

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ТОМ
LXXIX

5

1998

Казанский мед. ж., 1998, 79, 5, 321—400.

Available
on the WEB

http://www.kcn.ru/tat_en/science/kazmed

Редакционная коллегия:

Д.М. Зубаиров (главный редактор),
Д. К. Баширова, В. Ф. Богоявленский (зам. главного редактора), М. Х. Вахитов,
Х. З. Гафаров, М. М. Гимадеев (зам. главного редактора), Л. А. Козлов,
И.А. Латфуллин, Р.И. Литвинов (отв. секретарь), В.Н. Медведев, И.З. Мухут-
динов, И. Г. Низамов, О.И. Пикуза, Н. С. Садыков, И. А. Салихов,
Э. Н. Ситдыков, Л. А. Щербатенко

Редакционный совет:

Н.Х. Амиров (Казань), А.А. Визель (Казань), А.Н. Галиуллин (Казань),
В.И. Галочкин (Казань), В.А. Германов (Самара), З.Ш. Гилязутдинова (Казань),
Д.Ш. Еналеева (Казань), В.Ф. Жаворонков (Казань), Ш.З. Загидуллин (Уфа),
К.Ш. Зыятдинов (Казань), И.А. Ибатуллин (Казань), М.Ф. Исмагилов (Казань),
Ф.З. Камалов (Казань), Б.А. Королев (Нижний Новгород), А.Ф. Краснов (Самара),
В.А. Кузнецов (Казань), Л.А. Лещинский (Ижевск), М.З. Миргазизов (Казань),
М.К. Михайлов (Казань), А.П. Нестеров (Москва), Г.Г. Нуреев (Казань),
В.П. Рассанов (Йошкар-Ола), И.М. Рахматуллин (Казань), М.Р. Рокицкий (Казань),
И. Г. Салихов (Казань), Е. П. Сведенцов (Киров), Г. А. Смирнов (Казань),
В. В. Талантов (Казань), Ф. Х. Фаткуллин (Казань), Р. У. Хабриев (Москва),
Х.С. Хамитов (Казань), А. Д. Царегородцев (Москва).

Издается с 1901 года
Выходит 6 раз в год

Подписка принимается во всех почтовых отделениях СНГ.

Адрес редакции "Казанского медицинского журнала":
г. Казань, ул. Декабристов, 2. Тел. 43-70-74.

Корреспонденцию направлять по адресу:
420066, г. Казань, а/я 53.
Адрес "Казанского мед. ж." в сети "Internet"
http://www.kcn.ru/tat_en/science/kazmed

Литературный редактор А.Ш. Закирова
Технический редактор А.И. Никиткова



Андрей Дмитриевич Адо
1909 — 1997



КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

СЕНТЯБРЬ
ОКТАБРЬ
1998

5

ТОМ
LXXIX

ИЗДАНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТАТАРСТАНА,
СОВЕТА НАУЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОБЩЕСТВ ТАТАРСТАНА И
КАЗАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

УДК 616—092:092 Адо

АКАДЕМИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК АНДРЕЙ ДМИТРИЕВИЧ АДО

26 октября 1997 г. не стало Андрея Дмитриевича Адо, нашего Учителя в самом лучшем смысле этого слова. Истинный учитель не тот, кто учит, а тот, у кого можно научиться. У Андрея Дмитриевича можно было многому научиться — как ученый, педагог, мыслитель, философ он с готовностью отдавал свои знания, мысли, идеи всем, кто хотел их найти. Со смертью академика А.Д. Адо закатилась одна из последних ярких звезд, взошедших в Казани и долго сиявших на медицинском небосклоне в XX веке.

Казанской научной школе принадлежит честь крупнейших открытий в самых различных областях науки, в том числе общей биологии, физиологии и медицине. Они связаны с именами таких выдающихся ученых, как К.Ф. Фукс, А.Я. Данилевский, Е.Ф. Аристов, Н.О. Ковалевский, А.Ф. Самойлов, С.С. Зимницкий, Н.А. Миславский, В.А. Энгельгардт, А.В. Вишневский, В.М. Бехтерев, А.В. Кибяков, А.А. Баев, А.Д. Адо и многие другие.

Стать ученым Андрею Дмитриевичу было "на роду написано". Он родился не просто в профессорской семье: это была семья интеллектуалов. Отец — Дмитрий Иванович Адо — был талантливым биологом и оригинальным педагогом, к несчастью, рано потерявшим

здоровье и отошедшим от науки. Мать Андрея Дмитриевича — Инна Николаевна — дочь всемирно известного ученого физиолога Николая Александровича Миславского, от природы умная и образованная женщина, знавшая европейские языки, научила им и своих сыновей. Андрей Дмитриевич свободно владел французским, немецким и английским языками. Младший брат Андрея Дмитриевича — Игорь Дмитриевич — был выдающимся математиком, получившим степень доктора наук при защите кандидатской диссертации.

Дом Миславских был открыт для всех мыслящих людей. В нем постоянно собирались, дискутировали, обсуждали последние научные новости ученики и сотрудники Николая Александровича и все, кому было интересно бинение научной мысли. Проникался научными интересами среди них и будущий академик, а пока мальчишка Адя. Первые свои эксперименты он провел в голубятне дома Кекина, где его ровесники, 10—12-летние мальчишки, гоняли голубей. Он же уговорил их посмотреть, как голуби будут переносить гипотермию в разных условиях — бодрствующие и усыпленные. В школе он организовал живой уголок, где занимался изучением анабиоза — замораживал и оттаивал лягушек. Видимо, это были первые рост-

ки интереса к той важнейшей проблеме медицинской науки, которая красной нитью пройдет через всю жизнь Андрея Дмитриевича, а именно к проблеме реактивности в самых разнообразных формах ее проявления на клеточном и органном уровнях, организма в целом, механизмов ее нервной и гуморальной регуляции. Так что ко времени появления в 1929 г. в Казани молодого профессора-патолофизиолога Николая Николаевича Сиротинина, очень деятельного и переполненного всевозможными идеями, интересующегося в том числе и проблемами реактивности, студент 3-го курса медицинского факультета университета Адо был готов с головой окунуться в ту бурную деятельность, которую развил Николай Николаевич во возрождаемой им кафедре патолофизиологии.

Как-то слушая в студенческом научном кружке доклад студента Адо, профессор предложил ему работать у него на кафедре препаратором. С этого момента А.Д. Адо стал учеником и сотрудником Н.Н. Сиротинина, что определило потом надолго их деловые и дружеские взаимоотношения. Организация на новом месте кафедры, заботы о ее оборудовании, практические занятия со студентами, помощь профессору на лекции настолько увлекли Андрея Дмитриевича, что он буквально с утра до вечера пропадал в лаборатории.

Профессор любил своего юного ученика за блеск ума и остроту языка, быстрое выполнение различных поручений и научных экспериментов, точность оценки их результатов. Их дружба длилась всю жизнь и осталась ничем не омраченной. Действительно, у Андрея Дмитриевича все получалось быстро и хорошо — окончив в 1931 г. университет, через 4 года он становится кандидатом медицинских наук. Ученая степень ему присваивается по совокупности статей, опубликованных в русской (8 статей в научных журналах) и зарубежной печати (*Zeitschr. Exper. Med.*, 1931, 1932). В то время публикации за рубежом еще не считались прегрешением. В 1938 г. он получает степень доктора наук и становится самым молодым заведующим кафедрой в институте, настолько моло-

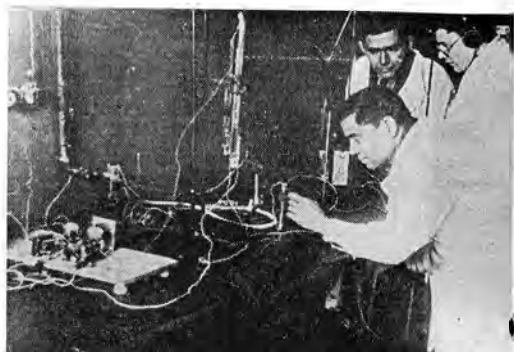


Рис. 1. Адо А.Д. со своими коллегами в лаборатории. Впереди М. А. Ерзин. Сзади слева направо: А.И. Малинин и А.Д. Адо. Казань, 40-е годы.

дым, что его первые аспиранты были почти его ровесниками (М.А. Ерзин, М.И. Ундрицов). Его бьющая через край кипучая энергия, блестящая научная эрудиция и в то же время доступность и простота в общении привлекали к нему молодежь. Идей, а отсюда и интересных тем у Андрея Дмитриевича всегда было больше, чем рук, которые могли бы претворить их в жизнь. Особенно это было ощутимо в военные годы. Поэтому он сам искал, призывал, привлекал к себе перспективных работников. Чего греха таить, среди лиц, появившихся в ту пору на кафедрах и в лабораториях, попадались и такие, которым была нужна только диссертационная тема для получения ученой степени. А у Андрея Дмитриевича все темы были диссертационными. Получив ученую степень, эти люди переставали заниматься наукой и по-своему эксплуатировали свое научное звание. Большинство же молодых ученых заражались одержимостью, исходящей от своего шефа и, включившись в ритм его работы, начинали заниматься научными исследованиями также заинтересованно и интенсивно.

С началом Великой Отечественной войны в 1941 г. научная работа несколько затихла — были призваны в армию молодые мужчины ассистенты и аспиранты (М.А. Ерзин, М.И. Ундрицов, А.М. Хомяков, М.М. Смык и др.). Студенты-старшекурсники — потенциальные аспиранты — тоже ушли на фронт, а студентов младших курсов мобилизовали на строительство оборонных сооружений, лесо-

повал, сельхозработы, в госпитали. Я уже упоминала, что Андрей Дмитриевич умел привлекать к себе энтузиастов-добровольцев. Среди них были самые разные специалисты — терапевты, хирурги, инфекционисты, травматологи, микробиологи, эпидемиологи, химики и просто практические врачи, а также студенты-кружковцы. Наиболее активно работавшие тогда кружковцы и стали впоследствии ведущими учеными Казани, руководителями кафедр и лабораторий: среди них профессора И.М. Рахматуллин, Т.Б. Толпегина, Д.М. Зубаиров, Д.К. Баширова и другие.

В конце 1941-го года в Казань была эвакуирована часть Павловского института высшей нервной деятельности во главе с академиком Л.А. Орбели. Они привезли с собой знаменитого шимпанзе Рафаэля. Его подруга шимпанзе Роза погибла еще в начале блокады в Ленинграде. Андрей Дмитриевич предоставил “жилье” Рафаэлю — ему была отдана одна из комнат на кафедре (ул. Толстого, 6/30). Он сидел там в громадной клетке, куда имел вход только проф. Аствацатуров. Каждое утро в клетку несли спецзавтрак — дымящуюся рисовую кашу, молоко, белый хлеб, фрукты. Можно только вообразить, как текли слюнки у полуголодных лаборанток при виде этого обезьяньего пиршества, но Рафаэль прожил недолго. Его труп препарировал сам заведующий кафедрой анатомии проф. В.Н. Терновский, и под его руководством было сделано чучело Рафаэля, долгое время стоявшее в музее кафедры анатомии (впоследствии гипсовая скульптура и скелет). С приездом ленинградцев быстро возникли тесные контакты со всеми сотрудниками Л.А. Орбели и начались совместные эксперименты, устраивались общие конференции, куда приглашали и студентов-кружковцев. Нам было интересно слушать дискуссии таких выдающихся ученых, как Л.А. Орбели, А.И. Абрикосов, А.Г. Гинецинский, А.Д. Адо, А.В. Кибяков и др.

Невзирая на трудности военного времени, работа на кафедре и в лабораториях (в КИЭМЕ, Институте ортопедии и травматологии, которыми также ру-

ководил Андрей Дмитриевич) поистине кипела, и вместе с этим частенько кипели и чайник с крепчайшим чаем, и кастрюля с картошкой в мундире. Были такие эксперименты, что нужно было вести круглосуточные наблюдения (например, аспирантам И.М. Рахматулину, И.П. Гараниной), а один из любимых учеников Андрея Дмитриевича Александр Михайлович Хомяков вообще перебрался жить на кафедру. Я с благодарностью вспоминаю Александра Михайловича. Он был очень внимателен к нам, начинающим аспирантам. Будучи очень эрудированным человеком, он частенько помогал нам советами по литературе, методике, а иногда служил и громоотводом, когда шеф сердился на нас за нерасторопность, рассеянность и допущенные ошибки. Андрей Дмитриевич был горячего нрава, особенно в молодые годы (а это как раз годы его жизни в Казани). В Москве он стал более сдержанным по характеру. Почувствовав приближение “грозы”, Александр Михайлович мелкими шажками бежал к кабинету Андрея Дмитриевича и, тайком перекрестившись, исчезал там. Из кабинета был слышен только шум — крики Андрея Дмитриевича и бормотание оправдывающегося Александра Михайловича. Через пять минут все стихало — Андрей Дмитриевич был отходчив, и мы, облегченно вздохнув, вновь принимались за свои опыты.

20-летний период работы Андрея Дмитриевича в Казани оставил яркий след в жизни медицинской общественности. Врачи, вовлеченные в те годы в орбиту научных изысканий А.Д. Адо, очевидно, помнят, что в его лабораториях свет горел круглосуточно. Опыты велись и вечерами и ночами. Заканчивалась дневная работа — лечебная, преподавательская, общественная, а затем вечерами можно было без всяких помех заниматься наукой. Определив тему работы, Андрей Дмитриевич ни на одну минуту не забывал ни об одной из них, требовал ежедневного отчета о полученных результатах и “прыгал до потолка” (по выражению ближайшей его помощницы Ирины Алексеевны Массино), если получались интересные результа-

ты, требовал повторения и подтверждения. Если что-то в опытах не клеилось, то он вместе с нами искал источник неудачи, придумывал новые подходы и варианты опытов.

На кафедре и в лабораториях царил атмосфера дружбы, взаимного уважения, доверия и постоянного научного поиска. Каждый был готов прийти на помощь коллеге, если у него что-либо не ладилось, вместе обсуждались результаты опытов — удачи и неудачи. Работали заинтересованно и с энтузиазмом. Именно из этих энтузиастов выросли известные ученые, вставшие во главе научных коллективов и продолжающие то направление исследований, которое было заложено А.Д. Адо: профессора М.А. Ерзин, А.И. Малинин, М.И. Ундритов, Л.М. Ишимова, Т.В. Толпегина, И.М. Рахматуллин, И.П. Гаранина, Д.М. Зубаиров, И.Д. Неклесова, Г.Х. Гильманова и многие другие.

Оригинальными направлениями исследований казанского периода деятельности А.Д. Адо являются изучение функций клеточных мембран на примере аллергической альтерации эритроцитов, механизмов аллергических реакций гладкомышечных органов, роли нервной системы в аллергических реакциях, гуморальных механизмов аллергии (ацетилхолин-холинэстеразная система). В казанский период работы были получены первые результаты в области аутоаллергии, были начаты исследования по проблемам выделительного иммунитета. Круг научных интересов А.Д. Адо был настолько широк, что, конечно, невозможно о них рассказать в одной небольшой статье. Его интересы не ограничивались лишь теоретическими проблемами, его всегда привлекали клинические аспекты развиваемых теоретических изысканий, что было характерной чертой А.Д. Адо как ученого и руководителя, создавшего самую большую в нашей стране школу патофизиологов и аллергологов. В числе учеников А.Д. Адо много клиницистов самых разных специальностей. Из представителей казанской школы мне хочется назвать хирургов Н.П. Медведева, М.С. Сигала, терапевтов Н.Н. Ковязина и В.Н. Смирнова, инфекционистов Е.Н. Короваева,

Д.К. Баширову, А.Е. Резника, дерматологов Г.Г. Кондратьева и В.С. Сергеева.

Андрей Дмитриевич проработал в Казани более 20 лет. В 1945 г. он был избран чл.-корреспондентом Академии медицинских наук, и после этого к нему стали поступать предложения переехать в Москву для руководства каким-либо институтом или лабораторией. Принцип "отсасывания мозгов" из периферии в центр существовал тогда не только в США, но практиковался и в нашей стране. Я знаю, что Андрей Дмитриевич долго колебался, предвидя тем интриги и осложнения, которые могли возникнуть в Москве. Кроме того, он не хотел оставлять вуз — он был прекрасным лектором, любил работу с молодежью. Он переехал в Москву только в 1952 г., когда освободилась кафедра патологической физиологии во 2-м Московском медицинском институте.

Как и предвидел Андрей Дмитриевич, московская научная элита приняла его не очень ласково, о чем свидетельствует хотя бы тот факт, что, будучи единогласно избранным чл.-корреспондентом АМН СССР в 1945 г., он стал действительным членом этой академии только 20 лет спустя — в 1965 г. К тому времени он уже был почетным членом нескольких зарубежных академий, имел сотни публикаций в советских и зарубежных изданиях, написал более десяти монографий, несколько учебников и учебных пособий, был главой самой крупной школы патофизиологов в стране. Под его руководством было выполнено более 50 докторских и 100 кандидатских диссертаций, и он был признанным ученым не только в советской, но и в мировой науке. Но ученые мужи АМН, расхвалив его кандидатуру при открытом обсуждении претендентов, при тайном голосовании вычеркивали его имя из избирательного бюллетеня. Он прошел в действительные члены АМН СССР только с четвертого раза. Это, конечно, огорчало Андрея Дмитриевича, но не обескураживало.

В Москве А.Д. Адо продолжал работать с еще большим размахом. Первоочередной своей задачей он считал обучение и воспитание студенческой молодежи, а также подготовку практических врачей. Став заведующим кафедрой па-



Рис. 2. Академики АМН СССР А.Д. Адо и Н.Н. Сиротинин среди сотрудников кафедры патофизиологии Казанского мединститута в 1974 г. Сидят слева направо: М.М. Миннебаев, Т.Б. Толпегина, И.Х. Канцеров, А.Д. Адо, Н.Н. Сиротинин, А.И. Сабитова, М.А. Ерзин.

тофизиологии 2-го Московского медицинского института, Андрей Дмитриевич в значительной мере перестроил всю ее деятельность, направив на решение наиболее актуальных проблем патофизиологии с помощью новейших иммунологических, энзимо-химических, электрофизиологических и других методов исследований. Кардинально был перестроен и учебный процесс — создан новый практикум, в котором отводилось большое место самостоятельным экспериментам студентов. Лекции сопровождались демонстрацией опытов на животных, учебных фильмов, создаваемых силами сотрудников кафедры.

В 1961 г. А.Д. Адо организовал первую в СССР Научно-исследовательскую аллергологическую лабораторию — НИАЛ АМН СССР, возглавив организацию и развитие практической аллергологии в нашей стране. Стыдно отметить, но к этому времени среди всех европейских стран только в СССР не было практической аллергологической службы. Андрею Дмитриевичу стоило огромного труда пробить непомерно инертную бюрократическую машину системы здравоохранения и создать наконец в большинстве крупных городов эту службу. Также непомерными усилиями была организована кафедра аллергологии в Центральном институте усовершенствования врачей в Москве — нужно было готовить кадры аллергологов. Их подготовка не предусматривалась ни в каких учебных программах. К чести казанской школы трудами проф. Т.Б. Толпегина и Р.Х. Бурнашевой кафедра аллергологии в Казанском ГИДУВе была организована раньше, чем в Москве, а позже от нее отпочковалась кафедра детской аллергологии (зав. — проф. А.М. Потемкина), которая в настоящее время является единственной в системе усовершенствования врачей. Институт же аллергологии так и не был создан.

НИАЛ практически выполнял функции центрального института — сюда потянулись со всех тогда еще союзных республик, со всех больших городов молодые врачи-аллергологи, проводились конференции, симпозиумы, издавались научные труды. Андрей Дмитриевич возглавил вторую крупную научную школу — школу аллергологов. Под его руководством была развернута работа по изучению аллергической заболеваемости во многих районах нашей страны, в различных климато-географических зонах (высокогорье, морские побережья, центральные районы СССР и др.). Были организованы специальные экспедиции сотрудников НИАЛ, появились первые медико-географические

исследования.



Рис. 3. Академики АМН СССР А.Д. Адо и Н.Н. Сиротинин и ученики А.Д. Адо на II Всесоюзном съезде патофизиологов (Ташкент, октябрь 1976 г.). Первый ряд слева направо: проф. Л.М. Ишимов (Москва), А.Д. Адо, Н.Н. Сиротинин (Киев), проф. М.А. Ерзин, проф. Т.Б. Толпегина. Второй ряд: проф. И.М. Рахматуллин, ст.н.сотр. Н.А. Уварова, доц. И.Х. Канцеров, проф. И.П. Гаранина (Астрахань), проф. И.С. Гушин (Москва). Третий ряд: проф. В.И. Пыцкий (Москва), проф. А.Х. Канчурин (Москва), проф. М.М. Хакбердыев (Ташкент), проф. Б.М. Полушкин (Барнаул), асс. В.С. Курмангалиев (Москва).

описания заболеваемости бронхиальной астмой, поллинозами и другими аллергическими болезнями.

Для практической аллергологии, в частности диагностики и специфической терапии, были необходимы аллергены. В то время их не было в нашей стране. Усилиями Андрея Дмитриевича и сотрудников НИИАЛ были разработаны нормативы для производства многих важнейших групп аллергенов (пылевые, пыльцевые, пищевые, бактериальные и др.). Благодаря этому аллергены были внедрены в практику специализированной аллергологической службы нашей страны для диагностики и лечения аллергических болезней.

Естественно, в одной статье невозможно оценить все стороны многогранной, богатой идеями и событиями жизни Андрея Дмитриевича Адо. Детального освещения требуют такие аспекты его деятельности, как А.Д. Адо — педагог (блестящий лектор, реформатор учебных программ, автор многочисленных учебников и учебных пособий, фильмов, таблиц и пр.), А.Д. Адо — ученый-философ, в многочисленных своих трудах развивающий вопросы учения

о здоровье и болезни. Итогом многолетних размышлений ученого в области философии медицины явилась его последняя монография “Вопросы общей нозологии”. В этом фундаментальном труде в историческом аспекте рассмотрены прошлые и современные концепции природы и сущности болезни, особенности болезни человека с диалектико-материалистических позиций опосредования его биологических качеств социальными факторами.

А.Д. Адо всегда был противником построения единой теории медицины. Тем большее значение имеют его работы, представляющие отправные точки развития ряда важных научных направлений в области патологии: учение об антигенах как чрезвычайных раздражителях нервной системы, роли нервных механизмов в развитии аллергических реакций, гипотеза о полиэргических медиаторных механизмах аллергических реакций клеток, исследования неспецифических показателей состояния повреждения клеток и др.

Ныне идеи Андрея Дмитриевича развиваются в трудах его многочисленных учеников и последователей.

Проф. Л.М. Ишимова (Москва)

РАЗРАБОТКА, СВОЙСТВА И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ГРИБКОВЫХ АЛЛЕРГЕНОВ

Н.И. Глушко, В.М. Лукашков, Е.Н. Шахбазова, А.М. Гумерова, В.И. Шайхразиева

Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии (директор — ст. научн. сотр. В.М. Лукашков)

Аллергенные свойства грибов, в особенности микроскопических, известны в медицине уже несколько десятилетий. По мере развития аллергологии и методов получения специфических препаратов для диагностики сенсибилизации было установлено, что из всего огромного количества видов грибов (около 100 тысяч) выраженными аллергизирующими свойствами обладают от 50 до 200 распространенных грибов-микромитозов [10].

В общей структуре аллергических заболеваний сенсибилизацией к грибам обусловлено не менее 30% случаев бронхиальной астмы и до 50% других аллергозов [1, 9]. В разных климатических поясах и природных условиях имеются значительные различия в видовом составе аллергенных грибов и их месте среди основных факторов сенсибилизации. Существенными являются также возможные вариации в антигенном составе штаммов грибов, циркулирующих в конкретном регионе [17].

В настоящее время зарубежные фирмы, производящие аллергены, выпускают широкий ассортимент препаратов — от 20 до 70 наименований практически из всех родов аллергенных грибов [14]. Но несмотря на большой опыт производства, до настоящего времени грибковые аллергены не имеют стандартного состава; технологии их производства зачастую основываются на традиционных эмпирических способах. В ряде случаев препараты содержат консерванты, в частности фенол, не разрешенный для применения *in vivo* в нашей стране [15, 23].

Сокупность перечисленных факторов, наряду с высокой стоимостью зарубежных препаратов, а также необходимость разработки аллергенов из штам-

мов грибов биотехнологических производств привели к необходимости получения грибковых аллергенов в нашей стране.

Разработка технологии получения грибковых аллергенов в Казанском НИИЭМ была начата в 1980 г. Несмотря на уже имевшиеся тогда в СССР наработки (регламенты Уфимского НИИВС и Ленинградского ГИДУВа), производственный выпуск препаратов не мог быть налажен в силу существенного несовершенства разработанных технологий. В КНИИЭМ к тому времени уже имелось действующее производство бактериальных аллергенов, становление и развитие которого заложил академик РАМН А.Д. Ало.

Работа по созданию грибковых аллергенов являлась как микробиологической, так и технологической проблемой — выращивание различных видов грибов и получение аллергеноактивных препаратов потребовало изучения биологических свойств грибов-продуцентов и решения других теоретических проблем и практических вопросов, значительная часть из которых представлена в данной работе.

В исследовании были использованы 70 штаммов дрожжеподобных грибов 31 вида из 14 родов. Штаммы были получены из Всесоюзной коллекции микроорганизмов (ВКМ) ИБФН АН СССР, коллекций Центрального кожно-венерологического института (ЦКВИ), Уфимского НИИВС (У), Всесоюзного института белка (ВСА), Ленинградского ГИДУВа (ЛГ).

При изучении препаратов определяли содержание белка, углеводов, белкового азота, нуклеиновых кислот в соответствии с методическими указаниями ГИСК им Л.А. Тарасевича [6].

молекулярные параметры методом гель-хроматографии [2]. С помощью тонкослойной хроматографии обнаруживали микотоксины [8]. Иммунологические свойства препаратов изучали в реакциях радиальной иммунодиффузии в геле (РИД) и иммуноэлектрофорезе (ИЭФ) с гипериммунными кроличьими сыворотками к вакцинам или экстрактам грибов [4].

Способ сенсibilизации морских свинок путем однократного введения аллергенов или вакцин в смеси с неполным адьювантом Фрейнда (НАФ) в подушечки лап для дрожжеподобных грибов и растертой биомассы в смеси с НАФ в подлопаточную область для плесневых грибов, а также методика постановки внутрикожных проб изложены в ранее опубликованных работах [2, 11].

Для оценки перекрестных реакций и диапазона специфичности разработанных антигенов предложенными нами методами получали препараты из штаммов грибов родственных видов. Клиническое изучение препаратов проводили после контроля аллергенов в ГИСК им. Л.А. Тарасевича и утверждения программ клинического изучения препарата в ограниченном опыте.

Подбор больных с предполагаемой сенсibilизацией к грибам, диагностики и лечение препаратами производили врачи-аллергологи.

С начала разработки авторами был взят курс на создание новых технологических схем получения аллергенов — экономичных, безопасных, основанных на уже имевшихся в литературе данных о составе и структуре грибковых аллергенов. Одной из предпосылок разработки грибковых аллергенов послужили данные о том, что основным антигенным компонентом дрожжеподобных грибов является термостабильный маннопротеид клеточной стенки [20]. Немаловажным было и то, что в плесневых грибах преобладали специфические антигены с молекулярной массой более 20 кД [19, 23].

Следующим основанием для создания технологии послужила возможность специфической экстракции аллергено-активных компонентов грибов гликопротеидной природы без разрушения клеточной стенки [21], что позволило избежать присутствия в препаратах токсичных веществ цитоплазмы [16, 19].

Для увеличения эффективности экстракции аллергенов из мицелиальных

грибов был введен процесс сушки и размалывания мицелия. Подобранные для сушки органические растворители также служили для очистки от микотоксинов, стероидных и липидных веществ, присутствие которых нежелательно в препаратах и отрицательно сказывается на водно-солевой экстракции аллергенов. Экстрагирующие жидкости подбирали индивидуально для каждого вида аллергена, при этом одновременно решали вопрос о минимальном присутствии пигментов и необходимости дальнейшей очистки препарата. Для некоторых препаратов дальнейшей очистки не потребовалось (*A. tenuis*, *Tr. gibbum*), для остальных видов была введена стадия переосаждения аллергенов 3—4 объемами этанола. Для препаратов из мицелиальных грибов, термолабильных по своей природе, стерилизующую фильтрацию концентрированных (маточных) аллергенов проводили через керамические свечи, для термостабильных аллергенов из дрожжеподобных грибов — с помощью автоклавирования. Итогом данной разработки явились две технологические схемы получения аллергено-активных препаратов (схемы 1 и 2).

Выращивание биомассы *дрожжеподобных грибов* проводили на жидких питательных средах с добавлением микроэлементов и витаминов до получения максимального количества клеток грибов (обычно 48 ч) при температуре 28—30°C. От питательной среды клетки тщательно отмывали 0,9% раствором хлорида натрия. Данный способ первоначально был разработан для получения аллергена из дрожжеподобного гриба *Candida albicans* и признан изобретением, на него было получено авторское свидетельство [3]. В дальнейшем этим способом было получено еще пять наименований аллергенов, которые успешно прошли клиническую апробацию, а также около 20 препаратов из различных родов и видов дрожжеподобных грибов для изучения внутривидовых и межвидовых перекрестных реакций (табл. 1, 2).

В составе аллергенов из дрожжеподобных грибов преобладают полисахаридные компоненты, за исключением *S. kruzei*, где белок и углеводы содержались в равном количестве. Для аллергена *S. albicans* нами было показано, что полисахаридная часть препарата состоит из маннозы и глюкозы [2].

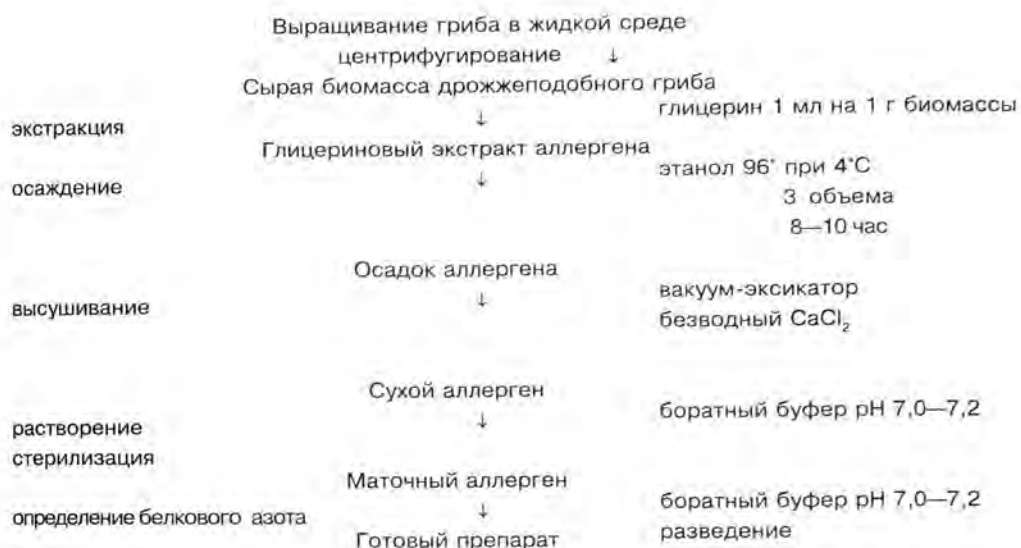


Схема № 1. Получение аллергенов из дрожжеподобных грибов.

Таблица 1

Состав и свойства аллергенов дрожжеподобных грибов

Вид и штамм гриба	Состав: белок/углеводы	Молекулярная масса, кД	Кожная доза, PNU/мл		Характеристика кожной реакции: немедленная/ замедленная
			для морских свинок	для больных	
<i>Candida albicans</i> , ЦКВИ-4	1/4	> 100	2000	50	60/40
<i>Candida kruzei</i> , ВКМ-Y-251	1/1	> 60	10000	1000	80/20
<i>Candida maltosa</i> , ВСА-899	1/3	> 40	20000	2500	80/20
<i>Candida utilis</i> , ВСА-726	1/2	> 40	25000	1500	90/10
<i>Candida scottii</i> , ВКМ-Y-736	1/2	> 35	20000	2000	100/0
<i>Saccharomyces cerevisia</i> , ВКМ-Y-56	1/2	> 30	15000	20000	60/40

При подборе разведений для проведения кожно-аллергических реакций была отмечена зависимость размера реакции от содержания белкового азота (PNU/мл). В эксперименте на сенсibilизированных морских свинках также была отмечена непосредственная зависимость развития кожно-аллергических реакций от присутствия нативного аллергена белковой природы, при разрушении которого трипсином реакции не отмечались [4].

Полученные нами аллергены дрожжеподобных грибов практически не содержали низкомолекулярных компонентов; молекулярная масса их составляла не менее 30 кД, что согласуется с данными литературы о свойствах маннопротеидных аллергенов из данных видов грибов [16, 19, 20]. При тестировании препаратов на интактных животных ни в одном случае не было отмечено

кожно-раздражающего или токсического их действия. Аналогичные результаты были получены и при изучении препаратов в клинике.

Величина кожных доз, подобранных на модели сенсibilизированных животных и для диагностики сенсibilизации у больных значительно различалась (для *S. albicans* — в 20 раз), для непатогенных видов — не менее чем в 10 раз, что может свидетельствовать о различии механизмов действия аллергенов на людей и животных.

В процессе клинического изучения диагностической значимости препаратов установлено преобладание реакций немедленного типа, причем для непатогенных кормовых дрожжей они составляли от 80 до 100%; на патогенные виды и пекарские дрожжи (*S. cerevisia*) до 50% реакций могли быть представлены замедленными или сочетанными реакциями.

Перекрестные реакции препаратов дрожжеподобных грибов

Таблица 2

Группы	Аллергены из видов	РИД с АС			КП при сенсibilизации		
		<i>C. albicans</i>	<i>C. krusei</i>	<i>S. cerevisia</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. krusei</i>	<i>S. cerevisia</i>
1-я	<i>C. albicans</i>	+	+	±	12,0±1,7	11,0±1,8	10,0±1,0
	<i>C. stellatoidea</i>	+	+	+	13,0±1,6	12,0±1,4	нет данных
	<i>C. tropicalis</i>	+	+	—	9,0±1,2	10,0±1,4	отр.
	<i>C. guilliermondii</i>	+	+	—	11,0±1,1	9,0±0,5	9,8±0,2
	<i>C. parapsilosis</i>	+	+	+	10,0±1,1	9,0±1,0	нет данных
	<i>C. pulcherrima</i>	+	+	+	10,0±0,8	9,0±0,4	нет данных
2-я	<i>C. krusei</i>	—	+	±	отр.	11,0±0,8	отр.
	<i>C. intermedia</i>	—	+	—	отр.	9,0±1,3	отр.
	<i>C. parakrusei</i>	—	+	—	отр.	9,0±1,4	отр.
	<i>C. pseudotropicalis</i>	—	+	—	отр.	11,0±0,5	отр.
3-я	<i>C. brumptii</i>	—	+	+	11,0±1,8	10,0±0,2	отр.
	<i>C. scottii</i>	+	+	+	12,0±1,3	отр.	отр.
	<i>C. utilis</i>	—	+	+	отр.	отр.	отр.
	<i>C. lipolytica</i>	—	—	—	отр.	отр.	отр.
4-я	<i>Torulopsis glabrata</i>	—	—	+	10,0±1,2	10,0±1,6	10,0±0,6
	<i>Torulopsis famata</i>	+	+	—	9,0±1,0	10,0±1,5	10,0±0,7
	<i>Torulopsis candida</i>	+	+	—	9,0±1,1	9,0±1,0	нет данных
	<i>Rhodotorula bronchialis</i>	+	—	+	9,6±1,1	10,0±1,5	10,0±1,0
	<i>Rhodotorula rubra</i>	—	—	+	10,0±1,9	10,0±1,1	отр.
	<i>Saccharomyces cerevisia</i>	—	+	+	отр.	отр.	12,0±1,2

Обозначения: КП — кожные пробы (размер в мм), среднее из 6—10 измерений, РИД — радиальная иммунодиффузия в агаре с гипериммунной антисывороткой, АС — антисыворотка, (+) — наличие линий преципитации (общих антигенов), (—) — их отсутствие.

В процессе разработки аллергенов из дрожжевых и дрожжеподобных грибов было изучено внутривидовое родство. Для этого были взяты не менее чем по три штамма каждого вида и получены аллергеноактивные препараты по разработанной технологии. Показаны идентичность их антигенного состава в реакции иммунодиффузии с гипериммунной сывороткой к основному штамму-продуценту, а также равная интенсивность кожных проб на сенсibilизированных морских свинках с препаратами из всех штаммов.

Важными характеристиками аллергена являются его специфичность и перекрестные реакции с родственными видами грибов. Нами были исследованы перекрестные реакции с основными медицински значимыми видами грибов рода *Candida*, *Torulopsis*, *Rhodotorula* (табл. 2). В результате они были разделены на 4 группы.

Ранее нами была установлена антигенная обособленность вида *C. krusei* [4]. Согласно новым данным этот вид, как и *C. albicans*, имеет антигены, общие для

группы видов. Таким образом, мы можем констатировать группоспецифичность разработанных препаратов. У ряда дрожжеподобных грибов (кормовые дрожжи *C. utilis*, *C. scottii*) не было перекрестных аллергических реакций с *C. albicans* и *C. krusei*, как и у пекарских дрожжей *Sacch. cerevisia*, что послужило основанием для разработки аллергенов из этих грибов.

Для получения биомассы плесневых грибов применялся стационарный способ выращивания культур в колбах и стеклянных матрацах, причем до периода обильного спороношения, поскольку аллергены спор и мицелия грибов различны и ведущая роль в аллергизации организма принадлежит спорам [13, 22].

Для получения аллергенов из мицелиальных грибов была предложена оригинальная технология (схема 2).

Данная технологическая схема была апробирована на более чем 50 штаммах различных видов плесневых грибов и дерматофитов; она послужила основой для утвержденных регламентов производства 4 видов плесневых грибов.

Выращивание гриба в жидкой среде

↓

Сырая биомасса плесневого гриба

сушка ↓ ацетон 3 объема на 1 грамм биомассы
24 ч при 20°C

Обезжиренная, обезвоженная биомасса

↓ экстрагирующая жидкость

экстракция при встряхивании 72 ч

Экстракт аллергеноактивных компонентов клеток гриба

↓ этанол, 3 объема на объем

переосаждение экстракта, 4°C, 16 ч

Высокомолекулярная аллергенная фракция

растворение ↓ боратный буфер pH 7,0

стерилизация

Маточный аллерген

разведение ↓ боратный буфер pH 7,0

Готовый препарат

Схема № 2. Получение аллергенов из мицелиальных грибов.

Для видов, образующих микотоксины (pp. *Penicillium*, *Aspergillus*, *Fusarium*), был предусмотрен контроль на отсутствие микотоксинов химическим (с помощью тонкослойной хроматографии) и биологическим методами [8, 12].

