

Свердловский Государственный медицинский институт

Ректор - профессор В.И.КЛЮЧЕВ

А.М.ГРАДИНАРОВ

СОСТОЯНИЕ АДАПТАЦИОННО-ЗАЩИТНЫХ МЕХАНИЗМОВ  
У ДЕТЕЙ С КОЖНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ДИАТЕЗА  
В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ

(Система сывороточных иммуноглобулинов, некоторые  
показатели биосинтеза и метаболизма глюкокортикоидов)

Диссертация  
на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

Научный руководитель -  
доктор медицинских наук,  
профессор О.А.Синявская

Свердловск - 1976

## О Г Л А В Л Е Н И Е

стр.

1. ВВЕДЕНИЕ . . . . .	3
2. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ . . . . .	5
2.1. Современные представления о структуре иммунологической реактивности . . . . .	8
2.2. Становление системы сывороточных иммуноглобулинов в онтогенезе . . . . .	14
2.3. Значение определения иммуноглобулинов для клинической практики . . . . .	18
2.4. Дисиммуноглобулинемия при аллергических заболеваниях у детей . . . . .	21
2.5. Состояние вопроса об иммунологической реактивности детей при аллергическом диатезе . . . . .	26
2.6. Роль коры надпочечников в общих реакциях адаптации . . . . .	28
2.7. Функции коры надпочечников при аллергическом диатезе у детей . . . . .	34
3. ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАЕМЫХ ДЕТЕЙ И МЕТОДИКИ, ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ В РАБОТЕ . . . . .	38
4. СОДЕРЖАНИЕ СЫВОРОТОЧНЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ (IgA, IgG, IgM) У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ ДИАТЕЗОМ В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ, ИХ ДИНАМИКА ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С НЕКОТОРЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ . . . . .	64
4.1. Сывороточные иммуноглобулины у детей с кожными проявлениями аллергического диатеза . . . . .	69
4.2. Динамика содержания сывороточных иммуноглобулинов у детей с аллергическим диатезом в процессе лечения . . . . .	93
5. НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БИОСИНТЕЗА И МЕТАБОЛИЗМА ГЛИКОКОРТИКОИДОВ У ДЕТЕЙ С КОЖНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ДИАТЕЗА . . . . .	109
6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ . . . . .	136
ВЫВОДЫ . . . . .	144
УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ . . . . .	147
ПРИЛОЖЕНИЕ I . . . . .	194

## I. В В Е Д Е Н И Е

Понятие о диатезах (аномалиях конституции) возникло в пору расцвета учения о конституции человека. Введенный в литературу в этот период термин – экссудативный (*Серну*) или экссудативно-катаральный (*Миллер*) диатез до настоящего времени широко используется в отечественной педиатрической медицине, для обозначения измененной реактивности детей раннего возраста (М.С.Маслов, 1960; О.А.Синявская, 1968; М.И.Студеникин и др., 1974; Т.С.Соколова, 1975).

Данные литературы свидетельствуют о том, что немалое количество детей раннего возраста имеют различные клинические проявления, которые могут быть отнесены к экссудативному диатезу. Измененная реактивность при этом состоянии обуславливает повышенную чувствительность детей к целому ряду экзогенных воздействий, способствует легкости возникновения у них ряда заболеваний, которые протекают атипично или с осложнениями. В связи с этим можно полагать, что у детей с экссудативным диатезом являются адаптации организма к условиям среды, неспецифическая резистентность к неблагоприятным воздействиям, процессы восстановления нарушенного равновесия при возникновении клинических симптомов заболеваний отличаются известным своеобразием.

В механизмах гомеостаза существенную интегрирующую роль играют иммунная и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая системы. Изучение иммунологических и гормональных сдвигов, которые возникают у ребенка с аллергически измененной реактивностью в раннем возрасте, методов их лечебной коррекции, представляет несомненный интерес. Между тем, работы, посвященные изучению этих звеньев патогенеза экссудативного диатеза единичны, по ряду обстоятельств не могут считаться исчерпывающими, а результаты исследований нередко диаметрально противоположны.

В настоящей работе, являющейся продолжением многолетних иссле-

дований по изучению патогенеза, профилактики и лечения экссудативного (аллергического) диатеза у детей раннего возраста, проводимых на кафедре госпитальной педиатрии Свердловского медицинского института, были поставлены следующие задачи:

1. Определить у детей с различными формами кожных проявлений аллергического диатеза состояние одного из эффекторных звеньев иммуногенеза — сывороточных иммуноглобулинов основных классов ( $IgA$ ,  $IgY$ ,  $IgM$ ) в динамике процесса, используя метод радиальной иммунодиффузии Mancini *et al.* (1965), Fahey, Mc. Kalvey (1965).

2. Изучить некоторые показатели биосинтеза и метаболизма глюкокортикоидов у этих детей путем исследования, методом тонкослойной хроматографии, экскретируемых с мочой кортизола, кортикостерона, кортизона, II-дезоксикортизола и их тетрагидропроизводных.

3. Оценить влияние комплексной терапии на динамику исследуемых показателей, в том числе изучить терапевтическое действие отечественного препарата "Этимизол" на процессы биосинтеза и метаболизма кортикостероидов.

4. Наметить пути единого подхода педиатра и дерматолога к диагностике и лечению различных форм кожных проявлений аллергического диатеза у детей раннего возраста на основании длительного опыта совместной работы с детским дерматологом Свердловского кожно-венерологического института старшим научным сотрудником Н.П. Тороповой.

Мы полагали, что решение поставленных задач, освещая особенности клиники кожных проявлений и состояние малоизученных звеньев патогенеза аллергического диатеза в раннем возрасте позволит конкретизировать некоторые представления об измененной реактивности организма сенсибилизированного ребенка и будет способствовать организации некоторых моментов патогенетически оправданной терапии и диспансерного наблюдения этого контингента детей.

## 2. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Признание роли аллергических механизмов в генезе экссудативного диатеза, частое возникновение последнего в связи с неблагоприятной по аллергии наследственностью и четко выраженная предрасположенность детей с экссудативным диатезом к аллергическим реакциям и заболеваниям, позволяет целому ряду авторов отнести проявления экссудативного (Слеру) или экссудативно-лимфатического (Sittler, Fanconi) диатеза в понятие аллергической предрасположенности (О.А.Синявская, 1968; Л.М.Гольдштейн, 1969; А.А.Валентинович, 1972; Е.А.Лакоткина и др., 1972; М.Я.Студеникин и др., 1974; Т.С.Соколова, 1975). Способствует этому также частое перекрещивание многих признаков, характеризующих экссудативный и аллергический (Каммерер) диатезы (Г.Н.Сперанский, Т.С.Соколова, 1969; И.Н.Мирончик, 1970; А.Ф.Тур, Ю.А.Котиков, 1971; В.П.Бисярина, 1975).

В настоящей работе указанное позволило для обозначения измененной реактивности детей младшего возраста, вслед за рядом исследователей (Б.Г.Апостолов и др., 1972; О.А.Синявская, 1974, 1974; А.А.Герцен, 1974; Ю.С.Ивановский, 1974; Э.Керпель-Фрониус, 1975; Кожалевска-Кантеска, 1976) пользоваться понятием "аллергический диатез". Данный термин более полно отражает генез клинических проявлений, определенно указывает на потенциальную опасность в отношении аллергии, угрожающей ребенку (Д.Д.Лебедев, 1971; В.И.Бондарев и др., 1971; Г.Ф.Елиневская, 1974, 1975).

В педиатрической литературе последних лет указывается на большую распространенность изучаемого состояния.

По данным М.Г.Муковникова (1972) в детских поликлиниках г.Москвы, экссудативный диатез регистрируется у 50% детей первых трех лет жизни. Близки к этим показатели распространенности диатеза, приводимые М.И.Величко и соавт. среди детей г.Новокузнецка - 46,6% (1971), Л.А.Тимошенко у детей в условиях Крайнего Севера - 57,9%

(1973). Среди детей г. Иваново распространенность экземы и различных кожных проявлений экссудативного диатеза составляет 102,9 на 1000 детей в возрасте до 1 года и 92,7 на 1000 детей трехлетнего возраста (И.Н. Головинова, Э.Г. Головинов, 1973). У Weipl (1974) у 500 новорожденных детей, находящихся в одинаковых условиях ухода, обнаружили в 24% случаев выраженный в различной степени *dermatitis glutaealis*. При массовой постановке кожных тестов скрытое состояние сенсибилизации выявляется у 50% (Deamer, 1972) и даже 60-70% детей (Cruchoud, 1966). По R.H. Hoeckelman (1974) малые аллергические заболевания у детей отмечался в 20-40% случаев.

Приведенные данные литературы касаются различных географических зон, незначительно отличающихся от публиковавшихся ранее (М.С. Маслов - 31,2%, Г.Н. Сперанский - 50%, М.И. Олевский - 10-30%, Liegknecht - 75,6%, Scheer, Bartel - 24-44% - цит. О.А. Синявская, 1968), и характеризуются такой же противоречивостью. Последняя объясняется несовершенством учета, различным подходом к диагностике кожных поражений, возрастной неспецифичностью клинических проявлений, ограниченным количеством обследуемых детей, зависимостью характера кожных проявлений от времени года, различием методов диагностики и оценки их различными исследователями (А.Д. Адо, 1969; Г.С. Грачева и др., 1974; А.Д. Адо, А.В. Богоева, 1975; Hoeckelman, 1974).

Наряду с частой выявляемостью, экссудативный диатез нередко отрицательно сказывается на состоянии здоровья детей раннего возраста. У этих детей выше уровень общей заболеваемости: 309,9 на 1000, против 197,8 соответственно в контрольной группе. (М.Г. Мукинников, 1972). Отчетливо выявляется предрасположенность таких детей к ряду заболеваний: катарам верхних дыхательных путей (К.Е. Красноперова, 1967; Т.К. Искаков и др., 1973), пневмониям (К.Ф. Соколова, 1964; П.Л. Штейнлукт, Е.С. Стенина, 1971; М.Н. Белова, 1973), экземе и различным клиническим вариантам зудящих дерматозов

(Я.Е.Атлас, 1961; М.Т.Бриль, 1961; С.Я.Голосовкер, 1963; Н.П.Торопова, 1966; Л.М.Гольдштейн, 1966, 1969; А.А.Студницин, 1971; В.М.Христик, 1972; Т.К.Искаков, 1972; Т.С.Соколова и др., 1973), бронхиальной астме и другим аллергическим заболеваниям (Г.Н.Сперанский, Т.С.Соколова, 1969; А.Д.Адо, Т.С.Соколова, 1971; Н.А.Тюрина, 1974; —, —; Coccochi, Rossi, 1973), микробно-воспалительным заболеваниям почек и мочевыводящих путей (Э.М.Силина, 1970; М.С.Игнатова, Ю.Е.Вельтищев, 1973). Указывается также на связь экссудативного диатеза с коллагеновыми болезнями (Н.А.Гафарова, 1967; Л.А.Исакова, 1967; И.Е.Пагава, 1967; А.А.Яковлева, 1971), гастроэнтерологическими заболеваниями (И.Г.Зернов и др., 1973; О.А.Синявская и сотр., 1974).

У детей с экссудативным диатезом возникшие заболевания нередко протекают атипично, с затяжным, рецидивирующими характером патологического процесса либо острым тяжелым токсикозом (В.Бочварова, 1963; А.М.Чередниченко, 1968; А.Ф.Зеленский, О.А.Переладова, 1969; М.П.Матвеев и др., 1974). При наличии экссудативного диатеза в течении заболеваний часто возникают осложнения (А.М.Чередниченко, 1968; Т.С.Грачева и др., 1974; Ф.М.Китикарь, В.А.Бренков, 1974), происходит нередко хронификация процесса (Г.П.Марисенко, Л.В.Турикова, 1969; В.Д.Сурков, М.Г.Шамов, 1970) или формирование очагов хронической инфекции (К.Е.Красноперова, 1967; А.С.Кассани, 1969; Т.С.Соколова и др., 1971).

Нередко данное состояние провоцирует развитие осложнений после профилактических прививок и необычное течение вакцинального процесса (В.И.Бондарев и др., 1968; В.П.Брагинская и др., 1971; Т.С.Соколова, Н.В.Захарова, 1972; С.А.Понехонов, 1974; А.А.Березина, 1974). Дети с экссудативным диатезом составляют наиболее ранний контингент в условиях организованного детского коллектива (И.Я.Смолянская, 1967, 1970; О.А.Синявская и др., 1972, 1975).

Повышенная чувствительность детей с экссудативным диатезом и целому ряду внешних воздействий, частая неадекватность их реакций на многие факторы, не выходящие за пределы физиологических, высокая заболеваемость — настоятельно требуют возвращения к выяснению вопроса о механизмах, лежащих в основе столь легкой ранимости этого контингента детей. С тех пор как более полувека назад Сегену обратил внимание на связь между детской экземой и конституцией в рамках учения об экссудативном диатезе, этой проблемой постоянно занимаются педиатры, дерматологи и аллергологи, но многие вопросы ее патомеханизма все еще не выяснены (Райка, 1966).

В генезе повышенной ранимости детей с экссудативным диатезом ведущая роль отводится измененной реактивности организма ребенка (М.С.Маслов, 1948, 1960; Н.Ф.Домбровская, 1955; Т.П.Степанова-Маслаускене, 1964; О.А.Синявская, 1968; А.М.Чередниченко, 1968; А.В.Кузнецова, 1969). В понятие "реактивность" М.С.Маслов вкладывал широкий смысл, объединяя в нем всю совокупность ответных реакций органов и тканей на воздействие среды и неоднократно подчеркивал, что понятие об изменчивости и своеобразии реактивности должно наполняться конкретным содержанием по мере накопления фактического материала. В реактивности детей раннего возраста как сумме реакций организма, направленных на сохранение гомеостаза при изменении внешней среды, большая роль принадлежит механизмам иммунологической защиты и гуморальной регуляции (Л.Д.Лебедев, 1965; Н.Ф.Здрадовский, 1969; И.Я.Учитель, 1970; Н.П.Шабалов, 1971; Н.Ф.Здрадовский, Г.А.Гурвич, 1972; Н.Д.Горизонтов, 1968, 1976; Р.В.Петров, Р.М.Хантов, 1976).

## 2.1. Современные представления о структуре иммунологической реактивности

Под иммунобиологической реактивностью понимают совокупность тесно связанных специфических иммунологических механизмов и не-

специфических защитных реакций. Последние – многообразны и, по существу, затрагивают все системы организма, включая целый ряд гуморальных и клеточных защитных механизмов (воспалительная реакция, изменение обмена веществ, возбуждение или торможение различных отделов нервной системы, барьерфиксирующая функция лимфатических узлов, фагоцитарная система, ряд субстанций, обладающих бактерицидным действием: комплемент, лизоцим, пропердин и др.) (К.Н.Прозоровская, Н.Ф.Дубовик, 1972; З.М.Михайлова, Г.А.Михеева, 1974; Р.В.Петров, 1976). Колебание неспецифических защитных факторов вызывается целым рядом самых разнообразных воздействий и носит обычно фазовый характер.

Специфическая иммунная система, функционирование которой обуславливается поступлением субстанций со свойствами антигена, тесно связана с лимфоидной системой. Последняя представлена клеточными элементами и лимфоидными органами. "Свойство клеточных элементов этой системы постоянно рециркулировать дает основание рассматривать всю совокупность лимфоидных органов как единую функциональную систему, которая обозначается как иммунная" (Л.Н.Фонтанн, 1967; Р.М.Хантов, 1975; Р.В.Петров и др., 1976; Miller e.a., 1967, 1975; Roitte e.a., 1969; Bellanti, Green, 1971; И.Вапцаров и др., 1973).

Центральным лимфоидным органом у млекопитающих является зобная железа, играющая важную роль в развитии и нормальном функционировании иммунной системы. На ранних стадиях онтогенеза тимус управляет структурным и функциональным созреванием иммунокомпетентных систем, на более поздних – обеспечивает сохранность и целостность иммунных реакций (С.С.Мутин, Я.А.Сигидин, 1966; В.М.Ковсан, И.С.Никольский, 1973; М.А.Капелько, 1975; Р.В.Петров, Л.А.Захарова, 1976; Burnet, 1962, 1971; Miller, Osoba, 1967; Miller, 1974).

Периферические лимфоидные органы представлены лимфоидными образованиями ретикуло-эндотелиальной системы (Вольдайерово кольцо,

нейеровы бляшки, селезенка, лимфатические узлы) и являются местом, где основные популяции клеток, участвующие в иммунной реакции, контактируют, претерпевают дальнейшую трансформацию и превращают эти лимфоидные образования в органы целостной специфической иммунной защиты организма (И. Вапцаров, 1973).

Родоначальной клеткой для ряда клеток, участвующих в иммунологических реакциях, является поливалентная стволовая кроветворная клетка костно-мозгового происхождения (Р.В.Петров и др., 1973, 1976; Roitt e.a., 1969; Rowlands, Vazquez, 1971). Она дает начало двум системам клеток, которые в сочетании с содержанием их тканями, составляют целостную иммунную систему: а) миелоидные клетки, образующие фагоцитарную систему; б) лимфоидные клетки (Р.В.Петров, Л.А.Захарова, 1976; Bertraux, Moullias, 1970; И. Вапцаров, 1973).

Клетки лимфоидного ряда включают две популяции, отличающиеся наличием специфических поверхностных и функциональных маркеров (Р.М.Хайтов, 1975; Нивег, Braunsteiner, 1972). Генерация субъектов клонов лимфоидных клеток, их миграция из соответствующих органов является физиологическим процессом, протекающим в отсутствии антигенной стимуляции (Р.М.Хайтов, 1975). Одна из этих двух групп клеток мигрирует в зобную железу, где в сочетании с эпителиальными образованиями участвует в формировании тимуса как лимфоэпителиального органа, и после развития иммунной компетентности образует Т-популяцию лимфоидных клеток. Клетки этого ряда, покидающие тимус в стадии Т-лимфоцитов, разпределяются по кровеносным и лимфатическим путям, находятся в Т-зависимых зонах периферических лимфоидных образований и составляют большую часть популяции малых лимфоцитов (Р.В.Петров, В.М.Манько, 1972; Owen, Raft, 1970). Эта группа клеток после антигенной стимуляции выполняет целый ряд функций (А.Л. Михайлова, Р.В.Петров, 1975; Р.В.Петров, Л.А.Захарова, 1976; Roitt e.a., 1969; Elliot e.a., 1974; Gunter, 1974; Dennert, dennox, 1974; Miller, 1974).

Продуценты гуморальных антител – плазматические клетки, являются конечным этапом становления другой системы лимфоидных клеток – В-лимфоцитов, генетически связанных в своем развитии не с зобной железой, а с лимфоидной бурсозависимой тканью (Р.М.Хайтов, 1975; Miller, Osoba, 1967; Roitt e. a., 1969). Окончательное созревание иммунокомпетентных В-клеток происходит в зародышевых центрах периферических лимфоидных органов (А.Я.Кульберг, 1975). После воздействия антигенного стимула, В-клетка способна к размножению и дифференцировке, конечным этапом которой является развитие плазматической клетки. Механизм, обуславливающий эволюцию стволовых клеток в функционирующие клетки после стимуляции антигеном, не установлен (Rowlands, Vazquez, 1975).

Индивидуальный клон плазматических клеток обычно продуцирует только один тип молекул антител – иммуноглобулинов (Ю.М.Лопухин, Р.В.Петров, 1974; А.Я.Кульберг, 1975; Бернет, 1971; Fuhrerberg e. a., 1975) и только 1-2% способны производить до 2 типов антител (Л.И. Яворковский, 1969). В то же время доказано переключение синтеза одного класса иммуноглобулинов ( $YgM$ ) на синтез другого класса ( $YgG$ ) в одной клетке (Rowlands e. a., 1971) и появление после иммунизации иммуноглобулинов в следующем последовательном порядке  $YgM$ ,  $YgG$ ,  $YgA$  (Mande, 1974; Hegeman, 1974). Смена иммуноглобулиновых классов происходит внутри клона путем генетического переключения (Ю.М.Лопухин, Р.В.Петров, 1974; Cooper, Lomtor, 1974; Green, 1974).

Функция В-клеток не ограничивается лишь синтезом антител. В-лимфоциты могут быть также клетками памяти в пределах антителообразующего клеточного клона, определяя его пролиферативный потенциал (Williamson, Isconas, 1972; Diamantstein, Willinger, 1974).

Для распознавания антигенных молекул и развития иммунной реакции требуется кооперативное взаимодействие нескольких разных типов клеток (Р.В.Петров и др., 1971; И.Л.Черников, А.Я.Фридентейн, 1972;

В.Г.Бордонос, Л.А.Куин, 1973; А.Я.Кульберг, 1975; Cooper, dorror, 1974; Reivege e.a., 1974) (Рисунок 2.1).

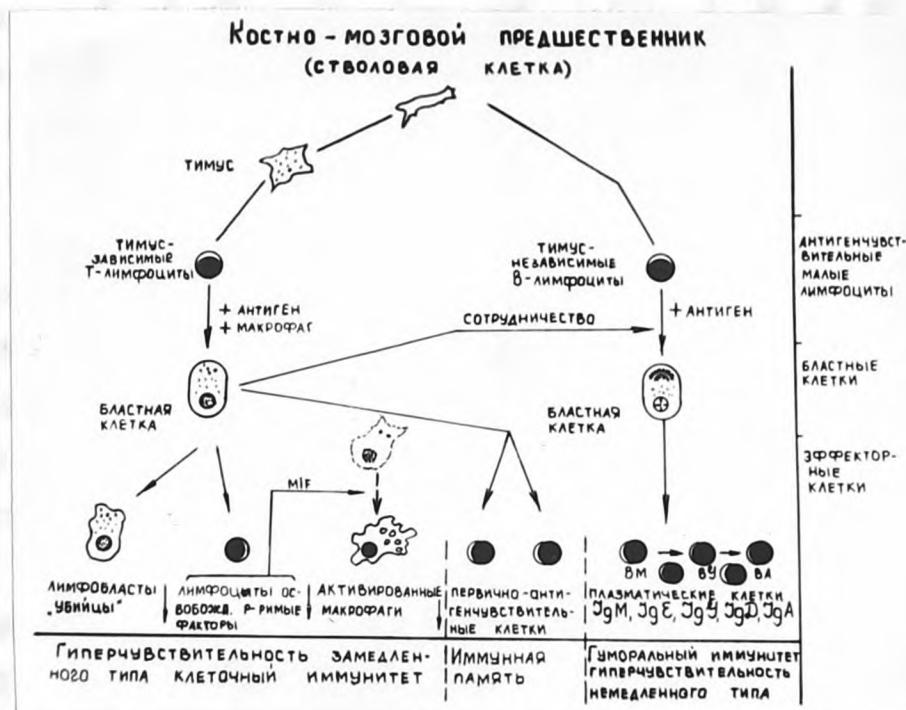


Рисунок 2.1. Взаимодействие различных отделов иммунной системы в развитии иммунологической реактивности (Ю.М.Лопухин, Р.В.Петров, 1974; Р.В.Петров, 1976; Roitl e.a., 1969; И.Вашцаров и др., 1973)

Иммуноглобулины являются одним из конечных эффекторных звеньев иммуногенеза и основным источником антител в иммунном организме против возбудителей заболеваний, их токсинов и антител, против неинфекционных детерминант, образующихся в организме или попадающих извне, а также антител, которые вызывают аллергические реакции (И.Н.Моргунов, 1967; А.И.Патникоп и др., 1973; Л.Р.Резникова и др., 1973; Е.А.Надеждина, 1974; А.А.Смородинцев и др., 1975; Nossal, 1973). Термин "иммуноглобулины" ( $Ig$ ) предложен для обозначения белков, обладающих активностью антител, а также белков,

сходных с антителами по химической структуре и антигенной специфичности (А.Е.Гурвич, Р.С.Незлих, 1965). Они присутствуют в сыворотке, бронхиальном и кишечном секрете, мокоре, желчи, семенной жидкости, слюне и слезном секрете (Lebasu-Vergheyden, 1974). Их исследование может быть использовано для характеристики иммунитета и иммунопатологических процессов (В.Н.Анокин, Т.М.Терехова, 1970; Р.В.Петров и др., 1973; А.Н.Чередеев, 1976; *док. Sharbrom*, 1967).

На основании особенностей строения и свойств все иммуноглобулины могут быть подразделены на следующие группы: сывороточные, секреторные  $\text{Ig}$  и иммуноглобулиновые рецепторы лимфоидных клеток. Родственные иммуноглобулинам белки, представляющие собой продукты их незавершенного синтеза или катаболизма объединяют в группу микроглобулинов (А.Я.Кульберг, 1975).

Многообразные биологические функции сывороточных иммуноглобулинов обусловлены, с одной стороны, способностью в качестве антитела специфически взаимодействовать с антигеном, а с другой – различными эффекторными функциями (способностью связывать комплемент, фиксироваться на клетках, избирательно проникать через различные биологические барьеры).

Начатые в 60 годы исследования (Портер, Эдельман), позволили выяснить основные особенности структуры типичной молекулы антитела и ряд физико-химических и биологических свойств иммуноглобулинов. Полученные данные отражены в ряде исчерпывающих литературных обзоров (И.Н.Моргунов, 1967; М.И.Равич-Шербо, 1968; Р.С.Незлих, 1970, 1971, 1972; А.Я.Кульберг, 1968, 1975; Д.В.Степани, 1971, 1973; Cohen, Milstein, 1967; Holborow, 1967; Gajdos, 1969; Metzger, 1967; Burtin, 1969; Porter, 1969; Berret, 1971; Huguen, Beaufrestein, 1972; Fudenberg e.a., 1975).

Антитела, направленные к одному и тому же антигену, могут обладать свойствами иммуноглобулинов различных классов и подклассов,

распределялись в них крайне неравномерно, поэтому детальный количественный анализ иммуноглобулинов в соответствии с их специфичностью представляет большие трудности. В настоящее время определяется общая популяция иммуноглобулинов, подразделяющаяся на пять классов ( $Ig\ A$ ,  $Ig\ G$ ,  $Ig\ M$ ,  $Ig\ E$ ,  $Ig\ D$ ) в зависимости от физических и иммунологических свойств (И.Н.Матвеев и др., 1974; А.Я.Кульберг, 1975).

## 2.2. Становление системы сывороточных иммуноглобулинов в онтогенезе

На разных этапах онтогенеза организм обладает первичной иммунологической реaktivностью, отличающейся рядом качественных и количественных характеристик (Л.С.Лозовская, 1973; З.М.Михайлова, Г.А.Михеева, 1974; *Vireliz*, 1970; *Gentili et al.*, 1970).

Иммунную устойчивость в антепатальном и раннем постнатальном периоде онтогенеза определяют два фактора: созревание иммунного аппарата и присутствие материнских антител (З.М.Михайлова, Л.Г.Афонина, 1972; З.М.Михайлова, Г.А.Михеева, 1974; *Bardare et al.*, 1968; *Naughtard*, 1974). В настоящее время накоплено много данных, подтверждающих способность не только новорожденного, но и плода к активному синтезу антител (*Yitlin et al.*, 1969; *Rossipal*, 1972; *Miller et al.*, 1973; *Gottoff*, 1974; *Prindall*, 1974).

Иммунная система ребенка формируется внутриутробно и не требует особых стимулов для своего созревания. Антигенная же стимуляция лишь ускоряет этот процесс (З.М.Михайлова, Г.А.Михеева, 1974; *Gentili et al.*, 1970). Природа стимулов, способствующих развитию иммунокомпетентных систем на ранних этапах онтогенеза, окончательно не ясна. Предполагается стимулирующая роль материнских антител (М.М.Леви, 1970, 1971; А.А.Сокин, 1972), "анамнестический характер" иммунного ответа ребенка, обусловленный получением от матери

клеток с закрепленной иммунологической компетенцией (Л.С.Лозовская, 1973; Г.Е.Аронов, 1974; *Leindholm*, 1974), возможно и влияние генетической детерминированности (А.Н.Эфроимсон, 1971; Р.В.Петров, 1973). Но, с другой стороны, подчеркивается и ингибирующее влияние материнских антител на антителообразование плода (*Gen-tilli* *et al.*, 1970). Имеется мнение, что трансплацентарный переход материнских лимфоцитов при нормальной беременности является скорее исключением, чем правилом (*Schöder*, 1974), а генетические механизмы не являются единственным фактором, обуславливающим иммунный ответ (*Levine*, 1974).

Пассивно поступающие к плоду антитела от матери относятся к классу  $YgG$ , преимущественно подклассу  $YgG_3$ , которые проходят через плаценту в 20–50 раз быстрее, чем другие подклассы (*Ralff* *et al.*, 1972). Проникновение  $YgG$  через плаценту является активным процессом, имеющим место уже на четвертом месяце беременности, с наибольшей степенью выраженности в последнем триместре внутриутробной жизни (Л.Н.Алексеевич и др., 1974; *Brambell*, 1966; *Gottoff*, 1974). Непарушенный плацентарный барьер для иммуноглобулинов других классов, по мнению большинства исследователей, непроподолим (Л.С.Лозовская, 1973; З.М.Михайлова, Г.А.Михеева, 1974; *Gen-tilli* *et al.*, 1970; *Рерус*, 1974). Этот избирательный транспорт, видимо, является механизмом, препятствующим проникновению поврежденных антител (*Ralff* *et al.*, 1972). В то же время *Gottoff* (1974) указывает на возможность проникновения через плаценту небольших количеств  $YgG$ . Одновременно отмечается, что плацента является несовершенным барьером и при воздействии факторов, нарушающих ее состояние, резко меняются иммунологические взаимоотношения в системе "мать–плод", а длительность и природа воздействующих антигенов во многом будет определять характер иммунного ответа и содержание иммуноглобулинов у новорожденного (И.А.Аршавский и др., 1961; П.В.Коробова, 1961;

З.М.Михайлова, 1971; И.В.Холодовская, Б.П.Мищенко, 1972). После рождения ребенка функциональная активность иммунной системы, вследствие антигенной стимуляции, быстро нарастает (З.М.Михайлова, Г.А.Михеева, 1974).

Возрастные особенности становления системы сывороточных иммуноглобулинов изучены достаточно полно как в постнатальном периоде, так и в последующие возрастные периоды (А.В.Чебуркин и др., 1971; Г.П.Герман и др., 1971; Н.Е.Санникова, Д.В.Стейфани, 1974; Т.В.Фокина и др., 1974; Е.В.Потемкина и др., 1975; Vickley e.a., 1968; Allansmith, 1968; Virell, 1970; Radle e.a., 1970; Rossipal 1972; Corradi, 1973; Siminska-Golebiowska, 1973; Gottoff, 1974).

Согласно литературным данным, содержание  $IgY$  в пуповинной сыворотке коррелирует с его содержанием у матери и сразу после рождения начинает снижаться вследствие его катаболизма. Снижение уровней  $IgY$  до 25–36% от уровня у взрослых регистрируется у детей в возрасте 3–5 месяцев, после чего начинается их медленный подъем, обусловленный синтезом  $IgY$  самим ребенком. Постоянные концентрации  $IgY$ , соответствующие нижней границе их уровня у взрослых, устанавливаются у детей в 6–8 лет.

Иммуноглобулин  $IgM$ , по данным различных авторов, у здоровых новорожденных в сыворотке содержится в пределах 6–66 мг%, а способность новорожденных при соответствующей антигенной стимуляции к образованию  $IgM$  не отличается от таковой у ребенка в возрасте нескольких месяцев. Поэтому концентрация  $IgM$  в пуповинной сыворотке может значительно повышаться, если в период внутриутробного развития имела место дополнительная антигенная стимуляция плода. После рождения содержание этого класса иммуноглобулинов быстро повышается в первые недели и месяцы жизни ребенка. Большинством исследователей отмечаются значительные индивидуальные различия в интенсивности этого нарастания. Период, когда уровень  $IgM$  у ребенка достига-

ет такового у взрослого, вариабилен и по различным литературным данным колеблется в пределах от 1 года 2 месяцев и до 11 лет (Т.В.Фокина и др., 1974).

Иммуноглобулин  $IgA$  в пуповинной сыворотке отсутствует или обнаруживается в ничтожно малых количествах. Повышенное его содержание при рождении, как правило, связывают с инфицированностью или дополнительной антигенной стимулацией плода. Концентрация  $IgA$  в сыворотке крови у здоровых детей после рождения, свидетельствуя об их активном синтезе, возрастает с 2-4 недельного возраста. После третьего месяца жизни при нагрузке антигеном ребенок уже способен продуцировать такое же количество  $IgA$ , как ребенок второй половины первого года жизни, в 5 лет уровень  $IgA$  у ребенка составляет 50% от уровня взрослого, а в 10-15 лет разница в содержании  $IgA$  в сыворотке крови ребенка и взрослого статистически недостоверна. Секреторный  $IgA$  у новорожденных отсутствует и появляется к 10 дню жизни в секрете слизистых желез (Halpern, 1974). В первые 3 месяца жизни ребенка большую роль в защите слизистой желудочно-кишечного тракта играет пассивно передаваемый секреторный  $IgA$  матери, содержащийся в молозиве и грудном молоке (Gentili e.a., 1970; Lodinova e.a., 1972; Halpern, 1974). В этот период доказана высокая автономная антигенообразующая активность иммунологического аппарата молочной железы матери, причем трофогенным путем передаются ребенку не только  $IgA$ , но и  $IgG$ ,  $IgM$ , а также  $Fab$ -фрагменты  $IgG$  (К.Н.Прозоровская, Д.В.Степан и др., 1973; И.М.Светова, 1974; Я.И.Алексевич и др., 1974; Bardare e.a., 1968; Dzięgielowa e.a., 1971; Modzalewska e.a., 1972).

Возрастные изменения содержания  $IgG$  изучены менее подробно, а данные, приводимые разными авторами, противоречивы. Способность ребенка синтезировать антитела, специфичные для  $IgG$ , доказана уже в периоде новорожденности (Levine, 1970; Kaufman, 1971).

Под влиянием аллергизирующих факторов синтез  $IgE$  может быть резко усилен уже к 2-месячному возрасту (Blanskaert *et al.*, 1975).

J. Berg, S. Johansson (1969), J. Bellanti, R. Green (1971), S. Öhrman, S. Johansson (1974) отмечают постепенное нарастание уровней  $IgE$  в течение всего периода детства с достижением к 12-15 годам концентрации их, свойственной взрослым. Но в то же время J. Gerrard (1974) сообщает о более высокой концентрации  $IgE$  у детей, чем у взрослых.

$IgD$  в сыворотках новорожденных не обнаруживается или присутствует в виде следов. В определяемых лабораторно количествах он появляется у детей с 6 недельного возраста и достигает уровня взрослого к 5 годам.

Статистически значимых различий в содержании иммуноглобулинов в зависимости от пола в сыворотке у детей раннего возраста не отмечается, они появляются лишь к 11-13 годам (Allansmith, 1968).

Процесс становления системы иммуноглобулинов в онтогенезе подтвержден значительным индивидуальным колебанием и зависит от унаследованных факторов, течения беременности, здоровья и условий питания матери, состояния ребенка при рождении, этнографических, климато-географических условий, сроков иммунизации и др. (З.М.Михайлова, 1971; Е.А.Надекдина, 1972; Н.Е.Санникова, Д.В.Степани, 1974; А.А.Сокин, 1974; Т.В.Фокина и др., 1974; В.М.Шубик, 1976).

### 2.3. Значение определения иммуноглобулинов для клинической практики

Практические аспекты изучения состояния иммуноглобулинов в норме и при целом ряде патологических состояний трудно переоценить. "Определение  $Ig$  в организме является едва ли не основным для характеристики состояния защитных сил организма. Определение содержания отдельных классов в организме больного при знании закономерно-

стей их онтогенеза дает возможность выявить нередкие состояния различных иммунопатий, что важно для своевременного патогенетического лечения" (К.И.Прозоровская, Н.Ф.Дубовик, 1972). В зависимости от возрастного уровня  $\text{Ig}$  можно уточнить оптимальные сроки прививок. Определение количества, соотношения классов иммуноглобулинов может иметь диагностическое значение и дать информацию о напряженности гуморального иммунитета. Знание этого звена специфической иммунологической реактивности позволяет проводить более обоснованно и целенаправленно мероприятия по созданию пассивного иммунитета (М.П.Матвеев, 1972; Д.В.Стефани, 1972; Л.Г.Афонина и др., 1973; Р.В.Петров и др., 1973; М.П.Матвеев и др., 1974).

Б.А.Сомов (1965), Е.С.Бутов (1969), Ю.К.Скрипкин и др. (1971) предлагают использовать определение сывороточных иммуноглобулинов, как показатель, отражающий степень иммунологической перестройки при аллергических состояниях.

Определение иммуноглобулинов, как основной тест, характеризующий эффекторную функцию системы В-клеток, особое значение приобретает в диагностике иммунодефицитных состояний (Р.В.Петров и др., 1973; А.И.Черадеев, 1976; Wells, Fudenberg, 1974). Литературные данные, посвященные этому вопросу о формах, клинике и распространенности иммунодефицитов становятся все более полными и многочисленными (Ю.М.Лопухин, Р.В.Петров, 1974; З.М.Михайлова, 1975; Р.В.Петров, 1976; Ю.М.Лопухин и др., 1976; Janeway, 1968; Gentili e. a., 1970; И.Вашаров, 1973; Girot, 1975). Наряду с выраженным наследственными или врожденными дефектами иммунной системы, в детском возрасте нередко встречаются случаи транзиторной, селективной иммунологической недостаточности. Для первых часто характерна оформленная, тяжелая клиническая и лабораторная картина. Транзиторная иммунологическая несостоятельность в виде отсутствия или снижения одного или нескольких классов иммуногло-

булинов специфической клиники не имеет и характеризуется как полным клиническим благополучием, так и повышенной частотой и затяжным течением респираторных заболеваний, неинфекционной диареей, лимфопролиферативным синдромом, склонностью к аллергическим реакциям (М.П.Матвеев и др., 1974; Hitzig e.a., 1965; Sedallian, 1967; Colombo e.a., 1972; Norman, 1974; South, 1974; Ansaldi e.a., 1974; Чуцковская e.a., 1974). При такого рода дисгаммаглобулинемиях общее количество  $\gamma$ -глобулинов может быть нормальным или даже увеличенным за счет повышения уровня других иммуноглобулинов (А.М. Абезгауз и др., 1974; З.М.Михайлова и др., 1976) и лишь количественное определение отдельных классов может иметь диагностическое значение. В этиологии временной, приобретенной формы пониженной иммунологической реактивности играет роль ряд факторов: запаздывание у части детей раннего возраста фазы самостоятельного синтеза иммуноглобулинов ("позднестартующие" дети), патология всасивания, нарушение внутриклеточного метаболизма, инфекционные заболевания, лекарственные препараты, угнетающие пролиферативные процессы в мезенхимальной ткани (антибиотики, антиревматические, антигистаминные средства, производные кортизона) (З.М.Михайлова, 1975; Hitzig e.a., 1965; Schmid e.a., 1974).

Необходимо отметить в то же время, что частота и причины транзиторной дисиммуноглобулинемии с вторичным нарушением выработки антител, при целом ряде патологических состояний у детей неизвестны. О том, что такие состояния в детском возрасте передки, свидетельствуют данные І. Чуцковская e.a. (1974), выявивших при обследовании 1170 повторно госпитализированных детей, в 7% случаев транзиторный, селективный дефицит иммуноглобулинов. Значимость диагностики нарушений специфических иммунных механизмов обусловлена и тем, что исследования в экспериментальной иммунологии открывают для клинициста новые перспективы возможного вмешательства.

ва в иммуногенез. Так, обнаружение регуляторной роли иммуноглобулинов и продуктов кatabолизма антител в гуморальном и клеточном иммунитете (А.Я.Кульберг, 1963, 1973, 1975; Л.Г.Прокопенко, 1969; И.Н.Моргунов и др., 1973; А.Е.Вершигора, 1975; Kitigawa *et al.*, 1975) позволяет ряду авторов предполагать, что пассивное введение антител в составе  $\gamma$ ГМ более целесообразно для стимуляции, а в составе  $\gamma$ ГУ для частичного подавления иммуногенеза (М.П.Матвеев, 1974; Holboow, 1967). Успешно развивается в эксперименте принципиально новый подход к иммуносупрессии и иммуностимуляции, заключающейся в коррекции различных этапов иммуногенеза путем торможения миграции стволовых клеток, Т- и В-лимфоцитов, изменением кооперативной способности Т- и В-клеток в процессе становления антителогенеза или на уровне зрелых антителопродуцентов (Р.В.Петров и др., 1971, 1973; Р.М.Хайтов, 1975).

Можно предполагать, что новые методы придут на смену доминирующей в клинике заместительной серотерапии и будут способствовать предупреждению и лечению заболеваний, сопровождающихся нарушением нормальных иммунологических функций организма (Fudenberg, 1975).

#### 2.4. Дисиммуноглобулинемии при аллергических заболеваниях у детей

Известно, что иммунные реакции не только предупреждают развитие патологических процессов, но и являются пусковым механизмом клинико-анатомических проявлений аллергической реакции организма.

Несмотря на появление в последнее время ряда новых данных, подчеркивается, что иммунологические механизмы являются ведущими в развитии аллергического процесса (А.Д.Адо, 1970, 1973; В.А.Адо *et al.*, 1973; Rajka, 1966; Painter, 1969; Elliot, 1972; Mosonyi, 1974; Wortmann, 1976). Считается, что вновь описываемые явления такие как: приобретенный или унаследованный дефект аденилциклизи-

с блокадой  $\beta$ -адренергических рецепторов (А.А. Безруков и др., 1973, 1974; Szentivanyi, 1968; Samter, 1974), обнаружение ряда агентов, действующих через конечные общие пути (либерация гистамина и других биологически активных аминов), минуя реакцию антиген-антитело (Б.В. Полушкин, 1971; А.А. Польнер, 1973), ингибция синтеза или освобождения простагландинов (Реруз е.а., 1973; Vane, 1974), активация С<sub>3</sub> и других компонентов комплемента альтернативными путями (А.Я. Кульберг, 1975; Реруз, 1974), органическая ваготония (Якимо, 1973), генетически обусловленная повышенная проницаемость слизистых (Schwartz е.а., 1968; deskovitz е.а., 1972; Wortmann, 1976), не отрицая роли иммунологических сдвигов, углубляют представления об аллергии (А.А. Безруков, 1973; Lichtenstein, 1971; Pepys, 1974).

R. yell, R. Coombs (1963) делят все аллергические реакции на 4 типа:

Тип I – немедленная анатипатическая аллергия, передаваемая реагиновыми антителами типа Ig E (Ishizaka е.а., 1967; Ishizaka е.а., 1974) и типа Ig G (А.Я. Кульберг, 1975; Bache е.а., 1970).

Тип II – цитотоксическая аллергия. В аутоиммунных процессах, характерных для этого вида аллергических реакций, участвуют антитела классов Ig G, Ig M, а также клеточные элементы, направленные против антигенов, фиксированных на клетке или ткани (Т.С. Соколова, 1974; Bellanti, Green, 1971; Turner-Warwick, 1973; Mosongi, 1974).

Тип III – аллергия, вызванная растворимыми, фиксирующими компонент комплексами антигена и преципитирующих антител Ig A, Ig G, Ig D, Ig M (Mosongi, 1974). При сывороточной болезни, характерной для этого типа, кожной биопсией выделяются околососудистые иммунопреципитаты, которые выделяют иммуноглобулины трех основных классов Ig A, Ig M, Ig G и  $\beta$  Ig компонент комплемента (Pepys, 1968, 1974; Schwartz е.а., 1968). В немедленной вводной реакции, играющей при этом типе важную роль в отложении иммунных комплексов в

сосудистой стенке участвуют  $\text{IgE}$  у атопических субъектов и возможно коротко живущие  $\text{IgG}$  у неатопичных (Perzich, 1970; Cohane, 1971; Perzich, 1974).

Тип IV - аллергия замедленного, туберкулинового типа иммунологический компонент в реакциях этого типа обусловлен сенсибилизированными лимфоцитами, несущими рецепторные группы, способные реагировать со специфическим антигеном (Мозоли, 1974; Turk, Katz, 1974).

В клинических синдромах повышенной чувствительности соотношение этих типов аллергических реакций различно. Во многих случаях представлены одинаково ярко несколько взаимосвязанных механизмов (А.Д.Адо, 1973; Brøstoft e.a., 1969, 1974; Wostmann, 1976). В частности, взаимодействие трех типов реакций по Yell, Coombs (I, II, IV) описывается при аллергии к молоку (Frieg, 1974). Этим, видимо, можно частично объяснить противоречивость данных, приводимых в работах, посвященных изучению концентрации сывороточных  $\text{Ig}$  при аллергических заболеваниях у детей.

