

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ВИНОГРАДОВА Нина Александровна

УДК 616-066.3-053.3/5:612.12

СОСТОЯНИЕ И ЗНАЧЕНИЕ ПРОСТАГЛАНДИНОВ И ЦИКЛИЧЕСКИХ
НУКЛЕОТИДОВ В ГЕНЕЗЕ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ
АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ДИАТЕЗА У ДЕТЕЙ

(14.00.09 - педиатрия)

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Свердловск

1983

Работа выполнена на кафедре детских болезней с курсом общей физиотерапии Свердловского государственного ордена Трудового Красного Знамени медицинского института.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор О.А.Синявская

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, ст.науч.сотр. И.И.Балаболкин

доктор медицинских наук, профессор Т.Э.Вогулкина

Ведущая организация:

Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения РСФСР.

Защита состоится "20" октября 1983 г. на заседании специализированного Ученого Совета шифр.№ К.084.10.02 Свердловского государственного медицинского института / г.Свердловск, ул.Репина,3 /.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Свердловско-

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ. Сравнительное изучение аллергической заболеваемости в экономически развитых странах показывает, что научно-технический прогресс существенно увеличивает число аллергических больных (А.Д.Адо, 1979), в том числе и среди детей.

Довольно широкое распространение аллергических заболеваний свидетельствует об актуальности дальнейшего выяснения путей профилактики, раннего выявления и лечения их. Особенно важна проблема аллергии в педиатрии, так как многие аллергические заболевания, которыми страдают взрослые, начинают формироваться еще в детском возрасте.

В ряду аллергических заболеваний и состояний у детей важнейшее место принадлежит аллергическому диатезу (М.Я.Студеникин и соавт., 1971; О.А.Синявская, 1980).

Аллергический диатез – широкое понятие, объединяющее ряд нозологических форм, в генезе которых важную роль играет сенсibilизация и аллергия (О.А.Синявская, 1972; Т.С.Соколова, 1976; *Kammegg*, 1939; *Kowalewska-Kanteta*, 1976). Поражение кожи является наиболее частым и манифестным клиническим признаком конституционально измененной реактивности (А.Д.Адо, 1965; О.А.Синявская, 1968; *Скелли*, 1905).

В патогенезе аллергического диатеза наряду с иммунологическими механизмами существенную роль играют нарушения в сфере гуморальной регуляции организма.

На современном уровне знаний представляется важным исследовать состояние простагландинов (ПГ) – биологически активных медиаторов, освобождающихся во вторую (патохимическую) фазу аллергических реакций. Свое действие простагландины реализуют через систему циклических нуклеотидов (ЦН), являющихся универсальными внутриклеточными регуляторами, опосредующими активацию или торможение различных метаболических процессов в ответ на действие

медиаторов (Е.Н.Прянишникова и соавт., 1976; С.И.Ялкуп и соавт., 1981; *Lichtenstein et al.*, 1968; *Glinter*, 1976; *Jacquemic*, 1977).

Большинство работ касается исследований роли указанных соединений в формировании бронхиальной астмы (Д.С.Коростовцев и соавт., 1977; Л.А.Кожмякин и соавт., 1978; А.Г.Зябкина и соавт., 1980; И.Б.Ревник, 1980; П.Д.Кац и соавт., 1982; М.И.Баканов, 1982; *Parker*, 1973; *Zurier*, 1974).

Результаты изучения простагландинов и циклических нуклеотидов при аллергическом диатезе (синонимы: аллергодерматоз, атопический дерматит) у детей представлены единичными публикациями.

В отечественной и зарубежной литературе отсутствуют работы, которые на одном и том же контингенте больных охарактеризовали бы состояние простагландинов параллельно с оценкой циклических нуклеотидов и установили возможные коррелятивные взаимоотношения между этими показателями и показателями активности патологического процесса, его распространенностью и тяжестью.

Между тем исследования содержания простагландинов и циклических нуклеотидов в плазме крови с помощью современных радиоиммунологических методов, являясь методологически высоким уровнем исследования, могут значительно расширить представление о патогенном и адаптационно-компенсаторном значении этих соединений в развитии аллергического диатеза у детей. В такой постановке вопроса эти исследования можно рассматривать и как принципиально новые.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Основной целью работы явилось изучение степени участия простагландинов и циклических нуклеотидов в генезе различных клинических форм аллергического диатеза у детей с учетом фазы течения.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ. - С помощью высокочувствительных совре-

менных методов изучить у детей с различными формами проявлений аллергического диатеза содержание простагландинов (ПГ₂ альфа и ПГЕ) в динамике патологического процесса.

- Изучить изменения соотношения циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) в зависимости от клинической формы и фазы течения аллергического диатеза, давностью патологического процесса, оценить значение ранее проводимого лечения.

- Установить возможные корреляционные связи между простагландинами и циклическими нуклеотидами в различные фазы патологического процесса.

- Оценить влияние комплексной терапии на динамику исследуемых показателей, в том числе влияние папаверина гидрохлорида, оказывающего действие на процессы биосинтеза и метаболизма циклических нуклеотидов, у детей с аллергическим диатезом.

