

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ВИНОГРАДОВ Александр Иванович

УДК 616-056.3/4 : 612-128

КАЛЬЦИЙ, ПАРАТИРИН, КАЛЦИТОНИН И ЦИКЛИЧЕСКИЕ НУКЛЕОТИДЫ
ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ ДИАТЕЗЕ 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
1984

Работа выполнена на кафедре детских болезней с основами физиотерапии Свердловского государственного ордена Трудового Красного Знамени медицинского института и в Свердловском научно-исследовательском кожно-венерологическом институте МЗ РСФСР.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор О.А.Синявская

доктор медицинских наук Н.П.Торопова

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор В.И.Крылов

доктор медицинских наук, профессор А.В.Харитонova

Ведущая организация:

Институт педиатрии АМН СССР (г.Москва)

Защита состоится "18" *октября* 1984 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 Свердловского медицинского института (г.Свердловск, ул.Ермакова, 7).

Автореферат разослан "9" *сентября* 1984 г.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ. В последние десятилетия отмечается значительный рост аллергических заболеваний у детей. Их формированию способствуют аномалии конституции, к которым относится и аллергический диатез (Т.С.Соколова, 1974). Аллергический диатез — понятие о конституционально аллергически измененной реактивности, являющейся основой для развития ряда нозологических форм (конституциональный аллергический дерматит, истинная и себорейная экзема, нейродермит) (Т.С.Соколова, 1976; О.А.Синявская и соавт., 1980).

Широкое распространение в настоящее время аллергических заболеваний делает актуальным дальнейшее изыскание путей профилактики, своевременного выявления и лечения их, начиная с раннего детского возраста. Этим целям служит глубокое и всестороннее изучение механизмов развития манифестных проявлений аллергического диатеза.

В патогенезе данного патологического процесса наряду с иммунологическими изменениями, энзимопатиями, анатомо-физиологическими особенностями детского организма значительную роль играют нарушения нейрогуморальной и эндокринной регуляции гомеостаза (Д.В.Колесов и соавт., 1969; В.П.Качанов, 1977; А.А.Антоньев и соавт., 1978; Н.Н.Кузнецов, 1982; *Beavo et al.*, 1971).

Значительное внимание на современном этапе уделяется выяснению роли клеточной рецепции для антигенов (аллергенов) в развитии воспалительных и аллергических заболеваний (*Axelrod et al.*, 1980). Аллергены, биологические активные вещества, освобождающиеся в патохимической фазе аллергических реакций, и гормоны реализуют свое действие на уровне мембран клеток через ионы кальция (Ca^{2+}) и систему циклических нуклеотидов (ЦН), являющихся всеобщими внутри-

клеточными регуляторами разнообразных биологических процессов (Н.А.Федоров, 1979; Р.Н.Глебов и соавт., 1983; *Sullivan e.a.*, 1975; *Kunäs*, 1976; *Hitchcock*, 1977).

В настоящее время происходит эволюция представлений о роли Ca^{2+} в различных биологических процессах. Этот элемент оказался важнейшим компонентом интимных процессов, протекающих в различных клетках (И.А.Држевецкая и соавт., 1983). Прогресс в изучении функциональной роли Ca^{2+} в организме непосредственно связан с новыми фактами о гормонах, регулирующих гомеостаз катиона. Обсуждается вопрос о широком воздействии паратирин (ПТГ) и кальцитонина (КТ) на кальцийзависимые и неопосредованные этим ионом биохимические процессы в тканях, не являющихся мишенями кальцийрегулирующих гормонов (В.Д.Слепушкин и соавт., 1983; *Hotz e.a.*, 1980; *Elias e.a.*, 1982; *Anderson e.a.*, 1983). Открытие циклических нуклеотидов позволило установить, что многие влияния ПТГ и КТ опосредуются взаимодействием ЦН и Ca^{2+} (Г.И.Дорофеев и соавт., 1981; *Nissenson*, 1982; *Wong*, 1982).

Экспериментально подтверждена способность Ca^{2+} при анафилактики контролировать высвобождение медиаторов воспаления (*Conroy e.a.*, 1976; *Lichtenstein*, 1976; *Holgate e.a.*, 1982). Представлены доказательства участия кальцийрегулирующих гормонов в процессах секретиции гистамина (*Wilhelms e.a.*, 1981; *Takalos e.a.*, 1983).

Имеющиеся данные о значении кальция в патогенезе экземы и нейродермита носят противоречивый характер (П.М.Леоненко, 1962; В.С.Гульянц, 1970; Е.Е.Топуридзе, 1972; В.А.Лосева, 1977). Результаты изучения КТ и ПТГ при аллергии у человека представлены единичными публикациями при бронхиальной астме (Н.Ф.Мишина и соавт., 1982; *Fujita e.a.*, 1979). Изучению роли ЦН при экземе и нейродермите посвящено ограниченное число работ (Ю.А.Дрков и соавт., 1978; М.И.Баканов, 1982; Н.А.Виноградова, 1983).

В отечественной и зарубежной литературе отсутствуют работы по оценке содержания ионизированного кальция, паратирин, кальцитонина и циклических нуклеотидов у детей, страдающих аллергическим диатезом.