О повышении уровня  $\text{IgG}$  в сыворотке у детей сообщают при различных аллергических заболеваниях Berg, Johansson (1969); при атопической экземе Valenzio e.a. (1966); при бронхиальной астме О.А.Мизеринская и др. (1973). Повышение  $\text{IgA}$  находили О.А.Мизеринская и др. (1973), Ortiz (1968), Gentilli e.a. (1970), Truquist e.e. (1971), Taylor e.a. (1973), В.М.Христик (1971, 1972) у большинства детей, страдающих экземой и мейродермитом, отметил повышение сывороточных концентраций  $\text{IgM}$  всех трех основных классов.

В то же время Т.В.Фокина и др. (1975), Vickley e.a. (1969), Palma-Sellos e.a. (1970), Cislaghi (1971) обнаружили при аллергии у детей лишь незначительные колебания в пределах контроля сывороточных  $\text{IgA}$ ,  $\text{IgG}$ ,  $\text{IgM}$ . Объяснение этому видят в частоте субнормальных и высоких цифр у аллергических больных, маскируемых усредненными показателями (Кауфман, Новбс, 1970). По мнению Т.В.Фокин-

ной и др. (1975), *Öhman, Johansson* (1974) трудно сказать, отражает ли повышение  $IgM$  и  $IgG$  меняющуюся иммунологическую реакцию при аллергии по аналогии с тенденцией образовывать реагиновые антитела, или скорее эти колебания отражают лишь более высокую частоту инфекции у аллергических больных.

Исследования сывороточных  $IgE$  у детей при аллергических заболеваниях тоже не дают оснований говорить об односторонности изменений этого показателя. В то время как *Johansson* (1967), *Всегда. а.* (1969), *Juhlin e. a.* (1969), *Ogata e. a.* (1970), *Bernich e. a.* (1971) отмечают повышенное содержание иммуноглобулинов этого класса при астме, сенной лихорадке и кожных проявлениях аллергии у детей. Другие исследователи, напротив, нашли у части детей показатели  $IgE$  в сыворотке близкие к нормальным при бронхиальной астме (*Wood e. d.*, 1972), при лекарственной аллергии (*Paue e. a.*, 1974), при изолированных кожных проявлениях аллергии (*Juhlin e. a.*, 1969; *Öhman, Johansson*, 1974).

*J. M. Gergard e. a.* (1974) не нашли прямой зависимости между аллергически отягощенной наследственностью и высокой концентрацией  $IgE$ . И хотя до настоящего времени нет данных о том, в какой степени циркулирующие  $IgE$  отражают их концентрацию в коже и слизистых, вышеперечисленные наблюдения позволяют ряду авторов сомневаться в патогенетической роли  $IgE$  при некоторых аллергических состояниях, в частности при детских аллергодерматозах (*Öhman, Johansson*, 1974) или даже отрицать ее (*Norins*, 1971; *Berridge*, 1974). Подчеркивается, что несмотря на убедительные доказательства реагиновой активности антител  $IgE$ , сомнительно, всегда ли реагиновые свойства связаны только с  $IgE$  (А.Д.Адо, 1973; Новбогор, 1967).

С другой стороны, *J. F. Soothill* (1974) считает парадоксальным, что в повреждающих иммунологических реакциях при аллергии участ-

вуют те же механизмы, которые обеспечивают нормальные реакции иммунитета. Необычность этого явления заключается в том, что нередко, при аллергических заболеваниях, особенно у детей, отмечаются субнормальные и сниженные сывороточные концентрации одного или нескольких классов иммуноглобулинов (В.М.Христик, 1971; Г.В.Фокина и др., 1975; *Koltay et al.*, 1967; *Kaufman*, 1970; *Taylor et al.*, 1973; *Buckley et al.*, 1969; *Yentilie et al.*, 1970; *Soothill*, 1974). А иммунодефицитные состояния часто сопровождаются аллергическими реакциями и заболеваниями (*Nell et al.*, 1972; *Norman, South*, 1974; *Stites*, 1974).

Эти данные повели к возникновению гипотезы о том, что повреждающие иммунологические механизмы при аллергии являются вторичным явлением. Их чрезмерная активность – следствие избыточного контакта с антигеном из-за дефекта механизмов, защищающих организм от антигенного воздействия, либо сниженной способности выделять аллергены. В этом случае аллергия – нормальная реакция при условии исключительной провокации, идущей в обход защитных механизмов (*Bellanti, Green*, 1971; *Soothill*, 1974). В этой связи особое значение придается секреторному и, отчасти, сывороточному иммуноглобулину Ig A (*Taylor et al.*, 1973; *Johansson*, 1974) как иммунному фактору, обеспечивающему не только местный антибактериальный иммунитет, но и как одному из механизмов защиты внутренней среды организма от разнообразного антигенного материала, попадающего на слизистые оболочки. Предполагается, что у детей с положительным аллергологическим анамнезом временный дефицит Ig A наследственно обусловлен и ведет к усиленному поступлению антигенов-аллергенов в организм (*Nell et al.*, 1972; *Taylor et al.*, 1973; *Soothill*, 1974; *Johansson*, 1974). В свою очередь, это способствует в дальнейшем развитию популяции сенсибилизированных клеток – продуцентов антител, обладающих реагиновой активностью, длительно

высокочувствительных даже к минимальной стимуляции. При развитии аллергической болезни последующее поступление аллергена облегчается из-за аллергического поражения слизистой (Freier, 1974).

Таким образом, характер дисиммуноглобулинемии при аллергии в детском возрасте, нельзя считать окончательно изученным. Необходимо отметить, что в большинстве проведенных исследований изменение сывороточных иммуноглобулинов оценивается применительно лишь к одному признаку — наличию аллергического процесса, без учета возраста, преморбидного фона, формы и стадии аллергической болезни, наличия сопутствующих заболеваний и других факторов, несомненно влияющих на этот показатель. Подчеркивается, что вследствие множественных функций, которыми обладают  $Ig$  состояние дисиммуноглобулинемии требует более частной специальной оценки (Pittera et al., 1972). Лишь в отдельных работах оценивается влияние на сывороточные иммуноглобулины специфической и неспецифической десенсибилизации (Н.Е.Санникова, 1974; Kolesar et al., 1971; Mischa et al., 1971). Несомненно, что дальнейшие исследования в этом направлении позволят уточнить некоторые патогенетические механизмы аллергических заболеваний и откроют возможности направленного, дифференцированного лечебного вмешательства, в зависимости от формы и стадии аллергического процесса.

## 2.5. Состояние вопроса об иммунологической реактивности детей при аллергическом диатезе

В связи с изложенным изучение факторов иммунологической резистентности при аллергическом диатезе приобретает особое значение. Изучению неспецифических механизмов защиты при этом состоянии посвящено большое количество работ, специфическая же иммунологическая реактивность лишь начинает изучаться. Работы А.А.Приходченко (1970), Е.М.Елинеевской (1975) показали изменение морфо-

логических свойств лимфоцитов и высокую напряженность клеточных иммунологических реакций в организме ребенка а явлениями аллергического диатеза. Данные о концентрации сывороточных иммуноглобулинов у детей с экссудативным диатезом встречаются в работах Е.В.Бухмут (1972), Л.А.Брегвадзе (1973), С.Ю.Рябенкова (1975), определявшими их осадочной методикой *Badin* и *Rouselet*. При этом полученные результаты противоречивы. Л.А.Брегвадзе, изучая состояние здоровья детей, родившихся от гетероспецифической беременности, отмечает, что у той их части, которая имела проявления аллергического диатеза, на фоне переносимой пневмонии, имелось снижение  $IgG$  и  $IgM$ , с нередким повышением  $IgA$ . По Е.В.Бахмут наряду с повышением метаболизма в лимфоцитах у этих детей резко снижены  $IgG$  (60-120 мг%) и повышены  $IgA$ . Напротив, С.Ю.Рябенков нашел увеличение содержания  $IgG$  и снижение  $IgA$  в сыворотке крови детей с экссудативным диатезом.

Большое количество работ посвящено изучению характера дисиммуноглобулинемий при экземе в детском возрасте (В.М.Христик, 1972; А.А.Студницин и др., 1973; Ю.К.Скрипкин и др., 1973; Б.А.Сомов и др., 1973; Т.В.Фокина и др., 1975; Г.Г.Жуматова, 1976; А.М.Чистякова, 1976; А.А.Экбова, 1976; *Valenzidi* e.a., 1966; *Buckley* e.a. 1968; *Taylor* e.a., 1973; *Ohman, Johansson*, 1974). Однако, лишь в отдельных работах (*Valenzidi* e.a., 1966; Т.В.Фокина и др., 1975) найденные изменения оценивались дифференцированно при истинной и себорейной экземе, а исследования авторами проводились у детей в возрасте старше 1 года, в то время как наиболее отчетливые изменения показателей естественного иммунитета, как в норме так и при патологических состояниях, обнаруживаются у детей первого года жизни (Г.Н.Бондаренко, 1976). Необходимо отметить также, что в подавляющем большинстве проведенных исследований изменение иммуноглобулиновых фракций связывается со специфической динамикой

процесса. Учитывая многообразие биологических функций  $Yg$ , можно полагать, что основной характер изменений в системе сывороточных  $Yg$  должен также в немалой степени отражать как состояние защитных сил, так и особенности патологии детского организма. Кроме того подчеркивается, что экзема у детей не всегда связана в своем развитии с экссудативным диатезом, хотя между ними у большинства детей и существует связь (М.С.Маслов, 1925, 1960; М.Т.Бриль, 1961; А.А.Студницин и др., 1971).

Изложенное позволяет считать аллергический (экссудативный) диатез состоянием с недостаточно выясненной иммунологической динамикой. Изучение показателей сывороточных иммуноглобулинов в соотношении с анамнестическими и клиническими данными может дать ценные сведения для понимания генеза развивающихся патологических процессов при аллергическом диатезе.

## 2.6. Роль коры надпочечников в общих реакциях адаптации

Организм обладает большим набором защитных механизмов, часть из которых носит неспецифический характер. Очевидно, что специфические иммунологические реакции протекают на фоне обязательных, быстро развивающихся адаптационных механизмов (З.М.Михайлова, Г.А.Михеева, 1974). В сложной совокупности гуморальных факторов неспецифической защиты важная роль принадлежит гормонам коры надпочечников.

Установлено, что в условиях действия на организм различных патогенных факторов происходит активация функции надпочечников. Эта активация является защитной приспособительной реакцией организма. Недостаточность этой реакции, как и ее чрезмерность, т.е. неадекватность в данных конкретных условиях является фактором, ослабляющим приспособительные механизмы организма или становится

патогенетическим фактором ряда расстройств (П.Д.Горизонтов, Т.Н.Протасова, 1966, 1968; П.Д.Горизонтов, 1973, 1976; *безуе*, 1960, *безуе*, 1972).

С другой стороны, синтезируемые корой надпочечников гормоны, благодаря регулирующему действию на подавляющее большинство физиологических реакций, протекающих в организме, поддерживает динамическое сохранение постоянства внутренней среды организма при непрерывном изменении внешней среды (П.Ф.Здродовский, 1963; В.И.Астраускас, 1968; Н.А.Кдаев, 1969; Masson *et al.*, 1957; Могелав, 1964; Sekeris <sup>14</sup>, Lang, 1965; Gunther *et al.*, 1967). Доказанность регуляторной функции центрального и вегетативного отделов нервной системы на функцию эндокринных желез, в том числе и надпочечников, и многочисленные механизмы обратной связи между нервной системой и железами внутренней секреции позволили выяснить эффекторные пути, через которые осуществляется ведущая роль нервной системы в регуляции непрерывной подвижности внутренних процессов (Б.В.Алешин, 1960, 1973; Д.М.Гольбер, 1971; Эндреци, 1969; Капуки и др., 1971). Указанное, наряду с материалами, свидетельствующими о тесной взаимозависимой связи функции коры надпочечников и синтезируемых ею гормонов, с деятельностью других эндокринных желез (Р.И.Салганик, 1968; И.Н.Постапова, 1971; Т.Н.Протасова, 1975) позволяет считать кору надпочечников одним из важных звеньев системы нейро-эндокринной регуляции функций организма в норме и патологии.

Из большого количества стероидных соединений, выделенных из экстрактов коры надпочечников, биологически активными является лишь незначительная часть. По биологическому действию и химическому строению основными из них являются соединения, имеющие 21 атом углерода ( $C_{21}$ -стериоиды) - с глико- и минералокортикоидной активностью,  $C_{12}$ -стериоиды, обладающие адрогенной, и  $C_{18}$ -стериоиды - эстрогенными.

генной активностью (В.Л.Комиссаренко, 1956; И.А.Едаев, 1956).

В норме у человека основную часть общей продукции кортикоидов составляют  $C_{21}$  стероиды. Из соединений, входящих в эту группу, специфической физиологической активностью и биологической значимостью обладают лишь немногие. Кортизол ( $F$ ), кортизон ( $E$ ), кортикостерон ( $B$ ),  $\Pi$ дезоксикортизол ( $S$ ) составляют группу предшественников и основных представителей стероидов, которые по преимущественному физиологическому действию обозначаются как глюкокортикоиды. Альдостерон,  $\Pi$ дезоксикортикостерон (ДОК),  $\Pi$ дегидрокортикостерон ( $A$ ), оказывающие значительное влияние на водно-солевой обмен, составляют группу минералокортикоидов. Это деление в известной мере условно и основано лишь на их преимущественном действии, причем, изменение структуры существенно изменяет биологический эффект. Главными продуктами коры надпочечников, обладающими наибольшей биологической активностью, являются кортизол, кортикостерон, кортизон, альдостерон (И.А.Едаев, 1962, 1967, 1969; Ю.Б.Вельтищев, В.П.Лебедев, 1967; Г.С.Чудновский, 1968; Ю.И.Иванов, 1968; *Dorfman, 1961; Moreau, 1964; Visser, 1966; Neftman, 1970*).

Механизм физиологического действия кортикоидных гормонов в живом организме является в настоящее время предметом интенсивного изучения. Основными рабочими гипотезами, имеющими большее или меньшее число экспериментальных доказательств и сторонников, являются следующие:

- Гипотеза о прямом действии кортикоидных гормонов на проницаемость биологических мембран. Этот механизм, признаваемый большинством исследователей для белковых и пептидных гормонов, спорен для стероидов. Несомненно, что их действие сопровождается изменением функций биологических мембран (П.К.Булатов, С.С.Нижарев, 1972). Но неясно, первичны ли эти эффекты и какова их роль

в механизмах гормонального действия. Н.В.Сергеев и соавт. (1973) считают, что воздействие на мембранные структуры является наиболее ранним и существенным в механизме действия стероидных гормонов. Но целый ряд авторов отрицает первичное мембранотропное действие кортикостероидов и подчеркивает, что отмечаемые мембранные эффекты являются вторичными (Л.А.Пирузян и соавт., 1974).

— Предполагается также действие стероидных гормонов через активацию или ингибцию систем различных ферментов и гормонов, вследствие образования обратных комплексов гормон-фермент, что меняет качественные и количественные свойства фермента — альостерический эффект (Р.И.Салганик, 1968; Т.Н.Протасова, 1975; *Seeger, Lang, 1965*). Физиологическое действие кортикостероидов как альостерических регуляторов признается и доказано для ряда ферментов, но исследовано пока недостаточно (Т.Н.Протасова, 1975).

— Наиболее доказанной и являющейся предметом пристального изучения является точка зрения, предполагающая, что местом приложения действия большинства гормонов, в том числе и кортикоидных, является клеточное ядро. Механизм генетической индукции предполагает адаптивный синтез ферментов за счет индуцирующего влияния гормонов на работу определенных участков ДНК (генов), вследствие чего происходит транскрипция ДНК — процесс регуляции наследственной информации. Это находит свое выражение в синтезе молекул мРНК. На последних, при участии рибосом и молекул транспортной РНК, переносящих аминокислоты, происходит синтез соответствующих белков ферментов, действием которых обеспечивается физиологическая функция гормона. Этот механизм не столько активирует имеющиеся ферментные белки, сколько стимулирует биосинтез фермента *de novo* (Р.И.Салганик, 1968; Н.А.Цдаев, Т.Н.Протасова, 1971; В.П.Комиссаренко, А.Г.Резников, 1972;

А.М.Утевский, 1973; С.Р.Мордашев, 1975; Sekeris, Lang, 1965; Clegg, Clegg, 1971; Romanenko, Kriaschera, 1972).

Эти физиологические механизмы дают основание считать, что значение гормонов коры надпочечников в процессах адаптации заключается не только и не столько в их непосредственном влиянии на обменные процессы и физиологические функции, сколько в пермиссивной роли в отношении различных (зависящих от них) ферментных систем и гормонов (С.М.Лейтес, 1964; С.М.Лейтес, И.И.Лаптева, 1967; В.И.Пыцкий, 1968; П.Д.Горизонтов, Т.Н.Протасова, 1968; Ingle, 1954). Они являются разрешающим фактором, присутствие которого необходимо для осуществления процессов обмена веществ, реализации определенного ряда явлений внешней среды.

Участие гормонов коры надпочечников в столь интимных процессах обуславливает многообразие их биологических эффекторных влияний на различные стороны обмена веществ (углеводный, белковый, жировой, водно-электролитный, витаминный), на биологические системы (кровь, гемостаз, лимбо-ретикулярная, сердечно-сосудистая, нервная ткань, биологические мембранны, костно-мышечная), на патофизиологические процессы (интоксикация и инфекции, воспаление, регенерация, транзитический и раневой шок, иммунологические процессы, аллергия немедленного и замедленного типа) (П.Д.Горизонтов, Т.Н.Протасова, 1966; 1968; Ю.Е.Вельтищев, 1967; С.М.Лейтес, И.И.Лаптева, 1967; К.И.Зак, 1968; Ю.И.Иванов, 1968; В.П.Казначеев и др., 1968; В.А.Колаев и др., 1968; Г.С.Чудновский, 1968; Б.В.Покровский, 1969; Н.А.Идаев, 1969; Л.В.Григорьев и др., 1970; Л.И.Егорова, 1972; Е.М.Самунджян, 1975; В.И.Пыцкий, 1976; Н.Ф.Смородинова, 1976; Salaea, 1961; Fruchman, 1962; Goetsch, McDonald, 1962; Moreau, 1964; Brancen, 1968; Hartwig e.a., 1970; эксперты ВОЗ, 1971; Claman, Denver, 1972; Greengs e.a., 1972; Kovalayk-Bronisz 1972; Nitzscher, Burchols, 1972; Smith e.a., 1972; Giedlarowski

е.а., 1974). Характер и направленность действия кортикостероидов в указанных процессах могут быть различными, даже противоположными, что зависит от уровня гормонов — исходного и в момент развития реакции, длительности их действия, наличия других гормональных влияний, равновесия между выработкой и использованием гормонов, исходного состояния обмена веществ, питания возраста (Я.М.Милославский и др., 1971, И.Н.Потапова, 1971). Повышение или понижение их концентраций оказывает не столько прямое влияние, сколько изменяет реактивность организма, способствуя ликвидации или генерализации действия разнообразных раздражителей.

Большой практический и экспериментальный материал о многообразии неспецифических реакций кортикоидных гормонов в общих механизмах защиты позволил *Selye* (1936-1960) сформулировать положение об общем адаптационном синдроме, проявляющемся в изменении функции гипофиза, надпочечников и щитовидной железы при действии на организм различных физиологических и патологических раздражителей. По поводу этой концепции делались обоснованные критические замечания, но несомненно, что проблема "стресс-реакции" обогатила познания в общей биологии, открыла новый подход к изучению роли гормонов в патогенезе заболеваний и реакциях неспецифической резистентности организма (П.Д.Горизонтов, 1973).

Проводившееся на протяжении ряда лет изучение роли кортикоидов в патогенезе большой группы патологических состояний позволило, в конечном итоге, использовать эти данные для организации лечебных мероприятий (Л.И.Егорова, 1965, 1972; В.А.Таболин, 1966, 1967; В.П.Лебедев, 1967; В.А.Таболин и др., 1968, 1975; Д.Е.Вельтищев и др., 1969; И.М.Руднев, 1969).

## 2.7. Функция коры надпочечников у детей при аллергическом диатезе

Признание существенной роли кортикоидных гормонов в механизмах резистентности не могло не побудить авторов, изучавших проблемы аллергического диатеза, к изучению этого звена патогенеза.

М.М.Чекоданова (1964, 1972) выявила у этих детей снижение  $\text{II-OKC}$  в крови и  $\text{I7-KC}$  в моче с сохранением потенциальных возможностей коры надпочечников и предположила, что при экссудативном диатезе играет роль не снижение продукции глюкокортикоидов, а дисгармония в выработке глюко- и минералокортикоидов. В.Л.Русудзе (1968) отмечает как снижение, так и повышение экскреции  $\text{I7-KC}$  в зависимости от выраженности проявлений экссудативного диатеза. Аналогичные данные при исследовании  $\text{II-OKC}$  в крови и  $\text{I7-KC}$  в моче получила С.А.Джафарова (1975). Автор считает, что в зависимости от выраженности проявлений, нагрузочная проба с АКТГ выявляет как сохранение наличных резервов коры надпочечников, так и их более или менее выраженное снижение. Материалы Ю.Д.Белиева (1970) свидетельствуют о том, что при развитии бронхиальной астмы на фоне аллергического диатеза, гипоталамические нарушения выражены резче, а экскреция  $\text{I7-KC}$  снижена чаще, чем у детей, не имевших симптомов диатеза.

Приведенные данные несомненно свидетельствуют о нарушении функции коры надпочечников при аллергическом диатезе, но не могут считаться достаточно полными по ряду соображений.

Существуют различные мнения о диагностической ценности экспретируемых  $\text{I7-кетостероидов}$  (Р.М.Пархимович, 1973; Милку и др., 1969). Определение  $\text{II-оксикортикоидов}$  в плазме позволяет судить лишь о суммарном количестве кортизола и кортикоэстера (Ю.Е.Вельтищев, В.П.Лебедев, 1966; Moreau, 1964; Stahle, Dörner 1968). Таким образом, проведенные исследования не отражают ни

биосинтеза, ни метаболизма кортикоидов. Изучение состояния синтеза и превращений гормонов коры надпочечников имеет важное значение по двум основным обстоятельствам.

Во-первых, несмотря на то, что у ребенка раннего возраста корой надпочечников израбатываются все основные гормоны, для секреции и межуточного обмена кортикоидов характерны специфические – возрастные особенности (В.А.Таболин и сотр., 1966, 1975; Ю.Е.Вельтищев, 1967; Н.А.Бадалов, 1967; В.П.Лебедев, 1967; В.С.Котельникова, 1971; Г.Д.Матарадзе, 1972; Г.А.Чарушникова, 1974; Steicker, 1961; Ulstrom e.a., 1961; Hughes e.a., 1962; Kenny, 1966; Visser, 1966; Иоганн, 1969). Как изменяется биосинтез и метаболизм кортикоидов у ребенка раннего возраста, имеющего состояние измененной реактивности, остается неясным.

Во-вторых, установлено, что при ряде патологических состояний, в том числе, при аллергических процессах в изменении адаптивного влияния надпочечников важную роль играют не только нарушения функции коры, но и изменения метаболических превращений биологически активных стероидов. Последние, в ряде случаев, ведут к развитию вненадпочечниковых механизмов гликокортикоидной недостаточности (В.И.Ильин, 1968, 1973, 1976; В.Б.Розен, 1970; Ю.П.Сорокин, 1971; Н.В.Вашков и др., 1974; Ishikawa, 1966; Bailey, Greaves, 1967; Zumoff, 1968; Bailey, West, 1969). Один из них связан с изменениями скорости биологической инактивации кортизола или с образованием таких метаболитов, которые не обладают или обладают иным биологическим действием на ткани. Основные превращения гликокортикоидов происходят в печени (В.А.Таболин и др., 1972; Berliner e.a., 1961; Blaier e.a., 1965; Gunther e.a., 1967), ряд функций которой изменяется при экссудативном диатезе (Т.Э.Богукина, 1944; О.А.Синявская, 1967, 1968; Л.А.Брегвадзе, 1968).

Разработка и внедрение в клиническую практику метода тонко-

слойной хроматографии  $C_{21}$ -стериоидов (Ю.Е.Вельтищев, К.В.Дружинина, В.П.Лебедев, Stahl, Holmee) позволяет установить величину экскреции и соотношение отдельных гормонов, ряда их предшественников и биологически неактивных дериватов. Благодаря успехам, достигнутым в области изучения биосинтеза и метаболизма кортикостериоидов, патогенетическая интерпретация состояния коры надпочечников стала более точной (Ю.А.Юрков, М.И.Баканов, 1973; Viccaire e. a., 1968).

Кроме того, данные М.П.Домбровской с соавт. (1975) свидетельствуют, что при двух наиболее частых вариантах комых проявлений экссудативного диатеза ( себорейной и истинной экземе) развивающиеся реакции коры надпочечников не равнозначны.

Необходимость дальнейшего изучения этого звена нейрогуморальной регуляции при аллергическом диатезе очевидна и позволяет от чисто эмпирических перейти к патогенетически обоснованным методам врачебной коррекции. Большинство авторов совершенно обоснованно указывают на опасность и бесперспективность назначения детям при аллергическом диатезе синтетических кортикоидных препаратов, однако другие авторы (М.Е.Липец, 1968; Л.А.Брагвадзе, 1968; С.А.Джафарова, 1975) допускают возможность их планового применения. В литературе имеются указания о благоприятном влиянии на функцию коры надпочечников при аллергических состояниях физиотерапии, физиотерапевтических процедур, ряда синтетических препаратов (В.Е.Рыженков с соавт., 1967; А.Т.Петряева, 1970; Е.Н.Козулин, 1971; А.Д.Турова, 1974; Л.А.Абальянц, 1975). В доступной литературе данных о направленном воздействии на это звено неспецифической резистентности при аллергическом диатезе нам не встретилось.

Как следует из обзора литературы, специфическая иммунологическая реактивность и механизмы некоторых неспецифических адаптационных реакций у детей раннего возраста, имеющих аллергически измененную реактивность, изучены недостаточно. Исследование факторов специфической и неспецифической гуморальной защиты позволит глубже изучить состояние некоторых малоизвестных звеньев патогенеза аллергического диатеза и откроет возможности для поисков патогенетически оправданной терапии.

### 3. ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАЕМЫХ ДЕТЕЙ И МЕТОДИКИ, ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ В РАБОТЕ

Под нашим наблюдением в течение 1971-1975 гг. находилось 180 детей с различно выраженным, преимущественно кожными, проявлениями аллергического диатеза.

Наблюдение осуществлялось в условиях консультативно-диспансерных приемов, проводившихся еженедельно на базе детских поликлиник 23 ГКБ и детской больницы № 15 Орджоникидзевского района г. Свердловска.

Необходимо подчеркнуть, что направлялись на консультацию и были взяты под наблюдение преимущественно дети, оздоровление которых в условиях участковой педиатрической службы оказалось неэффективным (120 детей). При необходимости обследования в условиях стационара, санации выявленных инфекционных очагов, дети с распространенным кожным процессом госпитализировались в детскую соматическую клинику ГКБ № 23 (35 детей) и детскую дерматологическую клинику ГКБ № 21 и Свердловского НИИ дерматовенерологии (10 детей). Возрастной состав наблюдавшихся детей представлен в таблице 3.1.

Таблица 3.1.

Возрастной состав наблюдавшихся детей

	Возраст					
	До 3-х мес.	4-6 мес.	7-12 мес.	1 год	2 года	3 года
Количество детей	20	31	34	35	31	29

Как видно из таблицы 3.1, подавляющее большинство детей (120 - 66,6%) из всей наблюдавшейся группы, составляли дети до

I года (85) и в годовалом возрасте (35). При распределении по полу преобладали мальчики (107) над девочками (73). Число детей, посещавших детские коллективы, среди детей до года составляло 13,7%, среди детей в I год - 78,7%, а среди двух и трехлетних соответственно - 64,5% и 84,6%.

Аллергия, с точки зрения взаимоотношений наследственности и среды, относится к состояниям, которые возникают у лиц с определенным генотипом при непременном влиянии факторов внешней среды (А.Д.Адо, 1967, 1970; Н.П.Бочков, Б.В.Лебедев, 1971; Ю.К.Скрипкин и др., 1971; Э.Ф.Разгаускас, 1974; Р.А.Калинин, 1975; *Glaser, 1958; Levine, 1971, 1974; Soothill, 1974; Hayward, 1974*). Изучая генеалогический анамнез детей с экссудативным диатезом, А.А.Приходченко (1970) также подтверждает это положение. Подчеркивается, что решающее значение в проявлениях наследственно обусловленного состояния принадлежит внешним причинам (А.Ф.Смычкова, А.А.Приходченко, 1973; Попкистов, 1968; *Soothill, 1974*). Изучение взаимосвязи между особенностями раннего анамнеза и измененной реактивностью детей может позволить наметить пути создания царящих условий в наиболее ранние периоды детства. Последнее будет способствовать смягчению или даже невыявлению признаков измененной реактивности.

В литературе подчеркивается роль целого ряда факторов, способствующих выявлению признаков измененной реактивности у ребенка и действующих на разных этапах его развития. К таким относят токсикозы беременности, раннее смешанное и искусственное вскармливание (О.А.Симонская, 1967; Г.А.Калинин, 1974; Г.Ф.Елиновская, 1975; *Glaser, 1958; Freier, 1974*), гетероспецифическую беременность и перинатальную патологию (Л.А.Брегвадзе, 1971; Н.Г.Херхеулидзе, 1971; Г.А.Калинин и др., 1970, 1974; *Salk e.a., 1974*), соматические заболевания и профессиональные вредности у родителей (М.С.М

слов, 1925; К.М.Туццев, 1970; Palmer *et al.*, 1974), половой возраст родителей и количество предшествующих беременностей у матери (В.Л.Русидзе, 1968; В.А.Петров, 1972; Jones *et al.*, 1975), избыток продуктов с сенсибилизирующими свойствами в питании матери и ребенка (Г.Н.Сперанский, Т.С.Соколова, 1965; Н.П.Торопова, 1966; О.А.Синявская, 1968; В.М.Христик, Э.Л.Бардамова, 1972; Г.Ф.Клиновская, 1975), частые инфекционные заболевания, формирование очагов хронической инфекции, медикаментозную терапию, профилактические прививки (Т.К.Искаков, Р.М.Маддаканова, 1972, 1973; Т.С.Соколова, Н.В.Захарова, 1972; О.А.Синявская и сотр., 1974; А.Л.Березина, 1974; Попхристов, 1968; —, 1969; Soothill, 1974) и целый ряд других.

При анализе анамнестических данных у наблюдавшейся группы детей была предпринята попытка систематизировать всю сумму неблагоприятных воздействий. Анализ анамнеза проводился применительно к важнейшим периодам развития плода и ребенка, влияющим на формирование многих иммунобиологических свойств детского организма: прогенеза, антегенетальному, интра- и перинатальному и раннему постнатальному (Е.М.Фатеева, 1969).

Анализ раннего анамнеза проведен у 161 ребенка. У 19 детей по целому ряду причин, исчерпывающих сведений о всех периодах раннего анамнеза, получить не удалось.

В периоде прогенеза нами обращалось внимание на наличие наследственной отягощенности, состояния здоровья и возраст родителей, акушерский анамнез матери, влияние вредных производственных факторов, а также вредных привычек (курение, алкоголь) на здоровье отца и матери ребенка.

Наличие аллергических заболеваний у близайших родственников, включая указания на имевшие место в раннем детстве проявления диатеза, отмечены у 97 наблюдавшихся детей (62,4%). Положительный ал-

лергологический анамнез со стороны матери и ближайших родственников ребенка по материнской линии, преобладал и имелся у 54 детей (55,6%). По линии отца наследственная отягощенность отмечена у 28 детей (28,8%). У 15 детей имелись указания на аллергические состояния у обоих родителей (15,3%). У 23 детей выявлены проявления аллергического диатеза или аллергические заболевания у братьев и сестер.

Как и целый ряд авторов, мы могли отметить довольно высокую частоту различных хронических заболеваний у родителей наблюдавших детей (таблица 3.2).

Таблица 3.2.

Хронические заболевания и интоксикации  
у родителей наблюдавших детей

	З а б о л е в а н и я							
	Хрони- ческие очаги инфек- ции	Желу- дочно- кишеч- ные	Сердеч- но-со- судис- тые	Систе- мы крови	Эндо- кирин- ных орга- нов	Тубер- кулез (неак- тивная фаза)	Кож- ные неал- лерги- ческ. приро- дн	Вред- ные привы- чки
Мать	18	12	8	5	2	1	3	4
Отец	1	8	9	3	2	1	1	142

Как видно из таблицы 3.2, 67 (20,7%) родителей к моменту зачатия имели отклонения в состоянии здоровья: у 39 детей была нездорова мать, у 16 — отец, а у 12 — были не здоровы и мать, и отец. По роду занятий 42 родителя (13%) сталкивались с целым рядом предных воздействий на производстве.

У 39,7% матерей акушерский анамнез был отягощен: у 40 из них предшествующими медабортами, у 4 — предыдущими выкидышами и мертворождениями, у 14 — отмечался длительный (8-10 лет) перерыв между

родами, 8 - вынашивали первую беременность в возрасте старше 35 лет. В итоге у 137 (85,09%) из всего числа обследованных детей отмечены неблагоприятные воздействия уже в периоде прогенеза. Причем, наличие 1-2 неблагоприятных факторов имело место у 61,5% детей, а трех и более - у 38,3%. Всё это несомненно способствовало нарушению нормальных биологических взаимоотношений при имплантации оплодотворенной яйцеклетки, формировании беременности.

В антенатальном периоде наблюдавшей нами группы детей, в соответствии с литературными данными, неблагоприятными влияниями мы считали: патологию беременности, гетероспецифическую беременность, заболевания, нарушение режима жизни и питания беременной женщины, сведения о частоте которых представлены в таблице 3.3.

Наличие неблагоприятных воздействий, нередко сочетанных, на мать и плод, в ранние периоды в определенной степени способствует частоте патологии со стороны матери и новорожденного в родах и периоде новорожденности (М.Г.Въяскова и др., 1972; Е.В.Пикулина, 1972; Г.А.Каликин, 1974). Сведения о патологии в родах и интранатальном периоде со стороны матери и ребенка в наших наблюдениях представлены в таблице 3.4.

Кроме этого, еще у 32 (17,7%) детей в периоде новорожденности регистрировались различные патологические состояния: ранние и обширные определости (2-3степени) - у 8, острые заболевания (стит, пневмония) - у 4, гемолитическая болезнь - у 1 ребенка, затяжная физиологическая желтуха - у 2, пиодермии - у 8, врожденный порок сердца - у 1, убыль веса, превышающая физиологическую - у 8. По поводу этой патологии 27 детям назначалась медикаментозная терапия, в которую 11 из них включались антибиотики (обычно пенициллин), а также назначались трансфузии крови и сывороточных препаратов.

Показатели физического развития наблюдавшихся детей, как при

Таблица 3.3.

Факторы "риска", действовавшие в антенатальном периоде

	Всего	В том числе
Токсикозы беременности	33	I половины беременности - 19, II половины - 7, всей беременности - 7
Гетероспецифическая беременность	21	несовместимость по АBO - 18, по фактору - 3
Угроза прерывания беременности	8	находились на стационарном лечении - 6
Острые заболевания матери	11	О.Р.И. - 8, ангина - 2, инфекция мочевыводящих путей - 1
Активация очагов хронической инфекции	6	
Нарушения режима жизни матери	20	не использовали декретный отпуск частично или полностью - 14
Злоупотребление трофаллергенами и одностороннее питание матери	28	
Вредные привычки у матери	4	курение - 2, злоупотребление алкоголем - 2.
Нарушение сроков вынашивания беременности	12	перенасыщение - 2, преждевременные роды - 10

Таблица 3.4.

Неблагоприятные влияния в родах и интранатальном периоде у наблюдавшихся детей

	Всего	В том числе
Патология в родах	39	преждевременные - 10, затяжные со стимуляцией - 6, быстрые - 6, длительный безводный период - 4, эндометрит - 2, акушерские и хирургический вмешательства - 10, роды двойней - 1
Патология в интранатальном периоде	19	асфиксия - 4, нарушение мозгового кровообращения - 14, гибель ребенка (один из двойни) - 1

рождении, так и в последующие периоды детства, оценивались нами с помощью "Таблиц для оценки физического развития детей раннего и дошкольного возраста г.Свердловска", составленных М.П.Макеровым, Г.В.Лещенко. С I-А группой развития при средних величинах роста и соответствующих им показателях веса  $M+I^6$  родилось 65,5% детей, 13,8% детей при рождении имели I-Б группу физического развития, с пониженными показателями веса против пропорциональных более чем на  $I^6$ . У 11,6% детей показатели величин роста и веса были выше средних и высокие (от  $M+I^6$  до  $M+2^6$  и выше), а у 7,7%, напротив, показатели физического развития были низкими (2-А группа - у 4, 2-Б группа - у 3 и третья группа - у 7 детей). Отклонения в показателях физического развития у 10 детей были связаны с недоношенностью, а у остальных объяснить эти отклонения можно было сочетанным действием неблагоприятных факторов в предшествующем развитии.

Нарушения питания ребенка, несоответствующая возрасту качественно и количественно диета, заболевания и связанная с ними медикаментозная терапия, наличие очагов хронической инфекции и интоксикации являлись следующей группой "факторов риска", влияющей на реактивные свойства ребенка в постнатальном периоде.

Из наблюдавшихся 180 детей лишь 30% получали естественное вскармливание до 6-10 месячного возраста. 57 детей были отняты от груди в первые три месяца жизни или переведены на раннее смешанное вскармливание. Всего смешанное вскармливание получали 36,6% детей, из них 8 - с рождения, 45 - с 2-3 месячного возраста и лишь 12 детей были переведены на смешанное вскармливание в возрасте 3-6 месяцев. На искусственном вскармливании находилось 40,7% детей, причем 46 из них были переведены на питание молочными смесями очень рано: на I месяце жизни - 20 детей, до 3 месяцев - 26. У двух детей достоверных сведений о характере вскармливания в первые месяцы жизни получить не удалось.

Кроме указанного, при анализе характера вскармливания, у детей выявлен ряд тех или иных дефектов в правилах и технике кормления, выборе смесей для питания, времени введения прикорма. Имею место как излишнее введение углеводов, так и, напротив, перегрузка продуктами с большим содержанием белка наряду с недостатком овощных блюд. Указания на перечисленные нарушения в питании получены у 69 детей.

Анализ заболеваемости у обследованных детей показал, что лишь 32 ребенка к моменту взятия под наблюдение не болели ни разу. Все 32 ребенка не посещали детский колектив. Большинство не болевших детей (26) были в возрасте до 6 месяцев.

Среди болевших детей наиболее часто регистрировались заболевания органов дыхания (риниты, фарингиты, бронхиты, пневмонии). При этом у 57 детей эти заболевания были относительно нечастыми в пределах 1-5 раз в зависимости от возраста ребенка. Большую часть этой группы составили дети до 1 года - 40; и больше половины из них (36) были неорганизованными.

В другой, полярной группе, включавшей 44 ребенка, заболевания органов дыхания были очень частыми (8-10 раз), более половины детей (28) перенесли пневмонию или бронхит, причем у 9 из них отмечались неоднократные рецидивы и затяжное течение последних. У 11 детей в этой группе пневмонии и бронхиты протекали с эпстомидным компонентом. Среди часто болевших пациентов дети I года жизни и не посещавшие детские ясли были в меньшинстве - 5 и 4 соответственно.

На втором месте по частоте были инфекционные заболевания, их перенесли 98 детей: 30 воздушно-капельные детские инфекции, 68 - желудочно-кишечные заболевания, структура последних представлена в таблице 3.5.

Довольно часто в анамнезе детей были указания на перенесенный

стит (35 детей). У 6 из них процесс в среднем уже неоднократно повторялся. Поражение слизистых (конъюнктивит, стоматит, молочница) отмечено у 16 детей, из них было 6 детей в возрасте до 1 года.

Таблица 3.5.

Структура желудочно-кишечных заболеваний  
у детей с аллергическим диатезом

	Дизен-терия	Коли-энте-рит	Стафилос-кокковые заболева-ния	Сальмо-нейлез	Диспепсический синдром неуточ-ненной этиоло-гии
Всего	12	8	12	12	23
До 1 года	2	6	10	-	19

Гнойно-септические заболевания стафилококковой природы перенесли 3 детей. Одна девочка оперирована по поводу кровоточащего дивертикула Меккеля.

Суммируя данные о всех перенесенных заболеваниях, мы также как О.А. Синявская (1968, 1972), И.Я. Смоленская (1970), могли отметить более высокий уровень заболеваемости среди детей, посещающих детские коллективы. По частоте общей заболеваемости среди всех детей довольно четко определялись две группы. В группе, состоявшей из 61 ребенка (33,8%), из них до 1 года было 10 детей, имелась высокая частота респираторной патологии, которая сочеталась с целым рядом других заболеваний, а интервалы между заболеваниями были короткими.

В другой группе из 87 детей (47,7%) заболеваемость была относительно невысокой. Отмечались нечастные респираторные заболевания или сочетание 2-3 заболеваний, отделенных одно от другого "светлыми" промежутками в 4-6 месяцев. Этую группу составили преимущественно дети в возрасте до 1 года (50%).

Говоря о довольно высокой заболеваемости у наблюдавшихся детей, необходимо подчеркнуть, что у 53,6% из них заболевания возникали уже на фоне других клинических проявлений диатеза, в первую очередь кожных. Мы считаем вполне оправданным мнение о том, что уверенно об экссудативном диатезе у грудного ребенка можно говорить только при наличии кожных проявлений, несмотря на то, что заподозрить диатез можно еще до их появления (Р.М.Муравина, 1947; М.Т.Бориль, 1961; Н.В.Ликман, 1962). Эпидемические нарушения являются клиническим результатом срыва адаптационных и регулирующих механизмов, когда чрезмерный раздражитель в сенсибилизированном организме влечет за собой нарушение механизмов гомеостаза. Вопрос о том, почему поражение кожи является ранним и непременным компонентом клинического симптомокомплекса, сопровождающего аллергически измененную реактивность у детей раннего возраста, остается открытым. В этом плане имеются лишь отдельные гипотезы, касающиеся физиологических, биохимических и патофизиологических особенностей кожи в раннем детстве (П.Попхристов, 1963). Имеются ссылки на быструю реакцию детской кожи на все патофизиологические сдвиги в организме (А.В.Кузнецова, 1969), речь идет и о наследственно обусловленном усилении мутационной изменчивости защитных тканей под влиянием факторов внешней среды (А.А.Приходченко, 1970).

Изменения со стороны кожи у детей родители отмечали довольно рано. Так, в течение первых трех месяцев жизни они зарегистрированы у 59,4% детей. У значительно меньшего числа детей (26,6%) изменения на коже впервые были отмечены в возрасте 3-6 месяцев, и лишь у единичных больных в возрасте после 6 месяцев или к концу I года жизни (5% и 5% соответственно). У 3,8% детей точных данных о времени появления высыпаний на коже не получено.

У большинства детей (139 - 77,2%) кожный процесс первоначально был умеренно выраженным и проявлялся в ограниченных высыпани-

ях на лице и голове (109 детей), у 30 – отмечались опрелости на коже, несмотря на тщательный уход, и сини на туловище недифференцированного характера. Лишь у 31 (17,2%) ребенка с самого начала кожные проявления носили распространенный экзематозный характер. При анализе данных анамнеза в этой группе установлено, что в подавляющем большинстве (27) это были дети, где наследственная отягощенность носила доминантный характер и сочеталась с множественными факторами риска в периоде прогенеза, а также антенатальном и интранатальном периоде.

Выявление причинного фактора, непосредственно ведущего к клиническому проявлению симптомов диатеза у ребенка, всегда затруднено, учитывая большое количество "факторов риска", играющих патогенетическую роль (О.А.Синявская, 1968). Предшествующие разного характера патогенные воздействия определенным образом "настраивают" обменные процессы, обуславливают целый ряд иммунологических и нейроэндокринных сдвигов, что можно выявить даже в период новорожденности еще до возникновения клинических симптомов (Д.С.Сакварелидзе, 1967; Г.А.Калинин, 1974; Г.Ф.Елиновская, 1975). Роль разрешающего агента в этом случае заключается скорее в переходе скрытого состояния в явный патологический процесс, а не в новых качественно патофизиологических изменениях.