Стадии научно-технологической разработки, контроля в ГИСК им. Л.А. Тарасевича и клиническую апробацию прошли 12 наименований аллергенов из мицелиальных грибов (табл. 3).

Все разработанные препараты представляли собой полисахаридно-белковые комплексы, в которых преобладали полисахаридные компоненты, содержащие глюкозу и глюкозамин, а некоторые препараты (*Tr. rubrum*, *Cl. herbarum*, *Ph. betae*) — маннозу.

В силу направленного выделения высокомолекулярных компонентов масса разработанных аллергенов составляла более 30 кД, а низкомолекулярные вещества удалялись на стадиях обработки биомассы ацетоном и переосаждения аллергенного экстракта этанолом. Для мицелиальных грибов величины кожных доз на животных и больных значительно ближе, чем у дрожжеподобных, и отличаются не более чем в 2 раза, лишь в случае *F. oxysporum* различие было более значительным — в 10 раз.

По характеру кожно-аллергические реакции бывают в основном немедленными или сочетанными; от непатоген-

ных плесневых грибов резко отличается дерматофит *Tr. rubrum*, вызывающий до 50% замедленных реакций, что, вероятно, связано с его аллергизирующими и патогенными свойствами. Аллергены мицелиальных грибов обладали выраженной специфичностью для данного вида и рода или группы видов внутри рода (pp. *Aspergillus*, *Penicillium*). Более подробно нами были изучены межродовые перекрестные взаимоотношения в реакциях иммунодиффузии с гипериммунными сыворотками и в кожно-аллергических реакциях на сенсибилизированных морских свинках (табл. 4).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что разработанные препараты плесневых грибов, за исключением *Rh. nigricans*, обладают высокой специфичностью и не дают общих антигенов и перекрестных реакций с другими распространенными видами грибов. При сенсибилизации *Tr. rubrum* отмечаются реакции с аллергеном *S. albicans*. Наличие у этих видов грибов общих антигенов может быть связано с их сходными патогенными свойствами, а также с более выраженной способностью трихофитонов вызывать сенсибилизацию организма.

Наименее специфичным из всех оказался аллерген *Rh. nigricans*, причем это не связано с наличием в его составе чужеродных веществ: по данным гель-хроматографии препарат после переосаж-

Таблица 3

Состав и свойства аллергенов мицелиальных грибов

Вид и штамм гриба	Распространение вида	Белок/ углеводы	Молекулярная масса, кД	Кожная доза, РНУ/мл		Характер реакции: немедленный/ замедленный
				для морских свинок	для больных	
<i>Alternaria tenuis</i> , Y-1	черная плесень на сте- нах, древесине, фитопато- генный гриб	1/3	60—70	4000	2500	80/20
<i>Rhizopus</i> <i>nigricans</i> , Y-1	обычен на сладких пло- дах, в соках, в воздухе	1/1	60—70	1000	300	90/10
<i>Mucor pusillus</i> , BKM-F1626	в почве, на плодах, в воздухе	1/1	> 40	3000	2000	70/30
<i>Cladosporium</i> <i>herbarum</i> , BKM-F1685	в сырых, холодных поме- щениях, на бумаге и древесине	1/5	50—60	4000	3000	70/30
<i>Penicillium chryo-</i> <i>genum</i> , BKM-F314	повсеместно в воздухе, продуцент пенициллина	1/2	> 40	3000	1000	90/10
<i>Penicillium digitatum</i> , BKM-F476	вызывает гниение фруктов	1/1	30—40	2000	1000	90/10
<i>Aspergillus niger</i> , Y-1	в почве, воздухе, устой- чив к техногенным загрязнениям	1/1	> 50	2000	1500	90/10
<i>Aspergillus flavus</i> , Y-1	обычен в воздухе, почве, образует афлатоксины	2/1	> 50	3000	1500	95/5
<i>Fuzarium oxysporum</i> , Y-1	вызывает порчу сена, силоса, фитопатоген	1/3	50—60	3500	300	95/5
<i>Neurospora siti phila</i> , BKM-F186	белая хлебная плесень	1/1	30—40	2000	500	90/10
<i>Phoma betae</i> , BKM-F2532	вызывает гниение свек- лы, моркови при хране- нии, фитопатоген	1/2	> 30	500	300	80/20
<i>Trichophyton</i> <i>rubrum</i> , ЦКВИ-Б1	распространенный дерма- тофит	1/2	> 30	5000	2000	50/50

Таблица 4

Перекрестные реакции разработанных аллергенов

Виды грибов, препаратов	C. alb.	C. cruz.	A. tenuis	Rh. nig.	M. pus.	Cl. her.	P. chr.	A. uig.	A. flav.	F. ox.	N. sit.	Ph. bet.	Tr. rub.
<i>C. albicans</i>	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>C. kruzei</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>A. tenuis</i>	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Rh. nigric.</i>	+	+	-	+	-	-	-	-	*	-	*	*	*
<i>M. pusillus</i>	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Cl. herbar.</i>	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
<i>P. chrysog.</i>	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
<i>A. niger</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
<i>A. flavus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	*	-
<i>F. oxysp.</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>N. sitoph.</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
<i>Ph. betae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
<i>Tr. rubrum</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+

Обозначения: (+) — наличие общих антигенов в РИД, (*) — кожно-аллергические реакции на сенсibilизированных животных, (-) — отсутствие реакции. В вертикальном столбце — препараты из данных видов, по горизонтали — сыворотки к данным видам при реакции в РИД и модели сенсibilизации на морских свинках к вакцинам или биомассе.

дения обнаруживался компактным пиком с молекулярной массой 60—70 кД, который тем не менее имел общие антигены с дрожжеподобными грибами и перекрестные аллергические реакции со многими другими видами. Это свойство препарата следует учитывать при клиническом применении. В эксперименте реакции на гомологичные препараты по сравнению с аллергеном *Rh.nigricans* всегда были более выраженными.

В настоящее время многие из разработанных аллергенов широко применяются для диагностики сенсибилизации *in vivo* и *in vitro*. Показана возможность их использования в иммуноферментных реакциях [5], реакции дегрануляции базофилов, торможения миграции лейкоцитов и др. Одним из последних достижений стало создание на основе систем антиген-антисыворотка *C.albicans* и *T.glabrum* амперометрических иммуноферментных сенсоров для обнаружения антигенов грибов в различных материалах [18].

Разработанные аллергены при одновременном воздействии на организм не вызывали явлений хронической токсичности. При воздействии аллергенов дрожжеподобных патогенных грибов и дерматофитов наблюдается развитие реакций клеточного типа, а непатогенных плесневых — гуморальных реакций [7].

Полученные данные послужили предпосылкой для успешной иммунотерапии грибковыми аллергенами. Показана лечебная эффективность препаратов *C.albicans*, *A.tenuis*, *Cl.herbarum*, *N.sitophila* и других видов грибковых аллергенов [5]. На Казанском предприятии бактериальных препаратов при участии авторов налажен выпуск восьми наименований дрожжеподобных и плесневых грибов, в том числе четырех (*C. albicans*, *C. kruzei*, *A. tenuis*, *Rh.nigricans*) по новым технологическим схемам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая иммунология и аллергология. Под ред. Л. Йегер. — М., 1986. — Т. 2.
2. Лукашков В.М., Глушко Н.И., Шахбазова Е.Н., Молотилон Б.А. Новое в практике лабораторных исследований (диагностические препараты и методы анализа) — Горький, 1984.
3. Лукашков В.М., Глушко Н.И. и др. Авторское свидетельство № 1207005. "Способ получения очищенного полисахаридного аллергена *Candida albicans*", приоритет 2 января 1984 г., зарегистрировано 22 сентября 1985 г.

4. Лукашков В.М., Глушко Н.И., Шахбазова Е.Н., Вершинин А.А. Экспериментальная и клиническая иммунология. — Чебоксары, 1985.

5. Лукашков В.М., Глушко Н.И., Фаттахова Ф.А. и др. Тезисы III Международного симпозиума "Патогенез, диагностика и терапия микозов и микогенной аллергии". — СПб, 1995.

6. Методические указания по применению физико-химических и химических методов контроля медицинских биологических препаратов. — М., 1982.

7. Нефедов В.П., Нефедов О.В., Глушко Н.И., Лукашков В.М. Сборник тезисов I съезда Международного союза ассоциаций патологоанатомов. — М., 1995.

8. Тутельян В.А., Кравченко Л.В. Микотоксины. — М., 1985.

9. Фрадкин В.А., Рошаль Н.И., Яблокова Ф.М., Комарова И.Д. Иммуниет и аллергия в инфекционной и неинфекционной патологии. — Фрунзе, 1980.

10. Фрадкин В.А. Диагностические и лечебные аллергены. — М., 1990.

11. Шахбазова Е.Н., Лукашков В.М., Глушко Н.И., Захарова М.Н. Тезисы докладов I съезда иммунологов России. — Новосибирск, 1992.

12. Akmei N., Tahako S., Yoshimura F.// *Mol. Immunol.* — 1982. — Vol. 19. — P. 367—373.

13. Auhurst L.K., Borh et al.// *Allergy.* — 1980. — Vol. 40. — P. 43—48.

14. The Bencard allergy service. — Bencard, Brentford, England, 1978.

15. Brighton W.D. Standardization and control of allergen extracts. — Biological standardization. — 1976.

16. Domer J.E., Stashak P.W. et al.// *Cellular Immunol.* — 1986. — Vol. 101. — P. 403—414.

17. Grascen S.// *Allergy.* — 1979. — Vol. 34. — P. 135—154.

18. Medyantseva E.P., Khaldeeva E.V. et al. 7-th Eur. conf. of Electroanalysis. — Portugal, 1998.

19. Paulain D., Hopwood V., Vernet A.// *C. Rl. Brit. Rew. Microbiol.* — 1985. — Vol. 12. — P. 223—270.

20. Reiss E., Stone E.H., Hosenclever H.F.// *Infect. Immunol.* — 1974. — Vol. 9. — P. 881.

21. Rijchaert J., Broers J.L.V.// *Allergy.* — 1980. — Vol. 35. — P. 679—682.

22. Solomon W.R., Burge H.A., Miulenberg M.L.// *J. allergy and clin. Immunol.* — 1980. — Vol. 65. — P. 229.

23. Turner K.J., Stewart G.A., Sharp A., Czarny D.// *Clinical allergy.* — 1980. — Vol. 10. — P. 441—450.

Поступило 15.06.98.

DEVELOPMENT, PROPERTIES AND CLINICAL USE OF FUNGOUS ALLERGENS

N.I. Glushko, V.M. Lukashkov, E.N. Shakhbazova, A.M. Gumerova, V.I. Shaikhrazieva

Summary

The diagnostic allergens from yeast-like and mold fungi of 18 names are developed and studied. The drugs are polysaccharide — protein complexes, they do not contain toxic components and conservants. They are used for the diagnosis of sensitization *in vivo* and *in vitro* as well as for immunotherapy.

РОЛЬ ПЛЕСНЕВЫХ ГРИБОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В.В. Храмов, Р.Х. Бурнашева, Р.С. Фассахов

Кафедра аллергологии (зав. — проф. Р.С. Фассахов) Казанской государственной медицинской академии последипломного образования, отделение аллергологии городской клинической больницы № 7 (главрач — Г.М. Сафин), г. Казань

Бронхиальная астма как наиболее распространенное аллергическое заболевание привлекает внимание многих исследователей. Интерес представляют изучение этиологических факторов, особенностей клинического течения, а также разработка новых методов диагностики и лечения данной патологии. Новые технологические процессы в промышленности и сельском хозяйстве и возрастающее в связи с этим загрязнение окружающей среды привели к тому, что влиянию аллергенов стало подвергаться большое число людей, а само воздействие стало массивным, частым и продолжительным [3]. Не утратили своего значения в формировании аллергозов и природные аллергены (пыльца растений, частицы домашней пыли, споры грибов и др.). Установлено, что в общем комплексе аллергенов атмосферного воздуха плесневые грибы наряду с растительной пылью занимают доминирующее положение [4]. Несмотря на большое разнообразие их видов, к наиболее часто встречающимся и важным в аллергенном отношении относятся грибы рода *Cladosporium*, *Alternaria*, *Aspergillus*, *Penicillium* [1, 8, 9, 11].

С целью изучения влияния грибкового загрязнения окружающей среды на структуру и течение бронхиальной астмы с сенсибилизацией к спорам плесени нами были проведены аэромикологические исследования атмосферного воздуха в г.Казани с мая 1989 по апрель 1990 г. Установлено, что в течение всего года в атмосферном воздухе присутствуют споры непатогенных плесневых грибов. Высеивались 10 родов грибов: *Alternaria*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Fusarium*, *Chaetomium*, *Monilinia*, *Trichoderma*,

причем 90% всех колоний представляли грибы рода *Alternaria*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium*. Общее количество спор колебалось от 128 до 7034 в 1 м³ воздуха.

По результатам исследований нами были выделены сезонные виды плесени — *Cladosporium* (июнь-сентябрь) и *Alternaria* (май-сентябрь), а также круглогодичные — *Aspergillus* и *Penicillium*. Обращало на себя внимание большое разнообразие видов грибов рода *Aspergillus* (*nidulans*, *clavatus*, *niger*, *orisae*) и *Penicillium* (*rugulosum*, *glau-cum*).

Полученные нами результаты анализа качественного состава микофлоры совпадают с данными других авторов, однако определены различия в количественном составе, которые необходимо учитывать при изучении особенностей клинического течения грибковой бронхиальной астмы.

Важным источником спор грибов являются домашняя пыль и пыль в различных производственных помещениях [1, 21]. Содержание спор в воздухе закрытых помещений повышается при снижении инсоляции и зависит от температуры и влажности, концентрации углекислого газа и кислорода. Концентрация спор повышается при деревянной облицовке помещений и декоративном озеленении [13]. В сырых домах с земляным полом встречаемость всех видов грибов выше, чем в вентилируемых домах с бетонным полом [19]. Источниками спор грибов часто являются душевые и ванны комнаты [13]. Количество спор в воздухе закрытых помещений превосходит таковое в открытом воздушном пространстве, хотя по качественному составу заметной разницы не выявлено [15]. Другие авторы указывают на

отсутствия корреляций между содержанием спор грибов в атмосферном воздухе и контаминацией их в закрытых помещениях [17]. Видовой же состав домашней пыли более разнообразен по сравнению с уличной [15].

Наиболее высокие концентрации спор грибов были обнаружены в квартирах больных с подтвержденной сенсibilизацией к плесневым грибам ($546,1 \pm 99,6$ в 1 м^3 воздуха и $1775,1 \pm 585,3$ колоний в 1 г пыли). Количество спор в квартирах у здоровых лиц составляло $203,2 \pm 25,6$ в 1 м^3 воздуха и $587,0 \pm 91,2$ колоний в 1 г пыли ($P < 0,002$ и $P < 0,05$ соответственно). Качественный состав микофлоры, высеваемой в квартирах больных, был более разнообразным по сравнению с таковым в атмосферном воздухе. Наряду с грибами, идентичными высеваемым из атмосферного воздуха, встречались также грибы рода *Neigrospora* и *Candida*. Шире был видовой состав некоторых родов микромицетов. Значительно чаще, чем в атмосферном воздухе, выявлялись представители родов *Mucor* и *Physopus*. В микофлоре, высеваемой в квартирах здоровых лиц, по сравнению с таковой в квартирах больных бронхиальной астмой наиболее часто присутствовали представители *Penicillium* (в 100% случаев), *Aspergillus* (в 81%), *Alternaria* (в 57%), *Cladosporium*, *Physopus*, *Mucor* (в 32%).

Полученные результаты, позволившие составить календарь спорообразования в г.Казани, указывают на большое разнообразие родов и видов грибов, что может быть использовано при разработке новых аллергенных препаратов, а повышенная обсемененность плесневыми грибами в квартирах больных может рассматриваться как фактор риска развития грибковой бронхиальной астмы.

Клинический раздел работы выполнен на базе аллергологического отделения 7-й городской больницы г.Казани. Обследованы 276 больных, страдающих бронхиальной астмой. Сенсibilизация к плесневым грибам установлена у 106 (38,4%) больных. Анализ анамнестических данных позволил выделить ряд осо-

бенностей, на которые следует обращать внимание при расспросе больных с подозрением на грибковую аллергию. Обращала на себя внимание зависимость обострений бронхиальной астмы от пребывания больных в местах с повышенной обсемененностью плесневыми грибами: подвальных, полуподвальных помещениях, старых деревянных домах, ванных комнатах, погребах, теплицах, дачных домиках. У части больных определялся отчетливо выраженный сезонный характер течения заболевания — в летне-осенний период, превышающий период поллинии. У больных с круглогодичными симптомами обострения наступали в помещениях с повышенной концентрацией спор микромицетов. Характерной особенностью является связь обострений грибковой бронхиальной астмы с метеорологическими факторами: неблагоприятное влияние на больных оказывали повышенная влажность воздуха в сочетании с теплой погодой, что связано с повышенной споруляцией плесени. Приступы удушья возникали от употребления продуктов, в технологии изготовления которых применяются грибки: сыр, пиво и др.

Характерен аллергологический анамнез: 62,3% всех реакций на лекарственные препараты, отмеченных у больных грибковой бронхиальной астмой, были вызваны антибиотиками, прежде всего пенициллинового ряда. Наряду с кожными проявлениями (дерматиты, крапивница), как правило, отмечалась и обструкция бронхов. Более чем у 1/3 больных бронхиальной астмой с сенсibilизацией к плесневым грибам были выявлены аллергозы верхних дыхательных путей и глаз (аллергический ринит, аллергический конъюнктивит), у 25,5% — сопутствующие неаллергические заболевания, в частности микозы различной локализации (в контрольной группе — у 7,5%). Из микозных очагов очень часто высеваются плесневые грибы и продукты их жизнедеятельности, которые вызывают и поддерживают сенсibilизацию [7]. Таким образом, грибковые заболевания можно рассматривать как фактор риска развития грибковой аллергии.

Другим фактором риска возникновения сенсibilизации к плесневым грибам является длительный контакт с большим количеством спор плесневых грибов на производстве (теплицы, мелькомбинаты, льнокомбинаты, овощехранилища) либо в собственных квартирах.

При проведении кожного тестирования с грибковыми аллергенами в 89% всех проб реакции выявлялись через 15—20 минут после постановки. Изолированные отсроченные реакции встречались не более чем в 11% случаев. Переход немедленных кожных реакций в отсроченные и замедленные происходил при интенсивности кожных реакций не менее 2+, что согласуется с данными других авторов [5, 6].

Проведенная серия исследований показала возможность развития ложноположительных результатов при кожном тестировании с грибковыми аллергенами, а также зависимость частоты развития отсроченных реакций от дозы вводимого аллергена, что подтверждают данные других авторов.

Органные реакции при проведении кожного тестирования и положительные провокационные тесты с грибковыми аллергенами наблюдались у пациентов с различной интенсивностью кожных реакций, хотя доля положительных ответов со стороны “шокового” органа возрастала с увеличением интенсивности кожных проб. Полученные результаты позволяют не согласиться с существующей оценкой специфичности кожных реакций в зависимости от их интенсивности [12]. На самом деле интенсивность кожных реакций обусловлена чувствительностью кожи к биологически активным веществам, прежде всего к гистамину, и не исключается, что даже слабopоложительные кожные реакции с грибковыми аллергенами могут обладать специфичностью [12].

При проведении провокационных тестов немедленный ответ бронхов в 100% случаев совпадал с положительными немедленными кожными реакциями. Отсроченный ответ бронхов мог возникнуть как у больных с отрицательными кожными реакциями отсроченно-

го типа, так и у больных с положительными пробами.

Изучение содержания общего и специфического IgE в сыворотке крови больных, у которых при кожном тестировании с грибковыми аллергенами возникали положительные реакции, показало, что специфические IgE при тестировании обнаружены к *Penicillium* в 6,7% случаев, *Aspergillus* — в 3,3%, *Mucor* — в 3,3%, *Alternaria* — в 13,3%, *Cladosporium* — в 16,7%, причем во всех исследованиях их уровень не превышал 2-й класс. Значительно чаще специфические IgE-антитела выявлялись методом ИФА: к *Alternaria tenuis* — в 40,2% случаев, *Physopus nigricans* — в 34,2%, *Aspergillus flavus* — в 29,2%, *Cladosporium herbarm* — в 44,4%, *Mucor* — в 30,8%, *Penicillium* — в 29,2%, что можно объяснить использованием в тест-системах для ИФА отечественных аллергенов. У больных с положительными провокационными пробами специфические IgE-антитела встречались чаще, в частности к *Alternaria tenuis* — в 73,7% случаев. Однако в 14,2% случаев специфические IgE-антитела были найдены в сыворотках крови больных, у которых при специфической диагностике не отмечалось положительных кожных и провокационных тестов, что не исключает возможности и ложноположительных результатов при исследовании IgE методом ИФА.

Таким образом, при проведении специфической диагностики с аллергенами плесневых грибов для правильного выявления этиологического фактора необходим анализ совокупности диагностических тестов. Аллергию к плесневым грибам можно считать доказанной при совпадении данных анамнеза, положительных кожных проб с наличием “органных” реакций и (или) положительных провокационных тестов с грибковыми аллергенами. Дополнительным подтверждением диагноза является обнаружение в сыворотке крови больных специфических IgE-антител.

Одной из задач наших исследований являлось изучение клинико-иммунологических особенностей грибковой брон-

химальной астмы. По результатам комплексного обследования 106 больных с подтвержденной грибковой сенсибилизацией составили основную группу. 40 больных, страдающих atopической бронхиальной астмой с неустановленной грибковой аллергией, — 1-ю контрольную группу, а 20 здоровых добровольцев — 2-ю контрольную. Все пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания.

Одним из факторов риска развития аллергии вообще и грибковой аллергии в частности является наследственность: отмечена высокая заболеваемость аллергическими заболеваниями среди кровных родственников как в основной (44,3%), так и в 1-й контрольной группе (40%). Больные с отягощенной наследственностью по восходящей линии заболевали бронхиальной астмой достоверно раньше, чем больные без отягощенной наследственности ($17,3 \pm 3,2$ лет и $24,2 \pm 2,6$ лет соответственно; $P < 0,05$).

Сопоставление клинической картины заболевания с количественным и качественным содержанием микромицетов в атмосферном воздухе позволило выделить 3 типа течения грибковой бронхиальной астмы:

1. *Сезонный тип течения.* Время с апреля-мая до сентября-октября совпадает с сезоном споруляции грибов родов *Alternaria*, *Cladosporium*. При специфической диагностике обнаруживалась повышенная чувствительность к указанным аллергенам. Всего с данным типом течения выявлено 33 (31,1%) человека с установленной грибковой аллергией.

2. *Круглогодичный тип течения.* Симптоматика отмечалась в течение всего года. Данный тип течения был определен у 32 (30,2%) больных. У всех имело место неблагоприятное “микологическое окружение”. При специфической диагностике наблюдалась сенсибилизация к аллергенам *Rhysopus*, *Mucor*, *Penicillium*, *Aspergillus*.

3. *Круглогодичный тип течения с ухудшением состояния здоровья больных с апреля-мая до сентября-октября.* У больных определялась сочетанная сенсибилизация к аллергенам как “внутридо-

машних” (*Rhysopus*, *Mucor*, *Penicillium*, *Aspergillus*), так и “сезонных” (*Alternaria*, *Cladosporium*) грибов. Выделенные нами модели течения грибковой бронхиальной астмы совпали с данными других авторов и были подтверждены результатами не только специфической диагностики, но и аэромикологических исследований [2].

Обращал на себя внимание тот факт, что у 11 больных с симптоматикой в течение года выявлялась сенсибилизация лишь к *Alternaria tenuis*. При изучении микологического состава воздуха в квартирах в зимнее время данный представитель плесени был выделен в 7 квартирах. Это позволяет предположить, что *Alternaria tenuis* в определенных условиях может размножаться в квартирах и вызывать симптомы заболевания в течение всего года. Наши данные противоречат однозначной оценке некоторыми авторами грибов рода *Alternaria* как “уличной” плесени [18].

Изолированная сенсибилизация к плесневым грибам встречается относительно редко — у 42 (39,6%) больных, чаще сочетаясь с сенсибилизацией к другим аэроаллергенам (домашняя пыль, пыльца и т.д.).

Одной из задач наших исследований являлась разработка метода специфической иммунотерапии аллергенами плесневых грибов больных бронхиальной астмой. Учитывая наиболее частую встречаемость сенсибилизации к *Alternaria tenuis* у больных с аллергией к плесневым грибам, а также указания большинства авторов на важную роль данного рода в развитии грибковой бронхиальной астмы, мы остановили свой выбор на данном представителе плесеней для разработки метода специфической иммунотерапии [14, 18].

Иммунотерапия была использована у 26 больных с аллергией к *Alternaria tenuis*. В соответствии с выделенными типами течения нами были апробированы 2 схемы иммунотерапии — предсезонная и круглогодичная. Результаты иммунотерапии, оцененной в баллах, оказались достоверно лучшими, чем полученные в результате проведения не-

специфического лечения ($2,7 \pm 0,2$ и $1,85 \pm 0,23$ соответственно; $P < 0,01$).

В процессе иммунотерапии обнаружено достоверное снижение кожной и бронхиальной чувствительности к аллергену, а также содержания общего IgE, что подтвердило данные других исследователей [10, 13, 16, 19, 21]. Современное назначение специфической иммунотерапии позволяет улучшить результаты лечения больных грибковой бронхиальной астмой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А.Д. Общая аллергология: Руководство для врачей. — М., 1978.
2. Беклемишев Н.Д. Труды НИИЭМ и инфекционных болезней. — Алма-Ата, 1989.
3. Величковский Б.Т. // Вестн. АМН СССР. — 1991. — № 1. — С. 28—33.
4. Власенко С.Ю., Лебедин Ю.С. // Иммунология. — 1996. — № 4. — С. 39—41.
5. Доценко Э.А., Новиков Д.К. и др. // Иммунология. — 1997. — № 3. — С. 43—48.
6. Канакри Башир, Доценко Э.А. и др. // Клини. лабор. диагн. — 1993. — № 5. — С. 48—51.
7. Фейер Э., Олах Д., Сатмари Ш. Медицинская микология и грибковые заболевания. — Будапешт, 1966.
8. Червинская Т.А., Андропова Н.В. и др. // Вестн. дерматол. и венерол. — 1994. — № 2. — С. 14—16.
9. Busseret P.D. // Brit. med. J. — 1976. — Vol. 6034 — P. 507—508.
10. Fernandez C.L., Audicama M., Bernaola G. // Allergologie. — 1989, Sondernum Abstr. — S. 107.
11. Gravesch S. // Allergy. — 1985. — Vol. 40. — P. 21—23.
12. Hunt K.J. // New England J. med. — 1978. — Vol. 299. — P. 257—261.
13. Jorde W., Schata M., Linskens H., Elixmann J. // Wissenschaft und Umwelt. — 1988. — Bd. 2. — S. 85—90.
14. Kim Yang, Suzuki Kenji et al. // Acta otolaryngol. Suppl. — 1996. — Vol. 525. — p. 105—107.
15. Loidolt D. // Allergologie. — 1988. — Vol. 11. — P. 156—159.
16. Malling H.J., Dreborg S., Weeke B. // Allergy. — 1987. — Vol. 42. — P. 305—314.
17. Nolard N. // Bull. seances Acad. roy. sci. aitremer. — 1987. — Vol. 33. — P. 569—574.
18. Schultze-Werninghaus G. // Allergologie. — 1985. — Vol. 9. — P. 525—531.
19. Singh B.B., Mukerjee P.K., Nath P. // Proc. Indian Nat. Cei Acaad. — 1981. — Vol. 47. — P. 78—82.
20. Weyer A., Donel C., Debbia M. // Allergy. — 1981. — Vol. 36. — P. 319—328.
21. Wichmann H.E., Wjst M. et al. // Allergologie. — 1995. — Vol. 18. — P. 482—494.

Поступила 15.06.98.

ROLE OF MOLD FUNGI IN PATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA

V.V. Khranov, R.Kh. Burnasheva, R.S. Fassakhov

Summary

The effect of fungous pollution of environment on the structure and course of bronchial asthma with sensibilization to spores and mold is studied. It is established that allergy to mold fungi can be considered as proved in agreement of anamnesis data, positive skin tests and positive provocative tests with fungous allergens. Appropriate purpose of specific immunotherapy allows to improve the results of treatment of patients with fungous bronchial asthma.

ЧАСТОТА БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА СРЕДИ БОЛЬНЫХ, ОБРАТИВШИХСЯ К ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГУ

А.А. Визель, М.Ф. Яушев, И.Н. Халфиев

*Кафедра фтизиопульмонологии (зав. — проф. А.А. Визель)
Казанского государственного медицинского университета*

Бронхообструктивный синдром является патологическим состоянием, существенно отягощающим течение основного заболевания. Он может быть ведущим синдромом, например, при хроническом обструктивном бронхите, бронхиальной астме и эмфиземе легких. По мнению Г.Б. Федосеева [3], обструкция бронхов — это чрезвычайно сложный и пока еще мало изученный процесс.

Целью данной работы был анализ частоты бронхообструктивного синдрома среди больных, обследованных за последние 7 лет на кафедре фтизиопульмонологии Казанского медицинского университета. Функцию внешнего дыхания изучали с помощью электронного пневмотахографа "ЭТОН-01" с последующим анализом и архивированием данных на ПЭВМ по оригинальным программам, разработанным на кафедре. Были измерены ЖЕЛ (жизненная емкость легких), ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за 1 с), индекс Тиффно, ПОС (пиковая объемная скорость выдоха), мгновенные объемные скорости выдоха на уровне 25%, 50% и 75% от начала ФЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅) и средняя объемная скорость на участке 25—75% от начала ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅). При подразделении больных по синдромам вентиляционных нарушений мы применяли решающее правило, утвержденное Минздравом РФ [1], используя должные величины Р.Ф. Клемента и др. [2] при оценке отклонения параметров от нормы.

За 1991—1997 гг. исследование функции внешнего дыхания прошли 5020 больных (3171 мужчина и 1849 женщин). У 2902 из них был выявлен активный туберкулез легких, у 1217 — хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ), у 114 — сочетание тубер-

кулеза и ХНЗЛ и у 787 — другие заболевания. У 24,4% обследованных был бронхообструктивный синдром, у 9,1% — смешанные нарушения вентиляции и у 15,9% — снижение ЖЕЛ при минимальных изменениях скоростей выдоха (вероятная рестрикция). Достоверно диагностировать рестрикцию мы не могли, поскольку не определяли остаточный объем и общую емкость легких.

Частота нарушений функции внешнего дыхания среди больных туберкулезом различной локализации представлена в табл. 1 в порядке нарастания бронхообструктивного синдрома. Наиболее часто проходимость дыхательных путей была нарушена у больных с диссеминированным туберкулезом легких.

Суммирование обструктивных и смешанных нарушений (эти данные приведены в скобках табл. 1 и 2) показало, что наибольшие проблемы возникали у больных цирротическим, фиброзно-кавернозным и диссеминированным туберкулезом легких. У каждого пятого пациента с урогенитальным туберкулезом имели место нарушения бронхиальной проходимости, обусловленные как сопутствующими ХНЗЛ (17 случаев), так и изменением реактивности бронхов за счет параспецифических реакций.

Результаты анализа частоты нарушений внешнего дыхания у больных ХНЗЛ приведены в табл. 2.

Наиболее часто как обструктивные, так и смешанные нарушения бронхиальной проходимости выявлялись у больных хроническим обструктивным бронхитом. Вероятная рестрикция имелась в 80% случаев у больных с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом: в этой группе ни у одного больного не определялись нормальные параметры вентиляции.

Таблица 1

Нарушения функции внешнего дыхания у больных туберкулезом

Диагнозы	Обструкция, %	Смешанные нарушения, %	Рестрикция, % (вероятная)	Норма, %
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (42)	4,8(4,8)	0	7,1	88,1
Туберкулезный плеврит (122)	5,1 (11,7)	6,6	56,9	31,4
Очаговый (124)	7,0 (13,3)	6,3	21,9	64,8
Туберкулема (205)	10,9 (12,1)	1,2	9,7	78,2
Туберкулез мочевыводящей системы (369)	12,6 (18,9)	6,3	18,1	63,0
Туберкулез женских половых органов (32)	20,0 (20)	0	0	80,0
Инфильтративный (1364)	20,8 (26,9)	6,1	15,4	57,7
Цирротический (88)	23,5 (52,9)	29,4	33,3	13,8
Кавернозный (39)	23,9 (34,8)	10,9	30,4	34,8
Фиброзно-кавернозный (301)	26,4 (52,2)	25,8	29,0	18,8
Диссеминированный туберкулез (216)	27,5 (46,8)	19,3	23,4	29,8

Таблица 2

Нарушения функции внешнего дыхания у больных с нетуберкулезными заболеваниями органов дыхания

Диагнозы	Обструкция, %	Смешанные нарушения, %	Рестрикция, % (вероятная)	Норма, %
Острое респираторное заболевание (29)	3,6 (3,6)	0	7,1	89,3
Пневмония (114)	12,3 (12,3)	0	13,1	74,6
Саркоидоз легких (136)	13,0 (32,3)	19,3	1,0	66,7
Острый бронхит (61)	13,9 (13,9)	0	0	86,1
Абсцесс легкого (13)	16,7 (16,7)	0	77,8	5,5
Хронический бронхит (433)	18,0 (21,3)	3,3	12,3	66,4
Идиопатический фиброзирующий альвеолит (18)	20,0 (20)	0	80,0	0
Бронхоэктатическая болезнь (22)	37,8 (64,8)	27,0	8,1	27,1
Бронхиальная астма (184)	44,3 (55,0)	10,7	12,0	33,0
Хронический обструктивный бронхит (207)	72,5 (90,3)	17,8	5,4	4,3

Сопоставление больных острым бронхитом (61) и больных острой пневмонией (114) показало, что последняя достоверно чаще встречалась у мужчин (58,8% против 39,3%; $P < 0,05$), которые были несколько старше пациентов с острым бронхитом ($47,7 \pm 1,2$ лет против $35,6 \pm 1,9$ лет; $P < 0,05$). При пневмонии СОЭ была повышена до $16,9 \pm 2,0$ мм/ч, тогда как при остром бронхите она составляла $5,4 \pm 1,0$ мм/ч ($P < 0,05$). Однако ни один из параметров форсированного выдоха достоверно не различался.

При сопоставлении частоты обструктивных нарушений при двух легочных диссеминированных процессах — диссеминированном туберкулезе легких (216) и саркоидозе (136) — было установлено, что среди больных туберкулезом обструкция имела место в 80,1% случаев, а с саркоидозом — только в 22,1% ($P < 0,01$). При туберкулезе средние значения СОЭ были равны $35,0 \pm 1,7$ мм/ч, при саркоидозе — $14,7 \pm 1,3$ мм/ч ($P < 0,01$). Аналогичной была картина лейкоцитоза — соответственно $10,9 \pm 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и $6,3 \pm 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ ($P < 0,05$). Если частота

возникновения одышки при физической нагрузке у больных не различалась (45,4% и 36,8%; $P>0,1$), то при диссеминированном туберкулезе ОФВ₁ был достоверно ниже, чем при саркоидозе ($69,5 \pm 1,7\%$ против $86,1 \pm 1,8\%$ от должного; $P<0,05$), так же, как и все остальные параметры форсированного выдоха.

Важно, что на пробную ингаляцию β_2 -адреномиметика короткого действия (сальбутамола или беротека) достоверный прирост прослежен у всех 100% больных диссеминированным туберкулезом, тогда как при саркоидозе — только у 12,5% ($P<0,01$). Это наблюдение, безусловно, требует дальнейшего изучения, поскольку может быть одним из дифференциально-диагностических признаков этих диссеминаций.

Наиболее безопасным из современных ингаляционных бронхолитических средств является ипратропиума бромид (атровент) [4]. Пробы с двумя его дозами (40 мг) были поставлены 155 пациентам с различной бронхолегочной патологией, у которых ОФВ₁ был исходно снижен до $60,7 \pm 2,1\%$ от должного. В целом все параметры форсированного выдоха в этой группе были достоверно увеличены, хотя ОФВ₁ возрос на 15% от исходного и более в 43,9% случаев, СОС₂₅₋₇₅ — в 47,7%, а субъективно облегчение после первой ингаляции почувствовали только 42% пациентов. Зависимость между исходными значениями ОФВ₁ и приростом этого параметра была обратной ($r=-0,27$), то есть чем ниже было значение ОФВ₁, тем сильнее действовал атровент.

Сравнение ответной реакции на атровент больных туберкулезом и ХНЗЛ приведены на рис. 1.

Наиболее эффективным этот холиноблокатор оказался у больных туберкулезом органов дыхания и хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ), тогда как при необструктивном бронхите, при котором снижение ОФВ₁ было минимальным, динамика была незначительной. При ХОБ сохранялась обратная зависимость прироста ОФВ₁ от исходной величины ($r=-0,21$), причем при туберкулезе она была выражена сильнее ($r=-0,32$).



Рис. 1. Частота прироста ОФВ₁ на 15% и более, средние значения прироста ОФВ₁ и частота субъективного облегчения дыхания у больных туберкулезом легких, ХНЗЛ, хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ), бронхиальной астмой (БА) и хроническим необструктивным бронхитом (ХБ).

Результаты динамического наблюдения за 16 больными хроническим обструктивным бронхитом, получавшими ежедневно 3 раза в день по 2 дозы атровента, приведены на рис. 2. 8-недельный курс, который рекомендован в качестве базисной терапии обострения ХОБ, продемонстрировал стойкое увеличение таких параметров форсированного выдоха, как ОФВ₁, ПОС и СОС₂₅₋₇₅. У 8 больных была достигнута стойкая ремиссия бронхообструктивного синдрома. Посещая кафедрального пульмонолога пациенты прошли определенную школу: они не только научились грамотно и дифференцированно пользоваться ингаляторами, но и стали различать отхаркивающие и противокашлевые препараты, ознакомились с назначением лекарственных растений, освоили технику постурального дренажа с вибрационным массажем. В 2 случаях пришлось преодолеть сопротивление участкового терапевта, закончившего медицинский вуз 20 лет тому назад. Этот врач упорно настаивал на необходимости применения теофедрина и убеждал пациентов в опасности лечения с использованием ингаляций атровента.