Данные по определению концентрации Ca^{2+} , ПТГ, КТ и ЦН у этих детей, полученные с помощью высокочувствительных современных радиоиммунологических и потенциометрических методов исследования, позволят расширить представление о спектре действия указанных компонентов кальцийрегулирующей системы в организме детей с аллергически измененной реактивностью, что даст возможность выявить новое звено патогенеза указанного диатеза, позволит наметить новые подходы к лечению и профилактике его манифестных проявлений.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Основной целью исследования явилось выявление участия кальцийрегулирующих гормонов в гомеостазе кальция и во взаимосвязи с циклическими нуклеотидами при различных клинических формах аллергического диатеза у детей в зависимости от фазы течения.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ. 1. Оценить содержание ионизированного кальция в сыворотке крови при различных клинических формах аллергического диатеза и в зависимости от распространенности поражения кожи с помощью спектрофотометрического и потенциометрического методов.

2. Исследовать концентрации паратирин и кальцитонина с помощью радиоиммунологических методов в зависимости от стадии патологического процесса и распространенности поражения кожи.

3. Изучить соотношение циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) на различных стадиях патологического процесса и в зависимости от изменения кальцийрегулирующей функции паратитовидных и щитовидной желез.

4. Установить возможные корреляционные связи между кальций-регулирующими гормонами и циклическими нуклеотидами в зависимости от клинической формы патологического процесса.

5. Оценить влияние комплексной терапии на динамику исследуемых показателей, включая действие интала, вводимого внутрь, оказывающего влияние на трансмембранный переход кальция и метаболизм циклических нуклеотидов.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА. Нами впервые получены данные по содержанию ионизированного кальция, паратирину и кальцитонину у детей, страдающих аллергическим диатезом. Изучено содержание кальцийрегулирующих гормонов в комплексе с определением концентрации циклических нуклеотидов в плазме крови с учетом клинической формы, в зависимости от распространенности поражения кожи и фазы течения. Установлены корреляционные связи между кальцийрегулирующими гормонами и циклическими нуклеотидами при каждой клинической форме. Показано, что клиническое выздоровление и улучшение под влиянием комплексной терапии не сопровождается восстановлением нарушенного гомеостаза кальция у большинства обследованных больных. Нами установлена способность интала, вводимого внутрь, при истинной экземе модулировать равновесие кальцийрегулирующих гормонов и циклических нуклеотидов в крови.

Проведенные исследования раскрывают участие кальцийрегулирующих гормонов в механизмах аллергии, утверждают концепцию о существенной роли кальция и циклических нуклеотидов в аллергических реакциях в клинике аллергического диатеза у детей, подчеркивают важность вовлечения нейроэндокринного звена в развитии экземы и нейродермита.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ. Выявление нового звена патогенеза

аллергического диатеза позволяет наметить новые подходы к дифференцированной терапии с учетом нарушенного обмена кальция и равновесия циклических нуклеотидов. Патогенетически обоснованным при истинной экземе оказалось применение влияющего на метаболизм Ca^{2+} и ЦН интала внутрь, что позволило добиться не только клинического эффекта, но и коррекции биохимических сдвигов. Включение интала в комплекс лечебных мероприятий позволит оптимизировать лечение, снизить дозировки, а в ряде случаев исключить использование большого арсенала антигистаминных и нестероидных противовоспалительных средств.

Вопреки укоренившемуся мнению о целесообразности назначения препаратов кальция при экземе и нейродермите, исследование состояния кальцийрегулирующей системы на более высоком техническом и методологическом уровне позволило внести коррективы в терапию. Существование стойкой гиперфункции паращитовидных желез, гиперкальциемии и открытие патогенетической роли кальция в механизмах секреции гистамина и других биологически активных веществ при аллергии позволяют считать нецелесообразным назначение препаратов кальция при распространенных формах экземы и нейродермита, особенно длительно болеющим детям, имеющим в крови высокие концентрации Ca^{2+} и ПТГ.

Отсутствие выраженной положительной динамики Ca^{2+} , ПТГ, КТ и ЦН при распространенных формах экземы и нейродермита к моменту купирования кожных проявлений, а также существование указанных нарушений на ранних стадиях патологического процесса свидетельствуют о незавершенности патологического процесса и о ранних нарушениях нейроэндокринного аппарата у этих детей. Наши данные вновь подтверждают необходимость проведения практическими врачами

ранней и эффективной диспансеризации этого контингента детей во избежание возникновения у них рецидивов и трансформации патологического процесса в более тяжелые клинические формы.

РЕАЛИЗАЦИЯ РАБОТЫ. Результаты исследования внедрены в практику специализированной детской больницы № 19 г.Свердловска, областной детской клинической больницы, используются на приемах областного консультативного центра по аллергодерматозам у детей, детскими дерматологами поликлиник г.Свердловска.

По материалам диссертаций опубликовано 4 печатные работы.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ. Основные положения работы доложены на областной научно-практической конференции детских врачей "РАСК в педиатрии" (1982), на годичной научной сессии Свердловского государственного ордена Трудового Красного Знамени медицинского института (1983), на годичной научной сессии Свердловского научно-исследовательского кожно-венерологического института МЗ РСФСР (1983), на республиканских курсах повышения квалификации педиатров и детских дерматологов РСФСР "Организация лечебной помощи детям, страдающим аллергодерматозами" в г.Свердловске (1983, 1984), на городском семинаре детских дерматологов г.Свердловска (1983), на заседании проблемной комиссии педиатрических кафедр СГМИ (1984).