По вопросу о роли пищевых веществ в генезе аллергических проявлений существует много, нередко диаметрально противоположных мнений (Б.И.Гурвич, 1966; Н.В.Павловичева, 1966; А.М.Уголев, 1967; Н.Г.Зернов, 1968; А.М.Ногаллер, 1975; *Norins*, 1971; *Tolle e.a.*, 1974; *Freier*, 1974; эксперты ВОЗ, 1974). Клинико-лабораторные исследования последних лет показали, что целый ряд пищевых продуктов как сенсибилизирующий и разрешающий фактор играет важную роль, особенно в раннем детстве (Т.В.Фокина, Т.С.Соколова и др., 1970; Л.М.Ишмова, Т.С.Соколова, А.В.Лусс, 1971,

1973; В.П.Станкова, 1972; А.М.Потапкина, 1973; Т.Б.Толпегина, А.М.Потемкина, 1974; Ю.К.Скрипкин и др., 1974).

В наших наблюдениях у 90 детей (50%) родители уверенно указывали на пищевые продукты как на причину непосредственно предшествующую появлению первых высыпаний на коже. У 64 детей (71,1%) имели место погрешности в диете самого ребенка, у 26 (28,8%) — в питании кормящей матери. Как и А.А.Приходченко (1970), мы могли отметить большое число реакций на консервы для детского питания: смеси "Малыш" и "Неженка".

Первым кожным проявлениям непосредственно предшествовало какое-либо заболевание и медикаментозная терапия, связанная с ним у 21 ребенка (11,6%), вакцинация у 9 детей (5%), УФ-облучение у 1, употребление поливитаминов у 1, у II детей (6,1%) имело место сочетанное влияние упомянутых выше факторов. У 20 (11,1%) связать появление первых клинических признаков диатеза с какими-либо определенными причинами не представлялось возможным.

У большинства детей к моменту поступления их под наше наблюдение кожные проявления отмечались значительное время: у 30 — не менее 1-2 месяцев, у 57 — 3-6 месяцев, у 30 — в пределах года и у 63 детей больше года. В течение этого периода дети перенесли большинство вышеперечисленных заболеваний, у 61 из них (33,8%) сформировались очаги хронической инфекции. У 94 детей за указанные отрезки времени изменился характер кожного процесса, дети неоднократно получали медикаментозную терапию как по поводу острых заболеваний, так и по поводу имеющихся аллергических симптомов. Анализ ранее проводимой терапии позволил выявить ряд отрицательных моментов. Так, 48 детям неоднократно назначались такие антибиотики как тетрациклин и пенициллин, несмотря на выраженный сенсибилизирующий эффект последнего и такие побочные свойства тетрациклинов как нарушение кишечного зутиоза, витаминного баланса и не-

которых печеночных функций (А.Б.Черномордик, 1966; С.М.Навашин, И.П.Фомина, 1974). У 26 детей удалось установить неумеренное использование мазей, содержащих глюкокортикоиды, 9 детей получали глюкокортикоидные гормоны внутрь или парентерально. Имеющая место полипрограммазия касалась обычно витаминных препаратов. Часть детей (28) получала основнременно комплекс витаминов в дозах, близких к максимальным терапевтическим и притом парентерально. Патогенетическая обоснованность назначения витаминных препаратов при аллергическом диатезе и его кожных проявлениях несомненна (О.А.Синявская, 1968; А.Ф.Зверькова, 1972; Е.В.Закидов, 1972; *Nitzschnor, Buchholz*, 1972; *Nisenzon*, 1972). Но одновременное введение многих витаминов может в некоторых случаях усугубить метаболические расстройства, извратить витаминный баланс в организме (А.М.Ногаллер, 1964; Я.Б.Максимович, 1971; Л.Д.Тищенко и др., 1974). У 9 наблюдавшихся нами детей после такой терапии действительно отмечено усиление кожных проявлений аллергии.

Нами установлены и погрешности в назначении антигистаминных препаратов – у 21 ребенка отдавалось предпочтение одному из них, обычно димедролу. Последний назначался неоднократно, длительно и на момент взятия под наблюдение у 16 детей была вторая стадия (привыкания) или даже третья (стадия аллергических осложнений) действия антигистаминного препарата (А.Д.Адо).

У большой группы детей не были выявлены и санкционированы очаги хронической инфекции. Сывороточные препараты за это время получили 27,7% детей: гамма-глобулины 31 ребенок, кровь и препараты крови – 6, аутогемотерапию – 3, гистоглобулин – 10. Отмечалось усиление кожных проявлений после серотерапии у 8 детей.

Профилактические прививки (против дифтерии, коклюша, столбняка и оспы) на фоне имеющихся клинических признаков аллергического диатеза были проведены 71 (39,4%) ребенку и у 15 из них было от-

мечено обострение кожного процесса непосредственно после вакцинации.

Сочетание целого ряда неблагоприятных факторов, длительное их воздействие несомненно отразилось на течении кожного процесса, что обуславливало необходимость тщательной оценки состояния здоровья наблюдаваемых детей. В связи с этим при взятии под наблюдение всем им проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, включавшее: 1) анализ анамнестических данных; 2) оценку общего состояния детей, их физического развития; 3) дифференцированную оценку морфологического характера кожных изменений, с обязательным привлечением специалиста-дерматолога; 4) выявление очагов хронической инфекции. При необходимости дети осматривались специалистами: отоларингологом, стоматологом, гинекологом, гельминтологом и обследовались лабораторно: проводился анализ мочи (общий и количественный методы), кала (копрологическое и гельминтологическое исследование), рентгенологическое исследование придаточных пазух носа и грудной клетки, исследование гемокультуры, гастроэнтерологическое обследование (дуоденальное зондирование, анализ желудочного сока фракционным методом, холография, ректороманоскопия, выявление кишечного дисбактериоза); 5) исследование общего анализа крови, содержание общего белка и белковых фракций сыворотки крови. В ряде случаев производилось определение гистаминопекического показателя, электролитов крови, функциональных веченочных проб; 6) 15 детям мы считали показанным аллергологическое обследование в условиях областного аллергоцентра (заведующая Д.Ш.Алкина, педиатр-аллерголог Л.Н.Нляева).

На основании углубленного обследования у 118 детей (65,5%) общее состояние было расценено как удовлетворительное, отмечалась лишь не всегда равномерная прибавка в весе, дети были несколько беспокойнее своих сверстников, кожный зуд был умеренным и не на-

рушал значительно самочувствия детей. Физическое развитие 104 из 118 детей соответствовало I-А группе, 39 из них (все дети были в возрасте до 1 года) имели показатели веса, превышавшие I<sub>6</sub>. 14 детей были по физическому развитию отнесены к I-Б группе.

62 ребенка (34,5%) поступили под наблюдение в состоянии средней тяжести, у детей имелся распространенный кожный процесс, сопровождавшийся мучительным "биопсирующим" кожным зудом, пневмомией. У 43 из них имели место сочетанные и несанкционированные очаги хронической инфекции, у 5 сочетание кожных и респираторных проявлений аллергии (дермореспираторный синдром по Ratner). У 17 детей этой группы отмечено выраженное отставание физического развития (3, 2-А и Б группы). У 35 детей физическое развитие соответствовало I-Б группе и лишь у 10 - I-А. У всех детей, состояние которых было нами расценено как среднетяжелое, отмечено значительное нарушение самочувствия: родители характеризовали их как раздражительных, "нервных", впечатлительных. У детей имелись симптомы, свидетельствующие о выраженной интоксикации: нарушение сна и аппетита, бледная, сухая кожа с сероватым или интеричным оттенком, неравномерность пигментации, снижение тургора мягких тканей, признаки вегетативной дистонии, "немотивированный" субфебрилитет в течение длительного времени, увеличение лимфоузлов от 3 до 5 групп, у 52 детей регистрировался в сердце систолический шум функционального характера.

Поскольку дети с кожными симптомами дистоза лечатся одинаково часто как у педиатров, так и у дерматологов, необходим их единый подход к оценке клиники местного процесса, выбору средств для общей и местной терапии (М.Т.Бриль, 1961; С.Я.Голосовкер, 1963; Нагназук, 1974).

В наших наблюдениях в соответствии с существующими классификациями (Г.Н.Сперанский, 1934; М.Т.Бриль, 1961; П.Попхристов,

1963; Н.П.Торопова, 1966) у детей раннего возраста мы выделяли следующие морфологические варианты кожного процесса, развивающиеся на фоне измененной реактивности: истинную детскую экзему (ограниченную и диссеминированную), себорейную экзему (ограниченную и диссеминированную), строулис. Мы не выделяли импетигинозную экзему, которая может развиваться при любой форме экземы, если присоединяется стрепто-стафилококковая инфекция, т.к. диагноз "импетигинозная экзема" не говорит о характере первичного экзематозного процесса (Н.П.Торопова, 1966). При постановке клинического диагноза указывали на форму экземы и наличие пиогенных осложнений. Это позволило отделить кожные изменения, которые развиваются на фоне измененной реактивности от микробной экземы и интэртригинозных процессов в складках, в развитии которых играют большую роль не конституциональные факторы, а нарушения ухода, травмы, бактериальная и грибковая инфекция.

Эксудативный (аллергический) диатез, как отражение определенного состояния реактивности не обязательно сопровождается глубокими эпидермальными нарушениями (Е.В.Захидов, 1972). В некоторых случаях дети раннего возраста с определенным реактивным фоном на диетические погрешности, респираторные инфекции, ряд препаратов отвечают эфемерными, неопределенными по локализации и морфологии высыпаниями. Отнести их с уверенностью к указанным выше морфологическим вариантам трудно. А такой, нередко первый и единственный симптом, как молочный струп, в равной мере свойственен ранним стадиям как себорейной, так и истинной детской экземы (П.Попхристов, 1968). Мы считали возможным кроме указанных форм экземы у детей, выделить фазу минимальных кожных проявлений. Последние Я.Е.Атлас (1961), А.А.Антоньев, Ю.Н.Суворова (1973), Н.П.Торопова (1975) предлагают обозначить как аллергический дерматит, а Л.М.Гольдштейн (1974) считает, что эти начальные локальные формы

не нуждаются в специальном названии.

При диагностике каждой из форм экземы нами использовались дифференциально-диагностические критерии, предложенные М.Т.Бриль (1961), И.Попкистовым (1963), Н.П.Тороповой (1966), А.А.Студенициным (1975). Так же как И.К.Пагава, М.В.Цулукидзе (1971) мы выделяли в течении процесса фазы — манифестную с выраженным клиническими симптомами и изменениями лабораторных данных и латентную фазу. Для последней характерна микросимптоматика или полное отсутствие клинических симптомов при наличии некоторых лабораторных сдвигов.

Несомненно, вопрос о характере морфологических изменений на коже педиатр может решить лишь совместно с дерматологом. 85 наблюдавшихся нами детей регулярно консультировались в Свердловском НИИ дермато-венерологии, 34 ребенка осматривались дерматологами детских поликлиник, 10 детей, были госпитализированы в дерматологическую клинику. Морфологический характер поражения кожи у наблюдавшихся нами детей представлен в таблице 3.6.

Таблица 3.6.

Морфологический характер поражения кожи  
у наблюдавшихся детей в различных возрастных группах

Возраст	Характер кожного процесса					
	Аллерги- ческий дерма- тит	Себорейная экзема		Истинная экзема		диссемин- ированная
		ограни- ченная	диссемини- рованная	ограни- ченная	диссемини- рованная	
1-3 месяца	6	9	—	4	—	I
3-6 месяцев	13	10	—	7	—	I
6-12 месяцев	13	5	4	10	—	2
1 год	8	6	5	9	—	7
2 года	6	1	6	6	—	12
3 года	2	2	6	7	—	12
Всего: (абс. и %)	48 (26,6%)	33 (18,3%)	21 (11,6%)	43 (23,5%)	35 (19,4%)	

17 детей с распространенным экзематозным процессом на коже в возрасте 2-3 лет на момент взятия их под наблюдение, имели признаки трансформации экземы в идеродермит (инфилтратию и лихенизацию кожи тыла кистей, лучезапястных суставов, локтевых и подколенных ямок, появление узелковых элементов). Исходным фоном, предшествующим переходным стадиям у 11 детей была истинная детская экзема и у 6 - себорейная экзема. Взяты под наблюдение все дети в манифестную фазу кожного процесса. У 4 детей отмечены сопутствующие заболевания кожи: ксеродермия - у 2, заразный моллюск - у 2. Дети, имевшие кожные проявления в виде строфулоса, среди наблюдавшихся детей были в небольшом числе и в разработку не вошли.

В сложном процессе сенсибилизации организма наряду с экзогенными аллергенами большую роль играют продукты взаимодействия макроорганизма с микробами, токсинами, вирусами и т.д. Бактериальные и вирусные аллергены принимают участие в сенсибилизации уже в раннем возрасте (Г.Н.Сперанский, Т.С.Соколова, 1965; Ю.К.Скрипкин и др. 1971; Л.М.Гольдштейн, 1971; И.Н.Ведрова и др., 1974; Н.К.Булатов, Т.Д.Федосеев, 1975; Г.Г.Шуматова, 1975, 1976; —, 1969; Sotthill, 1974). В этой связи, кроме частой заболеваемости, большое значение придается очагам хронической инфекции, которые истощают естественный иммунитет, усугубляют обменные нарушения, благоприятствуют формированию поливалентной сенсибилизации (В.И.Петров, 1972; Д.Бранте, 1973; Ю.К.Скрипкин и др., 1973, 1975; А.А.Студенин и др., 1973; А.М.Потемкина, 1973; Т.К.Буланова и др., 1974; Н.В.Андронова и др., 1975; Слеховская, 1971).

У детей с измененной реактивностью сенсибилизация бактериальными аллергенами и формирование очагов хронической инфекции отмечается довольно рано. Так по данным Т.С.Соколовой, В.И.Петрова (1971) многие дети с эссудативным диатезом уже на 2 году жизни имеют очаги инфекции в ЛОР-органах. К 2-3-летнему возрасту у 60%

детей, наблюдавшихся авторами, кожные пробы свидетельствовали о сенсибилизации бактериальными аллергенами.

Выявление и санация всех очагов инфекции являются непременным условием успешного лечения таких детей. В противном случае все лечебные мероприятия становятся малоэффективными, а иногда и опасными для ребенка. Так, в эксперименте доказана возможность генерализаций инфекции из очага после применения антигистаминных препаратов (А.М.Чернух, 1971).

Проведенное нами обследование показало высокую частоту формирования очагов инфекции в наблюдавшей группе детей.

Очаги хронической инфекции в ЛОР органах выявлены у 30 детей. Хроническую очаговую инфекцию в мочеполовой системе имели 13 детей, из них у 3 был пиелонефрит, у 9 - бактериальный вульвовагинит, у 1 - транзиторная инфекция мочевыводящих путей. Наличие хронического воспалительного процесса как в носоглотке, так и в мочеполовой системе отмечались преимущественно у детей в возрасте старше года (11 детей). У 3 детей наблюдался кариес зубов, у одного осложненный пульпитом.

Несмотря на частую респираторную патологию, хронические бронхолегочные заболевания у детей были относительно нечастыми (лишь у 3 детей в возрасте старше одного года).

Общеизвестна повышенная ранимость желудочно-кишечного тракта у детей с аллергическим диатезом, склонность к диспепсическим и дискинезическим расстройствам. Д.Н.Еникеева (1972, 1974) отмечает у этих детей угнетение ферментовыделительной функции тонкого кишечника и диспанкреатизм. Е.П.Анохина, Н.Н.Седова (1975) сообщают о частом нарушении биоценоза кишечника, в ряде работ отмечается нарушение функций печени, сопровождающее аллергическую перестройку организма, причину чего авторы видят в патофизиологических механизмах аллергического феномена (О.А.Синявская, Т.С.Зими-

на, 1967; Т.П.Курашвили, 1969; О.А.Сафонова и др., 1970; Л.М.Гольдштейн, 1971; И.Н.Марокко, 1971; А.А.Студницин и др., 1973; Б.А.Тотонов, 1974). Отмечается также, что ряду аллергических заболеваний сопутствует нарушение ацидной и секреторной функции желудка, нарушение всасывания в тонком кишечнике (М.П.Домбровская, 1970; Л.М.Гольдштейн, 1971; З.М.Тузова, 1971; В.Я.Булдакова и др., 1973; С.Е.Горбовицкий и др., 1973, Г.Э.Шинский и др., 1973; Werner, Kattnier, 1968).

Передко аллергической перестройке и пищевой непереносимости способствуют паразитарные инвазии в желудочно-кишечном тракте (В.А.Аствацарян, 1968; О.Л.Синявская, 1968; П.Ф.Тряничников, 1973; М.А.Сергеев, 1974; Alves, 1974).

Обследуя детей, мы также могли отметить частые указания у них на наличие диспепсических расстройств. У части детей (23) эпизодически отмечался неустойчивый характер стула без выделения патогенной бактериальной флоры. Значительно чаще мы, как Г.Панчев (1970) и Е.Г.Пикулина (1974), могли отметить у 68 детей склонность к запорам уже с первых месяцев жизни. У 10 детей в возрасте старше года запоры периодически сменялись неустойчивым стулом. У 55 детей отмечалось снижение аппетита вплоть до анорексии. У 34 детей были указания на "немотивированные рвоты", сопровождавшиеся подъемом температуры до фебрильных цифр у 18 из них. В последующем у 21 ребенка из 34 длительно держался субфебрилитет. Обычно эти симптомы расценивались как пищевая интоксикация или аллергическая пищевая реакция. У 24 детей в возрасте 2-3 лет удалось выявить жалобы на наличие болей в животе. При обследовании у 64 детей найдено увеличение печени, сочетавшееся с резистентностью мышц в правом верхнем квадранте живота у 59 из них. При копрологическом исследовании у 71 ребенка постоянно отмечалась более или менее выраженная стегатоэя, а у 24 - множественные признаки нарушения тонкокишечного

пищеварения (преаторея, стеаторея, значительное количество неизмененных зерен крахмала).

Изложенные явились основанием для проведения обследования желчевыводящих систем у этих детей. Установлено, что холецистит нередко сопутствует аллергическим заболеваниям у взрослых и детей старшего возраста (М.Н.Якушенко, 1967; Т.Б.Толпегина, Р.Х.Бурнашева, 1968; Ф.Н.Никитин, 1968; Т.Б.Толпегина, 1971; А.М.Потемкина, 1973; *dingen*, 1957; *Walker*, 1957; *Syllaba*, 1964). Ряд авторов полагают, что воспалительные заболевания желчевыводящих путей при соответствующих условиях могут формироваться и в раннем детстве (В.И.Брыксина, 1972; В.Г.Кондакова, 1972; Н.С.Тюрина и др., 1974; М.М.Челноков, 1974; *Norkins*, 1962).

Учитывая указанное, а также данные анамнеза и клинического обследования, мы сочли необходимым 59 детям провести дуоденальное зондирование. Из 59 детей 20 были в возрасте до 1 года, 39 детей старше года. Дуоденальное зондирование проводилось нами с учетом тех современных требований к технике исследования, которые имеются в литературе (Ц.Г.Масевич, А.З.Игнатова, 1971, 1976; Ф.И.Комаров, А.И.Иванов, 1972; Е.И.Дружинина и др., 1974). Исследование полученной желчи, идентификация клеточных элементов (врач Л.В.Бобыкина) проводились в соответствии с методикой, описанной О.А.Синявской и сотр. (1975). Для уточнения характера дискинезий, изучения сократительной и концентрационной функции желчного пузыря 29 детям проведена (врач Н.А.Валова) внутривенная холеграфия с 20% билигностом (М.А.Филиппкин, 1965; Е.З.Полек, 1971; И.Л.Тагер, М.А.Филиппкин, 1974) – рисунок 3.1. В качестве раздражителя для изучения двигательной функции желчного пузыря использовался сорбит или ксилит. Аллергических реакций на контрастное вещество не наблюдалось.

По данным комплексного исследования у 39 (21,6%) детей диаг-



Через 30 минут



Через 45 минут



Через 60 минут



Через 120 минут

Рисунок 3.1. Б-ой Э-н Лима, 3 года. Внутривенная холеэграфия. Снимки после введения контрастного вещества. Резкое снижение концентрационной функции желчного пузыря.

ностирован воспалительный процесс в желчевыводящей системе, у 6 из них до 1 года. У 20 детей выявлены лишь дискинезии желчевыводящих путей. При этом характер дискинезий у детей с аллергическим диатезом отличался от таковых у детей без измененного реактивного фона. Так, у всех наших детей определялась гипертония сфинктеров и гипотония желчного пузыря. Дискинезии такого характера — гипо-гиперкинетические (Е.Н.Ситниченко) или неопределенного типа (Е.И.Дружинина, А.М.Ходунова) при холецистите у детей с неизмененной реактивностью встречаются крайне редко, а между тем, лечение холецистита на фоне такой дискинезии отличается особенностями и представляет большие трудности (Е.Н.Ситниченко, 1975; Е.И.Дружинина, А.М.Ходунова, 1976).

Кроме описанной патологии желчевыводящей системы, обследование желудочно-кишечного тракта позволило у 14 детей выявить паразитарную инвазию: аскаридоз у 1 ребенка, энтеробиоз — у 3, лямблиоз — у 10 детей. Патогенность последних, способность нарушать функции кишечника и желез пищеварительного тракта в последнее время признается большинством исследователей (Ф.И.Комаров, В.И.Ильинич, 1976). У 12 детей обнаружен кишечный дисбактериоз (лакто-эндогенные, гемолитические, несостоятельные в ферментном отношении кишечные палочки, дрожжеподобные грибы рода *Candida*, стафилококки). У 15 детей выявлена гастропатия с нарушением ацидной и секреторной функции. Катаральный проктосигмоидит найден у 2 детей, у одного ребенка — врожденное уродство толстого кишечника (долихосигма).

Столь частое неблагополучие в желудочно-кишечном тракте у детей, большая часть из которых неоднократно лечилась у педиатров и дерматологов, можно объяснить тем, что выявлению гастроэнтерологической патологии у детей с аллергическим диатезом уделяется недостаточное внимание. Выраженность выявленных нами изме-

нений не зависела от возраста детей, длительности кожных проявлений, а определялась предшествующим фоном, частыми респираторными заболеваниями, стафилококковыми и кишечными инфекциями, наличием других очагов хронической инфекции.

Таким образом, при обследовании у 61 (33,8%) ребенка выявлены очаги хронической инфекции, при этом у 43 (23,8%) из них имело место сочетание 2-3 очагов. Следует отметить, что 5 детей из 43 были в возрасте до 1 года. При наличии сформированных, особенно сочетанных, несанкционированных очагов инфекции наблюдалось значительное ухудшение состояния и самочувствия детей: усиление зуда и генерализация высыпаний на коже. Кожный процесс у этих детей протекал без ремиссий, терял видимую связь с какими-либо провоцирующими факторами. При наличии лямблиозной инвазии на фоне основного поражения кожи отмечено появление обильных пруригинозных элементов. Примером значительного отягощающего влияния очагов хронической инфекции на общее состояние ребенка и состояние кожи может служить следующее наше наблюдение:

С-в Денис I г. 10 мес. (ист. б-ни № 780), находился в ДСО 23 ГКБ с 9 ноября 1974 г. по 3 января 1975 г. От I беременности, I родов, родители молодые, здоровы. У отца в детстве отмечались кожные сыпи. Беременность с токсикозом I половины, роды в срок. Вес при рождении 4050, рост 51. В периоде новорожденности ИЖ I ст., потница. С 4-месячного возраста ребенок переведен на искусственное вскармливание. В 5 месяцев после перенесенной респираторной инфекции манифестиация кожных проявлений аллергического диатеза в виде гиперемии кожи щек. В 6-месячном возрасте перенес сальмонеллезный энтероколит, находился в стационаре, из которого родители взяли мальчика недолеченым. Через 2 недели он вновь госпитализирован. Получал антибактериальную терапию (пенициллин, неомицин, мономицин, левомицетин) и гемотрансфузии. В это время отмечено усиление кожных проявлений, появилось мокнущье. После выписки из стационара высыпания на коже сохранялись, к 1 году процесс носил генерализованный характер, прогрессивно ухудшался аппетит, ребенок начал отставать в весе, появилась склонность к запорам, стул имел неравномерную окраску. Проводившееся лечение (алиментационные диеты, антигистаминные препараты, стероидные мази) было без видимого эффекта. При назначении комплекса витаминов группы В отмечалось резкое усиление зуда. За этот период трижды перенес острую респираторную инфекцию. При поступлении под наше наблюдение состояние ребенка расценено как средне-тяжелое, беспокойное, плахливое. Ест очень плохо, постоянный кожный зуд. На коже явления диссеминированной детской экземы, осложненной стрепто-стафилококковой инфекцией, регионарный лимфаденит. Общий

фон кожи серовато-иктеричный, сухая, "тени" под глазами. Тургор мягких тканей снижен, дефицит веса 1.700 (группа развития I-B). Новое дыхание умеренно затруднено, слизисто-гнойные выделения. Миндалины I ст., рыхлые. Конъюнктивит. На верхушке сердца sistолический шум, умеренное приглушение I тона, АД 80/50, пульс 104 в 1 мин. Живот умеренно вздут в верхних отсеках, положительны пузирные симптомы, печень выстоит на 3,5 см из-под правой реберной дуги. Край ее плотноват, ровный. Стул через 2-3 дня неравномерно окрашен. Мочеиспускания редкие. Госпитализирован нами для проведения углубленного обследования и лечения в стационар. Анализ крови общий от 10/XI-74 г.:  $\text{e-4.190.000}$ ,  $\text{Нр-12} \%$ ,  $\text{Цр-0.9}$ , лейкоциты-8.300,  $\text{э-1}$ ,  $\text{н-4}$ ,  $\text{с-47}$ ,  $\text{л-36}$ ,  $\text{М-12}$ ,  $\text{СОЭ 16} \text{мм/час}$ , тромбоциты 256080, ретикулоциты 0,9%. Анализ мочи общий от 10/XI-74: лейкоциты-един. в п/зрении, соли-оксалаты в большом количестве, сахар, желчные пигменты не обнаружены. Копограмма от 10/XI-74 г.: нейтральный жир и мала жирных кислот в значит. кол-ве, мышечные волокна в небольш. кол-ве, обнаружены цисты лямблий. Посев кала на флору (11/XI-74)-100% флоры составляет гемолитическая кишечная палочка. Консультация ЛОР-врача (14/XI) - аденоидные вегетации I-II ст., подострый назофарингит. При дуоденальном концентрировании (18/XI) найдено: порция "A" - 5,0 мл, светло-желтая, прозрачная, единичные мелкие хлопья, лейкоциты до 18 в п/зрении, эпителий цилиндрический 4-5 в п/зрении, слизь в небольшом кол-ве, лямблей не обнаружено. Порция "B" - 7,0 мл темно-сливовая, слегка мутная, единичные хлопья, лейкоциты 14-15-17 в п/зрении, эпителий цилиндрический до 25 в п/зрении, слизь в небольшом кол-ве, кристаллы билирубината кальция в большом кол-ве, лямблей не обнаружено. Порция "C" - 16,0 мл светло-желтая, прозрачная, единичные хлопья, лейкоциты 7-8-9 в п/зрении, эпителий цилиндрический 17-18 в п/зрении, слизь в небольшом кол-ве, лямблей не обнаружено.

Холография от 30/XI - на рентгенограммах, произведенных через 15, 30, 45, 60 минут после в/в введения 7,0 мл 20% билирубинства, определяется слабой интенсивности постепенное выполнение пузыря контрастированной желчью. Симптомы краевых полосок, сплющности отсутствуют. Через 2 часа тень желчного пузыря однородна, слабой интенсивности, под углом к позвоночнику от  $\alpha_2$  до  $\alpha_4$ . Контуры тени ровный, чуткий, размер 6,4 x 2,6 см с объемом 27,71 куб. см (норма 14,39 куб. см). После приема 10 г сорбита тень пузыря через 1 1/2 часа сократилась до размеров 3,4 x 1,8 см, располагаясь параллельно ребру на уровне  $\alpha_1 - \alpha_2$ , объем остаточной желчи 26,4% (норма 16,6%), ШФ I,3 (норма 0,67±0,08).

Заключение: снижение концентрационной и сократительной функции желчного пузыря со спазмом сфинктеров желчевыделительной системы.

Биохимический анализ крови (19XI) - билирубин общий 0,65 мг%, сулемовая проба 1,66 мл, общий белок - 7,2 г%, альбумины - 50,07%, глобулины - 49,92%,  $\alpha_1$ -глобулины - 3,39,  $\alpha_2$ -глобулины - 13,88,  $\beta$ -глобулины - 12,79,  $\gamma$ -глобулины - 19,42, козбр. А/Г - 1,0, холестерин общий - 155 мг%, свободный - 75 мг%, связанный - 80 мг%. Сахар крови - 114 мг%, калий плазмы - 4,2 мекв/л, натрий плазмы - 134 мекв/л, калий эритроцитов - 78 мекв/л, натрий эритроцитов - 26 мекв/л, кальций плазмы - 4,4 мекв/л, ГИИ сыворотки крови 20 %.

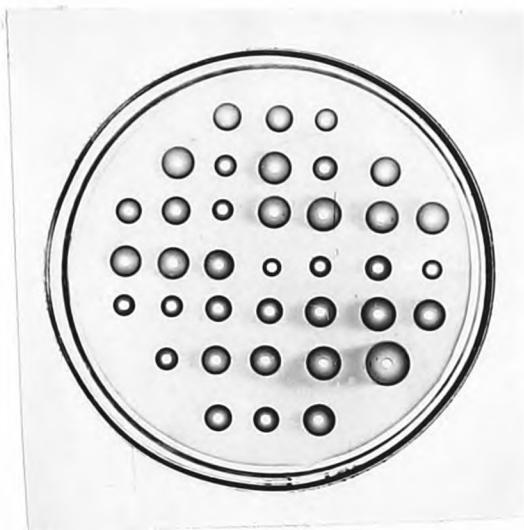
На основании обследования установлен клинический диагноз: Аллергический диатез, манифестиная фаза, кожные проявления по типу диссеминированной истинной детской экземы, осложненной стрепто-стабилококковой инфекцией. Хронический холецистит смешанной этиологии, атипичная форма, период обострения. Дискинезия желчевыделяющих путей по гипогиперкинетическому типу. Кишечный дисбактериоз. Лямблиоз. Аденоидит.

Проведенный нами анализ общеклинических лабораторных исследований показал у обследованных детей наличие целого ряда неспецифических изменений, которые так же как в наблюдениях других авторов, отличались значительной вариабельностью и зависели от многих причин: возраста, общего состояния ребенка, фазы аллергического процесса, заболеваемости и наличия очагов хронической инфекции (Ю.Т.Вавилова, 1968; А.М.Чередниченко, 1968; В.М.Христик, 1972; В.П.Станкова, 1972; В.Ф.Козлов и др., 1973; *доктор*, 1967; Honsinger e. a., 1972; Schneekess e. a., 1974; Миронов e. a., 1975).

Таким образом, на примере наблюдаемых нами детей удалось проследить, что появлению клинических признаков аллергического диатеза предшествует ряд факторов: наследственная отягощенность и воздействие различных по силе и характеру неблагоприятных моментов, действующих на разных этапах становления реактивности организма ребенка. Анализ раннего анамнеза у детей с аллергическим диатезом, применительно к основным периодам биологического развития, помогает уточнить индивидуальный генез изменений реактивности, правильно оценить состояние ребенка и в определенной степени составить представление о прогнозе.

Изучение иммунологических и адаптационных нарушений, которые возникают у ребенка в раннем возрасте и сопутствуют первым реакциям в виде кожных проявлений, представляет несомненный интерес, так как они во многом определяют дальнейшую судьбу ребенка и характер врачебного вмешательства. С целью изучения состояния некоторых адаптационно-защитных механизмов у детей с аллергическим диатезом нами использованы следующие методики:

1. Определение содержания иммуноглобулинов основных классов ( $IgA$ ,  $IgG$ ,  $IgM$ ) в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле, предложенным Mansini e. a. (1965).

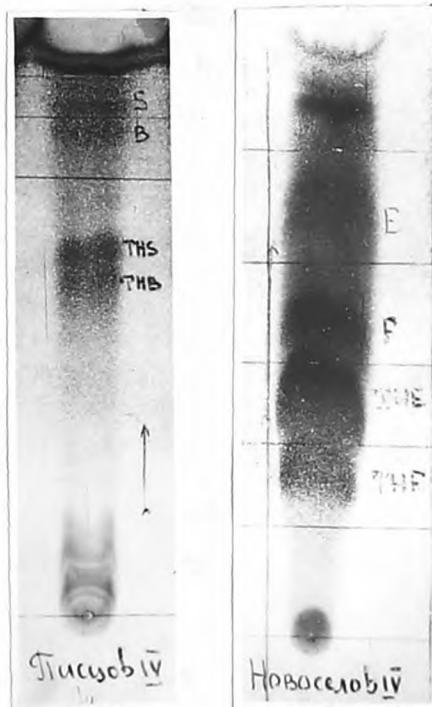


окрашенный препарат

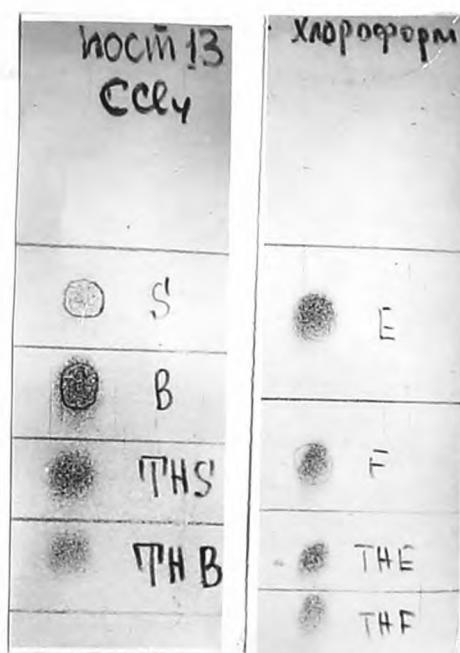


неокрашенный препарат

Рисунок 3.2. Простая радиальная иммунодиффузия в агаровом геле



стериоиды из экстрактов



стериоиды - свидетели

Рисунок 3.3. Положение стериоидов после хроматографического разделения

В работе использовались моноспецифические антисыворотки и эталонные препараты Примского института вакцин и сывороток (ЧССР). Исследовалась сыворотка капиллярной крови, полученной из пальца, так как по данным *J. Kassay e.a.* (1970) содержание иммуноглобулинов в ней практически равно содержанию их в сыворотке венозной крови. Заполнение лунок в агаре исследуемыми сыворотками производилось микрошипцием МШ-10. Для измерения диаметра колец пресипитации использовалась мерительная линейка-видоискатель "Bessingree e" с ценой деления 0,1 мм. Измерение производилось до и после окраски колец пресипитации раствором амодилварца (рисунок 3.2) по В.А.Конышеву (1967). Окрашенные и высушенные препараты сохранились как документация проведенного исследования. От подробного описания методики мы сочли возможным воздержаться, так как метод и его модификации подробно описаны в отечественной и зарубежной литературе (А.В.Чебуркин, К.Н.Прозоровская и др., 1971; Г.П.Герман и др., 1971; *Mancini e.a.*, 1965; *Tahey, Me Kalwey*, 1965; *Zammer e.a.*, 1969; *Rade e.a.*, 1970).

2. С целью изучения функции коры надпочечников, некоторых показателей синтеза и метаболизма гликокортикоидных гормонов у детей с аллергическим диатезом исследовалась экскреция с мочой кортизола (F), кортизона (E), кортикостерона (B), 11дезокси-кортизола (S) и их метаболитов (THF, THE, THB, THS). Для определения указанных соединений был использован метод хроматографического разделения в тонком слое адсорбента (К.В.Дружинина, 1965; *Stahll*, 1961; *Adamec e.a.*, 1962) в модификации (Э.З.Наугольных, А.М.Градинаров "Метод тонкослойной хроматографии некоторых кортикоидов мочи". Удостоверение на рац. предложение. БРИЗ Свердловского Государственного медицинского института, № 140). Принцип предложенной модификации заключается в последовательной экстракции исследуемых проб мочи, вначале тетрахлорметаном с извлечением

$\beta$ ,  $S$ ,  $THB$ ,  $THS$ , затем хлороформом экстрагируются оставшиеся в водной фазе  $F$ ,  $E$ ,  $THF$ ,  $THE$ . В последующем сухие остатки первого и второго экстрактов разделяются на отдельных пластинах с тонким слоем силикагеля в подборах на основании теоретических исследований системах. Положение стероидов из экстрактов и стероидов-свидетелей на пластинах после хроматографического разделения показано на рисунке 3.3. Подробное описание метода дано в Приложении I.

3. Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики с подсчетом среднеарифметической ( $M$ ), средней ошибки среднеарифметической ( $m$ ), среднеквадратического отклонения ( $\sigma$ ) и коэффициента вариации —  $C$  (А.И.Венчиков, В.А.Венчиков, 1974). Для оценки уровня значимости различия средних ( $P$ ) пользовались таблицами Стьюдента, с вычислением коэффициента достоверности ( $t$ ) для сравниваемых рядов с неодинаковым количеством вариантов по формуле:

$$td = \frac{M_1 - M_2}{S'd}, \text{ где } S'd = \sqrt{\frac{a_1 - a_2}{n_1 + n_2 - 2} \cdot \frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2}}$$

$Sd$  — суммарная ошибка,  $n_1$  и  $n_2$  — численности первого и второго сравниваемых рядов,  $a_1$  и  $a_2$  — сумма квадратов отклонений сравниваемых рядов (А.И.Венчиков, В.А.Венчиков, 1974). Доверительные интервалы средних арифметических величин ( $\lambda$ ) вычислялись по таблицам Р.Б.Стрелкова (1966).

4. СОДЕРЖАНИЕ СЫВОРОТОЧНЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ  
( $YgA$ ,  $YgG$ ,  $YgM$ ) У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ ДИАТЕЗОМ В РАННЕМ  
ВОЗРАСТЕ И ИХ ДИНАМИКА ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С НЕКОТОРЫМИ  
ПОКАЗАТЕЛЯМИ

Биологические свойства отдельных классов иммуноглобулинов, их роль в защитных и патологических реакциях в организме отражены в целом ряде литературных обзоров (И.Н.Моргунов, 1967; М.И.Равич-Щербо, 1968; Р.С.Незлин, 1970, 1971, 1972; А.Я.Кульберг, 1968, 1975; Д.В.Стефани, 1971, 1973; Е.В.Чернохвостова, 1974; Л.Г.Прокопенко, М.И.Равич-Щербо, 1974; Cohen, Milstein, 1967; Holborow, 1967; Metzger, 1967; Collins-Williams, 1969; Yaelos, 1969; Tomasi, De Coteau, 1970; Huber e.a., 1972; Elliot, 1972; Fischbeck, 1974; Halpern, 1974; Heremans, 1974; Fudenberg e.a., 1975).

Иммуноглобулины класса  $YgG$  составляют основную массу сывороточных иммуноглобулинов (70-80%), с ними связано большинство антитоксинов, противобактериальных и противовирусных антител (препципитирующих, агглютинирующих, комплементсвязывающих). К этому классу относятся также цитотропные антитела, обуславливающие после взаимодействия с антигеном различные аллергические реакции немедленного типа (Reid e.a., 1966; Bach e.a., 1971). В то же время, сообщается о том, что антитела, блокирующие аллергическую реакцию, у лиц, получивших специфическую десенсибилизирующую терапию, были связаны с иммуноглобулином класса  $YgG$  (Elliot, 1972; Mosonyi, 1974).  $YgG$  локализуются как в сосудистом русле, так и вне его. Выделяют 4 подкласса антител этого типа:  $YgG_1$ ,  $YgG_2$ ,  $YgG_3$ ,  $YgG_4$ , которые отличаются по структуре и некоторым биологическим функциям.

Описаны многочисленные антигенные варианты (аллотипы)  $YgG$ , принадлежащие к двум системам:  $Ym$  и  $Ynr$ . Аллотипическое несоответствие вводимых сывороточных препаратов при серотерапии, воз-

можно, может быть причиной выработки антител глобулиновых классов и аллергических реакций на вводимый препарат (А.Т.Петркова, 1972; Holborow, 1967; Norins, 1971; Elliot, 1972). К таким же последствиям может повести неспецифическая агрегация молекул  $IgG$  в коммерческих препаратах гамма-глобулина (А.Я.Кульберг, 1975; Noeby *et al.*, 1974).

Иммуноглобулины  $IgM$  составляют до 5% общего количества сывороточных иммуноглобулинов. Они циркулируют преимущественно в сосудистом русле, формируют агглютинирующие, преципитирующие, комплементсвязывающие антитела, которые являются нормальными противобактериальными и противовирусными антителами. С  $IgM$  связывают также такие факторы неспецифической защиты, как пропердин, гипоглобин (Doesal, 1974; Mišak, Kimlova *et al.*, 1975), от содержания их в значительной степени зависит бактерицидная активность сыворотки крови (К.В.Бунин, 1973; А.Е.Вершигора, 1975).

Кроме того,  $IgM$  образуют ряд антител, возникающих в патологических условиях (холодовые, гемагглютинины, ревматоидный фактор, антиленициллиновые). К классу  $IgM$  преимущественно относятся и антитела глобулиновые (Н.И.Кудашов и др., 1974). Как указывалось выше, иммуноглобулины этого класса являются основными, синтезируемыми плодом, новорожденным и ребенком раннего возраста. Т.Матситика *et al.* (1975) показали, что в составе  $IgM$  у плода образуются гемагглютинирующие антитела к пищевым аллергенам, проникающим трансвлацентрано.

Иммуноглобулины  $IgM$  первыми появляются в процессе иммунизации у старших детей и взрослых. В ходе иммунного ответа клетки, вырабатывающие  $IgM$ , могут в ответ на одни антигены синтезировать этот класс иммуноглобулинов постоянно, а в ответ на другие — после некоторого периода переходят на синтез  $IgG$ . При ряде патологических состояний и парциальных иммунодефицитах эта последо-

вательность может оказаться нарушенной (А.Е.Вершигора, 1975).

Наличие 10 активных центров позволяет антителам  $\text{IgM}$  реагировать не менее чем с 5 детерминантами антигена. Это способствует образованию прочного комплекса с молекулой антигена и высокой эффективности фиксации и активации комплемента, а также иммунного лизиса. В реакциях агглютинации и лизиса против некоторых грамотрицательных бактерий антитела  $\text{IgM}$  во много раз активнее, чем антитела  $\text{IgG}$ . По способности  $\text{Fc}$ -фрагмента связывать комплемент различают два подкласса  $\text{IgM}$ :  $\text{IgM}_1$  связывает, а  $\text{IgM}_2$  не связывает комплемент.

Иммуноглобулины  $\text{IgA}$  разделяются на два подкласса  $\text{IgA}_1$  и  $\text{IgA}_2$  и два вида: сывороточный и секреторный.

Сывороточный  $\text{IgA}$  составляет 15–20% от всей популяции сывороточных иммуноглобулинов и все его биологические функции до настоящего времени полностью не ясны. Так, отсутствие способности антитела  $\text{IgA}$  фиксировать комплемент давало основание сомневаться в его антибактериальной активности. Но после того, как была показана возможность альтернативного механизма активации комплемента агрегированными молекулами  $\text{IgA}$ , с иммуноглобулинами этого класса связывают антитела против ряда грам (+) и грам (–) бактерий (Götze, Müller-Eberhard, 1971; Elliott, 1972; Voaske e. a., 1974; Härlegren, 1974). Подчеркивается высокая токсингнейтрализующая активность очищенных препаратов сывороточного  $\text{IgA}$  (Elliott, 1972). Нередко отмечаемое при аллергических заболеваниях повышение сывороточных концентраций  $\text{IgA}$  связывали с реагиновой активностью антител этого класса (Ortiz, 1967). С открытием  $\text{IgE}$  (Ishizaka e. a., 1967; Johansson, Bennich, 1967) связь кожносенсибилизирующих антител с  $\text{IgA}$  оспаривается. Вместе с тем, ряд исследователей и в настоящее время считает, что определенная часть аллергических антител ассоциируется с  $\text{IgA}$ .

(Trugstad, Stichm, 1971; Pitera e. a., 1972).

