический анамнез.

В большой группе **энтеровирусных инфекций** следует отличать от некоторых форм псевдотуберкулеза **эпидемическую миалгию** и **лихорадочные заболевания, сопровождающиеся сыпью**. При эпидемической миалгии основным синдромом является болевой. Боли чаще возникают внезапно, локализуются в конечностях, различных частях туловища, особенно в грудной области на уровне диафрагмы или за грудиной. Они чаще носят приступообразный характер, появляются каждые 30—60 мин и продолжаются от 5 до 10 мин. Нередко отмечаются боли в области живота (в эпигастрии, вокруг пупка, в подвздошных областях). Эти боли, как правило, сочетаются с миалгиями в других частях туловища, конечностях. При АФП они носят постоянный характер, держатся 2—5 дней, появляются на фоне выраженной клинической картины.

Лихорадочное заболевание с сыпью отличается от псевдотуберкулеза преобладанием катарального состояния верхних дыхательных путей и развитием серозного менингита или менингоэнцефалита с выраженными изменениями cerebrospinalной жидкости. При лабораторной диагностике выделяют вирус из кала, слизи зева, cerebrospinalной жидкости. Применяют серологические (реакции нейтрализации, связывания комплекта, торможения гемагглютинации, преципитации в геле) и бактериологические методы исследования на псевдотуберкулез.

В дифференциальной диагностике псевдотуберкулеза и **туберкулезного мезаденита** основное значение в большинстве случаев имеют положительные результаты серологического и бактериологического исследования на псевдотуберкулез, положительные туберкулиновые пробы, данные гистологических и бактериологических исследований биопсийного материала. Туберкулез кишечника и мезентериальных лимфатических узлов развивается чаще на фоне специфического процесса в легких и других органах вследствие попадания микобактерий туберкулеза с мокротой, лимфогенным или гематогенным путем [Сазанов Н.С., 1984]. Начало болезни по сравнению с псевдотуберкулезом менее острое, течение более длительное, без определенной цикличности.

Иногда при мезентериальном лимфадените опухолеподобные конгломераты мезентериальных лимфатических узлов можно принять за **новообразования**. В этих случаях необходимо особенно тщательное исследование, чтобы избежать резекции части кишечника и других ненужных хирургических вмешательств. О наличии псевдотуберкулеза свидетельствуют цикличность течения болезни с быстрой сменой отдельных периодов инфекции, наличие экзантемы, гиперемии видимых слизистых оболочек и кожи, болезненность конгломератов лимфатических узлов. Диагноз устанавливают на основании гистологического, цитологического и гистохимического исследований удаленных или биопсированных

лимфатических узлов и с помощью серологических и бактериологических проб на псевдотуберкулез.

Псевдотуберкулез необходимо дифференцировать от некоторых **гельминтозов**, в частности от трихинеллеза, при котором наблюдаются ярко выраженные токсико-аллергические проявления. Несмотря на характерные клинические и эпидемиологические особенности этого биогельминтоза, практические врачи на ранних этапах довольно часто ставят диагноз псевдотуберкулеза. Трихинеллез характеризуется постепенным развитием. Температура тела нарастает в течение 3—7 сут до высоких цифр, одновременно развиваются симптомы интоксикации; отечность лица и рук более выражена и появляется в более поздние сроки, чем при псевдотуберкулезе. Для трихинеллеза не характерна гиперемия лица и шеи. Экзантема при трихинеллезе возникает в большинстве случаев в конце 1-й — начале 2-й недели. Сыпь полиморфная (на коже больного образуется причудливый рисунок), угасает постепенно в течение 7—10 дней.

Важным патогномоничным признаком трихинеллеза являются мышечные боли. Боли в мышцах конечностей, диафрагмы, туловища, живота, лица усиливаются при движении и не исчезают при купировании лихорадочного синдрома. При пальпации мышц определяются их уплотнение и болезненность. Гепатолитенальный синдром развивается значительно реже и позже.

Признаки гастроэнтерита встречаются в основном при тяжелом течении инвазии в начальном периоде болезни. Ранним и частым гематологическим признаком трихинеллеза является эозинофилия в сочетании с лейкоцитозом. При псевдотуберкулезе отмечается лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом лейкоцитарной формулы и нейтрофилезом. Установить правильный диагноз в более поздние сроки позволяют серологическое и бактериологическое исследования, трихинеллоскопия.

Узловатая эритема встречается в практике врачей различных специальностей. Это заболевание характеризуется многообразием форм клинического течения, что, по-видимому, определяется ее полиэтиологичностью. А.Н.Нестеров и соавт. (1962), В.А.Насонова и соавт. (1989) считают узловатую эритему проявлением ревматизма. И.Н.Агапкин и Н.М.Богаева (1960) объясняли ее появление наличием псевдотуберкулезной инфекции. С.Т.Павлов (1969) рассматривал этот синдром как аллергическую реакцию организма на распространение различных инфекционных агентов гематогенным путем. Таким образом, узловатая эритема не является самостоятельной болезнью, а встречается при различных инфекционных процессах как своеобразный клинический синдром. Нередко ее наличие служит одним из симптомов псевдотуберкулеза.

Постоянным информативным тестом для псевдотуберкулезной инфекции, имеющим большое практическое значение в ранней дифференциальной диагностике этой болезни, является

Таблица 19. Содержание мочевины и аммиака в сыворотке крови при различных инфекционных заболеваниях и у здоровых людей

Контингент обследованных	Всего	Количество		Мочевино-аммиачный коэффициент
		мочевины, ммоль/л	аммиака, ммоль/л	
Больные псевдотуберкулезом	242	$4,5 \pm 0,83$	$15,8 \pm 8,2$	$0,38 \pm 0,05$
— инфекционным гепатитом	30	$3,79 \pm 1,35$	$3,87 \pm 1,69$	0,96
— краснухой	30	$3,94 \pm 0,21$	$3,82 \pm 2,9$	1,0
— ОРВИ	30	$3,87 \pm 1,2$	$3,79 \pm 1,2$	1,0
Здоровые люди	30	$3,96 \pm 0,96$	$3,7 \pm 0,1$	1,0

показатель мочевино-аммиачного коэффициента в крови [Варвашевич Т.Н., Матияш В.В., 1978]. Так, концентрация аммиака в крови у наблюдаемых нами больных (табл. 19) псевдотуберкулезом составляла 15,8 ммоль/л, т.е. увеличивалась по сравнению с нормой в 4,5 раза. Поскольку мочевино-аммиачный коэффициент отражает отношение содержания мочевины к содержанию аммиака в сыворотке крови больных, то, естественно, этот показатель при псевдотуберкулезной инфекции резко снижен [Борисова М.А., 1991]. Следует заметить, что такой тест достаточно чувствителен, не влечет за собой больших затрат, нетрудоемок, позволяет получить быстрый ответ — в день взятия материала от больного [Борисова М.А., 1991].

Остановимся на дифференциации генерализованных форм псевдотуберкулеза от чумы. При многих общих симптомах начального периода заболевания (внезапность, головная боль, высокая температура, тошнота, рвота, боли в мышцах, повышенная возбудимость или заторможенность) псевдотуберкулез от чумы отличают следующие признаки [Домарадский И.В., 1993]:

- ♦ неконтагиозность инфекции и в общем благоприятный исход;
- ♦ скарлатиноподобная сыпь; сначала обложенный, а затем «малиновый язык»;
- ♦ частые рецидивы, при которых наблюдается шелушение кожи;
- ♦ у большинства больных абсолютная или относительная брадикардия при высокой температуре тела;
- ♦ боль в горле при глотании, гиперемия слизистой оболочки зева, налеты на миндалинах, реже — насморк, кашель, точечная энантема на слизистой оболочке мягкого неба и сухие хрипы в легких, а у некоторых больных (при тяжелом тече-

нии) — притупление перкуторного звука и влажные хрипы в легких;

- ◆ отсутствие бубонов или кожных поражений;
- ◆ частота функциональных изменений опорно-двигательного аппарата.

Оценивая клинические критерии дифференциальной диагностики псевдотуберкулеза в целом, следует иметь в виду, что решающее значение для подтверждения диагноза псевдотуберкулеза имеют данные бактериологического и серологического исследований, методы и оценка которых представлены в главе 9 «Лабораторная диагностика псевдотуберкулеза».

Глава 7

Лечение псевдотуберкулеза

Лечение псевдотуберкулеза должно быть комплексным, этиопатогенетическим, индивидуализированным, с соблюдением лечебно-охранительного режима. В отношении госпитализации существует две точки зрения. Согласно первой, больных следует госпитализировать [Борисова М.А., 1991]. В инфекционных отделениях строго соблюдается лечебно-охранительный режим и обеспечивается соответствующий уход. В.Н.Дроздов и соавт. (1980) считают, что госпитализация больных псевдотуберкулезом не обязательна. Мы придерживаемся первой точки зрения, так как эта болезнь может давать неожиданные осложнения, рецидивы, обострения, принимать хроническое течение. Возможно развитие терминального илеита, аппендицита, паренхиматозного гепатита, панкреатита, полиартрита. При лечении необходимо воздействовать на возбудителя, токсины, связанные с жизнедеятельностью микроба, реактивность макроорганизма и на отдельные звенья патологического процесса.

Основные задачи при лечении больных псевдотуберкулезом:

- ♦ уничтожение возбудителя в больном организме;
- ♦ купирование острых проявлений;
- ♦ устранение патологических изменений, возникших в различных органах в течение болезни;
- ♦ профилактика обострений и рецидивов.

Эти задачи тесно связаны между собой, и решение их осуществляется одновременно. Врач должен продумать проведение оптимальных терапевтических мероприятий применительно к конкретному больному. Отсутствие абсолютно надежных методов специфического лечения и многосторонность поражения организма требуют сочетанного применения различных терапевтических средств.

Этиотропная терапия. Воздействие на возбудителя болезни осуществляется с помощью химиотерапевтических препаратов, прежде всего антибиотиков. К настоящему времени для этиотропной терапии псевдотуберкулеза в эксперименте и клинической практике использовано более 50 антибиотиков и сульфа-

ниламидных препаратов. Сведения об эффективности различных антибиотиков при лечении псевдотуберкулеза достаточно противоречивы. Однако в большинстве работ представлены убедительные данные о положительном лечебном действии левомицетина, обеспечивающего наилучший терапевтический эффект. Некоторые специалисты считают, что левомицетин является препаратом выбора [Борисова М.А., 1991; Лобзин Ю.В., Казанцева А.П., 1996], хотя его применение в связи с возможными осложнениями (агранулоцитоз, аллергическая анемия, лекарственная нейтропения и т.д.) ограничено. Кроме того, у больных могут выделяться как чувствительные, так и устойчивые к левомицетину штаммы возбудителя псевдотуберкулеза [Грачева Н.М., Щетинина И.Н., 1991]. Первоначально левомицетин применяли по 2 г в сутки в течение 6—7 дней. Такой режим введения препарата обеспечивал быстрое исчезновение симптомов общей интоксикации и сокращение лихорадочного периода на 2—3 дня по сравнению с режимом симптоматического лечения и назначением других антибиотиков. Однако число рецидивов при этом оставалось таким же или несколько снижалось. Они наступали через несколько дней после отмены препарата. В настоящее время левомицетин применяют в средних возрастных дозах 4 раза в сутки в течение 2 нед [Борисова М.А., 1991; Грачева Н.М., Щетинина И.Н., 1991; Лобзин Ю.В., Казанцев А.П., 1996]. При более ранней отмене антибиотика число больных с рецидивами инфекции увеличивается. Удлинение же курса лечения свыше 14 дней способствует нарастанию частоты осложнений от антибиотикотерапии.

Многочисленные данные литературы и полученные нами результаты свидетельствуют о том, что при псевдотуберкулезе левомицетин эффективен в качестве этиотропного препарата. Он способствует сокращению лихорадочного периода, числа рецидивов (до 1—3 %) и более быстрому снижению явлений общей интоксикации. При отсутствии терапевтического эффекта или непереносимости левомицетина можно назначать стрептомицин (по 0,5 г 2 раза в сутки внутримышечно в течение 2 нед).

Некоторые авторы рекомендуют вводить стрептомицин в течение 10 дней [Грачева Н.М., Щетинина И.Н., 1991]. Большинство исследователей, применявших при псевдотуберкулезе стрептомицин, отмечали высокую чувствительность к нему иерсиний и его лечебную эффективность. М.А.Борисова (1991), наблюдавшая сотни больных псевдотуберкулезом, считает стрептомицин неэффективным средством. Н.С.Сазанов (1984) указывает на более высокую частоту рецидивов при терапии стрептомицином, а не левомицетином. Применение пролонгированных курсов антибиотиков при лечении псевдотуберкулеза обусловлено тем, что нарастание титра антител к возбудителю инфекции и неспецифических факторов защиты достигает максимума в конце 2-й и на 3-й неделе болезни. Поэтому при отмене антибиоти-

ков раньше срока возникает состояние, когда бактерии псевдотуберкулеза сохраняют жизнеспособность, а защитные силы пока не могут противостоять их активности. Снижение дозы или отмена препарата в начале 2-й недели способствует формированию у бактерий антибиотикоустойчивости, накоплению их в организме и распространению в различные органы и ткани. Левомецитин и стрептомицин могут заменять друг друга при обострениях, рецидивах, осложнениях, а также при плохой переносимости какого-либо из препаратов. Побочные явления (тошнота, неустойчивый стул, боли в животе) отмечаются редко. В последних случаях Н.С.Сазанов (1984) рекомендует последовательное назначение каждого из препаратов в течение 1 нед. При этом эффект остается таким же, как при 2-недельных курсах лечения каждым из них.

Иногда, особенно во время крупных вспышек болезни, можно использовать тетрациклин. По наблюдениям Н.С.Сазанова его назначение в течение 1 нед приводит к дезинтоксикации, снижению температуры тела и значительно сокращает частоту рецидивов.

Эффективность применения левомецитина, стрептомицина, тетрациклина в значительной степени зависит от своевременности их назначения, а также от суточных и курсовых доз.

По данным В.П.Малого (1980), эффективными антибиотиками из группы аминогликозидов являются канамицин, затем моно- и неомизин. Однако аминогликозиды, обладая выраженным клиническим эффектом, не снижают частоты развития рецидивов. Автор рекомендует начинать лечение с назначения канамицина или мономицина, а затем после окончания курса применять тетрациклин в средних терапевтических дозах. После отмены аминогликозидов целесообразно назначать левомецитин или ампициллин в течение 5—7 дней. Автору при такой схеме лечения удавалось сократить частоту рецидивов.

В литературе достаточно много данных о высокой чувствительности псевдотуберкулезного микроба к гентамицину, тобрамицину, сизомицину, цеподину, карбенициллину, налидиксовой кислоте, бисептолу. Это позволяет использовать указанные средства для лечения больных псевдотуберкулезом в средних терапевтических дозах в течение 10—14 дней, а также в комбинации с другими лекарственными препаратами.

При тяжелом и среднетяжелом течении болезни Н.С.Сазанов рекомендует назначать гентамицин, тобрамицин и сизомицин одновременно с ампициллином и карбенициллином. В таком сочетании антибактериальный эффект названных выше аминогликозидов значительно усиливается [Навашин С.М., Фомина И.П., 1982]. По действию на бактерии псевдотуберкулеза эти препараты не уступают стрептомицину, а гентамицин даже превосходит его. Их применяют отдельно или в сочетании с левомецитином и другими средствами (курс лечения каждым препаратом составля-

ет 1 нед). Так, в 1-ю неделю можно назначать левомецетин по 0,5 г 4 раза в день, а во 2-ю — гентамицина сульфат по 40 мг внутримышечно 2—3 раза в сутки.

При непереносимости левомецетина гентамицин, тобрамицин и сизомицин можно использовать в комбинации с полусинтетическими тетрациклинами — метациклином и доксициклином. Эти препараты по сравнению с природными тетрациклинами хорошо всасываются, оказывают пролонгированное действие, обладают меньшей реактогенностью. Метациклин (рондомицин) назначают в капсулах по 0,3 г через 12 ч, а доксициклин по 0,1 г в день во время еды или сразу после еды.

При тяжелом течении болезни доза антибиотиков в первые дни лечения может быть удвоена [Сазанов Н.С., 1984]. При резко выраженной интоксикации в первые 2—3 дня болезни автор рекомендует вводить гентамицин и другие аминогликозиды внутривенно в 200—500 мл 5 % раствора глюкозы или изотонического раствора хлорида натрия со скоростью 60—80 капель в минуту, а в последующие дни — внутримышечно. Одновременно с назначением пролонгированного курса антибиотикотерапии следует давать больному витамины, особенно группы В, антигистаминные и противогрибковые препараты (нистатин, леворин и др.).

При псевдотуберкулезе в последние годы применяют также цефалоспорины — цефазолин, кефзол, цефализин по 1 г 4—6 раз в сутки внутримышечно или внутривенно, фторхинолоны — ципрофлоксацин, ципробай по 0,2—0,4 г 2 раза в сутки внутривенно капельно [Лобзин Ю.В., Казанцев А.П., 1996].

На первый взгляд кажется, что легкие формы псевдотуберкулеза можно не лечить антибиотиками, но без этиотропного лечения более чем у 50 % больных возникают рецидивы, протекающие нередко в тяжелой форме [Лобзин Ю.В., Захаров В.И., 1994].

Патогенетическая и симптоматическая терапия. Для того чтобы восстановить нарушенные физиологические функции организма больного, этиотропную терапию необходимо сочетать с патогенетическими и симптоматическими средствами. В лихорадочный период и в первые 2—3 дня после нормализации температуры тела больным рекомендуется постельный режим, который имеет большое значение для предупреждения поздних осложнений и обострений болезни и коллаптоидных состояний на фоне выраженных колебаний АД. Следует иметь в виду, что АД резко снижается в конце лихорадочного периода и при апирексии у многих больных.

При выраженном синдроме общей интоксикации проводят дезинтоксикационную терапию: показано введение в организм большого количества жидкости и солевых растворов с учетом электролитного баланса — обильное питье, внутривенные вливания 5—20 % раствора глюкозы, изотонического раствора хлорида натрия или раствора Филлипса, плазмы, реополиглюкина — по 500 мл 1—2 раза в сутки, сывороточного альбумина — по 100—

150 мл, гемодеза — по 300—400 мл, альвезина — по 500 мл, а иногда и солевого раствора № 1 или № 2, используемых при холере (с учетом электролитного состава сыворотки крови). Назначают также диуретики, оксигенотерапию, комплекс витаминов (аскорбиновая кислота, В₁, В₂, В₆, РР). Недостаточность витамина С ведет к нарушениям фагоцитоза, снижению комплементарной активности сыворотки и замедлению иммуногенеза [Борисова М.А., 1991]. Витамин С оказывает также десенсибилизирующее действие, повышает синтез гликогена в печени, а следовательно, улучшает ее антитоксическую функцию. Назначают его до 500—1000 мг/сут.

При тяжелом течении заболевания и выраженном токсикозе применяют глюкокортикоиды (кортизон — по 150—200 мг/сут) или эквивалентное количество других гормональных препаратов (преднизолон — 40—60 мг внутримышечно в первые 2 дня с быстрым снижением дозы до 20, 15, 10, 5 мг внутрь в последующие 5 дней; триамцинолон — 30—40 мг, дексаметазон — 4—5 мг) в течение 5—7 дней. Гормональные средства показаны при тяжелом состоянии больного, связанном с резкой интоксикацией, менингизмом, в случаях выраженных и стойких изменений кожи и суставов, нарастающей желтухи, при отсутствии эффекта антибактериальной терапии, резкой лейкопении. При токсикозе рекомендуется обильное питье (чай, морсы, фруктовые соки; для ликвидации ацидоза — минеральная вода ессентуки № 4 или № 17).

При сердечно-сосудистых нарушениях в комплекс лечения необходимо включать кардиотонические средства: кордиамин — в средних терапевтических дозах внутрь по 20 капель 3 раза в день, при тяжелом и среднетяжелом течении — подкожно по 1—2 мл 2 раза в день.

Для снятия аммиачной интоксикации, выявляемой у большинства больных псевдотуберкулезом, можно включить в комплекс лечения глутаминовую кислоту в сочетании с АТФ в средних терапевтических дозах.

При менингеальных симптомах проводят дегидратацию (10 мл 25 % раствора магния сульфата внутримышечно, 15—20 % раствор маннитола внутривенно из расчета 1—3 г сухого вещества на 1 кг массы тела). Введение препарата можно сочетать с инъекцией лазикса по 0,03—0,04 г или новурита до 1 мл внутримышечно. Показаны нейроплегтики (аминазин, пропазин, дроперидол) в сочетании с антигистаминными средствами.

При менингеальном синдроме, сопровождающемся двигательным возбуждением или судорогами, можно вводить внутривенно или внутримышечно седуксен — от 50 до 100 мг/сут. Рекомендуется спинномозговая пункция, имеющая диагностическое и лечебное значение.

При эндотоксическом шоке, проявляющемся цианозом, одышкой, тахикардией, гипотензией, необходимо срочно назначить полиглюкин (внутривенно — сначала струйно, затем ка-

пельно), а при его отсутствии — раствор Филлипса, 5 % раствор глюкозы, большие дозы глюкокортикоидов (15—20 мг/кг/сут гидрокортизона), а также ингибиторы протеолиза (трасилол, контрикал, цалол), гепарин и по показаниям — ингибиторы фибринолиза.

При возникновении аллергического, в частности артралгического компонента, что обусловлено выраженной способностью псевдотуберкулезного микроба сенсибилизировать организм (аллергическая сыпь, зуд кожи, мышечные боли, боли в суставах), показано применение десенсибилизирующих средств (внутрь 10 % раствор хлорида кальция, пипольфен, димедрол, дипразин, супрастин, диазолин, этизин и др.). При среднетяжелом и тяжелом течении болезни эти препараты вводят парентерально, курс лечения должен быть не менее 10—14 дней.

Больным с артралгической формой псевдотуберкулеза создают условия физического покоя, назначают анальгезирующие и противовоспалительные средства (натрия салицилат, салициламид, ацетилсалициловая кислота, анальгин, парацетамол, амидопирин, персоцил и др.) в средних терапевтических дозах до снятия болей в суставах.

При необходимости проводят физиотерапевтические процедуры (соллюкс, УВЧ, индуктотермия, ионофорез; местно — грязевые и парафиновые аппликации). Хорошее действие оказывают также сухие тепловые повязки. У больных псевдотуберкулезом с синдромом узловатой эритемы течение болезни, как правило, упорное, сопровождается подсыпаниями крупных сине-багровых элементов сыпи и развитием полиартрита. В комплекс лечения таких больных включают преднизолон коротким курсом по 15—20 мг/сут в течение 4—5 дней (курсовая доза 75—100 мг), который значительно быстрее купирует кожные высыпания и клинические проявления полиартрита. При желтушной форме псевдотуберкулеза больные нуждаются в строгом постельном режиме до отчетливого исчезновения общей интоксикации и желтухи. Большое значение для таких больных имеет правильная диета, которая, помимо своей прямой цели (питание больного), играет роль лечебного фактора, оказывающего непосредственное влияние на пораженную печень. Больным назначают диету № 5 по Певзнеру. Целесообразно вводить в диету до 100 г белков (вареное протертое мясо, рыба, молоко), в том числе до 60 г животных белков и достаточное количество углеводов. Исключаются тугоплавкие жиры (говяжий, бараний, свиной). Жиры включают в пищевой рацион больного в виде сливочного масла, свежих сливок, сметаны. Количество жира в суточном рационе не должно превышать 40—50 г. Энергетическая ценность рациона 3000—3500 ккал¹. Целесообразно назначать щелочные минеральные воды (боржом), фруктовые соки.

¹ В соответствии с Международной системой единиц (СИ) 1 ккал = 4,1868 кДж.

В комплекс лечения больных псевдотуберкулезом с преобладанием поражений печени обязательно включают аскорбиновую кислоту (до 1000 мг/сут), которая положительно влияет на антитоксическую и пигментную функции печени, способствует процессам десенсибилизации и регенерации. Кроме того, проводят комплекс лечебных мероприятий, направленных на снижение интоксикации. Такая терапия ведет к купированию признаков вторичного гепатита, а также к постепенной нормализации биохимических показателей — билирубина крови, альдолазы, глутаминспарагиновой и глутаминаланиновой трансаминазы и др. При септических состояниях следует применять два антибиотика в сочетании с нитрофуранами или бисептолом, лейкоцитарную взвесь, альбумин, интерферон. Показано прямое переливание крови [Малый В.П., 1981]. При значительной выраженности геморрагического синдрома, в частности при обильной геморрагической сыпи, срочно с учетом коагулограммы корригируют гемостаз.

Необходимо иметь в виду, что при подавляющем большинстве инфекций, связанных с выделением микроорганизмами эндо- и экзотоксинов, кровоточивость обусловлена не понижением, а повышением свертываемости крови. Это обстоятельство на фоне нарушения микроциркуляции приводит к внутрисосудистому свертыванию крови, что наряду с прямым токсическим повреждением стенок мелких сосудов (артериол, прекапилляров, капилляров) обуславливает кровотечение. Поэтому в начальном периоде кровотечения больных псевдотуберкулезом необходимо вводить антикоагулянты (гепарин), чтобы препятствовать тромбообразованию. Глюкокортикоиды в больших дозах и большое количество внутривенно вводимой жидкости действуют как декоагулянты: они снимают генерализованный спазм прекапилляров (обязательное звено эндотоксического шока), разжижают кровь, ликвидируют тем самым стазы, восстанавливают микроциркуляцию и таким образом повышают АД (до нормы). При далеко зашедшем процессе развивается гипофибриногенемия потребления из-за расхода фибриногена вследствие генерализованного внутрисосудистого тромбообразования. Фибринолиз к этому периоду может повыситься. В таком случае эффективно только введение фибриногена. Рекомендуются также применение аминокaproновой кислоты. Викасол и хлорид кальция не показаны, поскольку не бывает их дефицита.

Наиболее ответственный подход к лечению АФП у больных терминальным илеитом, мезентеритом или с аппендицитом, так как в этих случаях развивается симптомокомплекс «острого живота» (особенно у детей!). Поэтому при появлении перитонеальных и аппендикулярных симптомов и тем более при их нарастании требуется консультация хирурга, который должен решить вопрос об оперативном вмешательстве. Необоснованный отказ от операции может привести к перфорации червеобразного отростка и

развитию разлитого перитонита. Необходимость в операции может возникнуть как в период разгара болезни, так и во время рецидивов и обострений. До и после операции вплоть до окончательного выздоровления проводится в полном объеме соответствующая этиотропная и патогенетическая терапия.

Больным с поражением лимфатических узлов брыжейки кишечника и регионарным илеитом рекомендуется дополнительно назначать внутрь сульфасалазин по 4 г и к 3-му дню довести точную дозу до 8 г. После затихания клинических проявлений болезни целесообразно продолжать поддерживающую терапию этим препаратом в дозе 2 г в сутки в течение 1 мес. В случаях выраженного абдоминального синдрома к проводимому лечению добавляют следующую смесь: 20 мл 50 % анальгина, 1 мл 1 % димедрола, 2 мл 2 % новокаина (в одном шприце) 2—3 раза в день. В начальном периоде заболевания применяют препараты, снижающие тонус симпатической нервной системы: аминазин — по 0,025 г 3 раза в день, пахикарпин — по 0,05—0,1 г 2—3 раза в день, бензогексоний по 0,1 г 3 раза в день, пентамин — 1 мл 5 % раствора 1 раз в день, эрготамин — по 0,001 г 3 раза в день. Затем при усилении парасимпатических проявлений следует назначить холинолитические средства: амизил — по 0,001 г 3 раза в день, беллоид, беллатаминал, белласпон по 1 таблетке до 3 раз в день. Для предупреждения рецидивов регионарного илеита, мезаденита и перехода острой формы в хроническую больных с АФП после выписки из стационара следует поставить на диспансерный учет.