- Провести факториальный анализ полученных результатов исследования с клиническими особенностями аллергического диатеза у детей.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА. Впервые проведено комплексное изучение количественного содержания простагландинов и циклических нуклеотидов в плазме крови у детей, страдающих аллергическим диатезом; установлена степень их вовлеченности в патологический процесс с учетом клинической формы (аллергический конституциональный дерматит, истинная детская экзема, себорейная экзема, нейродермит), обширностью поражения кожи (ограниченный и диссеминированный), фазой и тяжестью течения (обострение и ремиссия); установлены корреляционные взаимоотношения между изучаемыми показателями при каждой клинической форме с учетом активности процесса; отработаны клинические критерии и обоснована необходимость использования медикаментозных средств в комплексной терапии, с учетом выявлен-

ных нарушений в циклоанной системе и их коррекции.

Проведенные исследования дополняют представление о патогенезе аллергического диатеза у детей, вскрывают значение медиаторного звена в аллергических реакциях в свете недавно открытых соединений.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ. В практическом отношении важными являются результаты работы, направленные на возможность коррекции нарушений в холинэргическом звене вегетативной нервной системы при аллергическом диатезе у детей.

Неоднородность показателей концентрации цАМФ в плазме крови у детей с различными клиническими формами показала, что при аллергическом конституциональном дерматите они еще мало изменены, а у части детей с экземой и нейродермитом указывают на функциональную недостаточность β -адренорецепторов, что открывает определенные перспективы в лечении. Так, патогенетически обоснованным оказалось назначение папаверина, обладающего антифосфодиэстеразным действием, направленным на восстановление нарушенного гомеостаза, что наряду с другой комплексной терапией (инфузионной, симптоматической и другой патогенетической) позволяет модулировать патохимическое звено аллергического процесса.

РЕАЛИЗАЦИЯ РАБОТЫ. Результаты исследования получили практическое внедрение в специализированном аллергологическом отделении детской больницы № 19 г.Свердловска, в областной детской клинической больнице г.Свердловска.

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ. Основные положения диссертации доложены на межобластном семинаре для детских дерматологов и педиатров лечебно-профилактических учреждений Урала, Сибири и Дальнего Востока (Свердловск, 1981); на областной научно-практической кон-

ференции детских врачей "РАСК в педиатрии" (г.Свердловск, 1982); на годичной научной сессии Свердловского государственного ордена Трудового Красного Знамени медицинского института (1983); на курсах повышения квалификации педиатров и детских дерматологов "Организация лечебной помощи детям, страдающим аллергодерматозами" (г.Свердловск, 1983); на заседании кафедры детских болезней лечебного и санитарно-гигиенического факультетов СГМИ (1983).

СТРУКТУРА РАБОТЫ. Диссертация изложена на 153 страницах машинописи, состоит из введения, обзора литературы, 5 глав, заключения, выводов. Работа иллюстрирована 22 таблицами, 14 рисунками, 1 схемой и 7 выписками из историй болезни. Библиография включает 204 источника отечественной и 177 иностранной литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено обследование 180 детей с различными клиническими формами аллергического диатеза. Контрольная группа состояла из 62 практически здоровых детей в возрасте от 2 месяцев до 12 лет.

Определение плазменной концентрации ПГ и ЦН проводилось с помощью высокочувствительных радиоиммунологических методов, с использованием коммерческих наборов меченых изотопов.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с использованием электронно-вычислительной машины "Электроника".

На защиту выносятся следующие основные положения:

1. У детей, страдающих аллергическим диатезом, в период обострения имеются выраженные отклонения в патохимической фазе аллергического процесса, проявляющиеся в изменении количественного содержания простагландинов и циклических нуклеотидов, не восстанавливающихся до нормальных величин у 1/3 детей даже в период их ремиссии под влиянием комплексной терапии.
2. Степень вовлеченности простагландинов и циклических нуклеоти-

дов в патологический процесс зависит от клинической формы, фазы течения и распространенности кожного процесса, давности патологического процесса, а также связана с неадекватным использованием гормональных препаратов, наследственной отягощенностью, ранним возникновением кожных проявлений, неблагоприятными факторами развития плода, наличием очагов хронической инфекции.

3. Между простагландинами и циклическими нуклеотидами существует корреляционная взаимосвязь, наиболее выраженная при аллергическом конституциональном дерматите с минимальными кожными проявлениями и наименее – при нейродермите, как наиболее тяжелой форме, являющейся уже болезнью.
4. В свете выявленных нарушений в комплексную терапию аллергического диатеза необходимо включать препараты, направленные на восстановление базального уровня цАМФ.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Наблюдение за 180 детьми, страдающими различными клиническими формами аллергического диатеза, проводилось в течение 1979–1982 гг. Возраст обследованных детей колебался от 3 месяцев до 12 лет. У большинства наблюдаемых нами детей (66,1%) отмечалась аллергически отягощенная наследственность. Анализ анамнестических данных выявил ряд неблагоприятных факторов у детей: у 48,3% их родителей были отклонения в состоянии здоровья уже к моменту зачатия; 60,1% матерей имели патологическое течение беременности, погрешности в питании, перенесенные заболевания, медикаментозное лечение во время беременности; у 34,3% матерей акушерский анамнез был отягощен; у 7,7% родителей установлен факт воздействия профессиональных вредностей.