Так доказано, что  $\text{IgA}$  участвуют в развитии гуморальных механизмов цитотоксических реакций поздней гиперсенсибилизации, и что подобный иммунный механизм может участвовать в развитии подострых форм пищевой аллергии (Navaggo e. a., 1975). В последние годы появляется все больше сообщений, в которых подчеркивается участие  $\text{IgA}$  не только в повреждающих, но и защитных иммунных реакциях, происходящих в сенсибилизированном организме. О блокирующей активности антител  $\text{IgA}$  сообщают Д.В. Стефани, В.В. Смирнов (1974), Klasivcova, Rešak (1971), Elliot (1972), Mišák e. a. (1975). Указывается, что блокирующая активность в торможении аллергической реакции значительно выше у сывороточных антител  $\text{IgA}$ , чем у секреторных (Klasivcova, Rešak, 1971).

Секреторный  $\text{IgA}$ , содержащийся преимущественно в сокретах различных желез, является одним из основных компонентов специфической иммунологической защиты слизистых и, возможно, играет важную роль в регуляции нормальной бактериальной флоры и проницаемости слизистых оболочек (А.Е. Вершигора, 1975; Türc e. a., 1969; Bienenstock e. a., 1972). По мнению большинства иммунологов, основная масса секреторного  $\text{IgA}$  синтезируется местно в результате деятельности плазмоцитов и эпителиальных клеток экскреторных желез. Присутствие белков с активностью антител в сокретах в меньшей степени зависит и от другого механизма – частичного лифуничирования их из сыворотки крови. Последнее, значительно возрастает при воспалительных процессах на слизистых оболочках, при введении плазмы и сывороточных препаратов. В этих случаях отмечается транспорт не только  $\text{IgA}$ , но и  $\text{IgG}$  и  $\text{IgM}$  (Е.В. Чернохвостова, 1974; А.Е. Вершигора, 1975; Collins-Williams, 1969; Vernet e. a. 1971). С другой стороны, обнаружение в сыворотке антител, отличающихся по структуре к секреторному  $\text{IgA}$ , не исключает наличия об-

ратного механизма (De Vald, Newcomb, 1972; Modzalewska, Lando 1972; Willson, 1972). Отмечено также, что антитела специфичные секреторного  $IgA$ , обнаруживаются в сыворотке не только у лиц с патологическим процессом, сопровождающимся повышенной проницаемостью сосудистой стенки и слизистых, но и у 14% нормальных субъектов, а по некоторым данным - у 57-97% (Е.В. Чернохвостова, 1974; Thompson e.a., 1970; Willson, 1972). Willson (1972) сообщает также об эпизодическом появлении в сыворотке крови субстанций, направленных против секреторного  $IgA$ , биологическое значение которых неизвестно. Имеются указания, что селективный дефицит сывороточных  $IgA$  у детей раннего возраста сопровождается параллельным снижением содержания  $IgA$  в сокретах (Soothill, 1974).

Вышеизложенное позволяет предполагать, что вопрос о соотношении сывороточных и секреторных  $IgA$  в защитных и повреждающих иммунологических механизмах окончательно не выяснен.

Иммуноглобулины  $IgG$  и  $IgD$  в сыворотке крови содержатся в небольших количествах, в сумме менее 1% (Д.В. Стефани, 1971).

Иммуноглобулины  $IgG$  способны переносить пассивную коммунную анафилаксию и для антител этого класса доказана реагиновая активность (Yoshizaka e.a., 1974). Часто отмечается повышение содержания  $IgG$  в сыворотке крови людей, особенно взрослых, при целом ряде аллергических заболеваний. Выявлено также повышение сывороточных концентраций  $IgG$  у некоторых популяций африканского населения (Johansson, Melbin, 1968), при гельминтозах (Ito, 1972; Jarret, 1972), кокцине (Reed e.a., 1973) и у ряда лиц, не имеющих ни одного из указанных выше состояний (Репус, 1974). Иммуноглобулины этого класса не фиксируют комплемент, но для  $IgG$  описан механизм активации комплемента альтернативным путем с участием специального фактора, находящегося в сыворотке в неактивной

форме. Этот фактор превращается в активатор  $C_3$  комплемента под действием агрегированных молекул  $\text{IgE}$ , а также агрегированных  $\text{Fc}$ -фрагментов  $\text{IgE}$  (А.Я.Кульберг, 1975). Роль антител  $\text{IgE}$  в защите от бактериальных и вирусных инфекций малоизвестна. Так как лимфоидная ткань, где образуются  $\text{IgE}$  размещена, главным образом, в слизистых дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, предполагают, что антитела этого класса играют определенную роль в защите слизистых оболочек от инфекции (Д.В.Стебани, 1971; Л.Г.Прокопенко, М.И.Равич-Щербо, 1974; Blanskaef et al., 1975). С другой стороны, R. Вискелу et al. (1972) указывают на возможность гиперчувствительности к инфекции у лиц с повышенным содержанием  $\text{IgE}$  и при нормальных уровнях иммуноглобулинов других классов в сыворотке. Биологическое и клиническое значение иммуноглобулинов  $\text{IgE}$  продолжает интенсивно изучаться.

Иммуноглобулины  $\text{IgD}$  циркулируют преимущественно в сосудистом русле. Вид антител, связанных с этим классом, и их биологические свойства до настоящего времени мало изучены.

Таким образом, с сывороточными иммуноглобулинами связано подавляющее большинство защитных и повреждающих механизмов гуморальных иммунологических реакций. Подчеркивается, что при аллергических процессах определение соотношения различных классов иммуноглобулинов может иметь дифференциально-диагностическое и прогностическое значение и указывать, в известной степени, на эффективность терапии (А.И.Пятикоп, Д.В.Стебани, 1973; Г.Н.Рачковская, 1974; Soothill, 1974).

#### 4.1. Сывороточные иммуноглобулины у детей с кожными проявлениями аллергического диатеза

Способность ребенка уже в раннем возрасте к активному синтезу белков с активностью антител-иммуноглобулинов еще не озна-

част зрелости иммунной системы (Н.А.Вологодская, 1972; Л.Г.Афонина и др., 1974; Bardare e.a., 1968; Севоза e.a., 1974). Гуморальная иммунная система ребенка, особенно в первые два года жизни, довольноrudиментарна. В связи с этим исследования, раскрывающие особенности иммунологической реактивности организма детей раннего возраста с измененной реактивностью — аллергическим диатезом, являются перспективными в плане выяснения патогенетических механизмов этого состояния и, следовательно, представляют практический интерес. Важно уточнить:

1. Влияние измененной реактивности у детей раннего возраста на становление такого звена гуморального иммунитета, как сывороточные иммуноглобулины.
2. Зависимость содержания иммуноглобулинов от характера клинических проявлений аллергического диатеза.
3. Каково влияние "факторов риска" на этот иммунологический показатель.
4. Связана ли повышенная склонность детей, страдающих аллергическим диатезом, к заболеваниям с нарушениями в изучаемом звене гуморального иммунитета? И как, в свою очередь, частая заболеваемость и наличие очагов хронической инфекции отражаются на содержании сывороточных иммуноглобулинов.
5. Каким образом широко используемые в настоящее время в клинической практике методы неспецифической десенсибилизирующей и стимулирующей терапии сказываются на изучаемом показателе.
6. Может ли исследование основных классов сывороточных иммуноглобулинов у детей раннего возраста с аллергическим диатезом иметь дифференциально-диагностическое и прогностическое значение?

В доступной литературе, посвященной изучению сывороточных иммуноглобулинов у детей при экссудативном (аллергическом) диатезе и экземе, исчерпывающих разъяснений в этом плане нам не встрети-

лось (Е.В.Бакмут, 1972; В.М.Христик, 1972; Л.А.Брегвадзе, 1973; Т.В.Фокина и др., 1975; С.Ю.Рябенков, 1975; А.П.Чистиков, 1976; А.А.Элбова, 1976; Buckley e.a., 1968; Valenzidci e.a., 1968; Öhman, Johansson, 1974). Указанное послужило основанием для проведения исследований у всех наблюдавшихся детей с аллергическим диатезом сывороточных концентраций основных классов иммуноглобулинов ( $\text{IgA}$ ,  $\text{IgG}$ ,  $\text{IgM}$ ) в динамике: в период максимальной остроты какого процесса (I исследование), в момент появления первых признаков улучшения ее стороны кожи (II исследование) и при наличии клинического выздоровления детей (III исследование).

У 57 детей определение содержания иммуноглобулинов в сыворотке проводилось чаще – в связи с ухудшением основного процесса, а также при присоединении интеркурентных заболеваний.

Учитывая, что содержание сывороточных в определенной степени зависит от этнографических и климатогеографических условий, (Е.А.Надеждина, 1972; Buckley e.a., 1968), а также и то, что в работе использовались стандартные сыворотки (серий I0-067I, II – III7I), не оттитрованные по международному эталонному препарату (ВОЗ, 1972), мы сочли необходимым обследовать практически здоровых детей раннего возраста для получения собственных нормативов. Проведенное исследование дополняет аналогичные, выполненные в условиях г.Свердловска у новорожденных (А.М.Литвинова, 1972) и у детей старшего возраста (Н.Е.Саникова, 1974). Обследовано 70 детей, мальчиков – 36, девочек – 34. Перед исследованием проводилось изучение анамнеза и клинико-лабораторное обследование детей с целью исключения влияния на полученные результаты нежелательных воздействий (заболевания, инакциации, аллергические реакции и пр.). При статистической обработке группирована детей в зависимости от возраста принята по Buckley e.a (1% Варианты, отклоняющиеся от M более чем на 3 $\sigma$ , исключались в

связи с вероятностью их закономерного появления в данном вариационном ряду, не превышающей 0,27% (А.И.Бенчиков, В.А.Бенчиков, 1974). Полученные нами результаты соответствуют приводимым в литературе данным о характере возрастной динамики сывороточных (таблица 4.1) и представлены в таблице 4.2. Так как статистически значимое различие ( $P < 0,001$ ) в содержании всех трех изучаемых классов иммуноглобулинов у здоровых детей отмечено нами лишь в возрастные периоды: от 1 до 3 месяцев, от 4 до 6 месяцев, от 7 до 18 месяцев и в 1,5 – 3 года, мы сочли возможным объединить обследованных детей в соответствующие возрастные группы. Содержание иммуноглобулинов в сыворотке здоровых детей в указанных возрастных группах представлено в таблице 4.3.

При анализе полученных исходных данных в общей группе детей с конными проявлениями аллергического диатеза обращала на себя внимание большая вариабельность содержания сывороточных иммуноглобулинов (см.таблицу 4.4).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что для детей с аллергическим диатезом характерна закономерность, описанная Н.Каукман, Й.Ноббс (1970) у больных различными формами аллергических заболеваний. Последняя заключается в том, что у этой категории больных средние статистические величины не всегда отражают действительное положение вещей, так как наряду с высокими показателями содержания сывороточных иммуноглобулинов ( $IgA$ ,  $IgG$ ,  $IgM$ ) у аллергических больных нередко обнаруживаются субнормальные и низкие цифры их концентрации. Это явление, по мнению Нласійкова, Рєшак (1971), свидетельствует о необычайной лабильности механизмов иммунитета у аллергических больных и отражает коренное отличие иммунитета "аллергика" от иммунитета здорового человека.

Таблица 4.1

Содержание иммуноглобулинов ( $Yg\ A$ ,  $Yg\ G$ ,  $Yg\ M$ ) в сыворотке крови детей раннего возраста по данным различных авторов

Возраст	$Yg\ A$ (мг%)		$Yg\ G$ (мг%)		$Yg\ M$ (мг%)	
	колебания	средняя	колебания	средняя	колебания	средняя
До 1 мес.	а	0-5	5	538-1672	1004	6-15
	б	-	-	573-1268	852	1-94
	в	-	1 <sup>±</sup> 1,7	-	301,4-226,3	-
	г	0-33	2 <sup>±</sup> 1	490-1450	1007-45	0-66
1-3 мес.	а	20-53	32	218-610	365	11-51
	б	8-69	23	232-656	390	22-107
	в	-	11,9 <sup>±</sup> 7,1	-	345,8-180,8	-
	г.	16-67	39,3 <sup>±</sup> 3	350-1070	618-33	23-141
4-6 мес.	а	27-72	44	228-636	381	26-60
	б	33-151	71	228-693	392	49-150
	в	-	29,2 <sup>±</sup> 14,9	-	501,0-370,0	-
	г	28-67	46 <sup>±</sup> 3	420-880	606-83	32-180
7-9 мес.	а	27-73	44	292-816	488	12-124
	б	-	53,7 <sup>±</sup> 14,8	-	600,0-140,0	-
7-12 мес.	б	37-161	77	339-II99	688	55-157
	г	21-135	55 <sup>±</sup> 6	480-920	697-33	54-132
	д	86-172	125 <sup>±</sup> 9	910-I275	920-50	45-110
10-18 мес.	а	27-169	67	383-I070	640	28-II13
	в	-	58,2 <sup>±</sup> 17,4	-	642-II17	-
1 год	г	35-III	71 <sup>±</sup> 4	590-II65	841-19	36-I80
1-2 года	б	35-205	85	498-I250	789	47-I78
	г	30-175	70 <sup>±</sup> 3	590-I350	845-23	33-200
	д	80-200	113 <sup>±</sup> 4	600-I350	925-33	51-I60
	е	34-203	93 <sup>±</sup> 4,0	175-2100	1142-3,4	83-140
2-3 года	а	35-222	89	423-II84	708	32-I31
	б	74-207	124	570-II85	822	49-I28
	д	50-225	126 <sup>±</sup> 10	675-I275	999-31	37-I51
3-4 года	а	40-251	100	477-I334	798	28-II16
	б	43-165	81 <sup>±</sup> 4	695-II80	844-II	44-I36
	д	50-180	226 <sup>±</sup> 13	735-I500	864-86	51-I40
	е	21-153	108 <sup>±</sup> 5,7	350-2100	1238-42,5	70-I80
4-5 лет	а	48-301	120	542-I515	90,6	20-82
	б	550-I418	883	73-280	143	51-I38

Примечание: а - Buckley e.a., 1968; б - Rade e.a., 1970;  
 в - А.В. Чебуркин и др., 1971; г - Т.В. Фокина и др.,  
 1974; д - Е.Е. Потемкина и др., 1975; е - Н.Е. Сан-  
 никова, Д.В. Стефани, 1974

Таблица 4.2.

Содержание сывороточных иммуноглобулинов ( $YgA$ ,  $YgG$ ,  $YgM$ )  
у здоровых детей раннего возраста (собственные данные)

Возраст п	$YgA$ (мг%)			$YgG$ (мг%)			$YgM$ (мг%)			
	$M \pm m$	$M \pm d$	$C(%)$	$M \pm m$	$M \pm d$	$C(%)$	$M \pm m$	$M \pm d$	$C(%)$	
До 1 мес.	7	10 $\pm$ 10	-	-	968,6 $\pm$ 85,5	1097 $\pm$ 669	21,1	30,57 $\pm$ 2,15	37 $\pm$ 25	15,7
1-3 мес.	9	30,8 $\pm$ 3,7	38 $\pm$ 24	12,0	511,4 $\pm$ 41,0	611 $\pm$ 411	19,2	64,3 $\pm$ 6,6	79 $\pm$ 49	22,9
4-6 мес.	14	66,7 $\pm$ 11,2	106 $\pm$ 56	29,3	420,0 $\pm$ 53,9	552 $\pm$ 288	25,6	72,4 $\pm$ 4,5	90 $\pm$ 66	11,5
7-9 мес.	8	80,8 $\pm$ 14,0	125 $\pm$ 37	31,6	612,7 $\pm$ 73,3	791 $\pm$ 433	31,0	80,7 $\pm$ 8,8	100 $\pm$ 62	24,5
10-18 мес.	8	92,1 $\pm$ 7,8	109 $\pm$ 75	24,0	673,3 $\pm$ 50,4	800 $\pm$ 588	20,1	89,4 $\pm$ 8,6	106 $\pm$ 72	25,3
1,5-2 года	12	114,2 $\pm$ 15,4	148 $\pm$ 80	17,0	779,3 $\pm$ 85,9	906 $\pm$ 566	24,2	93,3 $\pm$ 7,1	114 $\pm$ 72	17,0
3 года	12	127,6 $\pm$ 7,0	138 $\pm$ 106	16,4	837,8 $\pm$ 93,3	1032 $\pm$ 644	31,1	115,4 $\pm$ 5,1	126 $\pm$ 104	11,3

Примечание:  $M$  - среднеарифметическая,  $m$  - среднеквадратическая ошибка,  $d$  - величина доверительного интервала,  $M \pm d$  - доверительные границы средней арифметической,  $C$  - коэффициент вариации

Таблица 4.3.

Содержание иммуноглобулинов ( $YgA$ ,  $YgG$ ,  $YgM$ )  
в сыворотке крови у здоровых детей (мг%)

Возраст п	$YgA$			$YgG$			$YgM$			
	$M \pm m$	$M \pm d$	$C(%)$	$M \pm m$	$M \pm d$	$C(%)$	$M \pm m$	$M \pm d$	$C(%)$	
1-3 мес.	9	30,8 $\pm$ 3,7	38 $\pm$ 24	12,0 %	511,4 $\pm$ 41,0	611 $\pm$ 411	19,2%	64,3 $\pm$ 6,6	79 $\pm$ 49	22,9%
4-6 мес.	14	66,7 $\pm$ 11,2	106 $\pm$ 56	29,3 %	420,0 $\pm$ 53,9	552 $\pm$ 288	25,6%	72,4 $\pm$ 4,5	90 $\pm$ 66	11,5%
7-18 мес.	16	90,2 $\pm$ 8,3	107 $\pm$ 77	31,8%	611,0 $\pm$ 44,5	703 $\pm$ 547	28,2%	94,5 $\pm$ 8,4	98 $\pm$ 78	31,7%
1,5-3 года	24	122,6 $\pm$ 7,7	130 $\pm$ 108	25,3%	814,4 $\pm$ 11,7	932 $\pm$ 696	5,3%	108,8 $\pm$ 5,3	120 $\pm$ 98	19,9%

Таблица 4.4.

Колебания концентрации сывороточных иммуноглобулинов у детей с аллергическим диатезом в сравнении с доверительным интервалом колебаний у здоровых детей

Возраст	Всего детей	Имели показатели ниже $M \pm 2\sigma$ здоровых (абс.)			Имели показатели в пределах $M \pm 2\sigma$ здоровых (абс.)			Имели показатели выше $M \pm 2\sigma$ здоровых (абс.)		
		$IgA$	$IgG$	$IgM$	$IgA$	$IgG$	$IgM$	$IgA$	$IgG$	$IgM$
I-3 мес.	20	7	11	1	4	5	12	9	4	7
4-6 мес.	31	16	2	8	9	19	15	6	10	8
7-18 мес.	61	24	19	25	6	9	15	31	33	21
1,5-3 года	68	8	17	40	15	16	12	46	35	16
Итого:	180	54	49	74	34	49	54	92	82	52

Снижение содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови у обследованных нами детей с аллергическим диатезом наблюдалось чаще в первом полугодии жизни и преимущественно касалось  $IgA$  и  $IgG$ . Необходимо отметить, что у 7 из них  $IgA$  в сыворотке крови или отсутствовали или их содержание было ниже доступного определению.

Таким образом, у ряда детей выявлен истинный селективный дефицит  $IgA$ , частота которого на нашем материале (7 из 180 обследованных) резко превышает ожидаемую. По литературным данным изолированная недостаточность сывороточного  $IgA$  среди практически здоровых лиц встречается не чаще чем в 1 случае на 500-700 обследованных (А.Е.Вершитора, 1975; Collins-Williams, 1969). Повышенную частоту дефицита сывороточного  $IgA$  у детей с измененной реактивностью в раннем возрасте отмечает также Taylor e.a. (1973); М.Н.Матвеев и сотр. (1974). По мнению Taylor e.a. (1973), Soothill (1974), Vickley, Fiskus (1975) временный дефицит сывороточного  $IgA$  в раннем возрасте является отражением дефицита в иммунной системе, нарушающего ее роль в защите от антигенного материала, удалении его из организма и может играть патогенетическую роль в развитии сенсибилизации. В литературе встречаются также указа-

ния на патогенетическую роль снижения или дефицита сывороточного  $YgA$  в нарушении кишечного всасывания и развитии атрофических процессов слизистой кишечника (Thomas e.a., 1969; Wagner, Grossman, 1969; Gelzaid e.a., 1971; Туриничи, Крупинска-Банецка, 1975). По вопросу о роли дефицита или снижения сывороточных  $YgA$  в предрасположенности детей к повторным заболеваниям органов дыхания мнения противоречивы. Одни авторы — Collins-Williams e.a. (1969), Jürk, Kiersbitakу, (1969), Horanekу e.a. (1973), Soothill (1974) сообщают о частом обнаружении у детей с повторными бронко-легочными заболеваниями снижения  $YgA$  в сыворотке крови. Другие, напротив, отрицают связь этой заболеваемости с нарушениями в системе сывороточных  $YgA$  и придают решающее значение в патогенезе рецидивирующих бронко-легочных заболеваний дефициту секреторных  $YgA$  и не находят параллелизма в снижении сывороточных и секреторных  $YgA$ . (Е.В.Климанская и др., 1973; К.Н.Прозоровская и др., 1974; Модзялехска, Lando, 1972). Возможным объяснением столь разноречивых данных может быть то, что сообщения, в которых указывается на одновременное снижение сывороточных и секреторных  $YgA$  и повышенную частоту заболеваний органов дыхания, основаны на обследовании детей самого раннего возраста (Soothill, 1974), в то время как у старших детей этого параллелизма отметить не удается (Bracher, 1971; Kikindjanian, 1975). Среди выявленных нами детей, имевших дефицит сывороточных  $YgA$ , лишь у одного ребенка имел место рецидивирующий бронхолегочный процесс и у двух детей — кишечная дисфункция. Приводим примеры:

П-и Алена, 6 месяцев, родился с весом 3600 г, ростом 51 см.

Беременность II, роды П. Первый ребенок родился недонесенным, умер в периоде новорожденности. Причину патологического течения I беременности матерью указать не может. Вторая беременность окончилась медицинским абортом. Настоящая беременность протекала с токсикозом I половины. Роды в срок, течение их осложнено вторичной слабостью родовой деятельности, наложением вакум-экстрактора. Мальчик родился в аспиксии. В роддоме проводилась медикаментозная терапия,

включавшая назначение пенициллина.

После 2 месяцев переведен на искусственное вскармливание кисломолочными смесями. Указаний на аллергически отягощенную наследственность в анамнезе нет. Матери 29 лет, здоровая, по профессии фармацевт. Отцу 30 лет, страдает хроническим гастритом, инженер, работа не связана с воздействием вредных профессиональных факторов.

С 2-месячного возраста у ребенка постоянно отмечается катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей, с 4 месяцев бронхи с астматическим синдромом, стит. В течение месяца лечился в стационаре, получал: антибиотики, антигистаминные препараты, физиотерапевтическое лечение. После выписки из больницы сохраняется нечастый кашель, периодически затрудненное дыхание.

Изменения на коже с 3 месяцев: корочко-чешуйки на волосистой части головы, полиморфного характера сыпь на туловище. С 4 месяцев в связи с медикаментозной терапией, проводимой в стационаре, отмечается усиление кожных проявлений.

На момент обследования: состояние удовлетворительное, имеющиеся кожные проявления дерматологом СКБИ расценены как себореидный дерматит. Пастозен, вес 8300 г, рост 69 см (I-A группа физического развития). Нос "заломен", отдаляемого нет. Над всей поверхностью легких при перкуссии коробочный звук, выслушиваются единичные сухие хрипы. Печень выступает из-под края реберной дуги на 3,0 см. Стул оформленный, склонности к запорам нет.

Исследование сывороточных иммуноглобулинов 22/III-74 г.:  $\text{IgA} -$  нет колыца преципитации:  $\text{IgG} - 1300 \text{ мг\%}$ ,  $\text{IgM} - 96 \text{ мг\%}$  (возрастная норма:  $\text{IgA} - 66,7 \pm 11,2 \text{ мг\%}$ ;  $\text{IgG} - 420,0 \pm 53,9 \text{ мг\%}$ ;  $\text{IgM} - 72,4 \pm 4,5 \text{ мг\%}$ ). При повторном исследовании сыворотки колыца преципитации с антисывороткой  $\text{IgA}$  также не получено.

О-ва Марина, 3 месяца, родилась с весом 3950 г, ростом 51 см. Беременность УШ, роды II. Первая беременность окончилась срочными родами, старшему ребенку 10 лет. В последующем медabortы. Течение настоящей беременности осложненное: угроза прерывания в I и II половине, мать дважды по этому поводу лечилась в стационаре. Роды после стимуляции. Течение периода новорожденности без осложнений.

Вскрмливание естественное. Не болела. В семье отмечается аллергически отягощенная наследственность: пед по линии отца, отец, старший брат в детстве страдали экземой. Матери 31 год, отцу 30 лет, медработники.

С первых недель жизни у девочки стул носит неустойчивый характер: временами учащен, разжижен, крупинчатый с примесью зелени и слизи. Периодически отмечается умеренное вздутие живота. Многократное бактериологическое исследование на предмет выявления патогенной, условно патогенной флоры и кишечного дисбактериоза - отрицательно. Копрологическое исследование, проведенное много раз, выявляло значительное количество нейтрального кира.

Кожные симптомы аллергического диатеза в виде проходящей гиперемии и незначительной инфильтрации кожи щек отмечаются с полутора месяцев. Появление их обычно было связано с диетическими потребностями в питании матери.

В период обследования: состояние девочки удовлетворительное, аппетит хороший, бывает беспокойной. Кожные проявления по типу аллергического дерматита. Общий фон кожи не изменен, подкожновирковой слой развит хорошо, тургор мягких тканей хороший, группа физического развития I-A. Со стороны внутренних органов отклонений от

нормы не обнаружено.

Исследование сывороточных иммуноглобулинов I4/IU-74 г.:  $\text{IgA}$  менее 5 мг% (проверено дважды);  $\text{IgG}$  - 360 мг%;  $\text{IgM}$  - 30 мг%; (возрастная норма:  $\text{IgA}$  - 30,8-3,7 мг%;  $\text{IgG}$  - 511,4-41,0 мг%;  $\text{IgM}$  - 64,3-6,6 мг%).

Остальные четверо детей с дефицитом сывороточных  $\text{IgA}$  других симптомов, помимо кожных проявлений, не имели.

Снижение количества  $\text{IgG}$  у обследованных нами детей чаще наблюдалось в возрасте первых трех месяцев жизни, когда, как известно, основной уровень сывороточных концентраций этого иммуноглобулина обеспечивается поступившими от матери антителами  $\text{IgG}$ . Снижение  $\text{IgG}$  до уровня дефицита имело место лишь у одного ребенка (исходное содержание в сыворотке 120 мг%). У 10 других детей отмечалась достоверно сниженная в сравнении с таковой у здоровых детей концентрация  $\text{IgG}$  (в пределах 264-400 мг%). У части наблюдавшихся детей с аллергическим диатезом в возрасте 3-6 месяцев динамика нарастания  $\text{IgG}$  носила инвертированный характер. В отличие от здоровых детей, у которых в этот период отмечается максимальное снижение содержания  $\text{IgG}$  в сыворотке, у детей с аллергическим диатезом в 1/3 случаев показатели  $\text{IgG}$  значительно превышали доверительный интервал возможных колебаний. Это свидетельствует о том, что у этих детей раньше начинает интенсивно функционировать система плазмоцитов - продуцентов  $\text{IgG}$ .

С возрастом детей и, в частности, во втором полугодии жизни количество детей, имевших сниженные и нормальные сывороточные концентрации  $\text{IgA}$  и  $\text{IgG}$ , уменьшилось. Ни в одном случае нами не выявлено истинного дефицита иммуноглобулинов. Напротив, число детей, имевших повышенное содержание иммуноглобулинов этих классов, значительно возрастает.

Возрастная динамика  $\text{IgM}$  у детей с аллергическим диатезом, по нашим данным, имела характер обратной динамики  $\text{IgA}$  и  $\text{IgG}$ . У обследованных нами детей в первые месяцы жизни содержание  $\text{IgM}$

наиболее часто (в 60%) соответствовало показателям здоровых детей аналогичного возраста, и несколько реже (в 35%) превышало их. В последующие возрастные периоды нарастало число детей, имевших снижение содержание  $IgM$  в 4-6 мес. - 25,8%, в 7-18 мес. - 40,9%. В возрасте 3 лет подавляющее большинство детей с аллергическим диатезом (58,8%) имели достоверное снижение показателей  $IgM$  в сравнении с таковым у здоровых детей.

Таким образом, у детей с аллергическим диатезом имелись существенные отличия от здоровых детей в формировании такого показателя гуморального иммунитета как сывороточные иммуноглобулины. Уже в раннем возрасте большинство из этих детей имели выраженную в той или иной степени дисиммуноглобулинемию с изменением содержания всех трех основных классов иммуноглобулинов. Мы проанализировали частоту сочетанного повышения или понижения концентрации нескольких классов иммуноглобулинов и представили эти данные в таблице 4.5.

Таблица 4.5.

Частота сочетанного снижения и повышения сывороточных иммуноглобулинов у наблюдавшихся детей с аллергическим диатезом в разных возрастных группах

Возраст	Имели сочетанное снижение				Имели сочетанное повышение			
	$IgA, IgG, IgM$	$IgA, IgM$	$IgG, IgM$	$IgA, IgG$	$IgA, IgG, IgM$	$IgA, IgM$	$IgG, IgM$	$IgA, IgG$
I-3 мес.	I	-	-	4	2	2	I	I
4-6 мес.	-	3	-	2	-	2	5	4
7-18 мес.	6	5	3	2	12	I	4	9
I, 5-3 года	2	2	8	-	5	4	I	15
Всего:	9	10	II	8	19	9	II	29

Из данных таблицы 4.5 следует, что одностороннее сочетание изменений  $Ig$  у детей с аллергическим диатезом, особенно в раннем возрасте, отмечается не часто. Напротив, на фоне дисиммуноглобулинемии у этих детей чаще имелась выраженная диссоциация

изучаемых показателей: при сниженном содержании одного класса иммуноглобулинов имелись нормальные или повышенные концентрации других классов иммуноглобулинов. Демонстрирован в этом отношении анализ показателей у 7 детей, имевших исходный дефицит  $\text{IgA}$ . Лишь у 3 детей ему соответствовало умеренное снижение  $\text{IgG}$  и  $\text{IgM}$ . у остальных детей содержание последних равнялось возрастной норме или превышало ее.

Такая диссоциация показателей, надо полагать, явилась одной из причин того, что при сопоставлении содержания сывороточных иммуноглобулинов с количеством лимфоцитов в периферической крови, нам так же, как Н.М.Чирешкиной с соавт. (1969), Р.А.Калюжной (1973) и Л.В.Батуновой (1974) не удалось найти какой-либо определенной закономерности. По мнению Н.М.Чирешкиной с соавт. (1969) это объясняется и тем, что картина периферической крови не отражает полностью состояния всей лимфоидной и ретикулогистиоцитарной системы, отдельные элементы которой продуцируют антитела.

Параллелизм между изменением концентрации иммуноглобулинов и сдвигами в протеинограмме отмечался также лишь в тех относительно нечастых случаях, когда имелось тотальное снижение или повышение изучаемых фракций иммуноглобулинов. Чаще же такого параллелизма отметить не удавалось. Это может быть связано с тем, что электрофоретическая подвижность  $\text{IgY}$  соответствует  $\gamma_2$ -глобулиновой фракции, а  $\text{IgA}$  и  $\text{IgM}$  —  $\gamma$  и  $\beta$ -глобулиновой фракции (Л.Г.Прокопенко, М.И.Равич-Шербо, 1974). В силу этого обстоятельства, снижение или повышение только одного класса  $\text{Ig}$  в протеинограмме "перекрывает" повышением или снижением других классов (Е.А.Надеждина, 1969; А.М.Абергауз и др., 1974).

Частое отклонение содержания сывороточных  $\text{Ig}$  у детей с аллергическим диатезом от нормальных возрастных показателей как в

сторону повышения, так и субнормальных цифр, диктовало необходимость дифференцированного подхода к оценке полученных результатов. Изменение характера дисиммуноглобулинемии с возрастом заставляло предполагать немаловажную роль в ее генезе целого ряда фенотипических влияний.

Представляло интерес изучение характера дисиммуноглобулинемии при различных морфологических вариантах поражения кожи у обследованных детей с измененной реактивностью. Известно, что два основных варианта экземы в детском возрасте — себорейная и истинная, имеют ряд существенных различий не только в клинике, но и в выраженности и направленности сдвигов межуточного обмена (Е.И.Гурвич, 1966, 1973; Н.П.Торопова, 1966; М.П.Домбровская, 1971, 1976; М.А.Утилова, 1971; Е.В.Замидов, 1972; С.У.Борбис, 1973; Л.Н.Головачевская, 1974; Попхристов, 1963; Dietel, 1965; Нагнай, 1974).

В доступной нам литературе лишь в единичных работах удалось найти указания на исследование сывороточных иммуноглобулинов дифференцированно как при истинной, так и себорейной экземе (Valenzidi e.a., 1966; Т.В.Фокина с соавт., 1975). Причем, приводимые авторами данные противоречивы. Так, Valenzidi e.a. указывают, что при атопической форме детской экземы показатели сывороточных иммуноглобулинов значительно выше, чем при других детских дерматозах. Напротив, Т.В.Фокина и соавт. отмечают, что истинной детской экзeme соответствуют более низкие концентрации сывороточных иммуноглобулинов, чем себорейной.

Соотношение фракций сывороточных иммуноглобулинов ( $IgA$ ,  $IgG$ ,  $IgM$ ) в зависимости от характера кожных проявлений в различных возрастах у обследованных нами детей с аллергическим диатезом представлено в таблице 4.6 и рисунке 4.1.

Полученные данные показывают, что морфологические особенности кожного процесса накладывают существенный отпечаток на характер

Таблица 4.6

Содержание сывороточных иммуноглобулинов ( $\text{IgA}$ ,  $\text{IgG}$ ,  $\text{IgM}$ ) у детей с аллергическим дерматитом в зависимости от характера кожного процесса

Возраст	Клинические формы	п	$\text{IgA}$ мкг%	$P_0$	$\text{IgG}$ мкг%	$P_0$	$\text{IgM}$ мкг%	$P_0$
1-3 мес.	Аллергический дерматит	6	33,5 $\pm$ 10,6	$> 0,05$	440,0 $\pm$ 57,9	$> 0,05$	56,0 $\pm$ 6,5	$> 0,05$
	Себорейная экзема	9	18,6 $\pm$ 4,8	$< 0,05$	444,4 $\pm$ 60,0	$> 0,05$	65,0 $\pm$ 8,8	$> 0,05$
	Истинная экзема	5	112,5 $\pm$ 18,1	$< 0,05$	461,0 $\pm$ 71,6	$> 0,05$	84,2 $\pm$ 4,9	$< 0,05$
4-6 мес.			$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 < 0,05$		$P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$		$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 > 0,05$	
	Аллергический дерматит	13	73,0 $\pm$ 1,14	$> 0,05$	549,0 $\pm$ 67,6	$> 0,05$	94,6 $\pm$ 8,6	$> 0,05$
	Себорейная экзема	10	40,0 $\pm$ 7,8	$< 0,05$	390,0 $\pm$ 10,3	$> 0,05$	69,0 $\pm$ 9,2	$> 0,05$
7-18 мес.	Истинная экзема	8	99,2 $\pm$ 16,1	$< 0,05$	565,0 $\pm$ 10,48	$> 0,05$	78,0 $\pm$ 6,4	$> 0,05$
			$P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 < 0,05$		$P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 < 0,05$		$P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 = 0,05$	
	Аллергический дерматит	13	93,0 $\pm$ 10,3	$> 0,05$	740,0 $\pm$ 63,1	$< 0,05$	78,6 $\pm$ 8,6	$> 0,05$
1,5-3 года	Себорейная экзема	11	49,7 $\pm$ 5,6	$< 0,05$	471,0 $\pm$ 37,1	$< 0,05$	60,7 $\pm$ 6,0	$< 0,05$
	Истинная экзема	19	165,1 $\pm$ 11,2	$< 0,05$	1280,0 $\pm$ 94,0	$< 0,05$	142,6 $\pm$ 10,3	$< 0,05$
			$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 < 0,05$		$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 < 0,05$		$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 > 0,05$	
	Аллергический дерматит	7	126,5 $\pm$ 10,1	$> 0,05$	770,7 $\pm$ 85,3	$> 0,05$	88,0 $\pm$ 6,4	$< 0,05$
	Себорейная экзема	9	158,8 $\pm$ 11,1	$> 0,05$	470,0 $\pm$ 52,1	$< 0,05$	59,4 $\pm$ 10,1	$> 0,05$
	Истинная экзема	26	157,4 $\pm$ 10,4	$> 0,05$	1311,0 $\pm$ 101,4	$> 0,05$	100,0 $\pm$ 6,8	$> 0,05$
			$P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$		$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 = 0,05$		$P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 < 0,05$	

$P_0$  - показатель статистической достоверности различия в сравнении со здоровыми детьми;  $P_1$  - показатель статистической достоверности различия показателей у детей истинной экземой и аллергическим дерматитом;  $P_2$  - показатель статистической достоверности различия показателей у детей с истинной и себорейной экземой;  $P_3$  - показатель статистической достоверности различия показателей у детей с аллергическим дерматитом и себорейной экземой.

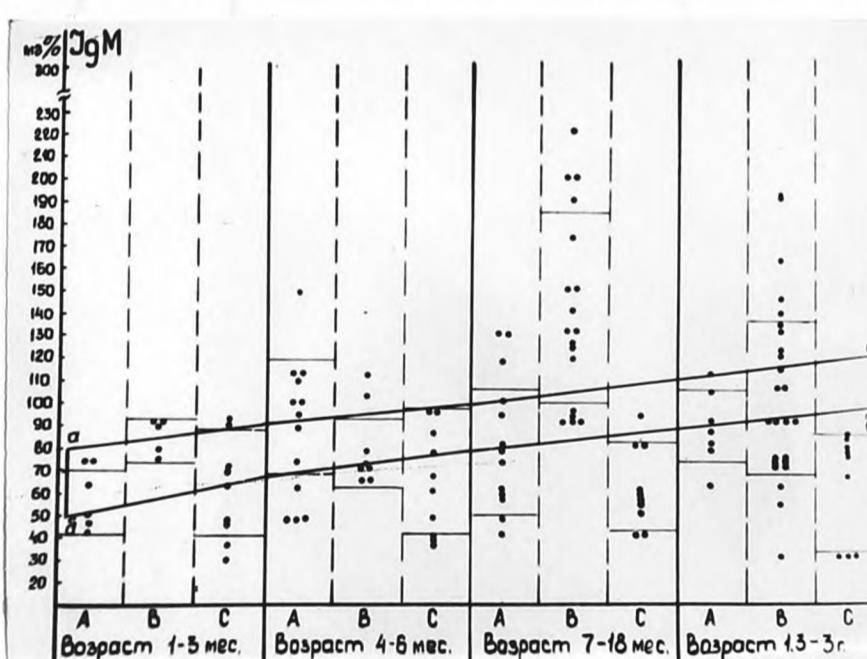
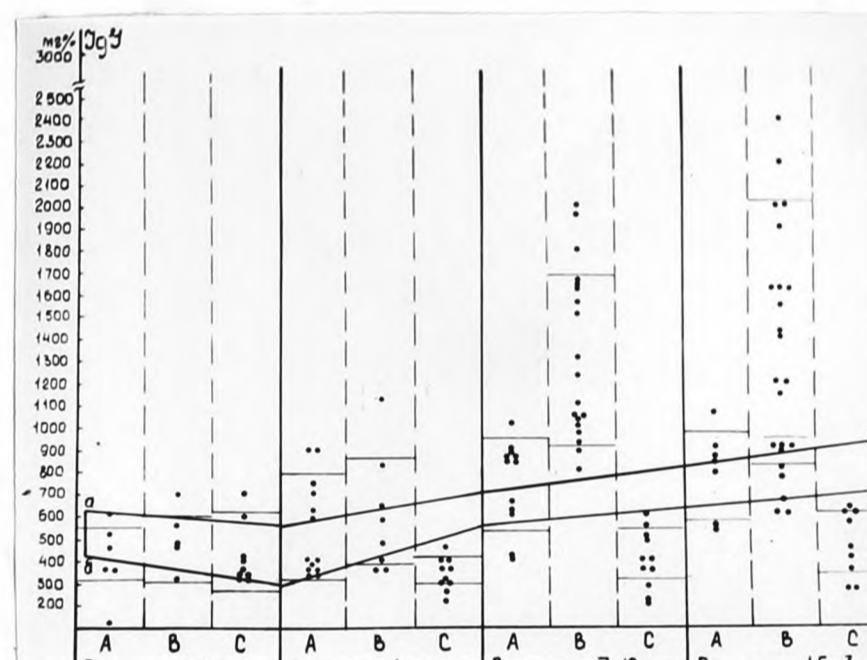
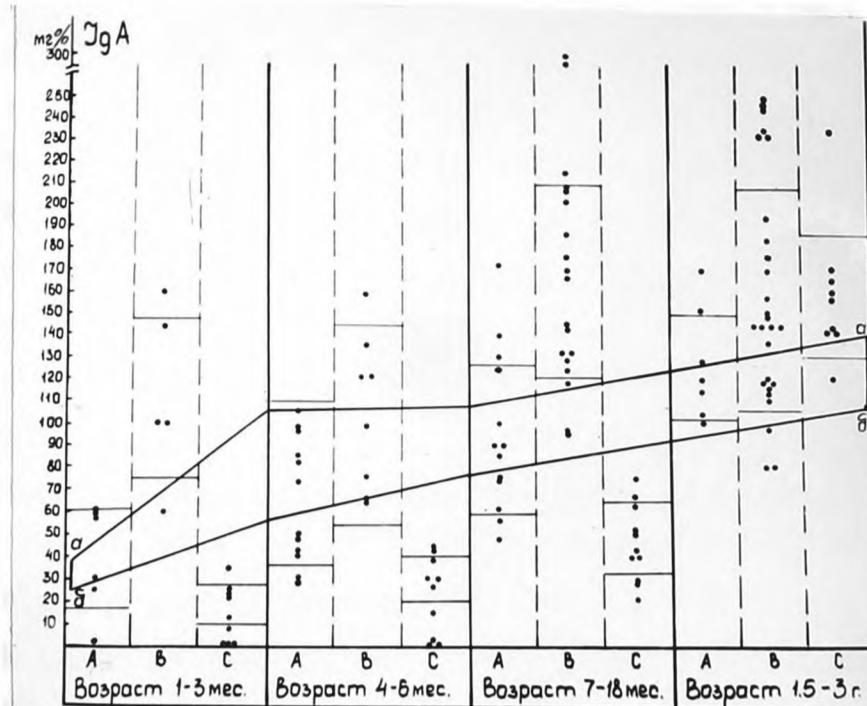


Рисунок 4.1. Содержание сывороточных иммуноглобулинов у детей с аллергическим диатезом в зависимости от характера кожного процесса.

А - показатели при аллергическом дерматите; В - при истинной экземе; С - при себорейной экземе; ab - пределы доверительного интервала возможных колебаний у здоровых детей.

дисиммуноглобулинемии (рисунок 4.1).

При аллергическом дерматите средние показатели  $\text{IgA}$  характеризуются статистически мало достоверным повышением сывороточных концентраций иммуноглобулинов этого класса в сравнении со здоровыми детьми во все изучаемые периоды раннего детства.

При наличии истинной экземы у детей уже с первых месяцев жизни отмечается резко выраженное и высоко достоверное повышение содержания  $\text{IgA}$  в сыворотке крови. Это повышение сохраняется и в последующие возрастные периоды. К 3-летнему возрасту, когда у части детей с истинной экземой (у 6) имеются показатели  $\text{IgA}$ , равные средним цифрам здоровых или даже ниже их (у 3), средне-статистические показатели содержания  $\text{IgA}$  в сыворотке снижаются, оставаясь недостоверно более высокими, чем у здоровых детей.

У детей с себорейной экземой, напротив, отмечалось резкое снижение содержания  $\text{IgA}$  в сыворотке крови и особенно в те возрастные периоды, когда при истинной экземе оно повышено ( $P < 0,01$ ). К 3 годам, когда уровни  $\text{IgA}$  начинают проявлять тенденцию к снижению при истинной экземе, при себорейной экземе большинство детей имело показатели  $\text{IgA}$ , превышающие таковые здоровых детей. В отличие от детей более раннего возраста ни у одного ребенка с себорейной экземой у 3 годам не отмечалось сниженных концентраций  $\text{IgA}$ . Поэтому средне-статистические величины у этих детей после полутора лет резко нарастали и становились недостоверно выше, чем у детей в контрольной группе и у детей с истинной экземой.