Лечебное питание должно быть индивидуальным в зависимости от клинической картины болезни: при генерализованной форме — диета № 3 или № 15, при абдоминальной — диета № 2 или № 4, при вовлечении в процесс печени — диета № 5 по Певзнеру. В период реконвалесценции при появлении общей слабости, адинамии больным назначают общеукрепляющие и стимулирующие средства (ФиБС, экстракт алоэ жидкий, стекловидное тело, плазмол, препараты женьшеня, китайского лимонника, элеутерококка, поливитамины). Для предупреждения рецидивов и обострений заболевания целесообразно также назначать препараты, стимулирующие иммуногенез (пентоксил внутрь по 0,1—0,2 г в день, метилурацил — по 0,5—1 г 4 раза в день в течение 1 нед и цитохром С по 10 мг внутримышечно 1 раз в день в течение 10—12 дней). У переболевших могут развиваться холецистохолангиты и пиелонефриты (до 2 % случаев), при которых потребуются антибактериальная терапия. Возможно появление признаков дисбактериоза кишечника (7—8 %) в виде вздутия живота, неустойчивого стула с примесью слизи и т.д. Таким больным показаны коли- или бифидум-бактерин, лактобактерин и другие пробиотики.

Период реабилитации. В связи с тем что более половины всех рецидивов и обострений приходится на 3-ю неделю болезни, ре-

конвалесцентов выписывают, как правило, не ранее 20—22-го дня от начала болезни. При тяжелом течении болезни с выраженными изменениями внутренних органов (вторичный гепатит, сердечно-сосудистые нарушения) срок пребывания реконвалесцентов в стационаре удлиняется — до полного клинического выздоровления. Критериями их выписки являются удовлетворительное состояние, полное обратное развитие всех клинических признаков болезни, нормализация гемограммы, биохимических показателей, свидетельствующих о тех или иных нарушениях. После окончания лечения необходимо произвести контрольные исследования кала (2 раза) на псевдотуберкулез для оценки эффективности терапии и установления длительности бактериовыделения у переболевших.

При легком и среднетяжелом течении заболевания рекомендуется освобождать больных от работы на 3—10 дней, а при тяжелом — на 30 дней; реконвалесцентов выписывают без изменения категории при годности к работе. После тяжелых форм болезнью, согласно решению ВКК, предоставляется отпуск по болезни сроком 30 сут. Согласно официальным рекомендациям при легкой форме болезни переболевший должен быть обследован через 1 мес после выписки, при среднетяжелой — наблюдение продолжается до 3, а при тяжелом течении псевдотуберкулеза — до 6 мес. Диспансеризация указанных лиц должна состоять из активного ежемесячного врачебного осмотра в конце периода наблюдения и при клинико-биохимическом их обследовании (сиаловый показатель, СОЭ, клинические анализы крови и мочи — у всех наблюдаемых; билирубин, протеинограмма, ЭКГ — по показаниям).

Ю.В.Лобзин и В.И.Захаров (1994) рекомендуют проведение занятий физкультурой уже в период ранней реконвалесценции (комплексы лечебной гимнастики — сначала № 1, а затем через 5—7 дней — № 2). Необходима преемственность в передаче переболевших врачу поликлиники с рекомендациями по долечиванию, наблюдению и трудоустройству. При выраженном астеническом синдроме, признаках перенесенного инфекционно-аллергического миокардита их следует переводить на легкую работу сроком на 2—6 мес и рекомендовать санаторно-курортное лечение (через 3—6 мес после болезни) на курортах общего типа. Работники пищевых предприятий обследуются на бактерионосительство трехкратно с интервалом 20 дней.

Таким образом, терапия больных псевдотуберкулезом должна быть комплексной, патогенетически обоснованной, с применением антибиотиков, дезинтоксикационных и десенсибилизирующих препаратов, витаминов. Творческий подход к терапии, личная инициатива врача, индивидуализация и комплексность лечебных мероприятий приносят неизменный успех и позволяют добиться хороших результатов.

Глава 8

Иммунитет

Эффективная защита от псевдотуберкулеза зависит от нормального функционирования всех механизмов иммунитета, его клеточного и гуморального звеньев, а также факторов неспецифической резистентности организма. Заболевание развивается в том случае, когда иммунная система не обеспечивает естественной защиты организма от инфекции. Следует иметь в виду, что бактерии псевдотуберкулеза обладают комплексом факторов патогенности, способных подавлять естественную резистентность организма (см. главу 2). Проведенные нами исследования показали, что наблюдается определенная корреляция между уровнем заболеваемости псевдотуберкулезом и уровнем образования антител к бактериям псевдотуберкулеза в сыворотке крови здоровых людей [Сомов Г.П. и др., 1985]. Таким образом, «встреча» восприимчивого индивидуума с вирулентным патогеном заканчивается, как правило, заболеванием. Основными факторами, определяющими клиническую картину псевдотуберкулеза у человека, являются инфекционная чувствительность организма к различным по вирулентности популяциям возбудителя, массивность инфекта и повторность инфицирования, степень сенсибилизации и иммунологическая реактивность организма.

Возникновение и развитие инфекционного процесса при псевдотуберкулезе, формирование его патогенетических фаз сопровождаются иммунологической перестройкой организма, в которой участвуют гуморальное и клеточное звенья иммунитета, а также факторы неспецифической резистентности организма.

Гуморальный иммунитет. Специфические антитела. Естественные антитела к возбудителю псевдотуберкулеза относятся в основном к классу IgM. Они обнаружены в сыворотке крови многих видов животных, а также у человека, что связано с чрезвычайно широким распространением в природе иерсиний псевдотуберкулеза.

IgM-антитела появляются первыми при однократной иммунизации животных и в первые дни заболевания у человека. IgG-антитела обнаруживаются на 2—3-й неделе у больных людей и после нескольких (3—5) повторных инъекций у лабораторных животных. IgM-антитела агглютинируют иерсинии псевдотубер-

кулеза. Комплекс IgM-антител с антигеном направляет систему сывороточного комплемента по классическому пути, что приводит к реализации двух возможных путей антибактериального действия — бактериолизису или фагоцитозу (нейтрофилами или макрофагами). Комплексы IgG-антител с антигеном также обладают отмеченной способностью; кроме того, сами IgG-антитела могут обеспечивать фагоцитоз бактерий без участия комплемента, хотя процесс опсонизации бактерий значительно усиливается при активации сывороточной системы комплемента.

Существует много серологических методов выявления антител к бактериям псевдотуберкулеза. Разнообразие применяемых методов, с одной стороны, способствовало всестороннему изучению процесса антителообразования, с другой — явилось одной из причин получения трудносравнимых результатов. В связи с тем, что бактериологическое подтверждение псевдотуберкулеза является достаточно трудоемким и весьма длительным процессом, значительную роль в диагностике играют серологические методы исследования. Особое значение они приобретают при атипичных, стертых, бессимптомных формах, которые так характерны для псевдотуберкулеза [Залмовер И.Ю., 1969; Борисова М.А., 1971, и др.].

В РНГА при использовании высокоспецифического и чувствительного диагностикума антитела в крови больных обнаруживаются в ранние сроки (на 4—5-й день болезни). Максимальное повышение уровня антител отмечается на 3-й неделе.

Полученные нами при изучении динамики IgM- и IgG-антител у больных с различным течением псевдотуберкулезной инфекции результаты показали, что у большинства больных с легким течением болезни (64,5 %) выявляются титры РНГА, равные диагностическим, но без достоверной динамики (за диагностический титр принимали разведение сыворотки 1 : 100 в случае нарастания титра в течение болезни и 1 : 200 — без достоверной динамики). У 19,5 % больных этой группы антитела в сыворотке крови отсутствовали или титры их были ниже диагностических [Беседнова Н.Н., 1979]. Только у 16,1 % больных с легким течением псевдотуберкулеза выявлено четырехкратное и более высокое увеличение титра IgM-антител. IgG-антитела в титре 1 : 50 выявлялись только у 16 % больных на 3-й неделе болезни в течение 3—5 дней. При этом необходимо отметить, что у всех больных была выделена копрокультура бактерий псевдотуберкулеза 1-го сероварианта. По-видимому, при псевдотуберкулезе трудность выделения возбудителя и отсутствие IgG-антител у большинства больных с легким течением процесса обусловлены одним и тем же обстоятельством — кратковременным пребыванием бактерий псевдотуберкулеза в организме и, следовательно, слабой или кратковременной антигенной стимуляцией. Об этом свидетельствует и относительно низкое содержание IgM-антител или их отсутствие у некоторых больных этой группы.

К тяжелым формам псевдотуберкулеза, встречающимся достаточно редко, относятся случаи с длительным лихорадочным периодом и осложнениями в виде инфекционно-аллергического миокардита, серозного менингита и т.д. Они характеризуются значительным полиморфизмом клинических симптомов и соответственно разным характером гуморальных сдвигов. Поэтому для объективного суждения о характере гуморального иммунного ответа целесообразно подробнее остановиться на анализе динамики антителообразования в наиболее тяжелых случаях.

Больная Г. 16 лет поступила в клинику с диагнозом менингококковой инфекции. При поступлении поставлен диагноз псевдотуберкулеза. На 8-й день болезни состояние резко ухудшилось — нарастали менингеальные симптомы. Анализ цереброспинальной жидкости свидетельствовал о развитии серозного менингита. Высокая температура тела держалась в течение 13 дней, затем снизилась до субфебрильных цифр и нормализовалась на 24-й день. Больная выписана из стационара через 36 дней. Клинический диагноз псевдотуберкулеза был подтвержден бактериологически выделением копрокультуры 1-го сероварианта. Во время болезни отмечалось нарастание титра IgM-антител с 1 : 200 до 1 : 400. В течение 1 нед (с 15-го по 22-й день) в сыворотке крови были IgG-антитела в титре 1 : 50. Однако ни одна из порций сыворотки, взятых в различные сроки болезни, не обладала защитными свойствами; фагоцитоз в нейтрофильных лейкоцитах и моноцитах был незавершенным.

Как показано в главе 2, бактерии псевдотуберкулеза способны размножаться в клетках организма. Одновременно идет процесс гибели микробов и освобождения токсичных веществ, которые оказывают повреждающее действие на различные органы и системы, в том числе и на нервную систему.

В приведенном выше примере отсутствие антитоксических и антимикробных защитных свойств сыворотки крови, незавершенный фагоцитоз бактерий псевдотуберкулеза в ПМЯЛ и моноцитах явились, по-видимому, теми факторами, которые способствовали генерализации процесса и развитию серозного менингита.

В некоторых случаях при тяжелом течении болезни наблюдались низкие, без динамики, титры IgM-антител и отсутствие IgG-антител.

Приводим описание другого характерного случая заболевания псевдотуберкулезом.

Больная К. 24 лет поступила в клинику на 5-й день болезни. До 16-го дня титр IgM-антител был равен 1 : 100, затем антитела перестали определяться. IgG-антитела не выявлялись. Характерно, что исчезновение антител в сыворотке крови совпало с периодом ухудшения, когда у больной развился инфекционно-аллергический миокардит. Сыворотка крови во все периоды болезни обладала слабыми защитными свойствами.

У некоторых больных титр IgM-антител несколько возрастал к 5—6-й неделе, но обычно в этот период наблюдались низкие титры или отрицательные результаты РНГА. У 4 больных были высокие титры IgM-антител (1 : 800—1 : 1600) при отсутствии в течение всей болезни IgG-антител.

Проанализируем возможные причины угнетения IgM-антителообразования или отсутствия IgG-антител в сыворотке крови больных с тяжелым течением псевдотуберкулеза.

В экспериментах на мышах показано, что бактерии псевдотуберкулеза и липополисахариды этих бактерий оказывают повреждающее действие на лимфоидную ткань, вызывая истощение Т-независимой зоны лимфатических узлов и селезенки и образование в них гранулем с последующим некрозом. Это, по-видимому, наблюдается у людей при псевдотуберкулезе и влечет за собой угнетение синтеза IgM- и IgG-антител. Незначительно выраженная продукция IgM- и IgG-антител также может быть связана с естественной иммунологической толерантностью организма к некоторым антигенам возбудителя псевдотуберкулеза вследствие антигенной общности микробов и тканей макроорганизма.

Все больные с тяжелым течением псевдотуберкулеза проходили курс лечения левомецетином, что не могло не отразиться на синтезе антител. Установлено, что терапия левомецетином неблагоприятно влияет на органы иммуногенеза: в частности, при этом уменьшается число клеток, осуществляющих отдельные фазы иммунологического процесса [Земсков А.М. и др., 1994]. Левомецетин оказывает иммунодепрессивное действие на продукцию гуморальных антител типа IgM.

Защитные свойства сыворотки крови при тяжелом течении псевдотуберкулеза были выражены слабо.

У больных со среднетяжелым течением болезни самые высокие титры IgM-антител отмечались на 2—3-й неделе болезни. IgG-антитела обнаружены у 48 % этих больных. Наиболее высокие титры выявлены на 5-й неделе. У всех больных, у которых была выделена культура возбудителя псевдотуберкулеза, зарегистрировано нарастание титров IgG-антител со 2-й недели болезни. Выраженная динамика титров антител типа IgM и IgG в РНГА наблюдалась при рецидивирующем течении псевдотуберкулеза и синдроме узловой эритемы. У 50 % больных этой группы титры антител возросли в 8 раз. Выраженный синтез IgM- и IgG-антител продолжается у таких лиц в течение длительного времени после выздоровления. Причина этого явления пока неясна. По-видимому, в организме формируется воспалительный очаг, в котором длительное время персистируют бактерии псевдотуберкулеза, и антигены их, действуя на лимфоидную ткань иммунокомпетентных органов, стимулируют антителообразование.

Возможно и другое объяснение. Известно, что подавляющее большинство больных (95,4 %) с синдромом узловой эритемы

составляют женщины. Для женщин же более характерен быстрый и интенсивный иммунный ответ, обусловленный в первую очередь наличием IgM-антител. Такой же быстрый и интенсивный иммунный ответ может возникнуть при вторичном инфицировании организма, ранее встречавшегося с *Y.pseudotuberculosis* и их антигенами, что нельзя исключить в связи с широким распространением этого микроорганизма в окружающей среде.

При рецидивирующем течении псевдотуберкулеза перед наступлением рецидива чаще всего отмечалось снижение титров антител в РНГА. После рецидива титры антител возрастали. Так, у больного Н., перенесшего 2 рецидива (на 10-й и 30-й день), перед первым наблюдалось снижение титра РНГА до нулевых показателей, продолжавшееся до конца болезни.

В отдельных случаях рецидивы развивались на фоне высоких титров антител. Только у 28,5 % больных с рецидивирующим течением псевдотуберкулеза были выявлены IgG-антитела. Таким образом, в большинстве случаев рецидивирующего течения псевдотуберкулеза, как и при тяжелом течении болезни, наблюдались значительное угнетение образования IgG-антител и относительное угнетение синтеза IgM-антител. Обращает на себя внимание тот факт, что у лиц, от которых была выделена копрокультура псевдотуберкулезного микроба, отмечались более высокий уровень IgM-антител и наличие IgG-антител в титрах 1 : 50—1 : 100.

Иммуноглобулины сыворотки крови у больных псевдотуберкулезом. Определение соотношения иммуноглобулинов различных классов в сыворотке крови и сопоставление этих материалов с результатами определения уровня специфических антител позволяют непосредственно наблюдать за количественной и качественной сторонами синтетической способности антителообразующих В-клеток, которая, как правило, изменяется при различных инфекционных болезнях. Нами показано, что в сыворотке крови здоровых людей иммуноглобулины содержались в следующих количествах: IgG — $155 \times 1,5$ МЕ/мл, IgM — $150 \times 1,38$ МЕ/мл, IgA — $129 \times 1,2$ МЕ/мл.

В табл. 20 представлена динамика уровней IgA, IgM и IgG у больных с легким, среднетяжелым и тяжелым течением псевдотуберкулеза. Как следует из табл. 20, при легком течении псевдотуберкулеза наблюдается увеличение уровня иммуноглобулинов всех изученных классов. Пик синтеза специфических антител (1—2-я неделя) не совпадает с максимальными значениями уровня IgM, несмотря на то, что антитела у больных представлены преимущественно IgM. Более того, наблюдается отсутствие специфических антител при значительном повышении уровня иммуноглобулинов. Статистически достоверное увеличение уровня IgA и IgG отмечается на 4-й неделе — в периоде выздоровления, когда антитела регистрируются в низких титрах. При хроматографии сывороток на ДЭАЭ-целлюлозе антитела у больных с легким тече-

Т а б л и ц а 20. Динамика уровней IgA, IgG и IgM у больных псевдотуберкулезом, МЕ/мл ($M \pm m$)

Срок, неделя	Иммуно-глобулины	Течение болезни		
		легкое	среднетяжелое	тяжелое
1-я	IgA	148 $\pm$ 22	164 $\pm$ 15	122 $\pm$ 8,5
	IgM	185 $\pm$ 20	202 $\pm$ 16	123 $\pm$ 3,7
	IgG	143 $\pm$ 12	134 $\pm$ 8,4	109 $\pm$ 12,9
2-я	IgA	143 $\pm$ 15	185 $\pm$ 16	121 $\pm$ 9,7
	IgM	216 $\pm$ 30	260 $\pm$ 15	192 $\pm$ 5,0
	IgG	160 $\pm$ 17	162 $\pm$ 11	171 $\pm$ 4,4
3-я	IgA	168 $\pm$ 11	165 $\pm$ 15	166 $\pm$ 6,0
	IgM	257 $\pm$ 47	275 $\pm$ 19	198 $\pm$ 5,5
	IgG	140 $\pm$ 22	165 $\pm$ 12	168 $\pm$ 4,5
4-я	IgA	229 $\pm$ 34	164 $\pm$ 2,8	165 $\pm$ 6,1
	IgM	239 $\pm$ 17	327 $\pm$ 25	210 $\pm$ 4,6
	IgG	172 $\pm$ 14	157 $\pm$ 9,7	176 $\pm$ 3,7
5-я	IgA	208 $\pm$ 25	206 $\pm$ 25	166 $\pm$ 8,3
	IgM	183 $\pm$ 13	183 $\pm$ 13	229 $\pm$ 7,3
	IgG	266 $\pm$ 25	266 $\pm$ 25	175 $\pm$ 8,4

нием болезни выявляются преимущественно во фракции IgM, значительно реже — во фракциях IgG и IgA.

Таким образом, при легком течении прирост уровня иммуноглобулинов происходит, по-видимому, не только за счет специфических антител. Более вероятно, что увеличение уровня IgA, IgM и IgG в значительной степени отражает активацию синтеза так называемого неспецифического глобулина, как это бывает и при других инфекционных болезнях [Гольдерман С.Я., 1974].

При среднетяжелом течении псевдотуберкулеза увеличиваются уровни всех трех классов иммуноглобулинов. При хроматографическом разделении сывороток крови на ДЭАЭ-целлюлозе (исходный титр IgM-антител — 1 : 800 — 1 : 1600, IgG-антител — 1 : 100) гемагглютинирующая активность регистрируется во всех фракциях, различий в количественном содержании иммуноглобулинов при различных клинических формах псевдотуберкулеза не наблюдается [Беседнова Н.Н., 1979].

Тяжелое течение псевдотуберкулезной инфекции характеризуется снижением в начальном периоде болезни уровней IgM и IgA в сыворотке крови, что отличает эту группу больных от других. Уровень IgG повышается на 2-й неделе и остается таким до конца наблюдения (до 5—6-й недели).

При рецидивирующем течении псевдотуберкулеза и синдроме узловой эритемы отмечается отчетливое, статистически достоверное увеличение уровня всех иммуноглобулинов, причем коли-

чество IgA и IgM возрастает уже с 1-й недели. На 3-й неделе увеличивается уровень IgG. Уровень концентрации иммуноглобулинов остается высоким до конца наблюдения. Динамика титров IgM- и IgG-антител в данном случае подобна динамике уровней иммуноглобулинов. В отдельных случаях уровни иммуноглобулинов у этих больных были значительными. Так, у одного из больных содержание IgM в сыворотке было равно 370 МЕ/мл, у другого содержание IgA составило 242 МЕ/мл. Значительных различий между количественным содержанием иммуноглобулинов у лиц с рецидивирующим течением и у больных с рецидивирующим течением и синдромом узловатой эритемы не отмечалось. Перед рецидивом у большинства больных титры антител снижались, однако уровень всех классов иммуноглобулинов оставался на прежнем уровне.

В ответ на инфицирование организма иерсиниями псевдотуберкулеза повышается и активность системы местной защиты. В.П.Малый (1987) установил повышение уровня s-IgA в слюне в 88,7 % проб, IgA — в 87 %, IgG — в 80 % проб. В разгар заболевания уровень s-IgA повышался до 1,2 мг/мл (в контроле — 0,78 мг/мл), сохраняясь на таком уровне и в начальном периоде реконвалесценции с постепенным снижением на 3-й неделе заболевания до 0,91 мг/мл.

Содержание IgA в слюне больных при безрецидивном течении острого периода болезни по сравнению с нормой значительно увеличивалось. Накопление IgA в этот период было максимальным. Наиболее высоко содержание IgG на 2-й неделе болезни.

В копрофильtrate В.П.Малый (1987) выявлял s-IgA в 90,6 % проб, IgA — в 84,6 % и IgG — в 82,8 % проб. Концентрация s-IgA у больных с безрецидивным течением была повышенной в остром периоде болезни по сравнению с контролем в 1,5 раза. Также в остром периоде болезни нарастали уровни IgA и IgG.

При рецидивирующем течении псевдотуберкулеза содержание s-IgA в слюне в остром периоде повышалось до 1,02 мг/мл, что было ниже по сравнению с безрецидивным течением. На 2—3-й неделе болезни, когда рецидивы возникают наиболее часто, происходит дальнейшее повышение уровня s-IgA до 1,8 мг/мл (при безрецидивном течении его содержание в это время падает до 0,9 мг/мл). На 3-й неделе с момента заболевания достигают максимальной концентрации уровни IgA и IgG, что бывает выше показателей, получаемых при безрецидивном течении болезни. В фильтрате кишечного содержимого в эти же сроки возрастает уровень s-IgA, IgA и IgG.

Аутоиммунные феномены при псевдотуберкулезе. Аутоиммунитет — процесс иммунной перестройки организма, направленный против собственных тканевых антигенов. При этом в организме появляются аутоантитела, т.е. иммуноглобулины, реагирующие с компонентами собственных тканей организма. Образование антител могут обуславливать изменения антигенных свойств белка

организма, изменения аппарата синтеза антител, отсутствие иммунологической толерантности к ряду нормальных тканевых антигенов, компенсаторное усиление в условиях патологии синтеза глобулинов, выполняющих транспортную функцию. Определенную роль в возникновении аутоиммунных процессов играют компоненты микроорганизмов, сходные с антигенами животных тканей, так называемые перекрестно реагирующие антигены. Такие антигены микробного и тканевого происхождения полностью не идентичны, а содержат лишь отдельные общие детерминанты. Кроме того, они имеют иммунные носители, к которым нет толерантности в организме. В связи с этим возможна реакция Т-клеток с этими участками молекулы антигена. По мнению И.М.Лямперт (1972), в организме имеется набор В-клеток, потенциально способных реагировать на свои органоспецифические антигенные детерминанты, но иммунный ответ возникает только в том случае, когда носитель этой детерминанты чужероден.

Особенности возбудителя псевдотуберкулеза, общность его антигенов с антигенами тканей человека [Туркутюков А.Б., 1978], полиморфизм клинического проявления заболевания, обусловленный вовлечением в патологический процесс многих систем и органов, выраженная склонность тканей паренхиматозных органов к деструкции создают предпосылки для развития аутоиммунного процесса в инфицированном возбудителем псевдотуберкулеза организме. Почти тотальное вовлечение в патологический процесс многих органов и тканей ведет к тому, что продукты распада клеток, пораженных в результате действия бактерий псевдотуберкулеза и их токсинов, могут попадать в ток крови, лимфы и, действуя на иммунокомпетентные органы, вызывать образование противотканевых аутоантител.

Первой работой, посвященной аутоантителам при псевдотуберкулезе, являются исследования В.П.Малого (1975). Автор показал, что инфекционный процесс при этой болезни сопровождается четкими аутоиммунными сдвигами, повторяющимися по динамике и выраженности цикличность развития болезни и тяжесть ее течения. Частота аутоиммунных процессов зависит от клинической картины инфекции: при абдоминальной форме частота заболеваний с аутосенсибилизацией превышает таковую без последней в 9,6 раза, при артралгической — в 7,4, при желтушной и генерализованной — в 7, при скарлатиноподобной — в 4,3 раза. Аутоиммунные сдвиги чаще определяются у больных с I(0) группой крови. Высокие уровни антител при этом регистрируются к антигенам печени — чаще у обладателей I(0) группы крови, почек — I(0) и B(III), селезенки — B(III) и AB(IV) и кишечника — I(0), B(III) и AB(IV) групп. По данным автора, при псевдотуберкулезе наиболее часто обнаруживаются антитела к антигенам печени и почек, реже — к антигенным комплексам кишечника и селезенки. Противотканевые антитела, по данным

автора, чаще регистрируются сразу к нескольким тканевым антигенам. Частота выявления различных аутоантител зависит от клинической формы заболевания и степени поражения определенных органов при них. Динамика накопления и свободной циркуляции противотканевых аутоантител при псевдотуберкулезе характеризуется формированием одного пика аутосенсибилизации: при легком течении болезни — на 2-й, при более тяжелом — на 3-й неделе заболевания. При рецидивирующей форме возможны два пика сенсибилизации: один во время основной волны, второй — при обострении и рецидиве болезни.

Длительность аутоиммунных сдвигов в организме зависит от тяжести заболевания: при легком течении они исчезают на 5-й неделе, при более тяжелом — на 6-й, при рецидивирующем течении и обострении — на 7-й неделе.

Установлено, что частота выявления противоорганных аутоантител при различных клинических формах неодинакова. У больных с АФП и у больных, у которых псевдотуберкулез развился на фоне имевшегося ранее другого патологического процесса, во всех исследованных сыворотках крови были зарегистрированы противотканевые аутоантитела. Из 144 обследованных у 121 (84 %) выявлены противотканевые аутоантитела, причем РНГА с печеночным антигеном была положительной у 81,2 % больных, с почечным — у 83,1 %, с селезеночным — у 75 %, с сердечным — у 51,4 %, с кишечным — у 67,3 %, с легочным — у 61,7 %, с желудочным — у 62,5 % больных. Уровень накопления аутоантител в исследуемых сыворотках находился в прямой зависимости от тяжести болезни: наибольшие титры зарегистрированы у больных с тяжелым и среднетяжелым течением, наименьшие — с легким. У первых во всех сыворотках были найдены аутоантитела, в то же время у последних их уровень составил 57,1 %. По мере исчезновения клинических признаков прежде всего переставали регистрироваться противотканевые аутоантитела у больных с легким течением болезни; у больных же, перенесших псевдотуберкулез в тяжелой и среднетяжелой формах, аутоантитела выявлялись и в отдаленные сроки. Аутоантитела, образующиеся в течение псевдотуберкулезной инфекции, относятся к классу макроглобулинов (IgM). Интенсивность гуморальной аутоиммунной реакции прямо пропорциональна степени тяжести процесса и обратно пропорциональна высоте уровня специфических антител. Аутосенсибилизация совместно со специфической сенсибилизацией создает фон, на котором развивается болезнь.

Псевдотуберкулез не является истинным аутоиммунным заболеванием, т.е. таким, при котором аутоиммунный процесс сам по себе вызывает разрушение или значительное повреждение какого-либо органа или системы тканей организма. Аутоиммунный процесс в данном случае, очевидно, развивается вследствие первичного поражения тканей и органов токсичными вещества-

ми бактерий псевдотуберкулеза. Он отражает активность инфекционного процесса и играет определенную роль в патогенезе псевдотуберкулезной инфекции, оказывая влияние на клиническую картину болезни.

