

ГИПОГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ И ЛЕЧЕБНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ГАММАГЛОБУЛИНА

P. A. Абукова

Кафедра отоларингологии (зав. — проф. Н. Н. Лозанов) и ЛОР-отделение Республиканской клинической больницы (главврач — К. Л. Свечников)

В Советском Союзе гаммаглобулин впервые был получен в 1946 г. Холчевым и Колесниковой из сыворотки крови доноров. Вначале он применялся для профилактики кори, а затем, по мере изучения содержания в нем различных антител, стал применяться при полиомиелите (Лейтман, Страхова, Денисенко, Богданов), болезни Боткина (Ананьев, Грачев, Фабрикантов), коклюше (Хропецкая), скарлатине (Каушанская, Жагулло, Маурман). Получены гаммаглобулины и из сыворотки крови животных, успешно применяющиеся при бешенстве (Селимов, Дурасова, Ковалевская, Кобринский, Чун-сюн), чуме (Семенова, Пономарева), оспе (Мироценикова). Гаммаглобулин в производственных условиях готовится из плацентарной сыворотки здоровых рожениц.

Вопрос о лечебном применении гаммаглобулина привлек всеобщее внимание в 1951 г. когда Лёффлер описал случай обостряющегося пневмококкового менингита у пациента, который имел 12 рецидивов в течение полугода, причем у него выявлено полное отсутствие гаммаглобулина в плазме крови. Это было истолковано как полная невозможность защиты со стороны организма. В 1952 г. Брутон сообщил о своеобразном патологическом синдроме у мальчика 8 лет с повторными, длительными и тяжелыми инфекционными заболеваниями, а также полным отсутствием в крови гаммаглобулиновой фракции. В отечественной и зарубежной литературе описаны особенности нескольких десятков случаев врожденной агаммаглобулинемии у детей; аналогичные, но не столь характерные особенности обнаружены и у взрослых при гипогаммаглобулинемии. Брутон и др. (1952), Джаневей с сотр. (1953), Кульнефф и Петерсон (1955), Баррет (1957), Балашова (1958), Уильборн (1960) описали отсутствие гаммаглобулина в плазме больных, клинически проявляющееся в частых рецидивах и тяжелом течении инфекций. Ряд авторов — Гитлин (1955), Фиркин и Блекборн (1958), Уильборн (1960) — приводят классификацию недостаточности и отсутствия гаммаглобулина в крови, выделяя следующие 4 группы:

- 1) врожденная агаммаглобулинемия (у детей);
- 2) приобретенная агаммаглобулинемия (у детей и взрослых);
- 3) вторичная гипогаммаглобулинемия;
- 4) транзиторная гипогаммаглобулинемия.

Лишь в первых 3 группах, по мнению ряда авторов, имеется выраженный и устойчивый дефицит ткани, продуцирующей гаммаглобулин.

Состояния, относимые к 1 группе, выявляются у детей при инфекциях, повторяющихся с первых дней жизни; вероятно, этот дефект унаследован и передается женщинами потомству мужского пола (Уильборн, 1960).

Признаки состояний, относимых ко второй группе, появляются позднее, иногда со школьного возраста. Семейный анамнез при этом не характерен, заболевание встречается и у мужчин, и у женщин. Инфекции протекают при тяжелой гипогаммаглобулинемии, затем теряется способность к продуцированию гаммаглобулина, в связи с чем и развиваются хронические рецидивирующие инфекции.

3-я группа, включающая вторичные гипогаммаглобулинемии, наблюдается при многих системных заболеваниях, связанных с нарушением функции ретикуло-эндотелиальной системы, когда нормальное продуцирование антител расстроено, например при нефрозах, лейкемиях, лучевой болезни.

4-я группа включает новорожденных и детей до 1 года с временным недостаточным содержанием гаммаглобулина в результате ослабления нормального его синтеза в первые месяцы жизни. У новорожденного в крови содержится гаммаглобулин материнского происхождения, к концу первого месяца жизни уровень гаммаглобулина падает примерно на $\frac{1}{3}$, последующие 2 месяца он сохраняется на низких цифрах, затем постепенно нарастает, достигая нормального уровня ко второму году жизни (Орландини с сотрудниками, 1952; Балашова, 1958; Битенбердер, 1960).