СТРУКТУРА РАБОТЫ. Диссертация изложена на 214 страницах машинописи, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав, заключения, выводов, указателя литературы. Работа содержит 24 таблицы, 18 рисунков и 6 выписок из историй болезней. Библиография включает 171 источник отечественной и 234 иностранной литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Под нашим наблюдением находилось 132 ребенка с кожными эволютивными формами аллергического диатеза в

возрасте от 2 месяцев до 12 лет. Контрольную группу составил 51 здоровый ребенок в возрасте от 2 месяцев до 12 лет.

Определение концентрации кальцийрегулирующих гормонов в сыворотке крови и циклических нуклеотидов в плазме крови проводилось с помощью радиоиммунологических методов *in vitro*, для определения содержания уровня ионизированного кальция в сыворотке крови использовались спектрофотометрический и потенциометрический методы.

Статистическая обработка материала проводилась методом вариационной статистики на электронно-вычислительной машине "Электроника ДЗ-28" (заводской номер 535, программы 682, I499, 7074).

На защиту выносятся следующие основные положения:

1. При аллергическом диатезе у детей в периоде обострения кожного процесса имеются выраженные изменения нейроэндокринной регуляции метаболизма, проявляющиеся гиперкальциемией, повышением уровней кальцийрегулирующих гормонов и дисбалансом циклических нуклеотидов у большинства обследованных детей.

2. Выраженность указанных изменений зависит от клинической формы, тяжести патологического процесса, обширности поражения кожи, длительности заболевания, связана с неблагоприятными факторами развития в пре- и постнатальном периодах, наследственной отягощенностью по аллергическим заболеваниям, интеркуррентными заболеваниями и очагами хронической инфекции.

3. Между кальцийрегулирующими гормонами и циклическими нуклеотидами существует корреляционная связь различной силы и направления при различных клинических формах патологического процесса, что свидетельствует о связи этих систем регуляции метаболизма при аллергически измененной реактивности у детей.

4. В периоде клинического улучшения кожного процесса после курса комплексной терапии не происходит параллельного восстановления измененного содержания кальция, кальцийрегулирующих гормонов и циклических нуклеотидов в крови у большинства обследованных детей с распространенными формами экземы и нейродермита.

5. В соответствии с выявленными нарушениями в комплексе лечебных мероприятий при аллергическом диатезе у детей показано включение препаратов, влияющих на трансмембранный переход кальция в клетки, модулирующих равновесие кальцийрегулирующих гормонов и нормализующих соотношение циклических нуклеотидов (в частности, интала). Патогенетически необосновано использование препаратов кальция у длительно болеющих экземой и нейродермитом детей, имеющих стойкий гиперпаратиреоидизм и гиперкальциемию.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Динамическое наблюдение за 132 детьми с манифестными проявлениями аллергического диатеза проводилось на протяжении от нескольких месяцев до трех лет. Возраст больных колебался в пределах от 2 месяцев до 12 лет. В возрасте до 3 лет наблюдалось 47% детей.

Анализ частоты аллергических заболеваний у родителей и ближайших родственников детей обнаружил наследственную отягощенность аллергическими заболеваниями у 63,1% детей. Родители 40,9% детей к моменту зачатия страдали хроническими заболеваниями. Отягощенный факторами "риска" анамнез в антенатальный период прослеживался у 56,8% детей, в интранатальный период - у 22,7%.

При сборе анамнеза удалось выявить, что пищевые продукты спровоцировали начало манифестных проявлений аллергического диатеза у 73,5% детей и служили причиной рецидивов кожного процесса

у 90,2% детей. Велика доля детей, переведенных на искусственное и смешанное вскармливание до 4 месяцев (28,8%).

Обращает на себя внимание высокая заболеваемость детей, страдающих аллергическим диатезом. При целенаправленном обследовании мы установили широкое распространение очагов хронической инфекции (84,8%). Хроническим энтероколитом страдали 56,8% детей, дискинезии желчевыводящих путей обнаружены у 37,1% (при нейродермите – у 67,2% детей), хронический холецистит развился у 10,6% детей. На втором месте по локализации очагов инфекции были ЛОР-органы (12,1%). Кариес регистрировался у 9,1% больных, а очаги инфекции в мочевыводящей системе были выявлены у 3,8% детей. Мы выявили наличие гельминтов и простейших у 25% детей.

Острые респираторные инфекции имелись в анамнезе 72,7% детей, причем 34,8% детей были частоболеющими ОРВИ. В структуре заболеваемости значительный удельный вес приходится на бактериальные заболевания органов дыхания – пневмонии, бронхиты (16,7%). Кожный процесс сочетался с респираторным аллергозом у 4,5% детей.

Для всех обследованных детей характерно раннее начало симптомов поражения кожи – в основном, в первые 4 месяца жизни.

В наших наблюдениях обострения кожного процесса, связанные с сезоном года, регистрировались у 31,8% детей (ухудшение в осенне-зимне-весенний периоды).

Всем наблюдаемым нами детям проводилось комплексное клинко-лабораторное обследование: анализ анамнестических данных; осмотр педиатром и дерматологом с привлечением по показаниям узких специалистов; гемограмма, общий анализ мочи, копрограмма; патофизиологическая гепатограмма; иммуноглобулины А, М, G сыворотки крови; по показаниям проводились дополнительные исследования: коагу-

лограмма, дуоденальное зондирование, анализ желудочного сока, посев кала на дисбактериоз, анализ кала на содержание гельминтов и простейших.