Проведенное исследование свидетельствует о существенной роли обратимой бронхиальной обструкции среди больных туберкулезом и ХНЗЛ. Актуальна ее ранняя и своевременная диагнос-

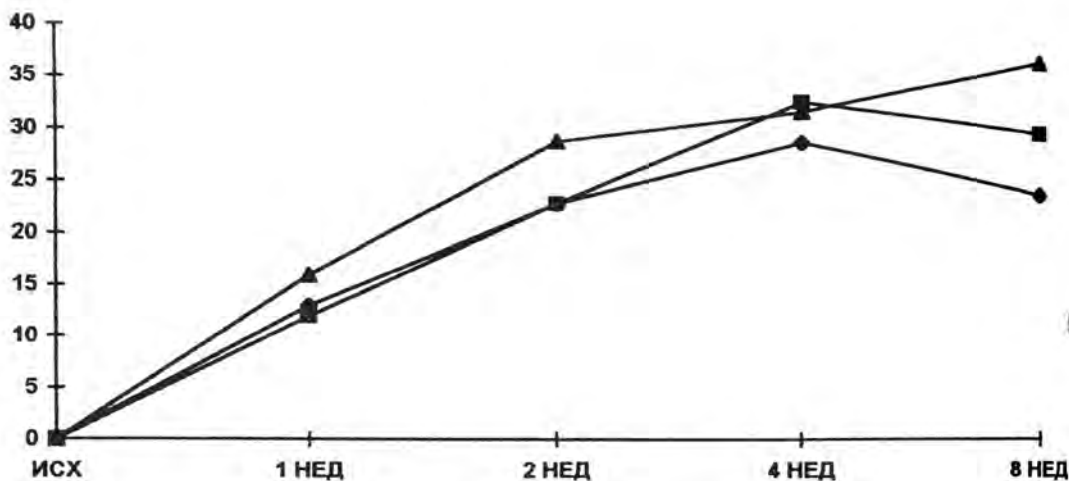


Рис. 2. Динамика ОФВ₁ (ромбики), ПОС (квадратики) и СОС₂₅₋₇₅ (треугольники) в ходе лечения атровентом больных ХОБ в амбулаторных условиях (проценты от исходных значений за 8 недель наблюдения).

тика с помощью параметров кривой "поток-объем" (пневмотахографии). Такое исследование нетрудоемко и должно осуществляться во всех лечебных учреждениях, оказывающих помощь больным с легочной патологией. Выявление бронхообструктивного синдрома и постановка пробы с бронхолитиком обеспечивают своевременное и рациональное лечение. Исключение нарушений проходимости дыхательных путей снижает вероятность полипрагмазии, которая пока еще достаточно распространена в виде неоправданного назначения эуфиллина и теофедрина пациентам с кашлем, но без обструкции.

ВЫВОДЫ

1. Среди больных туберкулезом органов дыхания бронхообструктивный синдром играет существенную роль начиная с легочного инфильтрата, но наиболее часто встречается у пациентов с диссеминированным и фиброзно-кавернозным туберкулезом.

2. Среди пациентов с нетуберкулезной патологией органов дыхания бронхиальная обструкция была ведущим синдромом только у пациентов с бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом.

3. Безопасным и эффективным при длительном ингаляционном применении является холиноблокатор атровент, который признан базисным препаратом

в лечении хронического обструктивного бронхита, но не менее эффективен и при туберкулезе органов дыхания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Визель А.А., Белиловский Е.М., Соколов Н.Г., Галков Е.М. Логическое правило интерпретации параметров внешнего дыхания и его реализация на ЭВМ.: Методические рекомендации МЗ РФ. — Казань, 1990.
2. Клемент Р.Ф. и др. Инструкция по применению формул и таблиц должных величин основных спирографических показателей. — Л., 1986.
3. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. — СПб., 1995.
4. Шмелев Е.И., Овчаренко С.И., Хмелькова Н.Г. Хронический обструктивный бронхит: Методические рекомендации. — М., 1996.

Поступила 11.03.98.

INCIDENCE OF BRONCHOOBSTRUCTIVE SYNDROME IN PATIENTS SEEKING PHTHISIO-PULMONOLOGIST

A.A. Vigel, M.F. Yaushev, I.N. Khalfiev

Summary

On the basis of examination of 5020 patients during 1991—1997 it is concluded that each third patient had bronchoobstructive syndrome. If in disseminated and fibrocavernous tuberculosis the aggravation of bronchi permeability was found in each second patient, so in chronic obstructive bronchitis — in all patients. At the same time in sarcoidosis, in idiopathic fibrosing alveolitis this syndrome was rarely found. The analysis of 155 cases of the use of atrovent as an acute test with broncholithic showed the high efficiency of this cholinoblockator in significant obstruction and minimal effect in patients without ventilational insufficiency.

ПРИМЕНЕНИЕ ФЛУТИКАЗОНА ПРОПИОНАТА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Р.С. Фассахов, Е.В. Салиева

Кафедра аллергологии (зав. — проф. Р.С. Фассахов)

Казанской государственной медицинской академии последипломного образования

Бронхиальная астма является одним из наиболее распространенных и тяжелых заболеваний легких. Прогрессирующее течение с последующими частыми госпитализациями, а также высокий процент инвалидизации при астме являются, как правило, следствием запоздалой диагностики и неадекватной терапии.

Исходя из современных представлений бронхиальная астма рассматривается как хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которое определяет развитие клинических симптомов, обычно связанных с распространенной обструкцией бронхов. Такая обструкция носит обратимый характер и сопровождается повышением чувствительности дыхательных путей к различным неспецифическим раздражителям [1]. Поэтому лечение астмы должно носить постоянный характер и включать в качестве базисного компонента противовоспалительные препараты.

В настоящее время для лечения бронхиальной астмы используются две группы противовоспалительных препаратов: кромогликат натрия (интал) и недокромил натрия (тайлед), а также глюкокортикостероиды. И если препараты первой группы назначают прежде всего при легких и редко при среднетяжелых формах заболевания, то основой базисной терапии тяжелых форм являются глюкокортикостероидные гормоны, преимущественно в ингаляционной форме (ИГК). Ингаляционный путь введения ГК быстро создает высокую концентрацию лекарственного средства непосредственно в трахеобронхиальном дереве и позволяет избежать системных побочных эффектов [3, 4]. Как показали морфологические исследования, длительное лечение ИГК в средних и промежуточных дозах (до 1,6 мг/сут) не только не

приводит к морфологическим видимым повреждениям эпителия и соединительной ткани бронхиальной стенки, но и способствует бронхиальному цилиогенезу и восстановлению целостности поврежденного эпителия [5]. ИГК имеют короткий период полувыведения и быстро трансформируются в печени после системной абсорбции, что значительно снижает их системную активность.

К большому сожалению, до настоящего времени в представлении большинства врачей общей практики понятие “гормональная терапия” ассоциируется только с системными (таблетки, инъекции, в том числе депо-препаратов) формами стероидов, что, наряду с развитием серьезных побочных эффектов, вызывает и выраженную стероидофобию. По данным опроса, проведенного нами среди 168 терапевтов участковой и стационарной сети, только 15% из них назначают больным астмой ИГК. Вместе с тем арсенал этих средств в настоящее время достаточно широк и включает в себя препараты белометазона дипропионата (бекотид), флунизол (ингакорт), будезонид (пульмикорт) и их многочисленные аналоги.

Одним из последних препаратов этого ряда является флутиказон пропионат (фликсотид) — новый местный синтетический глюкокортикостероид. К достоинствам этого ИГК относят высокую противовоспалительную активность (превышающую таковую беклометазона в 2 раза) и низкую оральную биодоступность, практически равную нулю за счет плохого всасывания в желудочно-кишечном тракте и активного метаболизма при первом прохождении через печень [2]. Однако доля препарата, которая адсорбируется в легких после ингаляции, не определена, и поэтому общая системная биодоступность ингалья-

ционного флутиказона пропионата пока не известна.

Мы изучали эффективность и безопасность применения флутиказона пропионата в дозе 500 мкг/сут (250 мкг 2 раза в день) в виде дозированного аэрозольного ингалятора в течение 6 недель у 24 пациентов в возрасте от 19 до 65 лет, страдающих бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения. Мужчин было 9, женщин — 15. До 20 лет было 2 пациента, от 20 до 60 лет — 21, старше 60 лет — один. У 4 (16,7%) больных диагностирована атопическая форма бронхиальной астмы, у 9 (37,5%) — неатопическая, у 11 (45,8%) — сочетанного генеза. Длительность заболевания варьировала у них от одного года до 14 лет ($5,8 \pm 0,5$).

Тяжесть заболевания устанавливали по критериям международного соглашения, принятого по вопросам диагностики и лечения бронхиальной астмы, а также национального консенсуса по заболеваниям органов дыхания. У 8 (33,4%) больных было среднетяжелое течение заболевания, у 16 (66,7%) — тяжелое.

Клиническое обследование пациентов включало в себя анализ аллергологического анамнеза, определение характера и частоты приступов удушья, острых астматических приступов, вызванных астмой ночных пробуждений, выраженности кашля при его наличии, оценку аускультативных данных, применяемых медикаментов (прежде всего частота использования бронхолитиков).

При каждом посещении пациентов исследовали у них функцию внешнего дыхания на компьютеризированном пневмотахографе "Рневмоскор" ("E. Jaeger", Германия). Оценивали следующие параметры: ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за первую секунду), ЖЕЛ (жизненную емкость легких), ПОС (пиковую объемную скорость), ИТ (индекс Тиффно), МОС₂₅ (мгновенную объемную скорость выдоха на уровне крупных бронхов), МОС₅₀ (мгновенную объемную скорость выдоха на уровне средних бронхов), МОС₇₅ (мгновенную объемную скорость выдоха на уровне

мелких бронхов), СОС₂₅₋₇₅ (среднюю объемную скорость выдоха на уровне прохождения от крупных до мелких бронхов).

Статистическую обработку производили с использованием пакета программ по интерпретации и обработке показателей функции внешнего дыхания, разработанных на кафедре фтизиатрии КГМУ.

Исследование показало следующие результаты. У пациентов со среднетяжелой формой заболевания применение фликсотиды приводило к отчетливому терапевтическому эффекту: через 3 недели от начала терапии симптомы заболевания (приступы удушья в дневное и ночное время, кашель, одышка) практически исчезали, полностью отпадала необходимость в использовании бронхолитиков (ингаляционных симпатомиметиков). Клиническое улучшение состояния у больных данной группы сопровождалось достоверной нормализацией показателей ФВД. Показатели проходимости бронхов через 3 недели достигали оптимальных значений, сохраняясь таковыми и через 6 недель.

У больных с тяжелым течением бронхиальной астмы через 3 недели применения флутиказона пропионата также отмечалась высокая терапевтическая эффективность препарата. Необходимость в использовании карманных ингаляторов сохранялась только у 5 из 16 больных, но и в этих случаях их частота не превышала 1—3 раз в неделю, что было значительно ниже исходной потребности в препаратах данной группы. Положительная динамика сохранялась вплоть до 6-й недели исследований, что было вызвано более существенными изменениями исходных параметров (табл. 1).

Характерной особенностью фликсотиды являлась выраженная эффективность уже на 2—3-и сутки применения. Во время курса лечения 2 пациента жаловались на першение в горле, которое самопроизвольно исчезло. Других побочных эффектов отмечено не было (табл. 2).

Таким образом, новый ингаляционный глюкокортикоид фликсотид явля-

Динамика параметров ФВД в процессе терапии фликсотидом у больных БА среднетяжелого и тяжелого течения

Показатели	Исходная величина	% от должной	Проба с бронхолитиком	3 недели лечения	6 недель лечения
ЖЕЛ, л	$3,29 \pm 0,69$	73,3	$3,69 \pm 0,88$	$3,25 \pm 0,32$	$3,30 \pm 0,46$
	$2,85 \pm 0,54$	68,6	$3,37 \pm 0,63$	$3,74 \pm 0,43$	$3,98 \pm 0,48$
ОФВ ₁ , л	$2,24 \pm 0,36$	64,7	$2,72 \pm 0,49$	$2,48 \pm 0,32$	$2,55 \pm 0,33$
	$1,61 \pm 0,25$	52,9	$2,11 \pm 0,30$	$2,50 \pm 0,24$	$2,61 \pm 0,26$
ПОС, л/с	$5,77 \pm 0,70$	77,8	$6,39 \pm 0,40$	$7,17 \pm 0,70$	$7,27 \pm 1,10$
	$4,33 \pm 0,50$	77,4	$5,04 \pm 0,81$	$6,52 \pm 0,86$	$6,93 \pm 0,88$
МОС ₂₅ , л/с	$3,67 \pm 0,44$	55,2	$5,07 \pm 0,62$	$4,61 \pm 0,44$	$5,14 \pm 0,78$
	$2,31 \pm 0,37$	30,4	$2,92 \pm 0,40$	$3,90 \pm 0,55$	$4,12 \pm 0,46$
МОС ₅₀ , л/с	$1,72 \pm 0,03$	39,4	$2,34 \pm 0,03$	$2,27 \pm 0,27$	$2,54 \pm 0,44$
	$1,12 \pm 0,21$	24,6	$1,58 \pm 0,28$	$2,10 \pm 0,30$	$2,26 \pm 0,28$
МОС ₇₅ , л/с	$0,70 \pm 0,06$	36,4	$0,78 \pm 0,14$	$1,02 \pm 0,25$	$1,22 \pm 0,17$
	$0,51 \pm 0,05$	19,3	$0,90 \pm 0,15$	$0,87 \pm 0,11$	$1,17 \pm 0,20$
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	$1,60 \pm 0,11$	42,2	$2,21 \pm 0,10$	$2,14 \pm 0,37$	$2,38 \pm 0,43$
	$1,03 \pm 0,14$	33,1	$1,65 \pm 0,22$	$1,87 \pm 0,21$	$2,11 \pm 0,29$

Примечание. В числителе — показатели ФВД у больных БА среднетяжелого течения, в знаменателе — тяжелого течения.

Таблица 2

Эффективность фликсотид на ранних сроках исследования (n = 5)

Параметры	Исходная величина	Через 3 дня	Через 7 дней
ОФВ ₁ , л	1,58	2,84	3,04
ПОС, л/с	4,74	7,58	8,26
МОС ₇₅ , л/с	2,86	3,76	3,95
МОС ₅₀ , л/с	0,94	2,25	2,37
МОС ₂₅ , л/с	0,47	1,05	1,11
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	0,96	2,16	2,18

ется эффективным средством базисной терапии тяжелых форм бронхиальной астмы. Он не только улучшает клиническую картину, но и оказывает нормализующее влияние на показатели проходимости бронхов. К несомненным достоинствам препарата относится быстрое (на 3—4-е сутки) проявление эффекта даже у больных с выраженными нарушениями бронхиальной проходимости. Это позволяет рассматривать его как альтернативу системному применению

ГКС, хотя в каждом отдельном случае требуется индивидуальный подход.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г.//Тер. арх. — 1994. — № 3. — С. 3—8.
2. Davis D.S.// Postgrad. Med. J. — 1975. — Vol. 51. — P. 69—75.
3. Laursen L.C. et al.// Allergy. — 1988. — Vol. 43. — P. 284.
4. Lundgren R. et al.// Eur. Respir. J. — 1988. — Vol. 1. — P. 883.
5. Selroos O., Halme M.// Thorax. — 1991. — Vol. 46. — P. 891—894.

Поступила 15.06.98.

USE OF FLUTIKAZONE PROPONATE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH GRAVE FORMS OF BRONCHIAL ASTHMA

R.S. Fassakhov, E.V. Salieva

Summary

The high efficiency of inhalation of one of glucocorticosteroid hormones — flutikazone propionate is shown. The drug in the form of the dosed aerosol inhalator was successfully used in 24 patients with medium grave and grave course of the disease considering it as an alternative to the systemic use of glucocorticosteroids.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

В.Н. Цибулькина, Г.М. Зайнетдинова, Г.А. Шамсутдинова, А.Н. Салихова

*Кафедра клинической иммунологии и аллергологии (зав. — проф. В.Н. Цибулькина)
Казанского государственного медицинского университета*

Эпидемиологические исследования распространенности аллергических заболеваний, проведенные во многих странах мира, свидетельствуют о том, что в последние годы бронхиальная астма стала одним из наиболее часто встречающихся заболеваний респираторного тракта. Среди детей ее частота достигла 10% [2, 3]. В настоящее время бронхиальная астма рассматривается как хроническое воспалительное заболевание, основным клиническим признаком которого являются повторяющиеся приступы экспираторного удушья, купирующиеся самостоятельно либо с помощью бронхолитических средств [1]. Однако возрастные анатомо-физиологические особенности бронхолегочной системы и особенности иммунологической реактивности у детей в разные возрастные периоды создают условия, при которых возможны и нетипичные проявления этого известного заболевания [5].

Цель нашего исследования заключалась в изучении различных вариантов атопической бронхиальной астмы у детей в зависимости от возраста и особенностей клинического течения этого заболевания.

Под нашим наблюдением находились 177 больных бронхиальной астмой, госпитализированных в аллергологическое отделение ДМЦ МЗ РТ. Были выделены две возрастные группы пациентов: от одного года до 6 лет (13%) и от 7 до 15 лет (87%).

В соответствии с классификацией С.Ю. Каганова и др. [4] были дифференцированы типичные и атипичные формы бронхиальной астмы. Типичное течение характеризовалось внезапно возникающими дневными и ночными приступами экспираторного удушья, разрешающимися спонтанно или под

действием бронхолитических средств. К атипичному проявлению бронхиальной астмы отнесли ее кашлевую форму: повторяющиеся приступы упорного кашля, купирующиеся бронхолитическими средствами.

В возрастной группе от одного года до 6 лет (24 ребенка) бронхиальная астма протекала в типичной форме у 16 больных и в атипичной — у 8. Тяжесть течения типичной бронхиальной астмы была различной.

Легкое течение характеризовалось редко повторяющимися приступами удушья (66%). Приступы провоцировались контактом с источником аллергенов и рядом неспецифических факторов (холодный воздух, резкие запахи, табачный дым). Они были недлительными, проходили самостоятельно или купировались разовой дозой антигистаминных препаратов либо приемом эуфиллина внутрь. Данные аллергологического обследования указали на отягощенный аллергологический анамнез — наличие бронхиальной астмы у близких родственников (в 43% случаев), прослеживающийся эффект элиминации (в 66%), положительные кожные пробы с бытовыми аллергенами интенсивностью + или 2+, отрицательные провокационные ингаляционные пробы, незначительно повышенный уровень общего IgE, умеренную эозинофилию (в 44%). Специфическая иммунотерапия (СИТ) в этой подгруппе не проводилась. Эффективными были мероприятия по элиминации источников аллергенов и симптоматическая терапия.

Течение заболевания средней тяжести проявлялось приступами экспираторного удушья, провоцируемыми контактом с источником "виновного" аллергена и рядом неспецифических провоцирующих агентов. В этой группе

больных (15%) приступы удушья были более продолжительными, повторялись 2—3 раза в неделю, купировались только β_2 -агонистами. По данным аллергологического обследования, у больных отмечался отягощенный аллергологический анамнез — экссудативно-катаральный диатез до одного года (в 53%), аллергические заболевания у близких родственников (в 58%), эффект элиминации аллергена (в 58%), положительные кожные пробы с бытовыми аллергенами (2+), положительные провокационные ингаляционные пробы с аллергеном домашней пыли, эозинофилия в периферической крови (в 36%). В последующем этим больным была назначена СИТ аллергеном домашней пыли с хорошим эффектом (ремиссия до 12 мес).

Тяжелое течение бронхиальной астмы в данной возрастной группе имело место у 19% больных. Оно отличалось часто повторяющимися длительными приступами удушья, которые купировались только внутривенным введением эуфиллина, инфузионной терапией, назначением системных кортикостероидов. При аллергологическом обследовании выявлялся отягощенный аллергологический анамнез — экссудативно-катаральный диатез (в 48% случаев), аллергические заболевания у родственников (в 44%), положительные кожные пробы интенсивностью 2+ или 3+ с бытовыми аллергенами, эозинофилия в периферической крови (в 41%). СИТ этим детям не проводилась.

В возрастной группе от 7 до 15 лет (153 чел.) имели место типичные приступы удушья. Легкое течение (41%) характеризовалось дневными приступами удушья с частотой от одного до 2 раз в месяц. Приступы провоцировались чаще контактом с источником аллергенов и физической нагрузкой. У всех больных наблюдались редкие ночные приступы, которые купировались приемом эуфиллина внутрь. Специфическое обследование выявило отягощенный аллергологический анамнез — экссудативно-катаральный диатез (в 43%), бронхиальную астму у близких родственников (в 50%), эпизоды аллергических реак-

ций в раннем возрасте, признаки сопутствующего аллергического ринита (в 61%), эффект элиминации (в 93%). По данным кожного тестирования, реакции интенсивностью 2+ и 3+ были зарегистрированы на аллергены домашней пыли и клеща *Dermatophagoides pteronissinus*, шерсти животных, на пищевые аллергены (белок куриного яйца, рыбы, коровьего молока). Провокационные ингаляционные пробы были положительными у 50% больных. Уровень общего IgE в сыворотке крови был повышен у всех больных, эозинофилия отмечалась у 71%. Специфическая иммунотерапия проводилась при наличии отягощенного анамнеза, положительных кожных проб с бытовыми аллергенами, положительного провокационного ингаляционного теста. Схема лечения была сокращенной (ежедневные инъекции в течение 27 дней). Эффективность терапии оценивали по динамике клинической картины, результатам спирографии (МОС₅₀, МОС₇₅, ОФВ₁).

СИТ была назначена 59% больным с хорошим и отличным эффектом. В 38% случаев отмечалось урежение приступов с их исчезновением в течение 12 месяцев (62%). Показатели спирографии значительно улучшились в 40% случаев.

Течение средней тяжести, выявленное в 37% случаев, характеризовалось типичными приступами экспираторного удушья, провоцируемыми контактом с аллергенами и другими неспецифическими агентами (34%). Приступы были более длительными, возникали 2—3 раза в неделю и купировались внутривенным введением эуфиллина или β_2 -агонистами. Аллергологическое обследование показало отягощенный аллергологический анамнез — экссудативно-катаральный диатез до одного года (в 41%), аллергические заболевания у близких родственников (в 52%), сочетание с другими аллергическими заболеваниями (в 55%), эффект элиминации (в 62%). Положительные кожные пробы на 2+ или 3+ с бытовыми аллергенами (домашняя пыль, аллергеном клеща), аллергенами шерсти животных, пищевыми и пыльцевыми аллергенами, положительные ингаляционные провока-

ционные пробы с аллергенами домашней пыли и клеща отмечались у 63% больных. У всех был высокий уровень общего IgE, эозинофилия встречалась в 57% случаев. СИТ была проведена у 63% больных. Во всех случаях после лечения наблюдалось урежение приступов до эпизодических, в 40% случаев улучшались показатели спирографии. У 50% больных, получивших СИТ, ремиссия продолжалась более 1,5 лет.

Заболевание протекало тяжело у 22% больных. Их беспокоили часто повторяющиеся длительные приступы, купированные полностью только в стационаре, на фоне местных и системных стероидов, пролонгированных препаратов эуфиллина, инфузионной терапии. При специфическом обследовании отмечался отягощенный аллергологический анамнез — экссудативно-катаральный диатез до одного года (в 38%), аллергические заболевания у близких родственников (в 45%), сочетание с аллергическим ринитом (в 71%), положительные кожные пробы интенсивностью 3+ с бытовыми, пищевыми, пыльцевыми аллергенами, положительные ингаляционные провокационные пробы с домашней пылью (в 40%), высокий уровень общего IgE у всех больных, эозинофилия периферической крови (в 61%). СИТ была проведена у 40% больных. У 3 больных лечение было прекращено в связи с ухудшением их состояния. У остальных результаты СИТ оказались удовлетворительными, показатели спирографии остались прежними.

Атипичное течение бронхиальной астмы в форме приступов сухого кашля, сопровождавшегося удушьем, наблюдалось только у детей в возрасте до 6 лет. Течение этой формы заболевания следовало оценить как тяжелое и средней тяжести. Приступы повторялись почти ежедневно, многократно, купировались с трудом, преимущественно назначением эуфиллина внутрь или парентерально. Ночных приступов, как правило, не возникало. Уровень общего IgE в сыворотке крови не был повышен. По данным аллергологического исследования, признаков специфической гиперчувствительности у этих больных не имелось, потому СИТ не потребовалась.

Таким образом, у большинства больных atopическая бронхиальная астма протекает в форме классических приступов экспираторного удушья, повторяющихся в дневное и ночное время. У детей в возрасте от одного года до 6 лет тяжесть течения этого заболевания преимущественно легкая, реже средней тяжести и тяжелая. В старшей возрастной группе (7—15 лет) доля более тяжелых форм бронхиальной астмы возрастает. Заболевание в основном обусловлено повышенной чувствительностью к бытовым аллергенам. Атипичные формы бронхиальной астмы встречаются только в младшей возрастной группе и, очевидно, не связаны со специфической гиперчувствительностью. Специфическая иммунотерапия является эффективным способом лечения классической atopической бронхиальной астмы у детей в возрасте от 7 до 15 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. — М., 1985.
2. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия./ Совместный доклад Национального института "Сердце, легкие, кровь" и Всемирной организации здравоохранения. — 1996.
3. Бронхиальная астма./ Под ред. проф. Г.Б. Федосеева. — СПб, 1996.
4. Каганов С.Ю., Розина А.Н., Голикова Т.М. Хронические заболевания легких у детей и критерии их диагностики. — М., 1979.
5. Потемкина А.М. Диагностика и лечение аллергических заболеваний у детей. — Казань, 1990.

Поступила 15.06.98.

PECULIARITIES OF THE CLINICAL COURSE BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

V.N. Tsiulkina, G.M. Zainetdinova,
G.A. Shamsutdinova, A.N. Salikhova

S u m m a r y

It is established that in most of patients the course of atopie bronchial asthma occurs as clinical attacks of expiratory asphyxia repeated both by day and at night. In children aged 1 to 6 the course of this disease is principally slight, medium and grave. In elder age group (7 — 15 years) the share of graver forms of bronchial asthma increases. The disease is determined by increased sensitivity to domestic allergens. Atypical forms are found only in young age group and obviously are not connected with hypersensitivity. The specific immunotherapy is an effective treatment method of the classical atopie bronchial asthma in children aged 7 to 15.

ЛЕЧЕНИЕ КСИМЕДОНОМ БОЛЬНЫХ ПОЛЛИНОЗОМ

А.П. Цибульский, М.И. Хасанова, В.Н. Цибулькина

*Кафедра клинической лабораторной диагностики (зав. — проф. А.П. Цибульский)
Казанской медицинской академии последипломного образования,
кафедра клинической иммунологии и аллергологии (зав. — проф. В.Н. Цибулькина)
Казанского государственного медицинского университета*

Поллиноз (сенная лихорадка, летний катар Бостока, пыльцевая аллергия) является классическим атопическим заболеванием сезонного характера, вызываемым пылью растений. Характеризуется оно острыми воспалительными изменениями в слизистых оболочках дыхательных путей и глаз. Заболевание широко распространено. В различных регионах поллинозом страдают от 0,1 до 30% населения, причем преимущественно в возрасте 30—39 лет. Среди больных преобладают женщины.

По данным РЦ «Медсоцэконом», болезненность поллинозом в 1997 г. составила 21,7 на 10000 населения, заболеваемость — 10,3 на 10000 населения. Наиболее высокая заболеваемость зафиксирована в регионах с крупными промышленными центрами и налаженной аллергологической службой — в Нижнекамске (16,4 на 10000 населения), в Набережных Челнах (13 на 10000 населения) и в Казани (10,7 на 10000 населения). В сельскохозяйственных районах заболеваемость варьирует от 0 до 9 на 10000 населения.

Клиника поллиноза обусловлена воздействием значительных концентраций пыльцевых аллергенов на слизистые оболочки глаз, верхних и нижних дыхательных путей. Выраженность клинического проявления заболевания определяется остротой аллергического воспаления. Продолжительность периода обострения соответствует срокам цветения причинно-значимых растений в данной климато-географической зоне. Поэтому отчетливая сезонность обострения заболевания является его ведущим диагностическим признаком. В средней полосе европейской части России отмечают 3 периода обострения поллиноза [2]:

1) весенний — с середины апреля

до конца мая (связан с цветением деревьев, прежде всего ольхи, лещины, березы);

2) летний — с начала июня до конца июля (вызван пылью луговых злаковых трав — тимopheевки, овсяницы, мятлика, ежи, лисохвоста, пырея, жостера, райграсса, костра и пр.);

3) летне-осенний — с середины июля до конца октября (связан с цветением сложноцветных — полыни и маревых — лебеды).

Многoletние наблюдения за больными с пылевой гиперчувствительностью дают основание выделить наиболее патогенетически значимые пыльцевые аллергены. На территории Республики Татарстан к их источникам среди деревьев следует отнести ольху, лещину и березу, среди луговых культур — мятлик, тимopheевку, овсяницу, ежу и лисохвост, среди сорняков — полынь и лебеду и среди культивируемых растений — подсолнечник.

Прогноз заболевания в основном благоприятен при раннем и адекватном применении профилактической предсезонной терапии. Несмотря на то что предсезонная специфическая иммунотерапия (СИТ) и на сегодня остается одним из основных методов лечения, достаточно часто возникает необходимость в использовании неспецифических методов: средств, влияющих на выраженность аллергического воспаления, регулирующих активность иммунного процесса и симптоматических. Неспецифическую терапию можно использовать как дополнение к СИТ и как отдельный метод лечения. Она может быть основным методом лечения при неэффективности СИТ или при отсутствии условий для ее выполнения, а также единственным способом лечения при обращении

пациента в аллергологический кабинет во время сезонного обострения поллиноза. Для больных, проживающих в отдаленных районах республики, в связи с отсутствием врача-аллерголога назначение неспецифической терапии является предпочтительным (наиболее оправданным). С учетом ведущей роли в генезе поллиноза иммунных механизмов перспективна разработка неспецифических методов иммунокоррекции [1].

Целью нашего исследования было определение эффективности отечественного препарата ксимедона при лечении поллиноза.

Под нашим наблюдением в Республиканском центре клинической иммунологии находились 73 пациента, страдающих поллинозом. Клинические проявления риноконъюнктивального синдрома в периоде сезонного обострения имели место у всех 73 человек. Бронхоспастический синдром в периоде обострения был диагностирован у 63 (86,3%) больных. Длительность заболевания составляла у 42 (57,5%) лиц не более 5 лет, у 10 (13,7%) — от 6 до 10 лет, у 21 (28,8%) — более 10 лет. Большинство пациентов были городскими жителями (71,2%) и только 28,8% — сельскими. Служащие (41) составляли 56,2%, рабочие (19) — 26%, остальные 7,8% (13) были учащимися и домохозяйками.

Анализ структуры специфической гиперчувствительности у больных с риноконъюнктивальным синдромом показал преобладание сенсибилизации к аллергенам пыльца злаковых трав (мятлик, тимopheевка, костер, овсяница, райграсс, лисохвост, рожь и пр.) — у 36 (49,3%) человек и к пыльце сорняков (полынь, лебеда) — у 35 (47,9%). У 28 (38,4%) больных выявлена сенсибилизация к пыльце деревьев (рис. 3.1.), в том числе сочетанная сенсибилизация — у 24 (32,9%) больных, у остальных — гиперчувствительность к одной группе пыльцевых аллергенов.

Бронхоспастический синдром, как и риноконъюнктивальный, развивался чаще всего на фоне сенсибилизации к пыльце злаков (52,4%) и сорняков (50,8%). У 22 (34,9%) больных выявлена

повышенная чувствительность к пыльце деревьев. Сочетанная сенсибилизация обнаружена у 22 (34,9%) больных, гиперчувствительность к одной группе пыльцевых аллергенов — у 41 (56,2%). Сенсибилизация к другим группам аллергенов (бытовым, эпидермальным, пищевым, лекарственным) наблюдалась лишь у 13 (17,8%) больных.

52 из 73 больных были обследованы в периоде стойкой ремиссии за 1,5—2 месяца до сезонного обострения. Группа из 21 человека обратилась за медицинской помощью в остром периоде в начале сезонного обострения. По способу лечения больные были разделены на 4 группы. 1-ю группу (21 чел.) составили лица, обратившиеся за медицинской помощью в начале обострения поллиноза. Больные 2, 3 и 4-й групп получали профилактическую предсезонную терапию.

С целью объективизации тяжести клинического течения заболевания мы использовали принцип самооценки больными выраженности по трехбалльной шкале основных клинических признаков, характерных для ведущих синдромов поллиноза. Нарушением носового дыхания, интенсивной ринореей и зудом носоглотки проявлялся синдром ринита, выраженным зудом глаз, слезотечением, ощущением инородного тела в глазах — синдром конъюнктивита, сильной одышкой, частотой и тяжестью приступов удушья — бронхоспастический синдром.

Анализ клинического течения различных проявлений поллиноза в периоде обострения позволил нам выделить наличие воспалительного синдрома. Имелись объективные трудности при определении его специфических симптомов, поэтому мы ограничились наиболее демонстративными — интенсивностью выделения мокроты и выраженностью кашля при бронхоспастическом синдроме. Баллы, характеризующие симптомы в пределах одного синдрома, суммировались для анализа его выраженности в целом.

В периоде сезонного обострения заболевания мы применяли ксимедон у 21 пациента с поллинозом. Препарат на-

значали по стандартной схеме (3 раза в день по 0,5) в таблетированной форме. Курс лечения составлял 10 дней. О динамике клинического течения заболевания судили по результатам самооценки 10 основных симптомов с использованием 3-балльной шкалы. Средние величины, отражающие ежедневно степень выраженности синдромов поллиноза в периоде обострения на фоне лечения

воспалительный, в периоде обострения на фоне приема ксимедона не имел тяжелых проявлений даже в разгаре заболевания. Напротив, выраженность синдромов уменьшилась до легкой степени уже к 10-му дню. Особо можно отметить значительное ослабление бронхоспастических явлений: уже на 10-е сутки проявления были минимальные, и данный эффект сохранялся до 20-го дня. В тече-

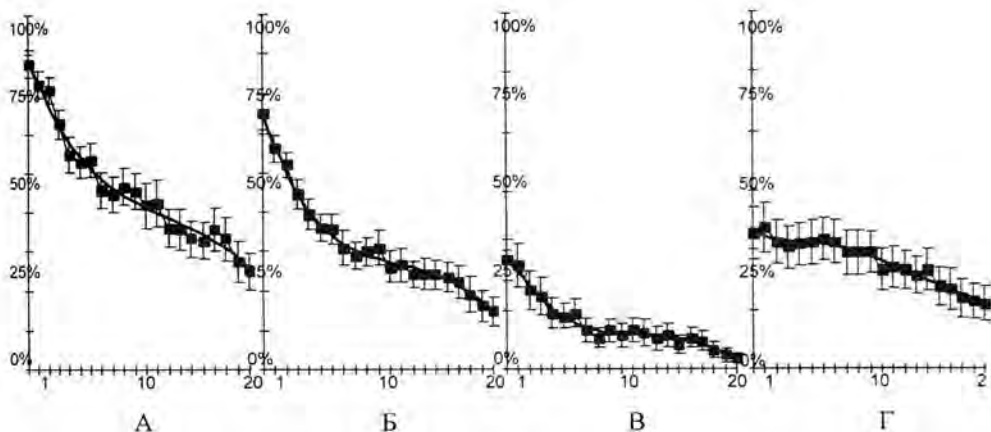


Рис. 1. Динамика основных синдромов поллиноза при лечении ксимедоном больных поллинозом в периоде сезонного обострения. Обозначения: по оси абсцисс указаны дни наблюдения, по оси ординат — выраженность синдрома по отношению к максимальному уровню. А — отражает течение ринита, Б — конъюнктивита, В — бронхоспастического синдрома и Г — воспалительного синдрома. То же и в рис. 2—4.

ксимедоном, были аппроксимированы регрессионными кривыми (рис. 1).

У пациентов с поллинозом в начале периода сезонного обострения заболевания (рис. 1) выявлена высокая выраженность синдромов ринита и конъюнктивита. Приблизительно одинаковая выраженность бронхоспастического и воспалительного синдромов, по-видимому, связана с тем, что оба они отражают единый процесс, происходящий в нижних дыхательных путях.

Анализ результатов, полученных по дневникам самооценки пациентов показал высокую активность симптомов поллиноза уже в начале сезона.

По диаграммам на рис. 1 (кривые А и Б) можно отметить значительное снижение тяжести как ринита, так и конъюнктивита в целом на фоне приема ксимедона в первые десять дней. Данная тенденция сохранялась и в последующие 10 дней с меньшей выраженностью. Бронхоспастический синдром, как и

воспалительный синдром также прослеживалась положительная динамика, однако она была менее выражена, чем у других синдромов, что, возможно, объясняется влиянием сопутствующего хронического воспаления в бронхах.

Таким образом, у больных, не получавших профилактическую предсезонную терапию с самого начала обострения, наблюдалась высокая выраженность признаков риноконъюнктивального синдрома по сравнению с бронхоспастическим и воспалительным. На фоне лечения ксимедоном в периоде цветения причинно-значимых растений, выраженность симптоматики поллиноза заметно ослабла. Так, на 10-й день (окончание курса ксимедона) выраженность всех синдромов поллиноза уже была низкой, а на 20-й день таковыми стали и проявления ринита. Особенно заметной эта положительная динамика была непосредственно во время приема пре-

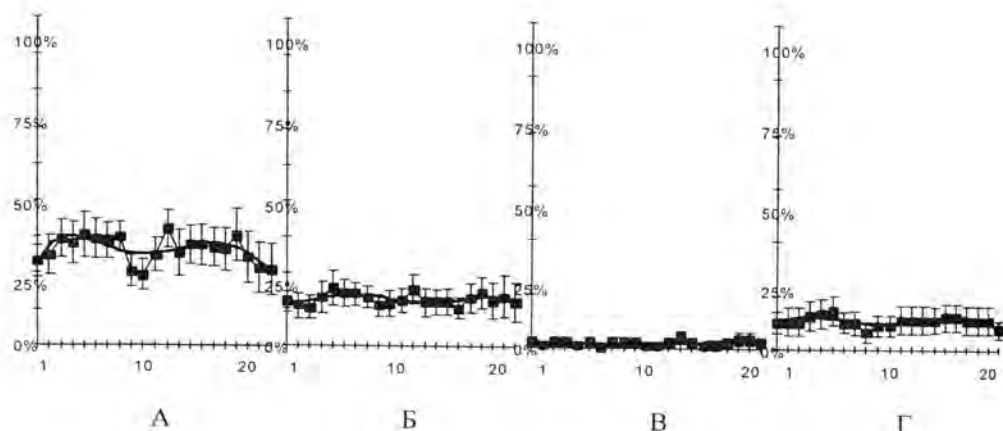


Рис. 2. Динамика основных синдромов поллиноза в период сезонного обострения у больных, получавших предсезонную терапию ксимедоном.

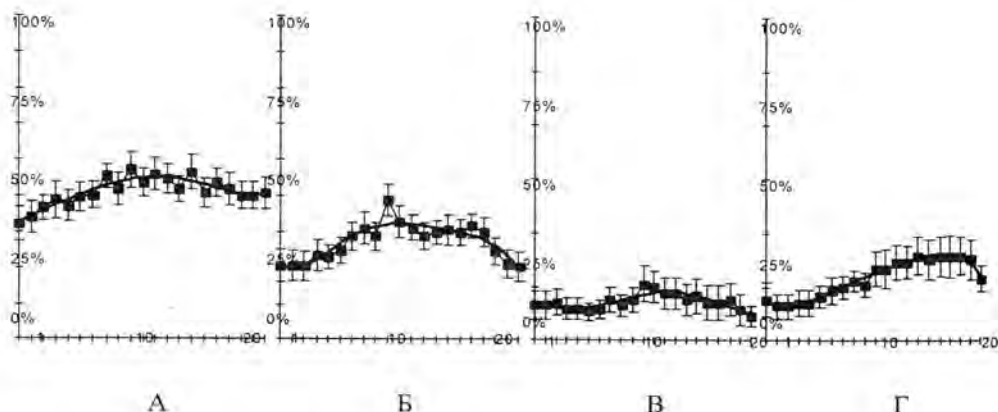


Рис. 3. Динамика основных синдромов поллиноза в период сезонного обострения у больных, получавших предсезонную СИТ.