При врожденной агаммаглобулинемии у ребенка, утратившего материнский гаммаглобулин, синтеза своего гаммаглобулина нет, электрофоретическим методом гаммаглобулин в таких случаях не выявляется, однако абсолютной агаммаглобулинемии нет, так как до 25 мг на 100 мл он обнаруживается иммунохимическими реакциями.

Обозрение этой проблемы и разбор случаев были опубликованы в ряде работ (Жуков-Вережников, 1960; Надеждина, 1961).

Этиология агаммаглобулинемии связана с изменением условий синтеза гаммаглобулина и поступления его в кровь. При врожденной агаммаглобулинемии гаммаглобулин в крови практически отсутствует, так как синтеза его не происходит. При введении в таких случаях гаммаглобулина он появляется в крови лишь временно, так как синтез его не восстанавливается. Механизм патологических процессов, возникающих на почве агаммаглобулинемии, является в основном иммунологическим, поскольку антитела связаны с гаммаглобулинами крови, и им приписывается особая роль в

защите против различных инфекций (Власова, 1960; А. Е. Гурвич, 1960; Н. С. Захарьевская, 1960; Ю. Н. Мастьюкова, 1960; Кульберг, 1960).

Наименьшее содержание глобулинов у детей самого раннего возраста позволяет, видимо, объяснить малую сопротивляемость их некоторым заболеваниям (А. Бродович, Е. А. Битенбиндер, М. М. Пистрак). Есть наблюдения Ю. Н. Мастьюковой (1960), Я. И. Муратиди (1960), А. Е. Черномордик (1960), А. Г. Назарли (1960), О. И. Пучкова (1961), указывающие на параллелизм между содержанием глобулинов и антител в сыворотке крови при некоторых инфекциях. По мнению П. Ф. Здродовского, иммунные противотела — это глобулины, видоизмененные под влиянием антигенного раздражителя, и вопрос об образовании противотел не отделим от проблемы образования различных белковых фракций крови. Н. Ф. Гамалея, Л. А. Зильбер, А. М. Кузин, А. П. Конников и другие считают, что антитело является структурно измененным сывороточным глобулином. Как показывают работы А. Е. Гурвич (1960), электрофоретическая подвижность, скорость седиментации, аминокислотный состав, размер молекул и другие показатели свидетельствуют, что большинство антител (например, преципитины кролика) не отличаются заметно от неспецифических гаммаглобулинов; не было найдено различий и в отношении их антигенных свойств.

Развитие в биохимии электрофоретических методов исследования белков подтвердило, что антитела связаны почти исключительно с гаммаглобулиновой фракцией, хотя некоторые антитела, например вырабатываемые по отношению к аллергенам, могут быть связаны с α - и β -глобулинами. Есть экспериментальные работы, доказывающие выработку антител лимфоидными и плазматическими клетками (П. Ф. Здродовский, 1956; В. А. Парнес, 1954). Еще в работах И. И. Мечникова и В. К. Высокович указывалось, что выработка антител является функцией макрофагальной системы. Под влиянием антигена ретикулярные и гистиоцитарные клетки подвергаются пролиферации и претерпевают трансформацию, конечными стадиями которой являются сначала незрелые, затем зрелые плазматические клетки. В процессе такой трансформации эти клетки приобретают способность к синтезу специфических гаммаглобулинов, которыми и являются антитела. В печени же синтеза гаммаглобулина не происходит (Уильборн, 1960).

Исследование реакции на введение антигена при агаммаглобулинемии производилось многократно (Гитлин, 1955; Гуд и Зак, 1956; Ефимов, 1960; и др.). При введении антигена здоровому ребенку возникает тройная реакция: вырабатываются антитела, повышается уровень гаммаглобулина и возрастает число плазматических клеток в селезенке и лимфатических узлах. У детей же с агаммаглобулинемией в ответ на введение различных антигенов (тканевых, бактериальных и вирусных) антитела практически не образуются, развития клеток плазматического ряда не происходит, но способность к аллергическим реакциям, в частности на введение туберкулина, сохраняется (Уикс и Андерсон, 1956; Парнес, 1957; Уильборн, 1960).

Как показывают исследования ряда авторов, повторное применение антибиотиков сопровождается снижением общего белка и гаммаглобулина, что отрицательно влияет на выработку иммунитета.