Среди детей с аллергическим диатезом значительный удельный

вес (64,4%) составляли дети, находящиеся на искусственном вскармливании в первые 3 месяца жизни или очень рано получившие докорм. У 40% детей выявлены различные дефекты вскармливания.

В структуре заболеваемости обследованных детей высокий процент (37,7%) приходится на патологию органов дыхания, в меньшей степени (21,6%) на воздушно-капельные инфекции и заболевания желудочно-кишечного тракта (20,5%). Как и другие авторы, мы отметили частую заболеваемость детей отитом (19,4%).

Для всех форм аллергического диатеза характерно раннее начало клинических проявлений – преимущественно в первое полугодие жизни, что следует особо отметить.

К моменту поступления под наше наблюдение у 34,9% детей кожные проявления были в течение одного года, а у преобладающего числа детей (65,1%) – больше года.

Выявлена большая частота очагов хронической инфекции: у 51,8% детей с локализацией их в органах пищеварения, у 20,8% – в ЛОР-органах, у 7,4% – в мочевыводящей системе, а у 7,1% отмечен кариес зубов. Среди отклонений со стороны органов пищеварения у обследованных детей преобладали (44,4%) дискинезии желчевыводящих путей, в основном по гипертонически-гиперкинетическому типу.

Наши клинические наблюдения установили у 15,5% детей связь патологического процесса с сезонностью (ухудшение в осенне-зимний период); у 44,4% – с перенесенными острыми вирусно-респираторными инфекциями (усиление кожного процесса).

Всем детям под наблюдение детям проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее анализ анамнестических данных и углубленный осмотр, оценку морфологических изменений на коже, консультацию узких специалистов, параклинические методы обследования (общие анализы крови и мочи, патофизиологи-

ческая гепатограмма, иммунограмма). По показаниям проводилось гастроэнтерологическое обследование (дуоденальное зондирование, анализ желудочного сока, посев кала на дисбактериов, развернутая копрограмма, анализ кала на глистную инвазию).

Согласно рабочей классификации, разработанной сотрудниками кафедры детских болезней с курсом физиотерапии и детскими дерматологами Свердловского кожно-венерологического института, характер поражений кожи был расценен как аллергический конституциональный дерматит (минимальные кожные проявления) у 18,3%, истинная детская экзема у 28,6%, себорейная экзема у 7,2%, нейродермит у 45,5% детей. Большинство детей (62,2%) имели распространенный кожный процесс.

Проводимое детям лечение включало гипоаллергенную диету, рациональный режим дня, дезинтоксикацию, гипосенсибилизацию. С целью восстановления нарушенного гомеостаза назначалась общая медикаментозная терапия. С учетом выявленных изменений включались препараты антифосфодиэстеразного действия. Местное лечение осуществлялось совместно с дерматологом с учетом морфологии кожного процесса.

Определение плазменной концентрации ПГФ₂альфа и ПГЕ выполнено у 180 детей в период обострения и у 126 - в период ремиссии.

Полученные изменения в концентрации изучаемых соединений сопоставлялись с клинической формой аллергического диатеза, фазой течения, длительностью патологического процесса, проводимой терапией, наследственной отягощенностью, наличием очагов хронической инфекции.

У здоровых детей статистически достоверное различие в плазменной концентрации ПГФ₂альфа и ПГЕ отмечено в возрасте от 2 месяцев до 3 лет и от 3¹/₁₂ до 12 лет, поэтому для сравнения в каче-

стве контрольной группы использовались показатели этих возрастных групп.

Таблица 1

Плазменная концентрация простагландинов при
аллергическом диатезе у детей в период обострения

		Статисти- ческие показа- тели	ПГФ ₂ альфа в пг/мл	ПГЕ в пг/мл	ПГФ ₂ альфа/ПГЕ
		1	2	3	4
Аллергический кон- ституциональный дерматит	п		33	33	33
	М ± м δ		622 ± 58 310 P ₀ <0,05 P ₁ <0,005	744 ± 135 321 P ₀ <0,05 P ₁ <0,005	0,85 ± 0,09 P ₀ <0,05 P ₁ >0,05
Истинная экзема - диссеминирован- ная	п		44	44	44
	М ± м δ		1174 ± 103 812 P ₀ <0,001 P ₂ <0,005	1148 ± 104 875 P ₀ <0,001 P ₂ <0,002	1,12 ± 0,13 P ₀ <0,002 P ₂ >0,05
- ограниченная	п		8	8	8
	М ± м δ		759 ± 66 495 P ₀ <0,001 P ₄ >0,05	929 ± 72 381 P ₀ <0,001 P ₄ >0,05	0,89 ± 0,10 P ₀ <0,05 P ₄ >0,05
Себорейная экзема	п		13	13	13
	М ± м δ		292 ± 75 125 P ₀ >0,05	420 ± 38 136 P ₀ >0,05	0,81 ± 0,07 P ₀ >0,05
Нейродермит - диссеминирован- ный	п		68	68	68
	М ± м δ		494 ± 42 242 P ₀ >0,05 P ₃ >0,05	221 ± 41 131 P ₀ <0,001 P ₃ <0,001	2,23 ± 0,31 P ₀ <0,001 P ₃ <0,001
- ограниченный	п		14	14	14
	М ± м δ		692 ± 116 237 P ₀ >0,05	792 ± 91 343 P ₀ >0,05	0,69 ± 0,09 P ₀ >0,05
Здоровые дети в возрасте от 2-х мес. до 3 лет	п		26	26	26
	М ± м δ		359 ± 68 199	515 ± 97 216	0,63 ± 0,05