Из 7 детей первого полугодия жизни, имевших селективный дерматит  $\text{IgA}$  в сыворотке крови, у 6 кожные проявления были по типу себорейной экземы и у одного ребенка изменения на коже были расценены как аллергический дерматит.

Средние показатели концентрации  $\text{IgG}$  у обследованных детей с

аллергическим диатезом в первые 3 месяца жизни практически одновременны при различных вариантах поражения кожи и умеренно снижены в сравнении со здоровыми детьми. Индивидуальные показатели  $\text{IgG}$  у детей в этом возрасте имели существенные отклонения от средней как в сторону повышения, так и понижения. У одного ребенка с минимальными кожными проявлениями выявлено снижение  $\text{IgG}$  в сыворотке до 120 мг%, а показатели  $\text{IgA}$  и  $\text{IgM}$  у этого ребенка различались нижней границе возрастной нормы.

После 3-месячного возраста у детей выявляются выраженные различия в возрастной динамике становления  $\text{IgG}$  при истинной и себорейной экземе. При истинной экземе содержание иммуноглобулинов этого класса во все последующем возрастные периоды выше чем показатели у здоровых детей, а при себорейной значительно ниже их (таблица 4.6, рисунок 4.1).

При наличии минимальных кожных проявлений (аллергический дерматит) у детей средние величины  $\text{IgG}$  имели ту же тенденцию, что и изменения при истинной экземе. Однако, во всех возрастных группах у некоторых детей имелись отклонения от средней в обе стороны, в связи с чем средние показатели не имели существенного статистического отличия от таковых у здоровых детей.

Для возрастной динамики  $\text{IgM}$  при различных формах кожных проявлений также характерна отмеченная для  $\text{IgA}$  и  $\text{IgG}$ , тенденция к более высокому содержанию изученных классов при истинной экземе и снижению – при себорейной экземе. При аллергическом дерматите у детей в возрасте до полутора лет разница в содержании  $\text{IgM}$  в сопоставлении со здоровыми детьми малодостоверна ( $P > 0,05$ ). Лишь к 3 годам у этих детей показатели  $\text{IgM}$  статистически значимо более низкие, чем у здоровых.

Полученные нами данные, так же как данные *Valenzuela e.a.* (1966) свидетельствуют, что для истинной (атопической) экземы

характерна тенденция к повышенной продукции изученных классов иммуноглобулинов. Дети с себорейной экземой, особенно в раннем возрасте, имеют существенно сниженные концентрации сывороточных иммуноглобулинов, наиболее часто  $IgA$  и  $IgG$ . Однако в литературе указывается и на обратную закономерность. Так, Т.В.Фокина с соавт. (1975) у детей с истинной экземой нашли более низкие сывороточные концентрации  $IgA$  и  $IgG$  по сравнению с таковыми у детей с себорейной экземой. Это противоречие, возможно, связано с тем, что авторы объединили в одну группу детей с себорейной экземой и нейродермитом и рассматривали показатели иммуноглобулинов у них суммарно. Приведенные же нами выше собственные данные основаны на обследовании детей, особенно до полутора лет, имевших неосложненные, ограниченные варианты себорейной экземы. Последние по своей клинической и гистопатологической морфологии расцениваются больше как дерматит, чем экзема (Попристов, 1963). Возможность же трансформации себореидного дерматита у грудного ребенка в нейродермит отрицается (А.А.Антоньев, К.Н.Суворова, 1973; Е.И.Гурвич, 1973; Л.Н.Головачевская, 1974; *Жарнак*, 1974).

Характер дисиммуноглобулинемии у детей существенно изменился, когда кожный процесс становился диссеминированным или осложнялся присоединением пигментной инфекции. Кожным проявлениям, как правило, сопутствовали рецидивирующие заболевания и несанкционированные очаги хронической инфекции. Дети, имевшие такое сочетание, поступали под наблюдение обычно во II полугодии первого года жизни и были выделены нами в группу "осложненных вариантов различных клинических форм кожных проявлений". Показатели содержания сывороточных иммуноглобулинов у этой группы детей представлены на рисунке 4.2.

9 детей с осложненными вариантами себорейной экземы в возрасте от 7 до 18 месяцев, в отличие от здоровых детей и их сверстников с "несложенным" вариантом этой экземы, имели более высокие

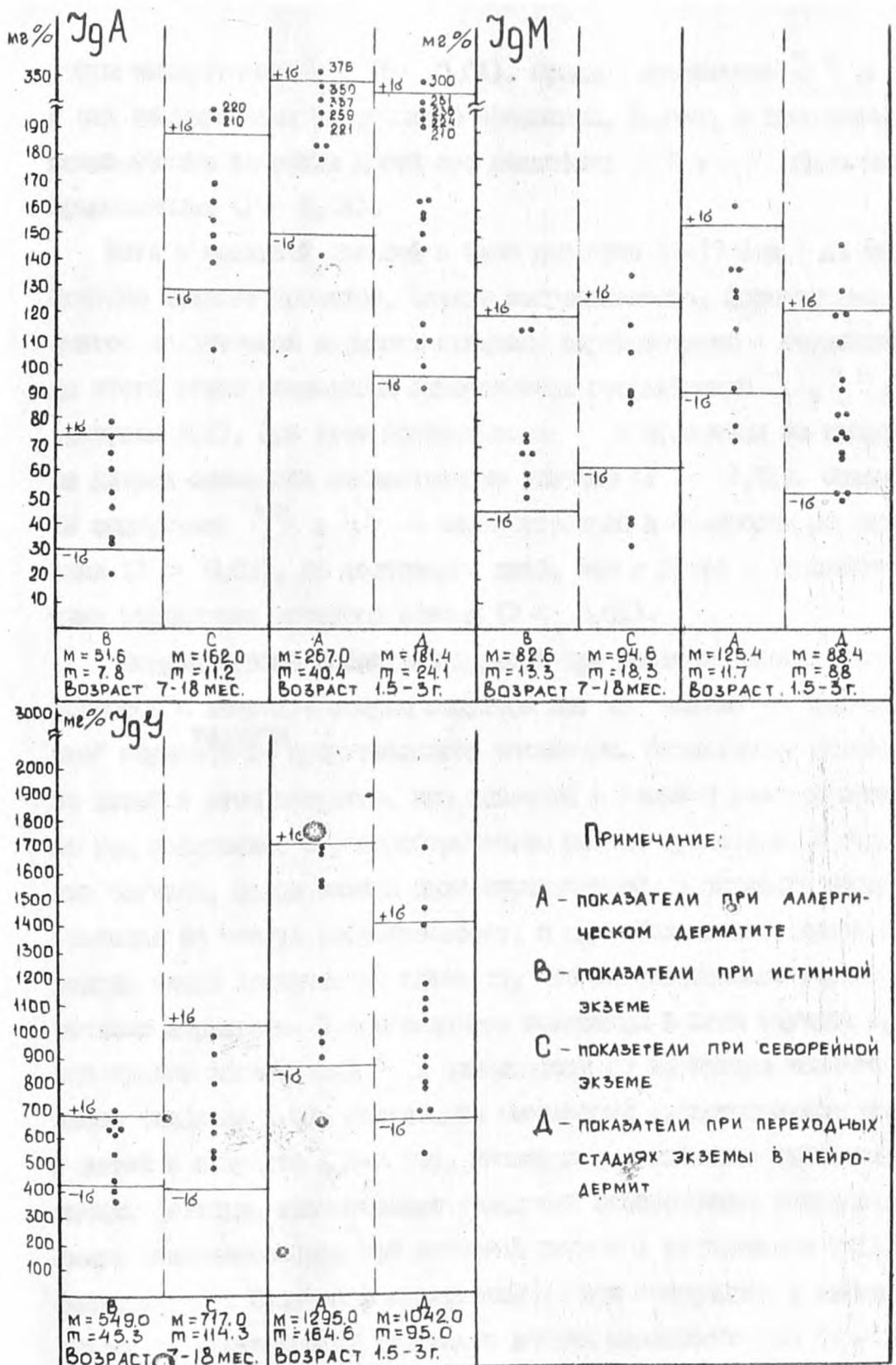


Рисунок 4.2. Содержание сывороточных иммуноглобулинов у детей с аллергическим дерматитом при "осложненных" вариантах различных форм кожных проявлений

цифры сывороточных  $\text{IgA}$  ( $P < 0,01$ ). Средние показатели  $\text{IgY}$  и  $\text{IgM}$  у них обнаруживали тенденцию к повышению. Однако, в сравнении с показателями здоровых детей это повышение  $\text{IgY}$  и  $\text{IgM}$  было малосущественным ( $P > 0,05$ ).

Дети с истинной экземой в этом возрасте (7-18 мес.) на диссеминацию кожного процесса, частую заболеваемость, формирование очагов хронической инфекции отвечали парадоксально — снижением до этого резко повышенных сывороточных концентраций  $\text{IgA}$ ,  $\text{IgY}$ ,  $\text{IgM}$  (рисунок 4.2). При этом концентрация в сравнении со здоровыми детьми снижалась статистически значимо ( $P < 0,01$ ). Снижение же содержания  $\text{IgY}$  и  $\text{IgM}$  — малодостоверно в сравнении со здоровыми ( $P > 0,05$ ), но достоверно ниже, чем у детей с неосложненными вариантами истинной экземы ( $P < 0,01$ ).

Подразделение наблюдавшихся детей при наличии экзоматозного процесса в возрасте старше полутора лет на "чистые" и "осложненные" варианты не представлялось возможным. Подавляющее большинство детей в этом возрасте, как показано в главе III работы, поступило под наблюдение с распространенным кожным процессом. В отдельных случаях, когда экзема была ограниченной, в анамнезе имелись указания на частую заболеваемость, а при обследовании детей выявлялись очаги хронической инфекции, что способствовало торpidному течению дерматоза. Представлялось возможным в этих случаях провести анализ показателей  $\text{Ig}$  в зависимости от характера кожного процесса (таблица 4.6). Полученные результаты свидетельствовали, что у детей в возрасте 1,5-3 лет, несмотря на указанные выше отягощающие факторы, значительное повышение сывороточных иммуноглобулинов отмечалось лишь при истинной экземе и затрагивало только фракцию  $\text{IgY}$ . Отличия в содержании  $\text{IgA}$  при себорейной и истинной экземе по сравнению со здоровыми детьми малодостоверны ( $P > 0,05$ ). Уровни  $\text{IgM}$  в сыворотке крови при той и другой форме экземы были ниже возрастной нормы. При этом мы отметили, что при истинной эк-

затем это снижение было умеренным –  $100,0 \pm 6,8$  мг%, а при себорейной оно достигало  $59,4 \pm 16,1$  мг% против  $108,8 \pm 5,3$  мг% у здоровых детей.

Лишь у детей с осложненными вариантами аллергического дерматита в возрасте 1,5-3 лет реакция со стороны системы сывороточных иммуноглобулинов в ответ на частую заболеваемость и формирование очагов инфекции соответствовало ожидаемой. Средние показатели содержания всех трех классов иммуноглобулинов при таком сочетании значительно превышали показатели у здоровых детей и детей с неосложненным течением аллергического дерматита.

Данные о содержании иммуноглобулинов в сыворотке крови у детей с трансформацией экземы в нейродерматит представлены на рисунке 4.2. Для детей в этой группе были характерны высокие средние сывороточные уровни  $\text{IgA} = 181,4 \pm 24,1$  мг% и  $\text{IgG} = 1042,0 \pm 95,0$  мг% и достоверно более низкие, чем у здоровых детей  $\text{IgM} = 88,4 \pm 8,8$  мг%. Существенных различий в содержании иммуноглобулинов у детей при переходных стадиях, в зависимости от исходной формы экземы – истинной или себорейной, не отмечено.

Таким образом, переходным стадиям, независимо от того, какая форма экземы была первичной, свойственен тот же характер дисиммуноглобулинемии, который отмечен нами у детей старше полутора лет при "осложненных" вариантах истинной экземы. Но повышение  $\text{IgA}$  в этих случаях носит более выраженный характер.

Полученные данные свидетельствуют, что у детей с аллергическим дерматозом с первых месяцев их жизни имеет место выраженная дисиммуноглобулинемия, затрагивающая в большей или меньшей степени сывороточные иммуноглобулины основных классов ( $\text{IgA}$ ,  $\text{IgG}$ ,  $\text{IgM}$ ). При этом изменения в содержании иммуноглобулинов различны в зависимости от клинической формы кожного процесса (аллергический дерматит, себорейная экзема, истинная детская экзема).

Можно полагать, что дисиммуноглобулинемия, как отражение функциональной лабильности иммунокомпетентных систем, в сочетании с другими экзо- и эндогенными факторами в немалой степени обуславливает повышенную ранимость этих детей, в частности, склонность к более легкому возникновению и атипичному течению целого ряда заболеваний, формированию очагов хронической инфекции. Проведенный анализ показал также, что рецидивирующие заболевания, хронические инфекционные очаги и связанные с этим длительная, хаотичная антигенная стимулация, вызывая усиленный синтез иммуноглобулинов, преимущественно класса  $\text{IgA}$  и  $\text{IgG}$ , в еще большей степени усугубляют имеющиеся у детей с аллергическим диатезом нарушения в системе основных классов сывороточных иммуноглобулинов. Наглядным примером этого может быть наше наблюдение:

Н-в Алеша, впервые осмотрен на консультативном приеме в возрасте 7 месяцев. Родился от I беременности, I родов с весом 3100 г, ростом 52 см. Родители молодые, отец в детстве перенес экзему. Течение беременности, родов, периода новорожденности без осложнений. Вскрмливание естественное. Первые кожные проявления с 5 месяцев, появление их связано с введением прикорма. В 6 месяцев перенес респираторную инфекцию, лечился антибиотиками, после чего резко усилились кожные проявления, по поводу чего и направлен на консультацию. Диагноз: аллергический диатез, манифестная фаза, кожные проявления по типу диссеминированной истинной детской экземы. Паротития. Исследование сывороточных иммуноглобулинов 10/У-73 г.:  $\text{IgA}$  - 31 мг%;  $\text{IgG}$  - 360 мг%;  $\text{IgM}$  - 59 мг% (возрастная норма:  $\text{IgA}$  - 80,8-14,0 мг%;  $\text{IgG}$  - 612,7 $\pm$  73,3 мг%;  $\text{IgM}$  - 80,7 $\pm$  8,8 мг%).

Даны соответствующие состоянию ребенка рекомендации по организации режима, питания, общей и местной терапии. Ребенок временно выбыл из-под наблюдения.

Повторно родители обратились, когда мальчик был в возрасте I г. 4 мес., в связи со значительным ухудшением его состояния.

В дополнение к анамнезу: в возрасте 9 месяцев, когда кожный процесс регрессировал, ребенку после обычной подготовки (антигистаминные препараты, аскорбиновая кислота, препараты кальция) начало проведение прививок вакциной АКДС. Резкое обострение экземы наступило через 2 недели, после II вакцинации. В последующем перенес несколько респираторных заболеваний, страдает гнойным отитом. Проводимое лечение, выключавшее антибактериальную терапию, антигистаминные препараты, салицилаты, гистоглобулин, видимого эффекта не оказало.

Осмотр 15/ХI-73 г.: Состояние ребенка среднетяжелое, возбужден, выражен сильный "биопсирующий" зуд, нарушен сон, аппетит снижен. Держится субфебрильная температура. Отстает в весе (группа физического развития I-B). Кожа - генерализованный острый экзематозный процесс, эритродермия. ЛОР-органы: правосторонний рецидивирующий гнойный отит, подострый назобарингит. Отмечается приглушенность I тона сердца над верхушкой. Печень выступает из-под реберной дуги на 4,0 см; умеренное беспокойство и мышечное напряжение при пальпации в правом верхнем квадранте живота. Пальпируется край селезенки. Склонность к запорам.

Исследование сывороточных иммуноглобулинов 15/ХI-73 г.:  $\text{IgA} = 163 \text{ мг\%}$ ;  $\text{IgG} = 1940 \text{ мг\%}$ ;  $\text{IgM} = 350 \text{ мг\%}$  (возрастная норма:  $\text{IgA} = 92,1-7,8 \text{ мг\%}$ ;  $\text{IgG} = 673,3 \pm 50,4 \text{ мг\%}$ ;  $\text{IgM} = 89,4 \pm 8,6 \text{ мг\%}$ ).

Таким образом у данного ребенка имелось умеренно выраженное снижение иммуноглобулинов всех классов, что характерно для распространенных форм истинной экземы во II полугодии жизни. В результате воздействия целого ряда неблагоприятных факторов, наряду со значительным ухудшением общего состояния, возникла гипергаммаглобулинемия с резким повышением содержания  $\text{Ig}$  всех классов в сыворотке крови.

Нами так же как и д.А. Виске (1975) был отмечен более резко выраженный характер дисиммуноглобулинемии у детей с сопутствующей паразитарной инвазией. Приводим пример:

М.Радик, I год 6 мес., находился на лечении в детском отделении 23 ГКБ с 17/ХI-73 г. по II/Г-73 г. (ист.б-ни № 851).

Клинический диагноз: Аллергический диатез, манифестная фаза, кожные проявления по типу диссеминированной себорейной экземы. Лямблиоз. Дискинезия желчевыводящих путей по гипо-гиперкинетическому типу. Подострый назобарингит.

Исследование сывороточных иммуноглобулинов 18/ХI-72 г.:  $\text{IgA} = 170 \text{ мг\%}$ ;  $\text{IgG} = 2320 \text{ мг\%}$ ;  $\text{IgM} = 159 \text{ мг\%}$  (возрастная норма:  $\text{IgA} = 92,1-7,8 \text{ мг\%}$ ;  $\text{IgG} = 673,3 \pm 50,4 \text{ мг\%}$ ;  $\text{IgM} = 89,4 \pm 8,6 \text{ мг\%}$ ).

Известно, что любая биологическая система при постоянной и чрезмерной ее стимуляции имеет предел функциональных возможностей за которым следует стадия истощения и падения активности. У части наблюдавших нами детей отмечалось снижение до того высоких уровней сывороточных  $\text{Ig}$  до нормальных и субнормальных показателей в ответ на частые заболевания и формирование очагов инфекции. Особенно демонстративно это выявлялось у детей, которые, находясь под нашим наблюдением, переносили те или иные интеркурентные за-

болевания. Приводим несколько примеров:

Д-о Олег, 5,5 месяцев, родился с весом 3200 г., ростом 50 см. Матери 25 лет, здорова, в детстве у нее отмечались проявления "диатеза". Отцу 21 год, украинец, здоров. Беременность I, роды I. Беременность протекала с токсикозом I половины, в питании женщины в этот период имелись погрешности (избыточное количество острых блюд, пряностей, продуктов с аллергизирующими свойствами). Течение родов и периода новорожденности без осложнений. Вскрмливание мальчика естественное. Кожные симптомы аллергического диатеза с 2 месяцев в виде шелушения и гиперемии щек. Дважды перенес острый ринит. В возрасте 5 месяцев сделана I прививка вакциной АКДС.

В период обследования у мальчика имелись минимальные кожные проявления аллергического диатеза (аллергический дерматит). Группа физического развития I-A. Изменений со стороны внутренних органов не отмечалось. Аппетит хороший. Склонность к запорам.

Исходный уровень сывороточных иммуноглобулинов 18/IV-72 г.:  $YgA$  - 96 мг%;  $YgG$  - 920 мг%;  $YgM$  - 40 мг% (возрастная норма:  $YgA$  - 66,7-11,2 мг%;  $YgG$  - 420,0-53,9 мг%;  $YgM$  - 72,4-4,5 мг%).

На этом фоне участковый педиатр счел возможным продолжить вакцинацию и 3/IV-72 г. ребенку сделана II прививка АКДС вакциной. С 8/IV-72 г. у мальчика подъем температуры до 38°, катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей, усиление кожных проявлений. Исследование сывороточных иммуноглобулинов 11/IV-76 г.:  $YgA$  - 50 мг%;  $YgG$  - 520 мг%;  $YgM$  - 30 мг%.

Третье исследование проведено через месяц после второго, когда полностью исчезли катаральные явления, нормализовалась температура, уменьшились явления аллергического дерматита. От 10/V-76 г. содержание иммуноглобулинов:  $YgA$  - 50 мг%;  $YgG$  - 240 мг%;  $YgM$  - 29 мг%.

Второй пример:

Д-а Марина, 2 года I месяц, родилась с весом 3300 г., ростом 51 см. Матери 32 года, украинка, страдает хроническим холециститом, работает сварщицей, работа связана с действием профвредностей. Отцу 31 год, русский, наличие хронических интоксикаций и заболевания отрицает. Аллергически стягивающая наследственность по линии матери: бабушка больна бронхиальной астмой. Беременность II роды I. Течение беременности, родов, периода новорожденности без осложнений. Вскрмливание смешанное с 3 месяцев. С 8-месячного возраста часто переносит респираторные заболевания, в общей сложности до 10 раз. В I год 10 месяцев болела фолликулярной ангиной, в I год II месяцев - пневмонией. Прививки сделаны все по возрастному календарю.

Кожные симптомы аллергического диатеза с 2 месяцев: инфильтрация, гиперемия, мокнущие кожи щек. В последующем обострение кожного процесса неоднократно. После I года процесс носит диссеминированный характер. Последнее обострение связано с перенесенной пневмонией. Неоднократно получала курсы десенсибилизирующей терапии, мази со стероидными гормонами.

В период обследования у девочки кожные проявления во типу диссеминированной истинной детской экземы, группа физического развития I-A. Аденоидные вегетации II ст., аденоидит. Гипертрофия миндалин I-II ст. Перкуторный звук над легкими с коробочным оттенком, дыхание жесткое. Печень выступает из-под реберной дуги на 1,5 см, край ее плотноват, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Стул

носит неустойчивый характер: запоры периодически сменяются учащенным кашеобразным стулом без видимых патологических примесей.

Исследование сывороточных иммуноглобулинов 16/IX-72 г.:  $\text{IgA} = 163 \text{ мг\%}$ ;  $\text{IgG} = 900 \text{ мг\%}$ ;  $\text{IgM} = 72 \text{ мг\%}$  (возрастная норма:  $\text{IgA} = 114,2-15,4 \text{ мг\%}$ ;  $\text{IgG} = 779,3-85,9 \text{ мг\%}$ ;  $\text{IgM} = 93,3-7,1 \text{ мг\%}$ ).

С 10/X-72 г. состояние ухудшилось в связи с присоединением афтозного стоматита, острого гнойного конъюнктивита. Кожный процесс осложнился пиодермии. По рекомендации окулиста введен внутримышечно сывороточный гаммаглобулин - I доза.

На этом фоне повторно проведено исследование сывороточных иммуноглобулинов 14/X-76 г.:  $\text{IgA} = 106 \text{ мг\%}$ ;  $\text{IgG} = 820 \text{ мг\%}$ ;  $\text{IgM} = 127 \text{ мг\%}$ .

Больной проводилась комплексная терапия: диета в пределах стола 5Л, простые углеводы заменились сорбитом, антибактериальная терапия (10-дневный курс эритромицина), антигистаминные препараты, 0,25% хлористый кальций в/к по схеме, неспецифическая стимулирующая терапия (ретинол-ацетат, аскорбиновая кислота, метилурацил, прополис), ферменты и желчегонные препараты (желудочный сок, холензим, желчегонный чай). Физиотерапевтическое лечение: сложный интраназальный электроборез, эритемные дозы изварца на пиодермические очаги, массаж прудной клетки. Лечение у стоматолога. Местно - этапное лечение по рекомендации дерматолога, мази, содержащие кортикоステроиды, не использовались. Исследование сывороточных иммуноглобулинов проведено 18/XI-76 г. при стойком клиническом улучшении:  $\text{IgA} = 52 \text{ мг\%}$ ;  $\text{IgG} = 200 \text{ мг\%}$ ;  $\text{IgM} = 106 \text{ мг\%}$ .

Таким образом, у ребенка с кожными проявлениями аллергического диатеза по типу диссеминированной истинной детской экземы, часто болеющего, с очагами хронической инфекции в ответ на стрепто-стафилококковую инфекцию (конъюнктивит, стоматит, пиодермия) отмечалась необычная реакция со стороны гуморальных иммунных механизмов в виде прогрессирующего падения сывороточных  $\text{IgA}$  и  $\text{IgG}$  с незначительным повышением  $\text{IgM}$ .

Дисиммуноглобулинемия у детей с аллергическим диатезом могла быть обусловлена и такими фенотипическими влияниями как перевод ребенка на искусственное вскармливание, наличие хронических интоксикаций и заболеваний у матери, введение ребенку вакцин и сывороток. Указывается, что в генезе иммунологических расстройств в раннем возрасте могут играть роль и факторы, отягощающие беременность и роды у их матерей (Е.В.Пикулина, 1972; Н.И.Шарабрин, 1972; Е.Ф.Мольченко и др., 1975). Изучение влияния этих факторов было особенно важно проанализировать у детей в первые месяцы их

жизни потому, что именно в этот период времени происходит становление функционирования иммунокомпетентных систем и можно сказать, что перечисленные выше неблагоприятные факторы наиболее ярко проявят свое влияние в этот период. С другой стороны, значение таких экзогенных факторов как заболевания, наличие очагов хронической инфекции, воздействие терапевтических мероприятий на ребенка в этом возрасте относительно невелико.

Для выяснения роли этих влияний на генез дисиммуноглобулинемии при аллергическом диатезе мы сопоставили показатели иммуноглобулинов детей, у которых в антенатальном и раннем постнатальном периодах имелось сочетанное влияние целого ряда неблагоприятных факторов с показателями  $\text{IgG}$  той группы детей, где таких влияний выявить не удалось (таблица 4.7).

Полученные результаты свидетельствовали о том, что наличие ряда неблагоприятных факторов в антенатальном и раннем постнатальном периодах (заболевания матери, осложненное течение беременности и родов и др.) оказывает заметное влияние на содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови у детей с аллергическим диатезом в первые месяцы жизни. При этом оно носит своеобразный, "дистантный" характер. В первой четверти года различия в содержании иммуноглобулинов в сравниваемых группах несущественны. Позднее (после 3 месяцев жизни), когда иммунные системы ребенка начинают интенсивно функционировать, при отягощенном раннем анамнезе отмечается более высокие уровни всех трех классов иммуноглобулинов. Различие в концентрации  $\text{IgA}$  и  $\text{IgM}$  в сравниваемых группах статистически достоверно.

О неблагоприятном влиянии этих воздействий на становление гуморального иммунитета у детей с аллергическим диатезом указывает и тот факт, что у детей, имевших селективный дефицит  $\text{IgA}$  были указаны на неблагополучие в антенатальном и раннем постнаталь-

Таблица 4.7.

Содержание сывороточных иммуноглобулинов (мг%)  
у детей с аллергическим диатезом в зависимости от влияния  
неблагоприятных факторов в антенатальном и раннем  
постнатальном периодах

Возраст	Дети с аллергическим диатезом							
	Наличие сочетанного влияния неблагоприятных факторов ( $M \pm m$ )				Отсутствие неблагоприятных факторов ( $M \pm m$ )			
	n	$IgA$	$IgG$	$IgM$	n	$IgA$	$IgG$	$IgM$
1-3 мес.	12	67,4 $\pm$ 22,6	400,9 $\pm$ 29,7	74,5 $\pm$ 7,0	8	58,2 $\pm$ 10,2	431,4 $\pm$ 43,3	70,7 $\pm$ 7,7
		$P_A > 0,05$	$P_g > 0,05$			$P_M > 0,05$		
4-6 мес.	12	32,0 $\pm$ 18,5	731,0 $\pm$ 80,6	89,0 $\pm$ 8,2	19	59,5 $\pm$ 8,0	421,0 $\pm$ 28,1	70,7 $\pm$ 5,8
		$P_A < 0,05$	$P_g < 0,01$			$P_M > 0,01$		

Таблица 4.8.

Содержание иммуноглобулинов (мг%) у детей  
с аллергическим диатезом в зависимости от характера  
вскормления

Возраст	Естественное вскармливание ( $M \pm m$ )				Искусственное и смешанное вскормление ( $M \pm m$ )			
	n	$IgA$	$IgG$	$IgM$	n	$IgA$	$IgG$	$IgM$
1-3 мес.	9	47,7 $\pm$ 7,5	382,5 $\pm$ 40,5	74,5 $\pm$ 9,4	11	66,9 $\pm$ 18,6	389,3 $\pm$ 30,5	78,8 $\pm$ 8,9
		$P_A > 0,05$	$P_g > 0,05$			$P_M > 0,05$		
4-6 мес.	16	59,4 $\pm$ 10,1	516,0 $\pm$ 48,9	75,6 $\pm$ 7,8	15	86,3 $\pm$ 12,7	567,0 $\pm$ 91,2	75,7 $\pm$ 0,7
		$P_A > 0,05$	$P_g > 0,05$			$P_M > 0,05$		

Примечание:  $P_A$ ,  $P_g$ ,  $P_M$  - показатель статистической достоверности  
различия соответствующих классов иммуноглобулинов в сравниваемых группах

ном периодах.

В литературе немало сообщений об обнаружении антител к коровьему молоку у детей, находящихся на искусственном вскармливании *B. Kletter et al.* (1971), обследуя здоровых детей раннего возраста, находившихся на естественном и искусственном вскармливании, нашли, что антитела к коровьему молоку могут принадлежать к иммуноглобулинам всех трех классов ( $IgA$ ,  $IgM$ ,  $IgG$ ) однако они не обнаружили существенной разницы в концентрации иммуноглобулинов в зависимости от характера вскармливания. Авторами подчеркивается, что титр этих антител зависит от состояния проницаемости слизистой кишечника и реактивности иммунных систем. В связи с этим, можно было ожидать, что у детей с аллергическим диатезом могут быть выявлены существенные различия в уровнях иммуноглобулинов при различном характере вскармливания. Однако, сопоставление содержания иммуноглобулинов у наблюдавшихся детей в зависимости от вида вскармливания показало, что, хотя дети на искусственном и смешанном вскармливании и имели несколько более высокие уровни иммуноглобулинов в сыворотке крови, особенно  $IgA$ , разница эта статистически недостоверна (таблица 4.8).

Мы не нашли у детей какой-либо связи между характером вскармливания и наличием селективного дефицита  $IgA$  и  $IgG$ . Так из 8 детей, имевших такой дефицит 5 детей получали грудь матери, 2 - смешанное, 1 - искусственное вскармливание.

Таким образом, иммунные реакции у детей с аллергическим диатезом на искусственное и смешанное вскармливание существенно не отличались от таковых, описанных у здоровых детей.

При указании в анамнезе на получение сывороточных препаратов и вакцин сдвиги в иммуноглобулиновом спектре сыворотки крови у детей еще более усугублялись. Однако определенную зависимость в этих сдвигах уловить было трудно, а разница в показателях у де-

тей, получавших и не получавших сыворотки и вакцины, была чаще малозначимой (таблица 4.9).

Таблица 4.9.

(Сравнительная оценка содержания сывороточных иммуноглобулинов (мг%) у детей с аллергическим диатезом, получавших биологически активные препараты и не получавших их

Возраст	Дети с аллергическим диатезом							
	Получавшие вакцины и сыворотки ( $M \pm m$ )				Не получавшие сывороточных препаратов ( $M \pm m$ )			
	<i>n</i>	$IgA$	$IgG$	$IgM$	<i>n</i>	$IgA$	$IgG$	$IgM$
4-6 мес.	5	92,3 $\pm$ 18,4	1020,0 $\pm$ 115,8	103,0 $\pm$ 4,0	26	78,6 $\pm$ 9,0	516,0 $\pm$ 43,5	78,0 $\pm$ 6,2
		$P_A > 0,05$	$P_G < 0,05$			$P_M > 0,05$		
7-18 мес.	20	127,6 $\pm$ 13,3	801,0 $\pm$ 113,2	85,8 $\pm$ 6,5	41	117,0 $\pm$ 8,6	881,9 $\pm$ 59,8	96,6 $\pm$ 6,4
		$P_A > 0,05$	$P_G > 0,05$			$P_M > 0,05$		

Примечание:  $P_A$ ,  $P_G$ ,  $P_M$  - показатель статистической достоверности различия соответствующих классов иммуноглобулинов в сравниваемых группах

У детей в возрасте старше полутора лет провести такое сопоставление не представлялось возможным, так как все они имели в анамнезе указания на использование препаратов крови или вакцин.

У 19 детей введение биологически активных препаратов послужило непосредственной причиной обострения исходного процесса и снижения средних показателей  $IgA$ : у детей в возрасте 7-18 мес.  $IgA$  равнялись  $84,0 \pm 15,1$  мг%;  $IgG$  -  $1009 \pm 163,3$  мг%;  $IgM$  -  $90,0 \pm 13,7$  мг%; в то же время у детей аналогичного возраста с аллергическим диатезом, не получавших биопрепаратов:  $IgA$  соответствовало  $117,0 \pm 8,6$  мг%;  $IgG$  -  $881,9 \pm 59,8$  мг%;  $IgM$  -  $96,6 \pm 6,4$  мг%. В возрастной группе от 1,5 до 3 лет эти отношения были следующими:  $IgA$  -  $152,7 \pm 21,5$  мг%;  $IgG$  -  $1031,0 \pm 118,6$  мг%;  $IgM$  -  $117,1 \pm 13,2$  мг%; у детей,

прореагировавших на биопрепараты,  $IgA$  -  $176,0 \pm 8,4$  мг%;  $IgG$  -  $1085,0 \pm 64,5$  мг%;  $IgM$  -  $96,0 \pm 4,9$  мг% в общей группе.

Возможно отсутствие определенной зависимости в иммунологических сдвигах у детей с аллергическим диатезом на введение препаратов крови, вакцин и сывороток могло быть связано с различным интервалом времени от момента получения детьми этих препаратов до их обследования (от нескольких недель до нескольких месяцев). Кроме того, полученные препараты по своим биологическим свойствам существенно отличались (кровь, плазма, гамаглобулин, гистоглобулин, вакцины). По литературным данным, характер ответных реакций иммуноглобулинов сыворотки крови на введение биологически активных препаратов в большей степени зависит от этих факторов (Д.И.Рыбалько, 1972; В.И.Гераськин и др., 1974; Е.Е.Потемкина, Л.Ф.Нестерина, 1976; Elliott, 1972; Ноганьку, Ноганька, 1972).

Анализ полученного нами материала по исследованию сывороточных иммуноглобулинов ( $IgA$ ,  $IgG$ ,  $IgM$ ) у детей с аллергическим диатезом свидетельствует, что у них имеет место функциональная лабильность иммунокомпетентных систем, которая проявляется с первых месяцев жизни и выражается дисиммуноглобулинемией, затрагивающей все изучаемые основные классы иммуноглобулинов.

Степень выраженности и характер этой дисиммуноглобулинемии различны в зависимости от состояния иного процесса, сопровождающих заболевания и формирования очагов хронической инфекции. Возможна и обратная зависимость. Такие факторы как вид вскармливания, суммарное влияние неблагоприятных воздействий на плод и ребенка в раннем постнатальном периоде, введение биологически активных препаратов, не давал столь же выраженных и характерных сдвигов, могут готовить почву или усугублять имеющиеся сдвиги в изучаемом нами звене гуморального иммунитета.

#### 4.2. Динамика содержания сывороточных иммуноглобулинов у детей с аллергическим диатезом в процессе лечения

Задачей настоящей работы являлось изучение концентрации сывороточных иммуноглобулинов у детей в процессе проводимого им лечения.

Терапия, назначавшаяся детям с кожными проявлениями аллергического диатеза была строго индивидуализированной и проводилась с учетом существующих рекомендаций как в педиатрической, так и в дерматологической литературе (М.С.Маслов, 1960; А.Е.Атлас, 1961; С.Я.Голосовкер, 1963; Т.Э.Вогулкина, 1963; Л.Д.Деревянко, 1964; М.М.Чекоданова, 1964; Т.С.Соколова и др., 1965; М.И.Олевский, 1965; Н.П.Торопова, 1966; К.Е.Красноперова, 1967; Л.М.Гольдтейн, 1969; М.Н.Никитина, 1968; О.А.Синявская, 1968; В.Л.Русидзе, 1968; М.А.Розентул, 1968; А.М.Чередниченко, 1968; А.В.Кузнецова, 1969; Ф.А.Зверькова, 1970, 1972; Е.Б.Кравцорский и др., 1970; М.П.Домбровская, 1971; Т.С.Соколова, 1971, 1973; А.А.Студницин и др., 1971, 1973; М.А.Уткелова, 1971; Е.Л.Кибер, 1971; А.Ф.Тур, 1971; Е.И.Гери, 1972; Е.В.Захидов, 1972; В.М.Христик, 1972; Л.А.Штейнлухт и др., 1973; Н.А.Торсуев и др., 1973; О.А.Синявская и др., 1974, 1975; Т.Б.Толпегина, А.М.Потемкина, 1974; Л.М.Ишимова, Л.В.Лусс, 1974; Диамант-Петреску и др., 1960; Попхристов, 1963, 1968; Braun-Falco, 1969; Noritz, 1971; Nitzechner, Buschols, 1973; Nissen, 1972; Beveridge, 1974).

Лечебные мероприятия включали в себя следующие основные моменты: I. Рациональное использование диеты и общего режима с целью обеспечения максимального снижения ребенка от воздействия облигатных пищевых, вдыхаемых и других выявленных аллергенов с учетом имеющихся нарушений обменных процессов и сопутствующих заболеваний. Мы стремились, чтобы рекомендуемые режим и диета, особенно после снятия остроты процесса, обеспечивали нормальное

физиологическое развитие ребенка. 2. Санацию очагов хронической инфекции. 3. Общую медикаментозную терапию и методы физиотерапии, направленные на неспецифическую десенсибилизацию организма, нормализацию обменных процессов, дезинтоксикацию и устранение зуда. 4. Наружную терапию после консультации с дерматологом с учетом морфологии и стадии патологического кожного процесса (обострение, ремиссия). Наш опыт лечения и диспансерного наблюдения детей с кожными проявлениями аллергического дерматоза совместно с дерматологом отражен в Методических рекомендациях (МЗ РСФСР "Клиника, патогенез, лечение и профилактика экземы и нейро дермита у детей" Н.П.Торопова, А.М.Градинаров, 1975), которые включены в "План внедрения в практику здравоохранения результатов исследований, полученных в учреждениях МЗ РСФСР на 1975-1976 гг" МЗ РСФСР, ГУНИИ и КНИ, М., 1975, № 154.

Вопрос о целесообразности назначения детям при аллергическом дерматозе стимулирующей терапии препаратами, содержащими сывороточные глобулины (кровь, плазма, гаммаглобулин, полиглобулин) до настоящего времени остается спорным. На возможную опасность такой терапии в последнее время указывают А.Д.Адо, В.А.Фрадкин (1970), А.И.Кудашев и др. (1972, 1974), А.Т.Петрлева (1972), А.И.Железнова и др. (1974), Е.Е.Потемкина и др. (1976), *Elliot (1972), Noels, Tschirow (1974)*. Отмечается особенно высокая реагенность цельной крови и плацентарного гаммаглобулина. Побочные реакции, зависящие от свойств препарата и реактивности организма, проявляются в анафилактических реакциях, подавлении синтеза собственных антител, выработка анти- $\gamma$ -глобулинов (Н.А.Клемпарская и др., 1973; Scheewies e.a., 1974; Wauffen e.a., 1974). Роль последних до конца не ясна. Возможно их продукция является нормальной защитной реакцией, направленной на связывание инейтрализацию иммуногенов, циркулирующих во внутренних средах орга-

низма (Grabar, 1974).

Учитывая частую заболеваемость части наблюдавшихся нами детей наличие у них очагов инфекции, а также дисиммуноглобулинемию со снижением вплоть до дефицита  $IgA$  и  $IgG$  требовало решения вопроса о целесообразности введения этим детям биологически активных препаратов с лечебной целью. На терапевтическую ценность введения сывороточных препаратов, в частности гаммаглобулина, при иммунодефицитных состояниях указывают Ю.М.Лопухин и др. (1976), Wells, Judenberг (1974). С другой стороны, подчеркивается, что больший риск развития вышеуказанных осложнений имеют дети до 1 года с измененной реактивностью, неоднократно получавшие ранее сывороточные препараты, с несанкционированными очагами инфекции, имеющие дефекты в иммунной системе в виде гипо- и дисгаммаглобулинемии (И.И.Кудашев и др., 1974; Т.В.Фокина и др., 1974; Elliot, 1972). Указывается также, что при изолированном снижении сывороточных  $IgA$  введение препаратов гаммаглобулина, содержащих преимущественно  $IgG$  и лишь незначительные количества  $IgA$  и  $IgM$ , малоэффективно и полезным может быть применение лишь очищенного препарата иммуноглобулина  $IgA$  (Д.Д.Лебедев, 1972; В.И.Герасыкин и др., 1974; Bardare e.a., 1971; Ноганьку e.a., 1973). Проведенные исследования позволяют ряду авторов считать, что терапевтическая ценность такого препарата как гаммаглобулин значительно преувеличена (Е.Е.Потемкина, Л.Ф.Нестерина, 1976; Рыжак e.a., 1971). Мы также отметили усугубляющее влияние биологически активных препаратов на выраженность дисиммуноглобулинемии у детей с аллергическим диатезом.

Все это заставило нас воздержаться от широкого использования в лечении препаратов сывороточных глобулинов и отдать предпочтение неспецифическим методам (организация режима жизни и питания, дезинтоксикация, нормализация выявленных обменных нарушений, ме-

дикаментозные и физиотерапевтические методы стимуляции неспецифической резистентности). Сывороточные препараты в виде гистоглобулина назначались небольшому количеству детей (32), имевшим резкое снижение гистаминопрекурсорной активности сыворотки крови. По литературным данным препарат оказывает положительный клинический эффект у детей с симптомами аллергически измененной реактивности, повышает активность систем, инактивирующих гистамин и активность некоторых показателей неспецифического иммунитета. В ответ на его введение в кровь <sup>реко</sup>появляются анти- $\gamma$ -глобулины (Т.С.Соколова, О.М.Кулябко, 1965; М.Н.Никитина, 1966; Т.В.Фокина и др., 1970, 1971; Л.М.Ишимова, Л.В.Лусс, 1974; Г.Ф.Елиневская, 1975).

Лечение гистоглобулином проводилось по схеме, рекомендуемой Ю.К.Скрипкиным и сотр. (1971). Предварительно проводилась санация выявленных очагов инфекции, что уменьшает вероятность выработки антител на глобулиновых компонентах препарата (Т.С.Соколова, 1965; Т.В.Фокина и др., 1974).

Родителям, дети которых находились на амбулаторном лечении, после подробных разъяснений в отношении питания и организации режима их детей, выдавались памятки: "Режим и питание ребенка, страдающего экземой" (Н.П.Торопова, 1963); "Советы по питанию детей при аллергических заболеваниях кожи" (О.Л.Синявская, А.М.Градинаров, 1974), "Советы родителям по уходу за ребенком при аллергических заболеваниях кожи" (Н.П.Торопова, А.М.Градинаров, 1974). 14 детей оздравливались в специализированной санаторной группе детских яслей для детей с аллергическим диатезом, организованной по инициативе сотрудников кафедры госпитальной педиатрии СГМИ в Орджоникидзевском районе г. Свердловска. Опыт работы этого учреждения описан в литературе и в Инструктивном письме Свердловского облздрава-отдела (О.А.Синявская и сотр., 1975, 1976).

Под влиянием лечения у всех детей наблюдалась положительная

динамика общего состояния и кожного процесса. У детей резко уменьшалось и число интеркурентных заболеваний. За период наблюдения они повторно регистрировались лишь у 34 детей. Однако изучение катамнеза 164 детей показало, что только у 77 из них (47%) наступило полное выздоровление и стойкий переход процесса в латентную фазу. У 78 детей (47,3%) через различные промежутки времени симптомы аллергического диатеза повторялись, но были обычно менее выраженными. У 9 детей (5,4%) в дальнейшем видимых симптомов аллергического диатеза со стороны кожи не имелось, но регистрировались рецидивирующие заболевания органов движения. Указанное дает основание считать, что у 87 детей комплекс оздоровительных мероприятий способствовал лишь существенному улучшению их состояния.