У обследованных детей исключались заболевания, протекающие с нарушением обмена кальция: рахит, наследственные почечные ту-булопатии, спазмофилия, нефротический синдром, гипервитаминоз D₃, первичный гиперпаратиреоз, недостаточность коры надпочечников, гипотиреоз.

В работе использована рабочая группировка клинических проявлений аллергического диатеза, разработанная кафедрой детских болезней с курсом общей физиотерапии Свердловского государственного медицинского института и группой научных сотрудников Свердловского научно-исследовательского кожно-венерологического института.

Минимальные признаки поражения кожи имели 24 ребенка, составившие группу с аллергическим конституциональным дерматитом. В группу больных, страдающих истинной экземой, вошло 47 детей, преимущественно раннего детского возраста. Самую многочисленную группу (61 ребенок) составили дети с нейродермитом.

Содержание в сыворотке крови Ca²⁺, ПТГ и КТ в периоде обострения выполнено у 132 детей, в периоде клинического улучшения - у 91 ребенка.

У здоровых детей уровень ПТГ в сыворотке крови составил $32,5 \pm 1,1$ нг/мл в возрасте от 2 мес. до 7 лет и $28,1 \pm 1,5$ нг/мл в возрасте от 7 л.1 мес. до 12 лет, КТ - $25,93 \pm 2,06$ пг/мл в возрасте от 2 мес. до 3 лет и $20,15 \pm 1,16$ пг/мл в возрасте от 3 л.1 мес. до 12 лет. Во всех возрастных группах содержание Ca²⁺ составило $1,02 \pm 0,02$ ммоль/л.

В таблице I представлены данные по количественному содержанию компонентов кальцийрегулирующей системы у детей с различными

клиническими проявлениями аллергического диатеза в зависимости от распространенности патологического процесса в период его обострения.

Таблица I

Содержание ионизированного кальция, паратирин и кальцитонина при различных клинических формах аллергического диатеза в период обострения

Клинические формы	Статистические показатели	ПТГ, нг/мл	КТ, пг/мл	Ca ²⁺ , ммоль/л
1	2	3	4	5
Аллергический конституциональный дерматит	n $M \pm m$ σ	24 53,6 $\pm$ 2,3 11,3 $P_0 < 0,001$	20 48,55 $\pm$ 3,0 13,42 $P_0 < 0,001$	20 1,07 $\pm$ 0,03 0,12 $P_0 < 0,1$
Истинная экзема а) ограниченная	n $M \pm m$ σ	10 40,1 $\pm$ 4,7 14,9 $P_0 > 0,1$ $P_I < 0,05$	7 45,86 $\pm$ 6,37 16,95 $P_0 < 0,02$ $P_I < 0,02$	10 1,15 $\pm$ 0,06 0,17 $P_0 < 0,1$ $P_I > 0,1$
б) диссеминированная	n $M \pm m$ σ	34 71,5 $\pm$ 4,3 25,2 $P_0 < 0,001$ $P_I < 0,001$ $P_2 < 0,001$	37 84,15 $\pm$ 9,71 59,88 $P_0 < 0,001$ $P_I < 0,001$ $P_2 < 0,001$	34 1,22 $\pm$ 0,03 0,16 $P_0 < 0,001$ $P_I < 0,002$ $P_2 > 0,1$
Нейродермит а) ограниченный	n $M \pm m$ σ	12 43,5 $\pm$ 5,1 17,7 $P_0 < 0,02$ $P_I < 0,1$	7 28,50 $\pm$ 3,57 8,74 $P_0 < 0,05$ $P_I < 0,001$	12 1,07 $\pm$ 0,03 0,10 $P_0 > 0,1$ $P_I > 0,1$

I	2	3	4	5
		$P_2 > 0,1$ $P_3 < 0,001$	$P_2 < 0,05$ $P_3 < 0,001$	$P_2 > 0,1$ $P_3 < 0,005$
б) диссеминированный	n $M \pm m$ δ	30 60,4 $\pm$ 1,9 10,6 $P_0 < 0,001$ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,005$ $P_3 < 0,02$ $P_4 < 0,005$	30 45,11 $\pm$ 3,70 16,13 $P_0 < 0,001$ $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,1$ $P_3 < 0,001$ $P_4 < 0,005$	30 1,16 $\pm$ 0,03 0,15 $P_0 < 0,001$ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,1$ $P_3 > 0,1$ $P_4 < 0,05$
в) диффузный	n $M \pm m$ δ	19 76,9 $\pm$ 4,8 20,8 $P_0 < 0,001$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,1$ $P_4 < 0,001$ $P_5 < 0,005$	19 60,86 $\pm$ 13,8 36,73 $P_0 < 0,005$ $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,1$ $P_3 > 0,1$ $P_4 < 0,05$ $P_5 > 0,1$	19 1,38 $\pm$ 0,06 0,27 $P_0 < 0,001$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,02$ $P_3 < 0,05$ $P_4 < 0,001$ $P_5 < 0,005$
г) распространенные формы нейродермита (диссеминированный и диффузный)	n $M \pm m$ δ	49 64,8 $\pm$ 2,1 14,1	49 48,53 $\pm$ 5,12 27,56	49 1,25 $\pm$ 0,03 0,23

Примечание: P_0 - достоверность различия показателей с группой здоровых детей соответствующего возраста;
 P_1 - достоверность различия показателей с группой детей с аллергическим конституциональным дерматитом;
 P_2 - достоверность различия показателей с группой детей с ограниченной истинной экземой;
 P_3 - достоверность различия показателей с группой детей с диссеминированной истинной экземой;
 P_4 - достоверность различия показателей с группой детей с ограниченным нейродермитом;
 P_5 - достоверность различия показателей с группой детей с диссеминированным нейродермитом.