Аутоиммунные реакции при псевдотуберкулезе изучены чрезвычайно мало. Исследовалось в основном антителообразование к таким антигенам, как экстракты тканей различных органов. В связи с этим задачей дальнейших исследований является установление значения аутоиммунных процессов при псевдотуберкулезе, а также системы, с которой они связаны, и антигенов, против которых они направлены. Очень важно установление связи аутоиммунных процессов с клиническим течением псевдотуберкулеза.

Клеточный иммунитет. Развитие ГЗТ к внутриклеточным паразитам определяют два типа клеток. Т-лимфоциты как центральное звено иммунитета вовлекают в иммунные реакции макрофаги, в первую очередь моноциты костно-мозгового происхождения, которые скапливаются в местах реакций ГЗТ, в очагах и экссудатах и подавляют размножение внутриклеточно паразитирующих микробов. Несмотря на то что клеточный иммунитет, несомненно, важен в механизме защиты от псевдотуберкулеза, влияние дисфункции этого звена резистентности при данной инфекции изучено еще недостаточно.

М.Ф.Дзадзиева и соавт. (1979) получили оригинальный аллерген (псевдотуберкулин), который можно было использовать в тестах *in vivo* и *in vitro* для оценки состояния клеточного иммунитета к псевдотуберкулезу у людей и лабораторных животных. Препарат представляет собой сложный комплекс белка (13—75 %), углеводов (8—9 %), легкоэкстрагируемых липидов (2,3—2,5 %), связанных липидов (0,2—0,3 %) и нуклеиновых кислот (9—11 %). Используя этот препарат, Н.Ф.Тимченко и соавт. (1977) изучили динамику ГЗТ у 260 больных псевдотуберкулезом. Диагноз был подтвержден бактериологическими и серологическими исследованиями в динамике инфекционного процесса (в течение 1—7 нед). Исследования проводились с помощью реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ), которая является аналогом *in vitro* реакции ГЗТ *in vivo* и отражает антигеноспецифическую активацию лимфоцитов — эффекторов ГЗТ. Последние с помощью растворимых медиаторов контролируют подвижность фагоцитов *in vitro*, их циркуляцию, накопление в зоне воспаления и мобилизацию защитных свойств этих клеток *in vivo*. Это приводит к элиминации возбудителя из организма и в конечном счете к поддержанию иммунологического гомеостаза. Авторы установили, что при безрецидивном течении в остром периоде псевдотуберкулеза показатели РТМЛ снижались и были самыми низкими при легком течении болезни. Период клеточной активности был кратковременным (1—3 нед), а РТМЛ к 4-й неделе — отрицательной. Таким образом, при легком течении

псевдотуберкулеза динамика РТМЛ характеризовалась значительным ослаблением в остром периоде болезни и быстрым усилением при улучшении состояния больных.

При среднетяжелом течении псевдотуберкулеза отмечалось слабое торможение миграции клеток из капилляров. Период выявления клеточной гиперчувствительности удлинялся до 5 нед болезни. При рецидивирующем течении инфекции частота положительных результатов и уровень РТМЛ значительно снижались на протяжении всего периода наблюдения. В контрольной группе практически здоровых людей и у больных с заболеваниями непсевдотуберкулезной этиологии индекс реакции был выше, чем у больных псевдотуберкулезом. Следовательно, при благоприятном течении инфекционного процесса по мере улучшения состояния больных миграционная активность клеток постепенно повышалась. На 6—7-й неделе задержки миграции не обнаружено.

Близкие по значениям результаты получены в РТМЛ В.П.Малым (1987). Уровень пролиферации лимфоцитов в динамике псевдотуберкулезной инфекции был исследован Н.Ф.Тимченко и соавт. (1977), а также В.П.Малым с помощью реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) в радиометрическом и морфологическом вариантах. Учет реакции проводили путем регистрации включившегося в ДНК ^3H -тимидина в присутствии фитогемагглютинина (ФГА) и псевдотуберкулина. Через 72 ч в пробы с ФГА, через 6 сут в пробы с антигеном и в соответствующие контрольные среды вносили по 1 мкг ^3H -тимидина. Радиоактивность регистрировали на жидкостном счетчике (Sh-30) в течение 1 мин. Результаты выражали в имп/мин с учетом эффективности счета. Вычисляли индекс стимуляции (ИС).

Спонтанная бласттрансформация (имп/мин) у здоровых людей характеризовалась низкой активностью, была почти такой же, как у больных с легким течением псевдотуберкулеза; умеренно выраженной — на 3—4-й неделе при среднетяжелом и рецидивирующем течении болезни. Наиболее выражена РБТЛ при стимуляции ФГА и псевдотуберкулином у больных с легким течением инфекции. При стимуляции псевдотуберкулином обнаружено повышение активности лимфоцитов уже с 1-й недели болезни, а также в период реконвалесценции. Наблюдалось снижение активности лимфоцитов при среднетяжелом и особенно при рецидивирующем течении псевдотуберкулеза.

Для характеристики иммунного статуса больных псевдотуберкулезом важное значение имеет изучение зрелости Т-лимфоцитов. При безрецидивном псевдотуберкулезе В.П.Малый (1987) наблюдал параллелизм между особенностями клинического течения болезни и удельным весом относительного и абсолютного числа T_3 - («тотальных») лимфоцитов. По сравнению с контролем оба показателя снижались, особенно на 3—4-й неделе болезни (относительное число — в основной группе до 24 %, в контро-

ле — 53 %; абсолютное — до 0,78 г/л и 1,05 г/л соответственно). При этом полученные результаты зависели от тяжести течения инфекции. Так, при легком течении псевдотуберкулеза в остром периоде содержание Т₃-лимфоцитов снижалось до 35 %, или 0,78 г/л, при среднетяжелом и тяжелом — отмечалась только тенденция к снижению показателей численности Т₃-лимфоцитов, но со значительным снижением на 2-й неделе болезни до 42 %, или 1 г/л. У больных же с легким течением в этот период В.П.Малый (1987) установил более выраженное снижение содержания субпопуляции Т₃-лимфоцитов (30 %, или 0,7 г/л).

Содержание Т₂-лимфоцитов в остром периоде болезни по сравнению с контролем (41 %) снизилось до 32 %, или 0,7 г/л (по сравнению с 0,82 г/л). В начальном периоде реконвалесценции (2-я неделя) число Т₂-лимфоцитов резко возросло (до 54,5 %, или 2,6 г/л) с последующим снижением и нормализацией в позднем периоде реконвалесценции.

В зависимости от тяжести псевдотуберкулеза число Т₂-лимфоцитов в динамике болезни было различным [Малый В.П., 1987]. У больных с легким течением в остром периоде болезни их содержание снижалось до 28 %, или 0,61 г/л, у больных с более тяжелым — до 37 %, или 0,74 г/л. Однако уже на 2-й неделе у этой группы больных происходило более резкое повышение субпопуляции Т₂-лимфоцитов (60 %, или 3,1 г/л).

Функционально важным при псевдотуберкулезе является наличие и так называемых активных (ранних) Т-лимфоцитов. При безрецидивном течении псевдотуберкулеза в остром периоде, ранней и поздней реконвалесценции число активных Т-лимфоцитов по сравнению с контролем было значительно выше. Наибольшее накопление абсолютного числа ранних лимфоцитов В.П.Малый наблюдал на 2—3-й неделе болезни (42 %, или 1,39 г/л, в основной группе и 23 %, или 0,49 г/л, в контроле).

В зависимости от тяжести в остром периоде при среднетяжелом и тяжелом течении содержание Т₁-лимфоцитов было значительно выше, чем при легком. В начале периода реконвалесценции происходило максимальное повышение их количества: при легком течении — до 36,5 %, или 1,31 г/л, при более тяжелом — до 42,2 %, или 1,6 г/л.

При рецидивирующем течении псевдотуберкулеза в периоде основной волны болезни и апирексии число тотальных Т₃-лимфоцитов в основной группе не отличалось от такового контрольной группы. Снижение его происходило только на 3-й неделе болезни и достигало 38,6 %, или 0,8 г/л. Последующее снижение данного показателя отмечалось на 4-й неделе (37,2 %, или 0,79 г/л), но в меньшей степени, чем при безрецидивном течении. Снижение уровня Т₂-субпопуляции лимфоцитов в остром периоде болезни достигало 29,1 %, или 0,6 г/л. В последующую неделю нарастания уровня Т₂-лимфоцитов в отличие от такового при безрецидивном течении не происходило. Только на 4-й неделе болез-

ни было выявлено его максимальное повышение (46,8 %, или 1 г/л).

В период основной волны болезни нарастания числа «активных» T_1 -клеток В.П.Малым не зарегистрировано (23,6 %, или 0,48 г/л). Снижение (почти в 2 раза) уровня этой субпопуляции лимфоцитов сохранялось и перед рецидивом. Относительное нарастание уровня T_1 -лимфоцитов происходило преимущественно при повторных лихорадочных волнах.

В.П.Малый (1987) исследовал также скорость и интенсивность связывания антигенного комплекса иерсиний псевдотуберкулеза поверхностными рецепторами сенсibilизированных лимфоцитов с помощью теста иммунного розеткообразования. Автор установил, что при безрецидивном течении псевдотуберкулеза уже в остром периоде болезни уровень относительного и абсолютного содержания антигенспецифичных розеток повышался по сравнению с контролем более чем в 4 раза. Число иммунных розеток при среднетяжелом и тяжелом течении было больше, чем при легком — соответственно в основной группе 10,8 %, или 0,25 г/л, в контроле — 7,6 %, или 0,19 г/л. По мере выздоровления их уровень максимально повышался: при легком течении на 3-й неделе болезни (14,4 %, или 0,41 г/л), при среднетяжелом и тяжелом — на 4-й (18,5 %, или 0,56 г/л). Кинетика иммунного розеткообразования при рецидивирующем течении резко отличалась, особенно это проявлялось на 2-й неделе болезни, когда содержание антигенспецифичных розеток после первоначального их накопления у 80,9 % больных резко падало.

Снижение при рецидивах функциональной способности T -лимфоцитов к розеткообразованию автор расценивал как слабую возможность к фиксации антигена, что в известной мере ослабляет защиту организма и задерживает освобождение его от возбудителя псевдотуберкулеза.

Реакцию повреждения нейтрофилов (РПН) многие исследователи считают критерием активности инфекционного процесса. Усиление амебоидной активности нейтрофильных гранулоцитов зависит прежде всего от циркуляции антител класса IgG. Амебоидная подвижность нейтрофилов зависит от свойств исходного штамма, продуцента аллергена. Выраженной активностью, по данным Н.Ф.Тимченко и соавт. (1977), обладал псевдотуберкулин, полученный из вирулентных штаммов псевдотуберкулезного микроба, находящихся в S-форме и выделенных от больных с яркими аллергическими проявлениями инфекционного процесса. Изменение клеточной активности выражалось в возникновении у нейтрофилов псевдоподий различной длины и формы. Нередко наблюдался клазматоз. В ядре клетки происходили вакуолизация и перераспределение ядерного материала. При легком течении болезни показатель реакции уже на 1-й неделе становился положительным. Частота таких реакций динамически нарастала, достигая максимальных величин к 3—4-й неделе, и

составила на 1-й неделе 50,2 %, на 2-й — 71 %, на 3-й — 95,4 %, на 4-й — 80 % и на 5-й — 50 %. При рецидивирующем течении болезни степень клеточной активности резко падала. Обычно только на 3-й неделе можно было наблюдать слабую реакцию нейтрофилов при отрицательных показателях во все остальные периоды заболевания. Положительные реакции выявлялись на 1-й неделе в 18 % случаев, на 2-й — в 41,6 %, на 3-й — в 50 %, на 4-й — в 26 %, на 5-й и 6-й — в 10 % случаев.

В динамике инфекционного процесса при псевдотуберкулезе прослеживается корреляция выраженности аллергической аalterации нейтрофилов, РТМЛ и сероконверсии. Обнаружена также весьма тесная связь между показателями внутрикожных проб и РНГА. ПМЯЛ и лимфоциты практически здоровых людей и больных с заболеваниями непсевдотуберкулезной этиологии на действие псевдотуберкулина не реагировали.

Таким образом, в клинической картине псевдотуберкулеза все клеточные реакции были более выраженными в остром периоде болезни и снижались в период реконвалесценции. Вероятно, слабая клеточная реакция у больных с рецидивирующим течением псевдотуберкулеза отражает сниженную общую реактивность организма и подавление иммуногенеза. Рецидивы обычно возникают на фоне слабой активности клеточных элементов иммунной системы. В связи с этим можно предполагать, что низкие иммунологические показатели при псевдотуберкулезе служат предвестниками рецидивов и возможных осложнений.

Наиболее достоверным доказательством возникновения ГЗТ является возможность ее «переноса» клетками лимфоидных органов от донора к реципиенту. Характерно, что способностью к переносу обладают клетки лимфатических узлов, селезенки, вилочковой железы, периферической крови, но не сыворотка активно сенсibilизированного животного. Лучшее всего «перенос» различных проявлений ГЗТ осуществляется клетками перитонеального экссудата, взятого в те сроки после введения раздражителя, когда большую часть клеток составляют макрофаги.

«Перенос» осуществляли в сингенной системе от мышей-гибридов к мышам той же линии. Доноров предварительно сенсibilизировали живой культурой псевдотуберкулезного микроба и убитой прогреванием при 100 °С в течение 1 ч в дозах 1×10^3 и 1×10^8 микробных клеток соответственно [Сомов Г.П. и др., 1985]. Через 14 дней после сенсibilизации стерильно удаляли все лимфатические узлы (паховые, подмышечные, парааортальные, забрюшинные), материал измельчали, гомогенизировали, фильтровали, подсчитывали число клеток и определяли их жизнеспособность. Взвес в объеме 0,5 мл, содержащую 1×10^9 микробных клеток, вводили внутривенно мышам-реципиентам соответствующей линии. О результатах «переноса» ГЗТ судили по увеличению толщины лапки животного через 24 ч после «переноса» клеток [Тимченко Н.Ф. и др., 1977]. В лапку вводили

псевдотуберкулин. Результаты показали, что у мышей, сенсibilизированных антигенами иерсиний, развивается ГЗТ, которую можно перенести с помощью лимфоцитов от донора к реципиенту. Специфические агглютинины у доноров выявлены в титрах 1 : 80 — 1 : 160. У реципиентов данный класс антител не обнаружен.

Таким образом, можно констатировать, что иммунизация мышей бактериями псевдотуберкулеза (живыми и убитыми) сопровождается выраженной сенсibilизацией (ГЗТ).

Иммунофагоцитарная защита

Роль макрофагов и ПМЯЛ в резистентности к псевдотуберкулезу. Течение иммунных реакций при инфекционном процессе в значительной степени определяется взаимодействием микроорганизмов с клетками системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ). Это большая и морфологически гетерогенная группа клеток, формирующаяся из стволовых клеток костного мозга. Определение фагоцитарной активности этих клеток *in vivo* и *in vitro* имеет большое значение для оценки взаимоотношений возбудителя инфекции и макроорганизма, а также для выявления влияния возбудителя на здоровый инфицированный и сенсibilизированный организм людей и животных. Моноциты способны либо мигрировать в очаги инфекции, либо дифференцироваться в некоторых органах в фиксированные тканевые макрофаги. Клетки СМФ осуществляют в живом организме разнообразные функции. Так, моноциты и макрофаги синтезируют большое количество биологически важных веществ: интерферон, комплемент, интерлейкин-1, трансферрин, гранулопозитин и т.д. Макрофаги принимают непосредственное участие как в афферентных, так и в эфферентных реакциях иммунного ответа. Они же участвуют в формировании гуморального и клеточного иммунитета путем перевода поглощенного антигена в высокоиммуногенную форму, обеспечивая контакт с В- и Т-лимфоцитами. Основными критериями принадлежности клеток к СМФ являются способность к фаго- и пиноцитозу, а также прикрепление к стеклу, общность происхождения и морфология.

Как известно, судьба патогенных бактерий разного вида после заражения различна. С экологической точки зрения все бактерии можно разделить на две группы: 1) внеклеточные паразиты, размножающиеся на поверхности слизистых оболочек; 2) факультативные внутриклеточные паразиты, которые могут существовать как вне клеток, так и в клетках, причем они способны к внутриклеточному размножению.

Как показали исследования, бактерии псевдотуберкулеза относятся ко второй группе [Беседнова Н.Н., 1979]. Способность *Y.pseudotuberculosis* выживать и размножаться в макрофагах яв-

ляется одним из факторов вирулентности этих бактерий. Именно устойчивость к фагоцитозу обеспечивает иерсиниям высокую вирулентность при внутривенном введении, которое обуславливает немедленное взаимодействие их с фиксированными макрофагами. Вирулентные бактерии псевдотуберкулеза, во-первых, имеют антигенные субстанции, угнетающие фагоцитоз, и, во-вторых, могут связывать опсонизирующие факторы сыворотки крови. Устойчивостью к фагоцитозу обладают иерсинии, содержащие плазмиду с мол.м. 45 md, что обеспечивается синтезом белков Yop₁ и Yop₂ наружной мембраны бактерий [Lian C.J., Paich H., 1986; Heesemann J., Gruter J., 1987; Rosqvist R. et al., 1988].

В настоящее время существует две точки зрения на роль фагоцитирующих клеток в развитии резистентности организма к псевдотуберкулезу. В соответствии с первой [Аничков Н.М., 1972; Пигаревский В.Е., 1978; Мазинг Ю.А., 1982] основная роль в обезвреживании *Y.pseudotuberculosis* принадлежит продуктам распада ПМЯЛ. По нашему мнению, доминирующее значение в очищении организма от возбудителя имеют клетки системы мононуклеарных фагоцитов, а продукты распада ПМЯЛ играют второстепенную роль [Беседнова Н.Н., 1979]. По-видимому, каждая из гипотез имеет право на существование, так как на разных этапах псевдотуберкулезной инфекции в процессе формирования резистентности к возбудителю участвуют оба вида фагоцитирующих клеток. На большом экспериментальном материале показано, что ПМЯЛ, имеющие бактерицидные системы, первоначально оказывают обезвреживающий эффект, воздействуя на иерсинии секреторными продуктами и частично поглощая микроорганизмы, а макрофаги, содержащие набор гидролаз, поглощают и переваривают эти микроорганизмы.

Наиболее выраженные морфофункциональные изменения в ПМЯЛ, связанные с фагоцитозом, отмечаются в остром периоде инфекции (1—2-я недели болезни). Как показали исследования Л.М.Исачковой и соавт. (1994), у животных, зараженных высоковирулентными штаммами иерсиний, более длительное время наблюдаются измененные (по сравнению с нормой) показатели фагоцитарной и бактерицидной активности, которые имеют волнообразный характер. Эти изменения в сочетании с наличием в органах гранулематозного воспаления на разных стадиях его развития, по-видимому, свидетельствуют о рецидивирующем течении псевдотуберкулезной инфекции. Авторы отмечают, что особенности функционального состояния нейтрофилов при псевдотуберкулезе, характеризующиеся несоответствием напряженности интралейкоцитарных бактерицидных систем и низкой переваривающей способности этих клеток, означают относительный гранулоцитарный иммунодефицит. Состояние гранулоцитарного иммунодефицита подтверждают данные об устойчивости возбудителя псевдотуберкулеза *in vitro* к лизосомным бак-

терицидным веществам гранулоцитов [Данилова М.А., 1982; Мазинг Ю.А., 1982].

По мнению В.Е.Пигаревского (1978), при псевдотуберкулезе в очагах воспаления формируется особый нефагоцитарный тип местной резистентности, при котором эффективное бактерицидное действие на возбудителя оказывает фракция ядерного гистона НЗ распадающихся лейкоцитов. Микроорганизмы, размножаясь, заполняют всю цитоплазму фагоцита и вызывают его гибель.

Позднее эти же авторы установили, что возбудитель псевдотуберкулеза относится к микроорганизмам, которые способны противостоять бактерицидному действию низкомолекулярных протаминоподобных катионных белков, выделенных из гранул нейтрофилов [Данилова М.А., 1982]. Вместе с тем аргининобогатые лейкоцитарные фракции являются для этих бактерий сильным токсичным агентом. Воздействие таких биохимических фракций, содержащихся в гранулах нейтрофила, на возбудителя псевдотуберкулеза проявляется в их связывании с клеточной стенкой микроба и последующим проникновением внутрь микробной клетки. В результате указанного процесса происходит высвобождение части цитоплазматического и ядерного материала микробной клетки во внеклеточное пространство. При электронной микроскопии можно наблюдать появление «пустых» бактерий. Морфологически при световой микроскопии такие бактерии выявляются окрашиванием в зеленый цвет прочным зеленым. Относительная неспособность нейтрофилов внутриклеточно обезвреживать и переваривать иерсинии при фагоцитозе, по предположению некоторых исследователей, объясняется следующим: 1) возбудитель псевдотуберкулеза обладает способностью противостоять действию катионных белков нейтрофила; 2) в результате блокирования процесса слияния лизосом с фагосомой, как это отмечается при поглощении микобактерий туберкулеза, токсоплазм, хламидий [Толыбеков А.С., 1981; Пауков В.С., 1986; Ткаченко С.Б. и др., 1993].

Анализ собственных и литературных данных позволил Л.М.Исачковой (1994) показать наличие процесса нарушения во всех звеньях иммунофагоцитарной системы при псевдотуберкулезе с развитием в части случаев вторичного иммунодефицита, в основе которого лежат специфическое повреждение лимфоидной ткани и дефектность функционирования фагоцитирующих клеток. При сопоставлении изменений функциональной активности гранулоцитов больных псевдотуберкулезом людей и экспериментально зараженных животных автором была выявлена связь между состоянием гранулоцитарного иммунодефицита и тяжестью течения инфекции, с одной стороны, и плазмидоассоциированной вирулентностью возбудителя, с другой. До настоящего времени механизм участия ПМЯЛ в освобождении возбудителя до конца не раскрыт.

По данным Н.Н.Беседновой (1979) и Ю.А.Мазинга (1993), массового фагоцитоза бактерий псевдотуберкулеза макрофагами не наблюдается. Кроме того, патогенные бактерии рода *Yersinia*, включая возбудителей псевдотуберкулеза и чумы, обладают способностью не только блокировать процесс фагоцитоза, но и размножаться внутри свободных и фиксированных макрофагов.

В последние годы стремительно накапливаются данные о влиянии секреторных продуктов нейтрофилов на функциональную активность лимфоцитов, а через них на иммунный ответ. Исследователи сравнивают действие секреторных продуктов нейтрофилов на гуморальные факторы иммунитета с аналогичным действием медиаторов моноцитов и макрофагов на иммунитет. Нейтрофилы содержат большое количество биологически активных веществ, которые они способны выделять во внеклеточное пространство. Высвобождение преформированных биологически активных веществ составляет важнейший этап реализации эффекторного потенциала зрелого нейтрофила. Несомненно, такие клетки секретируют биологически активные вещества в процессе фаго- и пиноцитоза, способны дегранулировать и выделять во внеклеточное пространство эти вещества [Крашенникова Е.А., 1987; Мазинг Ю.А., 1993]. Мобилизация гранул не всегда связана с отмиранием нейтрофила [Войно-Ясенецкий М.В., 1981]. Дегрануляция проявляется в клетке после ее стимуляции различными раздражителями и бактериями. Процесс дегрануляции может быть истинным, когда неповрежденные гранулы выделяются из клетки (экзоцитоз), и секреторным, при котором происходит выделение только растворимых компонентов, а гранулы внутри ПМЯЛ становятся «пустыми». Количество секреторных гранул снижается пропорционально числу поглощенных бактерий [Selvarai R.J., Sbarra A., 1966]. Морфологически наблюдаются повреждение мембраны гранул и их слияние с прилегающими к ним фагосомами. Часть ферментов гранул выходит во внеклеточное пространство через фагосомы, сообщающиеся с наружной клеточной мембраной. Внутриклеточно реакция завершается внутрифагосомальной дегрануляцией с образованием полноценной морфофункциональной единицы фагоцита — фаголизосомы.

В механизме межклеточной кооперации фагоцитарных клеток нейтрофилы традиционно рассматриваются в роли клетки-мишени для моноклеарных фагоцитов. Вместе с тем в 1968 г. P.Ward было отмечено, что восстановление нейтрофильной популяции нормализует фагоцитарную реакцию макрофагов, а при отсутствии этих клеток развитие моноклеарных инфильтратов подавлено. Только в последние годы это направление получило развитие. Появились сообщения о способности продуктов секреции и лизиса нейтрофилов изменять функциональную активность клеток моноклеарного ряда [Пигаревский В.Е., 1978; Толыбеков А.С., 1981].

По современным представлениям, в очаге воспаления имеет-

ся несколько механизмов кооперации нейтрофилов и макрофагов: гранулоциты взаимодействуют с клеточными опсонинами, помогают поглощению бактерий макрофагами, частично или полностью обезвреживают бактерии, активируя последующий процесс фагоцитоза макрофагами, активируют макрофаги [Нагоев Б.С., 1983; Пигаревский В.Е., 1983; Крашенникова Е.А., 1987; Мазинг Ю.А., 1993, и др.].

В своем обзоре о роли нейтрофила в регуляции метаболизма тканей Н.И.Бахов (1988) вполне обоснованно указывает на наличие в очагах воспаления обратной связи между поли- и мононуклеарами. Такая взаиморегуляция, по мнению автора, вытекает из факта присутствия в организме общей родоначальной клетки. Доказательством такого предположения является то, что при увеличении концентрации колониестимулирующего фактора возрастает концентрация нейтрофилов, которые в свою очередь способны ингибировать его действие.

Н.Г.Плехова (1996) установила, что при псевдотуберкулезном экспериментальном инфекционном процессе реакция ПМЯЛ характеризуется стимуляцией как кислородзависимого (миелопероксидазы), так и кислороднезависимого (антимикробные катионные белки) метаболизма. С помощью электронной микроскопии она показала, что под влиянием бактерицидных компонентов ПМЯЛ, в частности миелопероксидазы, возникают ультраструктурные изменения бактериальных клеток, характерные для L-трансформации сферопластного типа, что является одним из признаков обезвреживания бактерий. В системе *in vitro* установлено, что супернатанты интактных и активированных нейтрофилов повышают эффективность фагоцитарной функции макрофагов и их пролиферативную активность. Это является одним из механизмов, лежащих в основе формирования резорбтивной клеточной резистентности.

Эффективный фагоцитоз возбудителя связан с наличием в крови факторов опсонизации микроорганизмов. Нами проведен анализ показателей фагоцитоза (поглотительной и переваривающей активности) в моноцитах и ПМЯЛ крови и опсонической активности сыворотки у больных псевдотуберкулезом [Беседнова Н.Н., 1979]. Установлено, что при легком течении болезни показатели поглотительной активности моноцитов и ПМЯЛ невысокие: фагоцитарный показатель (ФП) ПМЯЛ не превышал 46 %, моноцитов — 64 %, ФЧ нейтрофильных лейкоцитов было не выше 2,4, а моноцитов — не выше 4,5. Снижение опсонической активности сыворотки крови у этой группы больных отмечалось на 1-й неделе болезни, повышение опсонического титра сыворотки начиналось со 2-й недели и играло значительную роль в защите организма.

Ни в одном случае не наблюдалось корреляции между высотой опсонического титра сыворотки и уровнем антител разной физико-химической природы. Опсонической активностью обла-

дали в основном фракции, содержащие IgM, в меньшей степени фракции с IgG и IgA.

В группе больных с тяжелым течением псевдотуберкулеза наблюдалось нарушение переваривающей активности ПМЯЛ, что в комплексе со слабым защитным действием гуморальных факторов могло способствовать возникновению тяжелых осложнений и затяжному течению болезни. Кроме того, у больных с тяжелым течением псевдотуберкулезной инфекции отмечалась низкая опсоническая активность сыворотки крови, нарастающая только к концу болезни. У некоторых больных с тяжелым течением псевдотуберкулеза до 12—15-го дня (иногда более продолжительно) фагоцитоз, как правило, был незавершенным, а улучшение состояния сопровождалось повышением показателей завершенности фагоцитоза. Это свидетельствовало о том, что процесс выздоровления при псевдотуберкулезе в определенной степени обусловлен действием этого фактора. Как и при легком течении болезни, у этой группы больных во все сроки наблюдения показатели фагоцитоза были для моноцитов выше, чем для ПМЯЛ.