	1	2	3	4
Здоровые дети в возрасте от $\frac{3}{12}$ до 12 лет	п	36	36	36
	М + м	539 ± 35	685 ± 40	$0,76 \pm 0,08$
	\bar{b}	213	244	

Примечания: P_0 - достоверность различия показателей по сравнению с группой здоровых детей;

P_1 - достоверность различия показателей при аллергическом конституциональном дерматите и диссеминированной истинной экземе;

P_2 - достоверность различия показателей при диссеминированной и ограниченной истинной экземе;

P_3 - достоверность различия показателей при диссеминированном и ограниченном нейродермите;

P_4 - достоверность различия показателей при ограниченной экземе и аллергическом конституциональном дерматите.

Мы определили, что плазменная концентрация ПГ исследуемых групп изменяется при аллергическом диатезе у детей в период обострения.

Причем имеется определенная зависимость исследуемых показателей от тяжести кожного процесса. Так, при минимальных кожных проявлениях (аллергический конституциональный дерматит) отмечается умеренное повышение как ПГ₂ альфа, так и ПГЕ, разница статистически достоверна в сравнении со здоровыми детьми. При усилении тяжести кожного процесса, развитии экзематизации, отмечается резкое повышение содержания обеих групп ПГ, превышающее в 2-3 раза соответствующие уровни их в контрольной группе. С переходом процесса в более тяжелую стадию - нейродермит, в сравнении с истинной экземой, были получены прямо противоположные данные по изучаемым показателям, а именно: содержание ПГЕ резко

снижалось, а ПГФ₂альфа имело тенденцию к снижению или оставалось в пределах нормальных величин.

Заслуживают внимание полученные данные при себорейной экземе. Известно, что каждой форме экземы соответствуют свои биохимические особенности. Наши результаты подтверждают мнение тех авторов, которые указывают, что межклеточный обмен у детей с истинной и себорейной экземой отличается (Н.П.Торопова, 1966; М.П.Домбровская, 1976; С.Т.Куанецова, 1979). При себорейной экземе обнаружена нами тенденция к снижению определяемых показателей в сравнении со здоровыми детьми и достоверно меньшая концентрация их в плазме, чем при истинной экземе, диссеминированном и ограниченном характере процесса ($P < 0,001$).

Распространенность кожного процесса значительно влияет на поведение ПГ. Так, при ограниченной экземе отмечалось повышение изучаемых групп ПГ, но в значительно меньшей степени, чем при диссеминированном процессе. При ограниченном нейродермите динамика ПГ обеих групп имела тенденцию к нарастанию в сравнении с контрольной группой и являлась противоположно направленной диссеминированному процессу.

При статистической обработке материала обращали на себя внимание большие колебания цифровых выражений и высокий коэффициент вариации. У детей, страдающих диссеминированной экземой и диссеминированным нейродермитом, мы не могли отметить абсолютной однородности результатов. Вычисленные средние значения в целом по каждой клинической группе могли нивелировать некоторые особенности. Это создавало необходимость анализа собственных данных по другим аспектам. Мы решили выделить подгруппы в каждой клинической группе, объединив таким образом детей с однородными результатами.

Дополнительный статистический анализ показал, что в самую

многочисленную, так называемую основную группу, вошли дети, имевшие высокие значения ПГ.

Средние значения показателей уровня ПГ в основной группе оказались достоверно выше средних значений по всей группе и составили для ПГФ₂альфа 1363 ± 116 пг/мл, для ПГЕ 1464 ± 130 пг/мл, а коэффициент соотношения ПГФ₂альфа/ПГЕ - 0,93.

У 11 детей (24,9%) отмечалась низкая концентрация ПГФ₂альфа и составила 309 ± 50 пг/мл, а концентрация ПГЕ у этих детей была высокой (924 ± 249 пг/мл).

В эту подгруппу (II) вошли дети в возрасте до 1 года с хорошей реактивностью, относительно коротким периодом патологического процесса, не имевшие очагов хронической инфекции.

В последующем, под влиянием комплексного лечения, у них отмечалась положительная динамика изучаемых показателей и клиническое выздоровление.