парата. Следовательно лечение ксимедоном по предложенной схеме эффективно в периоде обострения поллиноза.

Все больные, обследованные в периоде ремиссии (52 чел.), были разделены на 3 группы по варианту проводимой предсезонной терапии. Одна группа наблюдалась на фоне приема ксимедона в периоде сезонного обострения, остальные получали различные варианты предсезонного лечения в периоде ремиссии, а также во время сезонного обострения. Средние величины, отражающие ежедневную выраженность синдромов поллиноза в периоде сезонного обострения у больных данной группы, аппроксимированы регрессионными кривыми (рис. 2).

По диаграммам на рис. 2 можно отметить снижение тяжести всех синдромов поллиноза по отношению к макси-

мальному уровню в группе больных, получавших ксимедон предсезонно. Более остальных был выражен ринит. Поражения нижних дыхательных путей были, напротив, минимальными и проявлялись в основном в форме воспалительного синдрома. После отмены ксимедона (на 10-е сутки) обострения заболевания не возникало.

Следовательно, у больных, получавших ксимедон предсезонно и в начале обострения, констатируется значительное снижение тяжести течения поллиноза. Даже такой тяжелый синдром, как бронхоспастический, имел минимальные проявления.

Можно отметить значительное снижение выраженности всех синдромов в периоде сезонного обострения поллиноза у больных, получавших предсезонную СИТ (рис. 3). Ринит и конъюнктив-

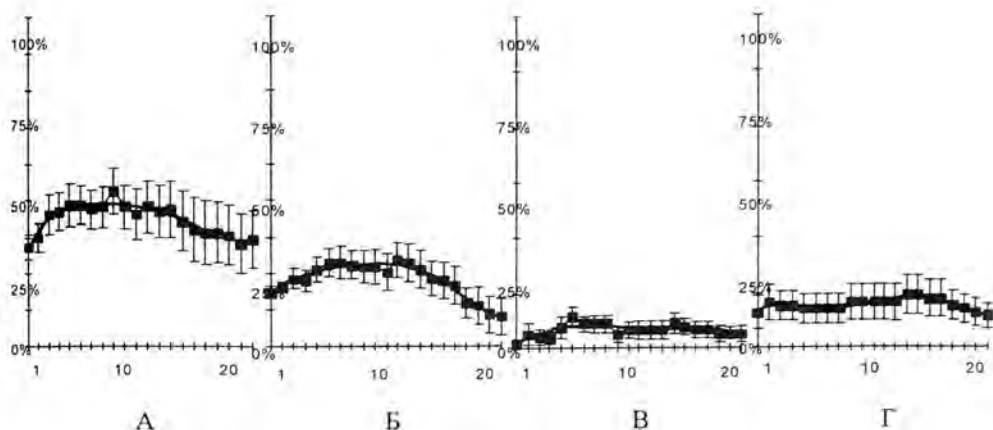


Рис. 4. Динамика основных синдромов поллиноза в периоде сезонного обострения у больных, получавших предсезонную комплексную терапию.

вит даже в разгаре обострения протекали в умеренной форме, а такие синдромы, как бронхоспастический и воспалительный, — вообще легко. Некоторое усиление выраженности воспалительного синдрома к концу периода обострения, возможно, было связано с присоединением неспецифического воспаления.

Больным (17 чел.), получавшим предсезонную СИТ пыльцевыми аллергенами, добавляли ксимедон 3 раза в день по 0,5 за неделю до предполагаемого обострения и предписывали его принимать до 10-го дня обострения (рис. 4). Выраженность синдромов поллиноза в периоде сезонного обострения значительно снизилась. Из всех синдромов в большей мере проявлялся синдром ринита — в разгаре обострения он имел среднюю степень выраженности. Конъюнктивит протекал легко. Поражения нижних дыхательных путей были минимальными (в основном при воспалительном синдроме).

Таким образом, предсезонная комплексная терапия оказалась эффективной, особенно в отношении бронхоспастического и воспалительного синдромов, а также конъюнктивита.

Для оценки достоверности различий в течении сезонного обострения поллиноза при различных системах лечения был проведен дисперсионный анализ. Он

показал, что средний уровень выраженности симптоматики поллиноза в группах с разными системами лечения достоверно различался. Влияние ксимедона на течение обострения поллиноза у больных, получавших его в периоде обострения, было достоверным. Он оказывал выраженное профилактическое действие, повышал эффективность других вариантов предсезонного лечения (СИТ и комплексное лечение) и был весьма результативным в периоде обострения поллиноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Макаров А.И. Молекулярные механизмы IgE-опосредованной аллергии. — М., 1996.
2. Пыцкий В.И., Андрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. — М., 1991.

Поступила 15.06.98.

USE OF XIMEDONE IN PATIENTS WITH POLLINOSIS

A.P. Tsibulkin, M.I. Khasanova, V.N. Tsibulkina

Summary

The efficiency of the home-made drug — ximedone in the treatment of patients with pollinosis used preseasonally and early in aggravation is studied. Its more pronounced preventive action in comparison with other variants of preseasonal treatment is established. It is effective in the period of pollinosis aggravation.

ВЛИЯНИЕ КСИМЕДОНА НА СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ АНГИНОЙ

О.Д. Зинкевич, И.Э. Кравченко, В.Х. Фазылов, Н.А. Сафина,
О.А. Платонова, Р.А. Уразаев

Лаборатория иммунохимии (зав. — ст. научн. сотр. О.Д. Зинкевич) Казанского НИИЭМ, кафедра инфекционных болезней (зав. — проф. В.Х. Фазылов) Казанского государственного медицинского университета

С общепатологической точки зрения, основой и патогенетической сущностью банальной ангины является острое воспаление как универсальный способ реализации защитного потенциала организма в ответ на бактериальное повреждение [5]. При этом речь идет как о местных проявлениях воспалительного процесса, так и об общей реакции организма, характеризующей емким понятием "интоксикация". Под эндогенной интоксикацией подразумеваются клинические, патофизиологические и морфологические проявления защитной реакции организма на токсические продукты, образующиеся в нем самом в результате протекающего патологического процесса [2, 8].

Внедрение в миндалины большого количества вирулентных стрептококков сопровождается подавлением неспецифической резистентности и иммунитета с последующим размножением в них микробов [5]. Многие из продуцируемых стрептококками веществ оказывают биологическое действие на ткани миндалин и организм в целом, что приводит к нарушению микроциркуляции и увеличению проницаемости всех слизистых оболочек организма. Влияние эндотоксина на иммунную систему характеризуется активацией клеточного и гуморального ответов на любые антигены [8, 9, 11]. Ускоряется пролиферация полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ), моноцитов и макрофагов. Фагоциты активизируются, ускоряется их кислородный метаболизм, стимулируется образование интерферона и СЗ-комплемента.

Известно, что стрептококковый эндотоксин, обнаруженный Стетсоном в 1956 г. в неочищенном экстракте стрептококка группы А, по аналогии с эндотоксином грамотрицательных бактерий, обладает пирогенностью и токсичностью,

способен сенсибилизировать ткани и вызывает уменьшение циркулирующего пула ПМЯЛ [4]. Все перечисленные эффекты характерны для малых и умеренных доз эндотоксина, избыточные же чаще всего блокируют физиологические системы, усиливая основной патологический процесс [11].

Мы не нашли работ о состоянии антиэндотоксиновой защиты и специфического гуморального ответа на стрептококк и другую условно-патогенную флору (УПФ) у больных ангиной.

В свете изложенной выше концепции возникновения и протекания инфекционного процесса при ангине целью настоящего исследования было изучение напряженности гуморального антибактериального и антиэндотоксинового иммунитета в динамике заболевания.

Под наблюдением находились 69 больных ангиной в возрасте от 16 до 56 лет (женщин — 37,5%, мужчин — 62,5%). Тяжесть клинических проявлений оценивали по выраженности синдрома интоксикации и характеру локальных поражений. Тяжелое течение болезни отмечалось у 33,9% больных, среднетяжелое — у 66,1%. По характеру местного процесса наблюдалась преимущественно лакунарная ангина (у 75,9%), язвенно-пленчатая (у 16,7%) и фолликулярная (у 7,4%). Первичная ангина регистрировалась в 46,3% случаев, повторная — в 53,7%. В результате бактериологических исследований β -гемолитический стрептококк в виде монокультуры был высеян у 92 (64,4%) больных, ассоциация стрептококка со стафилококком и другой УПФ — у 35 (24,4%), золотистый стафилококк — у 16 (11,2%) больных, причем он имел место преимущественно у лиц с повторной формой ангины.

Исследования проводились в остром периоде заболевания (3—4-й день болезни), в периоде ранней (10—11-й день от начала заболевания) и поздней (20—25-й день) реконвалесценции. Напряженность гуморального антибактериального иммунитета оценивали путем определения концентрации антител к антигенам *Str. pyogenes*, липополисахарида *E. coli* O14, *Ps. aeruginosa*, *Pr. mirabilis*, *S. aureus*, *C. albicans*, *Str. pneumoniae*, а также к эндотоксину (гликолипид RE-595 *S. Minnesota* — ГЛП) методом иммуноферментного анализа.

Использовали соматические антигены *Ps. aeruginosa*, *Pr. mirabilis*, *S. aureus*, полученные путем экстракции 0,1M Na ЭДТА (pH 9,1) после ультразвуковой дезинтеграции. Для отделения антигенов от осколков мембран и экстрагирующего буфера препараты центрифугировали при 20000 g в течение одного часа с последующим трехкратным диализом против 50 объемов 0,01M Na, К-фосфатного буфера с pH 7,4.

В качестве антигенов *Str. pyogenes*, *C. albicans*, *Str. pneumoniae* применялись препараты аллергенов для реакции *in vitro* (Казань, Предприятие по производству бактериальных препаратов), ГЛП был получен по Galanos С., а липополисахарид *E. coli* O14 — по Вестфалу. Концентрацию антигенов в сыворотке крови определяли твердофазным иммуноферментным методом. Для этого плоскодонные планшеты сенсibilизировали антигенами в оптимальной дозировке (от 2,5 до 5 мкг/мл) в течение 24 часов при 4°C. Сенсibilизированные планшеты подвергали блокировке 0,5% раствором альбумина в течение одного часа при температуре 37°C. После промывания забуференным физиологическим раствором (ЗФР) с 0,05% раствором твин-80 в лунки вносили по 200 мкл исследуемой сыворотки в разведении 1:50 в том же ЗФР с твином. После инкубации при 37°C в течение одного часа и отмытки от несвязавшихся антител тем же растворителем связанные антитела выявляли коммерческим препаратом конъюгата белка А с пероксидазой хрена, используемого в тест-системах на ВИЧ-антигена. Хромогенную реакцию проводили о-фенилендиамином с последующей остановкой 10% раствором серной кис-

лоты. Для определения концентрации выявляемых антител на том же планшете ставили реакции с разведениями аффинно-выделенных антител той же специфичности. Результаты выражали в микрограммах белка антител на миллилитр сыворотки крови.

Статистическую обработку данных производили с использованием пакетов программы *Microsoft Excel*.

Исследования специфического гуморального иммунитета у больных ангиной показали, что в остром периоде заболевания (см. табл.) отмечалось достоверное снижение концентрации антител к *S. aureus* на 33,8% ($P < 0,001$), к ГЛП — на 44,2% ($P < 0,001$), к *C. albicans* на 31,8% ($P < 0,01$), повышение к *Ps. aeruginosa* — в 3,3 раза и к *Str. pneumoniae* — на 12,7%. Имелась тенденция к снижению концентрации антител к *Str. pyogenes* на 6,5% и к *E. coli* на 12,2%. Уровень антител к *Pr. mirabilis* не отличался от показателей здоровых лиц.

В периоде ранней реконвалесценции уровень антител к *Str. pyogenes*, *E. coli*, *Pr. mirabilis* достоверно не отличался от показателей здоровых лиц; сохранялся достоверно низкий уровень антител к ГЛП; концентрация антител *Str. pneumoniae* снизилась и достигла уровня здоровых лиц.

В периоде поздней реконвалесценции сохранялось достоверное снижение концентрации антител к *S. aureus* (на 33,3%), к *C. albicans* (на 36,5%), к ГЛП (на 49%), а также повышение к *Ps. aeruginosa* (в 2,8 раза по сравнению с уровнем здоровых лиц). Концентрация антител к *Str. pyogenes*, *Pr. mirabilis* и *E. coli* достоверно не отличалась от показателей здоровых лиц.

Таким образом, динамика специфических антител к УПФ и антител к ГЛП грамотрицательной флоры у больных ангиной характеризовалась разнонаправленностью, торпидностью и монотонным нарастанием на всех сроках наблюдения, что свидетельствовало о дисбалансе в гуморальном иммунитете у этих больных. Отсюда вытекает необходимость рациональной иммунокорригирующей терапии больных ангиной.

Поиски средства, сочетающего в себе свойства активного иммуностимулятора со слабой токсичностью, приве-

Показатели гуморального иммунитета у больных ангиной в динамике заболевания при традиционной терапии и лечении ксимедоном

Антигены	У здоровых лиц (n = 48)	Концентрация антител у больных ангиной (мкг/мл)		
		в периоде разгара	в периоде ранней реконвалесценции	в периоде поздней реконвалесценции
Str. pyogenes	1,7±0,08	1,59±0,15 1,54±0,17	2,6±0,14** 1,65±0,18	1,99±0,22 1,73±0,23
S. aureus	6,0±0,3	3,89±0,23*** 3,97±0,25**	4,09±0,23** 4,1±0,22**	5,19±0,26 4,0±0,42**
Str. pneumoniae	1,5±0,07	1,83±0,11* 1,69±0,09*	1,71±0,21 1,74±0,17	1,73±0,24 1,56±0,18
Pr. mirabilis	3,5±0,17	3,94±0,63 3,24±0,8	4,07±0,5 4,11±0,58	3,13±0,5 3,15±0,49
Ps. aeruginosa	3,5±0,17	12,42±1,31*** 10,46±3,25**	12,65±1,38*** 10,62±1,29***	5,13±1,12 9,63±1,75***
E. coli	4,5±0,22	3,75±0,38 3,95±0,55	3,93±0,46 3,51±0,5	3,94±0,74 4,32±0,7
C. albicans	4,3±0,21	3,32±0,19** 2,93±1,35***	3,27±0,21** 2,76±0,15***	3,73±0,46 2,73±0,28***
ГЛП	6,0±0,3	3,87±0,61*** 3,35±0,85***	4,25±0,54* 3,25±0,31***	4,61±0,85 3,06±0,56***

Примечание. В числителе — показатели больных основной группы (в периоде разгара — 34 человека, ранней реконвалесценции — 35, поздней — 21), в знаменателе — показатели контрольной группы (соответственно 35, 35 и 23 человека). * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ — достоверность показателей антиэндотоксического и антибактериального иммунитета у больных по отношению к показателям здоровых. В остальных случаях $P > 0,05$.

ли нас к новому отечественному препарату пиримидинового ряда ксимедону.

В механизме действия ксимедона ведущая роль принадлежит его способности активизировать метаболические процессы, модулировать активность иммунной системы с нормализацией клеточного и гуморального иммунитета, повышением неспецифической резистентности, регенерирующим действием [6].

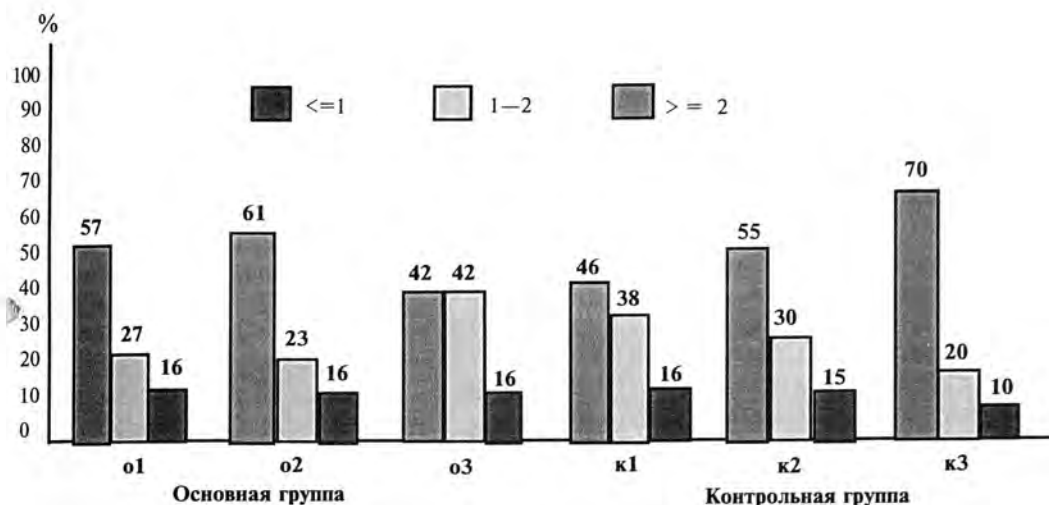
Задачей нашего исследования было изучение влияния ксимедона на клиническое течение ангины и напряженность гуморального антибактериального и антиэндотоксического иммунитета. Ксимедон назначали основной группе больных (34 чел.) по 0,5 г три раза в день перед едой внутрь в течение 5—7 дней на фоне традиционной терапии. Контрольную группу составили 35 больных, которые получали общепринятую терапию: антибиотики преимущественно пенициллинового ряда, десенсибилизирующие средства, поливитамины. В группе здоровых было 48 человек. Группы набирали методом случайной выборки, а затем их рандомизировали.

Результаты клинических исследований показали, что включение ксимедона в комплексную терапию больных основной группы ускоряло выздоровление: продолжительность синдрома интоксикации достоверно сокращалась в среднем на 2 дня, местного воспалительного процесса — на 1,5 дня.

В периоде ранней реконвалесценции на фоне применения ксимедона происходило достоверное нарастание концентрации антител к Str. pyogenes на 64%, к эндотоксину на 9,8%, к антигену золотистого стафилококка на 5,1%, однако сохранялись достоверно высокие концентрации антител к псевдомонадам.

В периоде поздней реконвалесценции наблюдалось дальнейшее нарастание уровня антител к эндотоксину на 8,5%, к C. albicans на 14,1%, к S. aureus на 27% и снижение концентрации антител к Str. pyogenes на 23% и Ps. aeruginosa в 2,4 раза, что приводило эти показатели к уровню здоровых лиц.

Как было показано в ранних работах [2], важным с точки зрения патогенеза инфекционного процесса является не только абсолютная концентрация анти-



Распределение пациентов (в %) по соотношению концентрации антител ГЛП/*E. coli*.

тел к ГЛП и *E. coli*, но и их соотношение. Преобладание антител к *E. coli* свидетельствует о значительном поступлении в системный кровоток полного липополисахарида бактерий из кишечника со всеми вытекающими последствиями [9]. В нашем исследовании влияние ксимедона выразилось в увеличении доли пациентов, имеющих соотношение концентрации антител ГЛП/*E. coli*, характерное для здоровых лиц (42%), в отличие от пациентов, получающих базисную терапию (20%). Мы предполагаем, что такое изменение свидетельствует об уменьшении поступления липополисахарида из кишечника за счет стабилизации мембран, вследствие чего происходит нормализация гуморального иммунитета.

По всей видимости, наблюдаемое изменение в гуморальном иммунитете связано с нарушением проницаемости слизистых оболочек, вызванным стрептококковой токсинемией в разгаре заболевания, о чем косвенно свидетельствуют подобные изменения антипротейного иммунитета, наблюдаемые у населения Киева после Чернобыльской аварии в течение трех лет [3].

Этиологический фактор ангины — стрептококк или ассоциация стрептококка с другой УПФ, чаще всего с золотистым стафилококком. Несмотря на литературные данные о повышенной концентрации антител к *Str. pyogenes* и

S. aureus, наблюдаемой при стрептококковых инфекциях [1, 8], нами не прослежено такой динамики. Наоборот — в периодах разгара, ранней и поздней реконвалесценции концентрация антител к вышеуказанным антигенам была достоверно ниже, чем у здоровых. Очевидно, во время разгара и ранней реконвалесценции происходит усиленное потребление антител, и биосинтез их не успевает компенсировать эти потери. Аналогичная ситуация прослеживалась и в отношении антител к эндотоксину, *E. coli*, *C. albicans*, *Pr. mirabilis*, за исключением антител к *Ps. aeruginosa*. Объяснить этот феномен довольно сложно, поскольку *Ps. aeruginosa*, по литературным данным, не является этиологическим фактором и не принимает участия в развитии ангины. Можно предположить, что эти бактерии имеют антигенный перекрест с тканью лимфоидного кольца носоглотки, и повышается концентрация антител не к *Ps. aeruginosa*, а к лимфоидной ткани миндалин. Такое предположение мы сделали по полученным нами данным, согласно которым при радиационных поражениях и раке щитовидной железы повышается концентрация антител к *Pr. mirabilis*, которые имеют антигенное сходство с тканью щитовидной железы. Аналогичная картина возможна и при ангине, только применительно к ткани лимфоидного кольца глотки. Следует заметить, что это

лишь одно из объяснений выявленного феномена.

Повышение концентрации антител к *Ps. aeruginosa* можно объяснить еще и тем, что липид А этого микроорганизма отличается от другой грамотрицательной флоры. Кроме того, *Ps. aeruginosa* имеет токсин, подобный дифтерийному, который ингибирует синтез белка, связывает фактор элонгации II в клетках [11] и приводит к снижению уровня антител к другим антигенам, повышая синтез антител к псевдомонадам.

Низкие концентрации антител к *S. aureus* связаны, возможно, с антигенным сходством их и группоспецифического фактора А эритроцитов человека (группа крови II A) — частота этого фактора среди населения Европы составляет 88% [10]. Поэтому можно сделать вывод о значительном числе лиц со сниженным иммунным ответом на стафилококк. Стафилококковые антигены не распознаются как “чужие”, ибо распознавание ингибируется сходством структур.

Снижение уровня антител к другим антигенам, вероятно, обусловлено супрессией иммунной системы, так как мы наблюдали снижение числа Т-лимфоцитов и их субпопуляций — Т-хелперов. По имеющимся литературным данным, стафилококк и стрептококк обладают рядом митогенов, которые могут специфически воздействовать на Т- и В-клетки, хелперы и супрессоры с соответствующим результатом [7, 9].

Применение препарата ксимедона оказывало положительное влияние на состояние гуморального антибактериального иммунитета у больных ангиной, что объясняется его иммуотропным действием и стимуляцией Т- и В-клеточного иммунитета. Механизм этого эффекта может быть обусловлен стимулирующим влиянием ксимедона на синтез ДНК, которая осуществляет перенос информации от Т- к В-лимфоцитам и соответственно способствует повышению функциональной активности В-лимфоцитов, выражающемуся в изменении уровня антител [6].

ВЫВОДЫ

1. Включение ксимедона в комплексную терапию больных ангиной оказы-

вало положительное влияние на клиническое течение болезни, выражавшееся в сокращении длительности интоксикации и местного воспалительного процесса.

2. Ксимедон оказывал корригирующее влияние на состояние гуморального антибактериального иммунитета у больных ангиной, выражавшееся в нормализации концентрации антител к эндотоксину и условно-патогенной микрофлоре.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин В.А., Хасанова Г.Р. // Педиатрия. — 1994. — № 6. — С. 8—10.
2. Аннополис А.В., Яковлев М.Ю., Рудин А.А. и др. // Журн. микробиол. — 1990.
3. Бидненко С.И., Назарчук Л.В. и др. // Журн. микробиол. — 1992. — № 1. — С. 33—36.
4. Киселев П.Н. Токсикология инфекционного процесса. — Л., 1971.
5. Ляшенко Ю.И. Ангина. — Л., 1985.
6. Слабиов Ю.Д. Механизмы системного иммунокорригирующего действия ксимедона: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — 1997.
7. Смирнов В.В. Стафилококк. — Киев, 1988.
8. Фазылов Ю.Х., Гилмуллина Ф.С., Кравченко И.Э. и др. В сб.: Материалы VII съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. — М., 1997.
9. Bacterial endotoxin: chemical, biological and clinical Aspects. / Ed. J.G. Homme et al. — Weinheim/Verlag Chemie, 1984.
10. Chang K.T. // J. Litect. Dis. — 1987. — Vol. 156. — P. 713.
11. Olson N.S. // Mol. Aspects. Med. — 1988. — Vol. 10. — P. 511—629.

Поступила 30.06.98.

EFFECT OF XIMEDONE ON THE STATE OF HUMORAL ANTIBACTERIAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH ANGINA

O.D. Zinkevich, I.E. Kravchenko, V.Kh. Fazylov, N.A. Safina, O.A. Platonova, R.A. Urazaev

Summary

The concentration of antibodies to antigens *Streptococcus pyogenes*, liposaccharide E of the salt 0 14, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Streptococcus pneumoniae* as well as to endotoxin (glycolipid RE 595 S. Minnesota) of Gram — negative flora in patients with angina in the treatment dynamics is determined by the hardphase immunoferramental analysis method. The data obtained show the low concentration of antibodies to *staphylococcus*, endotoxin of Gram — negative flora, *Candida* and the high concentration — to *Pseudomonas aeruginosa* for the whole time of observation. The changes revealed show the dysbalance in specific humoral immunity in patients with angina. The new drug — ximedone normalizes the state of humoral antibacterial immunity in patients with angina.

АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ ОСТРОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ ПО ДАННЫМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ОТДЕЛЕНИЯ

И.Д. Решетникова, Г.С. Войцехович, В.В. Храмов, Л.В. Макарова, Р.С. Фассахов

Кафедра аллергологии (зав. — проф. Р.С. Фассахов) Казанской государственной академии последипломного образования, отделение аллергологии городской клинической больницы № 7 (главрач — Г.М. Сафин), г. Казань

Учащению случаев лекарственной аллергии способствуют необоснованное назначение лекарственных препаратов, полипрагмазия, недооценка фармакологического и аллергологического анамнеза [1].

Лекарственная аллергия (ЛА) — побочное действие лекарств, в основе которого лежат специфические иммунологические механизмы, обуславливающие повышенную чувствительность к лекарственному препарату. Это отличает ее от других видов побочного действия лекарств, связанных с передозировкой, образованием токсических метаболитов, фармакологической идиосинক্রазией, неспецифическим высвобождением эффекторных молекул [2]. В роли пускового агента может выступать любой лекарственный препарат. Большинство лекарств являются простыми химическими веществами (гаптенами) и сами по себе не могут быть иммуногенами. Однако претерпевая в организме ряд изменений, их метаболиты связываются с высокомолекулярными веществами, чаще белками, приобретая способность индуцировать иммунный ответ [2].

В развитии ЛА имеет значение генетическая предрасположенность. ЛА чаще встречается у больных с atopическими заболеваниями, причем женщины страдают чаще, чем мужчины [2, 5]. Она может развиваться по любому из 4 типов иммунологического повреждения по Джеллу и Кумбсу, а ее проявления варьируют от легких реакций в виде кожной сыпи и лихорадки до тяжелых — анафилактического шока и токсического эпидермального некролиза (синдром Лайела).

Среди многообразия разновидностей лекарственной патологии одним из са-

мых тяжелых и грозных является анафилактический шок (АШ). Это острый системный аллергический процесс, который развивается в результате реакции антиген-антитело в сенсибилизированном организме и проявляется острым периферическим сосудистым коллапсом. В основе патогенеза АШ лежит аллергическая реакция немедленного типа, обусловленная IgE-антителами (I тип иммунологических реакций). АШ может возникнуть как реакция на аллерген любого происхождения: при введении в организм лекарственных препаратов, как проявление инсектной аллергии, реже — при применении методов специфической диагностики и гипосенсибилизации, а также при пищевой аллергии. Высвобождение гистамина и других медиаторов при IgE-опосредованной дегрануляции тучных клеток приводит к коллапсу периферических сосудов (прежде всего артериол), что вызывает снижение периферического сосудистого сопротивления, депонирование крови на периферии из-за увеличения объема периферического сосудистого русла и вследствие этого падение АД.

Наиболее часто лекарственный анафилактический шок вызывают антибиотики. Первое сообщение о смертельном исходе при АШ в ходе лечения пенициллином было сделано в 1946 г. С 1946 по 1954 г. описано 6 случаев АШ с одним летальным исходом на введение пенициллина, с 1951 по 1963 г. — уже 15 случаев с 6 летальными исходами. Оказалось, что аллергические реакции на пенициллин возникают не только в результате инъекций, но и при пероральном, ингаляционном и местном применении пенициллина. Считается, что повышенная чувствительность к пеницил-

лину является причиной смертельных исходов от АШ в 75% случаев [3].

Частота смертельных исходов от АШ составляет 0,4 на 1 млн. населения в год [3]. Несмертельные анафилактические реакции отмечены у 0,7—10% лиц, получающих пенициллин, в то время как летальные исходы — у 0,002% (что составляет в среднем один смертельный исход на 7,5 млн. инъекций пенициллина) [3].

Прослежен рост АШ, возникающих во время хирургических операций, при использовании средств общей и местной анестезии, миорелаксантов, при внутривенном введении плазмозаменяющих жидкостей. До 6% случаев анафилактических реакций, развивающихся при анестезиях (в соотношении 1:6000), заканчивается летально [6, 9]. Описаны анафилактические реакции на этиленоксид и человеческий альбумин во время проведения гемодиализа [8].

По данным литературы, при введении йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ легкие анафилактические и анафилактоидные реакции возникают у одного из 2000 больных, тяжелые — в соотношении 1:20000, смертельные — 1:40000 [14]. По данным Всесоюзного центра по изучению побочных действий лекарственных препаратов за 1970—1980 гг., при анализе 13238 случаев побочных лекарственных реакций лекарственная патология аллергического генеза была отмечена в 71,05% случаев. ЛАШ наблюдался у 520 больных, 48 из которых умерли (3,92% и 0,34% от общего числа побочных реакций, 5,51% и 0,48% от случаев лекарственной аллергии). Летальность составила 9,2% от всех случаев ЛАШ [4].

АШ может быть одним из проявлений инсектной аллергии в ответ на укус перепончатокрылых. В настоящее время в США ужаление насекомыми рассматривается как серьезная причина роста случаев АШ, часто заканчивающихся летально. По данным литературы [9, 11], аллергия к яду пчелы среди пчеловодов встречается в 22—43% случаев. В целом

Таблица 1

Лекарственные препараты как причина аллергических реакций

Лекарства	Число случаев	
	абс.	%
Антибиотики	117	35,6
пенициллиновый ряд	из них 58	из них 49,9
Нестероидные противовоспалительные препараты	43	13,1
Местные анестетики	34	10,4
Нитрофураны	34	10,4
Сульфаниламиды	22	6,7
Вакцины и сыворотки	14	4,3
Витамины, алоэ, липаза, феррум-лек, папаверин и др.	64	19,5

этой формой аллергии страдают 0,4—4% населения [7, 12], причем чаще лица мужского пола. Смертность от укушения в Англии составляет 4—5 случаев, а в США — 40 случаев в год, у большинства больных смерть наступала в течение часа после укуса [10, 13]. Системные реакции выявлялись у 0,4% населения [12] и составляли 77% аллергических реакций на яд перепончатокрылых. Однако данные о распространенности лекарственной аллергии в Республике Татарстан и по г. Казани отсутствуют.

Нами был проведен анализ историй болезни пациентов, госпитализированных в аллергологическое отделение городской клинической больницы № 7 г. Казани за 5 лет. С 1993 по 1997 г. в отделение поступили 328 больных с клиническими проявлениями ЛА в возрасте от 15 до 78 лет, что составляло 7,4% в структуре госпитальной заболеваемости. Среди больных с ЛА преобладали женщины — 207 (63%). Наиболее частые причины аллергических реакций указаны в табл. 1.

Среди наиболее тяжелых проявлений ЛА отмечены анафилактический шок — у 44 пациентов (13,4% от числа госпитализированных больных с проявлениями острой лекарственной аллергии), синдром Лайела — у 4 (1,2%), острые токсикоаллергические реакции — у 94 (28,6%).

При анализе структуры наиболее тяжелых проявлений ЛА, прежде всего АШ, были получены следующие результаты.

Таблица 2

Причины, вызвавшие анафилактический шок

Причины	Число случаев	
	абс.	%
Ужаление перепончатокрылыми	16	26,6
Лекарственные препараты	44	73,4
антибиотики	из них 13	из них 21,7
пенициллинового и цефалоспоринового рядов	10	
левомецитин	3	
Нестероидные противовоспалительные препараты	7	11,7
Местные анестетики	6	10
Вакцины и сыворотки (АДСМ, СА, гоновакцина)	5	8,3
Гемодез	2	3,3
Сульфаниламиды	2	3,3
Феррум-лек	1	1,7
Никотиновая кислота	1	1,7
Гемодез, папаверин, реополиглюкин	1	1,7
Желатиноль	1	1,7
Мандол, эуфиллин	1	1,7
Тиосульфат натрия	1	1,7
Раствор глюкозы (5%) с аскорбиновой кислотой (5%)	1	1,7
Алоэ, камфора	1	1,7

Всего с диагнозом “анафилактический шок” были госпитализированы 60 пациентов в возрасте от 17 до 78 лет, что составило 18,3% от числа госпитализированных с острой лекарственной аллергией и 1,4% в структуре госпитальной заболеваемости. АШ чаще наблюдался у женщин, чем у мужчин, — соответственно у 33 (55%) и у 27 (45%). Отмечена тенденция к увеличению частоты случаев АШ. В 1993 г. в стационар поступили 9 пациентов с диагнозом АШ, в 1994 г. — 11, в 1995 г. — 9, в 1996 г. — 14 и в 1997 г. — 17. При анализе возрастного состава лиц, перенесших АШ, установлено, что максимальное число больных — 45 (75%) — приходится на возрастную группу 20—50 лет (табл. 2).

Аллергологический анамнез был отягощен у 31,7% пациентов (у больных отмечались проявления пищевой и лекарственной аллергии; ряд больных страдали аллергическим ринитом, бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями).

Одной из причин, приведших к развитию АШ, является недооценка лекар-

ственного аллергологического анамнеза и учета перекрестных реакций между лекарственными препаратами. Так, ретроспективно было установлено, что среди 10 пациентов, у которых причиной АШ были антибиотики пенициллинового ряда, у 4 возникали ранее аллергические реакции на эту группу препаратов в виде крапивницы, отека Квинке; у 2 больных это был повторный АШ. Среди 7 пациентов, у которых причиной АШ являлись нестероидные противовоспалительные препараты, у 4 ранее была лекарственная аллергия на препараты данной группы, в том числе у одного — АШ. Из 6 пациентов, у которых АШ был вызван новокаином, у 3 в анамнезе значилась лекарственная аллергия на местные анестетики.

Среди клинических вариантов АШ чаще других наблюдался типичный генерализованный вариант — у 38 (63,3%). Он характеризовался развитием следующей симптоматики: остро возникающего состояния дискомфорта, страха смерти. Больные жаловались на резкую слабость, ощущение покалывания и зуда кожи, чувство ожога крапивой, стеснение за грудиной, ощущение прилива крови к голове, головокружение, тошноту, головную боль, кашель, затруднение дыхания, высыпания на теле.

Гемодинамический вариант был диагностирован у 21 (35%) больного. Эта форма проявлялась преимущественно симптоматикой со стороны сердечно-сосудистой системы: болями в области сердца, аритмией вплоть до асистолии. Признаки декомпенсации внешнего дыхания и ЦНС были выражены меньше, чем при типичном варианте АШ.

Абдоминальный вариант имел место у одного больного. Клиника АШ выражалась симптомами “острого живота” (резкие боли в эпигастрии, опоясывающие боли, симулирующие клинику панкреатита, симптомы раздражения брюшины, тошнота), гипотония. Преобладало острое доброкачественное течение АШ в 68,3% случаев. Несмотря на выраженность всех основных клинических

ких проявлений шока, наблюдалось его обратное развитие под влиянием противошоковых средств.

Затяжное течение (активная противошоковая терапия давала временный и частичный эффект, АД не удавалось поднять до нормальных величин в течение 6—8 часов) было у 19 (31,6%) пациентов. Тяжелая форма АШ развилась у 4 (6,7%) пациентов с характерным острым началом, быстрым падением АД, нарушением сознания, резистентностью к интенсивной противошоковой терапии.

С 1993 по 1997 г. в аллергологическом отделении летальных исходов от лекарственной аллергии не отмечалось.

Таким образом, по нашим данным, встречаемость АШ составила один случай на 77,34 тыс. взрослого населения Казани в год, что значительно превышает данные, приводимые Всесоюзным центром по изучению побочных действий лекарственных препаратов [4]. Столь высокая частота АШ свидетельствует о недооценке мер профилактики АШ, среди которых важнейшими являются детальный сбор аллергологического анамнеза, учет возможных перекрестных реакций между лекарственными препаратами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А.Д. Частная аллергология. — М., 1976.
2. Бережная Н.М., Бобкова Л.П., Петровская И.А., Ялсут С.И. Аллергология. Словарь-справочник. — Киев, 1986.

3. Горячкина Л.А., Поспелова Р.А., Фролова М.К., Храмова Н.Н.// Тер. арх. — 1985. — № 2. — С. 138—144.
4. Лопатин А.С. Лекарственный анафилактический шок. — Библ. практ. вр. — М., 1983.
5. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. — М., 1991.
6. Hatton F., Tiret L.// Am. Fr. Fnaesth. Reanim. — 1985. — Vol. 2. — P. 85.
7. Herbert F., Salkie M.// Ann. Allergy. — 1982. — Vol. 48. — P. 12.
8. Leslie G., Grammer M.D.// All. Clin. Immun. — 1985. — Vol. 76. — P. 511.
9. Lockett R., Peppe B.// J. Allergy. — 1983. — Vol. 71. — P. 141.
10. Mosbech H.// J. Allergy. — 1983. — Vol. 38. — P. 195.
11. Neumen T., Jshay J., Creter D.// Ann. Allergy. — 1983. — Vol. 50. — P. 410.
12. Patterson R., Valentin M.// J.A.M.A. — 1982. — Vol. 248. — P. 2632.
13. Valentin M.// J. Allergy. — 1984. — Vol. 73. — P. 299.
14. Wfkins I.// Br. J. Anaesth. — 1979. — Vol. 51. — P. 51—60.

Поступила 25.08.98.

ACUTE DRUG ALLERGY IN LARGE INDUSTRIAL CITY

I.D. Reshetnikova, G.S. Voitikhovich, V.V. Khranov,
L.V. Makarova, R.S. Fassakhov

Summary

The causes of drug allergy development are considered. The case records of patients entering the allergologic department of the city hospital № 7 for 5 years are analyzed. The tendency to more frequent anaphylactic shock cases as the gravest variety of drug allergy is noted. The necessity of anaphylactic shock prevention measures is stressed in which the most important ones are the detailed collection of allergologic anamnesis, the account of possible crossed reactions between drugs.

СТАНОВЛЕНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ

Е.В. Агафонова, Т.Г. Маланичева, Б.А. Шамов

*Кафедра детских болезней лечебного факультета (зав. — проф. А.Г. Шамова),
кафедра дерматовенерологии (зав. — доц. Р.З. Закиев) Казанского государственного
медицинского университета*

Формирование и развитие аллергических заболеваний у детей тесно связаны с изменениями иммунной системы. При атопическом дерматите (АД) доказана роль дисфункций гуморального иммунного ответа [2, 3]. Система синтеза иммуноглобулинов у детей в различные возрастные периоды не является статичной, она находится в состоянии нелинейной прогрессии [1, 4]. Функциональная иммунология развивающегося организма и онтогенез гуморального иммунитета при различных аллергических заболеваниях изучены недостаточно. Поэтому целью работы являлось исследование особенностей гуморального иммунного ответа у детей с АД в различные возрастные периоды.

Обследованы 126 больных детей с АД в возрасте до 14 лет и 90 здоровых, проживающих в условиях крупного промышленного региона (г. Казань). Выделены 10 возрастных групп: 1-я неделя жизни, 2-я неделя жизни, 13—30 дней, 1—3 месяца, 4—6 месяцев, 6—12 месяцев, 1—3 года, 4—6 лет, 7—10 лет и 11—14 лет.

Для характеристики гуморального звена иммунитета использовали комплекс показателей: содержание IgA, IgG, IgM определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, общего IgE — методом ИФА, активность компонента в сыворотке крови — методом 50% гемолиза с использованием ЕА-комплекса и уровень ЦИК — преципитацией полиэтиленгликолем. Данные обрабатывали на ЭВМ с использованием корреляционного анализа.

Изучение становления иммунного ответа в условиях патологии невозможно без его оценки у здоровых детей в онтогенезе (табл. 1). Так, в данной группе отмечено появление IgA в возрасте

13—30 дней, а его достоверный рост выявлен в следующие периоды: от 13—30 дней до 1—3 месяцев, от 1—3 до 4—6 месяцев и от 1—3 до 4—6 лет, от 7—10 до 11—14 лет ($P < 0,05$). Содержание IgG определяли с учетом катаболизма материнских антител. Так, снижение их концентрации начинается со 2-й недели жизни ($P < 0,05$), а тенденция к повышению — со 2-го полугодия жизни, что обусловлено нарастанием синтеза собственных антител, однако достоверный рост их концентрации прослежен с 4—6 лет ($P < 0,05$). Первичный гуморальный иммунный ответ, связанный с синтезом IgM и индуцируемый воздействием различных антигенов, отличается более выраженной динамикой у детей раннего возраста. Если на 1-й неделе жизни выявлялись лишь следы IgM (менее 0,45 г/л), то в последующие возрастные периоды (1—2-я неделя жизни, 2-я неделя жизни — 13—30 дней, от 4—6 до 6—12 месяцев) их концентрация возрастала ($P < 0,05$). Причем со 2-го полугодия жизни уровень IgM соответствовал величине, характерной для детей старшего возраста (1,94—2,25 г/л). Эти особенности продукции антител у детей (раннее начало синтеза IgA, активация первичного иммунного ответа и сглаженный характер периода гипои иммуноглобулинемии по классу G) связаны, вероятно, с экологическим антигенным прессингом в условиях промышленного региона.

Содержание IgE отличалось достоверной возрастной динамикой. Так, их уровень на 1-й неделе жизни был ниже ($P < 0,05$) с дальнейшей тенденцией к росту до 12 месяцев. После одного года жизни выявлено повышение концентрации IgE ($P < 0,05$) с дальнейшей ее стабилизацией.

Таблица 1

Показатели гуморального иммунитета у здоровых детей

Показатели	1-я неделя	2-я неделя	13—30 дней	1—3 мес	4—6 мес	6—12 мес	1—3 года	4—6 лет	7—10 лет	11—14 лет
IgA, г/л	—	—	0,27±0,08*	0,55±0,12*	1,04±0,32	1,13±0,19	1,37±0,27*	1,74±0,21	1,68±0,14*	2,18±0,34
IgG, г/л	15,5±1,18*	13,2±2,05*	9,97±1,26	8,18±1,35	6,48±1,48	7,89±1,08	8,53±0,9*	10,0±0,9	12,6±1,11	12,7±1,13
IgM, г/л	0,45±0,04*	0,52±0,06*	1,11±0,15	1,17±0,28	1,47±0,25*	1,94±0,31	2,20±0,27	1,96±0,20	2,16±0,21	2,25±0,22
ЦИК, ед. опт. пл.	0,01±0,003*	0,02±0,004	0,02±0,003	0,02±0,005	0,02±0,005*	0,03±0,003	0,04±0,003	0,04±0,004	0,04±0,003	0,04±0,002
CH ₅₀ , %	44,5±2,69*	56,7±0,004	54,3±3,61	51,2±2,96	58,6±2,96	55,6±10,22	57,4±4,24	55,9±4,79	57,9±4,45*	66,4±5,71
IgE, МЕ	16,5±2,36*	23,3±3,85	27,8±4,13	24,4±6,43	29,1±4,79	36,6±4,07*	53,2±6,74	58,2±8,97	71,4±6,43	74,2±16,34

* P < 0,05.

Таблица 2

Показатели гуморального иммунитета у детей с atopическим дерматитом

Показатели	1-я неделя	2-я неделя	13—30 дней	1—3 мес	4—6 мес	6—12 мес	1—3 года	4—6 лет	7—10 лет	11—14 лет
IgA, г/л	—	—	0,38±0,13	0,52±0,13*	1,04±0,30	1,12±0,21	1,33±0,26	1,30±0,18	1,54±0,29*	2,32±0,28
IgG, г/л	16,9±1,22*	14,0±1,45*	7,54±0,79*	7,19±1,54	7,21±0,64*	5,79±1,19*	6,44±0,87*	8,10±1,03	10,27±1,34	10,63±2,99
IgM, г/л	0,86±0,17	0,95±0,29*	1,93±0,16*	2,70±0,40*	2,47±0,31	2,94±0,31	3,35±0,31*	3,74±0,29*	3,87±0,3	3,89±0,33
ЦИК, ед. опт. пл.	0,022±0,006	0,026±0,006*	0,038±0,003	0,040±0,003*	0,045±0,003*	0,045±0,005*	0,044±0,005*	0,046±0,005*	0,06±0,006	0,06±0,005
CH ₅₀ , %	50,2±3,11	54,3±5,05	49,9±5,65	58,6±4,04	58,6±4,04	55,9±11,01	56,8±4,53	56,8±4,74	60,1±5,16	59,9±5,92
IgE, МЕ	47,3±7,62	59,6±11,62	132,1±28,9*	253,0±41,1	296,0±46,7	275,4±49,07	342,1±44,70*	404,2±33,12*	498,7±69,30	472,8±118,0

* P < 0,05.

Уровень ЦИК у здоровых детей 1-й недели жизни был ниже ($P < 0,05$), однако со 2-й недели жизни и до 6 месяцев наблюдалась их стабилизация. Со 2-го полугодия жизни они возрастали ($P < 0,05$). Отмеченная динамика содержания ЦИК коррелировала с развитием системы синтеза IgM, причем характер корреляций между содержанием ЦИК и уровнем IgM и IgG изменялся в зависимости от возраста. Так, на 1-й неделе жизни выявлялась прямолинейная зависимость уровней ЦИК и IgG ($r = 0,77$; $P < 0,05$), со 2-й недели — уровней ЦИК и IgM ($r = 0,61$; $P < 0,05$), уровней ЦИК и IgG ($P < 0,05$), а со 2-го полугодия — уровней ЦИК и IgM ($P < 0,05$). Активность комплемента на 1-й неделе жизни была ниже ($P < 0,05$), а со 2-й недели и до старшего школьного возраста достоверных различий не выявлено. С 11—14 лет отмечался рост активности комплемента ($P < 0,05$).

Гуморальный иммунный ответ у детей с АД (табл. 2) характеризовался нарушением продукции IgA, IgG, IgM. Динамика становления системы синтеза IgA в основном сохранялась с достоверным увеличением их содержания в следующие периоды: от 1—3 до 4—6 месяцев, от 7—10 до 11—14 лет ($P < 0,05$). Этап возрастного прироста концентрации IgA между 1—3 и 4—6 годами нивелировался и уровень взрослого достигался между 7—10 и 11—14 годами. В возрасте 4—6 лет выявлялась достоверная разница в содержании IgA у детей с АД и у здоровых, связанная с пролонгированием созревания системы синтеза IgA у детей с аллергической патологией.

Этапы, связанные с метаболизмом материнских IgG, имели место и у детей с АД. Так, их содержание снижалось со 2-й недели жизни ($P < 0,05$), а также в возрасте 13—30 дней и 1—3 месяцев жизни ($P < 0,05$). Наиболее низкая концентрация IgG была обнаружена в 6—12 месяцев, однако в дальнейшем возникал дефект продукции IgG. Достоверно более низкое содержание IgG по сравнению с таковым у здоровых наблюдалось во всех возрастных группах, начиная со 2-го полугодия жизни ($P < 0,05$).

При изучении этапов онтогенеза образования IgG у детей с АД установлена достоверная разница в следующие периоды: от 4—6 до 6—12 месяцев, от 6—12 месяцев до 1—3 лет, от 1—3 до 4—6 лет жизни, однако нормальный уровень продукции IgG антител не достигался. Отмеченные особенности синтеза IgG могут быть связаны с нарушением конечных этапов дифференцировки В-лимфоцитов.

Повышение продукции IgM выявлено во всех возрастных группах детей с АД по сравнению с таковым у здоровых ($P < 0,05$). Ранний характер активации первичного иммунного ответа с гиперпродукцией IgM предполагает врожденный характер нарушений в системе гуморального иммунитета. Онтогенез синтеза IgM носит сохранный характер на фоне гиперпродукции. Так, достоверная разница была отмечена для следующих возрастных групп: 2-я неделя жизни — 13—30 дней, 13—30 дней — 1—3 месяца, от 1—3 до 4—6 месяцев, от 1—3 до 4—6 лет, от 4—6 до 7—10 лет ($P < 0,05$). Со 2-го полугодия и до школьного возраста уровень IgM был в пределах от 2,94 до 3,89 г/л. Нарастание синтеза IgM в дошкольном и школьном возрасте может быть обусловлено не только увеличением спектра значимых аллергенов в развитии заболевания, но и генетически детерминированным нарушением переключения гуморальных реакций иммунного ответа.

Содержание IgE было повышено у больных с АД во всех возрастных группах по сравнению с таковым у здоровых ($P < 0,05$). Гиперпродуктивный характер синтеза IgE отмечен с возраста 1—3 месяцев жизни ($P < 0,05$). У детей 1—2-й недели жизни уровень IgE был таким же, как и у здоровых детей более старшего возраста (до 100 МЕ). Достоверное увеличение содержания IgE у детей с АД отмечалось в следующие возрастные периоды: 13—30 дней жизни — 1—3 месяца, от 1—3 лет до 4—6 лет, от 4—6 до 7—10 лет ($P < 0,05$).

Изменение содержания ЦИК было выявлено у детей во всех группах ($P < 0,05$). Достоверное повышение содержания ЦИК у больных отмечено в следу-

ющих группах: 2-я неделя жизни — 13—30 дней, от 1—3 до 4—6 месяцев, от 4—6 до 6—12 месяцев, от 6—12 месяцев до 1—3 лет, от 1—3 до 4—6 лет, от 4—6 до 7—10 лет ($P<0,05$). У детей раннего возраста с АД уровень ЦИК соответствовал их уровню у здоровых детей старшего возраста. Однако достоверная разница между содержанием ЦИК у больных свидетельствовала об их ранней гиперпродукции при АД.

При корреляционном анализе были выявлены достоверные связи между уровнями ЦИК и IgM ($P<0,05$) у больных всех возрастных групп, между содержанием ЦИК и IgE начиная с 13—30 дней жизни ($P<0,05$).

Исследование активности компонента у детей с АД показало, что она снижается по сравнению с таковой у здоровых только в возрасте 11—14 лет ($P<0,05$), что свидетельствует о возможном участии в старшем школьном возрасте в развитии АД не только атопического типа аллергических реакций, но и иммунокомплексного их варианта. Так, изучение становления гуморального иммунитета при АД у детей позволило выделить следующие возрастные диагностические маркеры:

на 1-й—2-й неделе жизни — обнаружение IgM антител, уровень IgE, равный 40 МЕ и выше, содержание ЦИК более 0,011 ед. опт. пл.;

от 13 дней до 3 месяцев — уровень IgM, характерный для здоровых детей старшего возраста (1,93—2,7 г/л), содержание IgE, равное 100 МЕ и выше, уровень ЦИК более 0,03 ед. опт. пл.;

от 4 до 12 месяцев — гипериммуноглобулинемия М, повышение содержания IgE более 100 МЕ, уровень ЦИК, равный 0,045 ед. опт. пл. и выше, резкий иммунологический провал IgG до 5,79 г/л;

от одного года до 3 лет — гипериммуноглобулинемия М и Е, уровень ЦИК более 0,045 ед. опт. пл., гипоглобулинемия G;

от 4 до 6 лет — гипериммуноглобулинемия М и Е, уровень ЦИК более 0,045 ед. опт. пл., гипоглобулинемия G и А;

от 7 до 10 лет — гипериммуноглобулинемия М и Е, уровень ЦИК, равный 0,06 ед. опт. пл. и выше, гипои иммуноглобулинемия G;

от 11 до 14 лет — гипериммуноглобулинемия М и Е, гипои иммуноглобулинемия G, уровень ЦИК, равный 0,06 ед. опт. пл. и выше на фоне гипоккомплементемии.

Выявленные особенности онтогенеза гуморального иммунитета у детей с АД могут быть использованы как для прогнозирования типов реагирования, так и для оценки степени нарушения иммунного статуса у детей с данной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснов В.М., Ботвиньева В.В. Иммунологическая реактивность детей. — Чебоксары, 1993.
2. Кузнецова И.Б., Ладодо К.С. Микробиологические и иммунные нарушения у детей. — М., 1991.
3. Пыцкий В.И., Андриянова Н.В., Артамасова А.В. Аллергические заболевания. — М., 1991.
4. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста. — М., 1996.

Получила 23.06.98.

FORMATION OF HUMORAL IMMUNE RESPONSE IN ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

E.V. Agafonova, T.G. Malanicheva, B.A. Shamov

Summary

The examination results of the humoral immune response in children with allergodermatosis and in healthy children of various age groups are presented. The following immune diagnosis methods are used: the determination of the basic class immunoglobulins content, complement activity and general Ig E level. The markers for the immune status estimation and atopic type response prediction taking into account the immune system ontogenesis are proposed.

ФАКТОРЫ ХРОНИЗАЦИИ ЭКЗЕМЫ У ДЕТЕЙ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

А.Г. Шамова, Б.А. Шамов, Т.Г. Маланичева

*Кафедра детских болезней лечебного факультета (зав. — проф. А.Г. Шамова),
кафедра дерматовенерологии (зав. — доц. Р.З. Закиев) Казанского государственного
медицинского университета*

В структуре аллергодерматозов у детей экзема занимает ведущее место. К подростковому периоду она приобретает хроническое рецидивирующее течение и резистентность к терапии. Поскольку организм подростка функционирует в состоянии временного дисбаланса, на течение заболевания оказывают влияние многочисленные экзогенные и эндогенные факторы [1, 2]. Однако их суммарный вклад в развитие хронической формы экземы у детей старшего возраста изучен недостаточно полно.

Цель данной работы — определение частоты, возрастной, половой структуры экземы в зависимости от места проживания, а также оценка суммарного вклада факторов, ведущих к хроническому ее течению у детей в старшем возрасте.

Массовое эпидемиологическое обследование было проведено сплошным методом. Осмотрены 3000 школьников г. Казани в возрасте от 12 до 18 лет с использованием скрининг-анкеты. В последующем осуществлялся осмотр выявленных детей с изучением первичной медицинской документации (история развития ребенка, форма № 112, карта диспансерного наблюдения — форма № 30), собирался аллергологический анамнез с заполнением карты углубленного обследования.

Для выявления факторов, ведущих к хроническому течению экземы, и оценки их суммарного вклада изучалось более 100 потенциальных факторов риска с использованием корреляционного анализа и вычислением коэффициента детерминации по формуле: $d = r^2$.

Район исследования был разделен на 4 зоны проживания, отличающиеся степенью загрязнения атмосферного воздуха по количественным и качественным показателям (табл. 1). Степень загрязнения атмосферного воздуха определяли по условному показателю Р.

$$P = \sqrt{\sum Ki^2},$$

где Ki — кратность превышения предельно допустимых концентраций

(ПДК) i -го загрязнителя, приведенная к третьему классу опасности.

В атмосфере определяли оксид углерода, диоксид азота, диоксид серы, формальдегид, аммиак, пыль и сажу. Степень загрязнения атмосферного воздуха по показателю Р устанавливали за период с 1989 по 1995 г. В первой зоне, где располагались автобаза, крупные предприятия строительной промышленности, показатель Р составил 15,4. Среднегодовая концентрация загрязнителей атмосферного воздуха превышала предельно допустимые концентрации загрязняющих веществ (ПДК), а по отдельным веществам была увеличена до 11 раз.

Во второй зоне находились заводы машиностроения, газовой аппаратуры и молочный (показатель Р — 10,2, превышение ПДК до 10 раз). По третьей зоне проходила крупная автомагистраль с интенсивным движением автотранспорта, размещались автобазы и крупная котельная на природном газе (показатель Р — 7,7, превышение ПДК до 5,7 раз). Четвертая зона была в "спальном" районе и не имела предприятий (показатель Р — 1,25, концентрация загрязнителей атмосферного воздуха была в пределах ПДК, качественных показателей определялось в 2 раза меньше, чем в первой и второй зонах).

При осмотре 3000 детей, проживающих в этом районе, экзема была выявлена у 134 (мальчиков — 56, девочек — 78) детей, частота ее составила $44,6 \pm 0,9$ на 1000 детей. Половая и возрастная характеристика детей представлена в табл. 2.

Таким образом, детей с экземой (37%) было больше всего в зоне с наиболее загрязненной атмосферой, среди них преобладали школьники в возрасте от 12 до 14 лет (61%), причем преимущественно девочки (61%). В наиболее чистом районе экзема встречалась в 2 раза реже, практически с такими же возрастными и половыми характеристиками.

В формировании хронического течения экземы установлено 19 факторов

Характеристика загрязнения атмосферного воздуха в районах проживания детей

Таблица 1

Зоны наблюдения	Качественные показатели загрязнения	Количественный показатель Р	Достоверность различий
1-я	оксид углерода, пыль, диоксид азота, формальдегид, диоксид серы, сажа	15,4±3,6	$P_{1,2} < 0,01$ $P_{1,3} < 0,001$ $P_{1,4} < 0,001$
2-я	аммиак, оксид углерода, диоксид азота, диоксид серы, пыль, сажа	10,3±0,9	$P_{1,2} < 0,01$ $P_{2,3} < 0,001$ $P_{2,4} < 0,001$
3-я	оксид углерода, диоксид азота, формальдегид, пыль, сажа	7,7±0,6	$P_{1,3} < 0,001$ $P_{2,3} < 0,001$ $P_{3,4} < 0,001$
4-я	диоксид азота, оксид углерода, пыль	1,3±0,2	$P_{1,4} < 0,001$ $P_{2,4} < 0,001$ $P_{3,4} < 0,001$

Таблица 2

Возрастная и половая структура экземы у детей старшего возраста

Зона проживания	Число осмотренных детей	Экзема							
		у 12—14-летних		у 15—18-летних		у мальчиков		у девочек	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я	895 (49/37)	30	61	19	39	19	39	30	61
2-я	801 (31/23)	14	45	17	55	13	42	18	58
3-я	703 (29/22)	14	48	15	52	14	48	15	52
4-я	601 (25/18)	14	56	11	44	10	40	15	60

Примечание. Во 2-й графе в скобках показано число детей с экземой: первая цифра — абс., вторая — в %.

риска (табл. 3): на первом месте — наследственность (23,2%) с наибольшим суммарным вкладом аллергических заболеваний со стороны матери, на втором — заболевания органов пищеварения (20%), включая дисбактериоз кишечника, патология желудочно-кишечного тракта и билиарной системы, на третьем — конституциональные особенности (15,7%) с преобладанием атопического диатеза. Суммарный вклад характера вскармливания на первом году жизни составил 11%, это был в основном ранний перевод на смешанное и искусственное вскармливание. Жилищно-бытовые условия занимали пятое место (10,4%); среди провоцирующих причин доминировало курение родителей; конфликтные ситуации в семье, синтетические обои в квартире и линолеум на

полу имели одинаковую степень воздействия.

Экологически неблагоприятные факторы заняли шестое место: зависимость от степени загрязнения атмосферного воздуха составила 7,8%. Произведенный анализ позволил выделить следующие комплексы загрязнителей. Первому фактору (47,6%) соответствовал комплекс из оксида углерода, диоксида азота и сажи, второму (33,4%) — комплекс пыли и формальдегида, третьему (19%) — диоксид серы.

На седьмом месте расположились антенатальные факторы с суммарным вкладом 7,2%, на восьмом — особенностями течения неонатального периода (6,2%), на девятом — профессиональные вредности родителей (2,5%). При аналогичных исследованиях, проведен-

Коэффициенты факторов, провоцирующих хроническое течение экземы

Факторы риска	Коэффициент корреляции	Коэффициент детерминации, %
Наследственные:		23,2
аллергические заболевания у матери	0,38	14,4
аллергодерматозы у бабушки по линии матери	0,22	4,8
язвенная болезнь у отца	0,20	4,0
Патология органов пищеварения:		20,0
дисбактериоз кишечника	0,35	12,2
билиарная патология	0,28	7,8
Конституциональные:		15,7
атопический диатез	0,33	10,9
масса тела при рождении до 3900 г и выше	0,22	4,8
Характер вскармливания на первом году жизни:		11,0
раннее смешанное и искусственное вскармливание	0,25	6,2
злоупотребление облигатными аллергенами во время лактации	0,22	4,8
Жилищно-бытовые условия:		10,4
курение родителей	0,18	3,2
конфликтные ситуации в семье	0,16	2,5
синтетические обои в квартире	0,16	2,5
линолеум на полу	0,15	2,2
Экологически неблагоприятные:		7,8
зависимость от степени загрязнения атмосферного воздуха Р	0,28	7,8
Аntenatalные:		7,2
токсикозы второй половины беременности	0,21	4,4
угроза выкидыша	0,17	2,8
Особенности течения неонатального периода:		6,2
конъюгационная желтуха	0,20	4,0
асфиксия в родах	0,15	2,2
Профессиональные вредности родителей:		2,5
химическое воздействие	0,16	2,5

ных у детей более раннего возраста, ведущее место занимали наследственно-конституциональные факторы (45,2%), патология органов пищеварения (20,4%), патология периода новорожденности (16,5%), характер вскармливания на первом году жизни (14,6%), антенатальные особенности (13,6%), влияние особенностей жилищно-бытовых условий и экологических факторов (по 2%).

Итак, к хроническому течению экземы у детей старшего возраста приводит комплекс следующих факторов (87,9%): наследственно-конституциональные, патология желудочно-кишечного тракта, характер вскармливания на первом году жизни, жилищно-бытовые условия, загрязнение атмосферного воздуха, из них более половины приходилось на первые два фактора (58,9%) и одна четвертая — на последний (20%). Загрязнение атмосферного воздуха оказывает действие на всю популяцию детского населения, оно играет не аддитивную, а мультипликативную роль.

Изложенные факторы хронизации экземы у детей старшего возраста требуют дифференцированного подхода

при проведении профилактики и лечения в детских поликлиниках и подростковых кабинетах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гребенюк В.Н., Торопова Н.П., Кулагин В.И. Российский съезд дерматологов и венерологов. — Тезисы докладов. — Казань, 1996. — С. 4—5.
2. Торопова Н.П., Синяевская О.А. Экзема и нейродермит у детей. — Екатеринбург, 1993.

Поступила 01.06.98.

FACTORS OF ECZEMA CHRONIZATION IN ELDER CHILDREN

A.G. Shamova, B.A. Shamov, T.G. Malanicheva

Summary

As many as 3000 children aged 12 to 18 living in the places with the established difference of qualitative and quantitative characteristics of atmospheric pollution are examined by the entire method. The incidence, age and sex structure of eczema depending on the degree of atmospheric pollution as well as the contribution of factors providing the chronic course of eczema are determined. Hereditary and constitutional peculiarities and digestion organs pathology have a significant effect. Nearly 20% of the contribution of factors are connected with prolonged unfavourable effect of environment — living conditions and atmospheric pollutants.

РИБОКСИН В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗАМИ

Т.Г. Маланичева, А.Г. Шамова, Б.А. Шамов

*Кафедра детских болезней лечебного факультета (зав. — проф. А.Г. Шамова),
кафедра дерматовенерологии (зав. — доц. Р.З. Закеев) Казанского государственного
медицинского университета*

Нарастание тяжелых, резистентных к терапии форм аллергодерматозов у детей требует поиска новых эффективных способов их лечения. Патогенетически оправдано при данной патологии назначение лекарственных средств, корригирующих метаболические процессы в организме. К таким препаратам относятся пуриновый нуклеозид рибоксин, являющийся естественным метаболитом. Он стимулирует окислительно-восстановительные процессы в клетке за счет активации ферментов пентозного пути, усиливает энергообразование в тканях, уменьшает гипоксию клеток [1]. Применение рибоксина при аллергических заболеваниях является тем более обоснованным, что у детей с кожными формами аллергии происходит замедление окислительно-восстановительных процессов в клетке за счет угнетения активности митохондриальных ферментов лимфоцитов, требующее метаболической коррекции. Экспериментально установлено, что введение рибоксина приводит также к уменьшению силы анафилактической реакции у животных, которые были sensibilizированы сильными аллергенами [2].

Целью нашей работы являлось сокращение сроков лечения аллергодерматозов у детей и продление ремиссии путем назначения в комплексной терапии нуклеозида рибоксина.

Клиническая эффективность рибоксина изучена нами у 76 детей с кожными формами аллергии в возрасте от 3 до 15 лет [3]. Атопический дерматит был у 44 детей (в том числе нейродермит — у 68,2%, экзема — у 31,8%), крапивница — у 32. Мальчики составили 53,9%, девочки — 46,1%. От 3 до 7 лет было 30,3% детей, от 7 до 12 — 34,2%, от 12 до 15 лет — 35,5%. Среднетяжелое течение выявлено у 69,7% детей, тяжелое — у 30,3%. До лечения рибоксином у всех детей с атопическим дерматитом имела место длительная хронизация кожного процесса, а у 40,6% детей с крапивницей отмечалось рецидивирующее течение. Пищевой сенсibilизацией страдали 78,2% детей.

В контрольную группу вошли 40 детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами аллергодерматозов, не получавших рибоксин. У 25 из них был атопический дерматит, у 15 — крапивница. Мальчики составили 52,5%, девочки — 47,5%. В возрасте от 3 до 7 лет было 30,0% детей, от 7 до 12 — 37,5%, от 12 до 15 — 32,5%.

В обследование детей входили клиническое наблюдение в течение 12—18 месяцев, лабораторно-инструментальные методы (общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ кала на гельминты и простейшие, УЗИ органов пищеварения и др.), специфическое аллергологическое обследование (сбор аллергологического анамнеза, постановка кожных проб, определение общих и специфических IgE), а также комплексное иммунологическое обследование.

Базисную антиаллергическую терапию назначали в зависимости от состояния больного. Она предусматривала использование гипоаллергенной диеты, энтеросорбентов, антигистаминных препаратов, витаминов, местно мазей, физиотерапии, а также санацию очагов

Таблица 1

Критерии эффективности рибоксина у детей с atopическим дерматитом

Признаки	Основная группа	Контрольная группа
Исчезновение гиперемии, зуда к 3-му дню лечения	у 87,5% детей	у 8% детей
Уменьшение инфильтрации, лихеноидных папул, везикуляции к 5-му дню лечения	у 78,1% детей	у 16,0% детей
Полное исчезновение морфологических элементов	на 10—15-й день	на 18—28-й день

хронической инфекции в желудочно-кишечном тракте и носоглотке как в основной, так и в контрольной группе.

Детям с atopическим дерматитом предписывали препарат рибоксин по 0,1—0,2 г в зависимости от возраста в течение 7—10 дней. Критериями оценки служили сроки исчезновения гиперемии, зуда, инфильтрации, лихеноидных папул, везикул, уртикарий. Клиническое наблюдение показало, что введение рибоксина в схему комплексной терапии позволило добиться полной клинической ремиссии у 72,7% детей. Улучшение выразалось в значительной положительной динамике кожного процесса (табл. 1).

Как видим, высокая клиническая эффективность комплексной терапии с использованием рибоксина в остром периоде заболевания проявляется в сокращении периода обострения на 10—13 дней и уменьшении сроков пребывания в стационаре.

У 23,6% детей с atopическим дерматитом через 10—15 дней от начала лечения рибоксином отмечалась неполная клиническая ремиссия, что потребовало продолжения курса рибоксина до одного месяца в возрастной дозировке. В 100% случаев это позволило добиться полной клинической ремиссии.

Отдаленные результаты использования рибоксина изучали по данным клинического наблюдения за детьми в течение 12—18 месяцев (рис. 1 и 2).

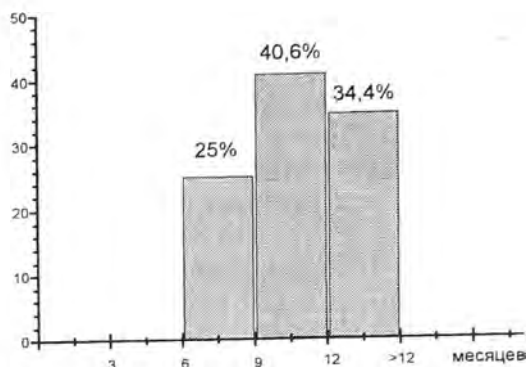


Рис. 1. Длительность ремиссии atopического дерматита в группе детей, получавших рибоксин.

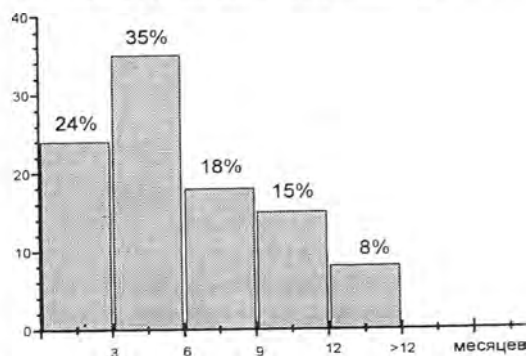


Рис. 2. Длительность ремиссии atopического дерматита в контрольной группе.

Полученные данные показывают, что рибоксин в комплексной терапии оказывает воздействие не только в остром периоде atopического дерматита во время приема препарата, но и имеет отдаленное влияние, проявляющееся в увеличении сроков ремиссии (6 и более мес). Это особенно важно для детей с длительной хронизацией кожного процесса.

Таблица 2

Критерии эффективности рибоксина у детей с крапивницей

Признаки	Основная группа	Контрольная группа
Уменьшение зуда, уртикарий на 2—3-й день лечения	у 78,5% детей	у 13,3% детей
Уменьшение зуда, уртикарий на 4—5-й день лечения	у 21,4% детей	у 33,3% детей
Полное исчезновение морфологических элементов	на 7—10-й день	на 12—16-й день

Дети с крапивницей получали рибоксин в течение 7—10 дней с момента обострения по 0,1—0,2 г в зависимости от возраста 2 раза в день в комплексе базисной антиаллергической терапии. У детей с рецидивирующим течением крапивницы за указанное время аллергических реакций не возникло, а в контрольной группе имели место клинические проявления аллергических реакций (у 44,4%), однако при назначении рибоксина период обострения сократился у них на 5—6 дней, и рецидивов заболевания за время наблюдения не появилось.

При изучении динамики показателей периферической крови, в частности эозинофилов, у детей с аллергодерматозами, получавших рибоксин, было установлено, что через 10—15 дней от начала лечения процент эозинофилов снизился в 87,5% случаев, тогда как в контрольной группе — только в 52,3%.

Таким образом, включение рибоксина в комплексную терапию atopического дерматита и крапивницы у детей позволяет существенно повысить эффективность лечения: сократить период

обострения и сроки госпитализации, а также увеличить время ремиссии более чем на 6 месяцев. Следовательно, рибоксин может широко использоваться при лечении и реабилитации детей с острыми и хроническими формами аллергодерматозов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулес В.Г., Форова Н.М., Бурисен Э.Р., Гнеушев Е.Т. // Сов. мед. — 1983. — № 2. — С. 84—86.
2. Леви Э.Р., Шукина З.И. Тезисы докладов отечественной научной конференции. — М., 1980.
3. Шамова А.Г., Маланичева Т.Г., Шамов Б.А. Способ лечения аллергодерматозов у детей. — Патент на изобретение № 96101270/14.

Поступила 25.02.98.

RIBOXIN IN COMPLEX THERAPY IN CHILDREN WITH ALLERGODERMATOSES

T.G. Malanicheva, A.G. Shamova, B.A. Shamov

Summary

The use of riboxin in atopic dermatosis and urticaria allows to increase significantly the efficiency of the treatment: to decrease the acute period and hospitalization time of children as well as to increase the remission time. The use of riboxin is recommended in the treatment and rehabilitation of children with acute and chronic forms of allergodermatoses.

МИКРОВЕЗИКУЛЯЦИЯ ПРИ ИММУНОКОНФЛИКТНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННЫХ

А.Ф. Субханкулова, Д.М. Зубаиров, Ф.Б. Субханкулова, Б.Г. Садыков

*Кафедра биохимии (зав. — акад. АНТ, проф. Д.М. Зубаиров),
кафедра акушерства и гинекологии № 2 (зав. — проф. И.Ф. Фаткуллин)
Казанского государственного медицинского университета*

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБН) при иммуноконфликтной беременности — наиболее частая причина перинатальной заболеваемости и смертности детей [7, 13]. Эта проблема до настоящего времени остается актуальной прежде всего в связи с отсутствием методов или средств, позволяющих устранять уже наступившую сенсибилизацию к антигену Rh. Частота ГБН довольно высокая (5:1000).

Действующим агентом в механизме иммунного гемолиза является комплемент, а антитела играют роль связующего звена между комплементом и эритроцитами. При воздействии комплемента на сенсибилизированный эритроцит из клетки через поврежденную мембрану проходят ионы калия, фосфаты и рибонуклеотиды. Это ведет к расстройству ионного баланса клетки и к разрушению эритроцита. Образующиеся при некрозе и апоптозе фрагменты клеточных мембран способны замыкаться и образовывать пузырьки диаметром от 0,05 до 3,0 мкм. Размер микровезикул зависит от природы агента, воздействующего на клетку-мишень. Микровезикулы формируются в частности на клеточной поверхности эритроцитов, слущиваясь с цитоплазматической мембраны. Электронно-микроскопически было показано, что эти частицы представляют собой унламмиллярные микровезикулы со средним диаметром 0,2 мкм [14].

Приток кальция в эритроциты, вызванный ионофором [9] или опосредованный комплексом C5b-9 комплемента, равно как и в эндотелиальные клетки [10], ведет к частичной потере мембранной фосфолипидной асимметрии и экспонированию на поверхность прокоагулянтного фосфатидилсерина, сопровождаемому слущиванием микровезикул с соответствующего места плазматической мембраны. Обнаружение микровезикул осуществляется рядом ме-

тодов: путем ультрафильтрации, электронной микроскопии, иммунологическими методами, по гемоагуляционной активности и активности 5'-нуклеотидазы.

Диагностика ГБН включает комплекс клинико-лабораторных исследований, проводимых в дородовом и послеродовом периодах. Одним из основных применений диагностической энзимологии в настоящее время является определение активности ферментов с целью обнаружения острого или хронического повреждения клеток. Например, лишь на наружной поверхности мембраны можно выявить активность 5'-нуклеотидазы [6].

5'-нуклеотидаза (5'-рибонуклеотид-фосфогидролаза, КФ 3.1.3.5) избирательно гидролизует эфирную связь в 5'-рибонуклеотиде с образованием рибонуклеозида и неорганического фосфата. Биохимические исследования этого энзима показали, что он является трансмембранным гликопротеином [11] и содержит фосфатидилинозитный якорь.

Интенсивность микровезикуляции по маркерному ферменту 5'-нуклеотидазе оценивали у 98 пациенток на протяжении беременности по триместрам, из них у 14 женщин с физиологически протекавшей беременностью (контрольная группа) и у 84 резус-изосенсибилизированных беременных. У рожениц контрольной группы родились здоровые дети, у резус-изосенсибилизированных беременных — дети с врожденной желтушной формой гемолитической болезни (32), с послеродовой желтушной формой (21), новорожденные с резус-отрицательной принадлежностью крови (16) и здоровые с резус-положительной принадлежностью крови (7). У 8 женщин на различных сроках беременности наступила внутриутробная гибель

плода (отежная форма ГБН и внутриутробная смерть с мацерацией).

Группы женщин (контрольная и основная) по возрасту, состоянию здоровья и перенесенным заболеваниям были идентичны. Различались они по репродуктивному анамнезу. Так, 6 из 14 женщин контрольной группы были первобеременными, все резус-изосенсибилизированные беременные — повторнородящими.

Исследования активности фермента показали, что 5'-нуклеотидаза в сыворотке крови у женщин контрольной группы во II триместре беременности составляла $63,82 \pm 8,34$ нкат/л, в III триместре — уже $80,93 \pm 8,91$ нкат/л, то есть прослеживалась тенденция к усилению микровезикуляции с нарастанием срока беременности. На рис. 1 представлены данные, полученные при исследовании активности фермента у 84 резус-изосенсибилизированных беременных.

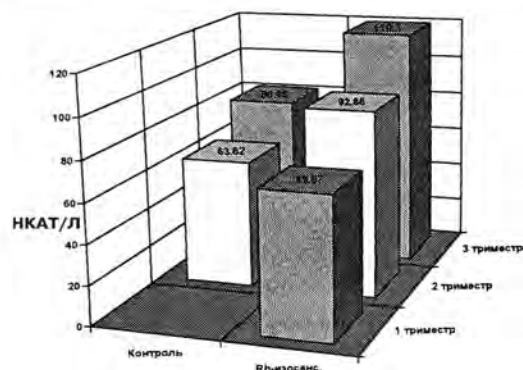


Рис. 1. Интенсивность микровезикуляции (активность маркерного фермента 5'-нуклеотидазы) в сыворотке крови при физиологической и резус-конфликтной беременности по триместрам.