Опсоническая активность сывороток крови в большинстве случаев изменялась синхронно с ФП нейтрофильных лейкоцитов, однако к концу болезни ФП часто снижался, но опсоническая активность оставалась на прежнем уровне или повышалась.

Характерным признаком рецидивирующего псевдотуберкулеза с синдромом узловой эритемы является высокий опсонический титр сыворотки крови. У этих больных значительно выше были показатели поглотительной и переваривающей активности ПМЯЛ и моноцитов крови, чем у больных других групп.

У больных с рецидивирующим течением псевдотуберкулеза наблюдались снижение показателей завершенности фагоцитоза в предрецидивном периоде, возрастание показателей в период рецидива и после него — во время реконвалесценции. Опсоническая активность сыворотки крови в предрецидивном периоде не снижалась. Повышение опсонического титра сыворотки после рецидива отмечалось у 92 % больных.

ФП и ФЧ моноцитов и ПМЯЛ, а также опсоническая активность сыворотки крови у больных со среднетяжелым течением псевдотуберкулеза были довольно высокими, однако переваривающая способность этих клеток оказывалась выраженной лишь в некоторых случаях.

Применение метода культуры макрофагов позволило нам исследовать способность возбудителя псевдотуберкулеза к внутриклеточному размножению в макрофагах, а также динамику взаимодействия их с этими клетками. Было показано, что фагоцитоз бактерий псевдотуберкулеза вирулентного штамма имеет характер незавершенного процесса, хотя в течение первых 2 ч после заражения культуры макрофагов неиммунных морских свинок небольшая часть микроорганизмов разрушается (ФП через 1 ч — 72 %, через 2 ч — 60 %). Большая часть бактерий

сохраняет жизнеспособность и активно размножается в культивируемых клетках, вызывая их дегенерацию и гибель.

Перенесение животными экспериментальной псевдотуберкулезной инфекции повышает устойчивость их макрофагов к заражению вирулентным штаммом *Y.pseudotuberculosis*. Уже в течение 1-го часа после заражения в таких клетках погибает большая часть вирулентных бактерий. Через 30 мин после заражения макрофагов иммунных морских свинок ФП составил 80, а ФЧ — 12 %. Через 45 мин ФП равнялся 32, а ФЧ — 4,6 %. Через 1 ч ФП снизился до 2, а ФЧ — до 0,01 %. Основная масса поглощенных бактерий разрушалась в клетках в течение 1-го часа. Размножение бактерий псевдотуберкулеза в таких клетках было резко подавлено. В посевах разрушенных макрофагов после их лизиса рост микробов через 12 ч отсутствовал. Морфология фагоцитов в большинстве случаев сохранялась. Разрушенных клеточных элементов было очень мало.

Показано, что различные клоны возбудителя псевдотуберкулеза, полученные при клонировании микроорганизмов из одной колонии, по-разному взаимодействуют с клетками системы мононуклеарных фагоцитов. Размножение бактерий одного из вариантов в клетках было подавлено, однако часть микроорганизмов и в этом случае не уничтожалась макрофагами, а продолжала персистировать в них. Остальные варианты при взаимодействии с макрофагами неиммунных животных вызывали изменения последних, аналогичные таковым при инфицировании макрофагов от неиммунных животных вирулентным штаммом бактерий псевдотуберкулеза.

Проведенные нами *in vivo* и *in vitro* исследования показали, что биологическая основа вирулентности возбудителя псевдотуберкулеза связана с его способностью к выживанию и размножению в клетках СМФ хозяина, а иммунитет — со способностью фагоцитов к поглощению и внутриклеточному разрушению бактерий. Установлено, что наиболее активными в отношении поглощения и переваривания бактерий псевдотуберкулеза являются макрофаги животных, перенесших экспериментальную псевдотуберкулезную инфекцию. Несколько более слабой фагоцитарной активностью обладают макрофаги от животных, иммунизированных ЛПС. У животных, иммунизированных капсульным веществом бактерий псевдотуберкулеза, макрофаги неспособны к внутриклеточному уничтожению бактерий. По-видимому, иммунизация этим антигеном формирует в организме животных состояние повышенной чувствительности. При заражении животных высоковирулентными штаммами бактерий псевдотуберкулеза макрофаги, захватывающие возбудитель, не могут переварить его; возбудитель размножается, переходя из макрофага в макрофаг или располагаясь внеклеточно. Сенсибилизированные лимфоциты при этом заблокированы антигеном и толерантны к его действию. Кроме того, антиген в большом количестве распространяется в

организме и оказывает прямое токсическое действие на клетки. Возможно, что депрессия части генома, обуславливающей синтез медиаторов и активизацию клетки, влечет за собой депрессию гена, обуславливающего синтез МИФ. Бласттрансформация, как и цитотоксическая активность лимфоцитов (некоторые макрофаги разрушаются, не переварив бактерии псевдотуберкулеза), выражена слабо, миграция клеток в очаг воспаления и их функциональная активность нарушены. В таком случае фагоцитоз неэффективен.

При неблагоприятном течении псевдотуберкулеза основным специфическим моментом в защите от инфекции, как и при других заболеваниях, с внутриклеточным паразитированием возбудителя, по-видимому, является воздействие ГЗТ и антител на макрофаги, что ведет к усилению интенсивности и эффективности фагоцитоза. Возможно, что также и иммунные лимфоциты (или факторы, синтезируемые ими, и антитела) непосредственно действуют на бактерии псевдотуберкулеза, разрушая их.

Данные иммунологического изучения бактериальных клеточных компонентов (ЛПС, внеклеточные вещества, капсульная субстанция, антиген Буавена, ПЛПС и др.) позволяют представить взаимодействие возбудителя псевдотуберкулеза с макроорганизмом следующим образом. В ходе эволюции, отбора и перехода от сапрофитического существования к паразитическому поверхностные и внеклеточные структуры возбудителя псевдотуберкулеза, по-видимому, приобрели по сравнению с антигенами, лежащими более глубоко в клеточной стенке, более выраженную антигенность. Начальный контакт фагоцитирующих клеток макроорганизма осуществляется с антигенными детерминантами поверхностных структур, которые являются первыми специфическими антигенными раздражителями. Захваченные фагоцитами микроорганизмы оказываются защищенными от факторов неспецифической защиты. Капсульная субстанция и внеклеточный антигенный комплекс ингибируют переваривающую деятельность фагоцитов, в результате чего микроорганизмы могут долгое время персистировать и даже размножаться в клетках. В процессе фагоцитоза ферменты фагоцитов разрушают отдельные бактериальные клетки, что ведет к обнажению скрытых, более глубоко лежащих антигенов (эндотоксинов), которые являются слабыми антигенными раздражителями, стимулируют в основном неспецифические факторы защиты и оказывают значительное влияние на многие органы и системы макроорганизма, в том числе на иммунную систему, ингибируя клеточный иммунитет. В результате замедляются фагоцитарные процессы, а инфекционный процесс часто приобретает рецидивирующее течение. Введение животным капсульной субстанции и внеклеточного антигенного комплекса стимулирует гуморальный иммунный ответ, качественно не отличающийся от такового при введении живых вирулентных бактерий псевдотуберкулеза. Получен-

ные нами данные подтверждают важную роль поверхностных структур микроорганизмов вообще и в частности *Y.pseudotuberculosis*.

Иммунный процесс, формирующийся в организме после перенесенной инфекционной болезни, резко меняет взаимоотношения микроба и хозяина в пользу последнего. Повторная встреча макроорганизма с тем же возбудителем протекает уже на фоне активизации всего комплекса защитных систем организма.

Известно, что при псевдотуберкулезе возникает прочный иммунитет: повторно это заболевание бывает крайне редко, а его клиническое течение в таких случаях более легкое. В экспериментах было показано, что главной причиной ограничения инфекционного процесса у иммунных мышей и морских свинок является усиление фагоцитарной активности клеток СМФ и ПМЯЛ. В макрофагах, полученных от иммунных животных, осуществляется заверченный фагоцитоз бактерий псевдотуберкулеза. Высокая результативность его позволяет предположить, что и у больных псевдотуберкулезом этот механизм защиты также играет большую роль в выздоровлении. Совершенно очевидно, что в основе функциональной активизации фагоцитов, совершающейся в процессе иммуногенеза, лежит существенная перестройка их метаболизма.

Активизация фагоцитоза в иммунном организме, по-видимому, связана и с гуморальными факторами. Влияние иммунной сыворотки проявляется как в прямом действии на микроб, так и в действии на фагоциты. Значение сывороточных факторов при псевдотуберкулезе увеличивается в том случае, когда в организм попадают бактерии, имеющие плазмиду вирулентности, которые с трудом захватываются клетками и слабо перевариваются.

Интенсивность обсеменения внутренних органов бактериями псевдотуберкулеза может быть неодинаковой и зависит от штамма и вида животного, но распространение микробов в организме становится необходимым условием для выработки иммунитета. Общим для инфицированных морских свинок и мышей является избирательное оседание бактерий псевдотуберкулеза в лимфатической и гемопоэтической системах.

Изменения некоторых показателей неспецифической резистентности организма у больных псевдотуберкулезом. Имеется ограниченное число работ, посвященных изучению показателей неспецифической резистентности у больных псевдотуберкулезом. В некоторых случаях они носят противоречивый характер.

Система комплемента. Комплемент сыворотки крови является одним из объективных показателей состояния иммунологической реактивности организма. Снижение титра комплемента свидетельствует об ослаблении защитных сил организма и нарастании степени аллергизации, а повышение комплементарной активности — о нарастании защитных функций и о десенсибилизации организма.

Исследованию взаимодействия иерсиний с системой комплемента посвящено незначительное число работ. Показано, что наличие у псевдотуберкулезных бактерий плазмид с мол.м. 45 md обеспечивает бактериям устойчивость к опсонизации в отсутствие специфических антител и резистентность к бактерицидному действию сыворотки [Fertti R. et al., 1987]. Специфические антитела к иерсиниям приводят к активации комплемента по классическому пути и отменяют ингибирующее влияние продуктов генов плазмиды с мол.м. 45 md на опсонизацию бактерий.

При исследовании изменений уровня комплемента в сыворотке крови у больных псевдотуберкулезом В.П.Малый и Б.А.Федоренко получили разные сведения. Так, материалы последнего свидетельствуют о том, что активность комплемента на всех стадиях инфекционного процесса примерно в 2 раза выше, чем у здоровых лиц. По данным В.П.Малого (1978), уровень комплемента при легком течении болезни падает до $65 \pm 2,9$ г/мл (у здоровых — $72,5 \pm 3,1$), при более тяжелом — до $53,8 \pm 3,2$ г/мл. На 2-й неделе болезни происходит дальнейшее снижение концентрации комплемента. Если с 3-й недели заболевания показатели комплемента при легком течении болезни повышаются до $61 \pm 3,4$ г/мл, то при среднетяжелом и тяжелом течении они остаются на прежнем уровне. Нормализация его показателей происходит на 4-й неделе. При рецидивирующем течении псевдотуберкулеза содержание комплемента в сыворотке крови, по данным этого автора, меняется значительно. Вышеизложенные материалы касаются лишь общей гемолитической активности комплемента. Проведенные нами исследования позволили получить более полное представление об изменениях в системе комплемента, поскольку определялась активность составляющих систему комплемента компонентов [Беседнова Н.Н., Кудрина Н.В., 1997].

Анализ изменений в системе комплемента на основе изучения активности C1—C5 и Cо при псевдотуберкулезе показал, что у больных происходит снижение как общей гемолитической активности комплемента, так и его фракций. Степень изменений C1—C5 и Cо соответствует тяжести патологического процесса. Легкая степень заболевания характеризуется кратковременным (1—2 нед) незначительным снижением функциональной активности C1 и C5. При среднетяжелом течении болезни в той или иной мере происходит снижение всех исследованных показателей. Восстановление активности компонентов регистрируется в различные сроки. Быстро нормализуются показатели C2 и Cо. Позже других восстанавливается активность C1 и C5. Наиболее значительное снижение активности C1—C5 и Cо наблюдается при тяжелом течении псевдотуберкулеза. Клиническое выздоровление в последнем случае не приводит к восстановлению комплементарной активности. Рецидивирующее течение заболевания характеризуется снижением активности C1—C5 и Cо в основную волну болезни и во время рецидива.

Снижение активности C1—C5 и C₉ при псевдотуберкулезе является, по-видимому, следствием активации системы комплемента по классическому пути. Определенное значение имеют также незавершенность фагоцитоза и гибель макрофагов — продуцентов белков системы комплемента, нарушение биосинтеза компонентов в пораженных органах. Патологоанатомическими, клиническими и экспериментальными исследованиями установлено, что при псевдотуберкулезе поражаются именно те органы, которые служат основными источниками синтезируемых компонентов комплемента — печени, селезенки, кишечника, лимфатических узлов.

По существующим представлениям, основными инициаторами классического пути активации комплемента становятся иммунные комплексы, которые взаимодействуют с C1 [Cooper N.R., 1985]. Отмечая снижение общей комплементарной активности у больных псевдотуберкулезом, В.П.Малый и В.Б.Туркутюков (1988) высказали предположение, что одной из причин этого явления может быть включение комплемента в состав комплексов антиген — антитело. Несмотря на выраженные продолжительные функциональные сдвиги C1 комплемента, нам не удалось выявить корреляционной связи между уровнем ЦИК и активностью C1. Это обстоятельство, вероятно, объясняется гетерогенностью ЦИК, различающихся по способности фиксировать комплемент. Косвенным подтверждением этого предположения может служить установленная нами неоднородность иммунокомплексного спектра сывороток крови экспериментальных животных и больных псевдотуберкулезом. Участие комплемента в защите от бактерий псевдотуберкулеза может проявляться активацией деятельности фагоцитов. Бактерицидная активность ПМЯЛ и моноцитов в значительной степени зависит от процесса опсонизации, предшествующего захвату и внутриклеточному перевариванию микробов.

Наиболее сильными сывороточными опсонинами являются иммуноглобулины и C3b. В наших исследованиях показано, что опсоническая активность сывороток крови при псевдотуберкулезе обусловлена как термостабильными, так и термолабильными факторами [Беседнова Н.Н., 1989]. В то же время не выявлено корреляции между уровнем опсонической активности сывороток и титрами антител разной физико-химической природы в них. Наблюдаемое нами снижение активности C3 может расцениваться как свидетельство активации этого компонента, следствием чего всегда является образование фрагмента C3b.

Следует также учесть совпадение сроков снижения комплементарной активности в наблюдаемых нами случаях [Беседнова Н.Н., Кудрина Н.В., 1997] с периодом низкой опсонической активности сыворотки крови в более ранних наших исследованиях [Беседнова Н.Н., 1979]. Подтверждением этого могут служить данные D.Fertti и др. (1988) об эффективной опсонизации

Y.pseudotuberculosis через классический путь активации комплемента. Вместе с тем эти авторы обращают внимание на значение специфических антител, которые, помимо участия в активации классического пути комплемента, нейтрализуют ингибирующее влияние плазмидосодержащих штаммов иерсиний на опосредованную комплементом опсонизацию.

Высокая частота кожных проявлений у больных псевдотуберкулезом наряду с выраженными по сравнению с другими компонентами изменениями активности C5 не исключает влияния C5 на проницаемость кровеносных сосудов, учитывая известные анафилатоксические свойства фрагмента C5a и комплекса C567 [Вавилова Л.М., Голосова Т.В., 1990]. Снижение активности C5 нами наблюдалось и в тех случаях, когда другие показатели достоверно не отличались от контрольного уровня. Подобная ситуация отмечалась при легкой форме и в поздние сроки среднетяжелого течения псевдотуберкулеза. По-видимому, причиной этого также может быть нарушение синтеза указанного компонента, тем более что одним из источников образования C5 является кишечный эпителий, который при псевдотуберкулезе подвержен значительным изменениям деструктивно-воспалительного характера. Зависимость между изменениями активности C1—C5 и C₀ и тяжестью патологического процесса при псевдотуберкулезе отражает их причинно-следственные отношения в организме больного. С одной стороны, разная степень висцеральных нарушений может приводить к различиям в изменении активности системы комплемента, с другой — разный исходный уровень комплемента может определять степень тяжести воспалительного процесса.

Иммунные комплексы. Формирование ЦИК представляет собой естественный процесс, сопряженный с развитием гуморального иммунного ответа на любое антигенное воздействие и направленный на сохранение иммунного гомеостаза организма. В сыворотке крови здоровых лиц обнаруживается постоянный уровень ЦИК [Simpson I.J. et al., 1993]. Вместе с тем существуют убедительные доказательства участия ЦИК в разнообразных патологических процессах вплоть до развития болезней иммунных комплексов [Иванова М.М. и др., 1991].

Одной из причин возникновения иммунокомплексной патологии, несомненно, является длительная персистенция ЦИК вследствие нарушения их элиминации из организма с последующим депонированием в тканях. Основная часть образующихся ЦИК удаляется из организма фагоцитирующими клетками. Эффективность этого процесса определяется как свойствами иммунных комплексов, так и функциональной активностью самих фагоцитов.

Существенное влияние на процессы иммунокомплексобразования оказывает система комплемента посредством различных механизмов, в норме направленных на предотвращение цитопатического действия иммунных комплексов.

тогенного действия иммунных комплексов и выведение их из организма. Известно, что классический путь активации компонента предупреждает преципитацию иммунных комплексов путем блокады Fc—Fc-взаимодействий. Если же нерастворимые иммунные комплексы все же образуются, происходит их солюбилизация с преимущественным участием в этом процессе альтернативного пути активации компонента.

Данные литературы свидетельствуют об участии процессов иммунокомплексобразования в развитии иерсиниозов вообще и псевдотуберкулеза в частности. На модели экспериментальной псевдотуберкулезной инфекции установлено [Ценева Г.Я. и др., 1986] появление иммунных комплексов в крови и паренхиматозных органах зараженных животных со 2—3-х суток. Специфические антигены в составе иммунных комплексов в больших концентрациях определяются в паренхиматозных органах. Максимальное содержание специфических иммунных комплексов в тканях соответствует пику инфекционного процесса (6-е сутки), в более поздние сроки (с 9-х суток) их уровень повышается в крови. Дальнейшее развитие заболевания сопровождается элиминацией как циркулирующих, так и фиксированных в тканях специфических иммунных комплексов с нормализацией показателей к 21-м суткам [Ценева Г.Я. и др., 1986]. У большинства больных иерсиниозом и псевдотуберкулезом установлено образование ЦИК, однако только в 32—42 % случаев они включают специфические антигены возбудителя. Специфические ЦИК отмечались преимущественно при легком течении в остром периоде болезни [Ющук Н.Д., Вяльба Е.В., 1989] и, как правило, выявлялись на фоне высокой концентрации антител против возбудителя инфекции.

Литературные данные, отражающие особенности динамики уровня ЦИК при различных клинических вариантах псевдотуберкулеза, довольно противоречивы. По мнению Ю.И.Ляшенко и соавт. (1985), смешанная, артралгическая и абдоминальная формы псевдотуберкулеза в отличие от катаральной, скарлатиноподобной и желтушной форм, при которых количественное содержание ЦИК на протяжении всего заболевания почти не отличается от нормальных значений, сопровождаются умеренным повышением их уровня в начальном периоде и в разгар болезни. Другие данные свидетельствуют о значительном повышении содержания ЦИК при псевдотуберкулезе, особенно у больных с артралгической формой и рецидивирующим течением заболевания [Карбышева Н.В., 1988]. Высокий уровень ЦИК в крови больных людей и экспериментальных животных и его корреляция с выраженностью канальцевых нарушений свидетельствуют о иммунокомплексном поражении почек [Карбышева Н.В., 1988].

В проводимых нами исследованиях концентрация ЦИК в процессе заболевания повышалась у 88 % больных. Повышение

уровня ЦИК в крови происходило с 1-й недели заболевания. Псевдотуберкулез легкой и средней степени тяжести характеризовался двукратным нарастанием концентрации ЦИК. По периодам болезни различий в уровне ЦИК не было. Наиболее высокие показатели установлены на 3-й неделе при тяжелом течении процесса. Повышение образования ЦИК отмечалось на протяжении 3 нед с момента первых клинических проявлений. Параллельно повышению концентрации ЦИК происходило нарастание титров специфических антител. Однако выявить достоверных корреляционных связей между этими показателями нам не удалось. Одной из причин повышения концентрации ЦИК в течение заболевания может быть включение специфических антител в состав ЦИК. Относительно высокие значения уровня ЦИК при наименьших титрах специфических антител на 1-й неделе болезни могут расцениваться как свидетельство образования ЦИК в ранние периоды инфекционного процесса за счет неспецифических иммуноглобулинов, как это отмечается при других инфекциях [Podwinska J., 1991]. Перед выпиской из стационара нормализация уровня ЦИК наблюдалась только у 6,3 % больных, стабильный уровень — у 12,5 %, снижение уровня — у 43,7 %, а повышение показателей — у 37,5 % больных. Таким образом, у большинства наблюдаемых нами больных псевдотуберкулезом к моменту выписки из стационара нормализации показателей ЦИК не отмечалось, что свидетельствует о затяжном характере патологического процесса и необходимости диспансерного наблюдения за реконвалесцентами.

Проведенными нами исследованиями установлено, что иммунокомплексный спектр сывороток крови больных псевдотуберкулезом неоднороден. В кровотоке присутствуют ЦИК мелкого, среднего и крупного размера. При среднетяжелом, тяжелом и рецидивирующем течении болезни преобладают низкомолекулярные иммунные комплексы, размер ЦИК при заболевании легкой степени тяжести не отличается от таковых контрольной группы. Для больных с рецидивирующим течением псевдотуберкулеза характерно повышенное содержание ЦИК в основном периоде и во время рецидивов независимо от сроков их развития. Различий в уровне ЦИК при различных клинических формах псевдотуберкулеза нами не отмечено. Считаем, что это, по-видимому, связано с единым принципом формирования комплекса антиген — антитело, который определяется однотипным влиянием возбудителя на иммунную систему инфицированного организма в результате первичной бактериемии. Это согласуется и с мнением Л.М.Исачковой (1990), которая считает, что псевдотуберкулез любой клинической формы протекает как генерализованная инфекция. С этой позиции вполне объясним тот факт, что при всех клинических формах псевдотуберкулеза, за исключением абдоминальной, нами отмечалось преобладание ЦИК мелкого размера. В целом же снижение активности системы комплемента и

функциональная недостаточность фагоцитирующих клеток, характерная для псевдотуберкулеза, замедляют процесс элиминации ЦИК и способствуют временному увеличению их концентрации в кровотоке. Одновременное уменьшение размеров ЦИК может обеспечивать их депонирование в тканях, усугубляя тем самым развившийся под действием возбудителя и его токсинов патологический процесс.

Как следует из представленных материалов, состояние неспецифической резистентности у больных псевдотуберкулезом изучено еще недостаточно. В обзоре немногочисленных работ по этому вопросу много противоречивых данных, что объясняется разными методами исследования, различными контингентами обследуемых лиц и, возможно, разными сезонами, в которые обследовались больные. Поэтому у этого контингента больных необходимо глубокое изучение гуморальных и клеточных факторов неспецифической резистентности. Такие исследования позволят корректировать иммунный ответ во время болезни при помощи различных иммуномодуляторов.

Экспериментальное обоснование клинического применения иммунокорректоров природного происхождения при псевдотуберкулезе. Как уже указывалось, дисбаланс, развивающийся на уровне фагоцитирующих клеток с угнетением широкого спектра функций ПМЯЛ и клеток СМФ, играет решающую роль в исходе псевдотуберкулезной инфекции и диктует необходимость его устранения. В связи с этим в течение ряда лет нами проводилось систематическое изучение иммуномодулирующей активности биополимеров природного происхождения, полученных в лабораториях Тихоокеанского института биоорганической химии ДВО РАН, Тихоокеанского института рыбного хозяйства и океанографии и Научно-исследовательского рыбохозяйственного центра.

При изучении фагоцитоза *Y.pseudotuberculosis* в лейкоцитах крови морских свинок, получивших иммуномодуляторы (гликопротеины, пептиды, полисахариды) в модельной системе *in vitro*, фагоцитарная активность ПМЯЛ во все исследуемые сроки оставалась по сравнению с контролем на значительно более высоком уровне: резко увеличивалась способность клеток поглощать и переваривать микроорганизмы, обеспечивая заверченный фагоцитоз. Как показали наши исследования [Запорожец Т.С. и др., 1997], при заражении мышей вирулентным штаммом *Y.pseudotuberculosis* ПМЯЛ в месте воспаления захватывали бактерии только в первые 3—4 ч инфекции, после чего фагоцитарная активность клеток снижалась вследствие развития у бактерий резистентности к поглощению этими клеточными элементами. Под действием изучаемых биополимеров, введенных парентерально, увеличивалось содержание ПМЯЛ, а также пула мононуклеарных фагоцитов в брюшной полости мышей, зараженных *Y.pseudotuberculosis*. При этом значительно возрастала поглотительная

и переваривающая активность ПМЯЛ, в результате чего экссудат брюшной полости животных, получивших биогликианы и пептиды, значительно быстрее очищался от возбудителя.

Изучение влияния биополимеров на состояние бактерицидных систем нейтрофилов показало, что гликопротеины (митилан) и пептиды (ганглиин) стимулируют метаболическую активность ПМЯЛ, усиливая способность к восстановлению нитросинего тетраозоля в диформаза. Максимальный уровень индекса стимуляции окислительно-восстановительных реакций в ПМЯЛ мышей, получивших митилан, составлял 2,8, ганглиин — 3,3 (в контроле — 0,2). При изучении эффекторных функций макрофагов в системе *in vivo* установлено, что парентеральное введение гликопротеинов животным приводит к значительному усилению поглощения и выведения перитонеальными макрофагами меченных ^{14}C *Y.pseudotuberculosis*. Так, из общего количества меченных ^{14}C бактерий, введенных в брюшную полость мышей, перитонеальными макрофагами интактных животных поглощалось 24,2 % бактерий, а макрофагами мышей, получивших митилан, — 75,4 %. Индекс скорости выведения меченных макрофагами интактных мышей микроорганизмов составил 2,7, а меченных макрофагами стимулированных животных — 5,2, что свидетельствует об усилении катаболизма бактерий псевдотуберкулеза в макрофагах под действием иммуномодулятора. Макрофаги животных, получивших препараты из гидробионтов, подвергались и морфологическим изменениям. Методом сканирующей электронной микроскопии выявлены изменения поверхностной мембраны макрофагов, свидетельствующие об активации клеток (значительное их укрупнение, усиление распластанности по стеклу, появление большого количества крупных клапанообразных и гребнеподобных выростов). При просвечивающей электронной микроскопии обнаружена значительная ультраструктурная перестройка макрофагов — увеличение размера клеток, образование большого числа псевдоподий, резкая вакуолизация цитоплазмы, существенное увеличение количества лизосом, наличие митохондрий с уплотненным матриксом и плотно упакованными кристами.

Таким образом, исследования показали, что изученные нами биополимеры, полученные из морских гидробионтов и представителей дальневосточной флоры, способствуют повышению функциональной активности фагоцитирующих клеток при псевдотуберкулезе, обеспечивая усиление эффекторных функций ПМЯЛ и клеток СМФ, — поглощение, обезвреживание и переваривание, действуют на В- и Т-лимфоциты. При этом включение в процесс тех или иных систем и звеньев иммунитета и неспецифической резистентности, а также степень их активации зависят от используемого препарата, доз, сроков и способов его введения в организм. Фармакологическая регуляция фагоцитоза и других показателей защиты организма при помощи иммуномо-

дуляторов открывает перспективу применения их в комплексной терапии инфекционных болезней, сопровождающихся, подобно псевдотуберкулезу, дефектами фагоцитарной системы.