Применение трансфузий крови и плазмы снижает отрицательное влияние антибиотиков, вызывая нарастание количества белка и гаммаглобулина (А. А. Липаха, Н. И. Шехина, 1960; А. С. Тошков, 1960; Holper и др., 1957; Harris, 1953; Roodev, 1957).

Среди клинических признаков агаммаглобулинемии и гипогаммаглобулинемии характерны микробные инфекции с очаговыми процессами, частыми рецидивами и прогрессирующим течением (в частности, воспаления дыхательного и кишечного трактов, синуситы, отиты, менингиты, бронхоэктатическая болезнь). Специфической характеристики заболеваний, связанных с гипогаммаглобулинемией, как отмечает ряд авторов (Гитлин, Джаневей, Уильборн, 1960), указать невозможно. Подозрение же на агаммаглобулинемию должно возникать на основании затяжного и рецидивирующего течения бактериальных инфекционных заболеваний. Предварительные данные о содержании гаммаглобулинов в сыворотке крови нетрудно получить, исследовав больного на наличие нормальных антител — изогемагглютиногенов. Биохимические и иммунологические методы дают окончательный ответ. Уильборн указывает, что описана смерть у ребенка при введении противогангренозной сыворотки при гипогаммаглобулинемии. У таких детей отмечается генерализация инфекции от вакцинации, пробы Дика и Шика положительны. Уильборн, ссылаясь на исследования ряда авторов, указывает, что иммунизация при агаммаглобулинемии недостижима, при введении антигенов не смогли обнаружить реагина, характерна нейтропения.

Клиническое применение гаммаглобулина основывается на ряде экспериментальных работ и описания отдельных наблюдений рядом авторов.

Поскольку больные агаммаглобулинемией и гипогаммаглобулинемией с иммунологической точки зрения неполноценны и беззащитны против инфекции (Bogandum, 1960; Lundström, 1955; Sonnes, Israel, 1954; Zimpelmann, 1954), применение человеческого глобулина от здорового донора (ежемесячно по 0,1 мг на 1 кг веса внутримышечно) предохраняет от рецидива инфекции.

Шик (1958–59) приводит описание шести случаев заболевания желудочно-кишечного и дыхательного трактов, заболевания были устойчивы к действию антибиотиков, и лишь сочетанное лечение гаммаглобулином и антибиотиками дало эффект.

Кноуф (1957) описал 10 аналогичных случаев. Шонхольц и другие (1958—59) представили более обширный материал и демонстрировали эффект от терапии антибиотиками и гаммаглобулином (17 случаев); Борандом и др. (1959) сообщили о 66 случаях крайне тяжелых бактериальных инфекций, устойчивых к терапии антибиотиками, с нормальным содержанием гаммаглобулина в плазме. Из них, однако, лишь в 31 случае лечение гаммаглобулином и антибиотиками дало хороший эффект, в 10 случаях было незначительное улучшение, в остальных нельзя было отметить выраженного терапевтического действия гаммаглобулина. Страйм и др. (1938) сообщили обнадеживающий результат лечения одним гаммаглобулином в больших дозах. Longhlin (1958—59) приводит хороший эффект от лечения гаммаглобулином и хлорамфениколом в 11 случаях с тяжелой вторичной инфекцией и в 10 случаях — с тяжелой лимфогранулемой.

Приводя литературные данные по применению гаммаглобулина для профилактики и лечения тяжелых, ремитирующих инфекций, Уильборн (1960) указывает на эффективность применения гаммаглобулина при рецидивирующих отитах, синуситах, катарах верхних дыхательных путей. Деймонт, Калло, Рубенсон (1961) приводят наблюдения 113 случаев с острыми отитами у детей в возрасте от 1 года до 7 лет, леченных введением гаммаглобулина для профилактики рецидива. Результат лечения авторы суммируют следующим образом:

1) возможность рецидива отита в не леченных гаммаглобулином случаях в 2 раза больше;

2) опасность рецидива наиболее велика в течение первых двух месяцев, наименьшая — через 6 месяцев (иногда — 12 месяцев);

3) возможность третьего и последующих рецидивов есть лишь в нелеченной группе.