Содержание сывороточных иммуноглобулинов ( $\text{IgA}$ ,  $\text{IgG}$ ,  $\text{IgM}$ ) у детей с аллергическим диатезом, при различных морфологических формах кожных проявлений, в процессе лечения представлено в таблицах (таблицы 4.I0, 4.II, 4.I2).

При аллергическом дерматите (таблица 4.I0) средние показатели содержания иммуноглобулинов в процессе лечения не отличались во всех возрастных группах от показателей здоровых детей. Не отмечено также существенного различия показателей, полученных после лечения детей в сопоставлении с исходными. Лишь у детей первого полугодия жизни под влиянием лечения отмечалось умеренно выраженное нарастание сывороточных концентраций  $\text{IgA}$ . У детей в более старшем возрасте (1,5-3 года) с минимальными кожными проявлениями частые заболевания и наличие очагов хронической инфекции сопровождались выраженной дисиммуноглобулинемией. Проводимое комплексное лечение этим детям, однако, не сопровождалось нормализацией показателей иммуноглобулинов.

При истинной детской экземе (таблица 4.II) проводимая терапия способствовала нормализации сывороточных  $\text{IgA}$  лишь у детей в возра-

Таблица 4.10

Содержание сывороточных иммуноглобулинов у детей раннего возраста с аллергическим дерматитом до и после лечения (мг%)

Возраст	До лечения (мг%)			В процессе лечения <sup>2</sup> (мг%)			После лечения <sup>2</sup> (мг%)					
	n	УгН	УгУ	УгМ	n	УгН	УгУ	УгМ	n	УгН	УгУ	УгМ
1-3 мес.	6	38,5 $\pm$ 10,0	440,0 $\pm$ 57,9	56,0 $\pm$ 13,3	6	36,0 $\pm$ 2,5	541,0 $\pm$ 54,9	64,1 $\pm$ 5,9	6	46,4 $\pm$ 7,3	342,5 $\pm$ 52,5	70,2 $\pm$ 5,4
						$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$		$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$
4-6 мес.	13	73,0 $\pm$ 1,14	540,0 $\pm$ 37,6	94,3 $\pm$ 8,6	II	77,0 $\pm$ 13,3	481,0 $\pm$ 48,8	89,7 $\pm$ 7,2	10	102,0 $\pm$ 19,2	540,0 $\pm$ 68,1	95,0 $\pm$ 6,4
						$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$		$P_1 = 0,05$	$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$
7-18 мес.	13	93,0 $\pm$ 10,3	740,0 $\pm$ 63,1	78,6 $\pm$ 8,6	II	104,7 $\pm$ 10,1	694,0 $\pm$ 71,6	82,4 $\pm$ 8,0	10	98,7 $\pm$ 11,5	694,0 $\pm$ 63,4	75,8 $\pm$ 6,8
						$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$		$P_1 > 0,05$	$P_1 = 0,05$	$P_1 > 0,05$
1,5-3 года (некомплексные варианты)	7	126,5 $\pm$ 10,1	770,7 $\pm$ 85,3	88,0 $\pm$ 6,4		-	-	-	5	118,0 $\pm$ 7,9	904,0 $\pm$ 43,1	98,9 $\pm$ 8,8
										$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$
1,5-3 года (комплексные варианты)	9	286,7 $\pm$ 40,4	1295,0 $\pm$ 164,6	125,4 $\pm$ 11,7	8	161,0 $\pm$ 24,4	1320,0 $\pm$ 160,4	103,0 $\pm$ 7,5	7	259,0 $\pm$ 47,4	1301,0 $\pm$ 172,6	78,6 $\pm$ 7,9
						$P_1 = 0,05$	$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$		$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$	$P_1 < 0,05$
										$P_2 < 0,01$	$P_2 < 0,01$	$P_2 < 0,01$

Приложение: 1.  $P_1$  - показатель статистической достоверности различия с исходными показателями;

$P_2$  - показатель статистической достоверности различия с показателями у здоровых детей.

2. В средние показатели, в динамике, не включены результаты обследования детей перенесших интеркурентные заболевания.

Таблица 4. II

Динамика содержания сывороточных иммуноглобулинов у детей раннего возраста с истинной экземой до и после лечения (мг/м)

Возраст	До лечения <sup>2</sup> (мг/м)			В процессе лечения <sup>2</sup> (мг/м)			После лечения <sup>2</sup> (мг/м)					
	n	УgA	УgY	УgM	n	УgA	УgY	УgM	n	УgA	УgY	УgM
1-3 мес.	5	112,5 <sub>±</sub> 18,1	431,0 <sub>±</sub> 71,6	84,2 <sub>±</sub> 4,9	5	93,5 <sub>±</sub> 11,6	420,0 <sub>±</sub> 101,3	103,7 <sub>±</sub> 12,8	5	106,2 <sub>±</sub> 26,2	897,5 <sub>±</sub> 93,3	108,5 <sub>±</sub> 26,6
							P <sub>I</sub> >0,05	P <sub>I</sub> >0,05		P <sub>I</sub> >0,05	P <sub>I</sub> =0,01	P <sub>I</sub> >0,05
								P <sub>I</sub> >0,05		P <sub>2</sub> >0,05	P <sub>2</sub> <0,01	P <sub>2</sub> >0,05
4-6 мес.	8	99,2 <sub>±</sub> 16,1	565,0 <sub>±</sub> 104,8	78,0 <sub>±</sub> 6,4	6	74,0 <sub>±</sub> 7,0	718,0 <sub>±</sub> 94,1	103,0 <sub>±</sub> 11,0	6	104,0 <sub>±</sub> 12,5	1053,0 <sub>±</sub> 119,5	75,3 <sub>±</sub> 11,4
							P <sub>I</sub> >0,05	P <sub>I</sub> >0,05		P <sub>I</sub> >0,05	P <sub>I</sub> <0,01	P <sub>I</sub> >0,05
								P <sub>I</sub> >0,05		P <sub>2</sub> >0,05	P <sub>2</sub> <0,05	P <sub>2</sub> >0,05
7-18 мес. (несложные вариан- ты)	19	165,1 <sub>±</sub> 11,2	1280,0 <sub>±</sub> 94,0	142,6 <sub>±</sub> 10,3	18	162,0 <sub>±</sub> 11,0	1658,0 <sub>±</sub> 99,8	123,7 <sub>±</sub> 5,7	14	135,7 <sub>±</sub> 11,4	1178,0 <sub>±</sub> 124,7	98,7 <sub>±</sub> 8,2
							P <sub>I</sub> >0,05	P <sub>I</sub> <0,01		P <sub>I</sub> >0,05	P <sub>I</sub> >0,05	P <sub>I</sub> <0,01
								P <sub>I</sub> >0,05		P <sub>2</sub> <0,01	P <sub>2</sub> <0,01	P <sub>2</sub> >0,05
7-18 мес. (сложные варианты)	9	51,6 <sub>±</sub> 7,8	549,0 <sub>±</sub> 45,3	82,6 <sub>±</sub> 13,3	9	85,6 <sub>±</sub> 9,8	790,0 <sub>±</sub> 75,8	67,9 <sub>±</sub> 8,3	8	82,7 <sub>±</sub> 8,0	957,0 <sub>±</sub> 92,3	96,0 <sub>±</sub> 11,2
							P <sub>I</sub> <0,05	P <sub>I</sub> <0,05		P <sub>I</sub> <0,05	P <sub>I</sub> <0,01	P <sub>I</sub> >0,05
								P <sub>I</sub> >0,05		P <sub>2</sub> >0,05	P <sub>2</sub> =0,05	P <sub>2</sub> >0,05
1,5-3 года (сложные варианты)	24	157,4 <sub>±</sub> 10,4	1311,0 <sub>±</sub> 101,4	100,0 <sub>±</sub> 6,8	23	147,0 <sub>±</sub> 12,0	1132,0 <sub>±</sub> 99,2	116,0 <sub>±</sub> 8,4	20	138,7 <sub>±</sub> 11,9	1146,0 <sub>±</sub> 78,4	125,2 <sub>±</sub> 11,0
							P <sub>I</sub> >0,05	P <sub>I</sub> >0,05		P <sub>I</sub> <0,05	P <sub>I</sub> >0,05	P <sub>I</sub> <0,01
								P <sub>I</sub> >0,05		P <sub>2</sub> <0,01	P <sub>2</sub> <0,01	P <sub>2</sub> >0,05
1,5-3 года (трансформа- ция экземы в нейродерматит)	17	181,4 <sub>±</sub> 24,1	1042,0 <sub>±</sub> 95,0	83,4 <sub>±</sub> 9,8	17	135,1 <sub>±</sub> 16,2	1094,0 <sub>±</sub> 84,1	118,7 <sub>±</sub> 10,7	14	242,1 <sub>±</sub> 27,9	1247,0 <sub>±</sub> 122,8	116,6 <sub>±</sub> 9,1
							P <sub>I</sub> >0,05	P <sub>I</sub> >0,05		P <sub>I</sub> >0,05	P <sub>I</sub> >0,05	P <sub>I</sub> <0,05
								P <sub>I</sub> >0,05		P <sub>2</sub> <0,01	P <sub>2</sub> <0,01	P <sub>2</sub> >0,05

Примечание: 1. P<sub>I</sub> - показатель статистической достоверности различия с исходными показателями;

P<sub>2</sub> - показатель статистической достоверности различия с показателями у здоровых детей.

2. В средние показатели, в динамике, не включены результаты обследования детей, перенесших инфекционные заболевания.

сте первых 6 месяцев жизни. Сывороточные  $\text{IgG}$  у этих детей достоверно повышались в сравнении с исходным уровнем и значительно превышали показатели здоровых детей. У детей старше 6 месяцев проведение комплексное лечение не завершалось нормализацией содержания сывороточных  $\text{IgA}$  и  $\text{IgM}$ . Содержание фракции  $\text{IgM}$  во всех возрастных группах под влиянием лечения приближалось к показателям здоровых детей, оставаясь недостоверно ниже или выше их в сопоставляемых возрастных группах.

Динамика сывороточных иммуноглобулинов у детей в возрасте 1,5-3 лет с признаками трансформации экземы в нейродермит под влиянием лечения не отличалась от таковой у детей аналогичного возраста с истинной экземой ( $P > 0,05$ ).

Более выраженная динамика содержания сывороточных иммуноглобулинов в процессе лечения имелась при себорейной экземе (таблица 4.12). У этих детей с "неосложненными" вариантами течения экзематозного процесса после проведенного лечения отмечалась выраженная тенденция к повышению содержания сывороточных иммуноглобулинов, которая по окончании лечения сопровождалась нормализацией их концентрации в сыворотке крови. Мы выявили у детей с исходным селективным дефицитом  $\text{IgA}$  на фоне проводимого лечения выраженное нарастание этой фракции. У 3 детей конечные показатели  $\text{IgA}$  приближались к показателям здоровых детей, а у 2 - даже умеренно их превышали.

При "осложненных" вариантах себорейной экземы (диссеминированный кожный процесс, частые заболевания и несанкционированные очаги хронической инфекции) имелась иная динамика показателей иммуноглобулинов под влиянием лечения. В процессе лечения этих детей имелось снижение сывороточных концентраций  $\text{IgG}$  и нарастание содержания  $\text{IgG}$  и  $\text{IgM}$ . Однако после проведенного лечения содержание  $\text{IgA}$  и  $\text{IgG}$  не нормализуется. Концентрация же  $\text{IgM}$  после лечения не

Таблица 4.12

Динамика содержания сывороточных иммуноглобулинов у детей с седорейкой экземой  
до и после лечения

Возраст	До лечения ( $\text{M} \pm \text{m}$ )			В процессе лечения <sup>2</sup> ( $\text{M} \pm \text{m}$ )			После лечения <sup>2</sup> ( $\text{M} \pm \text{m}$ )					
	n	УgA	УgY	УgM	n	УgA	УgY	УgM	n	УgA	УgY	УgM
1-3 мес.	9	18,6±4,8	444,4±60,0	65,0±8,8	9	33,8±5,9	394,0±51,3	88,0±11,9	7	45,7±8,5	345,6±41,4	104,0±17,9
						$P_1 < 0,01$	$P_1 > 0,05$	$P_1 < 0,05$		$P_1 < 0,01$	$P_1 > 0,05$	$P_1 < 0,05$
										$P_2 > 0,05$	$P_2 > 0,05$	$P_2 > 0,05$
4-6 мес.	10	40,0±7,8	390,0±18,3	60,0±9,2	8	34,1±4,6	429,0±55,5	67,0±10,8	7	50,0±7,1	524,0±50,8	72,5±11,7
						$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$		$P_1 < 0,05$	$P_1 < 0,05$	$P_1 > 0,05$
										$P_2 > 0,05$	$P_2 > 0,05$	$P_2 > 0,05$
7-18 мес. (некомплекс- ные вариан- ты)	II	49,7±5,6	411,0±37,1	60,7±6,0	II	66,3±5,6	697,0±56,5	76,0±10,4	9	80,6±10,7	840,0±80,6	95,7±11,6
						$P_1 < 0,05$	$P_1 < 0,01$	$P_1 > 0,05$		$P_1 < 0,05$	$P_1 < 0,01$	$P_1 < 0,05$
										$P_2 > 0,05$	$P_2 > 0,05$	$P_2 > 0,05$
7-18 мес. (комплексные варианты)	9	162,0±11,2	717,0±114,3	94,6±18,8	9	190,0±21,4	987,0±106,5	94,0±13,8	8	146,0±13,7	921,0±105,8	101,4±8,1
						$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$		$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$
										$P_2 < 0,01$	$P_2 < 0,05$	$P_2 > 0,05$
1,5-3 года (комплексные варианты)	9	158,8±11,1	470,0±52,1	59,4±10,1	7	159,0±7,8	885,0±164,6	63,5±8,0	5	140,0±53,4	1348,0±203,5	99,4±6,0
						$P_1 > 0,05$	$P_1 < 0,05$	$P_1 > 0,05$		$P_1 > 0,05$	$P_1 < 0,01$	$P_1 < 0,05$
										$P_2 > 0,05$	$P_2 < 0,01$	$P_2 > 0,05$

Примечание: 1.  $P_1$  – показатель статистической достоверности различия с исходными показателями;

$P_2$  – показатель статистической достоверности различия с показателями у здоровых детей.

2. В средние показатели, в динамике, не включены результаты обследования детей, перенесших интеркурентные заболевания.

отличалась достоверно от показателей здоровых детей. Таким образом, показатели сывороточных иммуноглобулинов при "осложненных" вариантах себорейной экземы после лечения становятся близкими к показателям у здоровых детей с "осложненным" вариантом аллергического дерматита, истинной экземы и экземы, трансформирующейся в нейродермит.

Следовательно, лечебные мероприятия, включющие неспецифическую десенсибилизацию, санацию очагов хронической инфекции, повышение неспецифической резистентности у детей с аллергическим диатезом в виде аллергического дерматита, истинной экземы и экземы, трансформирующейся в нейродермит, способствуют в основном нормализации сывороточных концентраций  $\text{IgM}$ . Однако при этом клиническое улучшение состояния детей не сопровождается существенными сдвигами в содержании  $\text{IgA}$  и  $\text{IgG}$ . Отмечаемые изменения уровней этих классов иммуноглобулинов, в процессе лечения, как правило, статистически мало достоверны и не носят закономерного характера. Полученные данные, так же как и результаты исследований В.М.Христика (1972), Л.М.Ишловой, Л.В.Лусс (1974), Berg, Johansson (1969), Kolerer e.a.(1971) свидетельствуют, что при аллергически измененной реактивности детей клинический эффект от проводимой терапии не сопровождается нормализацией изучаемых иммунологических механизмов гомеостаза. Отсутствие обычной зависимости иммунологических сдвигов в этих случаях, подобной той, что отмечается при целом ряде острых заболеваний, стабильный характер дисиммуноглобулином позволяет ряду авторов считать, что эти сдвиги связаны не только и не столько с антигенной стимуляцией, сколько с раздражением функционально лабильной ретикуло-эндотелиальной ткани (Г.К.Куникова, 1972). Повышенные же уровни иммуноглобулинов, в этом случае, отражают лишь глубину нарушенный белкового обмена, извращение эффективных иммунологических механизмов защиты, накопление в крови

"агрессивных" глобулинов (М.А. Бальян, 1972; Р.И. Минасян, А.И. Балыян, 1972).

У детей с конными изменениями по типу себорейной экземы снижение уровней сывороточных иммуноглобулинов носит транзиторный характер. В процессе лечения параллельно улучшению состояния этих детей содержание  $\text{Ig}$  повышается, приближаясь в "осложненных" случаях к нормальным показателям. Обусловлены ли низкие исходные показатели  $\text{Ig}$  при себорейной экземе более поздним созреванием иммунокомпетентных систем у этих детей ("поздностартующие" дети) или они отражают нарушение нормальных соотношений в процессах синтеза и катаболизма иммуноглобулинов, сказать трудно. Возможно, что имеют место оба эти механизма, но степень их значимости различна в разные возрастные периоды.

Однонаправленный характер дисиммуноглобулинемии у детей более старшего возраста (после года жизни) при "осложненных" вариантах истинной, себорейной экземы и аллергического дерматита, выявляющийся и после лечения, позволяет предполагать, что первоначально существующие патогенетические различия в ответных реакциях системы сывороточных иммуноглобулинов под влиянием разнообразной хаотичной антигенной стимуляции, нарастающих обменных нарушений, стираются. Изменения же регуляторных механизмов иммуногенеза в этих случаях приобретают однотипный характер.

Наряду с изучением средних показателей, характеризующих динамику иммуноглобулинов при различных клинических формах аллергического диатеза у детей нам представлялось важным проследить в процессе лечения за изменением содержания отдельных классов иммуноглобулинов при исходном их снижении или повышении. Эти данные представлены на рисунках 4.3 и 4.4.

Повторные исследования в динамике наблюдения показали, что у детей, имевших исходное снижение отдельных классов иммуногло-

булинов, параллельно проводимой терапии оно сменяется более или менее выраженным повышением содержания всех классов иммуноглобулинов (рисунок 4.3). При этом средние показатели после лечения, как правило, достоверно повышались и приближались к показателям здоровых детей.

Приводим пример:

В-я Саша, 3 месяца. Клинический диагноз: Аллергический диатез, манифестная фаза, кожные проявления по типу ограниченной себорейной экземы. Паретройия. Первичное исследование сывороточных иммуноглобулинов 2/IV-73 г.:  $\text{IgA}$  - слезы;  $\text{IgG}$  - 360 мг%;  $\text{IgM}$  - 30 мг% (возрастная норма:  $\text{IgA}$  - 30,8 $\pm$ 3,7 мг%;  $\text{IgG}$  - 511,4 $\pm$ 41,0 мг%;  $\text{IgM}$  - 64,3 $\pm$ 6,6 мг%). Под влиянием лечения положительная динамика кожного процесса, аллергический диатез перешел в латентную fazу. Последующие исследования сывороточных иммуноглобулинов 13/IV-73 г.:  $\text{IgA}$  - 48 мг%;  $\text{IgG}$  - 380 мг%;  $\text{IgM}$  - 58 мг%; 3/VI-73 г.  $\text{IgA}$  - 86 мг%;  $\text{IgG}$  - 500 мг%;  $\text{IgM}$  - 77 мг% (возрастная норма:  $\text{IgA}$  - 66,7 $\pm$ 11,2 мг%;  $\text{IgG}$  - 420,0 $\pm$ 56,9 мг%;  $\text{IgM}$  - 72,4 $\pm$ 4,5 мг%).

Напротив, у детей, имевших при первичном исследовании существенное повышение содержания отдельных классов иммуноглобулинов, обнаруженные сдвиги носили более консервативный характер (рисунок 4.2). Отмечаемое в процессе лечения некоторое снижение содержания иммуноглобулинов, как правило, носило недостоверный характер. Средние показатели  $\text{IgA}$  и  $\text{IgG}$  после лечения приближались к нормальным возрастным, лишь у детей первых 3 месяцев жизни. В более старшем возрасте у детей содержание  $\text{IgG}$  оставалось достоверно более высоким, чем у здоровых детей. И лишь исходно высокие уровни  $\text{IgM}$  проявляют более отчетливую тенденцию к нормализации.

Приводим пример:

В-я Лена, 1 год. Клинический диагноз: Аллергический диатез, манифестная фаза, кожные проявления по типу ограниченной истинной детской экземы. Гипокромная анемия, легкая. Дискинезия калечевыеящих путей. Первичное исследование сывороточных иммуноглобулинов 20/IV-72 г.:  $\text{IgA}$  - 166 мг%;  $\text{IgG}$  - 1100 мг%;  $\text{IgM}$  - 125 мг% (возрастная норма:  $\text{IgA}$  - 92,1 $\pm$ 7,8 мг%;  $\text{IgG}$  - 673,3 $\pm$ 50,4 мг%;  $\text{IgM}$  - 89,4 $\pm$ 8,6 мг%). Под влиянием лечения положительная динамика процесса, кожные проявления аллергического диатеза исчезли. Последующие исследования сывороточных иммуноглобулинов 27/IV-72 г.:  $\text{IgA}$  - 130 мг%;  $\text{IgG}$  - 1140 мг%;  $\text{IgM}$  - 128 мг%; 23/VII-72 г.:  $\text{IgA}$  - 131 мг%;  $\text{IgG}$  - 1120 мг%;  $\text{IgM}$  - 85 мг% (возрастная норма:  $\text{IgA}$  - 92,1 $\pm$ 7,8 мг%;  $\text{IgG}$  - 673,3 $\pm$ 50,4 мг%;  $\text{IgM}$  - 89,4 $\pm$ 8,6 мг%).

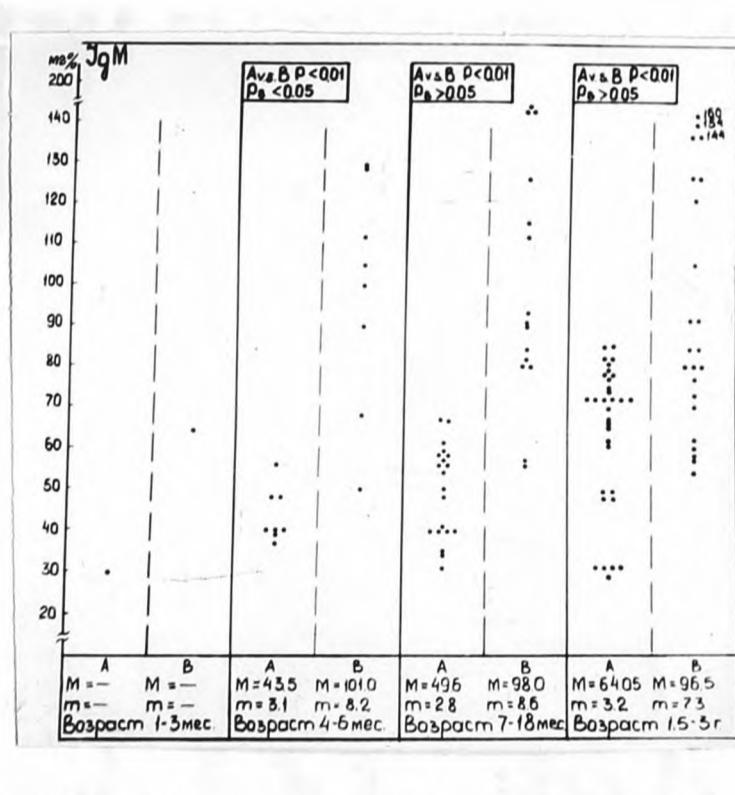
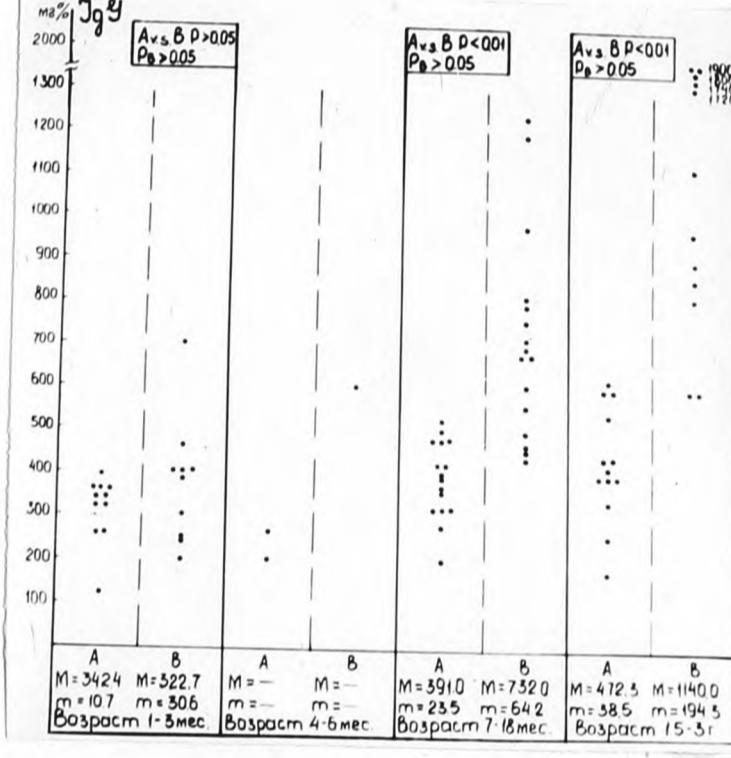
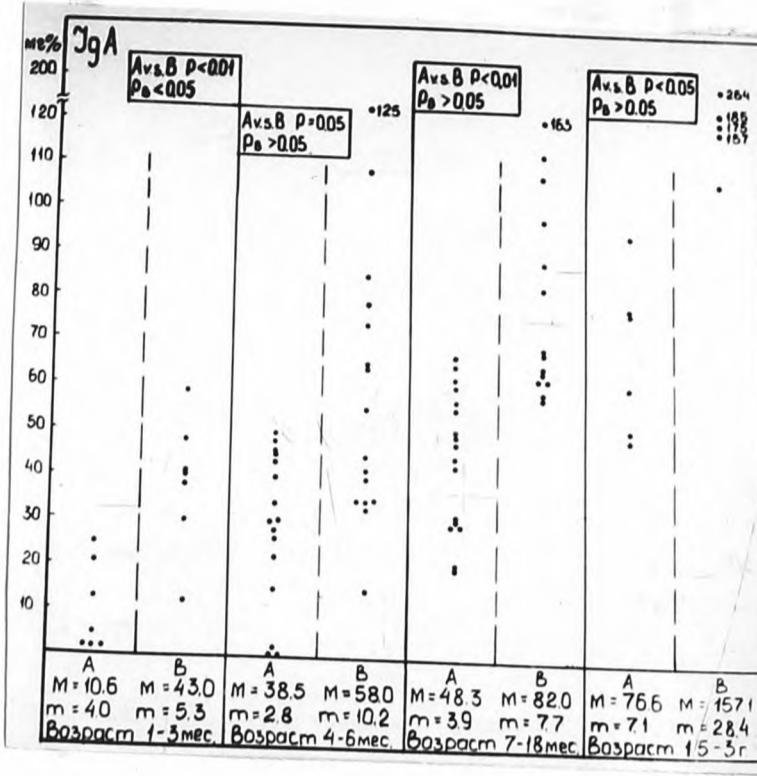


Рисунок 4.3. Динамика содержания иммуноглобулинов у детей с аллергическим диатезом после лечения при первоначальном существенном их снижении.

А – показатели до лечения; В – показатели после лечения;  $P_B$  – достоверность разницы показателей после лечения в сравнении с показателями у здоровых детей.

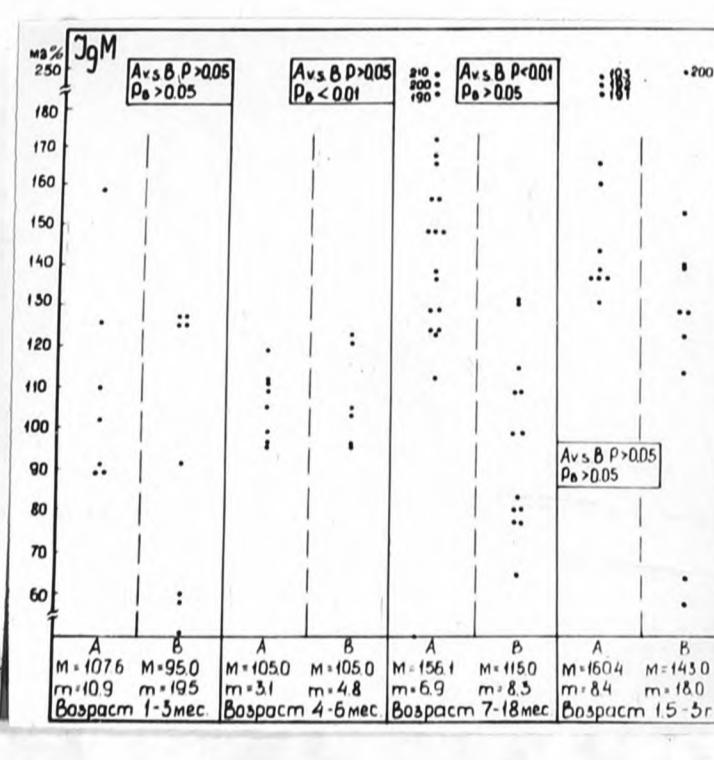
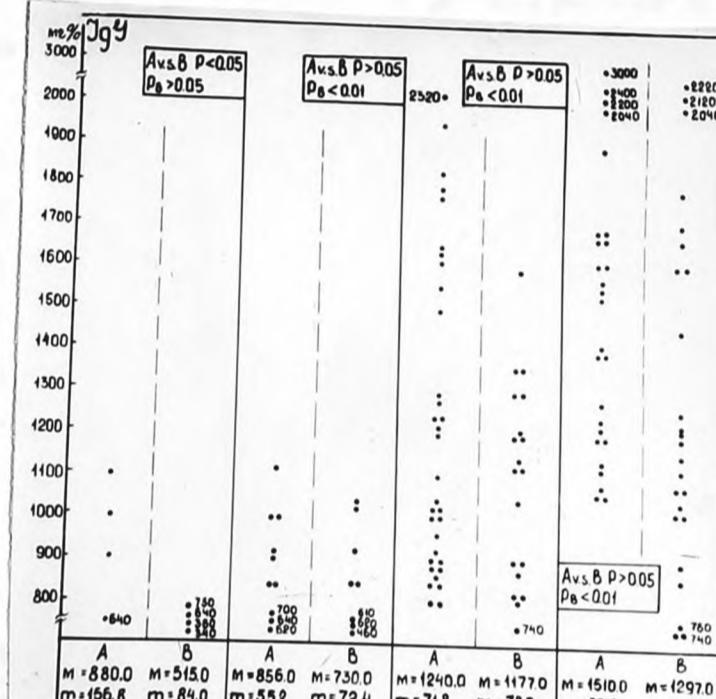
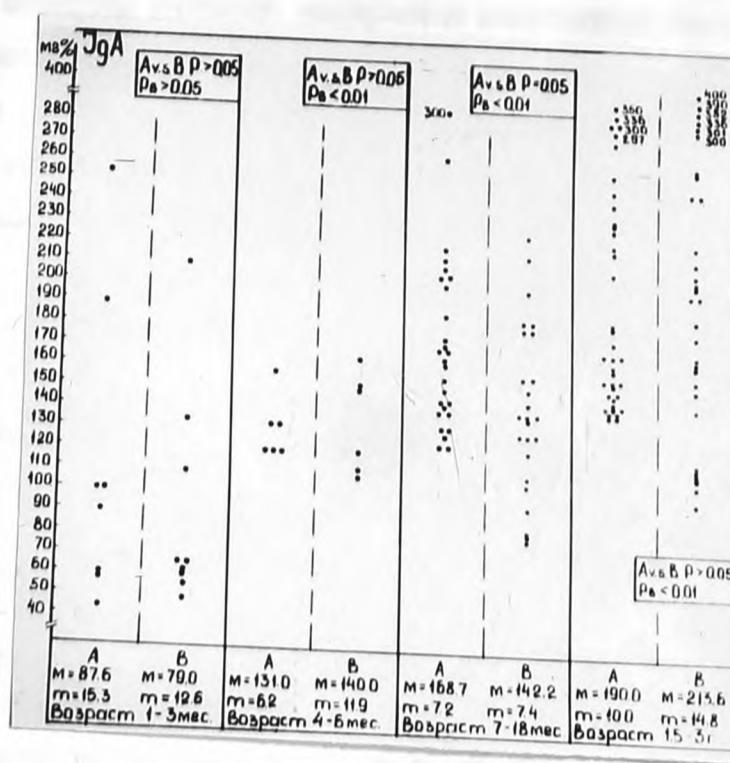


Рисунок 4.4. Изменение концентрации иммуноглобулинов после лечения у детей с аллергическим диатезом, имевших первоначально существенное их повышение

А – показатели до лечения; В – показатели после лечения; Р<sub>В</sub> – достоверность разницы показателей после лечения у здоровых детей.

Таким образом, динамика содержания иммуноглобулинов у детей с аллергическим диатезом при изолированном снижении или повышении одного или нескольких классов иммуноглобулинов повторяет динамику, отмеченную при исследовании детей с основными клиническими формами кожных проявлений: тенденцию к нормализации исходно низких показателей и отсутствие заметных изменений при высоких цифрах содержания иммуноглобулинов в сыворотке, особенно классов  $IgA$  и  $IgY$ .

Большинство детей, имевших снижение содержания иммуноглобулинов были с себорейной экземой (таблица 4.13).

Среди детей, имевших исходно повышенное содержание иммуноглобулинов, напротив, в подавляющем большинстве были дети с истинной детской экземой или экземой, трансформирующейся в нейродермит (таблица 4.14). Дети с себорейной экземой редко имели исходное повышение сывороточных иммуноглобулинов (при распространенной экземе, частой заболеваемости, наличии очагов инфекции – "осложненные" варианты).

Таким образом, дисиммуноглобулинемия, характеризующаяся повышенiem уровня сывороточных иммуноглобулинов у детей с аллергическим диатезом, имеет стойкий характер и после лечения не обнаруживает тенденции к нормализации. Можно думать, что она является одной из патогенетических причин, способствующих рецидивированию клинических симптомов измененной реактивности. В связи с этим, поиски терапевтических методов, направленных на нормализацию этих изменений, представляют несомненный интерес.

В литературе имеются указания о том, что лечение гистоглобулиной способствует снижению высоких уровней сывороточных иммуноглобулинов, особенно  $IgA$  (Н.Е.Санникова, 1974). Это побудило нас проанализировать динамику показателей  $Ig$  у детей, получавших лечение гистаглобулином (таблица 4.15).

Таблица 4.13.

Клинические формы аллергического диатеза у детей, имеющих исходное снижение содержания иммуноглобулинов

Клинические формы	Иммуноглобулины		
	Иg A	Иg G	Иg M
Себорейная экзема	24	27	24
Аллергический дерматит	12	8	12
Истинная экзема	10	6	12
Трансформация экземы в нейродермит	1	2	10

Таблица 4.14.

Клинические формы аллергического диатеза у детей, имеющих исходное повышение содержания иммуноглобулинов

Клинические формы	Иммуноглобулины		
	Иg A	Иg G	Иg M
Истинная экзема	40	43	21
Трансформация экземы в нейродермит	10	6	2
Аллергический дерматит	18	20	17
Себорейная экзема	14	6	6

Лечение гистоглобулином проводилось детям с диссеминированным кожным процессом при трансформации экземы в нейродермит, у которых имелось повышение уровней сывороточных иммуноглобулинов, особенно  $IgA$ ,  $IgG$ . Мы так же как и Д.И.Рыбалко (1972) не смогли отметить у детей под влиянием гистоглобулинетерапии каких-либо характерных односторонних и достоверных сдвигов.

Весьма актуальными, по нашему мнению, являются поиски доступных лабораторных тестов, позволяющих наряду с изучением анамнеза и оценкой клинических симптомов, прогнозировать течение аллергического диатеза.

Таблица 4.15.

Динамика содержания иммуноглобулинов у детей с аллергическим диатезом до и после лечения гистоглобулином

Возраст	Содержание иммуноглобулинов							
	До лечения (мг%) ( $M \pm m$ )				После лечения (мг%) ( $M \pm m$ )			
	$n$	$IgA$	$IgG$	$IgM$	$n$	$IgA$	$IgG$	$IgM$
-18 мес.	9	134,7 $\pm$ 15,9	1110,0 $\pm$ 221,7	119,6 $\pm$ 14,1	8	136,3 $\pm$ 14,2	1377,5 $\pm$ 174,0	105,2 $\pm$ 14,2
						$P < 0,01$	$P < 0,01$	$P > 0,05$
						$P_A > 0,05$	$P_G > 0,05$	$P_M > 0,05$
,5-3 года	23	175,0 $\pm$ 12,6	1164,0 $\pm$ 90,5	92,4 $\pm$ 6,2	20	187,6 $\pm$ 10,4	1296,0 $\pm$ 49,1	115,3 $\pm$ 7,9
						$P < 0,05$	$P < 0,01$	$P > 0,05$
						$P_A > 0,05$	$P_G > 0,05$	$P_M > 0,05$

Примечание: В показатели после лечения не включены результаты обследования детей, перенесших интеркурентные заболевания.

$P$  — показатель статистической достоверности различия в сравнении с показателями у здоровых детей;

$P_{A,G,M}$  — показатель статистической достоверности различия содержания соответствующих классов иммуноглобулинов в сравниваемых группах.

Как указывалось выше, несмотря на хороший клинический эффект от проводимого комплекса оздоровительных мероприятий у всех детей наиболее благоприятный исход - переход аллергического диатеза в латентную фазу - получен лишь у части из них. В связи с этим, мы провели ретроспективный анализ содержания сывороточных иммуноглобулинов в зависимости от исходов патологического процесса.

В латентную фазу процесс перешел у 30 детей с аллергическим дерматитом, у 23 детей - с себорейной экземой, у 20 детей - с истинной экземой и у 4 детей с переходными стадиями экземы в нейродермит. Среди детей, у которых после лечения наступило временное исчезновение симптомов, преобладали дети с истинной экземой - 43, у 23 из них были "осложненные" варианты ее. Из 15 детей с себорейной экземой 14 - имели "осложненные" варианты процесса. Временный эффект от лечения был у 9 детей с аллергическим дерматитом, у 8 из них имелись очаги хронической инфекции или частая заболеваемость. У 9 детей с переходными стадиями экземы в нейродермит эффект от лечения также был временным.

Анализ результатов первичного исследования содержания иммуноглобулинов (при взятии детей под наблюдение) и результатов, полученных при исследовании после лечения свидетельствует, что характер дисиммуноглобулинемии у детей с аллергическим диатезом в возрасте до полутора лет существенно отличался при различных отдаленных результатах (таблица 4.16).

У детей со стойким переходом процесса в латентную фазу исходные средние показатели содержания всех классов иммуноглобулинов были недостоверно пониженными и реже повышенными в сравнении с показателями здоровых детей. После лечения средние показатели  $IgA$ ,  $IgM$ ,  $IgG$  у них также близки к возрастной норме.

У детей с нестойким лечебным эффектом, напротив, имелось бо-

Таблица 4.16

Содержание сывороточных иммуноглобулинов у детей раннего возраста с аллергическим цистозом в зависимости от исходов лечения (мг%)

Возраст	Переход процесса в лабораторию (н, %)						Улучшение (н, %)							
	n	YgA <sub>1</sub>	YgA <sub>2</sub>	YgG <sub>1</sub>	YgG <sub>2</sub>	YgM <sub>1</sub>	YgM <sub>2</sub>	n	YgA <sub>1</sub>	YgA <sub>2</sub>	YgG <sub>1</sub>	YgG <sub>2</sub>	YgM <sub>1</sub>	YgM <sub>2</sub>
1-3 месяцев	II	43,0±7,7	51,5±3,3	375,0±10,9	401,3±24,9	52,1±6,4	86,3±12,2	6	96,4±25,3	194,0±25,8	436,4±67,7	925,0±69,9	99,4±15,0	157,5±17,3
		P > 0,05	P < 0,05	P = 0,01	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05		P < 0,05	P < 0,01	P > 0,05	P < 0,01	P = 0,05	P < 0,05
	I	P <sub>I</sub> > 0,05	P <sub>I</sub> > 0,05	P <sub>I</sub> < 0,05				5	P <sub>I</sub> < 0,05	P <sub>I</sub> < 0,05	P <sub>I</sub> < 0,05	P <sub>I</sub> > 0,05		
		P <sub>2</sub> > 0,05	P <sub>2</sub> < 0,01	P <sub>2</sub> > 0,05	P <sub>2</sub> < 0,01	P <sub>2</sub> = 0,01	P <sub>2</sub> < 0,05							
4-6 месяцев	I	54,0±7,9	67,6±7,8	467,0±43,8	535,0±47,8	78,0±6,9	86,6±7,4	5	69,7±12,1	80,7±9,4	548,0±98,7	1035,0±110,4	86,0±18,4	104,0±13,9
		P > 0,05		P > 0,05	P < 0,05	P > 0,05	P < 0,01	P > 0,05	P < 0,01					
	II	P <sub>I</sub> > 0,05	P <sub>I</sub> > 0,05	P <sub>I</sub> > 0,05					P <sub>I</sub> > 0,05	P <sub>I</sub> < 0,05	P <sub>I</sub> < 0,05	P <sub>I</sub> > 0,05		
		P <sub>2</sub> > 0,05	P <sub>2</sub> < 0,05	P <sub>2</sub> > 0,05	P <sub>2</sub> < 0,01	P <sub>2</sub> > 0,05	P <sub>2</sub> > 0,05							
7-18 месяцев	I	81,4±6,3	83,5±7,4	653,9±47,1	816,9±54,1	85,0±9,7	84,6±5,2	33	157,0±8,1	134,2±7,9	987,4±56,3	1249,1±78,3	114,5±4,2	1154±6,6
		P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P < 0,05	P > 0,05	P > 0,05		P < 0,01	P < 0,01	P < 0,05	P < 0,01	P < 0,05	P = 0,05
	II	P <sub>I</sub> > 0,05	P <sub>I</sub> < 0,05	P <sub>I</sub> > 0,05					P <sub>I</sub> > 0,05	P <sub>I</sub> < 0,05	P <sub>I</sub> < 0,05	P <sub>I</sub> > 0,05		
		P <sub>2</sub> < 0,01	P <sub>2</sub> < 0,01	P <sub>2</sub> < 0,05	P <sub>2</sub> < 0,01	P <sub>2</sub> < 0,01	P <sub>2</sub> < 0,01							
1,5-3 года	I	171,8±11,3	204,1±18,9	1136,8±95,7	1226,0±84,5	98,9±7,7	108,0±7,5	33	159,6±10,1	203,3±18,0	1043,5±80,8	1155,7±74,8	89,1±5,3	125,6±7,9
		P < 0,01	P < 0,01	P < 0,01	P < 0,01	P > 0,05	P > 0,05		P < 0,01	P < 0,01	P < 0,01	P < 0,01	P < 0,01	P > 0,05
	II	P <sub>I</sub> > 0,05	P <sub>I</sub> > 0,05	P <sub>I</sub> > 0,05					P <sub>I</sub> > 0,05	P <sub>I</sub> > 0,05	P <sub>I</sub> > 0,05	P <sub>I</sub> < 0,05		
		P <sub>2</sub> > 0,05												

Примечание: YgA<sub>1</sub>, YgG<sub>1</sub>, YgM<sub>1</sub> – содержание соответствующих классов иммуноглобулинов до лечения;

YgA<sub>2</sub>, YgG<sub>2</sub>, YgM<sub>2</sub> – содержание соответствующих классов иммуноглобулинов после лечения;

P – показатель статистической достоверности различия показателей в сравнении со здоровыми;

P<sub>I</sub> – показатель статистической достоверности различия показателей до и после лечения в пределах группы с одним исходом;

P<sub>2</sub> – показатель статистической достоверности различия показателей в сравниваемых группах (в зависимости от исхода) до и после лечения.

лее резкое повышение содержания всех классов иммуноглобулинов, достоверно превышающее нормальные возрастные показатели как до, так и после лечения (таблица 4.16). Средние показатели  $\text{Ig}$  после лечения в сравниваемых группах отличались с высокой степенью статистической достоверности.

У детей с аллергическим диатезом в возрасте старше полугода характер дисиммуноглобулинемии в зависимости от исходов существенно не менялся. В том и другом случае были характерны высокие уровни  $\text{IgA}$  и  $\text{IgG}$  в сыворотке, которые не имели тенденции к нормализации после проведенного лечения.