Как видим по данным рис. 1, имеет место возрастание микровезикуляции на протяжении беременности с достижением максимума в III триместре, как и в контроле. При сравнении активности фермента при физиологически протекающей беременности (контрольная группа) и резус-изосенсибилизированной во II и III триместрах между ними выявлено различие ($P < 0,05$).

Приводим результаты активности 5'-нуклеотидазы в сыворотке крови у резус-изосенсибилизированных беременных в зависимости от исходов родов (табл. 1).

Таблица 1

Активность 5'-нуклеотидазы в сыворотке крови у резус-изосенсибилизированных беременных в зависимости от исходов родов (нкат/л)

Исходы родов	5'-нуклеотидазная активность у матерей	
	во II триместре беременности (19—31 нед)	в III триместре беременности (32—40 нед)
Новорожденные с резус-отрицательной принадлежностью крови	94,9±7,1	102,2±7,6
Новорожденные с послеродовой желтушной формой ГБН	94,5±6,4	116,8±8,4
Новорожденные с врожденной формой ГБН	78,1±6,1	103,2±6,2
Новорожденные с отежной формой ГБН	86,2±7,4	121,0±7,3

Наличие или отсутствие внутриутробного поражения, вынашивание резус-отрицательного плода не оказывают существенного влияния на процесс микровезикуляции в организме матери во время беременности. Однако и при таком анализе полученных результатов также прослеживается увеличение активности фермента с нарастанием срока беременности.

5'-нуклеотидазную активность в родах определяли у 62 рожениц, у 20 из них имело место физиологическое течение беременности и родов, у 32 — резус-конфликт, а у 10 резус-изосенсибилизированных женщин новорожденные родились с резус-отрицательной принадлежностью крови. Активность фермента в родах во всех группах не превышала нормы, в контрольной группе этот показатель был даже несколько выше (табл. 2), но у всех не превышал значений для лиц женского пола соответствующего возраста [4, 8].

Мы сравнили уровень микровезикуляции в родах с этим же показателем в III триместре беременности в соответствующих группах. По нашим данным, в 2 группах рожениц с резус-конфликтом (врожденная и послеродовая желтушная формы) и резус-изосенсибилизацией (вынашивающих резус-отрицательный плод) процесс протекал несколько слабее, чем в аналогичных группах. В контрольной же группе (при физиологическом течении беременнос-

ти и родов) в родах он был выше, чем в III триместре беременности (109,8 и 79,9 нкат/л соответственно).

Наши данные указывают на значительное, двукратное увеличение активности маркерного фермента микровезикуляции в ретроплацентарной крови у родильниц контрольной группы по сравнению с таковым в венозной крови у этих женщин в родах. Так, если в родах она была равна 109,8 нкат/л, то в ретроплацентарной крови — 224,5 нкат/л.

Активность маркерного фермента 5'-нуклеотидазы в сыворотке ретроплацентарной крови у изосенсибилизированных женщин, родивших новорожденных с резус-отрицательной принадлежностью крови, была в 5 раз выше, чем в сыворотке венозной крови рожениц (табл. 2). Из табл. 2 видно, что у изосенсибилизированных женщин, которые родили детей, впоследствии заболевших послеродовой желтушной формой ГБН, активность 5'-нуклеотидазы в сыворотке ретроплацентарной крови была в 4 раза выше, чем в венозной крови матерей в родах, а у женщин, родивших детей с признаками врожденной желтушной формы ГБН, активность фермента в сыворотке ретроплацентарной

крови более чем в 5 раз превышала таковую в сыворотке венозной крови.

Увеличение активности 5'-нуклеотидазы в ретроплацентарной крови у резус-конфликтных пациенток обеих групп ($P < 0,05$), видимо, зависит от процесса деструкции, неизбежно возникающего в конце беременности. При отделении последа от стенок матки в III периоде родов образуется ретроплацентарная гематома, составляющая основу изливающейся затем ретроплацентарной крови, в которую поступает большое количество микровезикул из клеточных мембран. При резус-конфликте деструктивные явления более выражены [1, 2, 3, 5].

Активность 5'-нуклеотидазы в ретроплацентарной крови резус-иммунизированных родильниц, отражающая микровезикуляцию, позволяет объективно оценивать этот процесс.

Основным методом лечения тяжелых форм ГБН является заменное переливание крови (ЗПК). Его преимущество заключается в устранении главной причины болезни — гемолиза эритроцитов плода путем выведения поврежденных клеток, антител, способствующих гемолизу, и токсичного непрямого билирубина. Мы сравнили активность 5'-нуклеотидазы со значениями непрямого билирубина в сыворотке пуповинной крови в группах новорожденных (см. рис. 2). По нашим данным, нормальный уровень непрямого билирубина (61 мкмоль/л) в пуповинной крови здоровых новорожденных соответствует нормальной активности 5'-нуклеотидазы ($90,01 \pm 6,14$ нкат/л). У здоровых детей с резус-отрицательной принадлежностью крови он составил $74,47 \pm 7,12$ нкат/л, а у новорожденных с послеродовой желтушной формой ГБН — $80,56 \pm 7,77$ нкат/л. При врожденной желтушной форме гемолитической болезни уровни непрямого билирубина и 5'-нуклеотидазы в сыворотке пуповинной крови были повышены приблизительно в 2 раза. Коэффициент корреляции между этими показателями составил 0,42 ($P < 0,05$). Причина усиленной микровезикуляции при гемолитической болезни новорожденных очевидна. Фиксация антител на резус-положительных эритроцитах ведет к формированию и активации мембраноатакующего комплекса C5b-9 компонента.

Таблица 2

5'-нуклеотидазная активность в родах при физиологической и резус-конфликтной беременности (нкат/л)

Исходы родов	Сыворотка крови рожениц	
	венозная	ретроплацентарная
У здоровых рожениц здоровые новорожденные (контрольная группа)	109,8 $\pm$ 7,4	224,5 $\pm$ 9,8
У рожениц с изосенсибилизацией новорожденные с резус-отрицательной принадлежностью крови	98,8 $\pm$ 10,4	483,5 $\pm$ 19,8 $P_{2-4} < 0,05$
У рожениц с резус-конфликтом новорожденные с послеродовой желтушной формой ГБН	101,3 $\pm$ 9,4	414,3 $\pm$ 16,2 $P_{3-4} < 0,05$
с врожденной желтушной формой ГБН	79,9 $\pm$ 7,3	433,5 $\pm$ 18,3 $P_{1-4} < 0,05$

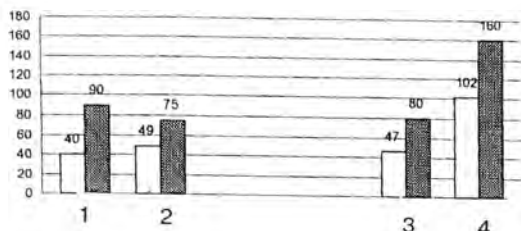


Рис. 2. Соотношение уровня билирубина (мкмоль/л) и активности 5'-нуклеотидазы (нкат/л) в пуповинной крови новорожденных при различных исходах родов. Обозначения: незаштрихованные столбцы — непрямой билирубин, заштрихованные — 5'-нуклеотидаза; 1 — здоровые новорожденные (контрольная группа), 2 — новорожденные с резус-отрицательной принадлежностью крови, 3 — с послеродовой желтушной формой гемолитической болезни, 4 — с врожденной желтушной формой.

Активность 5'-нуклеотидазы определяли у новорожденных с гемолитической болезнью также в процессе выполнения ЗПК. Эти исследования были проведены у 14 новорожденных при ЗПК от одного до 3 раз. У всех к началу первого ЗПК имел место почасовой прирост непрямого билирубина. У 11 из 14 детей активность 5'-нуклеотидазы к началу первого ЗПК также возросла (179,6 нкат/л). 7 из 14 новорожденных было проведено по два ЗПК. К моменту окончания второго ЗПК у всех детей активность 5'-нуклеотидазы не выявлялась. Исчезновение ее активности в наших наблюдениях отражает, по-видимому, не отсутствие микровезикул, а ингибирование фермента стабилизатором крови цитратом, связывающим Ca^{2+} (5'-нуклеотидаза — Ca^{2+} -зависимый фермент). Уровень же непрямого билирубина у новорожденных оставался повышенным еще в течение 1—3 суток и был в пределах, не требующих ЗПК.

ВЫВОДЫ

1. В крови женщин по мере нарастания срока беременности усиливается процесс микровезикуляции клеточных мембран.

2. При резус-конфликтной беременности процесс микровезикуляции более интенсивен, чем при физиологически протекающей беременности.

3. При внутриутробном поражении плода гемолитической болезнью (врожденная желтушная форма) наряду с повышением уровня непрямого билирубина в сыворотке крови резко усиливается процесс микровезикуляции.

4. Определение активности 5'-нуклеотидазы при гемолитической болезни новорожденных можно использовать в качестве дополнительного метода диагностики микровезикуляции при этой патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бейсенбаева М.Г. // Здоровоохр. Казахстана. — 1971. — № 1. — С. 41—42.
2. Грищенко И.И., Шилейко В.А. Взаимоотношения организмов матери и плода в условиях несовместимости их по резус-фактору. — М., 1972.
3. Гуревич П.С. и др. // Педиатрия. — 1988. — № 6. — С. 10—14.
4. Зубаиров Д.М., Андрушко Н.А. Способ оценки тромбоцитинемии по определению активности маркерного фермента 5'-нуклеотидазы. / Методические рекомендации. — Казань, 1987.
5. Мартынова Н.Н., Колесников С.И. Научные труды Новосибирского медицинского института. — 1975. — Т. 61. — С. 48—48.
6. Невилл мл. Получение фракций, обогащенных поверхностными клеточными мембранами. / В кн. Биохимическое исследование мембран. Под ред. Э.М. Мэдди. Ред. пер. Н.В. Збарский. — М., 1979.
7. Савельева Г.И. I Республиканский съезд акушеров-гинекологов и педиатров: Тезисы докладов. — Казань, 1988.
8. Юсупова А.Н. Клиническое значение оценки внешнего пути свертывания крови с помощью определения 5'-нуклеотидазы для диагностики тяжести позднего токсикоза беременных: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Казань, 1987.
9. Allan D., Mitchell R.H. // Nature. — 1975. — Vol. 258. — P. 348.
10. Hamilton K.K., Hattori R., Esmon C.T., Sims P.J. // J. Biol. Chem. — 1990. — Vol. 265. — P. 3809.
11. Lachowsky A., Evans V., Parat A. // Biochem. biophys. Acta. — 1981. — Vol. 644. — P. 121—126.
12. Orford M.R., Saggerson E., David I. // Neurochem. — 1996. — Vol. 67. — P. 795—804.
13. Tovey L.A.D. // Brit. J. Obstet. Gynaecol. — 1986. — Vol. 9. — P. 960—966.
14. Zwaal R.F.A., Confurius P., Bevers E.M. // Biophys. Acta. — 1992. — Vol. 1180. — P. 1.

Поступила 14.09.98.

MICROVESICULATION IN IMMUNOCONFLICT PREGNANCY AND HEMOLYTIC DISEASE OF NEWBORNS

A.F. Subkhankulova, D.M. Zubairov,
F.B. Subkhankulova, B.G. Sadykov

Summary

The microvesiculation process of cell membranes increases in blood of women during pregnancy development. In women with Rh-conflict pregnancy the course of the microvesiculation process is more intensive than in physiologic pregnancy. In intratubal affection of the fetus by hemolytic disease (the congenital icteric form) the microvesiculation process increases sharply in blood serum parallel to the increase of unconjugated bilirubin level. The determination of 5'-nucleotidase activity in hemolytic disease of newborns can be used as an additional diagnosis method of microvesiculation in this pathologic state.

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С ПОЗДНИМИ ЛОКАЛИЗОВАННЫМИ ФОРМАМИ ПОСЛЕРОДОВОЙ ИНФЕКЦИИ

В.С. Горин, Н.Н. Семеньков, Н.Н. Ясинская, Л.В. Ренге, С.Г. Жабин

Кафедра акушерства и гинекологии № 1 (зав. — проф. И.Е. Роткина)
Повокузнецкого института усовершенствования врачей, муниципальная
городская больница № 1 (главрач — В.С. Юрченко), г. Сургут

Разработка и совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) в акушерстве привели к уменьшению частоты тяжелых клинических форм послеродовой инфекции, снижению ее удельного веса в структуре материнской смертности, за исключением одной из наиболее распространенных форм послеродовой инфекции — послеродового эндометрита [1, 4]. Его частота составляет от 2,6 до 7,0% в общей популяции родивших, а среди больных с послеродовыми ГВЗ — более 40%. После патологических родов он встречается в 18—20% случаев, а после кесарева сечения — в 25—30% [3]. Появление атипичных, стертых форм клинического течения, наличие тяжелых форм и осложнений послеродового эндометрита создают значительные трудности в диагностике и лечении. Это связано с изменениями иммунной системы в периоде беременности и в послеродовом периоде. Поэтому изучение иммунного статуса больных с послеродовыми ГВЗ имеет важное значение.

Цель нашей работы — оценка клеточного и гуморального компонентов иммунной системы, фагоцитарной активности нейтрофилов периферической

крови у больных послеродовым эндометритом.

Обследованы 76 женщин в возрасте от 19 до 36 лет на 14—17-е сутки послеродового периода. Выделены 4 группы. В 1-ю группу вошли 20 родильниц с послеродовым эндометритом, родоразрешенных через естественные родовые пути, во 2-ю, контрольную (18), — с неосложненным течением послеродового периода, в 3-ю (20) — с эндометритом после кесарева сечения, в 4-ю, контрольную (18), — с неосложненным течением послеоперационного периода после кесарева сечения.

Для оценки иммунного статуса учитывали число Т- и В-лимфоцитов в периферической крови, определенных методом розеткообразования с эритроцитами барана и мыши, концентрацию сывороточных иммуноглобулинов классов А, М и G (радиальная иммунодиффузия в агаровом геле), фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови (индекс завершенности фагоцитоза — ИЗФ). Статистический анализ данных выполняли с помощью критерия Вилкоксона—Манна—Уитни. Различия считали достоверными при $P < 0,05$. Результаты исследования представлены в таблице.

Показатели иммунитета у родильниц с неосложненным и осложненным течением послеродового периода

Показатели	Группы родильниц				P
	1-я	2-я	3-я	4-я	
Е-РОК, 10/л	0,97±0,14	1,28±0,16	1,30±0,16	0,90±0,14	*, **, ***, ****
ЕАС-РОК, 10/л	0,12±0,05	0,28±0,09	0,22±0,07	0,23±0,07	*, ****
Ig A, г/л	1,51±0,21	0,90±0,12	1,95±0,31	1,30±0,18	*, **, ***, ****
Ig G, г/л	9,42±1,04	11,47±1,08	9,30±1,04	10,05±1,06	
Ig M, г/л	1,90±0,33	1,66±0,27	1,66±0,25	1,58±0,18	
ИЗФ	0,80±0,12	0,95±0,14	0,72±0,10	1,09±0,17	**

Примечание: * достоверность различий ($P < 0,05$) между 1 и 2-й группами, ** между 3 и 4-й группами, *** между 2 и 4-й группами, **** между 1 и 3-й группами. Т-лимфоциты — Е-РОК, В-лимфоциты — ЕАС-РОК.

Выявлено, что у родильниц 1-й группы средние значения абсолютных показателей Т- и В-лимфоцитов ниже, а концентрация IgA выше, чем у родильниц 2-й группы. Средние концентрации IgG и ИЗФ нейтрофилов периферической крови были ниже, а уровень IgM выше в 1-й группе, чем аналогичные показатели во 2-й группе. У больных 3-й группы средние значения абсолютных показателей Т-лимфоцитов и содержание IgA выше, а ИЗФ нейтрофилов ниже, чем в 4-й, контрольной, группе. Существенных различий между средними показателями В-лимфоцитов и содержанием IgM не выявлено. Содержание IgG в 3-й группе было ниже, чем в 4-й. У родильниц 3-й группы число Т-лимфоцитов было ниже, а содержание IgA выше, чем у родильниц 1-й группы. У больных 3-й группы число Т- и В-лимфоцитов, а также содержание IgA было выше, чем в аналогичной группе (1-я).

Таким образом, в зависимости от метода родоразрешения были выявлены конкретные различия в показателях иммунитета в группах родильниц с несложным и осложненным течением послеродового периода.

Реакция иммунной системы в группах обследованных родильниц в зависимости от метода родоразрешения, наличия или отсутствия послеродового осложнения в виде эндометрита неоднозначна. Оперативное родоразрешение приводит к уменьшению числа Т-лимфоцитов, повышению концентрации IgA, незначительному снижению концентрации IgG у родильниц 2-й группы. Характерные изменения показателей иммунитета для острой фазы воспалительного процесса наблюдались у больных 1-й группы. Уменьшение числа Т- и В-лимфоцитов обусловлено тем, что к воспалительному очагу из циркулирующей крови вместе с гранулоцитами устремляются наиболее активные в функциональном отношении Т- и В-лимфоциты. Некоторое снижение концентрации IgG опосредовано его сорбцией на клет-

ках поврежденных тканей. Повышение уровней концентрации IgA и IgM отражает общую воспалительную реакцию организма [2]. Отсутствие снижения Т-лимфоцитов, высокий уровень концентрации IgA, низкий ИЗФ у больных эндометритом после кесарева сечения можно рассматривать как проявление вторичного иммунодефицита. У больных данной категории эндометрит клинически протекал более тяжело: имели место выраженные гнойно-некротические изменения эндометрия, признаки несостоятельности шва на матке (инфильтрат, частичное расхождение шва), несоответствие тяжести патоморфологических изменений местного очага общим клиническим проявлением, более длительные сроки стационарного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуртовой Б.Л. // Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гинекол. — 1994. — № 1. — С. 16—20.
2. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике. — М., 1990.
3. Никонов А.П. Послеродовой эндометрит как проявление раневой инфекции: Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. — М., 1993.
4. Cherru S.H., Merkatz I.R. Complication of Pregnancy: Medical, Surgical, Gynaecologic, Psychosocial and Perinatal. — Philadelphia, 1991.

Поступила 16.02.98.

IMMUNITY INDICES IN PATIENTS WITH LATE LOCALIZED FORMS OF POSTNATAL INFECTION

V.S. Gorin, N.N. Semenov, N.N. Yasinskaya,
L.V. Renge, S.G. Zhabin

Summary

The state of cellular and humoral components of the immune system, phagocytic activity of peripheral blood neutrophils in 76 puerperas in late postnatal period is studied. The changes in the immune system response depending on the delivery method, the presence of postnatal complication as endometritis are revealed in puerperas with the complicated course of postnatal period. The pronounced changes in immune status confirming the developed second immunodeficiency accompanied by the gravest course of postnatal endometritis are revealed in puerperas with the complicated course of postoperative period.

О РОЛИ ОБРАЗОВАНИЯ АНТИТЕЛ В СНИЖЕНИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА КАПТОПРИЛА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

В.П. Тихонов, О.В. Илюхин, А.Т. Яковлев, М.Е. Стаценко, Д.А. Киракозов, А.С. Попова

Кафедра терапии (зав. — проф. В.П. Тихонов) факультета усовершенствования врачей Волгоградской медицинской академии

Известно, что каптоприл, содержащий свободную сульфгидрильную группу, обладает свойством связываться с альбуминами сыворотки крови. Образовавшийся комплекс является короткоживущим, но вместе с тем способен индуцировать специфические антитела (Ат) [4, 7, 10—12, 14, 15]. Ранее высказывались предположения о том, что иммунная система может снижать терапевтическую активность некоторых лекарственных препаратов, в частности дигоксина и морфина. Описано применение специфических иммуноглобулинов к дигоксину для устранения вызванной им интоксикации [5, 6].

При лечении каптоприлом возможно развитие различных изменений в составе крови: лейкопения, нейтропения, снижение активности полиморфноядерных лейкоцитов. Имеются данные, что у больных, применявших данный препарат, могут образовываться аутоанти-

тела, в том числе антинуклеарный фактор. Описаны случаи появления мембранозного гломерулонефрита, геморрагической сыпи, ангионевротического отека, волчаночноподобного синдрома, пурпуры [1, 3, 13].

Целью нашей работы было выявление особенностей иммунного воздействия каптоприла, в частности определение взаимосвязи уровня Ат к препарату и его терапевтической активности, а также побочных реакций и осложнений во время терапии больных артериальной гипертонией.

Были обследованы 112 больных, 67 из которых получали каптоприл в дозе от 37,5 до 100 мг/сут в течение одного месяца—2 лет. 45 человек никогда не применяли ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Среди пациентов с гипертензивной болезнью и ИБС у 63 больных был постинфарктный кардиосклероз. Срок наблюдения — 16—18 недель (см табл.).

Гемодинамические и лабораторные показатели у больных артериальной гипертонией, принимавших каптоприл

Показатели	Группы больных			
	1-я		2-я	
	до обследования	к окончанию обследования	до обследования	к окончанию обследования
Средняя доза каптоприла, мг/сут	50,0±1,2	64,0±2,1	50,0±2,3	75,0±3,1
Среднее АД, мм Нг	107,5±1,3	103,0±0,9	136,0±5,5	159,0±4,6
УПСС, кПа · с/л	380,7±6,8	310,6±44,1	505,7±21,9	548,3±20,9
СИ, л/м²	2,52±0,1	2,7±0,1	2,3±0,1	1,84±0,04
УИ, мл/м²	50,0±0,04	47,0±0,04	32,0±1,5	25,0±0,6
КДД ЛЖ, мм Нг	10,25±0,2	10,6±0,2	12,8±0,4	13,0±0,3
КДР ЛЖ, мм	51,0±0,5	51,0±0,5	53,0±1,0	54,0±0,9
КСР ЛЖ, мм	55,5±0,3	35,5±0,3	35,8±0,7	37,3±0,6
ФВ, %	57,0±0,6	58,5±0,7	60,0±0,7	58,5±1,0
ЛП, мм	41,4±0,4	40,1±0,5	36,0±0,7	36,0±0,7
БХЭ, %	44	25	43	57
КЭ, %	37,5	12,5	43	57

Примечание. УПСС — удельное периферическое сосудистое сопротивление, СИ — сердечный индекс, УИ — ударный индекс, КДД ЛЖ — конечное диастолическое давление в левом желудочке, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка, ФВ — фракция выброса, ЛП — размер левого предсердия, БХЭ — бутирилхолинэстераза, КЭ — карбоновые эстеразы (указана встречаемость в группе).



Схема развития возможных осложнений при длительном применении каптоприла.

Ат в сыворотке крови определяли путем твердофазного иммуноферментного анализа (ТИФА). В качестве диагностикума использовали конъюгат каптоприла с бычьим сывороточным альбумином, полученный по методу Я. Турновой [8]. Для ТИФА применяли планшеты фирмы "Dunattech". Поливалентный иммунопероксидазный конъюгат готовили по Mathiesen et al. [9]. Исследуемые сыворотки крови титровали двукратно, начиная с разведения 1:2. В качестве субстрата использовали 5-аминосалициловую кислоту. Результаты учитывали визуально.

Диагностический контроль показателей центральной гемодинамики осуществляли методом тетраполярной грудной реографии по Кубичеку в модификации Ю.Т. Пушкаря, полостных размеров сердца — эхокардиографией в М-режиме; расчет производили по формуле Тейкхольца. Функцию почек оценивали по результатам определения изоферментов — бутирилхолинэстеразы и карбоновых эстераз, отражающих ишемию проксимальных канальцев.

Как мы указывали ранее, Ат к каптоприлу начинают определяться путем ТИФА на 9—11-е сутки лечения, наиболее реальный срок выявления — через 3—4 недели [4, 7]. У всех больных, принимавших препарат, были обнаружены специфические иммуноглобулины в титрах 1:8 — 1:128; их уровень не зависел от длительности приема или дозы. В контрольной группе только в 6 пробах результаты ТИФА были положительными и титры не превышали значения 1:4. Кроме того, все результаты с отдельными компонентами конъюгата были отрицательными.

Больные по уровню Ат к каптоприлу в сыворотке крови были разделены на две группы. В 1-ю вошли пациенты (47 чел.) с титрами 1:32 и менее, во 2-ю (20) — с титрами 1:64 и более (см. табл.). Как видно по данным таблицы, во 2-й группе показатели АД, УПСС, КДД ЛЖ были достоверно выше ($P < 0,05$). Увеличение дозы каптоприла к нормализации гемодинамики не привело. Существенных изменений в полостных размерах сердца и систолической функции ЛЖ за время

наблюдения не отмечалось, но прослежена тенденция к снижению ФВ во 2-й группе. При расчете ударного объема и ФВ локальные нарушения сократимости миокарда не учитывались, поэтому эти показатели могли оказаться завышенными. Функция почек также ухудшилась в группе с максимальным уровнем специфических иммуноглобулинов. Кашель как наиболее частое осложнение при лечении ингибиторами АПФ наблюдался у 7 (37%) больных 2-й группы и у одного (2%) — в 1-й группе. За период наблюдения у 3 больных с высокими титрами антител возникли повторные инфаркты миокарда, а у одного — транзиторное нарушение мозгового кровообращения. К окончанию исследования у 16 пациентов 2-й группы каптоприл был заменен из-за его неэффективности или при появлении кашля на эналаприл (у 14) и рамиприл (у 2) в дозах 10 и 5 мг/сут соответственно. Во всех случаях (длительность наблюдения — 4—8 нед) был получен позитивный клинический эффект, при этом среднее АД снизилось более чем на 10 мм Нг, улучшились показатели функции почек. У 2 пациентов мы изменили схему назначений, отказавшись от ингибиторов АПФ и продолжив лечение арифеном в дозе 2,5 мг/сут.

Известно, что у трети больных, получающих гипотензивную терапию, развивается эффект “ускользания” действия — это относится и к ингибиторам АПФ. Мы предлагаем схему развития толерантности к терапии каптоприлом и возможных осложнений при длительном его применении (см. схему).

Таким образом, каптоприл способен индуцировать антитела, которые, возможно, являются одним из факторов снижения его терапевтической активности, и чем выше их уровень, тем вероятнее развитие “ускользания” гипотензивного действия, а также появление побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абатурова О.В., Кремнева Л.В., Шалаев С.В. II Российский национальный конгресс “Человек и лекарство”. — Тез. докл. — М., 1995. — С. 85.
2. Арабидзе Г.Г. // Кардиология. — 1996. — № 4. — С. 9.
3. Вильчинская М.Ю., Насонов Е.Л., Жарова Е.А. и др. // Клин. мед. — 1990. — № 8. — С. 56—57.
4. Илюхин О.В., Яковлев А.Т., Дунаев Г.С. и др. // Вестн. Волгоград. мед. акад. — 1996. — № 2. — С. 97—98.
5. Ковалев И.Е., Полевая О.Ю., Башарова Л.А. и др. // Кардиология. — 1983. — № 5. — С. 12—15.
6. Ковалев И.Е., Полевая О.Ю. Антитела к физиологически активным соединениям. — М., 1981.
7. Тихонов В.П., Илюхин О.В., Яковлев А.Т. и др. Диагностика, консервативное и хирургическое лечение атеросклероза, коронарной болезни сердца, артериальных гипертензий. — Тез. докл. — Саратов, 1997.
8. Турнова Я. Аффинная хроматография — М., 1980.
9. Яковлев А.Т., Зыкин Л.Ф., Рыбкин В.С. Иммуноферментный анализ в микробиологии. — Саратов, 1990.
10. Coleman J.W., Yeung J.H., Roberts D.H. et al. // Br. J. Clin. Pharmacol. — 1986. — Vol. 22. — P. 161—165.
11. Coleman J.W., Yeung J.H., Tingle M.D. et al. // J. Immunol. Methods. — 1986. — Vol. 88. — P. 37—44.
12. Keire D.A., Mariappan S.V., Peng J. et al. // Biochem. Pharmacol. — 1993. — Vol. 46. — P. 1059—1069.
13. Kuechle M.K., Hutton K.P., Muller S.A. // Mayo. Clin. Proc. — 1994. — Vol. 69. — P. 1166—1171.
14. Yeung J.H., Coleman J.W., Park B.K. // Biochem. Pharmacol. — 1985. — Vol. 34. — P. 4005—4012.
15. Yeung J.H. // Biochem. Pharmacol. — 1990. — Vol. 40. — P. 1235—1240.

Поступила 13.01.98.

ABOUT THE ROLE OF ANTIBODIES FORMATION IN THE DECREASE OF THERAPEUTIC EFFECT OF CAPTOPRIL IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

V.P. Tikhonov, O.V. Ilyukhin, A.T. Yakovlev,
M.E. Statsenko, D.A. Kirakozov, A.S. Popova

Summary

Captopril being hapten is connected with blood serum albumin and is capable to induce antibodies elaboration. Captopril conjugate with bull serum albumin can be used as a specific diagnosticum for the hardphase immunofermental analysis. Specific immunoglobulins are one of the factors of the “escaping” effect development of the captopril hypotensive action.

КАЧЕСТВЕННЫЕ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ

В.А. Трофимов, А.П. Власов, М.М. Миннебаев

Кафедра биохимии (зав. — проф. Р.Е. Киселева), кафедра факультетской хирургии (зав. — проф. А.П. Власов) Мордовского государственного университета, кафедра патологической физиологии (зав. — проф. М.М. Миннебаев) Казанского государственного медицинского университета

Липидный состав биомембран варьирует в пределах, определяемых действующими экзо- и эндогенными факторами [10, 17]. Биохимическим изменениям в обмене липидов отводится важная роль в формировании комплекса адаптационных и (или) защитно-приспособительных реакций [10, 16]. Нарушения липидного обмена могут лежать в основе развития деструктивных процессов в мембранах. Реальные предпосылки для изменения состава тканевых липидов возникают при перитоните. Это обусловлено тем, что спектр модифицирующих факторов при данной патологии значительно расширяется за счет образования в больших количествах медиаторов воспаления, гормонов, токсических продуктов клеточного распада, микробных экзо- и эндотоксинов и т.п. [4, 18]. Поэтому целью настоящего исследования являлось изучение динамики спектра тканевых липидов и их окисленности как факторов патогенеза перитонита.

Исследования были проведены на 40 беспородных собаках, у которых под наркозом вызвали перитонит путем введения в брюшную полость 0,3 г/кг массы тела животного каловой взвеси в 0,9% растворе хлорида натрия. Через сутки в реактивной стадии перитонита интраоперационно производили биопсию печени и кишечника. Контрольная группа была представлена 15 животными.

Липиды экстрагировали по Хиггинсу [15]. Нейтральные липиды разделяли на силикагелевых пластинах (ТОО "Хромтех") в смеси растворителей гексан/диэтиловый эфир/уксусная кислота (90:10:1 по объему). Фосфолипиды фракционировали в системе растворителей хлороформ/метанол/ледяная уксусная кислота/вода (60:50:1:4) на пластинах (TLC Plates, Sigma-Aldrich) [9]. Количественное определение липидов производили непосредственно на хроматограммах, обработанных 5%-й фосфорномолибденовой кислотой в этаноле с помощью денситометра Model GS-670 (B10-RAD, США) с соответствующим программным обеспечением (Phosphor Analyst/PS Software). Для ингибитор-

ного анализа использовали бромфенацилбромид, хлорид лития, хлорпромазин ("Sigma"), а также фенилметансульфонилфторид — PMSF ("Merk"), которые добавляли в среду инкубации и выдерживали ткани при 37°C и продувании воздухом в течение 30—40 минут. Содержание диеновых и триеновых конъюгатов оценивали спектрофотометрическим методом, рассчитывая индексы окисленности A_{232}/A_{215} и A_{275}/A_{215} . Уровень малонового диальдегида определяли спектрофотометрическим методом по реакции с тиобарбитуровой кислотой [7], активность супероксиддисмутазы — по способности фермента тормозить аэробное восстановление нитросинего тетразолия до формазана, который имеет максимум поглощения в области 560 нм [5]. Математическую обработку данных производили методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

При перитоните спектр липидов тканей кишечника, печени и плазмы крови подвергался значительным изменениям (табл. 1).

В реактивной стадии заболевания в ткани кишечника, наиболее подверженной морфофункциональным изменениям, происходило, во-первых, повышенные содержания свободных жирных кислот (СЖК) и лизоформ фосфолипидов (ФЛ), которые, как известно, обладают мембранодеструктивным действием, нарушают кальциевую проницаемость, инициируют процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) [8]. Во-вторых, отмечено относительное понижение доли холестерина (ХС) и его эфиров (ЭХС) на фоне уменьшения уровня суммарных ФЛ, что также является фактором дестабилизации мембран, а в-третьих, уменьшение доли основных мембранных ФЛ — фосфатидилхолина (ФХ), сфингомиелина (СФМ), кислых фосфатидилинозита (ФИ) и фосфатидилсерина (ФС), динамика содержания которых отражает изменения микровязкости и величины суммарного отрицательного заряда липидного биослоя.

Относительный состав липидов (в %) в тканях кишечника, печени и в плазме крови у собак в норме и при перитоните

Спектр липидов	В тканях		В плазме крови
	кишечника	печени	
ХС	$33,27 \pm 1,26$ $25,36 \pm 1,65^{***}$	$28,11 \pm 1,87$ $21,10 \pm 1,05^{***}$	$31,25 \pm 0,79$ $32,41 \pm 1,48$
ЭХС	$23,85 \pm 1,65$ $16,14 \pm 1,07^{***}$	$14,50 \pm 0,88$ $29,35 \pm 1,58^{***}$	$27,27 \pm 0,45$ $17,96 \pm 0,93^{***}$
ДАГ	$2,85 \pm 0,37$ $5,73 \pm 0,64^{***}$	$14,00 \pm 0,35$ $8,99 \pm 0,61^{***}$	— —
ТГЛ	$2,78 \pm 0,44$ $3,75 \pm 0,30$	$14,67 \pm 0,56$ $7,89 \pm 0,54^{***}$	$10,38 \pm 0,86$ $15,17 \pm 0,99$
СЖК	$6,10 \pm 0,74$ $22,63 \pm 1,08^{***}$	$4,18 \pm 0,30$ $10,67 \pm 0,54^{***}$	$3,72 \pm 0,38$ $10,01 \pm 0,67^{***}$
ФЛ	$30,16 \pm 1,14$ $26,09 \pm 1,46^*$	$26,67 \pm 0,81$ $22,19 \pm 1,46^{**}$	$29,52 \pm 1,27$ $24,33 \pm 1,27$
ФЭА	$10,13 \pm 0,35$ $23,28 \pm 1,33^{***}$	$23,46 \pm 0,43$ $29,33 \pm 1,24^{***}$	$8,79 \pm 0,18$ $10,51 \pm 0,62^{**}$
ФИ	$5,79 \pm 0,42$ $3,26 \pm 0,21^{***}$	$7,66 \pm 0,17$ $10,30 \pm 0,91^{***}$	— —
ФС	$6,40 \pm 0,32$ $3,87 \pm 0,34^{***}$	$3,74 \pm 0,12$ $7,96 \pm 0,83^{***}$	$6,38 \pm 0,49$ $6,10 \pm 0,23^{***}$
ФХ	$47,80 \pm 0,39$ $31,30 \pm 1,33^{***}$	$46,61 \pm 0,30$ $27,91 \pm 1,75^{***}$	$50,59 \pm 1,02$ $57,16 \pm 0,97^{***}$
СФМ	$26,18 \pm 0,29$ $22,60 \pm 0,86^{***}$	$18,73 \pm 0,42$ $16,50 \pm 0,31^{**}$	$29,19 \pm 0,79$ $16,53 \pm 0,70$
ЛФЛ	$3,50 \pm 0,17$ $15,37 \pm 0,91^{***}$	$1,67 \pm 0,12$ $8,23 \pm 0,78^{***}$	$5,87 \pm 0,27$ $9,60 \pm 0,62^{***}$

Примечание. В числителе — исходные показатели, в знаменателе — показатели при перитоните.

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$.

Отмеченные изменения в составе липидов могут нарушить структурно-функциональное состояние клеточных биомембран. В качестве приспособительно-компенсаторной реакции, направленной на поддержание структурной целостности и функциональной активности биомембран, по-видимому, можно рассматривать накопление фосфатидилэтаноламина (ФЭА). Его присутствие способно повлиять на жидкостное состояние липидных бислоев и оптимизировать структурно-функциональное состояние биомембран при относительном дефиците других форм липидов. Распад ФХ и уменьшение фонда метаболически активного ФИ на фоне увеличения доли лизофосфатидилхолина (ЛФХ), СЖК, 1,2-диацилглицерина (ДАГ) указывают на преобладание гидролитических процессов, обусловленных активизацией фосфолипаз и запуск липидзависимых сигнальных систем, вероятно, имеющий рецептор-опосредованную природу, поскольку в агонистах, инициирующих их

запуск, во внеклеточной среде недостатка нет. К тому же, как известно, для перитонита характерен синдром эндогенной интоксикации, выступающий причиной нарушения метаболизма [18].

Локальный метаболический сбой, имеющий место в кишечнике при перитоните, вероятно, может приводить к нарушению обмена липидов в печени — органе, обеспечивающем взаимодействие и взаимообусловленность многих биохимических процессов, включающих биосинтез и катаболизм, транспортировку липидов и их встраивание в биомембраны [14]. При перитоните в ткани печени, как это характерно и для ткани кишечника, обнаруживается рост содержания СЖК и лизофосфолипидов (ЛФЛ) — продуктов реакции гидролитического расщепления ФЛ, катализируемых фосфолипазой A_2 , что сочетается с понижением уровня ФХ. Отмечается также уменьшение доли свободного ХС и суммарных ФЛ, триацглицеринов (ТГЛ) и суммарных ФЛ. В спектре

ФЛ обнаруживается рост долей ФЭ и ФС. Несмотря на сходство изменений в спектре липидов, в ткани печени, в отличие от кишечника, возрастают уровни ЭХС, ФИ, ФС и уменьшается доля ДАГ.

Относительно небольшое повышение уровня СЖК может быть связано с усилением этерификации ХС, выполняющего роль демпферного механизма, призванного смягчать негативные последствия бурного накопления продуктов гидролитического расщепления мембранных ФЛ. Количественные сдвиги в спектре ФЛ позволяют с уверенностью утверждать, что в генезе мембранодеструктивных перестроек ключевая роль принадлежит фосфолипазам, высокий уровень функциональной активности которых, по-видимому, является причиной накопления СЖК, лизоформ ФЛ и ДАГ. Вероятно, высокий уровень метаболически-компенсаторных ресурсов обеспечивает липидному компоненту ткани печени относительно низкий уровень патогенетических изменений.

Известно, что при повреждении в печени срабатывает несколько механизмов, обеспечивающих ее быструю регенерацию. Среди них выделяются следующие: 1) мощная антиоксидантная система; 2) способность оставшихся клеток переносить возросшую метаболическую нагрузку; 3) активизация факторов, стимулирующих рост и снижение их активности, ингибирующих рост клеток печени; 4) усиление нейрогенной стимуляции клеток печени [3, 20].