Подводя итоги этого важного раздела учения о псевдотуберкулезной инфекции, можно констатировать, что достижения теоретической иммунологии, разработка новых препаратов, а также новых методов диагностики этой болезни создали предпосылки для успешного изучения некоторых вопросов противопсевдотуберкулезного иммунитета. Мы вправе ожидать в ближайшие годы дальнейшего прогресса в изучении теоретических проблем иммунологии псевдотуберкулеза и как следствие — усовершенствования иммунодиагностики и иммунотерапии псевдотуберкулеза.

Глава 9

Лабораторная диагностика псевдотуберкулеза

Лабораторная диагностика псевдотуберкулеза осуществляется при помощи бактериологического и серологического методов исследования и является одним из важных, а в некоторых случаях и решающих моментов в распознавании этой болезни. Эти методы исследования не исключают, а взаимно дополняют друг друга. Необходимо использовать их одновременно, так как каждый из них имеет свои недостатки и преимущества. Специфическая лабораторная диагностика псевдотуберкулеза особенно актуальна при легких, стертых формах болезни, протекающих к тому же в виде отдельных спорадических случаев, что отмечается в последнее десятилетие во всех регионах России.

Бактериологическая диагностика псевдотуберкулеза. До 60-х годов XX столетия бактериологический метод диагностики известных тогда форм псевдотуберкулеза был малоэффективен и позволял подтвердить клинический диагноз лишь в 10—12 % случаев [Сомов Г.П. и др., 1990]. Использование комплекса методов исследований — серологических, бактериологического, патологоанатомического, аллергологического — позволило значительно увеличить этот показатель. Однако раскрытие истинной природы заболевания даже при таком широком комплексном подходе было затруднено. Объясняется это следующим: в исследуемом материале (фекалии), взятом от больного псевдотуберкулезом, находится обычно весьма незначительное количество иерсиний и в то же время огромное число микроорганизмов, относящихся к нормальной микрофлоре кишечника человека, что очень мешает выделению чистой культуры псевдотуберкулезного микроба. Эти обстоятельства, а также отсутствие в прежние время дифференциально-диагностических питательных сред для выделения возбудителя псевдотуберкулеза являлись причиной малоэффективных результатов бактериологического исследования.

В 1963 г. J.S.Paterson и R.A.Cook для выделения псевдотуберкулезного микроба из фекалий грызунов стали применять метод холодного обогащения — фосфатно-буферный раствор с инкубацией посевов не при температуре 37 °С, а при 4 °С. Приведенные в главе 2 сведения о биологических свойствах псевдотубер-

Т а б л и ц а 21. Характер колоний нерсиний

Микроорга- низмы	Агар Эндо (22 °С)		Слабощелочной агар (22 °С)	
	1-е сутки	2-е сутки	1-е сутки	2-е сутки
<i>Y.pseudotuberculosis</i>	Мелкие колонии — росинки, круглые, выпуклые, блестящие, неокрашенные	Колонии диаметром 0,1—0,2 мм, круглые, выпуклые, блестящие, с ровными краями, бесцветные	Колонии диаметром 0,1—0,2 мм, круглые, сферически выпуклые, с ровными краями, полупрозрачные, блестящие, мягкой консистенции, с беловато-желтым оттенком	Колонии диаметром 0,2—0,5 мм, круглые, сферически выпуклые, с ровными или волнистыми краями, с исчерченным центром, полупрозрачные
<i>Y.enterocolitica</i>	То же	Колонии подобны, но имеют розоватый оттенок	Колонии диаметром 0,1—0,2 мм, круглые, умеренно выпуклые, с ровным краем, прозрачные, блестящие, с голубоватым оттенком, мягкой консистенции	Колонии диаметром 0,3—0,5 мм и более, выпуклые, с ровными краями, прозрачные; имеется тенденция к сливному росту

кулезного микроба свидетельствуют о целесообразности такого подхода, так как в его основе лежит способность иерсиний хорошо размножаться на «голодных» средах при низкой температуре, в то время как другие микроорганизмы в этих условиях не способны расти или растут очень слабо.

Создание Г.Д.Серовым (1969) специальной дифференциально-диагностической среды № 67 стало важным этапом в разработке системы бактериологической диагностики псевдотуберкулеза. В состав этой среды входят индикатор конго красный, глюкоза, мочевины, молибденовокислый аммоний, генциановый фиолетовый, сухая желчь, гидрокарбонат натрия и питательный

на различных плотных питательных средах

Слабощелочной агар (37 °С)		Среда Серова через 42—44 ч (28—37 °С)
1-е сутки	2-е сутки	
Колонии диаметром 0,2—0,5 мм, выпуклые, исчерченные или бугристые. У части колоний окружающая центр зона плотная, с волнистым краем или исчерченная. Полупрозрачные, с желтовато-коричневым оттенком	Колонии диаметром 0,5—1 мм, полиморфные по величине, форме, выпуклые, бугристые; часть колоний окружена зоной желтовато-коричневого цвета	Возможен рост двух форм колоний: 1) диаметром до 2 мм, восьмигранные со сходящимися к центру гранями, края ровные, структура исчерченная, форма колоний может быть и круглой, с выпуклым сосцевидным центром. Периферическая зона прозрачная, нежная; 2) диаметром до 5 мм. Форма колоний чаще неправильная (амебовидная), с более плотной поверхностью и несколько выпуклым темно-красным центром. Края фестончатые. Колонии обоих типов имеют суховатую, матовую, с перламутровым блеском поверхность. Во время снятия петлей перемещаются по поверхности среды, центр легко крошится
Колонии диаметром 0,3—0,5 мм, круглые, выпуклые, с небольшой исчерченностью, полупрозрачные, неокрашенные	Колонии диаметром более 0,5 мм, полупрозрачные, желтовато-золотистого оттенка, исчерченные, с фестончатым краем; часто бывает сливной рост	Возможен рост двух форм колоний: 1) на 2-й день инкубирования имеют выпуклую форму неправильного многоугольника с сосочками в центре. Диаметр колоний от 0,5 до 2,5 мм. Центр колоний темно-красный, края светлые, опалесцирующие; 2) через 18—20 ч после посева имеют почти правильную круглую форму, выпуклые, с более темным центром, блестящие, влажные, легко снимаются петлей, диаметром 0,5—1 мм. К концу 2-х суток диаметр колоний увеличивается до 1,5—2 мм

агар. Среди этих ингредиентов автор выделяет три группы: индикаторную (конго красный, глюкоза и мочевины), ингибиторную (генциановый фиолетовый и желчь) и группу питательных веществ и стимуляторов роста (питательный агар, глюкоза и молибденово-кислый аммоний). Вещества индикаторной группы придают колониям псевдотуберкулезного микроба очень характерный вид, ингибиторные — тормозят рост сопутствующей микрофлоры, питательные вещества и стимуляторы роста способствуют более быстрому формированию колоний иерсиний. Характер роста возбудителя псевдотуберкулеза на этой среде представлен в табл. 21.

Большим преимуществом среды № 67 перед другими плотными питательными средами является то, что колонии псевдотуберкулезного микроба, вырастающие на ней, можно легко отличить от колоний микроорганизмов других видов, имеющих на этой среде иной вид.

Больные псевдотуберкулезом выделяют бактерии с испражнениями, реже — с мочой, еще реже — со слюной из зева. В испражнениях возбудитель псевдотуберкулеза обнаруживается на протяжении всей болезни и в период рецидивов. В отдельных случаях он может выделяться до 1,5 мес.

Диагноз псевдотуберкулеза подтверждается выделением возбудителя у 26—70 % больных при групповых и у 10—15 % — при спорадических заболеваниях [Сомов Г.П., 1979; Бургасова О.А. и др., 1996; Егоров И.Я. и др., 1996].

Основным материалом для бактериологического исследования служат фекалии и в меньшей степени смывы из зева, моча и аппендикулярные отростки, удаляемые при хирургическом вмешательстве. По эпидемиологическим показаниям бактериологическому исследованию подлежат фекалии домашних животных, органы и фекалии грызунов и рыб, смывы с овощей, фруктов, других продуктов и с поверхностей оборудования и инвентаря пищеблоков, а также вода. Сбор материала от больных производится в следующие сроки: смывы из зева — в 1-й день болезни; исследования мочи — в течение 1-й недели, фекалий — на протяжении всего периода болезни, в начале реконвалесценции, а также во время рецидивов. Высеваемость иерсиний наиболее высока на 1-й неделе.

Смывы из зева берут утром до приема пищи стерильным тампоном, смоченным изотоническим раствором хлорида натрия. Мочу в количестве 20—30 мл собирают в стерильную посуду. Фекалии собирают стерильной деревянной или картонной лопаткой в количестве 2—3 г также в стерильную посуду. Первый сбор фекалий необходимо проводить до начала лечения антибиотиками. Смывы с овощей, корнеплодов и других продуктов берут тампоном в пробирку с 7—10 мл фосфатно-буферного раствора. Смывы следует брать с поверхности влажных или портящихся клубней картофеля, свеклы, моркови, с корней и мокнущих головок репчатого лука, загнивающих листьев кочанной капусты. Одним тампоном следует смачивать 2—5 экземпляров овощей и корнеплодов, ополаскивая его после обработки каждого экземпляра в пробирке со средой. При исследовании квашеных овощей тампон смачивают в рассоле в разных местах бочки или делают смывы с ее стенок ближе к уровню рассола. При взятии смывов с оборудования и инвентаря протирают тампоном 100 см² площади. Буферный раствор при взятии смывов является одновременно консервантом и средой накопления для последующих бактериологического и серологического (реакция торможения непрямой гемагглютинации — РТНГА) исследований.

Кроме рекомендованных сред, псевдотуберкулезный микроб можно выделять на обычном мясопептонном агаре (МПА) с генциановым фиолетовым и кровью, средах Эндо, Левина, Морисса, модифицированной среде Морисса с кристаллическим фиолетовым и микостатином, средах Лейфсона, Мак-Конки, Книшли и др. В наших исследованиях использовались только среды Эндо и Левина, поэтому мы не можем судить об эффективности других сред. Вероятно, некоторые из них представляют интерес для бактериологической диагностики псевдотуберкулеза, но высокоэффективные среды, сконструированные на Дальнем Востоке, не вызвали у нас необходимости в проведении подобных сравнительных исследований, тем более что по данным литературы было ясно, что все другие среды не имели каких-то особых преимуществ в выделении чистых культур иерсиний псевдотуберкулеза.

Отсев подозрительных колоний с твердой питательной среды проводят одновременно на скошенный МПА и на скошенный столбик одной из дифференциальных сред, содержащих мочевины, — на среду Олькеницкого, универсальный скошенный столбик Серова, среду Лурье, модифицированную Любаревым. Посев на скошенный столбик производят по его поверхности и уколом в столбик. Культуру на скошенном столбике с мочевиной инкубируют при 37 °С, на скошенном МПА — при комнатной температуре. На средах с мочевиной возбудитель псевдотуберкулеза растет в виде матового сухого налета на скошенной поверхности и дает рост в направлении укола по всей высоте столбика. При этом в результате разложения мочевины и образования щелочи среды Олькеницкого и универсальный скошенный столбик через 1 сут приобретают малиновый цвет, а среда Любарева — красно-оранжевый.

Дальнейшую идентификацию выделенного штамма проводят со скошенного агара. Ферментативная активность исследуется обычным способом на средах Гисса с набором углеводов и спиртов. Определяются ферментация глюкозы, лактозы, мальтозы, маннита, сахарозы, сорбита, арабинозы, рамнозы, рафинозы, мелибиозы, выявляется наличие орнитиндекарбоксилазы, фенилаланиндезаминазы, образование индола, сероводорода, ацетилметилкарбинола (реакция Фогеса — Проскауэра), рост на цитратной среде Симонса, подвижность.

Определение серологической принадлежности выделенных культур вначале проводят ориентировочно путем РА на стекле с типоспецифическими сыворотками к серовариантам 1—8 псевдотуберкулезного микроба в разведении 1 : 25. Для окончательного решения вопроса о серологической принадлежности штамма ставят развернутую РА в пробирках с разведением сыворотки до ее титра.

Бактериологическое исследование материала обычным способом предполагает длительное (до 28 дней) инкубирование его в

среде накопления при 4—6 °С с периодическими высевами на твердую питательную среду. Описанная методика имеет существенный недостаток — медленное накопление бактерий псевдотуберкулеза в условиях выращивания при пониженной температуре и как следствие — длительность бактериологического исследования. Поэтому позже был предложен ускоренный метод бактериологической диагностики псевдотуберкулеза, который основан на использовании более высокой температуры (+29 °С) инкубирования посевного материала в среде накопления, что ускоряет размножение возбудителя [Шубин Ф.Н., 1983; Кузнецов В.Г., 1986, и др.]. Отрицательные последствия размножения посторонней микрофлоры снимаются обработкой материала 0,5 % раствором едкого кали перед высевом его на дифференциальную среду. Следует отметить, что в качестве среды накопления предпочтительно пользоваться фосфатно-буферным раствором. Неприхотливость псевдотуберкулезного микроба к питательным средам создает ему некоторые преимущества роста по сравнению с другими видами бактерий. Применение этого метода не исключает необходимости исследования материала прямым посевом. При ускоренном методе материал засевают одновременно в 2 пробирки со средой накопления: одна из них инкубируется при температуре 29 °С, а вторая — при 4—6 °С; из первой пробирки через 48 ч инкубации делают высев на дифференциальные среды с применением щелочной обработки посевного материала. Данная обработка основана на относительной резистентности иерсиний псевдотуберкулеза к 0,5 % раствору едкого кали по сравнению с другими энтеробактериями.

Для проведения посева при использовании «щелочного» метода предварительно готовят 40 % раствор едкого кали в стерильном флаконе на стерильной дистиллированной воде, раствор можно хранить при температуре 4 °С длительное время (до появления осадка). Перед посевом из 40 % раствора едкого кали готовят его 0,5 % раствор на стерильном 0,5 % растворе хлорида натрия. Для этого в отдельную стерильную пробирку вносят 7,9 мл 0,5 % раствора хлорида натрия и добавляют 0,1 мл 40 % раствора едкого кали. Приготовленный таким образом раствор щелочи разливают по 0,2 мл в лунки полистироловой пластины. После этого в лунку вносят большую (диаметром 4 мм) петлю исследуемого материала со среды обогащения (0,04 мл). Смесь тщательно перемешивают, выдерживают в течение 1 мин и этой же петлей делают посев на чашку с дифференциальной питательной средой. Дальнейшее исследование посевов ведут по обычной методике. При посеве материала, обработанного щелочью, *Y.pseudotuberculosis* растут, как правило, в виде чистой или почти чистой культуры. Если при этом возбудитель изолировать не удалось, исследование продолжают из пробирки, находящейся в холодильнике, и далее по общепринятой схеме. Отработанные пластины дезинфицируют, замачивая их в 1,5 % растворе хлор-

аминна на 2—3 ч, после чего тщательно моют и высушивают. Перед очередным использованием пластины заливают до краев 96 % этиловым спиртом, выдерживают 1,5—2 ч, спирт сливают, пластины высушивают и используют в работе.

Серологическая диагностика псевдотуберкулеза. Для серологической диагностики псевдотуберкулеза в разное время использовали различные методы. Некоторые из них сейчас представляют только исторический интерес (реакция преципитации, реакция связывания комплемента — РСК¹, реакция бактериального лизиса). Реакция преципитации совершенно не выявляет антител в сыворотке больных людей. Преципитирующие сыворотки, необходимые для изучения антигенной структуры псевдотуберкулезного микроба или различных его антигенных комплексов, можно получить только при интенсивной иммунизации животных, причем наилучшие результаты наблюдались нами при иммунизации баранов.

В настоящее время в арсенале ученых есть хорошие методы и препараты для серологической диагностики псевдотуберкулеза (иммуноферментный, радиоиммунный и иммунофлюоресцентный методы, реакция коагуляции, реакция торможения не прямой гемагглютинации и др.), однако тяжелое финансовое положение медицинской науки не позволяет довести эффективные диагностические препараты до стадии внедрения в практику. Фактически сейчас для серологической диагностики псевдотуберкулеза наши практические лаборатории используют реакцию не прямой гемагглютинации (РНГА) с эритроцитарным коммерческим диагностикумом производства НИИВС (Санкт-Петербург) и реакцию агглютинации (чаще всего с живыми культурами возбудителя псевдотуберкулеза).

Реакция агглютинации (РА). В качестве антигена в этой реакции используют типовые штаммы бактерий псевдотуберкулеза или приготовленные из них формализированные препараты [Тимченко Н.Ф., 1972; Ценева Г.Я., 1984, 1988; Бургасова О.А. и др., 1996, и др.]. Применение РА в практике, к сожалению, ограничено из-за отсутствия коммерческих диагностикумов и необходимости постоянного контроля морфологических и культуральных свойств иерсиний перед исследованием сывороток крови больных для исключения диссоциированных культур.

Агглютинины в крови больных псевдотуберкулезом появляются в конце 1-й — начале 2-й недели; титры их колеблются в пределах от 1 : 100 до 1 : 12 800. Максимальные титры антител определяются на 3-й неделе болезни. По данным Т.А.Шараповой и А.М.Королюка (1969), агглютинины сохраняются в сыворотках крови реконвалесцентов до 1,5—2 мес в титрах от 1 : 50 до 1 : 400.

¹ В одной из работ О.А.Бургасовой и соавт. (1996) предлагается использовать РСК как полезный тест в комплексе диагностических исследований при псевдотуберкулезе, особенно на 3—4-й неделе болезни.

По нашим данным, через год у 70 % лиц, переболевших псевдотуберкулезом, агглютинины выявлялись в титрах от 1 : 10 до 1 : 320. Большинство авторов считают диагностическими титры агглютининов в пределах 1 : 160—1 : 320. В крови 3—5 % здоровых людей, не болевших псевдотуберкулезом, агглютинины выявлялись в титрах 1 : 40—1 : 80, что объясняется, с одной стороны, естественной иммунизацией бактериями псевдотуберкулеза вследствие их чрезвычайно широкого распространения во внешней среде, с другой — наличием общих антигенов у псевдотуберкулезного микроба с некоторыми представителями семейства Enterobacteriaceae (сальмонеллами) и *Y.pestis*.

В РА в качестве антигена, как уже отмечалось, можно использовать живые культуры псевдотуберкулезного микроба. Поскольку эта реакция является типоспецифической, необходимо применять все серологические варианты псевдотуберкулезного микроба. Чрезвычайно большая склонность возбудителя псевдотуберкулеза к диссоциации, при которой изменяются его антигенные свойства, не всегда позволяет использовать живые культуры в практических лабораториях. Для усовершенствования серологической диагностики псевдотуберкулеза Н.Ф.Тимченко (1972) предложила формализированный корпускулярный псевдотуберкулезный диагностикум.

На большом материале установлено, что проведение РА подтверждает диагноз псевдотуберкулеза в 75—95 % случаев. Отрицательные результаты у отдельных больных с типичной клинической картиной псевдотуберкулеза объясняются, с одной стороны, тем, что очень сходная картина может быть при инфекции, вызванной родственным микроорганизмом — *Y.enterocolitica*, с другой стороны, это, по-видимому, зависит от индивидуальных особенностей организма больного. Нам приходилось неоднократно наблюдать типичные случаи псевдотуберкулеза, когда диагноз подтверждался путем бактериологического высева культуры, а РА оставалась отрицательной.

Необходимо отметить, что агглютинат при положительной РА бывает мелкозернистым, поэтому реакцию лучше читать с помощью лупы в проходящем или частично отраженном свете. РА при псевдотуберкулезе ставят так же, как и реакцию Видала при брюшном тифе. Парные порции сыворотки крови от больного лучше всего брать в конце 1-й и в середине 2-й недели болезни.

О.А.Бургасова и соавт. (1996) отмечают преимущественное диагностическое значение РА при исследовании сыворотки крови больных с различной степенью тяжести течения псевдотуберкулеза.

Реакция непрямой гемагглютинации. РНГА была впервые применена при псевдотуберкулезе А.М.Королюком (1969) и оказалась высокоспецифичной. При проведении контрольных исследований с использованием сывороток против различных микроорганизмов (брюшнотифозной, сальмонеллезной, дизентерий-

ной, бруцеллезной, туляреминой, чумной) положительные результаты были получены только при использовании противочумной сыворотки вследствие известной антигенной общности обоих микроорганизмов. За диагностический титр РНГА автор предложил принять разведение 1 : 100.

При псевдотуберкулезе серологические сдвиги установлены с помощью РНГА у 81,7 %, а с помощью РА — у 87,4 % больных. На основании исследований А.М.Королюк сделал вывод, что эффективность обеих реакций почти одинакова. Однако при их оценке выявляются и некоторые существенные различия, заключающиеся в том, что с помощью РА четырехкратные нарастания титров антител выявляются у 66, а при постановке РНГА — только у 47,1 % больных. Индекс прироста антител к 3-й неделе болезни при постановке РНГА был равен 5,1, при РА — 7,4. РНГА имеет преимущество перед РА в чувствительности: первая позволяет в более ранние сроки выявлять антитела и уступает второй в определении динамики серологических сдвигов, что дает основание считать РНГА менее ценной для диагностики болезни. В дальнейшем были сделаны небезуспешные попытки повысить чувствительность и специфичность РНГА путем применения для сенсибилизации эритроцитов различных антигенных комплексов, полученных химическим и механическим способом из псевдотуберкулезного микроба другими учеными. В частности, М.Ф.Дзадзиевой (1980) были испытаны экстрацеллюлярный антиген, липополисахарид, капсульный антиген, мочевиновый экстракт соматического антигена, водонерастворимый бактериальный остаток, антиген типа Буавена и комплекс, полученный при нагревании концентрированной взвеси бактерий при 100 °С в течение 2 ч.

Наиболее чувствительным и специфичным оказался протеинолипополисахарид (ПЛПС), на основе которого был получен эффективный препарат для диагностики псевдотуберкулеза. Несколько ранее был испытан диагностикум на основе ЛПС-антигена, полученного методом Вестфаля [Беседнова Н.Н. и др., 1978]. К сожалению, несмотря на прекрасные диагностические возможности, оба препарата по разным объективным причинам не были внедрены в практику.

В настоящее время выпускается коммерческий препарат — сухой антигенный эритроцитарный диагностикум (Санкт-Петербург, НИИВС), выявляющий в основном антитела к сероварианту 1 — *Y.pseudotuberculosis*.

В последнее десятилетие вновь возрос интерес к совершенствованию ингредиентов для РНГА. Н.Ф.Тимченко и соавт. (1985), Е.П.Недашковская и соавт. (1990) и А.Л.Беседнов (1993) в качестве сенситина для эритроцитов предложили термостабильный токсин (ТСТ) псевдотуберкулезного микроба. Показано, что ТСТ содержится в большинстве штаммов псевдотуберкулезного микроба [Тимченко Н.Ф. и др., 1989] и является видоспецифи-

ческим белком. Положительным качеством ТСТ служит то, что в процессе сенсибилизации эритроцитов этим антигеном не требуется дополнительных манипуляций с ним (обработка щелочью или другими веществами) или с эритроцитами (таннизация, обработка глутаровым альдегидом и др.). Полученный на основе ТСТ диагностикум обладает высокой специфичностью [Беседнов А.Л., 1993]. Этим же автором впервые получена видоспецифическая иммунная сыворотка к 0,1 М фракции ТСТ, использование которой в работе позволяет экономить сыворотку к высокоочищенному ТСТ, процесс получения которого весьма длителен и трудоемок. Применение в научных исследованиях и практической работе сывороток к 0,1 М фракции ТСТ и высокоочищенному ТСТ, а также диагностикума на его основе дает возможность охватить весь спектр иммунологических реакций — от самых сложных (РИА, ИФА и др.) до простых и широко используемых в практических лабораториях (РА, РНГА, РТНГА). К сожалению, и эта тест-система из-за недостаточного финансирования до настоящего времени в практику не внедрена.

Реакция торможения непрямой гемагглютинации. Эта реакция является достаточно эффективной для определения в различных биологических объектах антигенов бактериальной природы. В ее основе лежит выявление антигена при помощи индикаторной системы, состоящей из сенсибилизированных эритроцитов и гомологичной по отношению к примененному для сенсибилизации эритроцитов антигену и сыворотки. При специфическом соответствии искомого антигена и примененной сыворотки происходит нейтрализация данных ингредиентов; прибавленные к ним сенсибилизированные тем же антигеном эритроциты не агглютинируются. Эта реакция чувствительна и универсальна. Поскольку бактериологический метод позволяет получить положительный результат только на 5—30-й день от начала исследования, представлялось перспективным изучить возможность применения РТНГА для диагностики болезни. Для этого А.М.Королук (1972) провел сравнительное исследование крови, фекалий и мочи больных псевдотуберкулезом при помощи бактериологического метода и РТНГА. При исследовании крови 44 больных псевдотуберкулезом оба метода дали отрицательные результаты. При исследовании испражнений 85 больных при помощи бактериологического метода было выделено 35 культур (51,1 %), при использовании РТНГА специфический антиген был выявлен у 36 больных (41,2 %). Совпадение положительных результатов при исследовании обоими методами наблюдалось у 36 % больных. В моче антиген псевдотуберкулезного микроба был обнаружен у 31 % больных, тогда как бактериологический метод дал отрицательные результаты. По-видимому, это объясняется тем, что в моче больных чаще находится растворенный антиген псевдотуберкулезного микроба, в то время как сам возбудитель присутствует в ней редко.

Учитывая эпидемиологические данные о том, что источником заражения людей при вспышках псевдотуберкулеза являются пищевые продукты, зараженные псевдотуберкулезным микробом, было важно разработать метод, который позволял бы быстро определять их зараженность и изымать такие продукты из употребления. Еще большее значение имеет применение этого метода для профилактики вспышек псевдотуберкулеза. Поскольку было неизвестно, можно ли определять при помощи РТНГА наличие псевдотуберкулезного микроба в овощах, корнеплодах и молочных продуктах и не помешают ли течению реакции их химический состав и физико-химические свойства, В.В.Колесникова и Г.П.Сомов (1978) провели экспериментальные исследования в этом направлении. Было показано, что с помощью РТНГА можно определять антиген псевдотуберкулезного микроба в искусственно зараженных им пищевых продуктах, что еще раз подтвердило универсальность этого метода, позволяющего находить бактериальные антигены в самых разнообразных биологических объектах.

Сравнительное исследование обсемененных бактериями псевдотуберкулеза пищевых продуктов, проведенное при помощи бактериологического метода и РТНГА, показало значительный процент совпадения положительных результатов. РТНГА давала отрицательный результат в тех случаях, когда в исследуемом материале было небольшое количество микробов (менее 30 000—40 000 микробных клеток в 1 мл). Большим преимуществом РТНГА перед бактериологическим методом является ее способность быстро выявлять в течение длительного периода бактериальный антиген, т.е. этот метод имеет значение и для ретроспективной диагностики, что может оказаться полезным при расследовании эпидемических вспышек, когда этиологическая природа заболеваний своевременно не была установлена.

Г.Я.Ценева и соавт. (1988) для подтверждения диагноза у больных с подозрением на псевдотуберкулез применили РНГА и РТНГА с иммуноглобулиновым диагностикумом к возбудителю псевдотуберкулеза сероварианта 1. Применение этого препарата в ходе эпидемиологической расшифровки вспышек обеспечивало раннюю (в первые 3 дня) постановку диагноза более чем у 50 % заболевших. Бактериологический анализ позволял подтвердить диагноз псевдотуберкулеза в этот период болезни лишь в 6,7 % случаев. С помощью РНГА с иммуноглобулиновым диагностикумом антиген возбудителя псевдотуберкулеза был определен в сыворотке крови в первые дни болезни у 15 из 318 больных. Этот факт имеет принципиальное значение, так как выделение возбудителя псевдотуберкулеза из крови с помощью бактериологического метода — достаточно редкое явление.

Рост заболеваемости детей псевдотуберкулезом послужил основанием для разработки модификаций серологических методов лабораторной диагностики с использованием микрообъемов ма-

териала. В.Н.Багрянцев и соавт. (1985) разработали капельный и дозаторный микрометоды РНГА и РТНГА, доступные всем практическим лабораториям. Используемые авторами объемные соотношения ингредиентов и оптимальные микроколичества веществ в реакции позволили создать наиболее благоприятные условия для образования комплекса антиген — антитело.