Содержание ЦН в плазме крови определено у 121 ребенка в периоде обострения и у 92 детей - в фазе клинической ремиссии. Уровень цАМФ в контрольной группе составил $15,42 \pm 0,74$ нмоль/л, цГМФ - $5,34 \pm 0,19$ нмоль/л.

В таблице 2 представлены данные по содержанию ЦН в крови при различных клинических формах аллергического диатеза.

Таблица 2

Концентрация ЦН в плазме крови с учетом клинической формы в период обострения

Клинические формы	Статистические показатели	цАМФ, нмоль/л	цГМФ, нмоль/л	цАМФ/цГМФ
1	2	3	4	5
Аллергический конституциональный дерматит	n $M \pm m$ σ	22 $15,42 \pm 0,78$ 3,02 $P_0 > 0,1$	22 $6,51 \pm 0,58$ 2,73 $P_0 < 0,1$	22 $2,13 \pm 0,39$ $P_0 < 0,005$
Истинная экзема - ограниченная	n $M \pm m$ σ	8 $18,50 \pm 2,53$ 5,07 $P_0 > 0,1$ $P_I > 0,1$	8 $7,76 \pm 1,17$ 3,31 $P_0 < 0,1$ $P_I > 0,1$	8 $3,37 \pm 0,99$ $P_0 > 0,1$ $P_I > 0,1$
- диссеминированная	n $M \pm m$ σ	36 $18,35 \pm 1,30$ 7,81 $P_0 < 0,05$ $P_I < 0,05$ $P_2 > 0,1$	35 $11,40 \pm 0,99$ 5,87 $P_0 < 0,001$ $P_I < 0,001$ $P_2 < 0,05$	35 $1,99 \pm 0,19$ $P_0 < 0,001$ $P_I > 0,1$ $P_2 > 0,1$

I	2	3	4	5
Нейродермит				
- ограниченный	<i>n</i> <i>M±m</i> <i>δ</i>	9 14,28±1,93 5,79 $P_0 > 0,1$ $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,1$ $P_3 < 0,1$	7 7,50±1,22 3,22 $P_0 > 0,1$ $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,1$ $P_3 < 0,05$	8 1,35±0,58 $P_0 < 0,02$ $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,1$ $P_3 > 0,1$
- диссеминированный	<i>n</i> <i>M±m</i> <i>δ</i>	29 14,83±0,74 3,99 $P_0 > 0,1$ $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,1$ $P_3 < 0,05$ $P_4 > 0,1$	27 9,89±0,75 3,91 $P_0 < 0,001$ $P_1 < 0,002$ $P_2 > 0,1$ $P_3 > 0,1$ $P_4 > 0,1$	27 1,61±0,15 $P_0 < 0,001$ $P_1 > 0,1$ $P_2 < 0,1$ $P_3 > 0,1$ $P_4 > 0,1$
- диффузный	<i>n</i> <i>M±m</i> <i>δ</i>	16 11,45±1,25 4,99 $P_0 < 0,02$ $P_1 < 0,02$ $P_2 < 0,05$ $P_3 < 0,002$ $P_4 > 0,1$ $P_5 < 0,05$	17 7,43±0,68 2,88 $P_0 < 0,005$ $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,1$ $P_3 < 0,005$ $P_4 > 0,1$ $P_5 < 0,05$	16 1,87±0,37 $P_0 < 0,02$ $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,1$ $P_3 > 0,1$ $P_4 > 0,1$ $P_5 > 0,1$
- распространенные формы (диссеминированный и диффузный)	<i>n</i> <i>M±m</i> <i>δ</i>	45 13,89±0,72 4,91	44 8,93±0,55 3,67	44 1,72±0,17

Примечание: P_0 - достоверность различия показателей с контрольной группой;

P_1 - достоверность различия показателей с группой детей с аллергическим конституциональным дерматитом;

- P_2 - достоверность различия показателей с группой детей с ограниченной истинной экземой;
- P_3 - достоверность различия показателей с группой детей с диссеминированной истинной экземой;
- P_4 - достоверность различия показателей с группой детей с ограниченным нейродермитом;
- P_5 - достоверность различия показателей с группой детей с диссеминированным нейродермитом.

Мы установили, что в периоде обострения кожного процесса при аллергическом диатезе у детей уровни Ca^{2+} , ПТГ, КТ и ЦН изменены. Установлена зависимость исследуемых показателей от тяжести кожного процесса. При аллергическом конституциональном дерматите уровень Ca^{2+} сохранялся в пределах показателей здоровых детей, умеренно повышался ПТГ, отмечено значительное возрастание концентрации КТ. Параллельное нарастание содержания в сыворотке крови кальцийрегулирующих гормонов направлено, вероятно, на поддержание обмена кальция и гомеостаза в целом. Нормальное содержание в плазме крови ЦН связано, по-видимому, с незначительным уровнем сенсибилизации. При этой форме определяется средней силы прямая корреляционная зависимость между ПТГ и Ca^{2+} , КТ и Ca^{2+} .