Некоторые авторы (Aubry M., Pialeux P., 1960) сообщают о хорошем антиаллергическом влиянии гаммаглобулина в малых дозах при рецидивирующих синуситах, отмечая в 60% наблюдавших случаев хороший эффект. Роль антибиотиков в лечении больных гипогаммаглобулинемией велика, так как до антибиотиков эти больные, как правило, погибали. В заключение следует отметить, что в лечении больных с дефицитом гаммаглобулинов немалая роль принадлежит и антибиотикам.

Нами применялся с хорошими результатами гаммаглобулин в сочетании с антибиотиками в тех случаях ЛОР-заболеваний, когда одни антибиотики не давали улучшения.

Учитывая приведенные литературные данные отечественных и зарубежных авторов, можно шире рекомендовать инъекции гаммаглобулина в дозе 0,1 мг на кг веса больного с интервалом 3—4 недели как одно из средств стимулирования сил иммунитета при инфекционных процессах. Надо полагать, что при часто рецидивирующих инфекциях у ослабленных больных гаммаглобулинетерапия будет более эффективной, поскольку такие случаи протекают на фоне гипогаммаглобулинемии и даже агаммаглобулинемии. Применение гаммаглобулина в сочетании с антибиотиками дает выраженный клинический эффект в тех случаях, когда одни антибиотики не дают клинического эффекта, так как ведут ко вторичной гипогаммаглобулинемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балашова И. И. Педиатрия, 1958, 10.—2. Богданов И. Л. Вест. АМН СССР, 1961, 4.—3. Битенбinder Е. А. Белковые фракции плазмы крови при дизентерии. Канд. дисс., Л., 1960.—4. Власова А. Н. Педиатрия, 1960, 4.—5. Гуревич А. Е., Оловников А. М. Биохимия, 1960, т. 25, вып. 4.—6. Захаров А. Ф., Жуков-Вережников Н. Н. Педиатрия, 1960, 7.—7. Захарьевская Н. С. Изучение активности гаммаглобулина по отношению к стрептококку, выделенному от скарлатинозных больных. Автореферат дисс., Горький, 1960.—8. Здродовский Ф. Ф. Современное состояние экспериментальной иммунологии и ее ближайшие задачи, М., 1956.—9. Кабринский Г. Д. Вопр. вирусологии, 1960, 6.—10. Кульберг А. Я., Тарханова А. И. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1960, 11.—11. Липаха А. А. и Шехина Н. И. Педиатрия, 1960, 4.—12. Мастюкова Ю. Н., Хат С. А. Вопр. вирусологии, 1960, 3.—13. Миросенникова С. С., Ермак А. В., Огородникова З. И. ЖМЭИ, 1961, 4.—14. Муратиди Я. И. Педиатрия, 1960, 12.—15. Надеждина Е. А. Педиатрия, 1961, 9.—16. Назарли А. Г. Педиатрия, 1960.—17. Парнес В. А. Пробл. гемат. и перелив. крови, 1957, 6.—18. Пучкова О. И. Педиатрия, 1961, 7.—19. Ташков А. С., Шейкова Г., Ноева К. Антибиотики, 1960, 2.—20. Фабрикантов Г. А., Широнин Л. И. Меджурнал Узбекистана, 1961, 2.—21. Черномордик А. Е. Педиатрия, 1961.—22. Чунисон Ф. ЖМЭИ, 1961, 1.—23. Aubry M., Pialeux P., Picard I. Sem. hopiteax. Paris, 1960, 36.—24. Bagandum S., Cottier H., Hässig A. and Riva G. Das Antikörpermangelsyndrom, Basel — Stuttgart, 1960.—25. Baerett B. and Volwiler W. J. Am. med. Ass., 1957, 164.—26. Britton O. C., Art L., Gittlin D. and Janeway C. A. Am. J. Dis. Child., 1952, 84.—27. Britton O. C. Pediatrics, 1952, 9.—28. Diamant M., Kallos P. und Rubenson G. Acta otolaryngologica, 1961, 4—5.—29. Harris J. R. and Schick B. J. Mt. Sinai Hosp., 1953—1954, 21.—30. Holper I. C., Rickler C. J. and Sulvester J. C.