Реакция коаггутинации (РКА). Эта реакция применяется для экспресс-диагностики псевдотуберкулеза. В.Цанев (1982) изучил специфичность коаггутинационного теста с 68 штаммами бактерий родов *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia*, *Proteus*, *Pseudomonas*. Автор считает, что тест можно использовать для быстрого обнаружения и идентификации возбудителей иерсиниозов. Для диагностики псевдотуберкулеза этот тест использовался и другими авторами [Ценева Г.Я. и др., 1985; Куляшова Л.Б., 1989, 1995], отмечавшими высокую чувствительность, специфичность, простоту постановки реакции, доступность ее для малооснащенных лабораторий.

В 1997 г. Е.М.Климанова и К.Е.Лаврова для обнаружения и идентификации возбудителя псевдотуберкулеза использовали бактериологический метод, РНГА с поливалентным эритроцитарным диагностикумом и РКА. При сопоставлении данных бактериологического исследования и РКА отмечалось совпадение положительных результатов, однако они были получены при бактериологическом исследовании на 2—3-й неделе болезни, а при РКА — на 3—5-й день. РНГА дала приблизительно такие же результаты, что и РКА (соответственно 78,7 и 80,3 %). Авторы рассматривают РКА как более эффективный метод ранней диагностики псевдотуберкулеза по сравнению с традиционными лабораторными тестами, позволяющий подтвердить диагноз уже на 1-й неделе болезни, а также как возможный прогностический критерий волнообразного течения при длительном выделении антигена из биосубстратов в динамике болезни. Однако до настоящего времени диагностикум для этого теста не выпускается в промышленном масштабе и РКА используется только отдельными научными коллективами.

Иммунофлюоресцентный метод. Метод флюоресцирующих антител (МФА) для диагностики псевдотуберкулеза был впервые применен В.А.Знаменским (1967) и нами [Беседнова Н.Н., 1973]. Изучение возможности использования этого метода для диагностики болезни и индикации псевдотуберкулезного микроба во внешней среде провели Н.Ф.Тимченко и Л.П.Рожкова (1974). Гипериммунные сыворотки получали путем многократной иммунизации кроликов убитой культурой псевдотуберкулезного микроба серовариантов 1—5 с 5-дневными интервалами. Для приготовления флюоресцирующих конъюгатов отбирали сыворотки с титрами 1 : 20 480 и выше. Соединение сыворотки с флюоресцеинизотиоцианатом проводили по методу Маршалла. При проверке специфичности полученных конъюгатов исполь-

зовали *S.typhi*, *S.enteritidis*, *S.anatum*, *Sh.flexneri*, *Sh.sonnei*, *E.coli* 0124. Штаммы псевдотуберкулезного микроба с флюоресцирующей сывороткой соответствующего сероварианта давали яркое специфическое свечение (+4), тогда как с сыворотками против других серовариантов светились очень слабо (+). Приготовленные сыворотки также очень слабо (+,++) «окрашивали» сальмонеллы из групп Д и Е и совершенно не «окрашивали» шигеллы и эшерихии.

При экспериментальном заражении различных объектов было установлено, что МФА позволяет выявить не менее 20 000—40 000 микробных клеток в 1 мл. При помощи полученных флюоресцирующих сывороток исследовали 410 проб фекалий от 246 больных псевдотуберкулезом, 76 проб фекалий от лиц, соприкасавшихся с больными, 139 проб из внешней среды и 25 — из органов грызунов, отловленных в очагах инфекции. Одновременно проводили бактериологическое исследование этого же материала. Совпадение положительных результатов, полученных при использовании бактериологического и иммунофлюоресцентного методов, составило 69,7 %. Расхождение результатов исследования при сравнительном испытании обоих методов — 31,1 % отрицательных результатов при использовании МФА при выделении культуры псевдотуберкулезного микроба и 39,8 % отрицательных результатов бактериологического исследования при положительной иммунофлюоресценции — имеет свое объяснение. Положительный результат при использовании МФА и отрицательном бактериологическом исследовании зависит от того, что первый метод выявляет как живые, так и погибшие микроорганизмы. Отрицательный результат МФА при положительном бактериологическом исследовании обусловлен тем, что в фекалиях больных людей имеется небольшое количество псевдотуберкулезных бактерий и они могут не попасть в ту порцию, из которой приготовлен препарат. При исследовании смывов с различных объектов овощехранилищ и капустных кочанов в одном из очагов псевдотуберкулеза специфическое свечение было обнаружено в 6 пробах, из которых сначала не удалось выделить бактерии псевдотуберкулеза. Позднее из 2 смывов (со стеллажа овощехранилища и с листьев капусты) было выделено 2 штамма *Y.pseudotuberculosis*.

МФА для диагностики псевдотуберкулеза у больных людей применяли также Г.Я.Ценева и соавт. (1984). Для этого они использовали высокочувствительные (0,1 млн микробных клеток в 1 мл чистой культуры) и специфичные (флюоресценция гетерологичных антигенов отсутствовала) флюоресцирующие конъюгаты. Как известно, значение МФА повышается при условии применения монорецепторных сывороток. Только в этом случае возможны одновременное выявление и типирование этиологического агента, что существенно повышает значение метода, особенно при расшифровке групповых заболеваний и установлении

эпидемиологических связей. Используемые авторами моновалентные флюоресцирующие антитела, полученные к самому распространенному серологическому варианту (серовару 1), лучше всего отвечали этому назначению. Применяя одновременно РНГА и МФА с новыми иммунологическими препаратами (иммуноглобулиновый эритроцитарный диагностикум и флюоресцирующие антитела), авторы в 76,3 % случаев установили псевдотуберкулезную природу болезни в течение 1-й недели. Было показано, что сочетанное применение ускоренных методов обеспечивает постановку правильного диагноза значительно чаще, чем при использовании только бактериологического исследования или РНГА с антигенным диагностикумом.

Иммуноферментный анализ (ИФА), несмотря на отсутствие коммерческих тест-систем для него, считается в настоящее время одним из наиболее эффективных методов лабораторной диагностики псевдотуберкулеза. Он характеризуется высокой чувствительностью, возможностью количественного учета результатов и быстротой постановки реакции.

В.Н.Багрянцев и соавт. (1985) разработали метод ИФА для индикации антигенов возбудителя псевдотуберкулеза и антител к нему и показали, что ИФА значительно чувствительнее, чем применяемые в настоящее время агглютинационные и гемагглютинационные тесты. Так, при исследовании 30 сывороток крови больных, подозрительных на псевдотуберкулез и взятых в различные сроки заболевания (3—17 дней), отмечено, что титры антител, выявляемые методом ИФА, в сравнении с РА и РНГА превышают последние в 10 раз. Особенно ценно то, что ИФА позволяет определить антиген возбудителя в крови в первые дни болезни. Эти авторы установили также, что антиген возбудителя псевдотуберкулеза циркулирует в крови с 4-го по 14-й день (срок наблюдения). Однако титры антигена в первые дни болезни выше (1 : 32—1 : 512), чем в поздние сроки болезни (1 : 8—1 : 32). Обнадеживающие результаты получены авторами при исследовании методом ИФА проб органов и фекалий грызунов на наличие антигена псевдотуберкулезного микроба. Так, при исследовании 20 проб органов и фекалий грызунов, обитающих в очагах псевдотуберкулеза, 11 были положительны с антигеном возбудителя псевдотуберкулеза 1, 3 и 4-го серовариантов. Антиген псевдотуберкулезного микроба сероварианта 1 выявлен в 6 пробах, 3—4-го серовариантов — в 5 пробах. В то же время при постановке РТНГА авторы не получили положительных результатов.

Выделение из внешней мембраны псевдотуберкулезного микроба видоспецифического полипептида, ассоциированного с пептидогликаном (порина), позволили О.Д.Новиковой и соавт. (1985) разработать для выявления антигенов псевдотуберкулезного микроба метод ИФА в двух модификациях — «сэндвич» и «метод двойных антител». Полученные автором результаты представляют несомненный интерес, так как они позволили впервые

в нашей стране сделать вывод о существовании принципиальной возможности индикации бактерий псевдотуберкулеза всех серовариантов в окружающей среде с помощью ИФА на основе сыворотки к видоспецифическому белку-порину *Y.pseudotuberculosis*.

Л.Б.Куляшова (1995) использовала при конструировании новой системы для ИФА синтетические олигопротеиды, аналогичные поверхностным белковым структурам клеточной стенки, участвующим в начальных этапах развития псевдотуберкулезной инфекции. Олигопротеиды представляют собой видоспецифические фрагменты белка инвазина *Y.pseudotuberculosis*. Автор получила конъюгат олигопротеидов с бычьим сывороточным альбумином и тиреоглобулином свиньи. Антигенные компоненты были использованы для получения гипериммунных сывороток. Антисыворотка к одному из препаратов, выявляющая у всех исследованных штаммов одну антигенную полосу, была применена автором с технологической целью. Из нее были выделены иммуноглобулины для конструирования диагностической тест-системы. Полученная тест-система выявляла антигены псевдотуберкулезного микроба серовариантов 1—6 в бактериальных культурах и биологических субстратах и не вступала в реакцию с представителями вида *Y.enterocolitica* и другими бактериями семейства *Enterobacteriaceae*.

Известно, какие трудности представляет диагностика острого аппендицита псевдотуберкулезной этиологии [Антоненко Ф.Ф., 1996]. В.Е.Назаров и Ю.Б.Буйневич (1995), отмечая малую эффективность и информативность РНГА и бактериологического исследования, предложили использовать для выявления антигенов возбудителя псевдотуберкулеза и антител к ним сочетание ИФА, РКА и РА. На основании оценки частоты положительных ответов в зависимости от сроков взятия и вида материала авторы установили, что оптимальным является исследование кала и слюны при использовании ИФА и РКА до операции, что позволило им обнаружить псевдотуберкулезную инфекцию у 81,8 % обследованных больных с острым аппендицитом псевдотуберкулезной этиологии. Как полагают авторы, предлагаемая ими тактика лабораторной диагностики с использованием комбинации указанных методов позволяет выявить у больных псевдотуберкулезный процесс на ранних стадиях заболевания. Сравнительное изучение частоты выявления антигенов возбудителя псевдотуберкулеза в экскретах экспериментально инфицированных животных с помощью этой тест-системы показало ее высокую эффективность на ранней стадии развития инфекционного процесса (3-и сутки с момента заражения).

Для обнаружения *Y.pseudotuberculosis* С.А.Коровкин и соавт. (1989) разработали методику постановки точечного ИФА на нитроцеллюлозной пленке (дот-иммуноанализ). Авторы отмечали высокую чувствительность, простоту и экономичность данно-

го метода, возможность его применения в лабораторных и полевых условиях.

Для выявления бактерий псевдотуберкулеза, несущих плазмиду вирулентности с мол.м. 40—50 md, S.Kaneko и T.Maguyama (1989) с успехом использовали дот-иммуноанализ. Авторы отмечали, что этот метод может применяться для определения среди выделенных культур *Y.pseudotuberculosis* патогенных и непатогенных штаммов. Несомненным достоинством этого метода служит его видоспецифичность, т.е. возможность выявления *Y.pseudotuberculosis* всех серовариантов. Поскольку и «бесплазмидные» (вернее, не обладающие плазмидой с мол.м. 40—50 md) штаммы псевдотуберкулезного микроба могут вызвать развитие патологического процесса в чувствительном организме, то к существенным недостаткам данного метода можно отнести возможность выявления лишь бактерий псевдотуберкулеза, содержащих плазмиду с мол.м. 40—50 md, т.е. неполная видоспецифичность.

О.А.Бургасова и соавт. (1996) обнаруживали псевдотуберкулезный антиген в биологических субстратах при помощи твердофазного ИФА. Они установили, что частота выявления антигена во всех исследованных образцах копрофильтратов и мочи больных псевдотуберкулезом составляла 40—80 %. При этом чаще антигены возбудителя псевдотуберкулеза определялись в копрофильtrate, особенно у больных с выраженным диарейным синдромом. Отмечено, что число положительных проб при проведении ИФА на 1-й неделе болезни составляло 85 %, а при бактериологическом исследовании — 38 %. На 2-й неделе частота обнаружения антигена при ИФА заметно уменьшилась и к концу недели равнялась 37 %, а при бактериологическом исследовании — 10 %. На 3-й неделе положительные результаты при ИФА составили 9 %. Частота обнаружения антигенов в моче не превышала 18—40 % во все периоды болезни.

Аллергический метод. В течении псевдотуберкулезной инфекции как отечественные, так и зарубежные исследователи неоднократно отмечали значительную роль аллергического компонента в патогенезе болезни. Проведенные нами исследования показали, что иммунитет при псевдотуберкулезе является многокомпонентным: наряду с такими феноменами, как фагоцитоз и антителообразование, в иммуногенезе инфекции значительную роль играет повышенная чувствительность замедленного типа (ГЗТ). Возникновение ГЗТ связано прежде всего с инвазией возбудителя псевдотуберкулеза в клетки макроорганизма. Внутриклеточное паразитирование включает клеточно-опосредованный иммунитет с ГЗТ.

Для изучения закономерностей развития ГЗТ в клинической картине и диагностике псевдотуберкулеза было необходимо разработать и получить высокоспецифичный и ареактогенный препарат, который можно использовать для исследований в тестах *in vivo* и *in vitro*. Попытки получить аллерген для диагностики псев-

дотуберкулеза предпринимались различными исследователями. Необходимость иметь аллерген псевдотуберкулезного микроба как еще один дополнительный тест не вызвала сомнений, так как течение инфекции характеризуется большим полиморфизмом. Клинические симптомы заболевания нередко такие же, как при других инфекциях, вследствие чего дифференциальная диагностика осложняется, особенно при стертых клинических формах псевдотуберкулеза. Нами в исследованиях применялся аллерген, полученный М.Ф.Дзадзиевой и соавт. (1979). К сожалению, промышленность еще не выпускает этот препарат. Он представляет собой сложный комплекс белка (63—75 %), углеводов (8—9 %), легко экстрагируемых липидов (2,3—2,5 %), связанных липидов (0,2—0,3 %) и нуклеиновых кислот (9—11 %). По химическому составу он близок к аллергенам, полученным путем щелочного экстрагирования. Однако аллерген-псевдотуберкулин получен после отделения поверхностных токсичных субстанций возбудителя, способных вызвать неспецифические реакции. Препарат испытан на интактных добровольцах. У больных псевдотуберкулезом положительные кожные реакции отмечались уже со 2-й недели болезни (10—14-й день) и достигали максимума к 5—6-й неделе. Частота подтверждений диагноза при постановке кожной пробы в сравнении с результатами реакции агглютинации была приблизительно одинаковой.

При обследовании лиц, переболевших псевдотуберкулезом, спустя 2,5—4 мес установлено, что положительные внутрикожные пробы регистрируются в 100 и 80 % случаев соответственно. Таким образом, авторы показали, что псевдотуберкулин можно использовать для дифференциальной диагностики псевдотуберкулеза. Внутрикожный метод диагностики псевдотуберкулеза с псевдотуберкулином специфичен, чувствителен, информативен и доступен для применения как в крупных клиниках, так и в сельских больницах. При помощи аллергена-псевдотуберкулина возможна также аллергодиагностика *in vitro*. С этой целью используют реакции бласттрансформации и торможения миграции лейкоцитов, а также реакцию повреждаемости нейтрофилов.

Н.Ф.Тимченко и соавт. (1989) применили ряд тестов для диагностики псевдотуберкулеза и определения состояния клеточной реактивности больных псевдотуберкулезом. В динамике инфекционного процесса при псевдотуберкулезе авторы проследили корреляцию выраженности аллергической альтерации нейтрофилов, реакции торможения миграции лейкоцитов и сероконверсии. Обнаружена также весьма тесная связь между показателями внутрикожных проб, РА и РНГА. Во всех примененных тестах псевдотуберкулин оказался высокоспецифичным препаратом. Лейкоциты практически здоровых людей и больных с заболеваниями непсевдотуберкулезной этиологии не реагировали на его действие. Все клеточные реакции были особенно выражены в острый период болезни и снижались в период реконвалесцен-

ции. Авторы полагают, что слабая клеточная реакция у больных с рецидивирующим течением псевдотуберкулеза отражает сниженную общую реактивность организма и подавление иммуногенеза. Рецидивы обычно возникали на фоне слабой активности клеточных элементов иммунной системы. Низкие иммунологические показатели клеточного иммунитета при псевдотуберкулезе, таким образом, явились предвестниками рецидивов и возможных осложнений.

В настоящее время апробированы и в ближайшее время могут найти применение такие современные методы, как иммуноблоттинг, полимеразная цепная реакция (ПЦР) [Руководство по инфекционным болезням, под ред. Ю.В.Лобзина и А.П.Казанцева, М., 1966]. Эти методы значительно увеличивают вероятность правильного лабораторного диагноза уже при первом обследовании больного. Так, для постановки диагноза при помощи ПЦР достаточно нескольких молекул ДНК иерсиний псевдотуберкулеза в исследуемом материале. В последнее время предприятие «НИАРМЕДИК» при НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН готовит и реализует ингредиенты для проведения ПЦР при псевдотуберкулезе. Однако использование в практике этого высокоэффективного метода ограничивается невозможностью приобретения дорогостоящей аппаратуры и реагентов для ПЦР.

Как видно из приведенного в настоящей главе обзора методов серологической диагностики псевдотуберкулеза, они достаточно специфичны, чувствительны и могут с успехом применяться в различных сочетаниях. Однако до тех пор, пока не будет налажен промышленный выпуск стандартных высокочувствительных и специфичных тест-систем, которые могли бы приобретать практические лаборатории, диагностика псевдотуберкулеза останется в основном уделом клиницистов. Клинический же диагноз, не подтвержденный лабораторными исследованиями, не всегда может быть точным, поскольку клиническая картина отдельных проявлений псевдотуберкулеза сходна с таковой при многих инфекционных болезнях.

Заключение

Монография посвящена итогам многолетнего изучения нового для медицины клинико-эпидемического проявления псевдотуберкулезной инфекции у человека, впервые обнаруженного во Владивостоке в 1959 г. и названного тогда, до установления этиологии, дальневосточной скарлатиноподобной лихорадкой.

Данная книга — второе, расширенное и дополненное, издание, посвященное проблеме псевдотуберкулеза. Первое издание, вышедшее в 1990 г., является в настоящее время библиографической редкостью. Необходимость второго издания обусловлена тем, что псевдотуберкулез продолжает оставаться в центре внимания органов здравоохранения, поскольку заболеваемость достигает 8—9 тыс. случаев в год. Предполагается, что новое проявление псевдотуберкулеза возникло в результате приобретения псевдотуберкулезным микроорганизмом особой внехромосомной генетической информации в виде плазмиды с мол. м. 82 МДа (pVM 82), которая и определяет высокую эпидемичность штаммов возбудителя. Псевдотуберкулез в виде дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки, проявляющейся в основном эпидемическими вспышками, распространен в России, Японии, Южной Корее и не встречается в странах Западной Европы, где он носит спорадический характер, проявляясь в виде абдоминальной формы (мезентериальный аденит, илеит, аппендицит), и от больных не выделяются штаммы, содержащие плазмиду pVM 82.

В книге представлена история изучения псевдотуберкулеза, изложены вопросы этиологии, эпидемиологии, клиники, иммунологии, патогенеза, патоморфологии, компьютерной и микробиологической диагностики инфекции. Особое внимание уделено результатам изучения дальневосточной скарлатиноподобной лихорадке и показано ее значение в развитии учения о псевдотуберкулезной инфекции.

С учетом комплексного анализа клинико-морфологического и экспериментального материала дана интегральная оценка характера и локализации патологического процесса, а также обосновано представление о патогенезе псевдотуберкулеза в эксперименте. Псевдотуберкулез по механизму патогенеза относится к общим инфекциям, протекающим с гематогенной и лимфогенной диссеминацией возбудителя и резко выраженным токсико-аллергическим синдромом. Наиболее сильные клинико-морфологические изменения развиваются не во входных воротах (рото-

глотка, верхние отделы тонкого кишечника), а во вторичных очагах инфекции (печень, легкие, селезенка, илеоцекальный угол кишечника, регионарные лимфатические узлы).

Своеобразие клинико-анатомической картины псевдотуберкулеза связано с резкой алергизацией организма, морфологическим проявлением которой служат тканевая эозинофилия, некротические гранулемы с центральным кариорексисом, распространенные васкулиты и синовиты с последовательной сменой в очаге воспаления реакций гиперчувствительности немедленного и замедленного типов. Характер морфологических изменений в лимфоидных органах и особенности фагоцитарных реакций обуславливают развитие вторичного иммунодефицита и рецидивирование болезни.

Сформулированная концепция патогенеза псевдотуберкулеза свидетельствует о том, что многозвенность патогенетической цепи и возможность прерывания инфекционного процесса на различных его этапах определяют чрезвычайный полиморфизм клинических форм болезни (абдоминальная, скарлатиноподобная, артралгическая, комбинированная, септическая, стертая).

В настоящем издании с позиций молекулярной биологии и электронной микроскопии представлены новые данные, касающиеся микробиологической характеристики возбудителя, в частности ультратонкой организации бактериальной клетки, и биологических свойств факторов патогенности микроба. Расширены сведения по экологии возбудителя и освещены новые данные о механизмах адаптации микроба к абиотическим факторам окружающей среды, обеспечивающим возможность обитания в ней.

Псевдотуберкулезный микроб отнесен к возбудителям сапрозоонозов (факультативным паразитам), жизненная программа которых состоит в непрерывном переходе из внешней среды, где он ведет сапрофитный образ жизни, в организм теплокровных животных и человека, где он проявляет свои паразитические свойства, и реверсии к сапрофитизму при возврате в окружающую среду.

Представлены доказательства того, что псевдотуберкулезный микроб при низкой температуре обитания синтезирует «холодовые» изоферменты, в результате чего активируются биохимические реакции и поддерживается необходимый для жизни уровень метаболизма.

Как установлено проведенными газохроматографическими исследованиями, псевдотуберкулезный микроб способен поглощать из газовой смеси молекулярный водород, являющийся, как известно, донором электронов для дыхательной цепи клетки. При этом поглощение водорода при низкой температуре культивирования происходит в большей степени, чем при температуре 37 °С. Ассимиляция водорода сопровождается

синхронным поглощением кислорода, что свидетельствует об активации биологического окисления в бактериальных клетках. При изучении переноса электронов водорода к флавиновым ферментам и другим компонентам дыхательной цепи показано, что при низкой температуре количество коферментов пиридин-зависимых дегидрогеназ (НАД и НАДФ) увеличивается в 1,5—2 раза по сравнению с его количеством при температуре 37 °С, что подтверждает происходящую при низкой температуре активацию биологического окисления в этих экологических условиях.

При культивировании псевдотуберкулезного микроба в синтетических минеральных средах, не содержащих соединений углерода, установлено, что он способен поглощать из газовой смеси углекислый газ и молекулярный азот. Для доказательства участия поглощенного углекислого газа в конструктивном метаболизме бактериальных клеток был применен радиоизотопный метод. Установлено, что ^{14}C встраивается во все основные биополимеры клеток (ДНК, РНК, белки, углеводы и липиды). Характер использования псевдотуберкулезным микробом газовых субстратов при низкой температуре культивирования отражает их адаптацию к относительно бедным трофическим условиям окружающей среды. Они, как и большинство видов бактерий-сапрофитов, являются миксотрофами, поскольку могут переходить от хемоорганогетеротрофного типа питания в организм теплокровных на хемолитоавтотрофный — при обитании в окружающей среде.

Впервые показано, что псевдотуберкулезный микроб может использовать конформационный (модуляционный) механизм адаптации ферментов к низкой температуре культивирования. При этой температуре происходят конформационные изменения активной поверхности фермента холинэстеразы, в результате чего увеличивается в несколько раз скорость соответствующих биохимических реакций.

Результаты проведенных экспериментальных исследований позволяют считать, что у псевдотуберкулезного микроба, вышедшего в процессе эволюции из окружающей среды и постоянно возвращающегося в нее при выведении из организма теплокровных, сформировались генетико-биохимические механизмы, обеспечивающие их жизнеспособность в изменяющихся экологических условиях.

Раскрытые в процессе исследований биохимические механизмы, несомненно, являются только частью всеобъемлющей адаптационной системы возбудителей сапрозоонозов в их сложнейших взаимоотношениях с внешней средой.

В монографии представлены материалы по разработке новых и усовершенствованию известных методов диагностики псевдотуберкулеза. Впервые наиболее полно охарактеризованы осложнения псевдотуберкулеза, требующие внимания со стороны

хирургов, и разработана система компьютерной диагностики состояний, требующих оперативных вмешательств.

Представленные в работе сведения об эколого-биохимических механизмах адаптации псевдотуберкулезного микроба открывают перспективы дальнейшего развития учения о сапрозоонозах.

Некоторые выдвинутые в книге положения, возможно, вызовут критические замечания, на основании которых может возникнуть полезная для дела дискуссия, к которой авторы с интересом присоединятся.