Отмеченный дисбаланс в любом из звеньев сложной биохимической системы обмена липидов может приводить к качественным и количественным изменениям в липидном компоненте крови. Последняя участвует в генерализации патогенетического процесса, поскольку имеет непосредственный контакт с печенью и всеми другими органами и тканевыми структурами. При наличии патогенного очага, тем более вовлечении в процесс печени и накоплении различных токсических веществ экзо- и эндогенного происхождения, липидный спектр плазмы крови и форменных элементов подвержен различным модифицирующим влияниям, оценка выражен-

ности которых позволяет судить о глубине заболевания. Молекулярные основы патогенеза перитонита включают в себя выраженные изменения в липидном спектре плазмы крови. При перитоните на фоне относительно стабильного уровня ХС происходит уменьшение содержания его этерифицированных форм. Известно, что "пропорциональность" плазменных фондов ХС и ЭХС определяется многими факторами, например, зависит от активности фермента фосфатидилхолинхолестеринацилтрансферазы, который катализирует реакцию этерификации с образованием ЭХС и ЛФХ [14]. Последняя реакция является важной в плане регуляции фондов свободного и этерифицированного ХС крови и направленности реакций обмена ХС (катаболизма или анаболизма). Фактические данные указывают на то, что при перитоните ацилирование холестерина угнетается (в пользу этого также свидетельствует рост доли плазменного ФХ). При этом на уровень ХС в плазме крови также влияют интенсивность его обмена с клеточными структурами крови и в конечном итоге его метаболизм в печени. По-видимому, отсутствие выраженной динамики содержания ХС в крови отражает адекватную патологическому процессу активность метаболических систем, обеспечивающих поддержание стационарного уровня ХС, компенсируя недостаточность образования его этерифицированных форм.

Резкое увеличение уровня СЖК на фоне повышения доли лизоформ ФЛ — следствие высокой активности фосфолипазы A_2 в тканевых структурах и в крови. Однако стойкое повышение содержания СЖК и ЛФЛ может рассматриваться в качестве деструктивного фактора, поскольку в высоких концентрациях эти соединения обладают хаотропным действием и могут оказывать как на липопротеиновые частицы крови, так и на биомембраны клеточных структур структуродеформирующий эффект, повышая риск их окислительной модификации. В то же время увеличение уровня СЖК в плазме крови может свидетельствовать о компенсаторном запуске липолиза депонированных нейтраль-

Уровень диеновых (A_{233}/A_{215}) и триеновых конъюгатов (A_{275}/A_{215}) в крови, тканях печени и кишечника у собак

Источник	В норме	При перитоните
Плазма крови	$0,66 \pm 0,07$	$0,91 \pm 0,02^*$
	$0,22 \pm 0,01$	$0,35 \pm 0,02^{***}$
Печень	$0,32 \pm 0,03$	$0,61 \pm 0,03^{***}$
	$0,12 \pm 0,01$	$0,29 \pm 0,04^{**}$
Кишечник	$0,60 \pm 0,02$	$0,88 \pm 0,09^*$
	$0,14 \pm 0,02$	$0,25 \pm 0,03^*$

Примечание. В числителе — показатели диеновых конъюгатов, в знаменателе — показатели триеновых конъюгатов.

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$.

Таблица 3

Влияние ингибиторов фосфолипаз на уровень ТБК-активных продуктов (нмоль/г) в тканях кишечника и печени при перитоните

Условия опыта	В тканях	
	кишечника	печени
Контроль	$8,7 \pm 0,28$	$15,0 \pm 0,73$
Перитонит	$15,2 \pm 0,95$	$33,45 \pm 3,1$
Перитонит при использовании		
бромфенацилбромид	$11,8 \pm 1,02^*$	$21,4 \pm 1,84^{**}$
PMSF	$11,8 \pm 1,44^*$	$28,4 \pm 3,57$
LiCl	$11,0 \pm 0,86^*$	$26,23 \pm 2,4^*$
хлорпромазина	$12,1 \pm 0,72^*$	$22,3 \pm 3,35^*$

* $P < 0,05$, ** $P < 0,001$.

ных жиров как необходимым этапе обеспечения энергетических затрат, возрастающих при патологии. При перитоните в плазме крови увеличивается относительное содержание ТГЛ, и явление гипертриглицеридемии, по-видимому, характеризует перестройку обмена нейтральных жиров, выступающих в качестве важнейшего субстрата энергетических процессов в организме, а также свидетельствует о росте метаболической активности печени и перестройке окислительного метаболизма в тканях и органах при перитоните. В этой связи отметим, что направленность и глубина метаболических сдвигов в спектре липидов плазмы крови могут служить информативным критерием тяжести патологического процесса в организме.

В целом, изменения в спектре тканевых липидов и липидов плазмы крови являются важными качественными и количественными характеристиками изменения липидного обмена при перитоните.

Весомым фактором дисгармонии в обмене липидов при перитоните может выступать интенсификация процессов ПОЛ, обнаруживаемая через накопление начальных продуктов — диеновых и триеновых конъюгатов, определяемых непосредственно в липидах (табл. 2), а также токсичных ТБК-активных продуктов, среди которых основная доля принадлежит малоновому диальдегиду.

При перитоните в тканях кишечника и печени ТБК-активные продукты накапливаются в значительных количествах, превышая контрольные значения соответственно в 1,8 и 2,2 раза (табл. 3). В плазме крови уровень ТБК-активных продуктов при перитоните превышает контроль ($1,70 \pm 0,33$ нмоль/мл) в 2,4 раза. Активность ключевого фермента антиоксидантной системы — супероксиддисмутазы в тканях кишечника и печени в норме составляет соответственно $2,85 \pm 0,20$ и $3,24 \pm 0,36$ усл.ед./мг белка. При перитоните активность супероксиддисмутазы в ткани кишечника понижается на 44,6%, в печени — на 30,3%. В плазме крови супероксиддисмутазная активность в норме составляет $1,02 \pm 0,23$ усл.ед./мг белка и при перитоните обнаруживает тенденцию к пониже-

нию. Динамика активности супероксиддисмутазы характеризует некоторые особенности патофизиологического процесса, в частности позволяет оценивать уровень оксидативного стресса, который имеет место в патогенезе перитонита.

Для клетки осуществление строгого регуляторного контроля за протеканием свободнорадикальных процессов ПОЛ является актуальной задачей. Нами с помощью специфического ингибиторного анализа предпринята попытка выявления влияния липидзависимых сигнальных систем, которые, как свидетельствуют данные об изменениях в спектре тканевых липидов, при перитоните характеризуются высокой активностью на интенсивность процессов ПОЛ.

Для этой цели в опытах *in vitro* использованы ингибиторы фосфолипаз — ключевых ферментов запуска липидзависимых сигнальных систем (табл. 3).

Блокатор фосфолипазы А₂ 4-бромфенилбромид (10 мкмоль) [12] ограничивает интенсивность процессов ПОЛ, понижая при перитоните содержание ТБК-активных продуктов в тканях кишечника и печени соответственно на 20% и 36%. Фенилметансульфонилфторид — PMSF (1 ммоль) является ингибитором фосфоинозитидспецифичной фосфолипазы С и в целом сериновых протеаз [6, 19], способствует понижению содержания ТБК-активных продуктов в тканях кишечника на 24% и печени на 15%. Другой модификатор ФИ-цикла хлорид лития (10 ммоль) — ингибитор инозитмонофосфатазы и фосфолипазы С [21] — приводит к уменьшению количества ТБК-активных продуктов при перитоните в тканях кишечника и печени соответственно на 29% и 21,6%. Ингибитор протеинкиназы С хлорпромазин (20 мкмоль), оказывающий на обмен фосфолипидов модифицирующее влияние [6, 11], в тканях кишечника и печени при перитоните понижает содержание ТБК-активных продуктов при перитоните соответственно на 22% и 33,3%. Отмечено, что ни один из использованных ингибиторов не влиял на процессы перекисления тканевых липидов в норме.

Полученные результаты указывают на наличие зависимости между интенсивностью ПОЛ и состоянием липидзависимых сигнальных систем, основными “рабочими инструментами” которых выступают фосфолипазы. Поэтому ингибирование липидзависимых сигнальных систем сопровождается понижением интенсификации перекисления тканевых липидов. В свою очередь, процессы ПОЛ инициируют целый комплекс физико-химических перестроек в биомембранах, стимулируя биохимические перестройки в составе липидов, изменяя микровязкость, текучесть, мембранный потенциал, полярность внутреннего пространства мембраны [1, 2, 8]. Переокисление липидов является важным атрибутом патогенеза перитонита и служит деструктивным фактором, поскольку его интенсификация в крайнем своем проявлении ведет к реорганизации бислойной жидко-кристаллической структуры

биомембран, возникновению зон неспецифической ионной проницаемости, нарушению барьерной функции биомембран [8, 13].

Изменения тканевого липидного обмена играют важную роль в патогенезе перитонита, так как модификация состава и состояния липидов выступают причиной и негативным фоном в развитии мембранно-деструктивных процессов. Этот факт подтверждается значительным ростом уровня СЖК, лизоформ ФЛ и снижением уровня основных мембранных липидов. Изменения в спектрах тканевых липидов кишечника и печени — органах, имеющих различное отношение к патогенному очагу, имеют общую направленность, связанную с высокой активностью гидролитических процессов. Несмотря на сходство патогенетических перестроек, в ткани печени, в отличие от кишечника, изменения в липидном компоненте менее выражены и во многом имеют компенсаторно-приспособительный характер.

Высокая активность фосфолипаз выступает одним из факторов интенсификации процессов перекисного окисления липидов. Поэтому перекисидацию тканевых липидов ограничивают ингибиторы фосфолипаз А₂ и С. В свою очередь, интенсификация свободнорадикальных реакций и понижение антиоксидантного потенциала тканей являются важными факторами модификации липидного обмена. Изменения в составе органических липидов во многом сопоставимы с таковыми на уровне плазмы крови. Отсюда комплексная оценка качественного и количественного состава липидов плазмы крови на предмет содержания ЛФХ, СЖК, суммарных и индивидуальных ФЛ служат адекватным способом определения глубины нарушений липидного обмена на органном уровне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андарханов Б.В., Лунина Е.А., Ленская Е.Г.// *Вопр. мед. химии.* — 1990. — № 3. — С. 130—138.
2. Бурлакова Е.Б., Сторожок Н.М., Храпова М.Г.// *Биофизика.* — 1988. — Вып. 5. — С. 781—786.
3. Васильев В.К.// *Биохимия.* — 1995. — Вып. 11. — С. 542—548.

4. Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдоненко А.Л. Перитонит. — М., 1992.

5. Гуревич В.С., Конторицкова К.Н., Шатилина Л.В.//Лаб. дело. — 1990. — № 4. — С. 44—47.

6. Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонс К. Справочник биохимика. — М., 1991.

7. Егоров Д.Ю., Козлов А.В. Природа продуктов ПОЛ, определяемая в сыворотке крови по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой. — М., 1988. — С. 3—13. Деп. в ВИНТИ. 30.08.88. № 6766-В88.

8. Казан В.Е., Архипенко Ю.В., Меерсон Ф.З., Козлов Ю.П.//Биохимия. — 1983. — Вып. 7. — С. 1141—1248.

9. Кейтс М. Техника липидологии. Выделение, анализ и идентификация липидов. — М., 1975.

10. Крепс Е.М. Липиды клеточных мембран. — Л., 1981.

11. Красильников М.А., Безруков В.М., Шатская В.А.//Биохимия. — 1992. — Вып. 4. — С. 627—636.

12. Крутецкая З.И., Лебедев О.Е.//Цитология. — 1993. — № 12/12. — С. 3—35.

13. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс, профилактика. — М., 1981.

14. Никитин Ю.П., Курилович С.А., Давидин Г.С. Печень и липидный обмен. — Новосибирск, 1985.

15. Хиггинс Дж. А. Разделение и анализ липидных компонентов мембран/Биологические мембраны. Методы: /Под ред. Дж. Б. Финдлея, У.Г. Эванза. — М., 1990.

16. Хочачка П., Сомеро Дж. Биохимическая адаптация. — М., 1988.

17. Швец В.И., Степанов А.Е., Крылова В.Н., Гулак П.В. Мио-Инозит и фосфоинозитиды. — М., 1987.

18. Шуркалин Б.К., Кригер А.Г., Горский В.А., Владимиров В.Г. Гнойный перитонит. — М., 1993.

19. Harris R.A., Fenner D., Leslie S.W.// Life Sciences. — 1983. — Vol. 32. — P. 2661—2666.

20. Hodgson Humphrey J.F.// J. Roy. Coll. Physicians London. — 1993. — Vol. 27. — P. 278—283.

21. Lee Chang Ho, Dixon J.F. et al.// Biochem. J. — 1992. — Vol. 282. — P. 377—385.

Поступила 14.05.98.

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE CUANYES OF LIPIDS IN EXPERIMENTAL PERITONITIS

V.A. Trofimov, A.P. Vlasov, M.M. Minnebaev

S u m m a r y

The considerable increase of the free fatty acids part, phospholipid lysophorms and the decrease of the main membrane lipids level are found in tissue lipids spectrum in peritonitis. The changes in organ lipids composition in many cases are correlated with those in blood plasma. Hence, the complex estimation of blood lipids is an adequate method of determining the biochemical lipid disorders intensity on the organ level.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Г.В. Черепнев, Ю.Д. Слабнов, И.Е. Зимакова

Научный отдел (зав. — докт. мед. наук Ю.Д. Слабнов) Республиканского медицинского диагностического центра, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (зав. — проф. И.Е. Зимакова) Казанской государственной медицинской академии последипломного образования

Актуальность фармакологической коррекции иммунологической реактивности очевидна: многие социально значимые заболевания сопровождаются дисбалансом иммунного гомеостаза. В последние несколько лет в отечественной печати опубликован ряд обзоров по классификации и механизмам действия иммуномодулирующих средств, разрешенных к клиническому применению в Российской Федерации [10, 11]. В 1996 г. приблизительно половину зарегистрированных на отечественном рынке иммуномодулирующих препаратов составляли "морально устаревшие" средства, разработанные в середине 70-х — начале 80-х годов (пирогенал, продигозан, нуклеинат натрия, экстракты тимуса). Они содержали гетерогенные комплексы биологически активных веществ и существенно не меняли течение и прогноз заболевания. Вместе с тем мировой рынок иммуномодулирующих лекарственных средств все больше завоевывают продукты высоких биомедицинских технологий: моноклональные антитела* (МАТ), рекомбинантные* цитокины, факторы роста, вакцины, антагонисты молекул адгезии, антисмысловые олигонуклеотиды* и др. [2]. В клинической иммунологии открываются принципиально новые возможности профилактики и патогенетической терапии широкого круга заболеваний. Перечень некоторых иммуномодулирующих средств, доступных на отечественном фармацевтическом рынке в настоящее время (см. табл.), свидетельствует о расширении доли биотехнологических препаратов.

Цель настоящего обзора — характеристика перспективных подходов к иммунной фармакотерапии бронхиальной астмы, клиническая и социальная актуальность которой неуклонно возрастает. Появление ряда соответствующих препаратов на отечественном рынке можно ожидать в сравнительно недалекой перспективе.

Спектр базовых противоастматических препаратов представлен в настоящее время бронходилататорами, расслабляющими гладкую мускулатуру дыхательных путей, мембраностабилизаторами и кортикостероидами, ограничивающими воспаление. По имеющимся прогнозам [4], использование противоастматических средств следующего поколения позволит вмешиваться в ранние этапы воспалительного каскада, ослаблять приступ бронхиальной астмы (БА) или, в идеале, предотвращая его. Более глубокое понимание

содержания иммунологических механизмов и природы провоспалительных триггеров* БА, а также генов, причастных к ее развитию, формирует широкий спектр новых стратегий профилактики и лечения этого заболевания.

Многие из новых противоастматических препаратов синтезированы в результате расширения и углубления знаний о молекулярных и клеточных механизмах патогенеза БА. Активация Т- и В-лимфоцитов, тучных клеток инициирует аллергический каскад, запускающий синтез и секрецию цитокинов и хемокинов, которые стимулируют другие клетки, что, в свою очередь, приводит к воспалению и бронхоспазму. Существует много фармакологических возможностей вмешательства в различные звенья этого воспалительного каскада. Очевидно, иммуномодулирующие и противовоспалительные препараты не заменяют бронходилататоров в лечении приступа БА, а, скорее, лишь расширяют подходы к терапии этого заболевания. Кроме того, ни один препарат не способен предотвратить БА у всех пациентов вследствие индивидуальной вариабельности клеток и медиаторов, актуальных при БА. В будущем понимание генетического полиморфизма* больных БА позволит врачам осуществлять селективный подбор лечебных препаратов в соответствии с генотипом пациента и клиническим вариантом болезни [4]. В подходе к разработке новых препаратов для лечения БА следует выделить три значимых направления: иммуномодуляцию, ограничение воспаления и регуляцию экспрессии генов (антисмысловые олигонуклеотиды).

Иммуномодуляция. Genentech приступает к III фазе клинических испытаний препарата E-25 — рекомбинантных человеческих МАТ против IgE [7]. E-25 связывает циркулирующий IgE и предотвращает развитие аллергических симптомов у больных БА и аллергическим ринитом. *Idec Pharmaceuticals* и *Smith Kline Beecham* разработали МАТ против CD4 рецептора*, экспрессируемого Т-хелперами [5]. Препарат продуцируется гибридомой* примата и подавляет активность Т-лимфоцитов у больных БА и ревматоидным артритом. Во II фазе клинических испытаний указанного препарата обнаружено дозозависимое улучшение функции внешнего дыхания. **UDEC-151**, антиCD4-МАТ II поколения, проходит II фазу клинических испытаний при ревматоидном артрите.

Ограничение воспаления. Миграция зозинофилов из кровотока в подслизистую оболочку бронхиального дерева играет ведущую роль в патогенезе БА. Разработано несколько лекарств,

* См. словарь терминов.

Некоторые иммуотропные препараты, разрешенные к применению в Российской Федерации

Наименование	Состав	Фирма	Страна
ВАКЦИНЫ			
Вакцина против гепатита В рекомбинантная — 10мкг/1мл Н-В-VAX II	HbsAg, выработанный рекомбинантным штаммом дрожжей	<i>Мерк Шарп и Доум</i>	Швейцария Германия
ИРС-19 — аэроз., 20 мл, 60 доз (интраназальная вакцина)	гидролизат <i>Diplococcus pneum.</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Klebsiella</i> и др	<i>Салавей Фарма</i>	
Солкотриховак — амп. (№3) с раст-лем Солкоуравак — амп. (№3) с раст-лем	лиофилизат лактобацилл лиофилизат <i>E.coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Streptococcus</i>	<i>Солко</i> <i>Солко</i>	Швейцария Швейцария
Лаврикс-А — 1440 ед, 1мл, фл. (№1)	инактивированный вирус гепатита А, адсорбированный на гидроокиси алюминия	<i>Смит Клайн Бичем</i>	Англия—США
Вакцина против гепатита В рекомбинантная Энджерикс-В 20 мкг/1 мл	HbsAg, выработанный рекомбинантным штаммом дрожжей	<i>Смит Клайн Бичем</i>	Англия
ИММУНОГЛОБУЛИНЫ			
Иммуноглобулин чело. а/стафил. — в/м, амп. (№1)	антистафилококковые иммуноглобулины	<i>Бакпрепараты</i>	Россия
Пентаглобин — 50 мл, д/инф., фл. (№1)	иммуноглобулины человека, обогащенные IgA, IgM	<i>Биотест Фарма</i>	Германия
Иммуноглобулин чело. норм. — д/инф., фл. 50 мл	гамма-иммуноглобулины	<i>ИмБио</i>	Россия
Сандоглобулин — 3 г, д/инф., фл. (№1)	иммуноглобулин человека нормал.	<i>Новартис</i>	Швейцария
ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ			
Ортоклон — ОКТ-3	мышинные МАТ против CD3 антигена клеток человека	<i>Силаг</i>	Швейцария
Аттам — 50 мг/мл, р-р 5 мл, амп. (№5)	анти timoцитарные иммуноглобулины	<i>Фармация и Анджон</i>	США
Сандиммун — 250 мг, 5 мл, амп. (№10)	циклоспорин	<i>Новартис</i>	Швейцария
Сандиммун — 50 мг, капс. (№50)	циклоспорин	<i>Новартис</i>	Швейцария
ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ			
Бронхо-мунал — 7 мг, капс (№10)	лиофилизированный лизат бактерий	<i>Лек</i>	Словения
Вобэнзим — др. (№200)	комплекс из 8 натуральных энзимов	<i>Муко</i>	Германия
Гроприносин — 500 мг, тб. (№50)	инозин пранобекс	<i>Польфа</i>	Польша
Кеимедон — 0,25 г, тб. (№50)	1-(β -оксизетил)-4,6-диметил-1,2-дигидро-2-оксопиримидин	<i>Татхимфарм-препараты</i>	Россия
Рибомунил — тб. (№12)	бактериальные рибосомы, протеогликаны	<i>Пьер Фабр</i>	Франция
Тимоген — амп. 0,01%, 1 мл (№1)	дипептид		Россия
Флогэнзим — тб. (№100)	трипсин, бромелаин, рутозид	<i>Муко</i>	Германия
ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ И ФАКТОРЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ			
Вэллферон — 10 млн. МЕ/1мл, д/ин.амп. (№1)	лимфобластный интерферон альфа-N1	<i>Глаксо-Вэлком</i>	Англия
Берофор — 5 млн., МЕ/15 мкг, фл. (№1)	рекомбинантный интерферон альфа-2с	<i>Берингер Ингельхайм</i>	Германия
Интерферон — 3 млн. МЕ, д/ин., амп. (№1)	лейкоцитарные интерфероны человека	<i>Биомед</i>	Россия
Интерферон — 40000 МЕ, рект. свечи (№10)	лейкоцитарные интерфероны человека	<i>Биомед</i>	Россия
Интерфероновая мазь — 1000 МЕ/1г	лейкоцитарные интерфероны человека	<i>Биомед</i>	Россия
Интрон-А — 3 млн. МЕ, фл. (№1)	рекомбинантный интерферон альфа-2b человека	<i>Шеринг-Плау</i>	США
Реаферон — 1 млн. МЕ, амп. (№10)	рекомбинантный интерферон-альфа-2a человека	<i>Вектор-Фарм</i>	Россия
Роферон-А — 3 млн. МЕ, 6 мл, фл. (№1)	рекомбинантный интерферон-альфа-2a человека	<i>Рош</i>	Швейцария
Бетаферон — 9,6 млн. МЕ, д/ин., фл. (№15) с раст-лем	рекомбинантный интерферон бета-1b человека	<i>Шеринг АГ</i>	Германия
Имукин — 3 млн. МЕ/100 мкг, фл. (№1)	рекомбинантный интерферон гамма-1-b человека	<i>Берингер Ингельхайм</i>	Германия
Гаммаферон — 30000 МЕ, фл. (№1)	рекомбинантный интерферон гамма человека	<i>Фермент</i>	Россия

Наименование	Состав	Фирма	Страна
Ронколейкин — 1 млн. МЕ/1 мг, амп. (№1)	рекомбинантный интерлейкин-2 человека	Биотех	
Граноцит — 13,4 млн. МЕ, фла. (№1)	рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор	Рон Пуленк Рорер	США — Германия
Лейкомакс — 700 мкг, фла. (№1)	рекомбинантный человеческий гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор	Новартис	Швейцария
Циклоферон — 12,5%, 2мл, амп. (№5)	низкомолекулярный индуктор синтеза интерферонов	Полисан	Россия
Неовир — 12,5%, 2мл, амп. (№5)	низкомолекулярный индуктор синтеза интерферонов	ГЕХЕ Медика	Германия

которые препятствуют миграции эозинофилов. **TRC-1269** — антагонист селектина*, синтезированный *Texac Biotechnology's*, представляет собой синтетический низкомолекулярный ингибитор клеточной адгезии [8]. Лекарство, находящееся во II фазе клинических испытаний, блокирует E-, P- и L-селектины. Препарат уменьшает воспалительную реакцию при назначении до провокации адлергеном и ослабляет ответ поздней фазы при введении после провокации. Компания предлагает TRC-1269 для неотложной (путем внутривенной инфузии в условиях стационара вместо кортикостероидов для купирования приступа БА) и базисной (в ингаляционной форме для предотвращения приступов БА) терапии.

Biogen в сотрудничестве с *Merk* разработали **анти-VLA-4** — низкомолекулярный препарат в аэрозольной форме для лечения БА [6]. VLA-4 рецептор* экспрессирован на мембране большинства лейкоцитов (кроме нейтрофилов), включая эозинофилы. Антагонист VLA-4 предотвращает VLA-зависимую миграцию лейкоцитов через стенку кровеносных сосудов.

Низкомолекулярный антагонист молекул адгезии фирмы *Hoechst Marion Roussel* блокирует миграцию эозинофилов из крови в ткани легких [2, 4]. Отличительной чертой иммуномодулирующих препаратов этой фирмы является их способ применения внутрь. Несмотря на то что ингалируемые препараты достигают ткани легких, *Hoechst Marion Roussel*, исходя из результатов клинических испытаний, считает, что лекарство для приема внутрь характеризуется более высокой комплаентностью* и потому эффективнее. На этапе доклинических исследований *Hoechst Marion Roussel* исследует соединения, предотвращающие синтез IL-4 и IL-5 Т-хелперами. IL-4 ответствен за синтез IgE и пролиферацию Т-лимфоцитов, IL-5 опосредует хемотаксис, активацию и выживание эозинофилов. Компания разработала панель тест-систем для анализа ингибиторов IL-4/IL-5 и ведет скрининг среди оригинальных химических соединений молекул, модулирующих экспрессию генов IL-4 и IL-5. Кроме того, она изучает бифункциональный антагонист NK1- и NK2-рецепторов [4], экспрессируемых клетками гладкой мускулатуры дыхательных путей, стенок сосудов, слизистых желез и мастоцитами. Развитие этого направления обусловлено тем, что аллергический ответ повышает чувствительность афферентных нейронов, которые секретируют нейрокинины*, в частности нейропептиды SP и NKA, стимулирующие NK1- и NK2-рецепторы

соответственно. Последние опосредуют бронхоконстрикцию и развитие отека. Помимо этого, *Hoechst Marion Roussel* приступил к функциональным исследованиям генома, которые сфокусированы на генетических различиях Т-клеток и эозинофилов у здоровых и больных БА.

С учетом роли тучных клеток в патогенезе БА *Axys Pharmaceuticals* разработала ингибитор триптазы **APC-366** [1]. Триптаза — сериновая протеаза, обнаруживаемая только в тучных клетках, освобождается при активации последних. По результатам селективного ингибиторного анализа триптазы можно предположить, что фермент играет важную роль в запуске и поддержании аллергического воспаления. Во II фазе клинических испытаний обнаружен статистически значимый эффект APC-366 на аллерген-индуцированный бронхиальный ответ поздней фазы (введение препарата до провокации адлергеном). В сотрудничестве с фирмой *Bayer AG* разрабатывается аэрозольная форма APC-366.

Roche Bioscience сосредоточила свои исследования на эозинофилах, Т-клетках, тучных клетках и IL4-зависимых сигнальных путях. Одна из программ изучает клонированный **CCR3-рецептор** [9], обнаруживаемый на эозинофилах человека. CCR3 молекула связывает CC-хемокины RANTES, MCP-3 и эотаксин и при своей активации участвует в миграции эозинофилов. CCR3 также экспрессируют Th₂-лимфоциты*, стимулирующие синтез IgE при БА. Если блокада CCR3-рецептора будет подавлять миграцию клеток Th₂-популяции, то воспалительный каскад может быть прерван на очень ранних этапах. *Roche Bioscience* отдает предпочтение созданию пероральных препаратов, что в контексте комплаентности* особенно актуально для детей.

Антисмысловые олигонуклеотиды*. При заболеваниях легких возможна непосредственная ингаляционная доставка лекарственных препаратов. Для EpiGenesis Pharmaceuticals, которая разрабатывает антисмысловые нуклеотиды [3], ингаляционный путь введения препарата снимает многие проблемы (токсичность и разрушение нуклеазами), связанные с системным введением больших синтетических олигонуклеотидов. **EPI-2010**, антисмысловой нуклеотид, содержит 21 основание. Фирма планирует начать его испытания в клинике у больных БА в конце 1998 года. EPI-2010 блокирует мРНК гена A1-рецептора. По мнению автора [4], значение аденозинового A₁-рецептора в развитии БА долгое время недооценивалось. Экспрессия рецептора увеличена практи-

чески у всех больных БА. Аденозинчувствительные механизмы могут вызывать одновременно бронхоспазм и воспаление. EPI-2010 обладает гомологией с аденозиновыми A1-рецепторами крысы. В модели БА на кроликах аэрозоль EPI-2010 снижал чувствительность животных к последующей провокации аллергеном. Препарат действовал на гладкие мышцы бронхов и дозозависимо уменьшал число аденозиновых A1-рецепторов. EPI-2010 был эффективен в течение почти 7 дней и, вероятно, метаболизировался в легких, не вызывая системного токсического эффекта. При разрушении аденозинсодержащего антисмыслового олигонуклеотида освобождающийся аденозин противодействовал бы эффекту препарата. Поэтому были идентифицированы последовательности мРНК, в которые не входил тимидин, необходимые для разработки антисмыслового олигонуклеотида EPI-2010, не содержащего аденозина.

Magainin Pharmaceutical недавно идентифицировала в качестве вероятного гена астмы ген IL-9 и сейчас изучает IL-9-зависимые пути для определения точек приложения новых низкомолекулярных лекарств [4]. Используя мышиную модель БА, ученые фирмы обнаружили участок хромосомы, ответственный за бронхиальную гиперчувствительность и в дальнейшем ограничили исследования область гена IL-9. IL-9 регулирует продукцию IgE В-клетками, рост и активацию тучных клеток, экспрессию тучными клетками рецептора IgE и протеаз, то есть факторов, инициирующих и поддерживающих аллергический ответ.

Тенденции фармакотерапии БА наглядно иллюстрируют возможности использования результатов фундаментальных молекулярно-биологических и иммунологических исследований в клинической медицине. В недалекой перспективе в профилактике и терапии БА существенная роль будет отведена лекарственным препаратам биотехнологического происхождения, которые открывают принципиально новые подходы к лечению этого заболевания.

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

Антисмысловые нуклеотиды — синтетические олигонуклеотиды с заданной последовательностью, связывающие комплементарные участки нуклеиновых кислот и блокирующие регуляторно-матричные функции соответствующих генов и мРНК.

Гибридома — опухоль (клон) гибридных клеток, используемых для продукции специфических моноклональных АТ *in vitro*; получается при слиянии линий лимфобластоидных опухолевых и антителообразующих клеток.

Генетический полиморфизм БА — существует в популяции генетически различных форм БА CD4-молекула экспрессирована на тимоцитах, Т-хелперах/индукторах, моноцитах, макрофагах. Ко-рецептор в МНС II-рестриктированном распознавании антигена.

Комплаентность — степень согласия пациента с предписанным режимом.

Моноклональное АТ — АТ, продуцируемое клоном или генетически гомогенной популяцией гибридомных клеток; гибридомные клетки специально клонируются для получения клеточных линий, вырабатывающих специфические АТ

мАТ, конъюгированные с радионуклидами (^{131}I , ^{90}Y , ^{67}Cu), используют для лечения ряда болезней (в особенности лимфом и лейкоз).

Нейрокинины — группа биологически активных полипептидов нейрогенного происхождения

Провоспалительный триггер — неспецифический альтертирующий фактор, способствующий возникновению и/или поддерживающий течение БА (сигаретный дым, мелкодисперсные аэрозольные взвеси, пары кислот, щелочей и т.д.).

Реконбинантная молекула (цитокин, антиген, фактор роста и пр.) — биомолекула, полученная искусственно в результате экспрессии соответствующего кодирующего гена, перенесенного в прокариотическую или эукариотическую клетку, культивируемую *in vitro*.

Селектины Е, Р, Л — семейство одноцепочечных гликопротеинов клеточной мембраны. L-селектин экспрессирован на лейкоцитах, Р-, Е-селектины — на эндотелиальных клетках посткапиллярных венул. Селектины опосредуют начальные этапы адгезии лейкоцитов (rolling — стадия "качения"), взаимодействуя с углеводными лигандами комплементарных клеток.

Th2-лимфоциты — популяция CD4⁺-клеток, синтезирующая IL-4, который переключает В-клетки на продукцию IgE. Активность Th2-лимфоцитов подавляет IL-10 и g-интерферон, синтезируемые Th1-лимфоцитами.

VLA-4 — гетеродимерный гликопротеин, предательствитель молекул адгезии семейства интегринов; экспрессирован на эозинофилах, базофилах, моноцитах, лимфоцитах. Связывается с VCAM-1 молекулой на активированных эндотелиальных клетках и обеспечивает устойчивую адгезию перед этапом миграции через стенку сосуда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Axyx Pharmaceuticals Announces Final Results of Lead Asthma Drug, APC-366, at American Lung Association/American Thoracic Society Meeting // www.axyxpharm.com/asthma.html.
2. Biotechnology Therapeutic medicines and vaccines under development // *Genet Eng News*. — 1996. — Vol. 16. — P. 29 — 34.
3. Epigenesis Pharmaceuticals, Inc awarded \$100,000 SBIR grant to research novel asthma therapy // www.tkcom.com/releases/epi102197.htm.
4. Glaser V. // *Genet Eng News*. — 1998. — Vol. 18. — P. 1.
5. Idec primatized anti-CD4 antibody demonstrates clinical activity in severe asthma // *Biotech News USA*. — 1997. — Vol. 5. — P. 4.
6. Kraneveld A.D., Van Ank I., Van Der Linde H.J. et al. // *J Allergy Clin Immunol*. — 1997. — Vol. 100. — P. 242 — 250.
7. Meng, Y. G., Sing N., Wong W. L. // *Mol Immunol*. — 1996. — Vol. 33. — P. 635 — 642.
8. Texas Biotechnology announces initiation of phase I clinical trial for TBC 1269 to treat asthma // www.tbc.com/press/PRO/2/97.HTM.
9. Yoshie O., Imai T., Nomiya H. // *J. Leukoc. Biol*. — 1997. — Vol. 62. — P. 634 — 644.
10. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. — М., 1995.
11. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. // *Иммунология*. — 1996. — № 6. — С. 4 — 9.
12. Epigenesis Pharmaceuticals, Inc awarded \$100,000 SBIR grant to research novel asthma therapy // www.tkcom.com/releases/epi102197.htm.

Р.Х. Бурнашева, Н.М. Рахматуллина, Д.Г. Ахметзянова, Г.Н. Закирова, Н.А. Сибгатуллина, Е.В. Салиева (Казань). К вопросу о лечении крапивницы.

Крапивница является одним из самых распространенных заболеваний. Этой нозологической форме подвержены все возрастные группы. Различия этиологических факторов и реактивности организма определяют многообразие клинических форм крапивницы, лечение которых требует дифференцированного подхода. Данное заболевание представляет собой своеобразную, чаще аллергическую реакцию в ответ на различные раздражители и является или единственным проявлением патологического процесса или одним из симптомов какого-либо заболевания.

Острая форма крапивницы возникает часто от воздействия внешних раздражителей (укусы перепончатокрылых), физических агентов, в частности холода, солнечного света, реже от тепла, а также возможна при непереносимости ряда пищевых продуктов (мясные и рыбные консервы, земляника и т.д.).

Причинами хронической формы крапивницы являются очаги хронической инфекции, токсические продукты, нарушение обмена веществ, заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, желчного пузыря. Иногда крапивница наблюдается у больных с почечной недостаточностью, сахарным диабетом, при болезнях крови, некоторых инфекционных заболеваниях (грипп), расстройствах женской половой сферы, беременности. В настоящее время введено понятие "идиопатической" крапивницы, которое используется в тех случаях, когда причинного фактора выявить не удается.

Данные анализа обращаемости в городской аллергологический центр в 1997 г. показали высокий уровень крапивницы, всего было обследовано 497 пациентов. Комплексное общеклиническое и аллергологическое обследование включало общий и биохимический анализы крови, функциональные пробы печени, исследование желудочно-кишечного тракта (дуоденальное зондирование, определение секреторной функции желудка, состава микрофлоры кишечника и наличие протозойных инфекций). Специфическое обследование предусматривало сбор аллергологического анамнеза, постановку кожных проб с небактериальными и бактериальными аллергенами.

По механизму развития нами были выделены следующие наиболее часто встречающиеся формы крапивницы: истинная, или экзогенная (лекарственная, пылевая, пищевая, бытовая), — в 24,4% случаях, эндогенная форма, связанная с заболеваниями внутренних органов, — в 67,7% и другие ее виды — в 7,9%.

При эндогенной крапивнице выявляется множество хронических очагов инфекции, вялотекущих и резистентных к традиционной терапии. Особенно часто встречаются заболевания желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы: холецистит — в 32,2% случаев, дисбактериоз — в 42,5%, глистные инвазии (лямблиоз, описторхоз) — в 36,4%, хронический гепатит — в 5,2%.

Крапивница значительно ухудшает жизнь больных, проявляясь клинически зудом кожи, высыпаниями уртикарного характера, недомоганием, часто слабостью, падением АД, головной болью, существенно снижается трудоспособность, у детей падает успеваемость. Тактика ведения больных крапивницей экзо- и эндогенного происхождения и их лечения зависит от этиологического фактора и фазы болезни. Основными патогенетическими методами терапии экзогенной крапивницы являются элиминация, специфическая и неспецифическая гипосенсибилизация как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Наиболее часто аллергическая крапивница возникает в результате использования некоторых лекарственных препаратов, от введения которых необходимо отказаться.

При эндогенной крапивнице больные после полного клинического, аллергологического и иммунологического обследования нуждаются в устранении факторов, способствующих развитию данного заболевания, направленных на нормализацию функции желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной и нейроэндокринной систем, обменных процессов. Наиболее частыми причинами эндогенной крапивницы выступают заболевания желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, поэтому рекомендуется назначение диетотерапии с ограничением жиров, пряностей, продуктов, богатых гистамином, тирамином, гистаминолибераторов. Назначали заместительную ферментотерапию фесталом, дигесталом, панкреатином, мексазой, панзинормом, энзисталом. При нарушении функции печени применяли гепатотропные средства, которые защищают паренхиму печени от токсических воздействий. К таким препаратам относятся легалон или силибор, карсил, катерген, эссенциале, ЛИВ-52. Одновременно давали желчегонные препараты — холенергические, усиливающие образование желчи (холезим, холосас, аллохол), и холекинетики (фламин, экстракт бессмертника).

Этиотропная терапия хронической крапивницы, обусловленной паразитарными заболеваниями, заключалась в назначении антипаразитарных препаратов: при лямблиозе — тинидазола, трихопола, аминохинола, при описторхозе — хлоксил, при аскаридозе — декaris.

Лечение крапивницы, сопровождаемой дисбактериозом кишечника, проводили с учетом клиники последнего, степени нарушения нормальной микрофлоры кишечника, вида выделенного микроба. Предписывали диету, которая должна способствовать нормализации микрофлоры кишечника, обладать бактерицидным действием. С этой целью больным рекомендовали употреблять молочнокислые продукты (кефир, катык), овощи (морковь, шавель), ягоды (черную смородину, бруснику, черноплодную рябину).