С распространением кожного процесса и усилением воспалительных реакций при диссеминированной истинной экземе отмечено значительное напряжение функции паращитовидных и щитовидной желез, проявляющееся резким возрастанием уровней ПТГ и КТ, гиперкальциемией, что, надо полагать, отражает состояние стрессовой реакции организма в связи с острой воспалительных изменений в коже и слизистых. Значительное возрастание концентрации ЦН в плазме крови свидетельствует о выраженной аллергизации организма и согласуется с гиперсекрецией кальцийрегулирующих гормонов. Определение корреляционных взаимоотношений при диссеминированной экземе показало наличие прямой средней силы связи между ПТГ и Ca^{2+} , КТ и

цАМФ. С усилением тяжести процесса мы отметили появление полной прямой связи между ПТГ и цАМФ. Указанное согласуется со значительным нарастанием уровней обоих ЦН и кальцийрегулирующих гормонов в крови.

При распространенных формах нейродермита сохраняется гиперсекреция ПТГ и КТ, но на более низком уровне, чем при экземе (снижение КТ более значительно, чем ПТГ, при диффузном нейродермите сохраняется высокая гиперпаратиринемия). Вероятно, такое соотношение гормонов и обуславливает гиперкальциемию. Длительное активирование паращитовидных желез вызывает их стабильную гиперфункцию, и паратирин становится определяющим фактором в регуляции обмена кальция. Возрастание секреции КТ не способно компенсировать нарушения, вызванные ПТГ. В целом у всей группы детей с указанной клинической формой фиксировалось снижение уровня цГМФ и низкое содержание цАМФ в плазме крови, что указывает на истощение ферментных систем, регулирующих метаболизм ЦН, наличие β -адренергической блокады. Анализ корреляционных взаимоотношений при распространенных формах нейродермита установил появление прямой средней силы зависимости уровней КТ и цГМФ, изменение характера полной связи между ПТГ и цАМФ (она стала обратной). Наряду с другими причинами указанное может объяснять снижение соотношения цАМФ/цГМФ в плазме крови.

"Поведение" кальцийрегулирующих гормонов во многом определяется обширностью поражения кожи. При ограниченной экземе и ограниченном нейродермите наблюдалось умеренное возрастание ПТГ и КТ без изменения концентрации Ca^{2+} в сыворотке крови. Повышение содержания ЦН в плазме крови было статистически недостоверным.

Таким образом, выявленные нами изменения в содержании Ca^{2+} , кальцийрегулирующих гормонов и ЦН в крови свидетельствуют о глу-

боксом вовлечении эндогенных систем регуляции метаболизма при аллергическом диатезе у детей и определяют их место в патогенезе этого диатеза. Степень вовлеченности ПТГ, КТ, Ca^{2+} и ЦН в патологический процесс определялась стадийностью поражения кожи: чем тяжелее была клиническая форма, тем сильнее становились нарушения в изучаемых системах. Анализ содержания кальцийрегулирующих гормонов, Ca^{2+} и ЦН в зависимости от обширности поражения кожи выявил закономерное углубление биохимических сдвигов с увеличением распространенности кожного процесса. Проведенный корреляционный анализ обнаружил изменение силы, направления и характера связи гормонов и ЦН по мере увеличения длительности заболевания с трансформацией патологического процесса в более тяжелые формы. Это свидетельствует о взаимосвязи содержания кальцийрегулирующих гормонов и циклических нуклеотидов в организме, указывает на участие ПТГ и КТ в регуляции ЦАМФ и ЦГМФ при аллергии.

При анализе общих закономерностей содержания кальцийрегулирующих гормонов и ЦН при распространенных формах экземы и нейродермита мы обратили внимание на значительную вариабельность изучаемых показателей, что могло быть обусловлено индивидуальными особенностями течения заболевания. Во избежание нивелирования разнородных данных по группе мы обратились к одному из наиболее традиционных приемов статистического изучения связей – методу аналитических группировок, объединив детей с однородными показателями в отдельные подгруппы.

Изучение анамнеза детей с диссеминированной истинной экземой и распространенными формами нейродермита показало, что неблагоприятное для течения патологического процесса резкое нарастание паратиринина и гиперкальциемии с умеренным увеличением концентрации

ИГ наблюдаются в подгруппах детей, имеющих сниженную реактивность, часто болеющих ОРВИ, с хроническими очагами инфекции, трудно поддающихся комплексной терапии, с непродолжительными ремиссиями. Эти дети, как правило, имели глубокие изменения и в концентрации циклических нуклеотидов в периоде обострения.

Самое низкое соотношение $\text{цАМФ}/\text{цГМФ}$, свидетельствующее о срыве адаптационных возможностей, зарегистрировано при распространенных формах экземы и нейродермита в подгруппах детей, имевших в большинстве случаев двусторонний неблагоприятный аллергоанамнез, длительный период заболевания с частыми обострениями, интеркуррентными заболеваниями, с глубокими изменениями в иммунологическом статусе, со слабым эффектом от комплексной терапии.