Список литературы

- Авцын А.Л., Жаворонков А.А. Патология иерсиниозов // Арх. пат. — 1980. — Т.17, вып. 5. — С. 4—13.
- Амосов Н.М., Минцер О.П., Палец Б.Л. О возможностях кибернетики в медицине // Кардиология. — 1977. — № 7. — С. 19—25.
- Аничков Н.М., Юнусова М.И. Бактериально-морфологическое изучение экспериментальной псевдотуберкулезной инфекции белых мышей на «легочной» модели // 1-я Межобл. научно-практ. конф. по псевдотуберкулезу человека (ДСЛ): Тез. докл. — Владивосток, 1970. — С. 17—18.
- Антоненко Л.Б. Клинико-рентгенологическая диагностика поражений кишечника при псевдотуберкулезе: Дис. ... канд. мед. наук. — Владивосток, 1990. — 103 с.
- Антоненко Ф.Ф. Дифференциальная диагностика urgentных и ложных заболеваний органов брюшной полости у детей: Дис. ... д-ра мед. наук. — Владивосток, 1996. — 103 с.
- Антоненко Ф.Ф., Исачкова Л.М., Тимченко Н.Ф. и др. Хирургические осложнения иерсиниозов у детей // Иерсиниозы (микробиология, эпидемиология, клиника, патогенез, диагностика). — Владивосток, 1989. — С. 3—4.
- Антоненко Ф.Ф., Пилипенко А.П., Капустин Н.П. и др. Компьютерные программы в подготовке детского хирурга // Формирование клинического мышления будущего врача. — Владивосток, 1993. — С. 127—128.
- Антонов В.И., Стрельников Б.Е., Вишняков А.К. Аппендикулярная форма кишечного иерсиниоза // Вестн. хир. — 1975. — № 12. — С. 32—34.
- Апарин Г.П., Тимофеева Л.А. О таксономии возбудителей чумы и псевдотуберкулеза // Журн. микробиол. — 1985. — № 8. — С. 101—104.
- Арапов Д.А. Острый аппендицит. — М., 1949. — 208 с.
- Арапов Д.А. Против гипердиагностики и радикализма // Аппендицит. — Киев, 1966. — С. 19—22.
- Арсентьева А.В., Зилев М.М., Овсянников А.М., Хай Г.А. Диалоговая информационно-поисковая система принятия решений в неотложной хирургии органов брюшной полости. — Л.: АМН СССР, 1981. — 47 с.
- Багрянцев В.Н. Эпидемиология псевдотуберкулеза на Крайнем Севере: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1987. — 22 с.
- Багрянцев В.Н., Шубин Ф.Н., Цветков В.С. Опыт применения иммуноферментного анализа для диагностики псевдотуберкулеза // Вопросы микробиологии, патогенеза и лабораторной диагностики иерсиниозов. — Новосибирск, 1985. — С. 53—56.
- Бахов Н.И., Александрова Л.З., Титов В.Н. Роль нейтрофилов в регуляции метаболизма тканей // Лаб. дело. — 1988. — № 6. — С. 3—7.
- Белов Г.Ф., Яшанин А.А., Сницарь Б.Л. К вопросу о частоте и характере

- рецидивов у больных псевдотуберкулезом // Проблемы инфекционной патологии в регионах Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера. — Новосибирск, 1998. — С. 26.
- Беляков В.Д. Эпидемический процесс (теория и метод изучения). — Л.: Медицина, 1964. — 244 с.
- Беляков В.Д., Голубев Д.Б., Каминский Г.Д. Саморегуляция паразитарных систем. — Л.: Медицина, 1987. — 190 с.
- Беседнов А.Л. Термостабильный токсин *Y. pseudotuberculosis* и разработка на его основе видоспецифических диагностических препаратов: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Владивосток, 1993. — 18 с.
- Беседнова Н.Н. Применение метода флюоресцирующих антител с целью выявления возбудителя псевдотуберкулеза // Журн. микробиол. — 1973. — № 3. — С. 87—91.
- Беседнова Н.Н. Экспериментальное и клинко-иммунологическое изучение псевдотуберкулезной инфекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1979. — 47 с.
- Беседнова Н.Н., Дзадзиева М.Ф., Сомов Г.П. Сухой эритроцитарный псевдотуберкулезный диагностикум // Журн. микробиол. — 1978. — № 5. — С. 145—149.
- Беседнова Н.Н., Кудрина Н.В. Система комплемента при иерсиниозах // Журн. микробиол. — 1997. — № 5. — С. 41—44.
- Бондаренко В.М., Полоцкий Ю.Е. Клеточный и молекулярный уровни взаимодействия паразита и хозяина // Эпидемический процесс как социально-экологическая система. — М., 1986. — С. 138—151.
- Бондаренко О.Д., Соловьева Т.Ф., Оводов Ю.С. Исследование белкового компонента липополисахарид-белкового комплекса *Yersinia pseudotuberculosis* // Химия природ. соедин. — 1980. — № 1. — С. 92—97.
- Бондаренко О.Д., Соловьева Т.Ф., Шеховцова М.Ф. и др. Исследование липополисахарид-белкового комплекса методом светорассеяния // Химия природ. соедин. — 1979. — № 1. — С. 51—53.
- Борисова М.А. Висцеральная патология, патогенез, диагностика и лечение псевдотуберкулеза (дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки): Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1971. — 331 с.
- Борисова М.А. Клиника иерсиниозов. — Владивосток: Изд-во ДВГУ, 1991. — 197 с.
- Будашевский Б.Г., Лесиовская Н.Е. Компьютерная консультативная система для черепно-мозговой травмы // Информ. и здравоохран. — 1990. — № 2. — С. 21—22.
- Бузолева Л.С., Чумак А.Д., Дзадзиева М.Ф. и др. Газотрофия патогенных бактерий // Журн. микробиол. — 1997. — № 5. — С. 63—67.
- Бургасова О.А., Кулешова Л.Б., Ценева Г.Я. и др. Сравнительная оценка различных иммунологических реакций в диагностике псевдотуберкулеза // Журн. микробиол. — 1996. — № 2. — С. 48—51.
- Бурцева Т.И., Бузолева Л.С., Сомов Г.П. Биохимическая характеристика продуктов жизнедеятельности *Yersinia pseudotuberculosis* в зависимости от температуры культивирования // Журн. микробиол. — 1997. — № 5. — С. 29—33.
- Вавилова Л.М., Голосова Т.В. Система комплемента. Механизмы активации и регуляции, значение в биологии и медицине // Итоги науки и техники. — Серия Иммунология. — Т.24. — М.: ВИНТИ, 1990. — 164 с.
- Варвашевич Т.Н. Изучение изменчивости псевдотуберкулезного микроба: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Алма-Ата, 1978. — 12 с.

- Варвашевич Т.Н., Дзадзиева М.Ф., Сомов Г.П. О неоднородности популяции культур псевдотуберкулезного микроба // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. — 1976. — № 1. — С. 115—119.
- Варвашевич Т.Н., Дзадзиева М.Ф., Сомов Г.П. О неоднородности популяции культур псевдотуберкулезного микроба // Журн. микробиол. — 1977. — № 9. — С. 141—142.
- Варвашевич Т.Н., Матияш В.В. Взаимосвязь аммиачной интоксикации у больных ДСЛ с уреазной активностью псевдотуберкулезного микроба // Всесоюз. конф. по адаптации человека к различным геогр., климат. и производств. условиям: Тез. докл. — Новосибирск, 1978. — Т.5. — С. 66—68.
- Варвашевич Т.Н., Сидорова В.Е. Популяционная изменчивость и биологические свойства бактерий — функция условий культивирования // Вопросы микробиологии, патогенеза и лабораторной диагностики иерсиниозов. — Новосибирск, 1985. — С. 3—8.
- Варвашевич Т.Н., Сидорова В.Е., Потапова И.Ю. Ферменты нейраминидазы и гиалуронидазы как модель для изучения механизмов адаптации иерсиний // Иерсиниозы. — Новосибирск, 1983. — С. 12—19.
- Вельтищев Ю.Е., Кобринский Б.А., Ветров В.П. Автоматизация диспансерного наблюдения детей // Информатика и кибернетика в педиатрии. — М.: Медицина, 1990. — С. 17—24.
- Венедиктов В.С. Изучение хемотаксиса у *Y.pseudotuberculosis* // Вопр. микробиол., патогенеза и лабор. диагностики иерсиниозов. — Новосибирск, 1985. — С. 26—28.
- Венедиктов В.С., Тимченко Н.Ф., Антоненко Ф.Ф., Степаненко В.И. Хемотаксис *Y.pseudotuberculosis* как механизм поиска тканевых мишеней организма хозяина // Журн. микробиол. — 1988. — № 5. — С. 77—81.
- Войно-Ясенецкий М.В. Биология и патология инфекционных процессов. — М.: Медицина, 1981. — 206 с.
- Гинцбург А.Л., Романова Ю.М. Координированная регуляция экспрессии факторов патогенности бактерий // Эпидемиологические аспекты экологии бактерий. — М.: Фармарус-Принт, 1998. — С. 181—182.
- Головачева В.Я. О длительности выживания псевдотуберкулезного микроба в почве // Дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка. — Л., 1978. — С. 188—189.
- (Горбач В.И.) Gorbach V.I., (Красикова И.Н.) Krasikova I.N., (Лукьянов Б.А.) Lukyanov B.A. et al. Structural studies on the immunodominant group of lipid A from lipopolysaccharide of *Yersinia pseudotuberculosis* loses // Eur. J. Biochem. — 1979. — Vol. 98, N 1. — P. 83—86.
- Гордеев А.В. Инфекционная аллергия при дальневосточной скарлатиноподобной лихорадке (псевдотуберкулезе) // Актуальн. вопр. здравоохран. и мед.: Тез. науч. конф. — Владивосток, 1978. — С. 189—197.
- Гордеев А.В., Карманова Г.Н. Псевдотуберкулез и иерсиниоз у детей // Природно-очаговые заболевания Приморья. — Владивосток, 1988. — С. 22.
- Громашевский Л.В. Общая эпидемиология. — М.: Медицина, 1965. — 290 с.
- Грунин И.И., Сомов Г.П., Залмовер И.Ю. Дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка // Воен.-мед. журн. — 1960. — № 8. — С. 62—66.
- Гурлева Г.Г., Домарадский И.В., Сотникова Л.М. и др. Биологические свойства возбудителя псевдотуберкулеза, выделенного от больных

- скарлатиноподобной лихорадкой // Журн. микробиол. — 1973. — № 9. — С. 125—129.
- Далин М.В., Фиш Н.Г. Адгезины микроорганизмов // Итоги науки и техники. — Серия микробиологическая. — М.: ВИНТИ, 1986. — Т. 16. — С. 106—109.
- Дзадзиева М.Ф. Антигены псевдотуберкулезного микроба: Дис. ... д-ра биол. наук. — Владивосток, 1980. — 330 с.
- Дзадзиева М.Ф., Васильева В.Н., Бузолева Л.С., Сомов Г.П. Синтез биополимеров псевдотуберкулезного микроба при ассимиляции углерода из углекислого газа // Экология патогенных бактерий. — Новосибирск, 1994. — С. 25—31.
- Дзадзиева М.Ф., Сомов Г.П., Тимченко Н.Ф., Матияш В.В. Способ получения аллергена // А. с. 686737 (СССР), открытия. — 1979. — № 35.
- Дмитровская Т.И., Дмитриевский А.М., Степанов В.М. и др. О первых случаях псевдотуберкулеза в Алма-Ате // Клин. мед. — 1979. — № 2. — С. 37—40.
- Дмитровский А.М. Клиническая характеристика псевдотуберкулеза и иерсиниоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1985. — 25 с.
- Домарадский И.В. Возбудители пастереллезов и близких к ним заболеваний. — М.: Медицина, 1971. — 271 с.
- Домарадский И.В. Чума: современное состояние, гипотезы, проблемы. — Саратов, 1993. — 129 с.
- Домарадский И.В., Григорян Э.Г., Борзенкова В.И. О размножении возбудителя чумы в стерильной и нестерильной почве // Журн. микробиол. — 1968. — № 8. — С. 104—108.
- Дроздов В.Н., Махмудов О.С. Псевдотуберкулез у детей. — Ташкент: Медицина, 1981. — 99 с.
- Дятлов А.И. Эволюционные аспекты в природной очаговости чумы. — Ставрополь, 1989. — 128 с.
- Егоров И.Я., Марамович А.С., Чернявский В.Ф. и др. Эпидемиологические закономерности иерсиниозов в республике Саха // Журн. микробиол. — 1996. — № 2. — С. 40—43.
- Езепчук Ю.В. Патогенность как функция биомолекул. — М.: Медицина, 1985. — 196 с.
- Емельяненко Е.Н., Аксенов М.Ю., Гаровникова Ю.С. и др. Выявление и изучение динамики численности некультивируемых форм *Yersinia pseudotuberculosis* во внешней среде методом ПЦР // Акт. пробл. инфекц. патол. — Ч. 2. — СПб., 1993. — С. 26.
- Емельяненко Е.Н., Аксенов М.Ю., Гинцбург А.Л., Литвин В.Ю. Полимеразная цепная реакция как метод изучения некультивируемых форм иерсиний в окружающей среде // Патогенные бактерии в сообществах. — М., 1994. — С. 135—139.
- Ермак И.М., Дроздов А.П., Соловьева Т.Ф., Оводов Ю.С. Физико-химические свойства и морфология липополисахарид-белкового комплекса из внешней мембраны *Yersinia pseudotuberculosis* // Биол. мембраны. — 1986. — Т. 3, № 1. — С. 52—59.
- Ермак И.М., Фролова Г.М., Соловьева Т.Ф., Оводов Ю.С. О различных формах липополисахарид-белкового комплекса из *Yersinia pseudotuberculosis* // Биоорг. химия. — 1985. — Т. II, № 9. — С. 1270—1275.
- Залмовер И.Ю. Клиника дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1969. — 17 с.
- Запорожец Т.С., Крылова Н.В., Иванушко Л.А. и др. Коррекция дефектов

- фагоцитоза при псевдотуберкулезной инфекции иммуномодуляторами природного происхождения // Журн. микробиол. — 1997. — № 5. — С. 55—59.
- Звягинцев Д.Г.* Почва и микроорганизмы. — М., 1987. — 210 с.
- Змушко Е.И.* Некоторые клинико-эпидемиологические особенности псевдотуберкулеза // Акт. вопр. эпидемиол. и клин. иерсиниоза и псевдотуб. — М., 1983. — С. 110—114.
- Знаменский В.А.* Дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка (псевдотуберкулез) // Природно-очаговые болезни в Приморском крае. — Владивосток, 1975. — С. 136—161.
- Знаменский В.А., Вишняков А.К.* Этиология дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки // Журн. микробиол. — 1967. — № 2. — С. 125—130.
- Зубков В.А., Горшкова Р.П., Исаков В.В., Оводов Ю.С.* Иерсиниозный разветвленный моносахарид // 7-я Всесоюз. конф. по химии и биохимии углеводов: Тез. докл. — Пушкино, 1982. — С. 88.
- Иванова М.М., Сыкулев Ю.К., Близнюк О.И. и др.* Количественная характеристика циркулирующих иммунных комплексов у больных системной волчанкой с поражением центральной нервной системы // Клин. мед. — 1991. — № 3. — С. 58—60.
- Исачкова Л.М.* Псевдотуберкулез (пато- и морфогенез): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1991. — 35 с.
- Исачкова Л.М., Жаворонков А.А., Антоненко Ф.Ф.* Патология псевдотуберкулеза. — Владивосток: Дальнаука, 1994. — 189 с.
- Исачкова Л.М., Жаворонков А.А., Тимченко Н.Ф.* Взаимодействие *Y. pseudotuberculosis* с эпителием тонкой кишки при экспериментальной инфекции // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1985. — № 7. — С. 11—20.
- Карбышева Н.В.* Поражение почек у больных псевдотуберкулезом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 1988. — 17 с.
- Кареткина Г.Н., Бродов Л.Е., Ющук Н.Д., Авдеева Л.А.* Клинические проявления псевдотуберкулеза // Акт. вопр. эпидемиол. и клин. иерсиниоза и псевдотуб. — М., 1984. — С. 100—106.
- Карр Я., Хэнко Б., Хенри Л., Уорд А.* Лимфоретикулярные болезни: Пер. с англ. — М., 1980. — 230 с.
- Классовский Л.Н., Осадчая Л.М., Петров В.С.* Вопросы экологии чумных и псевдотуберкулезных микробов. Сообщение 1. Об углеродном и азотном питании возбудителя псевдотуберкулеза грызунов // Журн. микробиол. — 1965. — № 4. — С. 37—41.
- Кобринский Б.А.* Опыт эксплуатации автоматизированной системы диспансеризации детского населения «Диденас-РС» // Моделирование в управлении здравоохранения. — М.: Минздрав, 1990. — С. 267—272.
- Колесникова В.В.* Новые факты в эпидемиологии псевдотуберкулеза // Иерсиниозы. — Новосибирск, 1983. — С. 50—55.
- Колесникова В.В., Сомов Г.П., Дзадзиева М.Ф.* Индикация псевдотуберкулезного микроба в зараженных пищевых продуктах при помощи реакции торможения непрямой гемагглютинации // Журн. микробиол. — 1980. — № 12. — С. 100—102.
- Коровкин С.А., Полунина Т.А., Веренков М.С.* Использование дотварианта иммуноферментного анализа для обнаружения клеток возбудителя псевдотуберкулеза // Иерсиниозы (микробиология, эпидемиология,

- клиника, патогенез, лабораторная диагностика): Тез. докл. Всесоюз. научно-практ. конф. — Владивосток, 1989. — С. 104—105.
- Королюк А.М. Реакция непрямой гемагглютинации при псевдотуберкулезе (ДСЛ) // Журн. микробиол. — 1969. — № 1. — С. 121—125.
- Королюк А.М. Серологическая диагностика псевдотуберкулеза (скарлатиноподобной лихорадки): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1972. — 22 с.
- Корчагина Н.И., Горшкова Р.П. Исследование липополисахаридов *Y.pseudotuberculosis* // 7-я Всесоюз. конф. по химии и биохимии углеводов: Тез. докл. — Пушкино, 1982. — С. 82—88.
- Красиков В.Е., Тимченко Н.Ф. Применение метода биомикроскопии микроциркуляторного русла легких белой крысы для изучения некоторых вопросов патогенеза псевдотуберкулеза // Иерсиниозы. — Владивосток, 1986. — С. 221—222.
- (Красикова И.Н.) Krasikova I.N., (Горбач В.И.) Gorbach V.I., (Соловьева Т.Ф.) Solovjeva T.F., (Оводов Ю.С.) Ovodov Yu.S. Studies on Lipid A from *Yersinia pseudotuberculosis* Lipopolysaccharide // Europ. J. Biochem. — 1978. — Vol. 89. — P. 287—289.
- (Красикова И.Н.) Krasikova I.N., (Горбач В.И.) Gorbach V.I., (Исаков В.В.) Isakov V.V. et al. The application of ^{15}C -NMR spectroscopy to study Lipid A from *Yersinia pseudotuberculosis* Lipopolysaccharide // Europ. J. Biochem. — 1982. — Vol. 126. — P. 349—351.
- Крашенинникова Е.А. Влияние продуктов, выделяемых нейтрофилами, на функции клеток системы мононуклеарных фагоцитов: Дис. ... канд. биол. наук. — Ленинград, 1987.
- Кудрина Н.В., Беседнова Н.Н. R-белки и иммунные комплексы при псевдотуберкулезе // Журн. микробиол. — 1997. — № 5. — С. 23—25.
- Кузьмин А.В. Микробиологические и эпидемиологические особенности псевдотуберкулеза в Приморском крае в современный период: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Владивосток, 1997.
- Кузнецов В.Г. Роль местообитаний внеорганизменной популяции возбудителя в эпидемиологии псевдотуберкулеза // Журн. микробиол. — 1997. — № 5. — С. 17—22.
- Кузнецов В.Г., Багрянцев В.Г. Распространение бактерий рода *Yersinia* в окружающей среде и источники заражения человека: Юбилейный сб. — Владивосток: НИИЭМ, 1991. — С. 93—96.
- Кузнецов В.Г., Раковский В.И., Валежанин В.С., Сомов Г.П. Изучение эпидемиологии дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки в Приморском крае. Выделение псевдотуберкулезного микроба из почвы и роль почвы в распространении инфекции // Журн. микробиол. — 1976. — № 7. — С. 138—139.
- Кульберг А.Я. Регуляция иммунного ответа. — М., 1986. — 224 с.
- Куляшова Л.Б. Разработка и применение иммунодиагностических методов при псевдотуберкулезе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1989. — 26 с.
- Куляшова Л.Б. Тест-система для раннего выявления антигенов *Y.pseudotuberculosis* // Идеи Пастера в борьбе с инфекциями: Тез. докл. Междунар. симп. — СПб., 1995. — С. 132.
- Куляшова Л.Б., Епифанова К.И., Полоцкий В.Ю. и др. Эпидемиологическая и клиническая характеристика групповых заболеваний детей в Ленинграде // Острые кишечные инфекции. — Л., 1984. — С. 141—144.

- Литвин В.Ю.* Возбудители зоонозов и среды обитания. Роль разных сред обитания и статус в экосистеме // Науч. докл. высшей школы. — Серия: Биол. науки. — 1977. — № 2. — С. 50—59.
- Литвин В.Ю.* Сапрофитическая фаза в экологии возбудителей инфекционных заболеваний // Журн. микробиол. — 1985. — № 6. — С. 98—103.
- Литвин В.Ю.* Экологические принципы эпидемиологии и классификации инфекционных болезней // Эпидемиологические аспекты экологии бактерий. — М.: Фармарус-принт, 1998. — С. 158—168.
- Ляшенко Ю.Н., Трихлеб В.И.* Циркулирующие иммунные комплексы при инфекционных заболеваниях // Сов. мед. — 1985. — № 1. — С. 27—31.
- Мазинг Ю.А.* Гистологическая и цитохимическая характеристика экспериментальной и спонтанной псевдотуберкулезной инфекции: Дис. ... канд. биол. наук. — Л., 1982.
- Мазинг Ю.А.* Функциональная морфология нейтрофильных гранулоцитов: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — СПб., 1993. — 45 с.
- Максименкова И.А., Литвин В.Ю.* Влияние некоторых почвенных факторов на динамику численности псевдотуберкулезного микроба // Вопр. микробиол., патогенеза и лаб. диагностики иерсиниозов. — Новосибирск, 1985. — С. 29—33.
- Малишевская Т.В., Пассов Р.С., Королук А.М.* Клиника, диагностика и лечение абдоминальной формы псевдотуберкулеза в детской хирургической практике // Вестн. хир. — 1974. — № 12. — С. 61—64.
- Малый В.П.* Клинико-иммунологические, аллергические и иммуногенетические особенности безрецидивных, рецидивирующих, затяжных и микст-форм псевдотуберкулеза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1987. — 45 с.
- Малый В.П., Туркутюков В.Б.* Роль комплемента в патогенезе рецидивирующих форм псевдотуберкулеза // Система комплемента: Сб. науч. тр. — М., 1988. — С. 124—126.
- Мартиневский И.Л.* Биология и генетические особенности чумного и близкородственных ему микробов. — М.: Медицина, 1969. — 271 с.
- Матковский В.С., Антонов В.С.* Псевдотуберкулез (скарлатиноподобная лихорадка) // Врач. дело. — 1972. — № 9. — С. 87—90.
- Махнев М.В.* Нарушения функционального состояния и работоспособности при псевдотуберкулезе у лиц молодого возраста и возможности реабилитации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1992. — 24 с.
- Миллер А.А., Гладкий В.З.* К вопросу о псевдотуберкулезе грызунов // ВМЭП. — 1927. — Т.6, вып. 2. — С. 146—153.
- Миронова Л.П.* Биологические свойства штаммов псевдотуберкулезного микроба, выделенных в Сибири и на Дальнем Востоке: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 1969. — 21 с.
- Миронова Л.П.* О метаболизме *Yersinia pseudotuberculosis* // Современные аспекты профилактики зоонозных инфекций. — Иркутск, 1984. — С. 33—34.
- Михайлова О.А., Якунина Т.И.* Псевдотуберкулез грызунов в Приморском крае: Тез. докл. науч. конф. Владивостокского ИЭМ. — Владивосток, 1960. — С. 45—46.
- Мотавкина Н.С., Малый В.П., Туркутюков В.Б.* Иммуногенетические исследования при псевдотуберкулезе (дальневосточной скарлатино-

- подобной лихорадке) // Дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка (Псевдотуберкулез человека). — Л., 1978. — С. 122—127.
- Нагорная Л.Е.* Материалы клинико-патогенетического изучения дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Хабаровск, 1973. — 22 с.
- Назаров В.Е., Буйневич Ю.Б.* Лабораторная диагностика острого аппендицита псевдотуберкулезной этиологии // Идеи Пастера в борьбе с инфекциями: Тез. Международ. симп. — СПб., 1995. — С. 136.
- Нацкий К.В., Игнатович В.О.* К вопросу о значении грызунов в очагах дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки // 1-я Межобластная научно-практ. конф. по псевдотуберкулезу человека: Тез. докл. — Владивосток, 1970. — С. 62—63.
- Недашковская Е.П., Тимченко Н.Ф., Беседнов А.Л., Вертнев Ю.В.* Термостабильный токсин *Yersinia pseudotuberculosis*: выделение, очистка, характеристика свойств // Журн. микробиол. — 1995. — № 4. — С. 5—9.
- Недашковская Е.П., Тимченко Н.Ф., Венедиктов В.С. и др.* Способ получения эритроцитарного антигенного псевдотуберкулезного диагностикума: А. с. 1596528 от 1.06.90 г.
- Новиков П.Л., Зубрицкий П.К., Залмовер И.Ю. и др.* Клинико-эпидемиологическая характеристика иерсиниозов в г. Минске // Здравоохран. Белоруссии. — 1986. — № 9. — С. 42—45.
- Новикова О.Д., Урих Е.В., Тимченко Н.Ф. и др.* Использование иммунологического анализа для антигенной характеристики пептидогликан-ассоциированного белка из внешней мембраны *Y.pseudotuberculosis* и обнаружения псевдотуберкулезного микроба в окружающей среде // Вопр. микробиол., патогенеза и лаб. диагностики иерсиниозов: Сб. науч. тр. — Новосибирск, 1985. — С. 33—38.
- Новикова О.Д., Фролова Г.М., Вакорина Т.И. и др.* Конформационная стабильность и иммунохимические свойства иерсинина — основного белка внешней мембраны псевдотуберкулезного микроба // Биоорг. химия. — 1989. — Т.15. — № 6. — С. 764—772.
- (Оводов Ю.С.) Ovodov J.S., Gorshkova R.P., Tomshich S.V.* Chemical studies on *Y.pseudotuberculosis* LPS from 1B microorganism // Immunochemistry. — 1974. — Vol. 11. — P. 777—780.
- Пауков В.С.* Роль нейтрофилов и макрофагов в локализации гнойной инфекции // Арх. пат. — 1986. — № 3. — С. 30—38.
- Пашин А.Ю.* Совершенствование методов выделения и идентификации экзотоксина псевдотуберкулезного микроба: Дис. ... канд. мед. наук. — Саратов, 1986. — 133 с.
- Пашин А.Ю., Джапаридзе М.Н., Пономарев Н.Г.* Совершенствование способов выявления экзотоксина псевдотуберкулезного микроба и гомологичных к нему антител // Актуал. вопр. лаб. диагн. и биохимии возбудителей чумы и холеры: Сб. науч. тр. — Саратов, 1984. — С. 14—18.
- Пашин А.Ю., Джапаридзе М.Н., Пономарев Н.Г.* Токсинообразование у псевдотуберкулезного микроба в организме зараженных животных // Генетика и микробиология природно-очаговых инфекций: Сб. науч. тр. — Саратов, 1984. — С. 48—52.
- Петровская В.Г.* Ранние этапы инфекционного процесса // Журн. микробиол. — 1977. — № 4. — С. 11—20.
- Пиотрович А.К., Ленкина М.С., Воскресенская О.А.* О вспышке дальне-

- восточной скарлатиноподобной лихорадки у детей // *Материалы 22-й науч. сессии Хабаровского мед. ин-та.* — Хабаровск, 1965. — С. 193—194.
- Плехова Н.Г.* Функциональное состояние ПМЯЛ и их влияние на функции макрофагов при некоторых бактериальных инфекциях: Дис. ... канд. биол. наук. — Владивосток, 1996. — 147 с.
- Покровский В.И., Ющенко Г.В.* Псевдотуберкулез // *Руководство по инфекционным болезням.* — М., 1986. — С. 43—44.
- Полоцкий Ю.Е., Ценева Г.Я., Ефремов В.К.* Моделирование псевдотуберкулезной инфекции // *Болезни с природной очаговостью.* — Л., 1983. — С. 91—103.
- Пономарев Н.Г., Пашин А.Ю.* Использование реакции нейтрализации антител (рНАТ) для выявления экзотоксина у белых мышей, зараженных псевдотуберкулезным микробом // *Иерсиниозы (микробиология, эпидемиология, клиника, патогенез, иммунология): Тез. докл. Всесоюз. научно-практ. конф.* — Владивосток, 1986. — С. 57—58.
- Прозоровский С.В.* Болезнь легионеров — неизвестное ранее инфекционное заболевание бактериальной природы // *Журн. микробиол.* — 1979. — № 2. — С. 8—14.
- Прозоровский С.В., Покровский В.И., Тартаковский И.С.* Болезнь легионеров (легионеллез). — М.: Медицина, 1984. — 207 с.
- Прокопенкова А.П., Борисова М.А.* Клинико-патогенетическое обоснование комплексной терапии больных иерсиниозами с учетом показателей калликреиновой системы и простагландинов крови // *Всесоюз. научно-практ. конф. «Иерсиниозы»: Тез. докл.* — Владивосток, 1986. — С. 197—198.
- Пушкарева В.И., Емельяненко Е.Н., Литвин В.Ю. и др.* Патогенные листерии в почве и в ассоциации с водорослями: обратимый переход в некультивируемое состояние // *Журн. микробиол.* — 1997. — № 3. — С. 3—10.
- Рожкова Л.П.* Эпидемиология дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки на Дальнем Востоке: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1977.
- Розенштраух Л.С.* Рентгенодиагностика заболеваний тонкой кишки. — М.: Медицина, 1981. — 204 с.
- Рольщиков И.М.* Диагностика, тактика лечения сегментарных поражений кишечника при иерсиниозах и неспецифических гранулематозных воспалениях желудочно-кишечного тракта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Хабаровск, 1987.
- Рольщиков И.М., Антонов В.И.* Хирургия абдоминального иерсиниоза. — Владивосток, 1984. — 225 с.
- Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина и А.П. Казанцева.* — СПб.: Комета, 1996. — С. 47—48.
- Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней / Под ред. В.И. Покровского.* — М.: Медицина, 1993. — 464 с.
- Сазанов Н.С.* Псевдотуберкулез. — Киев: Здоров'я, 1984. — 120 с.
- Сидорова В.Е., Варвашевич Т.Н., Тимченко Н.Ф.* Экзоферменты псевдотуберкулезного микроба // *Вопр. мед. химии.* — 1987. — Т. 33, вып. 2. — С. 44—48.
- Симчук Л.В., Тимченко Н.Ф., Недашковская Е.П.* Выделение из *Y. pseudotuberculosis* фактора, нарушающего проницаемость сосудов кожи, и характеристика некоторых его свойств // *Бактериальные токсины: Тез. докл. 2-й Всесоюз. конф.* — Юрмала, 1989. — С. 116.