Из всей группы детей с распространенной истинной экземой мы выделили подгруппу из 16 детей (36,5%), имевших низкие значения ПГЕ. Оказалось, что в этой подгруппе (III) показатели уровней ПГФ₂альфа были очень высокими, а коэффициент ПГФ₂альфа/ПГЕ превышал в 7 раз по сравнению с таковыми здоровых детей. Это соотношение изучаемых показателей наиболее неблагоприятно. И именно в этой группе оказались дети, имевшие инфицирование кожного процесса, множественные очаги хронической инфекции, раннее возникновение кожных проявлений, несколько причинно-значимых факторов развития диатеза, частые обострения патологического процесса и сниженную реактивность.

Большая вариабельность изучаемых показателей при диссеминированном нейродермите также указывала на неоднородность больных в отношении патохимических сдвигов у них.

Так, из 68 обследованных детей с нейродермитом у 57 (83,6%) отмечался низкий уровень ПГЕ - 119 ± 14 пг/мл. Только у 9 детей (1 подгруппа) мы могли отметить высокий уровень ПГЕ, находящийся в пределах 983 ± 152 пг/мл. У этих же детей содержание ПГФ₂альфа было в пределах нормы и составляло 403 ± 111 пг/мл, что свидетельствовало об активации системы ПГ, а преобладание ПГЕ над ПГФ₂альфа (коэффициент ПГФ₂альфа/ПГЕ = 0,40), указывало на возможную адаптационно-компенсаторную роль системы ПГ у некоторых детей с диссеминированным нейродермитом. Для большинства же детей с этой клинической формой (II подгруппа) характерно снижение как ПГФ₂альфа, так и ПГЕ, и составляло 271 ± 16 пг/мл, 110 ± 14 пг/мл соответственно. Эти показатели мы расценили как декомпенсацию ферментных систем ПГ, обусловленную длительным течением заболевания. Среди детей с этой клинической формой выделялась группа детей, имевшая самое неблагоприятное соотношение ПГ: когда высокому уровню ПГФ₂альфа соответствовал никакой уровень ПГЕ. Этих детей мы объединили в III подгруппу, в которую вошло 22 ребенка. Состояние этих детей расценивалось как тяжелое, кожный процесс носил чаще диффузный характер, нередко с явлениями инфицирования. Течение заболевания характеризовалось частыми рецидивами.

Количественное определение ЦН в плазме крови у детей выполнено у 124 детей в период обострения аллергического диатеза. Полученные результаты сопоставлялись с данными 37 практически здоровых детей в возрасте от 2 мес. до 12 лет, не имевших достоверной разницы в зависимости от пола и возраста. В таблице 2 представлены данные содержания ЦН при различных клинических формах аллергического диатеза.

Как видно из табл.2, в период обострения аллергического

Таблица 2

Плазменная концентрация циклических нуклеотидов с учетом клинической формы аллергического диатеза

Клинические формы	Статистические показатели	цГМФ нмоль/л	цАМФ нмоль/л	цАМФ/цГМФ
Аллергический конституциональный дерматит	$\frac{п}{\bar{m}}$	$5,47 \pm 1,07$	$15,99 \pm 0,81$	$2,92 \pm 0,04$
	$\bar{\sigma}$	$P_0 > 0,05$	$P_0 > 0,05$	$P_0 < 0,001$
Истинная экзема - диссеминированная	$\frac{п}{\bar{m}}$	$8,66 \pm 0,58$	$18,54 \pm 1,09$	$2,12 \pm 0,05$
	$\bar{\sigma}$	$P_0 < 0,001$	$P_0 < 0,001$	$P_0 < 0,001$
		$P_1 < 0,05$	$P_1 > 0,05$	$P_1 < 0,001$
- ограниченная	$\frac{п}{\bar{m}}$	$7,47 \pm 1,27$	$17,91 \pm 1,35$	$2,17 \pm 0,06$
	$\bar{\sigma}$	$P_0 < 0,05$	$P_0 < 0,05$	$P_0 < 0,05$
		$P_2 > 0,05$	$P_2 > 0,05$	$P_2 > 0,05$
Себорейная экзема	$\frac{п}{\bar{m}}$	$4,02 \pm 0,85$	$14,48 \pm 0,87$	$3,07 \pm 0,05$
	$\bar{\sigma}$	$P_0 > 0,05$	$P_0 > 0,05$	$P_0 < 0,002$
		$P_3 < 0,001$	$P_3 < 0,001$	$P_3 < 0,001$
Неиродермит - диссеминированный	$\frac{п}{\bar{m}}$	$4,69 \pm 0,71$	$13,06 \pm 0,43$	$2,76 \pm 0,08$
	$\bar{\sigma}$	$P_0 > 0,05$	$P_0 < 0,002$	$P_0 < 0,002$
		$P_4 < 0,05$	$P_4 < 0,002$	$P_4 < 0,05$
- ограниченный	$\frac{п}{\bar{m}}$	$6,67 \pm 0,66$	$16,85 \pm 0,52$	$2,52 \pm 0,17$
	$\bar{\sigma}$	$P_0 < 0,05$	$P_0 < 0,05$	$P_0 < 0,002$
		$P_5 < 0,05$	$P_5 < 0,05$	$P_5 < 0,002$
Контрольная группа	$\frac{п}{\bar{m}}$	$4,64 \pm 0,62$	$15,47 \pm 0,56$	$3,33 \pm 0,07$
	$\bar{\sigma}$	$0,76$	$1,32$	

