

Важным резервом улучшения этой работы является учебный процесс кафедры Казанского медицинского института и Казанского ГИДУВа обязаны более широко включать в свои программы важнейшие достижения науки и пропагандировать их на лекциях и практических занятиях с тем, чтобы этот канал действительно приобрел наибольшую действенность и оперативность. Необходимо рационально изыскивать такие новинки, внедрение которых через учебный процесс по формам вполне реально.

Существенная роль в планировании и внедрении достижений в практику принадлежит специализированным ученым советам, научным и медицинским обществам. Их задачей является дальнейшее расширение и совершенствование информации о наиболее важных отечественных и зарубежных достижениях в области медицинской науки и техники, о передовом опыте научных и лечебно-профилактических учреждений.

Коллективные усилия научных и практических медицинских работников республики по совершенствованию методологии системы внедрения в практику здравоохранения итогов научных достижений позволяют успешнее реализовать поставленные XXV съездом КПСС задачи сохранения и укрепления здоровья советских людей.

Министр здравоохранения ТАССР И. З. Мухутдинов,
ректор Казанского медицинского института Х. С. Хамитов,
Г. А. Измайлов

КЛИНИЧЕСКАЯ И ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.981.49—092:[576.8.077.3+612.015

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ САЛЬМОНЕЛЛЕЗОВ

Академик АМН СССР К. В. Бунин

Кафедра инфекционных болезней лечебных факультетов 1-го Московского медицинского института им. И. М. Сеченова и Академическая научно-исследовательская группа по клинической иммунологии АМН СССР

Реферат. Изложены некоторые вопросы патогенеза сальмонеллезов. Указаны перспективные направления исследований иммунологических и биохимических факторов в патогенезе этого распространенного заболевания.

Сальмонеллезы относятся к числу наиболее распространенных острых кишечных инфекционных болезней. Это обстоятельство определяет необходимость разработки эффективных методов патогенетической терапии, что в свою очередь требует уточнения многих пока еще не достаточно ясных сторон патогенеза указанных заболеваний. Работы последнего десятилетия явились шагом вперед в этом направлении.

В клинике сальмонеллезов должны быть особо выделены следующие синдромы: 1) интоксикационный, сопровождающийся рядом значительных нарушений в различных органах и системах (особенно сердечно-сосудистой системе и почках); 2) диарейный, обусловленный поражением мембран клеток эпителия слизистой оболочки тонких кишок с усиленной секрецией кишечных соков, повышением проницаемости этих мембран и значительной потерей организмом минеральных солей, а также воды, уменьшением массы циркулирующей крови; 3) синдром метаболических нарушений и эндокринных расстройств, сопровождающийся развитием ацидоза, нарушением функций коры над-

почечников вплоть до возникновения острой надпочечниковой недостаточности, симптомокомплекса Уотерхауза — Фридериксена.

Следует подчеркнуть участие клеточных мембран эпителия слизистой оболочки тонких кишок в развитии всех перечисленных синдромов, поскольку бактериальные эндотоксины, воздействующие на ферментные системы клеточных мембран, вызывают повышение активности аденилциклазы, накопление в клетках циклического 3', 5'-аденозинмонофосфата (3', 5'-АМФ) и сопряженную с этим повышенную проницаемость мембран для электролитов, особенно натрия и воды. Этот механизм влияния бактериальных токсинов хорошо изучен в отношении возбудителей ряда острых кишечных инфекционных болезней, в том числе сальмонеллеза и дизентерии [1]. На основных фактах участия циклических нуклеотидов, в частности 3', 5'-АМФ и его физиологического антагониста — циклического 3',5'-гуанозинмонофосфата (3',5'-ГМФ), мы остановимся далее с тем, чтобы рассмотреть в первую очередь значение этих биохимических факторов не только в развитии диарейного синдрома, но и в регуляции иммунных процессов, включая проявления мембранно-ферментного иммунитета, защищающего организм больного сальмонеллезом от чрезмерных потерь минеральных солей и воды через мембраны клеток эпителия слизистой оболочки тонких кишок.

На протяжении 1977—1978 гг. в нашей клинике были получены доказательства того, что антигены сальмонеллы (*S. typhi*) оказывают регулирующее влияние на стимуляцию лимфоцитов человека и образование ими специфических антител при участии 3', 5'-АМФ. Эти и многие другие данные, главным образом экспериментальные, служат убедительным свидетельством роли циклических нуклеотидов в реализации антигенного стимула.