Большое значение имеет фитотерапия, а именно настой таких трав, как лекарственная ромашка, полынь, шалфей, огородный укроп, которые угнетают гнилостную микрофлору. При дисбактериозах, обусловленных уменьшением или отсутствием представителей нормальной микрофлоры, проводили заместительную терапию

(энтерол, бактисубтил, колибактерин, бификол, бифидумбактерин, хилак, линекс, флоривин, премадофилюс, лактобактерин). Широкое применение получили бактериофаги — колипротейный, стрептококковый, стафилококковый.

В механизме крапивницы существенное значение имеет избыточное специфическое и неспецифическое высвобождение гистамина, поэтому с целью симптоматической терапии больным назначали антигистаминные препараты. В настоящее время широкое распространение получили антигистаминные средства второго поколения (кестин, цетрин, гисманал и т.д.). Общими их преимуществами являются высокая специфичность, быстрое начало действия, достаточная его продолжительность, отсутствие связи с приемом пищи и отсутствие привыкания.

Таким образом, лечение как эндогенных, так и экзогенных форм крапивницы должно быть комплексным с учетом этиологического фактора и тяжести клинических проявлений.

УДК 616.5—002.525.2—02:616.221.2/3—089.86

Х.А. Алиматов, З.Н. Якупова, В.М. Кислова
(Казань). Поражение гортани при системной красной волчанке.

Поражение хрящей и суставов гортани при диффузных болезнях соединительной ткани встречается крайне редко.

М., 49 лет, поступила в ЛОР-клинику 02.11.1992 г. с жалобами на затрудненное дыхание. В связи с этим в августе 1992 г. ей была произведена трахеостомия.

Больной себя считает с декабря 1991 г., когда появились боль и дискомфорт в горле при глотании. Неоднократно лечилась в поликлинике по месту жительства по поводу фарингита и невроза. Через 6 месяцев возникли боли в мелких суставах, особенно в суставах кистей. После амбулаторного обследования был поставлен диагноз: ревматоидный полиартрит. В результате назначения преднизолона по убывающей схеме в течение 2 месяцев (90 мг) состояние больной улучшилось.

В мае 1992 г. больная во время еды поперхнулась, что вызвало затрудненное дыхание и охриплость голоса. Дыхание было компенсированное, к оториноларингологу не обращалась. В июле 1992 г. на фоне приема 10 мг преднизолона у больной быстро прогрессировал комплекс симптомов: недомогание с периодами лихорадки, боли в конечностях, пояснице, слабость, похуждение, выпадение волос, сухость слизистых, увеличение белка в моче до 0,68% и СОЭ до 35—50 мм/ч. Заподозрена системная красная волчанка. Эритемы на коже не было. Диагноз соответствовал результатам лабораторных анализов.

В начале августа 1992 г. боли в горле усилились, появилась стеноз гортани — возникла необходимость выполнения трахеостомии. На фоне лечения преднизолоном (50 мг) состояние больной улучшилось, через 7 дней была произведена декануляция.

В начале ноября с явлениями стеноза гортани больная поступила в клинику ЛОР, где после повторной трахеостомии ей провели опорную микроларингоскопию. В гортани на фоне отека, инфильтрации и гиперемии слизистой у основания левого черпала была обнаружена язва с отечными краями (диаметр — 1,5 см). Оголенный

черпаловидный хрящ на дне язвы имел признаки расплавления. Удалены 2 хрящевые секвестра, назначен пенициллин по 500 тыс. ед. внутримышечно 4 раза в сутки. Явления деструкции хряща в гортани нарастали; процесс был локализован в области перстне-черпаловидного сустава слева. Присоединились явления дисфагии (поперхивание при еде), по поводу которых с целью исключения гортанно-пищеводного свища была произведена эзофагоскопия — свищ не обнаружен.

С 02.11.1992 г. по 02.02.1993 г. больной потребовалась неоднократно опорная микроларингоскопия, трижды удалялись хрящевые секвестры, ткани инфильтрировались эмульсией гидрокортизона. 25.11.1992 г. ввиду выраженности инфильтрации в области сетчатки перстневидного хряща (опасаясь флегмоны шеи) осуществлена боковая фаринготомия слева и вскрыто клетчаточное пространство позади гортани: гноя не обнаружено. Заживление раны протекало вяло, по поводу этого больной трижды переливали одногруппную плазму, назначали цефамизин по 0,5 4 раза, облучали рану гелий-неоновым лазером. Больную курировал также терапевт, который параллельно проводил пульстерапию: преднизолон (1000 мг) через день, циклофосфан (600 мг) внутривенно через день (№ 3), гепарин (5000 ЕД) 4 раза, пропидин, нистатин. В результате лечения активность основного заболевания была купирована. Через один месяц рана на шее закрывалась. Деструктивный процесс в гортани был приостановлен, однако рассасывания инфильтратов не произошло, гортань была стенозирована.

В 1993 г. вокруг трахеостомы неоднократно удалялись грануляции. 07.06.1993 г. больной была произведена ларингофиссура: просвет подголосового пространства конусообразно сужен, инфильтрат плотный (рубцевание), по возможности иссечен, сформирована ларингостома.

15.12.1993 г. сделана попытка пластики ларингостомы местными тканями, которая оказалась несостоятельной (швы разошлись).

15.06.1994 г. вновь была выполнена пластика ларингостомы с дополнительным иссечением рубцов и предварительным удалением фрагмента верхней части щитовидного хряща, подшиванием передней стенки трахеи к коже, однако полностью закрыть ларингостому не удалось, просвет подскладочного пространства был недостаточно широк.

01.11.1994 г. осуществлена пластика ларингостомы с трансплантацией в толщу передней стенки хряща носовой перегородки (аутохрящ). Рана частично зажила вторичным натяжением, дыхание восстановилось в полном объеме, однако голос остался грубым. В удовлетворительном состоянии больную выписали домой.

Диагноз: системная красная волчанка, активность I—IV ст. Затяжное течение. Нефрит. Миокардит. Деструктивный перстне-черпаловидный артрит.

Данное наблюдение заслуживает внимания ввиду нетипичного начала и редкой первичной локализации. Однако при диффузных болезнях соединительной ткани даже в активной стадии возможны хирургические вмешательства по жизненным показаниям, проводимые на фоне базисной терапии, а также осторожное применение антибиотиков (лучше широкого спектра) и белковых препаратов.

ОПЫТ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ
БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Р.Р. Гатунов

Городская многопрофильная больница № 3 (главрач — Г.Г. Исмаилов), г. Нижнекамск

Аллергологическая служба в г. Нижнекамске существует с 1982 г. Город находится в зоне воздействия большого нефтехимического производства, что ведет к росту аллергологической и бронхолегочной патологии, в том числе бронхиальной астмы экзо- и эндогенного происхождения.

Согласно инструкции, практические врачи-аллергологи обязаны ставить на диспансерный учет лиц, страдающих atopической бронхиальной астмой, инфекционно-зависимой астмой I—II степени, астмой физического усилия и астмой, связанной с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты. Больные с астмой неатопического генеза могут находиться под диспансерным наблюдением терапевтов по месту жительства, особенно при наличии легочно-сердечных осложнений и гормонально зависимом течении.

Для госпитализации больных с острой и хронической аллергологической патологией в составе терапевтического отделения нашей больницы в 1990 г. было выделено 15 профильных аллергологических коек.

С 1990 по 1997 г., согласно современной классификации бронхиальной астмы по тяжести течения и Международного консенсуса по диагностике и лечению, на диспансерном учете в аллергологическом отделении поликлиники № 2 УП НГМБ № 3 находились 1205 больных бронхиальной астмой, из них определенная часть получила

стационарное лечение в течение года (см. табл.).

Мировая статистика свидетельствует о том, что в структуре астмы до 20% приходится на тяжелую ее степень, 20% — на среднюю и 60% — на легкую. Больные бронхиальной астмой легкой степени обычно не нуждаются в стационарном лечении, им необходимы лишь обследование и динамическое наблюдение.

Эндогенная астма, которая включает в себя ранее выделявшуюся инфекционно-аллергическую астму и “аспириновую” астму, чаще протекает в средней и тяжелой формах.

Из приведенной таблицы видно, что госпитализации чаще подвергаются лица с эндогенной астмой в стадии обострения, II—IV степени тяжести, преимущественно с гормонально зависимым течением, которые получали неадекватную амбулаторную терапию β_2 -агонистами, ингаляционными гормонами и негормональными противовоспалительными препаратами. У них чаще наблюдалась передозировка симпатомиметиков в виде развития астматического статуса или длительно не купирующегося обострения после перенесенной острой вирусной инфекции, стрессов и воздействия химическими соединениями.

Больные эндогенной астмой III—IV степени большей частью выявляются терапевтами по месту жительства, однако последние не имеют в достаточной мере возможнос-

Динамика числа больных бронхиальной астмой

Больные	Годы							
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
Поставлены на учет								
всего	44	58	98	108	137	203	253	304
с экзогенной астмой	27	33	66	64	79	128	162	202
с эндогенной астмой	17	25	32	44	58	75	91	102
Госпитализированы по поводу								
экзогенной астмы	2	14	11	18	15	15	37	39
эндогенной астмы	22	55	46	64	65	61	81	89
АБА I степени	2	14	11	18	15	15	34	36
АБА II степени							3	3
эндогенной БА								
I степени			3	14	16	5	9	6
II степени	15	21	18	28	10	17	16	14
III степени			4	5	23	29	33	46
IV степени	7	34	21	17	16	10	23	23

тей, чтобы научить больных контролировать у себя течение бронхиальной астмы. Кроме того, из-за отсутствия необходимого ассортимента лекарственных препаратов сложно регулировать этапностью лечения, согласно рекомендациям Международного консенсуса. Экзогенная же астма лучше поддается контролю над симптомами, но больные обращаются за медицинской помощью в аллергологический кабинет в основном при обострении заболевания или в целях диагностики. Если контакт с аллергенами устраняется, то течение болезни становится благоприятным. При астме с пыльцевой или бытовой сенсibilизацией часто проводится амбулаторно

специфическая иммунотерапия, что также способствует уменьшению частоты госпитализаций.

Таким образом, наши данные подтверждают, что тяжелое течение чаще развивается при эндогенной астме. По нашим наблюдениям, в 30% случаев она выявляется при обращении больных к аллергологам. Однако последних направляют в стационар аллерго-пульмонологического профиля, где они занимают 2/3 коечного фонда, отвлекая на себя силы и средства из-за неадекватной амбулаторной противоастматической терапии.

УДК 362.121 : 616 — 053.2

АВТОМАТИЗАЦИЯ УЧЕТА И ОТЧЕТНОСТИ В ДЕТСКОЙ ПОЛИКЛИНИКЕ

А.П.Пигалов, А.З.Аюпова, Р.Х.Гафарова, Ц.М.Шерман

*Кафедра поликлинической педиатрии (зав. — проф. А.П.Пигалов)
Казанского государственного медицинского университета, 9-я детская поликлиника
(главврач — А.З.Аюпова), г. Казань*

Учет и отчетность — важные разделы работы любого учреждения. Независимо от вида деятельности к ним предъявляются единые требования: своевременность, достоверность и полнота исходных данных, оперативное получение статистических результатов, возможность их сопоставления, регистрация денежных затрат и оценка эффективности работы.

Известно, какой объем учетно-отчетной документации ведут врачи детских поликлиник, и все это входит в те 12 минут, которые отводятся врачу для опроса и осмотра пациента, причем чаще через “переводчиков” — родителей и родственников. В течение этого же времени врач должен назначить лечение, разъяснить его суть и внести соответствующие записи в историю развития ребенка. Во многих поликлиниках нет ординаторских, где врач может поработать с документацией. Нет возможности задержаться в кабинете после своего приема, так как наступает время приема следующего врача. Многое предлагалось для составления отчета участкового врача-педиатра поликлиники: талонная система приема в поликлинике, централизованное заполнение статистических талонов, компьютеризация учетного дела, но, как правило, это не освобождало врача от оперативной отчетности. Наконец появился приказ Минздрава РФ № 46 от 14.02.1997 г. о введении талона амбулаторного пациента и автоматизированной его обработки. Мы уже продолжительное время работаем в соответствии с этим приказом в условиях детской поликлиники и хотим поделиться опытом работы.

Поликлиника обслуживает 20 тысяч детского населения одного из районов г.Казани. Десять лет назад на ее базе была органи-

зована кафедра поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета. Сотрудники кафедры и поликлиники совместно с программистами продумали и реформировали систему учета и отчетности. Было решено, что история развития ребенка должна являться не только врачебным, но и справочно-инструктивным документом для родителей о выполнении назначений врача при воспитании, уходе, лечении, реабилитации ребенка. Врачу-педиатру нет необходимости что-то утаивать от родителей — они союзники в охране здоровья и воспитании ребенка. Поэтому все данные из истории развития ребенка занесены в сетевой программный комплекс (ПК) “Детская поликлиника”, а истории развития детей старше 3 лет выданы родителям, для того чтобы они с этими документами могли привести своих детей в поликлинику и в другие учреждения.

ПК предназначен для автоматизации учета и получения оперативной и статистической отчетности, используемой в поликлинике и предоставляемой в вышестоящие органы здравоохранения и больницу кассу. Он обеспечивает автоматизацию следующих функций: регистрацию и учет детей, оперативную регистрацию и учет обслуживания пациентов, ежедневный учет посещений конкретными пациентами участковых педиатров и врачей узких специальностей, учет оказанных услуг по табельным номерам врачей, учет заболеваемости, диспансерный учет, учет инвалидов, картотеку прививок, создание и ведение архива заболеваемости пациентов.

В основу ПК положен принцип ежедневного сбора и ввода всей необходимой информации в единую базу данных поли-

клиники с подключением сетевых возможностей при обработке больших объемов информации. Каждому пациенту система присваивает регистрационный номер, который не меняется в течение всего времени обслуживания в поликлинике и позволяет осуществлять оперативный ввод данных о пациенте, быстрый поиск информации о нем. Благодаря этому сократилось время на заполнение первичного документа при посещении больным врача.

Информация о каждом пациенте, кроме регистрационного номера, включает следующие данные: фамилию, имя, отчество, дату рождения, пол, дату регистрации в поликлинике, адрес, семейное положение, организованность, группу здоровья, группу крови, резус-фактор, признак инвалидности, признак диспансеризации, дату и причину снятия с учета. На основании этих данных получаем следующую информацию о педиатрических участках и в целом о поликлинике: отчет о переписи населения на требуемую дату, контингент детей, список детей по участкам, адресам, возрасту, списки неблагополучных, многодетных и неполных семей, неорганизованных детей по возрасту, число инвалидов, хронических больных, число детей по группам здоровья, число мальчиков и девочек, детей по домам и улицам.

Для оперативной регистрации и учета обслуживания пациентов были подготовлены следующие справочники: списки медперсонала и специальности, виды обслуживания, перечень болезней (по МКБ).

На каждого пациента, обратившегося в поликлинику, ежедневно заносятся следующие данные: дата обращения к врачу, специальность, фамилия врача, вид обслуживания, код заболевания (для первичных больных), дата выздоровления, данные о диспансеризации, госпитализации. Эти сведения постепенно накапливаются в истории развития (болезни) ребенка, с которой в любой момент можно ознакомиться. Доступна также такая информация в рамках деятельности каждого врача, участка и поликлиники как свод амбулаторного обслуживания за любой период в разрезе участков, специалистов, всей поликлиники, отчет о заболеваемости в разрезе участков, специалистов поликлиники за любой период, свод заболеваемости детей, обслуживаемых поликлиникой и посещающих детские учреждения, прикрепленных к поликлинике, отчеты о диспансерных заболеваниях, зарегистрированных специалистами в поликлинике, ежедневный отчет об ОРЗ и гриппе (можно получать за любой период), отчет о пневмонии, отчеты о распределении семей, имеющих детей инвалидов, список диспансерных больных в разрезе участков, поликлиники, по нозологическим формам, плановые посещения диспансерных больных в разрезе

участков на любой период, список и количество услуг, выполненных специалистами и службами поликлиники за любой период.

Учет посещений к каждому врачу позволяет в любой момент времени получить список леченных пациентов и стоимость оказанных им услуг.

Картотека прививок дает возможность вести их учет, имеется справочник прививок. Вся информация о прививках берется из карты учета № 63. Выходные формы: ф. № 3/2000 за месяц, за год, иммунная прослойка, полученная в результате прививок против полиомиелита, дифтерии, коклюша, туберкулеза, отчет о выполнении плана профилактических прививок за месяц по возрастным группам. При разработке ПК большое внимание уделялось тому, чтобы пользователю было удобно осуществлять оперативный ввод, корректировку данных, искать информацию о пациенте, его посещениях и получать выходные документы на одном или нескольких компьютерах, объединенных в локальную сеть.

ПК позволяет оперативно создавать новые выходные документы на основе имеющейся информации по требованию. ПК "Детская поликлиника" разрабатывается в среде СУБД "Clariion", выбор которой определен использованием данной СУБД в таких мощных системах, как Пенсионный фонд России. Для функционирования ПК необходим современный персональный компьютер с объемом оперативной памяти не менее 640 Кб, объемом памяти на жестком диске не менее 40 Мб с учетом дальнейшего наращивания базы данных. Результаты эксплуатации ПК "Детская поликлиника" убедили нас в правильности технических, программных и организационных принципов его построения. Сетевая организация ПК даже на двух машинах, объединенных в локальную сеть, при двухсменной работе операторов позволяет обеспечить ежедневную регистрацию сведений об обслуживании пациентов на 25 участках, посещениях специалистов, учет данных поликлинических служб. Регистрация сведений ведется о каждом пациенте. Одновременно осуществляется учет вновь обратившихся пациентов.

Возможность получения выходных документов по любым функциональным разделам комплекса за любой период, их достоверность и оперативность уменьшают затраты времени лечащего персонала на неосновную деятельность. Достаточно отметить, что отпала необходимость в составлении отчета каждым врачом. Составление годового отчета занимает полтора-два часа.

Было бы целесообразно при соответствующей оценке проведенной работы оказать поддержку в оснащении поликлиник техническими средствами и программами.

XIV МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС “СОВРЕМЕННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ТРОПИЧЕСКОЙ МАЛЯРИИ”

(Нагасаки, 17—22 ноября 1996 г.)

Малярия является серьезной проблемой для развивающихся стран. В настоящее время смертность от нее варьирует от 1,5 до 2,7 млн. человек в год, а заболеваемость — от 300 до 500 млн. человек ежегодно. Социальные и экономические потери только в Африке оцениваются в 1,8 млрд. долларов США в год (Кондрашин, Трайг, 1996).

Основная проблема лечения тропической малярии заключается в росте устойчивости *Pl. falciparum* к традиционно используемым химиопрепаратам и их комбинациям, а также в появлении устойчивости к новому поколению антималярийных лекарств. Показано сохранение чувствительности к сочетанию хлорокина с тетрациклином в Кении и к хинину в Камбодже. (Амброз-Томас, 1996).

Многочисленные работы посвящены механизмам химиорезистентности *Pl. falciparum*. Хлорокиноустойчивые штаммы отличаются малым накоплением хлорокина в пищеварительных вакуолях плазмодия. Некоторые препараты, например верапамил, способны усиливать антипаразитарное действие хлорокина в случаях хлорокиноустойчивой тропической малярии (Патрик, 1996). Несмотря на проблему химиорезистентности, некоторые авторы считают, что хлорокин может наряду с хинином использоваться как препарат первой линии. В случае неудачи рекомендуется применять сульфадоксин-пириметамин (Магнуссен, 1996). Однако в ряде сообщений подчеркивалось, что необходимо срочно разработать альтернативные препараты. На роль такого препарата, способного заменить хлорокин и хинин, претендуют qinghaosu и его производные (артемизинин). Антималярийные компоненты в экстрактах qinghaosu были открыты китайскими учеными в 1972 г. Многочисленные исследования доказали антипаразитарную активность к *Pl. falciparum* четырех производных: артемизина, артемизонина, артезуната и дигидроартемизина. Эффективность всех четырех препаратов примерно одинакова (Волкман, 1996).

Артезунат в свечах эффективен при лечении тяжелой тропической малярии с последующим приемом мефлокина (Канни и др., 1996). Ректальный способ применения обеспечивает такое же быстрое действие, как и парентеральный. Использование артемизина ректально в сочетании с мефлокином позволяет спасать жизнь больных, особенно в сельской местности с ограниченными возможностями лечения (Батт, 1996). Сравнительное изучение эффективности хинина и артемизонина при тяжелых, в том числе церебральных формах тропической малярии, показало предпочтительность последнего, так как он превосходит хинин по скорости устранения паразитемии и нормализации клинического состояния больного.

При лечении тропической малярии рекомендуются следующие дозировки производных

qinghaosu: 1) coartemether — 4 таблетки 4 раза в день в течение 2 суток; 2) dihydroartemisinin — 120 мг per os в 1-й день, затем по 60 мг в сутки в течение 7 дней (общая доза — 480 мг); 3) artesunate — 800 мг на 7-дневный курс лечения; 4) artemeter — 160 мг внутримышечно в 1-й день, затем 4 суток по 80 мг в день; 5) artecisinine — 1200 мг один раз в день в течение 5 дней (курс — 6000 мг); 6) B-arteehte (artecef) — в 1-й день 3,2 мг/кг внутримышечно, затем по 1,6 мг/кг в течение 4 дней.

Значительный интерес вызывает применение мефлокина. Он достаточно эффективен для профилактики и лечения малярии и хорошо переносится больными, в том числе беременными. Эффект мефлокина значительно возрастает при сочетании с артемизонин (Канни, 1996).

Продолжается поиск новых антималярийных средств. В частности, предлагается комбинация атовакина и прогуанила — маларон. Получен надежный лечебный эффект этого сочетания при однократном ежедневном приеме в течение 3 суток. (Хутчинсон, 1996).

Обнаружено противомаларийное действие на мультиустойчивые штаммы малярии ряда антигистаминных препаратов — cypheptadine, mebhydroline, terfenadine и CDRI 73/602. Показана антипаразитарная активность тебукина (4-аминохинолина), который оказался значительно активнее, чем амодиакин и хлорокин, in vitro и in vivo. Приводятся данные о блокировании половых и бесполовых стадий развития возбудителя тропической малярии пиронеридином и 9-анилиноакридином.

Всеобщее распространение хлорокинорезистентных типов возбудителя тропической малярии серьезно осложнило химиопрофилактику. Трудно подобрать препарат, который мог бы представлять альтернативу хлорокину. Мефлокин вызывает определенную устойчивость из-за нейротоксичности. Доксиклин плохо переносится при длительном приеме. Хорошие результаты дают азитромицин и примакхин (Канни, 1996). Примакхин используется уже в течение 45 лет, главным образом для лечения малярии viva и ovale. Он зарекомендовал себя как эффективное средство для профилактики тропической малярии (90%). Среди других эффективных химиопрофилактических средств отмечают фанзидар, доксициклин, мефлокин, однако ни один из указанных препаратов не дает 100% защиты. Вероятно, поэтому надежды связываются с широким внедрением противомаларийных половых, пропитанных репеллентами и инсектицидами (Брадт, 1996). Отмечалось положительное влияние этих простых средств на эпидемиологические показатели, в частности значительное снижение детской заболеваемости и смертности (Бинка и др., 1996).

А.Ф. Попов, В.С. Морозов
(г. Конакри, Гвинейская Республика)

ПРОФЕССОР ИВАН ФЕДОРОВИЧ ХАРИТОНОВ



В этом году исполнилось 100 лет со дня рождения выдающегося казанского хирурга Ивана Федоровича Харитонова (20.09.1898—22.09.1985). Большая часть его жизни была связана с хирургической клиникой имени А.В. Вишневого, в которой он прошел путь от ассистента до заведующего кафедрой. Можно с уверенностью утверждать, что он вошел в плеяду блистательных преподавателей Казанского государственного медицинского университета, во многом сформировавшую мировоззрение старшего поколения ныне практикующих врачей Татарстана.

В биографии Ивана Федоровича отразились бурные, драматические события 20-го века. Он родился в г. Мензелинске Уфимского уезда Казанской губернии в семье крестьянина, занимавшегося мелкой торговлей. Позднее он находил много общего между своим детством и детством своего любимого писателя А.П. Чехова. Мальчика рано начали приучать к семейному “делу”, не добившись, однако, от него ничего, кроме отвращения к этой работе. Закончив Мензелинское реальное училище, Иван Харитонов против воли отца решил стать лесничим. Однако препятствием к поступлению в университет было то, что он не получил гимназического образования и не изучал латынь (не входившую в программу реальных училищ). К счастью, Февральская революция 1917 года устранила сословные преграды, и Иван Федорович в сентябре того же года поступил на первый курс Казанского университета. Однако уже в первом семестре он понял, что

профессия лесничего — не его удел и перевелся на медицинский факультет. Годы его учебы совпали с Октябрьской революцией, гражданской войной, эпидемиями тифа, холеры, голодом. После первого курса во время летней практики в аптеке он оказался единственным “провизором” Мензелинска, несколько раз переходившего из рук в руки белых и красных. Позднее он добывал средства к существованию, работая и баннным дезинфектором (возможно, поэтому он и уцелел во время эпидемии тифа), и оспопрививателем, и инспектором народных столовых. В год окончания университета (1922) он добровольно работал врачом холерного барака в поселке Пьяный (ныне Красный) Бор, принимая больных с камских пароходов.

Трудности не помешали Ивану Федоровичу получить прекрасное образование. К моменту окончания университета он имел подготовку не только по общей хирургии, но и по глазным болезням (еще будучи студентом он выполнял операции по поводу катаракты). По рекомендации профессора Геркена, под руководством которого им была выполнена исследовательская работа, посвященная диагностике и лечению острого аппендицита, доктор Харитонов был оставлен ординатором клиники хирургической пропедевтики, руководимой проф. В.Л. Боголюбовым. Однако вскоре молодой хирург пришел к заключению, что его знания анатомии недостаточны для уверенного выполнения операций. Поэтому с целью совершенствования хирургической техники он перешел на должность помощника прозектора кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии университета. Там же он начал работу над кандидатской диссертацией. Однако в 1924 г. умер его отец, оставив семью без средств к существованию и Иван Федорович возвратился в родной город.

Как вспоминал он впоследствии, больные, знаящие его с детства, не доверяли ему. Успех пришел после того, как к одному из его пациентов вернулся слух (после удаления серной пробки), а другой прозрел (после операции по поводу катаракты). С 1925 по 1933 г. Иван Федорович возглавлял хирургическое отделение Мензелинской народной больницы, одновременно являясь ее заведующим. Благодаря его усилиям, больница стала одним из первых сельских лечебных учреждений Татарстана, в котором стали проводиться рентгенологические и микробиологические исследования, причем он сам был и первым рентгенологом, и бактериологом. За этот же период он опубликовал шесть журнальных статей, одна из которых, посвященная сельскохозяй-

ственному травматизму, привлекла внимание профессора А.В. Вишневого.

В 1933 г. Иван Федорович стал ассистентом факультетской хирургической клиники Казанского медицинского института. В 1937 г. ему была присвоена ученая степень кандидата медицинских наук за работу "О кровоснабжении симпатической нервной системы человека", а в 1939 г. — звание доцента с избранием на должность заведующего кафедрой хирургии детского возраста.

В годы Великой Отечественной войны И.Ф. Харитонов был ведущим хирургом и урологом госпиталей Казани и поселка Юдино. После окончания войны он вновь возвратился к работе в области детской хирургии, приложив все усилия для образования первого в Казани детского хирургического отделения при клинике Вишневого. Прозвище "добрый слон", данное ему маленькими пациентами, красноречиво свидетельствует об обоюдной любви между ним и детьми. Курсом детской хирургии КГМИ Иван Федорович заведовал до 1961 г., параллельно с 1949 по 1951 г. исполняя обязанности заведующего кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии. Наряду с практической деятельностью он проводил экспериментальные работы по изучению нервно-рефлекторной регуляции моторной функции мочеточников и в 1959 г. успешно защитил по этой теме докторскую диссертацию.

С 1961 по 1971 г. Иван Федорович заведовал кафедрой факультетской хирургии КГМИ. Его исследования, положенные в основу докторской диссертации, послужили материалом для монографии "Атония мочеточников", получившей высокую оценку со стороны ведущих урологов страны. В области урологии, помимо изучения нервно-рефлекторных связей желудочно-кишеч-

ного тракта и мочевыводящих путей, он занимался лечением ран мочевого пузыря, а позднее и пластикой мочевого пузыря при врожденных уродствах и опухолевом процессе, виртуозно удаляя камни почечной лоханки. Им был накоплен и отражен в научных трудах огромный опыт по лечению ран и стриктур уретры как у взрослых, так и у детей.

Плодотворно работал Иван Федорович и в области хирургической гепатологии, оперировал он также на органах эндокринной системы. Особо следует остановиться на его работе в области хирургии пищевода и желудка. Впервые в Казани им была предпринята и успешно проведена пластика пищевода по Ру—Герцену—Юдину. Впоследствии эта операция, как и другие виды пластических и реконструктивных вмешательств, стала для него привычным делом. В основном все эти операции выполнялись Иваном Федоровичем под местной анестезией по А.В. Вишневскому, методами которой он владел превосходно. Им был предложен вариант местной анестезии при операциях на половом члене и височной части уретры.

И.Ф. Харитонов — автор 61 научной работы. Под его руководством были защищены 19 кандидатских диссертаций. Он же был консультантом двух докторских диссертаций. В течение многих лет он являлся членом редакционной коллегии "Казанского медицинского журнала" и журнала "Экспериментальная хирургия". С 1963 по 1974 г. Иван Федорович был председателем общества хирургов Татарии.

На нелегком, более чем полувековом трудовом пути, Иван Федорович снискал авторитет и любовь населения, а также заслуженное признание со стороны специалистов.

Проф. В.Н. Мелведев (Казань)

Ишимова Л.М. Академик Российской Академии медицинских наук Андрей Дмитриевич Адо.....

321

Теоретическая и клиническая медицина

Глушко Н.И., Лукашков В.М., Шахбазова Е.Н., Гумерова А.М., Шайхразиева В.И. Разработка, свойства и клиническое применение грибковых аллергенов.....

327

Храмов В.В., Бурнашева Р.Х., Фассахов Р.С. Роль плесневых грибов в патогенезе бронхиальной астмы.....

334

Визель А.А., Яушев М.Ф., Халфиев И.Н. Частота бронхообструктивного синдрома среди больных, обратившихся к фтизиопульмонологу.....

339

Фассахов Р.С., Салиева Е.В. Применение флутиказона пропionato в лечении больных с тяжелыми формами бронхиальной астмы.....

343

Цибулькина В.Н., Зайнетдинова Г.М., Шамсутдинова Г.А., Салихова А.Н. Особенности клинического течения бронхиальной астмы у детей.....

346

Цибулькин А.П., Хасанова М.И., Цибулькина В.Н. Лечение ксимедоном больных поллинозом.....

349

Зинкевич О.Д., Кравченко И.Э., Фазылов В.Х., Сафина Н.А., Платонова О.А., Уразаев Р.А. Влияние ксимедона на состояние гуморального антибактериального иммунитета у больных ангиной.....

354

Решетникова И.Д., Войцехович Г.С., Храмов В.В., Макарова Л.В., Фассахов Р.С. Анализ случаев острой лекарственной аллергии по данным специализированного отделения.....

359

Агафонова Е.В., Маланicheva Т.Г., Шамов Б.А. Становление гуморального иммунитета при atopическом дерматите у детей.....

363

Шамова А.Г., Шамов Б.А., Маланicheva Т.Г. Факторы хронизации экземы у детей старшего возраста.....

367

Маланicheva Т.Г., Шамова А.Г., Шамов Б.А. Рибоксин в комплексной терапии детей с аллергодерматозами.....

370

Субханкулова А.Ф., Зубairov Д.М., Субханкулова Ф.Б., Садыков Б.Г. Микроvesiculation при иммуноконфликтной беременности и гемолитической болезни новорожденных.....

373

Горин В.С., Семенов Н.Н., Ясинская Н.Н., Ренге Л.В., Жабин С.Г. Показатели иммунитета у больных с поздними локализованными формами послеродовой инфекции.....

377

Тихонов В.П., Илюхин О.В., Яковлев А.Т., Стаценко М.Е., Киракозов Д.А., Попова А.С. О роли образования антител в снижении терапевтического эффекта каптоприла у больных артериальной гипертензией.....

379

Трофимов В.А., Власов А.П., Миннебаев М.М. Качественные и количественные изменения липидов при экспериментальном перитоните.....

382

Ishimova L.M. Andrei Dmitrievich Ado, academician of the Russian Academy of Medical Sciences.....

Theoretical and Clinical Medicine

Glushko N.I., Lukashkov V.M., Shakhbazova E.N., Gumerova A.M., Shaikhrazieva V.I. Development, properties and clinical use of fungous allergens.....

Khramov V.V., Burnasheva R.Kh., Fassakhov R.S. Role of mold fungi in pathogenesis of bronchial asthma.....

Vizel A.A., Yaushev M.F., Khalfiev I.N. Incidence of bronchoobstructive syndrome in patients seeking phthisiopulmonologist.....

Fassakhov R.S., Salieva E.V. Use of flutikazone propionate in the treatment of patients with grave forms of bronchial asthma.....

Tsibulkin A.P., Zainerdinova G.M., Shamсутdinova G.A., Salikhova A.N. Peculiarities of the clinical course of bronchial asthma in children.....

Tsibulkin A.P., Khasanova M.I., Tsibulkin V.N. Treatment with ximedone of patients with pollinosis.....

Zinkevich O.D., Kravchenko I.E., Fazylov V.Kh., Safina N.A., Platonova O.A., Urazaev R.A. Effect of ximedone on the state of humoral antibacterial immunity in patients with angina.....

Reshetnikova I.D., Voitsekhovich G.S., Khramov V.V., Makarov L.V., Fassakhov R.S. Analysis of acute drug allergy cases on evidence of specialized department.....

Agafonova E.V., Malanicheva T.G., Shamov B.A. Formation of humoral immunity in atopie dermatitis in children.....

Shamova A.G., Shamov B.A., Malanicheva T.G. Factors of eczema chronization in elder children.....

Malanicheva T.G., Shamova A.G., Shamov B.A. Riboxin in complex therapy in children with allergeodermatoses.....

Subkhankulova A.F., Zubairov D.M., Subkhankulova F.B., Sadykov B.G. Microvesiculation in immunoconflict pregnancy and hemolytic disease of newborns.....

Gorin V.S., Semenov N.N., Yasinskaya N.N., Renge L.V., Zhabin S.G. Immunity indices in patients with late localized forms of postnatal infection.....

Tikhonov V.P., Ilyukhin O.V., Yakovlev A.T., Statsenko M.E., Kirakozov D.A., Popova A.S. On the role of antibodies formation in the decrease of therapeutic effect of captopril in patients with arterial hypertension.....

Trofimov V.A., Vlasov A.P., Minnebaev M.M. Qualitative and quantitative lipid changes in experimental peritonitis.....

Обзор

- Черепнев Г.В., Слабнов Ю.Д., Зимакова И.Е.
Перспективы иммуномодулирующей терапии
бронхиальной астмы..... 388

Краткие сообщения

- Бурнашева Р.Х., Рахматуллина Н.М., Ахмет-
зянова Д.Г., Закирова Г.Н., Сибгатуллина Н.А.,
Салиева Е.В. К вопросу о лечении крапивни-
цы..... 392
- Алиметов Х.А., Якупова З.Н., Кислова В.М.
Поражение гортани при системной красной
волчанке..... 393

Организация здравоохранения

- Гатупов Р.Р. Опыт диспансерного наблю-
дения больных бронхиальной астмой..... 394
- Пигалов А.П., Аюпова А.З., Гафарова Р.Х.,
Шерман Ц.М. Автоматизация учета и отчет-
ности в детской поликлинике..... 395

Съезды и конференции

- Попов А.Ф., Мороков В.С. XIV Междуна-
родный конгресс "Современная химиотера-
пия и профилактика тропической малярии".... 397

Юбилейные даты

- Медведев В.Н. Профессор Иван Федоро-
вич Харитонов..... 398

Survey

- Cherepnev G.V., Slabnov Yu.D., Zimakova I.E.
Advances of immunomodulating therapy of
bronchial asthma.....

Short Communications

- Burnasheva R.Kh., Rakhmatullina N.M.,
Akhmetzyanova D.G., Zakirova G.N., Sibgatulli-
na N.A., Salieva E.V. To the problem of the
treatment of urticaria.....
- Alimetov Kh.A., Yakupova Z.N., Kuslova V.M.
Larynx affection in systemic lupus erythe-
matosus.....

Organization of Health

- Gatupov R.R. Dispensary observation
experience of patients with bronchial asthma.....
- Pigalov A.P., Ayupova A.Z., Gafarova R.Kh.,
Sherman Ts.M. Automatization of account and
book-keeping in children polyclinic.....

Congresses and Conferences

- Popov A.F., Morokov V.S. The XIV-th Inter-
national Congress on Tropical Medicine and
Malaria.....

Anniversaries and Dates

- Medvedev V.N. Ivan Fedorovich Kharitonov,
professor.....



ПЕРДОЛАН (Бельгия)

УНИВЕРСАЛЬНОЕ БОЛЕУТОЛЯЮЩЕЕ СРЕДСТВО

Фармакологические свойства: в одной таблетке пердолана — 4 активных начала: аспирин + парацетамол + кодеин + кофеин. Они усиливают действие друг друга, оказывая анальгетический, жаропонижающий и противовоспалительный эффект. Один только кофеин увеличивает общий обезболивающий потенциал на 40%. Большой лечебный эффект достигается меньшим количеством активных компонентов. В свою очередь, их меньшее содержание означает меньшее побочное действие. Совместное использование всех этих ингредиентов снимает боль лучше и быстрее.

Показания к применению: высокая температура различного генеза — при инфекционных заболеваниях, после перегревания и вакцинации, болевой синдром различного генеза — головная боль, мигрень, зубная боль (за исключением случаев экстракции зуба), альгодисменорея, миалгия, артралгия, невралгия, неврит, люмбаго, послеоперационные боли.

Режим дозирования: взрослым назначают по 1 или 2 таблетки 1—3 раза в сутки после еды (запивать жидкостью не разжевывая).

Противопоказания: острая печеночная или почечная недостаточность, язвенная болезнь желудка, нарушения свертываемости крови, гиперчувствительность к любому компоненту пердолана, предродовой период.

Спрашивайте в аптеках ГУП ОРП "Татарстанфармация":

№ 5	— ул. Баумана, 9/11,	тел. 32-53-62,
№ 6	— ул. К. Маркса, 27/1,	тел. 36-71-73,
№ 11	— ул. Декабристов, 117,	тел. 43-91-41,
№ 13	— ул. Чехова, 4,	тел. 36-06-72,
№ 235	— ул. Химиков, 19,	тел. 54-82-84,
№ 293	— ул. Кулахметова, 22,	тел. 42-20-43,
№ 302	— ул. Чистопольская, 4,	тел. 57-99-67,
№ 306	— ул. Ямашева, 54,	тел. 56-35-01,
№ 361	— ул. Сыртлановой, 7,	тел. 35-28-02.