- Примечания: P_0 - достоверность различий показателей с контрольной группой;
- P_1 - достоверность различий показателей при диссеминированной экземе и аллергическом конституциональном дерматите;
- P_2 - достоверность различий показателей при диссеминированной и ограниченной экземе;
- P_3 - достоверность различий показателей при себорейной экземе и истинной диссеминированной экземе;
- P_4 - достоверность различий показателей при ограниченном и диссеминированном нейродермите;
- P_5 - достоверность различий показателей при себорейной экземе и ограниченном нейродермите.

конституционального дерматита уровень изучаемых показателей незначительно повышался или оставался в пределах нормальных величин ($P > 0,05$). При истинной детской экземе, распространенном процессе, уровень как ЦГМФ, так и ЦАМФ увеличивался. Это повышение было достоверно в сравнении с детьми, имевшими минимальные кожные проявления ($P < 0,05$). Этот факт указывает на большую выраженность сенсибилизации у детей с истинной детской экземой.

Известно, что ЦН выступают в качестве звена мобилизации внутренних ресурсов, звена быстрой адаптации. Они перестраивают клетку на более высокий уровень функционирования. Однако чрезмерная активация системы АЦ - ЦАМФ нередко ведет к развитию неблагоприятных патологических реакций (Г.И.Дорофеев и соавт., 1978).

При ограниченной истинной экземе повышение уровня ЦАМФ и ЦГМФ было не столь значительно, как при распространенном процессе. Однако отмечалось достоверность различия по сравнению с данными здоровых детей ($P < 0,05$).

В противоположность истинной детской экземе, при себорейной экземе мы могли отметить тенденцию к снижению изучаемых соединений, уровень которых значимо не отличался от таковых детей контрольной группы ($P > 0,05$).

Плазменная концентрация цГМФ при диссеминированном нейродермите оставалась в пределах нормы или имела тенденцию к снижению ($P > 0,05$). В то же время содержание цАМФ в плазме крови у детей при этой клинической форме было достоверно снижено ($P < 0,005$).

Обращала внимание зависимость изучаемых показателей от тяжести поражения кожи. Так, при ограниченном нейродермите концентрация циклонуклеотидов в плазме умеренно повышалась при этом достоверно значимо в сравнении со здоровыми детьми ($P < 0,05$). Это свидетельствовало об активации указанных соединений при изучаемой патологии.

Большая разнородность показателей концентрации ЦН в плазме была характерна для нейродермита, чем для экземы.

Почти у всех детей при истинной экземе имелось резкое возрастание концентрации цГМФ. В отношении содержания цАМФ мы выделили группу детей, состоящую из 9 человек, имевших никакую его концентрацию, равную $8,42 \pm 0,68$ нмоль/л.

Уровень цГМФ в этой группе оказался в 2 раза выше подобной величины детей контрольной группы ($P < 0,001$). В результате чего коэффициент цАМФ/цГМФ был крайне низким и равнялся 1.01. Если учесть, что ЦН, будучи модуляторами аллергических процессов, регулируют выброс биологических активных веществ, то это соотношение циклонуклеотидов наиболее неблагоприятно для организма, так как цГМФ дестабилизирует мембраны, а цАМФ не в состоянии нивелировать этот процесс.

При нейродермите наблюдалась несколько иная картина. В за-

зависимости от величины концентрации ЦН при диссеминированном нейродермите мы выделили 3 подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли дети (19), имевшие концентрацию цГМФ ниже или равную таковой контрольной группы; 2-ю подгруппу составили дети (26) с высокими значениями концентраций цГМФ; 3-я подгруппа включала детей с наличием высоких значений цАМФ. В каждой группе были определены средние значения концентраций другого нуклеотида.

Самый низкий коэффициент соотношения цАМФ/цГМФ был во 2-й подгруппе, когда высокому значению цГМФ соответствовали низкие величины цАМФ. Эту группу составляли дети, имевшие длительный период заболевания, с частыми обострениями, неблагоприятным преморбидным фоном, со вторичным инфицированием кожного процесса. Многие из них многократно получали стационарное лечение, после которого имелось лишь временное улучшение кожного процесса и общего состояния. Эти дети плохо поддавались комплексной терапии. При лабораторном обследовании у них выявлены глубокие изменения в иммунологическом статусе и гемостазе. Вероятно, низкое содержание цАМФ, свидетельствующее об β -адренергической недостаточности, является вторичным и развивается вследствие истощения циклааной системы, вызванного длительным течением заболевания. Кроме того, наличие вторичного гнойничкового поражения кожи, интеркуррентных заболеваний может угнетать симпатико-адреналовую систему (К.М.Туишев, 1968), что отражается на циклааной системе.