Antibiotics. Ann., 1957—58, 5.—31. Janewav C. A., Art L. and Gittlin D. Trans. Ass. Amer. Phys., 1953, 66.—32. Kallos P. Introduction, Progr. Allergy, 5, IX—XXXIX. Basel—New-York, 1958.—33. Knout E. G. Antibiotics. Ann., 1957—58, 5.—34. Kulneff N., Pedersen K. O. and Waldenström G. Schweiz. med. Wschr., 1958, 363—368.—35. Löttler W. Wien. klin. Wschr., 1951, 771—777.—36. Longhlin E. H., Alcinder L. and Mullin W. G. Antibiotics. Ann., 1958—59, 6.—37. Lundström R. Svenska Läkartidn, 1955, 1970—1986.—38. Manning M. C., Gagliardi L. A. a. Fischer M. W. Antibiotics. Ann., 1957—58, 5.—39. Roodev R. J., Oswald E. I. a. Wright W. W. Antibiotics. Ann., 1957—58, 5.—40. Schonholtz G. I., Borgia Cn. A. a. Ritchie S. I. Antibiotics. Ann., 1958—59, 6.—41. Schles M. a. Israel H. Ann. intern. Med., 1954, 40.—42. Stream L. P., Williams B. H. a. Prichard I. Oral herpetiform lesions treated with gammaglobulin oral sierg. 1958, 11.—43. Wallenborn P. A. The Laryngoscope, 1960, 1.—44. Zinneman H. H., Hall W. H. a. Heller B. J. Am. med. Ass., 1954, 1956.

Поступила 19 декабря 1961 г.

НОВЫЕ АППАРАТЫ

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВАКУУМ-ЭКСТРАКТОРА

Asp. Е. П. Шуйкина

Акушерско-гинекологическая клиника лечебного факультета (зав. — проф. А. М. Фой) Саратовского медицинского института

Идея создания вакуум-аппарата была высказана около 150 лет назад (Мак Кей, Земан, Симпсон и др.). Однако широкое применение метод получил только лишь после создания Финдерле (Югославия, 1952) и, независимо от него, Мальмстремом (Швеция, 1953) более совершенных моделей вакуум-экстракторов.

Нами с начала 1959 г. применяется вакуум-экстрактор, близкий по конструкции к шведскому прибору и к модели, разработанной Всесоюзным научно-исследовательским институтом медицинских инструментов и оборудования.

При 150 родах он применялся вместо акушерских щипцов, а при 20 — взамен кожно-головных щипцов по Иванову — Гауссу.

Первородящих было 121 (10)¹, повторородящих — 29 (10). У 10 женщин после предварительного наложения вакуум-экстрактора роды пришлось закончить акушерскими щипцами. Однако вакуум-экстрактор продвинул головку вниз по родовому каналу, и это облегчило последующую операцию наложения акушерских щипцов.

У 56 (5) рожениц показанием для ускорения родов служила угрожающая внутриутробная асфиксия плода, у 46 (2) — сочетание угрожающей внутриутробной асфиксии плода со слабостью потуг, у 22 (13) — слабость родовой деятельности, не поддававшаяся воздействию медикаментозных средств. У 17 женщин роды были осложнены тяжелой нефропатией. Девять рожениц имели экстрагенитальные заболевания, послужившие причиной для «выключения» второго периода родов.

Продолжительность операции с применением вакуум-экстрактора вместо акушерских щипцов колебалась в пределах 5—10 мин, редко она возрастала до 15 мин. Вакуум-экстрактор, использовавшийся по принципу кожно-головных щипцов, находился на головке плода от 20 мин до 5 час.

Данные, отображающие зависимость состояния новорожденных от положения головки плода в момент наложения вакуум-экстрактора, представлены в таблице 1.

Итак, трое новорожденных не были оживлены после рождения. Патологоанатомическое исследование установило, что у двух смерть наступила от внутриутробной асфиксии, а один недоношенный ребенок умер от внутричерепной травмы.

6(1) новорожденных скончались в первые сутки после родов, а один — на третий день после рождения. Причиной смерти у 4(1) была асфиксия, у 3 — родовая травма.

Эти роды, закончившиеся мертворождением и ранней детской смертностью, были осложнены различными формами тяжелой акушерской патологии, являющейся, как известно, в большом проценте наблюдений причиной гибели новорожденных вне зависимости от применения вакуум-экстрактора, который лишь облегчал задачу быстрого завершения родового акта, что настоятельно диктовалось состоянием рожениц.

¹ Цифры в скобках здесь и далее обозначают число наблюдений по применению вакуум-экстрактора вместо кожно-головных щипцов.