Как в условиях эксперимента, так и в клинике при различных патологических состояниях организма было изучено значение циклических нуклеотидов (3', 5'-АМФ и 3', 5'-ГМФ) в активации ферментов клеточных мембран эпителия тонких кишок, что в большой мере определяет развитие диарейного синдрома [3]. Некоторые авторы [2], занимающиеся специально вопросами патогенеза сальмонеллезов, приходят к выводу о необходимости разграничивать в проявлении действия эндотоксинов сальмонеллы два различных влияния: повышение экскреции клетками пищеварительных соков в результате усиления активности аденилциклазы в мембранах клеток и увеличение проницаемости клеточных мембран как особый механизм развития диарейного синдрома. В обоих этих процессах роль «второго посредника» играет 3', 5'-АМФ.

Бактериальные эндотоксины, образующиеся в процессе жизнедеятельности и отмирания возбудителей сальмонеллезов, проявляют исключительно высокую избирательность влияния на мембраны клеток эпителия слизистой оболочки тонких кишок, причем это влияние зависит не только от содержания в мембранах аденилциклазы и фосфодиэстеразы, но и от их фосфолипидного состава. Все эти биохимические факторы в условиях бактериальной интоксикации, свойственной большим сальмонеллезом, взаимодействуют между собою как синергетически, так и антагонистически. Необходимо учитывать, что помимо избирательного воздействия бактериальных токсинов на клетки эпителия тонких кишок у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами сальмонеллезов отмечается токсическое повреждение почек, тоже характеризующееся высокой избирательностью: прежде всего поражаются отдельные структурные элементы почечных канальцев, активируются их ферментные системы и нарастает экскреция 3', 5'-АМФ по сравнению с нормой. Об этом убедительно свидетельствуют показатели суточной экскреции 3', 5'-АМФ с мочой у больных среднетяжелой формой сальмонеллеза. Содержание 3', 5'-АМФ в суточной моче больных сальмонеллезом мы определяли по методу конкурентного связывания меченого нуклеотида

с белком. Тем же методом нами была установлена норма суточной экскреции 3', 5'-АМФ с мочой у взрослых практически здоровых людей; она оказалась равной 3,4 *мкмоль*/сут., что соответствует данным ряда других исследователей. При среднетяжелой форме сальмонеллеза на 1—2-й дни от начала заболевания содержание 3', 5'-АМФ в суточной моче составило $5,2 \pm 0,2$ *мкмоль*/сут. Повышенное количество 3', 5'-АМФ в суточной моче сохранялось на протяжении всего периода активных проявлений болезни, а также у части выздоравливающих. Особенно отчетливо нарастание суточной экскреции 3', 5'-АМФ с мочой обнаруживалось при пересчете на креатинин.

Повышение экскреции 3', 5'-АМФ с мочой следует рассматривать при сальмонеллезе не только в связи с диарейным синдромом, но и как следствие токсического поражения почек. Вместе с тем сопоставление этого показателя с содержанием в моче альдостерона, регулирующего реабсорбцию натрия и воды в почечных канальцах, а также антидиуретического гормона выявляет взаимосвязь гормонов и нарушения аденилатциклазной системы.

При ряде кишечных инфекционных болезней, сопровождающихся выраженным диарейным синдромом, наблюдается нарушение продукции секреторных антител клетками, расположенными в слизистой оболочке тонкой кишки. Преимущественные нарушения установлены в отношении секреторных антител, относящихся к иммуноглобулинам класса А (IgA). Это служит принципиальной основой для проведения иммунотерапии комплексными антигенами, включающими в себя специфические (в том числе групповые) антигены возбудителя, конъюгированные с 3', 5'-АМФ и высокоиммуногенным, чужеродным для человека белком. На этой принципиальной основе может осуществляться разработка рациональной иммунотерапии ряда кишечных инфекционных болезней, а в отношении некоторых из них — и проведение иммунопрофилактики, особенно в тех случаях, когда в качестве специфического антигена возможно использование анатоксинов.