Таким образом, результаты определения плазменной концентрации ЦН были неоднородными и не всегда соответствовали закономерностям, найденным по группе в целом, что можно было связать с различным уровнем аллергизации.

Повышение концентрации цГМФ, выявленное при всех клинических формах, можно отнести к сдвигам, носящим патогенетический

характер. К числу же моментов, способствующих саногенезу, по-видимому, относится повышение цАМФ.

В период ремиссии аллергического диатеза определение содержания ПГ выполнено у 126, а ЦН - у 112 детей.

Под влиянием комплексной терапии положительная динамика изучаемых соединений выявлена у 2/3 обследованных детей, при этом, как правило, у детей, имевших минимальные кожные проявления, ограниченную экзему и ограниченный нейродермит, т.е. преимущественно нетяжелом течении аллергического диатеза.

Дети, страдавшие экземой и нейродермитом с диссеминированным кожным процессом, имели нарушения в изучаемых системах, выраженные в различной степени, что свидетельствовало о незавершенности патологического процесса. На основании полученных результатов исследований детей мы сочли патогенетически обоснованным включение в комплексную терапию 22 детям препарата (папаверина), обладающего антифосфодиэстеразным действием и способствующего повышению концентрации цАМФ. Клиническими показаниями для назначения этого препарата считаем наличие длительно-текущего диссеминированного нейродермита с сопутствующими дискинезиями желчевыводящих путей по гипертонически-гиперкинетическому типу, неблагоприятный анамнез по заболеваниям в виде частых острых респираторно-вирусных инфекций, приводящих к резкому возрастанию ФДЭ.

Проведенное сопоставление изучаемых показателей у детей, лечившихся папаверином, показало влияние последнего на метаболизм ЦН, заключающийся в нормализации цАМФ в отличие от детей, не получавших указанного медикамента.

Корреляционный анализ показателей концентрации ПГ и ЦН при различных клинических формах аллергического диатеза выявил нали-

чие прямой сильной или умеренной взаимосвязи у 2/3 обследованных детей. Причем сильная корреляционная зависимость ($r > 0,60$) отмечалась при аллергическом конституциональном дерматите. С усилением тяжести кожного процесса корреляционная связь ослабевала и была при диссеминированном нейродермите средней силы (ПГЕ - ЦАМФ) или слабой (ПГ²альфа - ЦГМФ). В период ремиссии, как экземы, так и нейродермита - коэффициент корреляции был в пределах средних величин.

При проведении факториального анализа учитывалось несколько признаков, которые могли оказать влияние на изменение плазменной концентрации изучаемых соединений: наследственная отягощенность, состояние здоровья родителей, факторы "риска" ант-, интра-, постнатального периода развития плода и ребенка, число причинно-значимых факторов в развитии патологии (одно или несколько), время возникновения кожных проявлений, неадекватное использование гормональных мазей, наличие очагов хронической инфекции, тяжесть состояния.

Достоверная корреляционная взаимосвязь отмечена между ПГ, ЦН и наследственной отягощенностью, ранним возникновением кожных проявлений и неадекватным использованием гормональных препаратов при всех клинических формах аллергического диатеза.

Анализ корреляционной взаимосвязи между ПГ, ЦН и другими признаками, включенными в обработку, установил существование достоверной зависимости, в большей степени при диссеминированной истинной экземе и диссеминированном нейродермите, чем при аллергическом конституциональном дерматите. Незначительная активация ПГ и ЦН, а порой и ее отсутствие при минимальных кожных проявлениях, видимо, нашло отражение в вышеуказанной закономерности. Более выраженные изменения в биохимических показателях при экзе-

ме и нейродермите чаще коррелировали с изучаемыми признаками.

Выводы

1. У детей с аллергическим диатезом имеются изменения в плазменной концентрации ПГ, зависящие от клинической формы, фазы течения, от обширности поражения кожи.

2. Выявленные изменения в содержании ПГ – медиаторов патохимической фазы – являются дополнительным свидетельством аллергической природы изучаемой патологии.

3. Найденные существенные изменения уровней цАМФ и цГМФ в плазме крови у детей с аллергическим диатезом указывают на непосредственное участие их в реализации аллергического процесса. Результаты исследуемых нуклеотидов не являлись однозначными и выявляли зависимость их содержания от клинической формы кожных поражений, тяжести и фазы течения патологического процесса.

4. Выявленные изменения в уровнях ПГ носят стадийный характер: при аллергическом конституциональном дерматите – активация ПГ, направленная на восстановление нарушенного гомеостаза; при истинной экземе – значительный "падение" в этом звене биохимического статуса, проявляющийся резким возрастанием плазменной концентрации ПГ; при нейродермите – снижение ПГ₂адр₁а и ПГЕ, свидетельствующее об истощении систем, регулирующих их метаболизм, особенно при присоединении вторичной инфекции. Величина изменения указанных показателей соответствует выраженности патологического процесса.