- Слоним А.Д. Эволюция терморегуляции. — Л., 1986. — 67 с.
- Сокогутун О.А. Показатели обмена белков, аминокислот и нуклеиновых кислот у больных псевдотуберкулезом в условиях этиотропной и патогенетической терапии: Дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 1984. — 173 с.
- Соловьева Т.Ф. Липополисахарид-белковые комплексы грамотрицательных бактерий. Структура и свойства: Автореф. дис. ... д-ра хим. наук. — Владивосток, 1990. — 49 с.
- (Соловьева Т.Ф.) *Solovjeva T.F., (Ермак И.М.) Yermak I.M., (Бондаренко О.Д.) Bondarenko O.D. et al.* Studies on a lipopolysaccharide-protein complex from *Yersinia pseudotuberculosis*. I. Isolation and characterization // *Microbiós.* — 1979. — Vol. 25, N 101—102. — P. 133—134.
- Соловьева Т.Ф., Оводов Ю.С. Липополисахарид-белковые комплексы внешней мембраны грамотрицательных бактерий // *Биоорганическая химия.* — 1983. — Т.9, № 6. — С. 725—733.
- Сомов Г.П. Итоги изучения эпидемического псевдотуберкулеза // *Природно-очаговые антропонозы.* — Омск, 1976. — С. 103—108.
- Сомов Г.П. О психрофильных свойствах псевдотуберкулезного микроба и значение этого феномена в эпидемиологии дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки // *Дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка.* — Л., 1978. — С. 3—13.
- Сомов Г.П. Дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка. — М.: Медицина, 1979. — 182 с.
- Сомов О.Г. Поражение нервной системы при ДСЛ — псевдотуберкулезе человека (клинико-экспериментальное и лабораторное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 1981. — 24 с.
- Сомов Г.П. Еще раз о сапронозах // *Журн. микробиол.* — 1985. — № 5. — С. 98—103.
- Сомов Г.П. Психрофильность патогенных микроорганизмов и ее эпидемиологическое и патогенетическое значение // *Вестн. АМН СССР.* — 1985. — № 1. — С. 58—65.
- Сомов Г.П. Экология патогенных бактерий // *Экология патогенных бактерий.* — Новосибирск, 1994. — С. 3—17.
- Сомов Г.П. Особенности экологии внеорганизменных популяций патогенных бактерий и их отражение в эпидемиологии инфекций // *Журн. микробиол.* — 1997. — № 5. — С. 12—17.
- Сомов Г.П., Беседнова Н.Н., Дзадзиева М.Ф., Тимченко Н.Ф. Иммунология псевдотуберкулеза. — Новосибирск: Наука, 1985. — 185 с.
- Сомов Г.П., Варвашевич Т.Н. Ферментативные механизмы психрофильности псевдотуберкулезного микроба // *Журн. микробиол.* — 1984. — № 2. — С. 42—46.
- Сомов Г.П., Варвашевич Т.Н., Тимченко Н.Ф. Психрофильность патогенных бактерий. — Новосибирск: Наука (сиб. отд.), 1991. — 204 с.
- Сомов Г.П., Литвин В.Ю. Сапрофитизм и паразитизм патогенных бактерий: экологические аспекты. — Новосибирск: Наука (сиб. отд.), 1988. — 205 с.
- (Сомов Г.П.) *Somov G.P., (Мартиневский И.Л.) Martinevsky I.L.* New facts about pseudotuberculosis in the USSR // *Abstracts International Sympos. on Yersinia, Pasterella and Francisella.* — Sweden. Malmö, 1972. — P. 37—38.
- Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н. Псевдотуберкулез. — М.: Медицина, 1990. — 238 с.

- Струков А.И. Механизмы иммунного воспаления // Вестн. АМН СССР. — 1979. — № 11. — С. 76—85.
- Таперова Л.Н., Мартынов А.Б., Ульянова Г.И. Экспертная система для диагностики неотложных состояний в детском возрасте // Информатика и кибернетика в педиатрии. — М.: Медизд., 1990. — С. 78—85.
- Терских В.И. Сапронозы (о болезнях людей и животных, вызванных микробами, способными размножаться вне организма во внешней среде, являющейся для них местом обитания) // Журн. микробиол. — 1958. — № 8. — С. 118—122.
- Тимченко Н.Ф. Материалы по микробиологической характеристике дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки (псевдотуберкулез человека): Дис. ... канд. мед. наук. — Владивосток, 1972. — 24 с.
- Тимченко Н.Ф. Генетико-биохимические механизмы патогенности бактерий и перспективы их изучения // Бюл. СО АМН СССР. — 1986. — № 4. — С. 66—71.
- Тимченко Н.Ф. Патогенетическое значение психрофильности *Yersinia pseudotuberculosis*: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Владивосток, 1989. — 39 с.
- Тимченко Н.Ф., Антоненко Ф.Ф. Входные ворота, пути проникновения и распространения *Y.pseudotuberculosis* в теплокровном организме // Журн. микробиол. — 1990. — № 10. — С. 15—19.
- Тимченко Н.Ф., Венедиктов В.С., Павлова Т.Н. Моделирование инициации псевдотуберкулезной инфекции // Журн. микробиол. — 1989. — № 7. — С. 16—20.
- Тимченко Н.Ф., Вертнев Ю.В., Сомов Г.П. Выделение и характеристика некоторых свойств термостабильного летального токсина *Y.pseudotuberculosis* // Молекулярная структура бактериальных токсинов и генетический контроль их биосинтеза: Тез. докл. 1-й Всесоюз. конф. — М., 1985. — С. 106—107.
- Тимченко Н.Ф., Недашковская Е.П., Венедиктов В.С. и др. Токсины *Y.pseudotuberculosis* // Иерсиниозы: Тез. докл. Всесоюз. научно-практ. конф. — Владивосток, 1989. — С. 59—61.
- Тимченко Н.Ф., Новикова О.Д., Ермак И.М., Соловьева Т.Ф. Компоненты наружной мембраны *Yersinia pseudotuberculosis* и их роль в патогенезе псевдотуберкулеза // Журн. микробиол. — 1986. — № 6. — С. 38—41.
- Тимченко Н.Ф., Соловьева Т.Ф., Новикова О.Д. и др. Биологические и биохимические характеристики *Y.pseudotuberculosis*, культивируемых при разных температурах // Природно-очаговые болезни Сибири и Дальнего Востока. — Новосибирск, 1986. — С. 65—74.
- Тимченко Н.Ф., Сомов Г.П. К патогенезу псевдотуберкулеза // Иерсиниозы. — Новосибирск, 1983. — С. 56—62.
- Тимченко Н.Ф., Сомов Г.П., Сидорова В.Е. Исследования энтеротоксической активности псевдотуберкулезного микроба // Журн. микробиол. — 1981. — № 6. — С. 55—58.
- Туманский В.М. Псевдотуберкулез. — М.: Медизд., 1958. — 82 с.
- Туркутюков В.Б. Гетерогенные антигены псевдотуберкулезных бактерий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Владивосток, 1978. — 21 с.
- Устинов А.Г., Тайбес В.З. Логический подход в разработке алгоритмов диагностики заболеваний внутренних органов // Информатика в здравоохранении. — Ч.2. — М., 1990.
- Федоров Л.И., Бунин В.Т. О водном пути заражения людей псевдотубер-

- кулезом // Природа Сахалина и здоровье человека. — Вып. 2. — Южно-Сахалинск, 1971. — С. 86—87.
- Фролова Г.М., Соловьева Т.Ф., Оводов Ю.С. Динамика гуморального иммунного ответа на липополисахарид-белковый комплекс *Yersinia pseudotuberculosis* // Журн. микробиол. — 1980. — № 8. — С. 118—119.
- Хай Г.А. Принципы и методы выбора оптимальной тактики в абдоминальной хирургии при неопределенном диагнозе и прогнозе: Дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1984.
- Хочачка П., Сомеро Д. Биохимическая адаптация. — М.: Мир, 1988. — 568 с.
- Ценева Г.Я. Биология возбудителя, вопросы патогенеза и иммунодиагностика псевдотуберкулеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1988. — 34 с.
- Ценева Г.Я., Бондаренко В.М., Турова Т.П. Нуклеотидный состав и степень гомологии ДНК *Y.pseudotuberculosis*, различных патоваров // Молекул. генетика. — 1983. — № 3. — С. 25—28.
- Ценева Г.Я., Дайтер А.Б., Носков Ф.С. и др. Лабораторная диагностика псевдотуберкулеза // Сов. мед. — 1984. — № 1. — С. 98—101.
- Ценева Г.Я., Куляшова Л.Б., Белая О.Ф. и др. Применение псевдотуберкулезного коаггулинирующего диагностикума в лабораторной практике // Лаб. дело. — 1985. — № 2. — С. 111—113.
- Ценева Г.Я., Полоцкий Ю.Е., Белая О.Ф. Циркулирующие и фиксированные специфические иммунные комплексы при псевдотуберкулезной инфекции // Иерсиниозы: Тез. Всесоюз. научно-практ. конф. — Владивосток, 1986. — С. 79—80.
- Чернуха Ю.Г. Предисловие // Экология возбудителей сапронозов. — М., 1988. — С. 3—5.
- Шанина Л.Н., Беседнова Н.Н. Аутосенсibilизация организма при псевдотуберкулезной инфекции // Клини. мед. — 1980. — № 2. — С. 44—49.
- Шапиро С.Е., Бергут Ф.А. К истории скарлатиноподобной лихорадки Приморского края // Сов. мед. — 1986. — № 9. — С. 144—146.
- Шарапова Т.А. Микробиологическая характеристика штаммов *Y.pseudotuberculosis*, выделенных от больных дальневосточной скарлатиноподобной лихорадкой в Приморском крае // Дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка (псевдотуберкулез человека). — Владивосток, 1974. — С. 63—70.
- Шарапова Т.А. Некоторые материалы по характеристике культур псевдотуберкулезного микроба // Дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка. — Л., 1978. — С. 53—61.
- Шведун Г.П., Можаров О.Т., Проценко О.А. Сравнительная характеристика плазмид Ca^{2+} -зависимости чумного и псевдотуберкулезного микробов // Молекулярная биология, генетика и иммунология возбудителей особо опасных инфекций. — Ростов-на-Дону, 1984. — С. 78—80.
- Шипачева Е.А., Тимченко Н.Ф., Зубков В.А., Горшкова Р.П. Токсическое действие ЛПС *Y.pseudotuberculosis* на макрофаги *in vitro* // Иерсиниозы. — Новосибирск, 1983. — С. 37—41.
- Шубин Ф.Н. Новые проявления изменчивости псевдотуберкулезного микроба // Иерсиниозы. — Новосибирск, 1983. — С. 19—26.
- Шубин Ф.Н. Экологические и молекулярно-генетические аспекты эпи-

- демиологии псевдотуберкулеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993. — 42 с.
- Шубин Ф.Н., Сибирцев Ю.Г., Рассказов В.А.** Плазмидный спектр штаммов *Y.pseudotuberculosis* и его отражение в эпидемиологии псевдотуберкулеза // Природно-очаговые болезни Дальнего Востока. — Новосибирск, 1984. — С. 74—78.
- Юркевич Д.А.** К вопросу о патологии и бактериологии ложнотуберкулезной палочки грызунов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1911.
- Ющенко Г.В.** Псевдотуберкулез у грызунов в условиях большого города: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1963. — 25 с.
- Ющенко Г.В., Кузмайтис Р.Н.** Случай мезентериального лимфаденита, вызванного возбудителем псевдотуберкулеза // Журн. микробиол. — 1964. — № 5. — С. 96—99.
- Юшк Н.Д., Вальба Е.В.** Значение иммунных комплексов в развитии иерсиниоза // Острые кишечные инфекции у детей: Респ. сб. науч. тр. — М., 1989. — С. 82—85.
- Якунина Т.И., Михайлова О.А., Шереметьев С.А.** Псевдотуберкулез синантропных грызунов в г. Владивостоке // Дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка (псевдотуберкулез человека). — Владивосток, 1974. — С. 39—46.
- Albrecht H.** Zur Aetiologie der Enteritis follicularis suppurativa // Wien. klin. wscr. — 1910. — Bd 23. — P. 991—994.
- Bercovier H. et al.** Intra- and interspecies relatedness of *Yersinia pestis* by DNA hybridization and its relationship of *Y.pseudotuberculosis* // Curr. microbiol. — 1980. — N 4. — P. 225—229.
- Berger D.** Manual of determinative bacteriology // 8th ed. — Baltimore, 1984.
- Bölin J., Norlander L., Wolf-Watz H.** Temperature-inducible outer membrane protein of *Y.pseudotuberculosis* and *Yersinia enterocolitica* is associated with the virulence plasmid // J. infect. and Immunol. — 1982. — Vol. 37. — P. 506—512.
- Bories P., Veyrac M.** Yersinioses et maladie de Crohn // Gastroenterol. clin. Biol. — 1983. — Vol. 7, N 617. — P. 570—572.
- Bottone E.J.** *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* // Procarיות. — Berlin, 1981. — Vol. 2. — P. 1225—1239.
- Bouza E., Dominguez A.** *Yersinia enterocolitica* Septicemia // Amer. J. clin. Path. — 1980. — Vol. 74, N 4. — P. 17—22.
- Brown J.A. et al.** Some characteristics of a heat-labile toxin from *Pasteurella pseudotuberculosis* // J. infect. Dis. — 1969. — Vol. 119, N 3. — P. 229—236.
- Charnetzky W.T., Shuford W.W.** Survival and growth of *Yersinia pestis* within macrophages and an effect of the loss of the 47 megadalton plasmid on growth in macrophages // J. infect. Immunol. — 1985. — Vol. 47, N 1. — P.234—241.
- Cooper N.R.** The classical complement pathway: activation and regulation of complement // Adv. Immunol. — 1985. — Vol. 37. — P. 151—215.
- Cornelis G.R., Sluiter C., Delor I. et al.** Ymoa, *Yersinia enterocolitica* chromosomae gene modulation the expression of virulence function // Molec. Microbiol. — 1991. — Vol. 5. — P. 1023—1034.
- Davenport A., O'Connor D., Finn R.** Acute renal failure following *Yersinia pseudotuberculosis* septicemia // Postgrad. med. J. — 1987. — Vol. 63, N 734. — P. 815—816.

- Davenport A., Finn R.* Haemolytic uraemic syndrome induced by *Yersinia pseudotuberculosis* // *Lancet*. — 1988. — Vol. 1, N 8581. — P. 358—359.
- Davies D.A.L.* Dide oxy sugars of *P.pseudotuberculosis* specific polysaccharides and the occurrence of ascarylase // *Nature*. — 1961. — N 4783. — P. 43—45.
- De Lorenzo V.L., Wee S., Herrero M. et al.* Operator sequences of the aerobactin operon of plasmid ColV-K30 binding the ferric uptake regulation (fur) repressor // *J. Bact.* — 1987. — Vol. 169. — P. 2624—2630.
- Dessy G.* Ricerche su un bacillo ilella pseudotuberculosis // *Boll. Ist. Siroter. milan.* — 1925. — N 4. — P. 133—156.
- Eberth C.* Bacilleus der pseudotuberculose der Kaninchen // *Fortschr. Med.* — 1885. — Bd 3. — S. 63—71.
- Gemski O.P., Lazere R., Cassay T., Wohlhieter I.A.* Presence of a virulence associated plasmid in *Y.pseudotuberculosis* // *Infect. and Immun.* — 1980. — Vol. 28, N 3. — P. 1044—1047.
- Ghose R.R., Upadhyay M., Upadhyay H.P. et al.* *Yersinia* septicemia with Pancytopenia and Lymphadenopathy // *Brit. J. clin. Pract.* — 1978. — Vol. 32, N 4. — P. 116.
- Girard G.* La toxine de pseudotuberculosis, ses analogues avec la toxine de *Pasteurella pestis* // *Ann. Inst. Pasteur.* — 1950. — Vol. 79, N 1. — P. 33—43.
- Heeseemann J., Algermissen B.* Genetically manipulation virulence of *Y.enterocolitica* // *Infect. and Immun.* — 1984. — Vol. 46, N 1. — P. 105—110.
- Hütteroth T.H.* Endometriosis of the terminal ileit: differential diagnosis to the Crohn's disease // *Z. Gastroent.* — 1981. — Vol. 19, N 4. — P. 178—184.
- Kado C.J., Lin S.T.* Rapid procedure for detection and isolation of large and small plasmids // *J. Bact.* — 1981. — Vol. 145, N 3. — P. 1365—1373.
- Kallimäki J.L., Lcinor R.* Follow-up studies of joint complications in *Yersiniosis* // *Acta med. scand.* — 1979. — N 205. — P. 521—525.
- Kaneko S., Maruyama T.* Evaluation of enzyme immunoassay for the detection of pathogenic *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* strains // *J. clin. Microbiol.* — 1989. — Vol. 27, N 4. — P. 748—751.
- Knapp W.* Pseudotuberculosis in human clinical aspects diagnosis therapy und epidemiology // *Ther. Umsch.* — 1968. — N 25. — P. 195—200.
- Knapp W., Faxlender H., Hartweg H.* Etiology of acute regional enteritis (ileitis) // *Schweiz. med. Wschr.* — 1970. — Vol. 100, N 8. — P. 364—368.
- Knapp W., Weber A.* *Yersinia pseudotuberculosis* // *Handbuch der bakteriellen Infektionen bei Tieren.* — Berlin, 1982. — Bd 4. — S. 466—518.
- Lambert de Rouvoit C., Sluiter C., Cornelis G.R.* Roul of the transcriptional activator, VirF, and temperature in the expression of the pYV plasmid genes of *Y.enterocolitica* // *Molec. Microbiol.* — 1992. — Vol. 6. — P. 395—409.
- Lazarus A.S., Nosawa M.* The endotoxin of *Pasteurella pseudotuberculosis* // *J. Bacteriol.* — 1948. — Vol. 56, N 2. — P.187—190.
- Lian C.J., Paich H.* Supression of phagocytosis by plasmid-assotiated outer membrane proteins of *Y.enterocolitica* // *Ann. Meet. Amer. Soc. Microbiol.*, 86th: Abstr. Washington. — 1986. — P. 51.
- Mair N.S.* Sources and serological classification of 177 strains of *Pasteurella pseudotuberculosis* isolated in Great Britain // *J. Path. Bact.* — 1965. — Vol. 90. — P. 275—278.
- Mair N.S.* Pseudotuberculosis in free-living wild animals // *Symp. Zool. soc. (London).* — 1968. — Vol. 24. — P. 107—117.

- Malassez L., Vignal W.* Sur le microorganisme de la tuberculose zoogléique // Arch. Physiol. — 1883. — Vol. 4. — P. 81—105.
- Marra A., Isberg R.R.* Bacterial pathogenesis: Common entry mechanisms // Curr. Biol. — 1996. — Vol. 6, N 9. — P. 1084—1086.
- Masshoff W., Dolle W.* Über eine besondere form der sog. mesenterialen Lymphadenopathie. Die abscedierende reticulocytäre Lymphadenitis // Virsh. Arch. — 1953. — Bd 323. — N 6. — S. 664—684.
- McMazigh D., Quilici M.L., Mollaret H.H.* Role of the virulence-associated plasmids of *Yersinia enterocolitica* on its immunogenicity against *Yersinia pestis* // Ann. Microbiol. — 1984. — Vol. 135B, N 3. — P. 283—290.
- Mollaret H.* L'étiologie des adenites mesenteriques aiguës. Rev. Practicien. — 1962. — Vol. 12, N 4. — P. 391—405.
- Mollaret H.* Le bacille de Malassez et Vignal (Caracteres culturels et biochimiques). — 1962. — 188 p.
- Mollaret H.* Le laboratoire dans le diagnostic d'infection humaine à bacille de Malassez et Vignal // Gaset. Med. — Paris, 1965. — P. 3457—3476.
- Mollaret H.* Pasteurellose et yersinioses // Yas. Med. Fr. — 1966. — Vol. 73, N 19. — P. 3633—3644.
- Mollaret H., Mailloux M., Destrombes P. et al.* A propos d'un cas marocain d'adenite mesenterique à forme tumorale due à une *Yersinia* // Bull. Soc. Path. Exot. — 1968. — Vol. 61, N 1. — P. 80—83.
- Mollaret H.* Zoonose humaine et animale à bacille de Malassez et Vignal en France. De 1959, A, 1967. // Jn. International Sympos. on pseudotuberculosis. — Basel, New York, 1968. — P. 45—58.
- Nagano T., Kiyohara T., Suzuki K. et al.* Identification of pathogenic strains within serogroups of *Yersinia pseudotuberculosis* and the presence of non-pathogenic strains isolated from animals and the environment // J. Vet. Med. sci. — 1997. — Vol. 59, N 3. — P. 153—158.
- Niemi K.M., Hannuksela M., Salo O.P.* Skin lesions human Yersiniosis. A histopathological and immunohistological study // Brit. J. Derm. — 1976. — N 94. — P. 155—160.
- Papadimitrou C.S., Müller-Hermelink H.K., Lennert K.* Immune histochemical and electron microscopic observations on so-called non specific mesenterial lymphadenitis // Ann. Anat. Path. — 1977. — Vol. 22, N 4. — P. 315—322.
- Paterson J.S., Cook R.* A method for the recovery of *Pasteurella pseudotuberculosis* from faeces // J. Path. Bact. — 1963. — Vol. 85. — P. 241—242.
- Pfeiffer A.* Über die Bacille pseudotuberculosis bei Nagetieren // Leipzig, 1989. — Vol. 1. — P. 48—52.
- Podwinska I.* Circulating immune complexes in experimental syphilis and their relation to immunological response against *Treponema pallidum* // FEMS Microbiol. Immunol. — 1991. — Vol. 76, N 2. — P. 83—92.
- Ramon G.* Sur la vitesse d'apparition des anticorps // C.R. Soc. Biol. (Paris). — 1928. — T. 99. — P. 1295—1297.
- Rosqvist R., Bolin J., Wolf-Watz H.* Inhibition of phagocytosis in *Yersinia pseudotuberculosis*: virulence plasmid-encoded ability involving the Yop26 protein // Infect. and Immun. — 1988. — Vol. 56, N 8. — P. 2139—2143.
- Saisawa K.* Über die Pseudotuberculose beim Menschen // Z. Hyg. Infekt.-Kr. — 1913. — Bd 73. — P. 353—399.
- Samuelsson K., Lindberg B., Brubaker R.R.* Studies on lipopolysaccharides from *Y. pseudotuberculosis* // J. Bact. — 1974. — Vol. 117. — P. 1010—1013.

- Sehär M., Thal E.* Comparative studies on toxin of *Pasteurella pestis* and *Pasteurella pseudotuberculosis* // *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* — 1955. — Vol. 88, N 1. — P. 39—42.
- Selvarai R.I., Sbarra A.I.* Relations of glycolytic and oxidate metabolism to particle entry and destruction in phagocytosing cells // *Nature*. — 1966. — Vol. 211. — P. 1272—1291.
- Shapers R.F., Ren R., Lennert K. et al.* Mesenteric Lymphadenitis Due to *Yersinia enterocolitica* // *Virch. Arch. Anat.* — 1981. — N 390. — P. 127—138.
- Simpson I.J., Myles M.J., Smith G.W.* Immune complexes in normal subjects // *J. clin. Lab. Immunol.* — 1983. — N 11. — P. 119—122.
- Sugiyama Y., Yagami K.* Adherence of *Yersinia pseudotuberculosis* and *Yersinia enterocolitica* to L-929 // 5th Int. Symp. on *Yersinia*. — Japan, 1990. — P. 47.
- Takahashi M., Takahashi S., Hirose S.* Solubilization of antigen-antibody complexes: a new function of complement as a regulator of immune reaction // *Prog. Allergy*. — 1980. — Vol. 27. — P. 134—166.
- Terti R., Eerola E., Grangors K. et al.* Antibodies in the Opsonization of *Yersinia* spp // *Infect. and Immun.* — 1988. — Vol. 56, N 5. — P. 1295—1300.
- Topping N.H., Watts C.E., Lillie R.D.* A case of human infection with «*Pasteurella pseudotuberculosis rodentium*» // *Publ. Hlth Rep.* — 1983. — Vol. 53, N 31. — P. 1340—1352.
- Tsubokura M., Otsuki K., Kawaoka Y. et al.* Addition of new serogroups and improvement of the antigenic designs of *Yersinia pseudotuberculosis* // *Curr. Microbiol.* — 1984. — N 11. — P. 89—92.
- Van-Loghem J.* La classification du bacille pestenceux (*Yersinia* gen nov) // *Ann. Inst. Pasteur*. — 1964. — Vol. 72. — P. 975—981.
- Vantrappen G., Agg H.O., Gabocs K. et al.* *Yersinia* enteritis and enterocolitis. Gastroenterological aspects // *Med. Clin. N. Amer.* — 1982. — Vol. 66, N 3. — P. 639—653.
- Wiachen P.J.* Radiological changes in the distal part of the ileum in association with *Y. enterocolitica* infections // *Radiol. clin. Biol.* — 1974. — Vol. 43, N 3. — P. 242—253.
- Wrede B.* Veler Pseudotuberculoze bacillen beim Menschen // *Path.* — 1902. — Bd 32. — P. 526—532.
- Zsigray R.M., Hopper J.B., Zubovski K., Chesbro W.R.* Integration of the Vw plasmid into the chromosome of *Yersinia pestis* strains harboring F' plasmid of *Escherichia coli* // *Infect. and Immun.* — 1985. — Vol. 47. — P. 670—673.
- Yasuda M., Nakate S., Nobinaga M.* A case of infection of *Yersinia pseudotuberculosis* associated with complement abnormalities // *Fukuoka Acta med.* — 1985. — Vol. 76, N 7. — P. 399—405.

Монография

ГЕОРГИЙ ПАВЛОВИЧ СОМОВ,
ВАЛЕНТИН ИВАНОВИЧ ПОКРОВСКИЙ,
НАТАЛИЯ НИКОЛАЕВНА БЕСЕДНОВА,
ФЕДОР ФЕДОРОВИЧ АНТОНЕНКО

Псевдотуберкулез

Зав.редакцией *Т.П.Осокина*
Редактор издательства *В.С.Афанасьева*
Художественный редактор *С.М.Лымина*
Оформление художника *А.М.Юркевича*
Технический редактор *В.Г.Александрова*
Корректор *Л.П.Колокольцева*

ЛР № 010215 от 29.04.97. Сдано в набор 24.11.2000. Подписано
к печати 26.02.2001. Формат бумаги 60×90 1/16. Бумага офсет-
ная № 1. Гарнитура Таймс. Печать офсетная. Усл. печ. л. 16,0.
Усл. кр.-отт. 16,0. Уч.-изд. л. 17,10. Тираж 3000 экз. Заказ № 1190.

Ордена Трудового Красного Знамени
издательство «Медицина».
101000, Москва, Петровверигский пер., 6/8.

Отпечатано с готовых диапозитивов
в ФГУП ордена «Знак Почета» Смоленской областной
типографии им. В. И. Смирнова.
214000, г. Смоленск, пр. им. Ю. Гагарина, 2.

ISBN 5-225-04556-1



9 785225 045562