Особенности патогенеза брюшного тифа, возможность развития при этом заболевании как рецидивов, так и бактерионосительства явились поводом к практическому применению антигенных препаратов, в том числе вакцины и Ви-антигена возбудителя; для проведения иммунотерапии, сочетаемой с назначением большого антибиотиков (левомецетина) на протяжении острого периода болезни. При изучении комплексной иммуно-антибиотикотерапии брюшного тифа уже накоплен положительный опыт, указывающий на возможность существенно снизить частоту рецидивов, а также до известной степени и частоту формирования бактерионосительства при использовании данного метода. Однако требуется дальнейшее усовершенствование иммунотерапии больных брюшным тифом с использованием высокоиммуногенных вакцин и протективного антигена. Обоснованием практического применения иммунотерапии при брюшном тифе служит ранее выдвинутое нами положение о том, что бактерионосительство является состоянием частичной иммунологической толерантности организма по отношению к отдельным (парциальным) антигенам возбудителя. Оно сопровождается длительной персистенцией антигена в клетках организма больного, имеющих с ним общие детерминантные группы (антигенная мимикрия), снижением фагоцитоза, ферментных функций лейкоцитов и своеобразием выработки гуморальных факторов иммунитета. Следует ожидать, что совершенствованию методов иммунотерапии больных брюшным тифом будет содействовать дальнейшее изучение роли циклических нуклеотидов в иммуногенезе сальмонеллезов и других кишечных инфекционных болезней.

Для правильного понимания патогенеза кишечных инфекционных болезней существенно важным является изучение роли иммунных комп-

лексов, образующихся на основе взаимодействия антигенов возбудителя и образовавшихся в организме специфических антител. Этим факторам аутоиммунитета принадлежит определенная роль в развитии рецидивов брюшного тифа, что выдвигает необходимость их дальнейшего углубленного изучения.

Накопленные к настоящему времени данные о тесной связи патогенеза ряда кишечных инфекционных болезней с показателями гуморального, а также клеточного иммунитета (включая мембранно-клеточный иммунитет) выдвигают перед современной наукой настоятельную необходимость углубленного исследования проблем патогенетической иммунологии как принципиально нового направления в клинике инфекционных болезней. Развитие этого научного направления создает возможность разработки методов рациональной патогенетической терапии ряда инфекционных болезней с учетом закономерностей формирования иммунитета, использования комплексных антигенов, стимулирующих иммуногенез. Для успешного решения указанных вопросов нужны точные знания об участии биохимических факторов, особенно циклических нуклеотидов, в патогенезе и развитии мембранно-ферментного иммунитета при данном инфекционном заболевании. На пути усовершенствования комплексного лечения больных различными инфекциями, в том числе сальмонеллезами, открываются большие перспективы для стимуляции антиферментных и антиметаболических процессов, чтобы усилить защиту организма от патогенных влияний возбудителей и продуктов их жизнедеятельности. Следует ожидать, что клиника обогатится новыми эффективными методами терапии инфекционных болезней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бунин К. В. Клин. мед., 1977, 11. — 2. Kinsey M. D. a. o. Gastroenterology, 1976, 71. — 3. Schwartzel E. H. Anal. Biochem., 1977, 78.

Поступила 17 января 1978 г.

УДК 616.981.49—053.2

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ САЛЬМОНЕЛЛЕЗА TYPHI MURIUM У ДЕТЕЙ

Т. С. Семенова

Детская инфекционная больница г. Казани (главрач — Г. С. Подряднов)

Реферат. Обследовано 185 детей, больных сальмонеллезом. Наиболее распространенной формой была желудочно-кишечная, реже встречались нозопаразитическая, субклиническая, гриппоподобная формы. Частота и выраженность клинических симптомов находились в прямой зависимости от возраста больных: чем ниже возраст, тем более резко проявляются симптомы болезни и позже наступает нормализация стула. Осложнения наблюдались у 15,4% больных. У 62,3% обследованных была повышена СОЭ, у 28,0% выявлена лейкопения или лейкоцитоз. Бактериовыделение у $\frac{2}{3}$ больных прекратилось в течение трех недель. Возбудитель оказался устойчивым ко многим антибиотикам.

За последнее время отмечается рост заболеваемости сальмонеллезом. Эта проблема особенно актуальна в педиатрии, так как показатели заболеваемости у детей значительно выше, чем у взрослых, а клиническая характеристика этой нозологической формы у них изучена недостаточно как в возрастном, так и в этиологическом аспектах.

Мы изучали особенности течения у детей сальмонеллеза, вызванного *S. typhi murium*. За последние 2—3 года в г. Казани этот тип возбудителя является основным. Под наблюдением находилось 185 больных. У всех диагноз был подтвержден бактериологически. 56,6% больных были в возрасте до года, 24,9% — от 1 до 3 лет и 18,5% — старше