Выявленное у части детей с диссеминированной экземой и нейродермитом снижение содержания цАМФ в крови свидетельствует о недостаточности β -адренорецепторов. Повышение концентрации цГМФ при всех клинических формах аллергического диатеза подтверждает точку зрения о преобладании в вегетативном дисбалансе тонуса парасимпатической нервной системы.

Учитывая наши собственные и литературные данные, объяснение выявленных нами нарушений при аллергическом диатезе у детей можно схематически представить следующим образом. Происходящее в первую фазу аллергии лигандно-рецепторное взаимодействие обуславливает открытие кальциевых каналов в мембранах клеток, возрастание внутриклеточных уровней ЦН с последующей секрецией медиаторов воспаления. Гипокальциемия, вызванная снижением всасывания катиона у детей с измененной при экземе и нейродермите слизистой кишечника, усиленным поглощением его в кальцийзависимую стадию аллергического высвобождения гистамина, а также возрастание в крови концентрации гистамина и цАМФ способствуют усилению функции пара-

щитовидных желез. Гиперсекреции паратирину способствует также симпатическая стимуляция, обусловленная стрессовой активацией гипоталамических структур. Последнее, безусловно, отражается на увеличении содержания цАМФ на ранних стадиях патологического процесса. Вызванная паратиринотомией гиперкальциемия поддерживает активное состояние оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, способствует активации других эндокринных образований, снижению уровня цАМФ и нарастанию цГМФ. Компенсаторная кальцитонинемия, направленная на снижение уровня Ca^{2+} в крови и клетках и ограничение выраженности стресса, оказывается недостаточной на поздних стадиях заболевания и обусловлена снижением резервных возможностей К - клеток щитовидной железы. Напротив, гиперфункция парашитовидных желез принимает стойкий характер, способствует сохранению гиперкальциемии и преобладанию тонуса парасимпатической нервной системы. Нарушения в содержании циклических нуклеотидов отражают суммарный эффект воздействия аллергенов и биологически активных веществ на мембраны шоковых клеток.

Изложенная схема является лишь звеном в цепи сложного патогенеза аллергического диатеза, включающей иммунологические сдвиги, изменения агрегатного состояния крови, медиаторные и нейроэндокринные нарушения.

Для определения роли и места кальцийрегулирующей системы в патогенезе аллергического диатеза мы оценивали динамику изучаемых показателей под влиянием комплексной терапии. Нормализация и тенденция к нормализации Ca^{2+} , гормонов и ЦН при распространенных формах экземы и нейродермита наблюдалась лишь у половины обследованных детей. В целом, у данных больных сохранились гиперкальциемия, гиперпаратиринемия и высокий уровень цГМФ. Терапия оказалась неэффективной в отношении к стойкому снижению уровня

цАМФ при диффузном нейродермите. При аллергическом конституциональном дерматите происходила полная нормализация кальцийрегулирующих гормонов и циклических нуклеотидов.

В периоде клинического улучшения дети сохраняли зависимость концентрации изучаемых показателей от распространенности кожного процесса. У детей с ограниченными формами экземы и нейродермита под влиянием комплексной терапии происходила нормализация уровней КТ и ПТГ в сыворотке крови, в то время как содержание цАМФ оставалось неизменным.

Отсутствие тенденции к нормализации метаболических сдвигов у части больных свидетельствует о незавершенности патологического процесса. Наблюдаемое нами некоторое возрастание концентрации цАМФ при исходно низком его содержании позволяет предположить функциональный характер блокады β -адренорецепторов при диссеминированной экземе и нейродермите. Процесс восстановления нормального соотношения ЦН с трудом поддается комплексной терапии, обычно достаточной для купирования клинических симптомов поражения кожи.

Значительные трудности в лечении детей, страдающих тяжелыми формами манифестных проявлений аллергического диатеза, побуждают к поиску новых патогенетически целенаправленных методов лечения. Учитывая выявленные нарушения в обмене Ca^{2+} и ЦН, основываясь на свойствах интала вызывать замедление трансмембранного перехода Ca^{2+} внутрь клетки, антифосфодиэстеразное и активирующее аденилатциклазу действие, нами впервые в отечественной практике апробировано его энтеральное применение при лечении 18 детей раннего возраста с диссеминированной истинной экземой. Препарат применялся в дозе 20 мг за 30 минут до еды в виде водного раствора 4 раза

в день курсом 3-4 недели.

У этих детей наряду с улучшением клинической картины наблюдалась нормализация содержания КТ, ППТ и Ca^{2+} . Интал оказал избирательное модулирующее действие на содержание ЦН, снизив исходно высокие и увеличив исходно низкие уровни цАМФ и цГМФ у большинства детей. При приеме интала через 1-2 недели мы отметили регресс кожных проявлений, а к 3-4 неделе у большинства обследованных детей практически исчезали участки мокнутия, эрозии, везикулезные и папулезные высыпания, прекращался кожный зуд.

Таким образом, применение интала внутрь позволило добиться удовлетворительного клинического эффекта и нормализации изучаемых показателей крови без назначения курсов антигистаминных препаратов, кальция, нестероидных противовоспалительных средств, без использования кортикостероидных мазей. Кроме того, нами отмечен хороший клинический эффект от применения интала у 32 детей, не вошедших в число обследованных по оригинальным методикам (получено удостоверение на рационализаторское предложение № 129 от 27.II.1983 года).