Своебразный характер изменений в содержании иммуноглобулинов в динамике наблюдался у 9 детей (7 - с себорейной экземой, 2 - с аллергическим дерматитом), у которых кожные проявления исчезли после лечения, но при катамнестическом исследовании отмечалась повышенная частота воспалительных заболеваний органов дыхания. У этих детей до лечения отмечались резко сниженные уровни сывороточных  $\text{IgA}$  наряду с умеренно сниженным содержанием  $\text{IgG}$  и  $\text{IgM}$ . После проведенного лечения показатели этих  $\text{Ig}$  становились ниже исходных или оставались без особой динамики. Эти данные представлены в таблице 4.17.

Таблица 4.17.

Динамика содержания сывороточных иммуноглобулинов у детей с аллергическим диатезом, имевших в последующем повышенную частоту заболевания органов дыхания

Возраст	Показатели до лечения (мг%)				Показатели после лечения (мг%)			
	n	$\text{IgA}$	$\text{IgG}$	$\text{IgM}$	n	$\text{IgA}$	$\text{IgG}$	$\text{IgM}$
1-3 мес.	3	17,3	421,0	70,3	3	38,0	257,0	89,0
4-6 мес.	6	26,0 $\pm$ 6,3	360,0 $\pm$ 170,4	70,0 $\pm$ 11,4	6	36,0 $\pm$ 6,7	422,0 $\pm$ 60,9	41,5 $\pm$ 6,5
		P<0,01	P=0,05	P>0,05		P=0,01	P>0,05	P<0,01
			$P_A > 0,05$	$P_g > 0,05$			$P_M > 0,05$	

Проведенный нами анализ показателей содержания сывороточных иммуноглобулинов у детей с различным исходом аллергического диатеза дает основания полагать, что исследование их в динамике у детей первого года жизни может явиться дополнительным критерием позволяющим судить о прогнозе в каждом отдельном случае.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что у детей с аллергическим диатезом в раннем возрасте при наличии кожных проявлений имеют место выраженные отличия от здоровых детей в формировании гуморального иммунитета, обеспечиваемого сывороточными иммуноглобулинами основных классов ( $IgA$ ,  $IgG$ ,  $IgM$ ). Эти отличия, являясь отражением функциональной лабильности иммунокомпетентных систем, сопутствуют клиническим симптомам измененной реактивности детей уже в первые месяцы жизни. Проявляется это в различной степени выраженной дисиммуноглобулинемией как с повышением, так и понижением содержания в сыворотке крови отдельных классов иммуноглобулинов.

Характер этой дисиммуноглобулинемии достоверно отличается при основных клинических формах кожных проявлений (аллергическом дерматите, истинной и себорейной экземе). Для дисиммуноглобулинемии при истинной детской экземе характерны повышенные сывороточные концентрации  $IgA$ ,  $IgG$ ,  $IgM$ . При себорейной экземе, напротив, чаще отмечается снижение сывороточных уровней всех или избирательный дефицит одного класса иммуноглобулинов. При наличии минимальных кожных проявлений (аллергический дерматит) изученные нами показатели иммунологической реактивности отличаются большей вариабельностью, в то время как средние цифры содержания отдельных классов иммуноглобулинов не имеют существенного отличия от таковых у здоровых детей. Можно полагать, что полученные данные отражают наличие различных патогенетических механизмов иммуноло-

тической перестройки при аллергическом диатезе у детей в раннем возрасте. Снижение показателей у детей с себорейной экземой и у части детей с аллергическим дерматитом, вероятно, отражает один из возможных механизмов сенсибилизации — "действие с антителом" (Bellanti, Green, 1971).

Функциональная лабильность изучаемого звена гуморального иммунитета может быть патогенетической основой (в сочетании с действием других факторов) повышенной склонности детей с измененной реактивностью к различным заболеваниям. В свою очередь, переносимые заболевания и формирующиеся очаги хронической инфекции достоверно усугубляют имеющиеся у детей с аллергическим диатезом дисиммуноглобулинемию, изменяют ее характер, а также выявляют склонность реакций антителообразования у этих детей к запаздыванию и быстрому истощению.

На характер дисиммуноглобулинемии у детей с аллергическим диатезом накладывает отпечаток и ряд других факторов (патология беременности и родов, заболевания матери, характер вскармливания ребенка, введение ему биологически активных препаратов).

Общепринятые методы неспецифической десенсибилизирующей и стимулирующей терапии непосредственного и выраженного влияния на содержание иммуноглобулинов (особенно  $\gamma\text{G}$  и  $\gamma\text{M}$ ) у детей с аллергическим диатезом не оказывают. Отмеченное нами повышение сниженных показателей  $\gamma\text{G}$  в процессе лечения могло быть обусловлено и тем, что в условиях максимального щадения и нормализации обменных процессов, которые обеспечивались проводимой терапией или произошло естественное созревание иммунных систем, ответственных за синтез этих классов иммуноглобулинов или восстановление их функциональной активности. Отмеченная нами у детей нормализация сывороточных концентраций  $\gamma\text{M}$ , вероятно, зависела от восстановления активности ряда неспецифических факторов защиты, связанных с этим классом им-

муноглобулинов. В случаях задержки созревания иммунокомpetентных систем у детей с аллергическим диатезом имела место повышенная склонность их к инфекционным заболеваниям. Вопрос о лечебной тактике у этой категории детей требует своего дальнейшего решения.

Исследование сывороточных иммуноглобулинов ( $IgA$ ,  $IgG$ ,  $IgM$ ) как дифференциально-диагностического теста невелико. Наиболее клинически трудными в плане дифференциальной диагностики являются диссеминированные формы истинной и себорейной экземы, которые, как правило, сочетаются с частой заболеваемостью и симптомами хронической инфекции. В связи с этим, при обеих формах экземы диссеминоглобулинемия может носить односторонний характер. Имеет большое практическое значение, особенно у детей первого года жизни, определение содержания иммуноглобулинов как дополнительный лабораторный тест, позволяющий в совокупности с данными анамнеза и клиники судить о прогнозе в ходе диспансерного наблюдения за ребенком с кожными проявлениями аллергического диатеза.

## 5. НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БИОСИНТЕЗА И МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ У ДЕТЕЙ С КОЖНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ДИАТЕЗА

Изучение функции коры надпочечников при целом ряде аллергических заболеваний показало, что в патогенезе их немаловажную роль играет развивающийся гипо- и дискортизм, выраженность которого зависит от фазы болезни, преморбидного фона, проводимой терапии. Установлена способность глюокортикоидных гормонов уменьшать степень клинических проявлений аллергических реакций, тормозить некоторые патофизиологические механизмы аллергического процесса (Д.К.Альпери, 1964; Г.Я.Шаранова, 1965; В.И.Пыцкий, 1968, 1976; А.А.Анненко, 1970; И.Я.Шахтмейстер, 1970; А.Е.Черномордик и др., 1970; Р.Г.Бергер и др., 1972; Б.А.Рута, 1973; В.И.Сяю, Г.М.Новиков, 1974; Н.Ф.Смородинова, 1976; Китагея, 1971; *de Wandowiczka et al.*, 1971; *Greaves, Plummer* 1974).

Имеющиеся немногочисленные данные литературы об экскреции 17-кетостероидов у детей с клиническими симптомами аллергического (аксессуативного) диатеза также дают основание полагать, что уже в раннем возрасте у детей с измененной реактивностью имеет место нарушение функционального состояния коры надпочечников (М.М.Чекоданова, 1964; В.Л.Русидзе, 1968; С.А.Дзафарова, 1975). Проведенное нами совместно с Н.В.Патохиной (1975) изучение выделения с мочой суммарных и свободных 17-оксикортикоидов у 57 детей с кожными проявлениями аллергического диатеза, также свидетельствует о наличии у них дискортизма. При определении наличия функциональных резервных возможностей коры (ФРКН) путем проведения нагрузочной пробы в виде однократного введения АКТГ-цинк-фосфата, было найдено их более или менее выраженное снижение у ряда детей. Выявленные изменения зависели от формы, стадии и выраженности кожных симптомов, наличия сопутствующих

заболеваний и указаний в анамнезе на лечебное применение глюкокортикоидных гормонов. Мы отметили, что подавляющее большинство детей имели иные соотношения между суммарными и свободными 17-ОНС в моче, чем здоровые дети в контрольной группе. Последнее позволило предположить, что эти изменения косвенно свидетельствуют о нарушениях метаболических превращений кортикостероидов у детей с аллергическим диатезом. Согласно литературным данным, печень является основным органом, где происходит конъюгация кортикостероидов и их метаболитов с глюкуроновой кислотой (Г.Д.Метарадзе, 1971; Р.М.Пархомович, 1973). Нарушение функции печеночной клетки сопровождается изменением соотношений конъюгированных и свободных кортикостероидов (Л.А.Перебцов, 1963; Е.Н.Герасимова с соавт., 1967; Л.И.Небольсина, 1968; Е.А.Васикова, А.Л.Ясько, 1975; Berliner, Dougherty, 1961).

Полученные нами предварительные данные диктовали необходимость дальнейшего изучения экскреции кортизола, других кортикостероидов и продуктов их катаболизма с целью определения состояния синтеза кортикостероидных гормонов корой надпочечников и их метаболических превращений у детей с аллергическим диатезом. Последнее имеет немаловажное значение, так как позволяет судить о направленности процессов синтеза в коре надпочечников, о соотношении биологически активных и инертных в биологическом отношении соединений, которые определяются суммарно как 17-ОНС мочи. Исследования в этом плане представляются важными еще и потому, что позволяют осветить малоизученное звено адаптации. В доступной нам литературе мы не встретили указаний на аналогичные исследования у детей в раннем возрасте с аллергически измененной реaktivностью.

С этой целью нами у 35 детей с кожными проявлениями аллергического диатеза исследовалась экскреция с мочой 17-оксикортикостероидов (кортизола, кортизона, 11-дезоксикортизола), 17-дезокси-

кортикоидами (кортикостериона) и их тетрагидрометаболитов методом тонкослойной хроматографии. Детей в возрасте до 1 года обследовано 14, в возрасте от 1 до 3 лет - 21. Из них у 9 были кожные проявления в виде аллергического дерматита, у 9 была себорейная и у 16 - истинная детская экзема. Кожные проявления у всех детей отличались упорством, склонностью к рецидивированию. При наилучши экземы процесс носил диссеминированный характер. Обследование детей проводилось дважды до лечения (до и после нагрузки АКТГ) и после проведенного лечения также двукратно на фоне клинического благополучия. В работе использовался метод тонкослойной хроматографии в модификации, преимуществами которой является следующее:

1. Стабильное изолированное выделение из экстрактов мочи кортизона (E) и кортикостериона (B), что позволяет более представить состояние синтеза и метаболизма кортикоидов.
2. Выделение большего числа метаболитов, позволяющее уточнить состояние обменных превращений кортикоидов у детей с аллергическим диатезом.
3. Более четкое разделение отдельных фракций кортикоидов на хроматограмме облегчает техническую часть дальнейшего хода исследования.

С целью получения контрольных данных мы изучили экскрецию с мочой 17-оксикортикоидов (кортизола, кортизона, 11-дезокси-кортизола, их тетрагидродериватов) и 17-дезоксикортикоидов (кортикостериона, тетрагидрокортикостериона) у 22 здоровых детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет. Это были дети из контрольной группы, у которых исследовались сывороточные иммуноглобулины. Результаты полученные нами при обследовании здоровых детей, представлены в таблице 5.1.

Полученные нами результаты экскреции отдельных фракций кортикоидов у здоровых детей раннего возраста показывают те же тенденции, что и исследования других авторов: интенсивное повыше-

Таблица 5.1.

Экскреция с мочой отдельных фракций кортикоэстериоидов у здоровых детей (мг/24 часа)

Возраст	Показатель ( $M^{\pm}m$ ) и границы индивидуальных колебаний							
	E	F	B	S	ИИЕ	THF	ИИВ	THS
6-12 мес.	0,021 $\pm$ 0,007	0,025 $\pm$ 0,008	0,016 $\pm$ 0,002	0,044 $\pm$ 0,013	0,22 $\pm$ 0,09	0,21 $\pm$ 0,013	0,022 $\pm$ 0,006	0,025 $\pm$ 0,006
n = 5	0,004- 0,043	0,01- 0,05	0,012- 0,019	0,020- 0,093	0,07- 0,43	0,047- 0,13	0,01- 0,037	0,012- 0,05
1-3 года	0,045 $\pm$ 0,007	0,065 $\pm$ 0,007	0,045 $\pm$ 0,007	0,07 $\pm$ 0,007	0,30 $\pm$ 0,04	0,175 $\pm$ 0,03	0,054 $\pm$ 0,006	0,05 $\pm$ 0,006
n = 17	0,014- 0,08	0,01- 0,097	0,012- 0,09	0,032- 0,097	0,09- 0,65	0,05- 0,36	0,023- 0,14	0,013- 0,09
P	<0,05	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01

Примечание: P - показатель статистической достоверности различия экскреции соответствующих фракций кортикоэстериоидов в сравниваемых группах.

ние уровня экскретируемых гормонов с возрастом при значительных их индивидуальных колебаниях. Имелось преобладание выведения измененного кортизола и кортизона в виде тетрагидрометаболитов. Наряду с этим выводились относительно малые количества неизмененных кортизола и кортизона с преобладанием выделения 17-оксикортикоидов над дезоксикортикоидами (Е.И.Биноградова, В.С.Котельникова, 1970; В.С.Котельникова, 1971; Х.М.Марков, В.В.Баникова, 1971; М.А.Шуковский и др., 1972; Г.Д.Метарадзе, 1972; Р.Григорова, И.Йорданов, 1971; Elly e.a., 1953; Kenny e.a., 1966; Minick, 1966; Paulsen e.a., 1966). Некоторые количественные отличия полученных нами данных от результатов других авторов следует объяснить использованием в работе модифицированной методики, а также индивидуальными особенностями обследованных здоровых детей.

Исследование выделения отдельных фракций кортикоидов у детей с аллергическим дерматозом до лечения, показало, что характер синтеза и метаболизма гормонов коры надпочечников у них существенно отличался от показателей здоровых детей (таблица 5.2 рисунок 5.1). Соотношение выделяемых фракций отдельных гормонов у детей было различным в зависимости от клинической формы кожных проявлений. Так, при аллергическом дерматите характерно статистически достоверное повышение экскреции 17-дезоксикортикоида-кортикоэстраэна (З), наиболее ярко выраженное у детей на первом году жизни. Показатели же экскреции 17-ОНС-кортизола (F), кортизона (E) и предшественника кортизола - II-дезоксикортизола (S) у детей в возрасте до 1 года с данной клинической формой существенно не отличались от таковых у здоровых детей. У детей с аллергическим дерматитом в старшем возрасте, наряду с повышенными количествами выделяемого кортикоэстраэна, недостоверно нарастала экскреция основного гликокортикоида - кортизола, выделение же кортизона существенных изменений не претерпевало.

Для гормонального профиля детей с аллергическим дерматозом при наличии экзематозного процесса было характерно преобладание выведения неизмененного кортизола (F) как отражение стрессорной реакции коры надпочечников (Л.Л.Иоша и др., 1974). Одновременно с повышением экскреции неизмененного кортизола в обеих возрастных группах при экземе увеличивалось выведение с мочой его предшественника (S) и его тетрагидроформы (THS). Последнеекосвенно указывало на напряжение процессов биосинтеза кортизола в коре надпочечников (В.С.Котельникова, 1971; Л.Л.Иоша и др., 1974; Г.Л.Чарушникова, 1974). Однако нарастание экскреции II-дезоксикортизола недрко достоверно не отличалось от контроля (дети первого года жизни при обеих формах экземы, дети старше года с истинной экземой).

Таблица 5.2.

Исходный уровень выделения с мочой (ракций) кортикоэстериолов у детей с аллергическим диатезом при различных клинических формах кожных проявлений (мг/24 часа)

Возраст	Показатель	Аллергический дерматит n=9 (мг/m)	P	Экзема			
				Себорейная n=10 (мг/m)	P	Истинная n=16 (мг/m)	P
До 1 года n=14	E	0,011±0,001	<0,05	0,038±0,007	<0,05	0,027±0,003	0,05
	F	0,026±0,012	>0,05	0,065±0,007	<0,01	0,053±0,002	0,01
	B	0,06±0,008	<0,01	0,024±0,013	>0,05	0,025±0,007	0,05
	S	0,025±0,006	>0,05	0,036±0,04	>0,05	0,075±0,013	0,05
	THE	0,123±0,05	<0,05	0,226±0,09	>0,05	0,08±0,03	0,05
	THF	0,149±0,04	>0,05	0,117±0,03	>0,05	0,224±0,09	0,05
	THB	0,067±0,008	<0,01	0,066±0,003	<0,01	0,059±0,017	0,05
	THS	0,062±0,003	>0,01	0,01±0,001	>0,05	0,033±0,02	0,05
От 1 года до 3 лет n=21	E	0,041±0,03	>0,05	0,041±0,013	>0,05	0,040±0,01	0,05
	F	0,178±0,12	>0,05	0,222±0,014	<0,01	0,066±0,016	0,05
	B	0,097±0,003	<0,05	0,055±0,016	>0,05	0,031±0,008	0,05
	S	0,060±0,01	<0,05	0,176±0,016	<0,01	0,087±0,02	0,05
	THE	0,522±0,054	<0,05	0,323±0,017	>0,05	0,125±0,04	0,01
	THF	0,450±0,04	<0,01	0,324±0,014	<0,05	0,136±0,02	0,05
	THB	0,077±0,011	>0,05	0,074±0,03	>0,05	0,090±0,03	0,05
	THS	0,09±0,03	>0,05	0,094±0,07	>0,05	0,052±0,015	0,05

Примечание: Р - показатель статистической достоверности различия в сравнении с аналогичными показателями у здоровых детей.

Обращают на себя внимание и тот факт, что, несмотря на значительное увеличение количества выделяемого кортизола, уровень выделения продуктов его кatabолизма (E, THF, THE) в обеих возрастных группах, как правило, достоверно не повышался или оказывался даже более низким, чем у здоровых детей.

Интерпретация полученных данных с учетом современных представлений о биосинтезе гормонов коры надпочечников (Н.А.Щаслав,

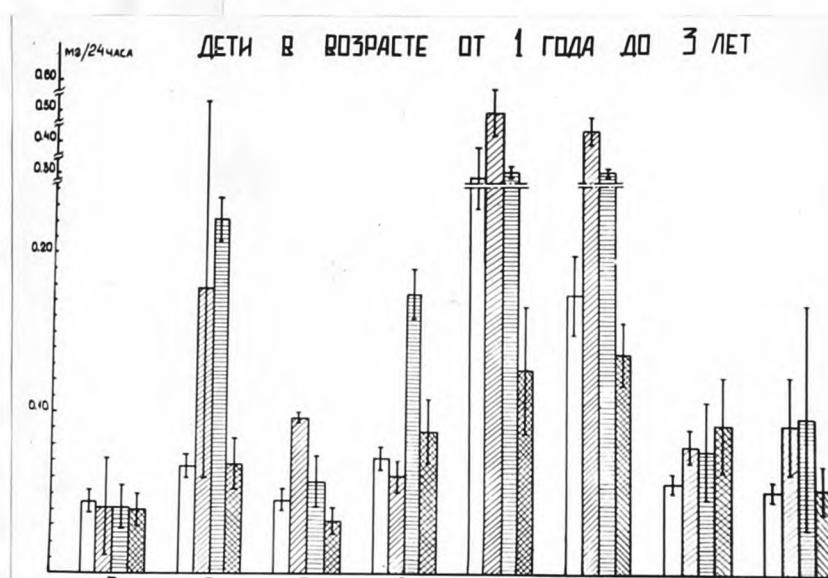
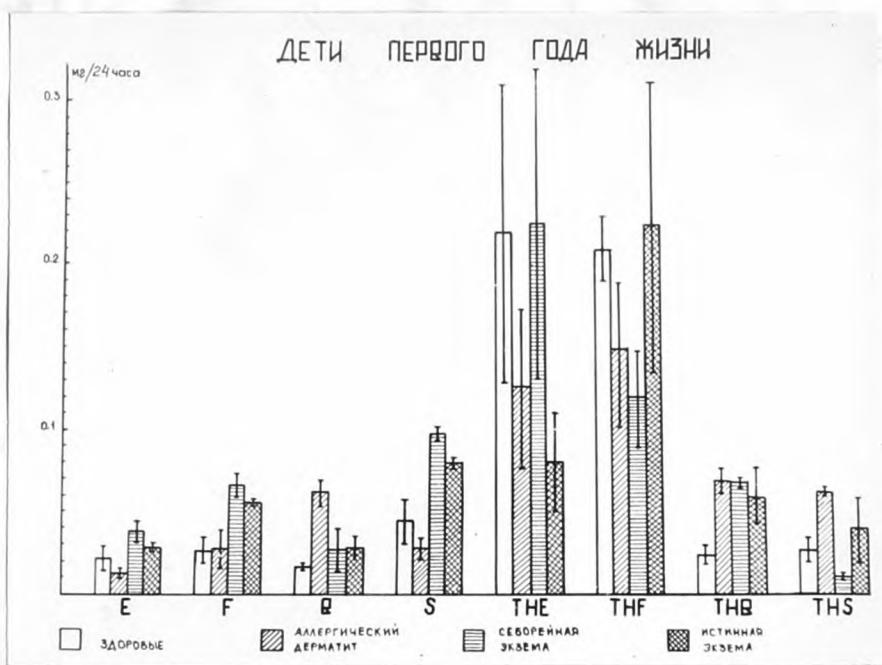


Рисунок 5.1. Экскреция индивидуальных кортикоステроидов у детей с аллергическим диатезом при различных клинических формах кожных проявлений.

1956, 1969; Н.А.Юдаев, Ю.А.Панков, 1965; В.П.Комиссаренко, А.Г.Ренников, 1972; *Soffer et al.* 1966; *Visser*, 1966) (рисунок 5.2) позволяет полагать, что характер стероидогенеза у детей с аллергическим диатезом при ранних симптомах измененной реактивности (аллергический дерматит) идет преимущественно по линии образования 17-дезоксисоединений (ДОК, кортикостерон, альдостерон). Об этом свидетельствует отмеченное нами преимущественное выделение у этих детей одного из основных предшественников альдостерона в процессе биосинтетических превращений прогестерона - кортикостерона. Выявленные нами изменения стероидогенеза у этой группы детей подтверждают предположение И.М.Чекодановой (1972) о нарушении у детей с экссудативным диатезом соотношений в выработке глико- и минералокортикоидов с преобладанием синтеза последних, что, вероятно, отражает более раннее гидроксилирование 21-го углеродного атома прогестерона (Д.Е.Вельтищев и др., 1975; Ф.Г.Дукарский и др., 1976; *Thighees et al.*, 1962). Косвенно о повышенной активности 21-гидроксилазы и об относительно меньшей активности 17 $\alpha$  и 11 $\beta$ -гидроксилаз у детей с аллергическим дерматитом может свидетельствовать относительно низкая экскреция у них 11-дезоксикортизола (S) и кортизола (F), особенно на первом году их жизни. Это свидетельствует о существенных отличиях в биосинтезе кортикостероидов у детей с ранними проявлениями аллергического диатеза и здоровых детей. Так, для стероидогенеза последних более характерно преимущественное ранее гидроксилирование 17-углеродного атома прогестерона и высокая активность 17 $\alpha$ - и 11 $\beta$ -гидроксилаз (*Kenny et al.*, 1966; *Иохимі et al.*, 1969). Особенности стероидогенеза, отмеченные нами у детей при аллергическом дерматите, наблюдаются у здоровых детей лишь в периоде новорожденности, когда они обусловлены кроме высокой активности 21-гидроксилазы, недостаточным синтезом НАО в коре надпочечников (Н.А.Бадалов, 1967). Нарастание у детей с аллер-

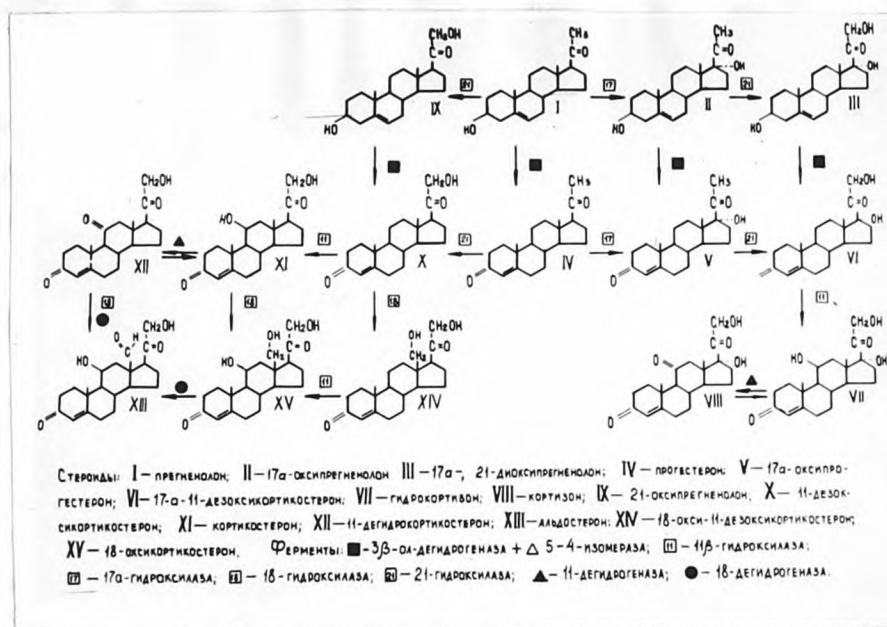


Рисунок 5.2. Схема биосинтеза кортикоидероидов  
(В.П.Комиссаренко, А.Г.Резников, 1972)

гическим дерматитом в возрасте старше года экскретируемого неизмененного кортизола, надо полагать, является отражением доказанного в эксперименте факта, что состояние стресса, длительное введение АКТГ меняет кортикостероновый тип стероидогенеза на кортизоловый (С.А.Афиногенова, Н.А.Едаев, 1961; В.И.Пыцкий, 1976). Этим же механизмом можно объяснить преобладание выделения неизмененного кортизола ( $F$ ) над выделением других кортикоидероидов при наличии диссеминированного экзематозного процесса. Для более точной оценки интенсивности и направленности процессов стероидогенеза используется вычисление соотношений между суммой предшественников кортизола ( $\leq S$ ) и суммой экскретируемого кортизола, а также продуктов его обменных превращений ( $\leq F$ ) и соотношений между выводимыми 17-окси- и 17-дезоксисоединениями, в частности соот-

исчезне  $F$ : В (В.Н.Герасыкина и др., 1970; А.Г.Боковой и др., 1975; О.М.Борисова, 1975; Т.М.Голикова, В.Н.Киселев, 1975).

У обследованных нами здоровых детей с различными клиническими формами кожных проявлений аллергического диатеза эти соотношения представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3.

Показатели напряженности и направленности процессов стероидогенеза в коре надпочечников у здоровых и у детей с кожными проявлениями аллергического диатеза

Возраст	Группа обследованных	Показатели	
		$\Sigma S : \Sigma F$	$F : B$
До 1 года	Здоровые	$0,225 \pm 0,011$	$1,61 \pm 0,05$
	Аллергический дерматит	$0,174 \pm 0,05$	$0,486 \pm 0,024$
		$P < 0,01$	$P < 0,01$
	Себорейная экзема	$0,240 \pm 0,01$	$3,83 \pm 0,02$
		$P > 0,05$	$P < 0,01$
От 1 года до 3 лет	Истинная экзема	$0,390 \pm 0,021$	$2,45 \pm 0,8$
		$P < 0,01$	$P < 0,05$
	Здоровые	$0,259 \pm 0,04$	$1,78 \pm 0,27$
	Аллергический дерматит	$0,598 \pm 0,36$	$0,54 \pm 0,06$
		$P > 0,05$	$P < 0,01$
	Себорейная экзема	$0,440 \pm 0,031$	$3,51 \pm 0,8$
		$P < 0,01$	$P < 0,01$
	Истинная экзема	$0,260 \pm 0,045$	$3,74 \pm 1,1$
		$P > 0,05$	$P < 0,05$

Примечание:  $P$  — показатель статистической достоверности различия в сравнении с аналогичными показателями у здоровых детей.

Таким образом, вычисленные показатели более демонстративно указывают на тенденцию к изменению стероидогенеза по пути преимущественного биосинтеза дезоксисосидиновой при наличии у детей проявлений по типу аллергического дерматита и напряженный биосинтез кортизола при экзематозном характере процесса. При этом мы так же

как И.Н.Домбровская с соавт. (1975), могли отметить большую выраженность биосинтеза кортизола при себорейной экземе (рисунок 5.1). При истинной экземе у детей в возрасте старше года отмечается некоторое уменьшение интенсивности биосинтеза кортизола с уменьшением его выведения в неизменном виде, однако, общая направленность процессов стероидогенеза в коре надпочечников идет преимущественно по линии превалирования синтеза  $17\text{-ОНС}$ . При аллергическом дерматите у детей старше года, несмотря на возрастную активность процессов биосинтеза кортизола, сохраняется направленность процессов в коре надпочечников в сторону преимущественного биосинтеза гормона с проминералокортикоидным действием — кортикостерона.

Отмеченное нами у всех детей с аллергическим диагнозом выведение больших количеств неизмененного кортизола, наряду с относительно низкими показателями экскреции его метаболитов, позволило предположить наличие каких-то изменений его минуточного обмена в организме сенсибилизированного ребенка.

Согласно современным представлениям Г.Д.Матаредзе (1971), В.Н.Комиссаренко, А.Г.Резников (1972), *Visser* (1966), *Bradlow* *et al.* (1972) метаболизм кортизола происходит следующим образом (рисунок 5.3.).

Первым этапом инактивации кортизола является его обратимое превращение в  $\text{II-дегидропроизводное}$  — кортизон (E), обладающий лишь  $2/3$  биологической активности кортизола. Обеспечивается этот процесс специфическим ферментом  $\text{II}\beta$ -дегидрогеназой, особенно активной в печени, но содержащейся и в других тканях (Baulein, Jale 1957). Главным путем дальнейших превращений и E является восстановление кольца "A" активных стероидов с разрывом имеющихся двойных связей и присоединением водорода, что ведет к полной потере их исходной биологической активности. В печени с участием 2 различных ферментов  $5\alpha$  и  $5\beta$  редуктаз образуются короткокину-

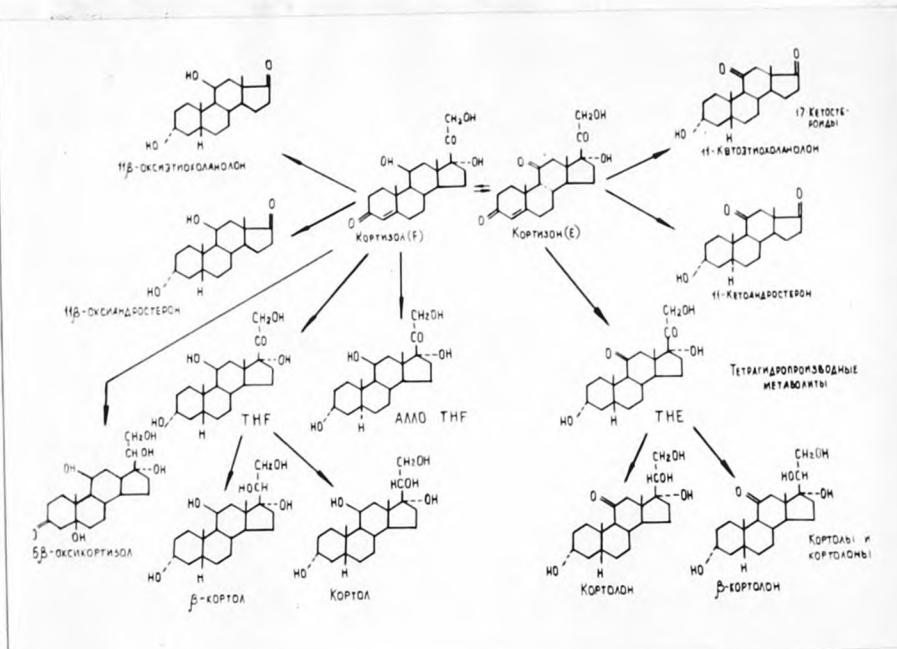


Рисунок 5.3. Основные пути обмена кортизола (Г.Д. Натарадзе, 1971; В.И. Пинский, 1976)

щие дигидропроизводные F и E. После восстановления двойной связи у 4 углеродного атома кольца "A" восстанавливается 3 кетогруппа с образованием тетрагидро соединений кортико стероидов (THF, THB). Участвующие в этом превращении ферменты ( $3\alpha$  и  $3\beta$  дегидрогеназы) также присутствуют в печени. От 2% до 5% кортизола и кортизона в связи с окислительным отщеплением боковой цепи стероидной молекулы при помощи ферментов десмолаз превращаются в 17-кетостероиды. Восстановленные в кольце "A" кортизол и кортизон могут также гидроксилироваться у 20 атома углерода с образованием кортолев и кортолонов. В нормальных условиях подавляющее количество метаболитов кортизола (50%) составляют тетрагидропроизводные (THF и THB), неизмененный кортизол с мочой выводится в небольшом количестве -

1-3% (Г.Д.Матарадзе, 1971; В.Е.Вельтищев и др., 1975). Конечным этапом инактивации кортизола является связывание продуктов его кatabolизма с глюкуроновой и серной кислотами, после чего они выводятся почками. При этом с глюкуроновой кислотой в виде парных соединений выделяются 60% метаболитов (Г.А.Клименко, Л.С.Бассалик, 1963).

И хотя в последнее время появился ряд сообщений об экстрагенитальных возможностях кatabолизма кортизола (Murphy, 1964) за печенью остается роль главного метаболического органа (В.Е.Вельтищев и др., 1975; Gunther e.a., 1967). Следовательно определение соотношений выводимых с мочой фракций активных стероидов и их метаболитов может служить косвенным показателем активности ферментных систем печени, участвующих в инактивации кортизола. Так, коэффициент  $(E + F) : (HE + HIF)$  может быть использован как относительный показатель 5-редуктазной реакции, а коэффициент  $(HIF : HE)$  — как показатель активности II $\beta$ -дегидрогеназной реакции (Г.Д.Матарадзе, 1971; М.А.Жуковский и др., 1972; В.А.Таболин и др., 1973; О.М.Борисова, 1975). У обследованных нами здоровых детей с аллергическим диатезом эти коэффициенты были следующими (таблица 5.4).

Как свидетельствуют полученные нами данные, у детей с аллергическим диатезом активность 5-редуктаз и II $\beta$ -дегидрогеназы, как правило, резко снижена, на что указывают достоверно более высокие, чем у здоровых детей, вычисления коэффициенты. Исключение составляли дети первого года жизни с себорейной экземой, имевшие сохранившую активность II $\beta$ -дегидрогеназной реакции, и дети с аллергическим дерматитом также раннего возраста, имевшие недостоверно повышенную редуктазную активность. Таким образом, повышенное выделение кортизола у детей с аллергическим диатезом не только отражает напряженный его биосинтез в коре надпочечников, но и нарушенную его инактивацию в печени. Однако не исключается, что его инакти-

вации может идти другим путем, например, одним из недавно изученных — через образование 6 $\beta$ -гидрокортизола. Последнее мало вероятно, так как возможность такого характера метаболических превращений доказана лишь для новорожденных детей и для больных с тяжелыми дегенеративными поражениями печени (А.Ф.Бицер, 1975; Ю.Е.Вельтищев и др., 1975; *Uststrom et al.*, 1960).

Таблица 5.4.

Характеристика редуктазной и II $\beta$ -декидрогеназной реакции 17-ОКС у обследованных здоровых детей и у детей с кожными проявлениями аллергического диатеза

Возраст	Группа обследованных	Показатели	
		ИHF : ИНЕ	(F+E):(ИHF+ИНЕ)
До 1 года	Здоровые	0,553 $\pm$ 0,026	0,163 $\pm$ 0,03
	Аллергический дерматит	1,33 $\pm$ 0,45 $P < 0,05$	0,136 $\pm$ 0,017
	Себорейная экзема	0,600 $\pm$ 0,13 $P > 0,05$	0,310 $\pm$ 0,07 $P < 0,01$
	Истинная экзема	1,53 $\pm$ 0,16 $P < 0,01$	0,340 $\pm$ 0,01 $P < 0,01$
От 1 года до 3 лет	Здоровые	0,630 $\pm$ 0,03	0,270 $\pm$ 0,03
	Аллергический дерматит	1,56 $\pm$ 0,09 $P < 0,01$	0,430 $\pm$ 0,016 $P < 0,01$
	Себорейная экзема	1,27 $\pm$ 0,28 $P < 0,01$	0,360 $\pm$ 0,03 $P < 0,01$
	Истинная экзема	1,92 $\pm$ 0,03 $P < 0,01$	0,380 $\pm$ 0,01 $P < 0,01$

Примечание: Р — показатель статистической достоверности различия в сравнении с показателями у здоровых детей

Полученные нами данные не могут свидетельствовать о наличии у детей с аллергическим диатезом вненадпочечникового механизма глюкокортикоидной недостаточности, обусловленного усиленной инактива-

цией кортизола, в частности, в печени (В.И.Пыцкий, 1968; В.П.Соскин, 1972). Напротив, они подтверждают отмеченный в эксперименте факт (В.И.Пыцкий, 1976), что изменения в метаболизме гидрокортизона при аллергических реакциях направлены на сохранение и увеличение концентрации активного гликокортикоида — кортизола. На вопрос, какие механизмы непосредственно ведут к изменению активности ферментов, участвующих в инактивации кортизола у аллергического больного, ответить трудно, так как скорость метаболизма кортикоидов в печени регулируется многими факторами (Г.Д.Матарадзе, 1971):

1. Уровнем кортизола крови, при этом может иметь значение и интенсивность связывания кортизола с транскортином, так как в механизме "обратной связи" участвует лишь свободная фракция кортизола (Slaunwhite, 1962; Stahll, Dörner, 1968).

2. Уровнем АКТГ в плазме, при этом играет роль способность АКТГ подавлять активность II дегидрогеназной ферментной системы и задерживать редукцию кольца "A" кортизола (Киситова, 1970).

3. Уровнем гормонов щитовидной железы, оказывющим влияние на активность многих ферментных систем в печени (Н.Т.Старкова, В.И.Марова, 1965; Stahll, Dörner, 1968).

4. Состоянием самой печеночной ткани (Stahll, Dörner, 1968), многие обменные и регулирующие функции которой страдают в процессе сенсибилизации (М.И.Якушевко, Т.П.Курановиц, 1969; И.Н.Марокко, 1970, 1971). В эксперименте показано, что при аллергической альтерации ткани печени угнетение обмена кортизола может быть связано с временно возникающим дефицитом в печеночной ткани НАД<sup>+</sup>Н<sub>2</sub> (В.И.Пыцкий, 1976).

Выявленные нами изменения в биосинтезе и обмене кортизола у детей с аллергическим диатезом, особенно при наличии экзематозного процесса у детей старше года, можно расценивать как адаптационно-приспособительные реакции, способствующие значительному повыше-

ним содержания в крови глюкокортикоида с активным противовоспалительным потенциалом. Это тем более вероятно, если учесть, что большая часть неизмененного кортизола реадсорбируется в почечных канальцах, а обнаруживаемая его высокая экскреция при нормальной функции почек служит достоверным показателем высокого уровня свободного кортизола крови (Sheld, 1959; Flagg, Saxe, 1964; Stahll, Dörner, 1968).

Но каждая компенсаторная реакция, возникающая в условиях патологии, несет в себе и ряд отрицательных черт. Одним из факторов, стимулирующих выделение АКТГ передней долей гипофиза является содержание кортизола в периферической крови - "механизм обратной связи". Кроме того, свободный кортизол оказывает ингибирующее влияние на активность  $11\beta$ -гидроксилазы (В.И.Пыжий, 1968; А.Г.Бонковой и др., 1975; Berliner, Dougherty, 1961; Ниггес, 1962).

Исходя из этих представлений А.П.Лейманова с соавт. (1973), получив аналогичные нашим данные об обмене кортизола у взрослых больных с нейродермитом, предполагают, что измененный таким образом обмен будет сопровождаться торможением процессов его биосинтеза в коре надпочечников. Но как показывают полученные нами результаты, этого не происходит. В детском возрасте, несмотря на изменение обмена кортизола, показатели активности процессов его биосинтеза остаются высокими. Об этом же свидетельствует исследование функции коры надпочечников у детей с бронхиальной астмой (Л.Л.Испа и др., 1974). Последнее может быть объяснено существованием нескольких систем регуляции секреции кортикостероидов через нервные, гуморальные и гормональные механизмы, что гарантирует функционирование гипофизарно-адреналовой системы при выключении одного из механизмов регуляции (Б.В.Алешин, 1973; Ю.Е.Вельтищев и др., 1976; Кацуки и др., 1973; Торокан и др., 1973).

Для изучения состояния надпочечников у детей с аллергическим диатезом всем обследованным детям проводилась однократная нагруз-

ка путем внутримышечного введения АКТГ-цинк-фосфата I ед./кг веса ребенка (Р.Л.Гамбург и сотр., 1965). Данные об экскреции с мочой отдельных фракций кортикоидов и их метаболитов после нагрузки представлены в таблице 5.5.

Таблица 5.5.

Выделение фракций кортикоидов после нагрузки АКТГ у детей с аллергическим диатезом при различных формах кожных проявлений (мг/24 часа)

Возраст	Показатель	Аллергический дерматит ( $M \pm m$ )	Экзема	
			себорейная ( $M \pm m$ )	истинная ( $M \pm m$ )
До 1 года	E	0,0130 $\pm$ 0,006	0,028 $\pm$ 0,006	0,039 $\pm$ 0,009
	F	0,053 $\pm$ 0,03	0,069 $\pm$ 0,009	0,029 $\pm$ 0,012
	B	0,016 $\pm$ 0,003	0,018 $\pm$ 0,003	0,019 $\pm$ 0,007
	S	0,03 $\pm$ 0,0014	0,038 $\pm$ 0,03	0,031 $\pm$ 0,007
	THE	0,037 $\pm$ 0,005	0,108 $\pm$ 0,05	0,131 $\pm$ 0,04
	THF	0,158 $\pm$ 0,07	0,096 $\pm$ 0,03	1,88 $\pm$ 0,05
	THB	0,065 $\pm$ 0,002	0,063 $\pm$ 0,04	0,02 $\pm$ 0,007
	THS	0,018 $\pm$ 0,003	0,063 $\pm$ 0,06	0,032 $\pm$ 0,02
От 1 года до 3 лет	E	0,052 $\pm$ 0,02	0,069 $\pm$ 0,002	0,036 $\pm$ 0,014
	F	0,207 $\pm$ 0,015	0,396 $\pm$ 0,03	0,150 $\pm$ 0,05
	B	0,030 $\pm$ 0,007	0,036 $\pm$ 0,021	0,031 $\pm$ 0,006
	S	0,102 $\pm$ 0,02	0,056 $\pm$ 0,03	0,048 $\pm$ 0,01
	THE	0,408 $\pm$ 0,09	0,360 $\pm$ 0,013	0,195 $\pm$ 0,09
	THF	0,360 $\pm$ 0,016	0,304 $\pm$ 0,02	0,344 $\pm$ 0,06
	THB	0,072 $\pm$ 0,03	0,074 $\pm$ 0,03	0,070 $\pm$ 0,02
	THS	0,177 $\pm$ 0,09	0,147 $\pm$ 0,09	0,070 $\pm$ 0,03

Адренокортикотропный гормон оказывает на клетки коры надпочечников трофическое действие. Через активацию превращения АТФ в циклический 3' 5' АМФ и связанное с этим восстановление НАДФ он повышает активность фосфорилаз и гидроксилаз коры надпочечников, участвующих в синтезе кортикоидов (Н.Л.Щаев, 1956; Л.Махо и др., 1969; В.Л.Комиссаренко, А.Г.Резников, 1972; Р.М.Пархимович, 1973;

Gunther et al., 1967).

Анализируя полученные данные об экскреции отдельных кортико-стероидов у детей с аллергическим диатезом после нагрузки АКТГ, мы могли отметить нарастание размахов индивидуальных колебаний, что и обусловило в обеих возрастных группах повышение показателя, характеризующего среднюю ошибку средней арифметической ( $m$ ).