5. Повышение концентрации цГМФ, обнаруженное при всех клинических формах аллергического диатеза, носит патогенетический характер и свидетельствует о преобладании холинергической фазы. Значительное возрастание цГМФ сопровождается наложением бактериальной инфекции, а также возникает при воздействии неблагоприятных

факторов развития или усилении тяжести кожного процесса.

6. У части детей, страдающих экземой и нейродермитом, имеющееся снижение цАМФ свидетельствует о недостаточности β -адренорецепторов. Восстановление уровня цАМФ под влиянием комплексной терапии с включением препаратов, обладающих втифосфодиэстеразным действием, характеризует функциональный характер этих изменений.

7. У 1/3 детей с аллергическим диатезом в период ремиссии нормализация уровней ПГ и ЦН отсутствует.

Восстановление концентрации ПГ и ЦН до нормальных величин чаще наблюдается у детей с минимальными кожными проявлениями, себорейной экземой, ограниченной истинной экземой и ограниченным нейродермитом, то есть при относительно нетяжелом течении аллергического диатеза.

У детей с диссеминированной формой детской экземы и нейродермита в период ремиссии пламенная концентрация ПГ и ЦН часто не достигает нормальных величин, что говорит о глубоких нарушениях адаптационно-приспособительных механизмов, не восстанавливающихся к моменту их клинического выздоровления.

8. Корреляционный анализ выявил наличие взаимосвязи различной силы между ПГФ₂ альфа и цГМФ, а также ПГЕ и цАМФ, зависящее от клинической формы аллергического диатеза.

Чем менее выражены морфологические изменения кожи, тем сильнее корреляционная зависимость между ПГ и ЦН, то есть меньше срыв адаптационно-защитных механизмов. Чем больше длительность и распространенность патологического процесса, тем глубже изменения в биохимических показателях и, следовательно, больше подавление энергетического баланса.

9. К факторам, способствующим более длительному и тяжелому

течении аллергического диатеза и значительно влияющим на уровни ПГ и ЦН относятся наследственная отягощенность, неадекватное использование гормональных мазей, очаги хронической инфекции, раннее возникновение кожных проявлений, состояние неадекватности родителей и факторы "риска" развития плода и ребенка. Чем выраженнее изменения в биохимических показателях у детей при экземе и нейродермите, тем сильнее корреляционная зависимость сопоставляемых признаков.

10. Исследования ПГ и ЦН послужили основанием для выбора препарата (папаверина), потенцирующего антистрессовые механизмы и направленного на стимулирование энергетических возможностей клетки, в связи с чем в программную корректирующую терапию целесообразно включать препараты, повышающие внутриклеточную концентрацию цАМФ, так как раннее их назначение наиболее эффективно восстанавливает энергетические клеточные процессы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявленные изменения на клеточном уровне позволяют считать их важным звеном в патогенезе аллергического диатеза и должны учитываться при оценке тяжести, прогноза патологического процесса и назначении дифференцированной медикаментозной терапии.

2. Разнонаправленный характер изменений ПГ и ЦН при аллергическом диатезе у детей создает необходимость изыскания новых лекарственных средств, избирательно влияющих на их уровни (снижение ПГФ₂ альфа и цГМФ и повышение ПГЕ и цАМФ).

3. При длительно текущем диссеминированном нейродермите с сопутствующими дискинезиями желчевыводящих путей по гипертонически-гиперкинетическому типу целесообразно включение в комплекс лечения папаверина, обладающего антифосфодиэстеразным действием и нормализующим плазменную концентрацию цАМФ.

4. В связи с влиянием многих медикаментов на уровни ПГ и ЦН построение программы терапии требует учета ранее проводимого лечения во избежание отрицательного влияния на измененную биоэнергетику клетки.

Опубликованные работы по теме диссертации:

1. Содержание простагландинов в плазме крови в зависимости от формы кожных проявлений аллергического диатеза у детей. - Тез. научно-практической конф. "Организация борьбы с венерическими и кожными заболеваниями". - Свердловск, 1982, с.55-58.

2. Пищевая аллергия у детей. Соавт. О.А.Синявская, Б.А.Бабускин, А.И.Виноградов. - В сб.: Организация борьбы с венерическими и кожными заболеваниями. - Свердловск, 1982, с.138-143.

3. Естественный иммунитет и неспецифическая адаптация у детей с аллергическим диатезом. Соавт. А.М.Градинаров, О.А.Синявская, В.Л.Зеленцова и др. - Тез. докл. У1 науч. конф. "Факторы естественного иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях". - Челябинск, 1982, вып.8, с.28-29.

4. Особенности терапии алергодерматозов у детей в зависимости от характера адаптационных реакций. Соавт. А.М.Градинаров, С.Т.Кузнецова, Н.Ф.Чернова и др. - В сб.: Организация борьбы с венерическими и кожными заболеваниями. - Свердловск, 1982, с.143-152.

5. Состояние адаптации у детей с аллергическим диатезом. Соавт. А.М.Градинаров, О.А.Синявская, Н.П.Торопова и др. - Тез. XI Всесоюз. съезда детских врачей. - М., 1982, с.285.