Учитывая существование гиперкальциемии и стойкой гиперфункции паращитовидных желез и открытие патогенетической роли кальция в механизмах секреции гистамина и других биологически активных веществ при аллергии, можно предположить, что назначение кальция при длительном течении экземы и особенно нейродермита является патогенетически нерациональным.

ВЫВОДЫ

I. Содержание Ca^{2+} и кальцийрегулирующих гормонов при аллергическом диатезе у детей зависит от клинической стадии манифестных проявлений: от умеренной активации кальцийрегулирующих гормо-

нов у детей с аллергическим конституциональным дерматитом до значительного напряжения функции паращитовидных желез, проявляющегося резким возрастанием концентрации ПТГ, КТ и Ca^{2+} в сыворотке крови при диссеминированной истинной экземе, с падением уровней кальцийрегулирующих гормонов, преобладанием содержания ПТГ и нарастанием гиперкальциемии у детей с распространенными формами нейродермита. Степень выраженности указанных изменений соответствует обширности поражения кожи.

2. Степень вовлеченности ЦН в патологический процесс определяется стадийностью поражения кожи. Нормальное содержание в плазме крови ЦН при аллергическом конституциональном дерматите сменяется значительным возрастанием цАМФ и цГМФ крови у детей с диссеминированной истинной экземой с последующим умеренным снижением концентрации цГМФ и резким падением уровня цАМФ при распространенных формах нейродермита.

Снижение соотношения цАМФ/цГМФ и резкое нарастание содержания ПТГ и Ca^{2+} наблюдалось при тяжелом течении экземы и нейродермита, у детей, часто болеющих острыми респираторными инфекциями и имеющих очаги хронической инфекции в различных органах.

3. Корреляционный анализ выявил изменение силы, направления и характера связи между кальцийрегулирующими гормонами и ЦН в зависимости от клинической формы манифестных проявлений аллергического диатеза в периоде обострения: при аллергическом конституциональном дерматите – средней силы прямая корреляционная зависимость между ПТГ и цГМФ, КТ и цАМФ; при диссеминированной истинной экземе – сохранение этих взаимоотношений и появление полной прямой связи между ПТГ и цАМФ; при распространенных формах нейродермита – появление прямой средней силы зависимости уровней КТ и цГМФ и обратной полной связи между ПТГ и цАМФ. Указанное свидетельствует о

связи этих систем регуляции метаболизма при аллергически измененной реактивности у детей.

4. Восстановление нормального содержания Ca^{2+} , кальцийрегулирующих гормонов и ЦН под влиянием комплексной терапии в периоде клинического улучшения чаще наблюдалось у детей с аллергическим конституциональным дерматитом, ограниченными экземой и нейродермитом. Тенденция к нормализации указанных показателей отмечена лишь у половины обследованных детей с распространенными формами экземы и нейродермита, что отражает незавершенность патологического процесса к моменту купирования кожных проявлений.

5. Энтеральное назначение детям с диссеминированной истинной экземой интала, положительно влияющего на регуляцию обмена Ca^{2+} и ЦН, выявило нормализацию изучаемых показателей и хороший клинический эффект от его применения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявление нового звена патогенеза манифестных проявлений аллергического диатеза позволяет наметить новые подходы к оптимизации терапии с учетом нарушений обмена Ca^{2+} и ЦН. Успешное применение интала внутрь у детей с истинной экземой, позволившее нам добиться нормализации нарушенной функции околожитовидных и щитовидной желез и восстановления равновесия ЦН, дает возможность рекомендовать его для широкого применения в клинической практике педиатров и детских дерматологов. При этом открываются возможности для снижения дозы, а в ряде случаев и полного отказа от использования в терапии чередующихся курсов антигистаминных и нестероидных противовоспалительных средств.

2. Полученные данные позволяют считать, что назначение препаратов кальция детям, длительно страдающим распространенными

формами экземы и нейродермита, на фоне гиперкальциемии и стойкой гиперпаратиринемии является патогенетически нерациональным.

3. Отсутствие выраженной положительной динамики Ca^{2+} , ПТГ, ИТ и ЦН при распространенных формах экземы и нейродермита к моменту купирования кожных проявлений, а также существование указанных нарушений на ранних стадиях патологического процесса свидетельствуют о ранних и глубоких нарушениях нейроэндокринного аппарата у этих детей. Наши данные вновь подтверждают необходимость проведения практическими врачами ранней и эффективной диспансеризации данного контингента детей во избежание возникновения у них рецидивов и трансформации патологического процесса в более тяжелые клинические формы.

Опубликованные работы по теме диссертации:

✓ 1. Пищевая аллергия у детей. Соавт. О.А.Синявская, Н.А.Виноградова, Б.А.Бабушкин. – В сб.: Организация борьбы с венерическими и кожными заболеваниями. – Свердловск, 1982, с.138-143.

✓ 2. 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.

✓ 3. Состояние гормональной регуляции при аллергодерматозах у детей. – В сб.: Системная и органная патология при хронических дерматозах. – Свердловск, 1983, с.181-186.

4. Система трех посредников при аллергическом диатезе у детей. Соавт. Н.А.Виноградова. – Тез. докладов научной сессии Свердловского государственного медицинского института "Внедрение результатов научных исследований в практику здравоохранения, в научные исследования и в некоторые отрасли промышленности". – Свердловск, 1983, с.151-152.