У детей в возрасте старше года при всех клинических формах кожных проявлений после нагрузки значительно (в 1,5-2 раза) возрастало выделение неизмененного кортизола. Свидетельством повышенной активности 21-гидроксилазной реакции являлось возрастание выведения  $11\beta$ S. Нарастание же экскреции неизмененного  $11\beta$ -дезокси-кортизола было более выражено лишь при аллергическом дерматите, в то время как при обеих формах экземы оно, напротив, даже снижалось. Последнее, вероятно, отражало возрастную активность  $11\beta$ -гидроксилазы, способствующей переходу гормона-предшественника ( $S$ ) в активный кортизол. Отражением вненадпочечниковых эффектов АКТГ (подавление активности  $11\beta$ -дегидрогеназы и задержка редукции кольца "А" кортизола) являлось отсутствие после нагрузки существенных изменений экскреции кортизона (E) и тетрагидродериватов.

Выделение неизмененного кортикостерона (B) и его тетраформы (11B) снижалось особенно резко там, где оно было исходно высоким, т.е. у детей с аллергическим дерматитом. Это свидетельствовало, что в ответ на АКТГ процессы биосинтеза в коре надпочечников у детей с аллергическим диатезом в возрасте старше I года идут по пути преимущественного синтеза 17-оксиокортикоидов. Возраставшее после нагрузки содержание в моче, а следовательно в крови, важнейшего в биологическом отношении гликоокортикоида — кортизола отражало не только активный синтез его надпочечниками. В определенной степени, это повышение обусловлено также торможе-

нием обратимой реакцией кортизол-кортизона и уменьшением интенсивности процессов восстановления кортизола.

Таким образом, реакция надпочечников на АКТГ у детей старше I года свидетельствовала о сохранных наличных функциональных резервных возможностях, а изменение биосинтеза и метаболизма кортикоидов под влиянием АКТГ не отличалось от таковых в норме. Мы могли отметить, так же как и М.П.Домбровская с соавт. (1976), более высокие резервные возможности коры надпочечников у детей с истинной экземой.

Реакция надпочечников на АКТГ у детей с экзематозным процессом в более раннем возрасте (до года) не соответствовала ожидаемой. Несмотря на меньшую длительность процесса, меньшую выраженность целого ряда отягчающих обстоятельств, в ответ на проведенную нагрузку у них отмечалось снижение экскреции неизмененного кортизола. Аналогичные результаты получены нами при исследовании суммарных 17-ОНС мочи по Портегу-Сильберу (А.М.Градинаров, Н.В.Шатокина, 1975). Нет оснований считать, что синтез кортикоидов у них, в этом случае, идет по пути повышенной продукции 17-дезоксисоединений, так как выделение кортикостерона (B) и его деривата (ПВ) также падает. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что активации 21- и 11 $\beta$ -гидроксилаз под влиянием АКТГ у этой группы детей не происходит. На вопрос, с чем связано снижение наличных ФРБКН в этом случае, можно ответить лишь предположительно. Возможно, что у детей с экземой в возрасте до I года исходно высокий уровень биосинтеза кортизола и изменение его кatabолизма, обеспечивая высокое его содержание в крови, временно нарушают механизмы центральной регуляции функции коры надпочечников. Не исключено также, что напряженный биосинтез кортизола у детей раннего возраста в силу морфологической и функциональной незрелости их коры надпочечников, искалечает ее способность отвечать повышен-

ной продукцией гормонов на дополнительные стимулы. О правомочности таких предположений косвенно может свидетельствовать тот факт, что дети первого года жизни, имевшие исходно низкие показатели экскреции кортизола (при аллергическом дерматите), на введение АКТГ отвечали выраженным увеличением экскреции неизмененного кортизола. Отсутствие адекватной реакции на дополнительную стимуляцию (введение АКТГ) у детей в возрасте до 1 года, имевших экзематозный процесс, зависело не только от корковых, но также и от вненадпочечниковых механизмов. Особенно наглядно это прослеживалось у детей первого года жизни с истинной детской экземой. У них наблюдалась парадоксальная реакция на введение АКТГ (снижение экскреции кортизола), которая зависела не только от уменьшения его синтеза в коре надпочечников, но также была обусловлена нарастанием его инактивации. Так, показатель активности  $11\beta$ -дегидрогеназной реакции (ИИ $\beta$ :ИИ $\alpha$ ) до нагрузки у них равен  $1,53 \pm 0,16$ , после нагрузки  $1,27 \pm 0,23$ , а показатель 5-редуктазной реакции  $R \pm E/III\beta + III\alpha = 0,34 \pm 0,01$  и  $0,25 \pm 0,01$  соответственно.

Все вышеуказанное свидетельствовало о том, что у детей с экземой на первом году жизни не полностью сформирован адаптационный механизм, подобный тому, который имеет место у детей в более старшем возрасте в связи с постоянным напряжением, связанным с тонннным течением аллергодерматоза. В некоторой степени, реакция на АКТГ у детей с истинной экземой носила черты вненадпочечниковой гипокортикоидной недостаточности. Отмеченное нами снижение наличных ФРВКН у этой группы детей с аллергическим диатезом, полученное после однократной нагрузки АКТГ, не может, однако, свидетельствовать об отсутствии способности надпочечников к гиперплазии с последующим продуцированием гормонов в повышенных количествах — об их потенциальных резервных возможностях.

Проведенное нами обследование детей с кожными проявлениями

аллергического диагноза показало, что процессы биосинтеза и метаболизма глюкокортикоидов у них имеют ряд существенных отличий от здоровых детей. Это своеобразие необходимо учитывать в проведении патогенетически оправданной терапии этим детям. Полученные результаты позволяют нам присоединиться к мнению целого ряда авторов, отрицающих правомочность использования синтетических глюкокортикоидов в комплексной терапии детей с аллергическим диагнозом (К.Е. Красноперова, 1967; Т.С. Соколова, 1973). Можно полагать, что введение этих препаратов, кроме целого ряда других побочных эффектов в условиях напряженного биосинтеза снижения активности ряда ферментных систем, обеспечивающих катаболизм гормонов (в том числе и введенных извне), может лишь нарушить ту адаптацию к патологическому процессу, которая развивается у этих детей. Сказанное, однако, не отрицает необходимости назначения глюкокортикоидов этим детям в экстремальных условиях, так как велика вероятность истощения надпочечников при действии дополнительных чрезвычайных раздражителей. Подтверждением этому может служить нарастающее истощение функции коры надпочечников у детей с аллергическим диагнозом в условиях вакцинального процесса (В.П. Щипинский, 1973; В.В. Фомин, А.А. Березина, 1975). Все это побуждает к поискам путей направленного терапевтического воздействия на функцию коры надпочечников у детей с аллергическим диагнозом с использованием препаратов, действующих по физиологическому пути регулирования их деятельности. Всем обследованным нами детям проводилась комплексная терапия, которая включала также мероприятия, оказывавшие нормализующее влияние на функцию коры надпочечников: назначение аскорбиновой кислоты, пантетоната и пантогамата кальция, УФО (Р.Г. Бергер и др., 1972; Е.Л. Токина, 1972).

14 детям из 35 обследованных мы сочли патогенетически обоснованным включение в комплексную терапию отечественного препарата

"Этимизол" в суточной дозе 0,075-0,1 детям до года; 0,1-0,15 детям от 1 года до 3 лет, в 3-4 приема, курс лечения 12-14 дней (О.А.Синявская, А.М.Градинаров "Применение этилизола в комплексной терапии аллергического диатеза у детей". Удостоверение на разрешение № 138. БРИЗ Свердловского Государственного медицинского института). Этимизол (бис-метиламид 1-этил-имидазол-4,5 дикарбоновой кислоты) является препаратом нового класса нейротропных средств, близких по структуре к естественным метаболитам организма - пуриновым основаниям. Препарат способен возбуждать гипоталамические центры, регулирующие секрецию АКТГ, и одновременно снижать возбудимость коры головного мозга. В эксперименте показана способность этилизола возбуждать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему и повышать содержание глюкокортикоидов в плазме крови. В отличие от лечения протеогормоном АКТГ, применение этилизола не сопровождается угнетением синтеза и секреции эндогенного АКТГ и не вызывает аллергических реакций. Экспериментальные данные свидетельствуют также о том, что препарат предупреждает угнетающее влияние кортикостероидов на гипоталамические механизмы, а в силу антагонистического действия по отношению к минералокортикоидам он повышает выделение натрия почками (В.Е.Рыженков, 1967; Г.Р.Броун, А.Е.Перельман, 1970; С.В.Аничков, Л.Л.Гречишник, 1973). Сообщается о хорошем клиническом эффекте от применения препарата при лечении ряда аллергических и инфекционно-аллергических заболеваний (И.Г.Даниляк и др., 1972; Т.С.Соколова, 1973; Л.Л.Иоша и др., 1974).

В результате проведенного комплексного лечения у всех детей отмечалась положительная клиническая динамика: улучшение общего состояния и исчезновение или значительное уменьшение коих симптомов аллергического диатеза.

У всех детей исследование отдельных фракций кортикостероидов

с мочой проводилось и после лечения. Оно показало, что параллельно клиническому улучшению происходили определенные сдвиги в гормональном профиле, (таблица 5.6). Наиболее отчетливо после лечения изменялось выделение неизмененного кортизола ( $F$ ) и II-дезокси-кортизола ( $S$ ). При наличии аллергического дерматита и истинной экземы у детей первого года жизни показатели экскреции  $F$  после лечения нарастали. У детей с себорейной экземой в этом возрасте выделение кортизола практически не изменялось и оставалось достоверно более высоким, чем у здоровых детей.

У детей в более старшем возрасте (от 1 года до 3 лет) после лечения экскреция  $F$  повышалась лишь при истинной экземе, при аллергическом дерматите она существенно не менялась, а при себорейной экземе падала до нормального возрастного уровня. Выделение с мочой синтетического предшественника гидрокортизона - II дезокси-кортизола ( $S$ ) снижалось у всех детей, более значительно у детей с экземой. Понижение экскреции кортикостерона ( $B$ ) после лечения имело место лишь в случаях его исходного повышения (при аллергическом дерматите). При обоих вариантах экземы отличие результатов выделения с мочой этого гормона до и после лечения недостоверно.

Изменение уровня выделяемых с мочой продуктов метаболических превращений кортизола -  $E$ ,  $11F$ ,  $11E$  после лечения, как правило, значительно не изменилось. Нужно отметить, что после лечения размахи индивидуальных колебаний экскреции отдельных фракций кортико-стероидов значительно нарастали, в силу чего средние показатели, будучи более высокими или низкими статистически мало отличались при сравнении их с данными, полученными до лечения и в контрольной группе. Результаты показателей после лечения свидетельствовали о том, что параллельно клиническому улучшению падает интенсивность процессов биосинтеза кортизола в коре надпочечников, а коэффициент  $\frac{S}{F}$  достоверно снижается (исключая детей с аллерги-

Таблица 5.6

Экскреция отдельных фракций кортикоэстероидов у детей с различными клиническими формами кожных проявлений аллергического дерматита после лечения (мг/24 часа)

Возраст	Клиническая форма	E (мг/м)		F (мг/м)		B (мг/м)		S (мг/м)		THE (мг/м)		THF (мг/м)		THB (мг/м)		THS (мг/м)	
		до АКТГ	после АКТГ	до АКТГ	после АКТГ	до АКТГ	после АКТГ	до АКТГ	после АКТГ	до АКТГ	после АКТГ	до АКТГ	после АКТГ	до АКТГ	после АКТГ	до АКТГ	после АКТГ
До 1 года	Аллергический дерматит	0,07 ± 0,02	0,067	0,073 ± 0,03	0,162	0,025 ± 0,015	0,056	0,021 ± 0,001	0,042	0,092 ± 0,025	0,286	0,103 ± 0,04	0,230	0,031 ± 0,01	0,057	0,014 ± 0,004	0,06
		$P_1 > 0,05$		$< 0,01$		$> 0,05$		$< 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$	
	Себорейная экзема	$P_2 < 0,05$		$< 0,05$		$< 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$		$= 0,01$		$< 0,01$	
		0,055 ± 0,015	0,04 ± 0,006	0,061 ± 0,005	0,070 ± 0,04	0,022 ± 0,004	0,038 ± 0,02	0,031 ± 0,003	0,130 ± 0,1	0,27 ± 0,07	0,293 ± 0,12	0,096 ± 0,03	0,174 ± 0,07	0,063 ± 0,04	0,024 ± 0,006	0,025 ± 0,02	0,039 ± 0,03
	Истинная детская экзема	$P_1 > 0,05$		$< 0,01$		$> 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$	
		$P_2 > 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$		$< 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$	
От 1 года До 3 лет	Аллергический дерматит	0,043 ± 0,012	-	0,086 ± 0,025	0,119 ± 0,007	0,031 ± 0,006	0,047 ± 0,005	0,032 ± 0,007	0,04 ± 0,008	0,123 ± 0,029	0,257 ± 0,09	0,178 ± 0,046	0,282 ± 0,016	0,053 ± 0,02	0,064 ± 0,06	0,018 ± 0,007	0,01 ± 0,005
		$P_1 < 0,05$		$< 0,05$		$< 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$	
	Себорейная экзема	$P_2 > 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$		$< 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$		$< 0,05$	
		0,060 ± 0,03	0,157 ± 0,09	0,063 ± 0,015	0,236 ± 0,16	0,026 ± 0,07	0,033 ± 0,012	0,064 ± 0,02	0,086 ± 0,010	0,344 ± 0,04	0,550 ± 0,2	0,395 ± 0,012	0,490 ± 0,125	0,054 ± 0,009	0,130 ± 0,05	0,133 ± 0,07	0,080 ± 0,045
	Истинная детская экзема	$P_1 > 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$		$< 0,01$		$> 0,05$		$< 0,05$	
		$P_2 > 0,05$		$< 0,01$		$> 0,05$		$< 0,01$		$> 0,05$		$> 0,05$		$< 0,05$		$> 0,05$	

Примечание:  $P_1$  - Показатель статистической достоверности различия в сравнении с показателями у здоровых детей;

$P_2$  - Показатель статистической достоверности различия в сравнении с показателями до лечения.

ческим дерматитом в возрасте до 1 года) – таблица 5.7. Интенсивность же метаболизма кортизола, активность II дегидрогеназной и 5 редукторной реакции после лечения существенных изменений не претерпевала. Показатели  $\text{IHF}$  :  $\text{IHE}$ ;  $F + E/\text{IHF} + \text{IHE}$  до и после лечения у большинства детей не имели достоверных различий (таблица 5.7). Лишь у детей с себорейной экземой в возрасте старше 1 года мы могли отметить повышение активности 5 редуктазной реакции после лечения. Таким образом, отмечаемое после лечения нарастание выведения неизмененного кортизола обусловлено не столько возрастом его производной в корковой зоне, сколько снижением его инактивацией в печени.

Полученные нами данные позволяют предположить, что после лечения у большинства детей с аллергическим диатезом параллельно клиническому улучшению падает активность гидроксилаз в коре надпочечников, активность же дегидрогеназ и редуктаз в печени существенно не меняется, оставаясь низкой. Для всех обследованных детей после лечения характерна общая направленность процессов стероидогенеза в сторону преимущественного синтеза  $\text{I}^7$ -оксисоединений, о чем свидетельствуют и показатели коэффициента  $F : B$  (таблица 5.7).

Проведенная после лечения нагрузка АКТГ свидетельствовала об удовлетворительном состоянии наличных ФРВКН у подавляющего большинства детей (таблица 5.6). Нарастающей экскреции кортизола после АКТГ сопутствует также нарастающее выведение с мочой II-дезоксикортизола. В наших наблюдениях исключение составили лишь четверо детей с аллергическим дерматитом в возрасте старше 1 года, у которых после лечения вне стимуляции были характерны высокие показатели выделения  $F$  и  $S$ . Мы могли отметить также, что <sup>на</sup>нагрузку АКТГ все дети после лечения отвечали существенным нарастанием экскреции кортикостерона ( $B$ ) в отличие от данных, полученных у этих же детей после нагрузки до лечения. Все это позволяет полагать, что

Таблица 5.7

Изменение показателей биосинтеза и метаболизма кортикоидов у детей с ножными проявлениями аллергического дерматита после лечения

Возраст	Группа обследованных	Показатели					
		(S+THS) : (F+E+THF+THE)	F : B	THF : THE	(F+E) : (THF+THE)		
До 1 года	Дети с аллергическим дерматитом	0,170±0,07 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	3,24±1,7 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,01$	1,34±0,45 $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,05$	0,42±0,018 $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,05$		
	Дети с себорейной экземой	0,130±0,06 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	2,6±0,23 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	0,94±0,4 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	0,37±0,17 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$		
	Дети с истинной детской экземой	0,180±0,01 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,01$	2,5±0,15 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	1,48±0,37 $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,05$	0,33±0,07 $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,05$		
	Дети с аллергическим дерматитом	0,197±0,06 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$	1,46±0,1 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,01$	2,08±0,6 $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,05$	0,51±0,23 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$		
	Дети с себорейной экземой	0,195±0,07 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,01$	2,24±0,52 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	2,56±1,1 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	0,150±0,05 $P_1 > 0,01$ $P_2 > 0,05$		
	Дети с истинной детской экземой	0,177±0,02 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,01$	2,3±0,5 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	1,07±0,23 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	0,47±0,17 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$		

Примечание:  $P_1$  – Показатель статистической достоверности различия в сравнении с показателем у здоровых детей;

$P_2$  – Показатель статистической достоверности различия в сравнении с показателями до лечения.

в ответ на введение АКТГ у большинства обследованных нами детей с аллергическим диатезом после лечения происходила адекватная физиологическая реакция — повышение активности гидроксилаз с нарастанием процессов биосинтеза активных глюкокортикоидов в коре надпочечников. Исследование в динамике с нагрузкой АКТГ мы провели лишь 28 детям. У 6 — повторная нагрузка не проводилась в связи с отмененной реакцией на первое введение препарата.

Особое внимание нами было обращено на детей, которым в комплекс лечебных мероприятий включался этимизол. При сопоставлении результатов обследования детей, леченных этимизолом и не получавших этот препарат, было выявлено существенное его влияние на процессы синтеза глюкокортикоидов (таблица 5.8). У 14 детей, леченных этимизолом, имелись более высокие показатели экскреции кортизола, 11-дезоксикортизола и менее выраженное падение коэффициента  $\xi S / \xi F$ , характеризующего напряженность процессов биосинтеза кортизола в надпочечниках. Содержание в моче кортикостерона под влиянием этимизола изменялось неоднозначно в различных возрастных группах. Так, у детей в возрасте до 1 года оно было более низким, а у детей старше 1 года более высоким, чем у детей, не получавших этимизол. В связи с этим соотношение  $F : B$  соответствовало нормальному показателям лишь у детей в возрасте от 1 до 3 лет, леченных этимизолом, во всех остальных случаях преобладала экскреция 17-оксикортикоидов. Введение АКТГ обнаруживало лучшее состояние наличных ФРБКН у тех детей, которые в комплексной терапии получали этимизол. Косвенные показатели активности дегидрогеназной и редуктазной реакции в печени в сравниваемых группах достоверно не отличались.

Суммируя полученные данные о состоянии биосинтеза и метаболизма кортикоидов у детей с аллергическим диатезом после лечения, можно отметить, что комплексная терапия способствует более

Таблица 5.8

Состояние показателей экскреции, биосинтеза и метаболизма отдельных фракций кортикостеронов у детей с альвеолярным дистазом после лечения (в зависимости от лечения этаназолом)

Возраст	Группа обследованных	E (нг/м)		F (нг/м)		B (нг/м)		S (нг/м)		$\frac{E}{F}$	$F/B$	$\frac{THF}{THE}$	$\frac{F+E}{THF+THE}$
		до АКТ	после АКТ	до АКТ	после АКТ	до АКТ	после АКТ	до АКТ	после АКТ				
До 1 года	Получав- шие этаназол n = 5	0,055± 0,0027	0,050± 0,002	0,127± 0,03	0,150± 0,05	0,013± 0,004	0,03± 0,006	0,032± 0,004	0,090± 0,05	0,221± 0,05	4,83± 0,6	1,67± 0,34	0,45± 0,012
	P <sub>1</sub>	< 0,01		< 0,01		> 0,05		> 0,05		> 0,05	> 0,01	< 0,01	< 0,05
	Не получавшие	0,052± 0,01	0,049± 0,009	0,060± 0,015	0,065± 0,02	0,03± 0,005	0,065± 0,009	0,021± 0,003	0,016± 0,002	0,062± 0,009	2,83± 0,5	1,26± 0,27	0,41± 0,1
	P <sub>2</sub>	< 0,05		< 0,05		< 0,01		< 0,05		< 0,01	> 0,05	< 0,01	< 0,05
От 1 года до 3 лет	Получав- шие этаназол n = 12	0,096± 0,03	0,078± 0,015	0,101± 0,02	0,154± 0,027	0,084± 0,03	0,056± 0,016	0,074± 0,016	0,091± 0,025	0,181± 0,03	1,76± 0,05	2,2± 0,6	0,5± 0,18
	P <sub>1</sub>	< 0,05		< 0,01		> 0,05		> 0,05		> 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,05
	Не получавшие	0,055± 0,019	0,03± 0,005	0,075± 0,015	0,070± 0,02	0,041± 0,012	0,026± 0,006	0,054± 0,013	0,064± 0,013	0,130± 0,03	2,18± 0,6	1,32± 0,3	0,5± 0,25
	P <sub>2</sub>	> 0,05		> 0,05		> 0,05		> 0,05		< 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05

Примечание: P<sub>1</sub> - Показатель статистической достоверности различия в сравнении с показателями здоровых детей;

P<sub>2</sub> - Показатель статистической достоверности различия показателей в сравниваемых группах.

выраженным сдвигам в состоянии биосинтеза гликокортикоидов и не оказывает существенного влияния на процессы их метаболизма. Поэтому, несмотря на падение интенсивности синтеза кортизола, выведение его с мочой в неизменном виде у обследуемых детей не снижается и остается, как правило, более высоким, чем у здоровых. Возможной причиной того, что клиническое улучшение не сопровождается повышением активности ферментов печени, участвующих в метаболизме кортикоидов, может быть так же как и причиной снижения активности их биосинтеза в надпочечниках, нарушение образования НАДФ·Н<sub>2</sub>, так как оба процесса регулируются уровнем НАДФ·Н<sub>2</sub> в соответствующих органах (В.И.Пышкий, 1976). Но в литературе указывается, что скорость и интенсивность обменных превращений гликокортикоидов в печени зависит от целого ряда других факторов. Не исключено, что за относительно короткий промежуток времени между первым и вторым исследование детей нормализации активности целого ряда систем, участвующих в регуляции обмена кортикоидов, не происходит, несмотря на клиническое улучшение.

Изучение с помощью метода тонкослойной хроматографии экскреции с мочой отдельных фракций гликокортикоидов у детей раннего возраста с кожными проявлениями аллергического диатеза позволило выявить ряд изменений в состоянии биосинтеза и метаболизма кортикоидов у этих детей.

Состояние биосинтеза гликокортикоидов достоверно отличается при основных клинических формах кожных проявлений диатеза. При наличии ранних и минимальных кожных симптомов (аллергический дерматит) корой надпочечников синтезируется преимущественно 17-дезоксикортикоид-кортикостерон, практически не обладающий антивоспалительной и антиаллергической активностью (В.И.Пышкий, 1976). При развитии экзематозного процесса в коре надпочечников идет

напряженный биосинтез кортизола, более интенсивный у детей с себорейной экземой.

У всех детей с аллергическим диатезом выявлено нарушение превращения кортизола в его биологически неактивные метаболиты. Полученные нами данные косвенно свидетельствуют о снижении активности ферментов в печени, участвующих в инактивации кортизола. Эти изменения расценены нами как компенсаторно-приспособительные, направленные на повышение содержания в крови гидрокортизона.

Исследование наличных функциональных резервных возможностей коры надпочечников путем однократного введения АКТГ свидетельствует об их удовлетворительном состоянии у всех детей в возрасте старше 1 года. При этом более высокие резервные возможности надпочечников отмечаются у детей с истинной экземой. Дети более раннего возраста дают адекватную реакцию на АКТГ лишь при наличии минимальных кожных проявлений. При развитии у детей экзематозного процесса в этом возрасте наличные ФРВКИ резко снижены. Следует заметить, что исследование резервных возможностей коры надпочечников у детей с аллергически измененной реактивностью с помощью протеогормона АКТГ небезопасно и может повести к усилению клинических симптомов аллергии.

Комплексная терапия, включаящая применение отечественного препарата "этимизол", изменяет процессы биосинтеза в коре надпочечников, повышает их наличные функциональные резервные возможности, но не влияет на имеющиеся изменения в метаболизме глюкокортикоидов.

По нашим данным назначение этимизола в отработанной дозировке показано всем детям первого года жизни с рецидивирующими кожными проявлениями аллергического диатеза. Мы считаем, что детям в более старшем возрасте применение этого препарата показано в случаях снижения функции коры надпочечников или после ранее про-

водимого лечения глюкокортикоидами.

Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют, что изменения в гипофиз-адреналовой системе у детей с аллергически измененной реактивностью носят более сложный характер, чем простое снижение или повышение функции коры надпочечников и нуждаются в дальнейшем изучении.

## 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью изучения недостаточно исследованных звеньев патогенеза аллергического диатеза проводилось определение содержания иммуноглобулинов основных классов ( $IgA$ ,  $IgG$ ,  $IgM$ ) в сыворотке крови у 180 детей, находившихся под наблюдением в течение 1971-1975 гг. У 35 из них изучались некоторые показатели биосинтеза глюкокортикоидных гормонов корой надпочечников и особенности <sup>стн</sup> их метаболических превращений. Полученные результаты сравнивались с аналогичными у здоровых детей сопоставимого возраста в контрольной группе. Наблюдались и обследовались дети с наиболее ранними и манифестными симптомами аллергического диатеза — кожными проявлениями. Характер поражения кожи идентифицировался с привлечением детского дерматолога. Минимальные кожные проявления (аллергический дерматит) имелись у 48 детей, у 132 детей был экзематозный процесс, из них у 54 по типу себорейной и у 78 по типу истинной детской экземы. Подавляющее большинство детей (66,6%) состояли дети до I года и в возрасте одного года (12,8%).

Проведенный нами анализ анамнестических данных применительно к важнейшим периодам развития плода и ребенка (период прогенеза, антенатальный, интранатальный, ранний постнатальный) показал, что помимо наследственной стяготенности, имевшей место у 62,4% детей, манифестации клинических симптомов диатеза у всех детей предшествовали множественные, различные по характеру и силе, передко сочетанные фенотипические влияния ("факторы риска").

Так, у 85,9% детей влияние целого ряда неблагоприятных факторов имело место уже на ранних этапах формирования и развития организма (наличие тех или иных хронических заболеваний у родителей, воздействие вредных профессиональных факторов на здоровье отца и матери, стяготенный акушерский анамнез у матери, патологическое течение беременности и родов, заболевания ребенка в пе-

риоде новорожденности).

Большое количество детей (88,7%) находилось на искусственном и смешанном вскармливании, причем 100 из них были отняты от груди матери в ранние сроки, обычно в первой четверти первого года жизни. У 38,3% детей удалось выявить те или иные дефекты в правилах и технике кормления, выборе смесей для питания, времени введения прикорма. У 50% детей имели место указания на употребление продуктов с заведомо известными сенсибилизирующими свойствами. На этом фоне у 53,3% детей регистрировались повторные заболевания органов дыхания. 82,2% детей до момента поступления под наше наблюдение неоднократно получали различную медикаментозную терапию, 67,2% - биологически активные препараты (вакцины, кровь и препараты крови).

При клиническом обследовании у 31,4% детей были выявлены очаги хронической инфекции, при этом у 50,5% из них в 2-3-летнем возрасте имело место наличие 2-3 очагов. Проведенное нами обследование показало, что врачи, наблюдавшие этих детей, недостаточно уделяли внимания выявлению гастроэнтерологической патологии у детей с аллергическим диатезом. Так, изменения со стороны гепато-билиарной системы в виде инфекционно-воспалительного процесса в желчевыводящих путях, были выявлены нами у 21,7% детей. У 11,1% детей обнаружены дискинезии желчевыводящих путей с гипертонией сфинктеров и гипотонией желчного пузыря. Паразитарная инвазия в желудочно-кишечном тракте имелась у 7,7% детей, нарушение кишечного эвакуации - у 6,6%, нарушение ацидной и секреторной функции желудка - у 8,3%, проктосигмоидит - у 2 детей, врожденное уродство толстого кишечника - у 1 ребенка.

Проведенное клиническое обследование детей в сопоставлении с данными анамнеза позволяет считать, что сочетанное влияние "факторов риска", развитие висцеропатий способствует более яркой и более ранней манифестации клинических признаков измененной реактив-

ности. Такое сочетание обуславливает нарастание полималлергического фона, повышение чувствительности ребенка к различным инфекционным агентам, существенно нарушает его состояние, ухудшает прогноз в каждом отдельном случае. Однако многообразие "факторов риска" у детей с измененной реактивностью диктует необходимость дальнейшего изучения весомости, достоверности и значимости каждого из них, а также причинно-следственных взаимоотношений в их действии. В этой связи представляется весьма актуальным исследование состояния иммунологической реактивности и адаптационных возможностей коры надпочечников у этих детей. Несомненно, что в детском организме в такой ситуации имеет место целый ряд реакций, носящих как отрицательный, так и защитно-адаптационный характер. Изучение этих сдвигов должно явиться основанием для патогенетически обоснованной терапии.

Исследование сывороточных иммуноглобулинов, с которыми связано подавляющее большинство защитных и повреждающих механизмов гуморального иммунитета, показало, что дети с аллергическим диатезом имеют существенные отличия от здоровых детей в становлении этого звена иммунологической реактивности. Для них характерна дисиммуноглобулинемия, затрагивающая все изучаемые классы иммуноглобулинов ( $IgA$ ,  $IgM$ ,  $IgG$ ), причем, наряду с высокими показателями сывороточных концентраций этих классов  $Ig$  у детей с аллергическим диатезом, особенно в раннем возрасте, мы обнаружили их снижение до субнормальных и низких цифр. У 8 детей выявлен истинный селективный дефицит сывороточных иммуноглобулинов, носящий транзиторный характер: у 7 -  $IgA$ , у одного -  $IgG$ .

Дисиммуноглобулинемия, как отражение функциональной лабильности и запаздывающего созревания иммунокомpetентных систем ребенка с аллергическим диатезом, сопутствует клиническим симптомам измененной реактивности уже в первые месяцы жизни. Характер этой

дисиммуноглобулинемии достоверно отличается при различных клинических формах кожных проявлений (аллергический дерматит, истинная и себорейная экзема). Для дисиммуноглобулинемии при истинной детской экземе характерно повышение сывороточных концентраций  $\text{IgA}$ ,  $\text{IgG}$ . При себорейной экземе, напротив, чаще отмечается снижение сывороточных уровней всех или избирательный дефицит одного класса иммуноглобулинов. При аллергическом дерматите изученные нами показатели иммунологической реактивности отличаются большей вариабельностью при существенном отклонении их как в сторону понижения, так и повышения у отдельных детей.

Можно предположить, что функциональная лабильность, запаздывание становления этого звена гуморального иммунитета может быть патогенетической основой (в сочетании с действием других факторов) повышенной склонности детей с аллергическим диатезом к различным заболеваниям. Отмечаемое снижение показателей  $\text{IgG}$  у детей с себорейной экземой и у части детей с аллергическим дерматитом, вероятно отражает один из возможных механизмов сенсибилизации — "дефектное обращение с антигеном" (Bellanti, Green). Последнее позволяет считать патогенетически оправданным максимальное щакение этих детей от любого антигенного воздействия в течение всего периода иммунологической нестабильности.

Мы склонны, как и целый ряд других исследователей (Г.К.Кукина, 1972; Р.М.Минасян, А.М.Блеин, 1972), расценивать значительное повышение уровня сывороточных  $\text{IgA}$  и  $\text{IgG}$  у детей в возрасте старше года, имевших частые заболевания и несанкционированные очаги инфекции, не только как свидетельство защитных иммунологических реакций, но и как отражение повреждающих реакций иммунитета в организме сенсибилизированного ребенка. Косвенно об этом может свидетельствовать отмеченная нами у детей с аллергическим диатезом склонность реакций антителообразования к запаздыванию и быстрому истощению

при наследии интеркурентных заболеваний. Вопрос о соотношении защитного и повреждающего компонентов в дисиммуноглобулинемии у детей с аллергическим диатезом нуждается в дальнейшем изучении.

На характер дисиммуноглобулинемии у детей с аллергическим диатезом, кроме процессов аллергической перестройки и воздействия инфекционных агентов при присоединившихся заболеваниях, влияет и ряд других факторов (патология беременности и родов, характер вскармливания, введение биологически активных препаратов), однако их действие не столь демонстративно.

Использованные нами общепринятые методы неспецифической стимулирующей и десенсибилизирующей терапии способствовали существенному улучшению состояния всех детей, но полное выздоровление наступило лишь у 48% из них. Исследование сывороточных иммуноглобулинов в процессе лечения показало, что проведенные лечебные мероприятия выраженного влияния на их содержание (особенно  $\text{IgA}$ ,  $\text{IgG}$  — при исходном повышении) не оказали. Вопрос о лечебной тактике при наличии сохраняющихся иммунологических сдвигов у детей с аллергическим диатезом требует решения. Сохраняющаяся дисиммуноглобулинемия играет важную роль в дальнейшем прогнозе, о чем свидетельствовал проведенный нами анализ, показавший, что у всех детей с повышенными уровнями  $\text{IgA}$ ,  $\text{IgG}$  после лечения через некоторое время отмечалось обострение комального процесса. В то же время, дети, у которых процесс переходил в латентную fazу, имели как до лечения, так и после него близкое к нормальным возрастным показателям содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови. Полученные данные, позволяют нам присоединиться к мнению целого ряда авторов, указывающим на необходимость особой осторожности при использовании в лечении детей с аллергически измененной реактивностью сывороточных препаратов. Вопрос о назначении серотерапии возникает обычно при лечении часто болеющих детей с аллергическим диатезом. Как нами уста-

новлено, последние имеют передко существенное повышение сывороточных концентраций  $Уg\gamma$  и реже  $Уg\delta$ . На настоящем этапе наших знаний об иммунологической реактивности ребенка с аллергическим диатезом нет уверенности в том, что дополнительное введение в этом случае антител  $Уg\gamma$  будет полезно для ребенка, опасности же такой терапии общеизвестны.

В связи с изложенным мы полагаем, что исследование сывороточных иммуноглобулинов может быть использовано как дополнительный лабораторный тест в практике врача-педиатра при диспансерном наблюдении детей с аллергическим диатезом. Определение их содержания в динамике процесса может помочь при решении вопросов: о возможности посещения ребенком детского коллектива, о компенсаторных реакциях гуморального иммунитета в процессе переносимых заболеваний, об иммунологической целесообразности вакцинации и введения сывороточных препаратов, о прогнозе в каждом отдельном случае. Изученность возрастных особенностей становления системы сывороточных иммуноглобулинов, доступность и информативность метода радиальной иммунодиодизии, наложенное промышленное производство отечественных эталонных препаратов и моноспецифических антисывороток (институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР), возможность использования капиллярной крови для исследования делает эти задачи легко практическими осуществимыми.

Изучение некоторых показателей биосинтеза и метаболизма глюкокортикоидных гормонов показало, что изменения в этом звене регуляторных процессов у детей с аллергическим диатезом носят выраженный компенсаторно-приспособительный характер. Лишь при наличии ранних и минимальных кожных симптомов (аллергический дерматит) результаты исследования выявили преимущественный синтез корой надпочечников 17-дезоксикортикоида-кортикостерона, обладающего минимальной противоспалительной и антиаллергической активностью. При

наличии же экзематозного процесса изученные нами показатели свидетельствовали о том, что в коре надпочечников идет напряженный синтез кортизола, способствующий значительному повышению содержания в крови глюкокортикоида с активным противовоспалительным и противоаллергическим потенциалом. На это же направлены выявленные у всех обследованных детей изменения метаболических превращений кортизола. Как свидетельствовали полученные нами данные, активность ферментных систем печени, участвующих в инактивации кортизола у детей с аллергическим диатезом резко снижена. Последнее должно вести к еще большему повышению его концентрации в крови и, можно полагать, в тканях. Таким образом, в ответ на чрезвычайный раздражитель (аллергический процесс) у детей с измененной реактивностью формируется адаптационная реакция с участием надпочечников и вненадпочечниковых механизмов.

Исследование наличных функциональных резервных возможностей коры надпочечников путем однократного введения АКТГ свидетельствовало об их удовлетворительном состоянии у всех детей в возрасте старше I года. Дети в более раннем возрасте отвечают адекватной реакцией на АКТГ лишь при наличии минимальных кожных проявлений. При развитии у детей экзематозного процесса в этом возрасте наличные ФРВН резко снижены.

Комплексная терапия, включающая применение этимизола, изменяет процессы стероидогенеза в коре надпочечников в сторону преимущественного биосинтеза 17-оксикортикоидов, способствует повышению их наличных функциональных резервных возможностей, но не влияет на имеющиеся изменения в метаболизме глюкокортикоидов.

Выявленные нами изменения стероидогенеза, метаболизма глюкокортикоидов и в большинстве случаев сохранившие функциональные возможности коры надпочечников дают основание отрицать правомочность использования синтетических глюкокортикоидов в комплексной

терапии детей с аллергическим диатезом. Более патогенетически оправданным является воздействие на функцию коры надпочечников препаратами, действующими по физиологическому пути регулирования их деятельности. Перспективным в этом отношении является использование отечественного препарата "этилизол" в отработанной нами дозировке.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у детей с аллергическим диатезом изменения в гипофиз-адреналовой системе носят сложный характер и трактовка их только как "снижение" или "повышение" функции коры надпочечников неправомочна. Выявленные нами у этих детей некоторые изменения биосинтеза и метаболизма глюкокортикоидов диктуют необходимость дальнейшего, более широкого исследования в этом плане.

С учетом ряда патогенетических факторов, играющих роль в возникновении и течении кожных проявлений аллергического диатеза, особенностей их клиники у детей раннего возраста нами, совместно с дерматологом, обоснованы некоторые положения диспансеризации этого контингента детей. Последние отражены в Методических рекомендациях (МЗ РСФСР ГУИМ и КИИ "Клиника, патогенез, лечение и профилактика экземы и нейродермита у детей", 1975), которые выполнены в "План внедрения в практику здравоохранения результатов исследований, полученных в учреждениях МЗ РСФСР на 1975-1976 гг" МЗ РСФСР ГУИМ и КИИ, М., 1975, № 154.

## В И В О Д Ы

1. У детей с аллергическим диатезом нарастание сенсибилизации с переходом от состояния клинического благополучия к развитию манифестных клинических признаков измененной реактивности происходит под действием сочетанного влияния "факторов риска". Анализ раннего анамнеза у этих детей применительно к основным периодам развития (прогенеза, антенатальному, интранатальному и раннему постнатальному) помогает во многом уточнить индивидуальный генез измененной реактивности, правильно оценить состояние ребенка и в определенной степени составить представление о прогнозе.

2. При наличии у детей аллергически измененной реактивности переносимые ребенком заболевания нередко ведут к формированию очагов хронической инфекции. Местом локализации последней уже в раннем возрасте может явиться желчевыводящая система. При наличии несанкционированных очагов инфекции клинические симптомы аллергии в виде дерматоза приобретают торpidный характер и теряют видимую связь с какими-либо провоцирующими факторами.

3. Кожные симптомы аллергического диатеза необходимо оценивать по характеру морфологических изменений на коже с обязательным привлечением к обследованию и лечению этих детей дерматолога. Недооценка дерматологического диагноза неизбежно ведет к игнорированию морфологических признаков, распознавание которых приобретает важное значение при выборе средств для общей и местной терапии. По нашим совместным с дерматологом наблюдениям у детей раннего возраста кожные проявления аллергического диатеза могут протекать в виде таких морфологических вариантов как аллергический дерматит (минимальные кожные проявления), истинная детская экзема (ограниченная и диссеминированная), себорейная экзема (огра-

ниченная и диссеминированная) и строулюс.

4. Для детей с кожными проявлениями аллергического диатеза характерно наличие дисиммуноглобулинемии, затрагивающей основные классы сывороточных иммуноглобулинов ( $YgA$ ,  $YgG$ ,  $YgM$ ). Паралл с повышенным и нормальным содержанием в сыворотке крови этих классов, у части детей с аллергическим диатезом имеет место иммунодефицитное состояние с различной выраженностью дефекта и неизученным механизмом его развития. Дисиммуноглобулинемия как отражение функциональной лабильности и запаздывания созревания иммунокомpetентных систем у детей с аллергическим диатезом сопутствует клиническим симптомам измененной реактивности уже в первые месяцы их жизни. Характер этой дисиммуноглобулинемии достоверно отличается при различных клинических формах кожных проявлений диатеза. Переносимые детьми заболевания и формирующиеся очаги хронической инфекции достоверно усугубляют дисиммуноглобулинемию, а также выявляют у этих детей склонность к запаздыванию или к быстрому истощению реакций антителообразования.

5. У детей с аллергическим диатезом при наличии ряда и минимальных кожных симптомов (аллергический дерматит) корой надпочечников синтезируется  $17$ -дезоксикортикоид  $\rightarrow$  кортикостерон. При развитии экзематозного процесса в коре надпочечников идет напряженный биосинтез кортизола, более интенсивный у детей с себорейной экземой. Изменения метаболических превращений кортизола у детей с аллергическим диатезом носят компенсаторно-приспособительный характер и направлены на сохранение и повышение его концентрации в организме. Наличные резервные возможности коры надпочечников у детей с аллергическим диатезом, как правило, сохранены. Существенное снижение последних имеют лишь дети первого года жизни при наличии экзематозного процесса.

6. Общепринятые методы неспецифической десенсибилизирующей

и стимулирующей терапии детей с аллергическим диатезом выраженного влияния на характер изученных иммунологических сдвигов не оказывают. Комплексная терапия с использованием этимизола изменяет процессы стероидогенеза в коре надпочечников в сторону преимущественного бисинтеза 17-оксикортикоидов, способствует повышению наличных функциональных резервных возможностей корковой зоны, но не влияет на имеющиеся изменения в метаболизме гликокортикоидов.

## УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

- I. Абальянц Л.Л. Материалы к изучению патогенеза и лечения экземы и аллергического дерматита. Автореф.дисс.канд. Ташкен. 1975.
2. Абезгауз А.М. и др. О значении иммуноглобулинов в патологии детского возраста. - "Вопр. охр.мат.", 1974, т.19, № 8, с.68-71.
3. Адо А.Д. Аллергия, наследственность и конституция. "Педиатрия (Москва)", 1965, № 7, с.3-7.
4. Адо А.Д. Современное состояние изучения распространения аллергических заболеваний в связи с проблемой их картирования. - "Вестн. АМН СССР", 1969, № 9, с.91-95.
5. Адо А.Д. Общая аллергология. М., "Медицина", 1970, с.543.
6. Адо А.Д., Фрадкин В.А. Сенсибилизирующая активность и аллергенные свойства человеческого глобулина. - "Педиатрия (Москва)", 1970, № 1, с.16-20.
7. Адо А.Д., Соколова Т.С. Роль наследственности и конституции в развитии аллергии. - В кн.: Аллергические заболевания у детей. М., "Медицина", 1971, с.40-56.
8. Адо А.Д., Гольштейн М.М. Значение гипоталамической области в процессе образования антител. - В кн.: Реактивность организма при некоторых аллергических заболеваниях. Под ред. П.К. Булатова. Л., 1972, с.5-12.
9. Адо А.Д. Иммунология аллергических реакций. Тезисы научн.докл. (34 сессия общего собрания АМН СССР, 19-21 июня 1973 г.). М., 1973, с.15-18.
10. Адо А.Д. Аллергические реакции в иммунопатологии. - В кн.: Тезисы докладов IV Всесоюзной конференции по иммунопатологии, 16-19 октября 1973 г. Л., 1973, с.3-5.
- II. Адо В.А. Влияние наследственности и конституции на формирование аллергической реактивности организма. - "Известия АН Туркм.ССР", 1973, № 5, с.3-9.
12. Адо А.Д., Богова А.В. Эпидемиология аллергических заболеваний. М., ВНИМИ МЗ СССР, 1975, с.112.
13. Адрианова В.Н. и др. Вегето-сосудистые и гуморальные нарушения у больных дерматозами. VI Всесоюзный съезд дермато-венерологов. (Тезисы докладов). Харьков, 25-29 сентября 1973 г. М., "Медицина", 1973, с.226-227.
14. Алексевич Я.И. и др. Роль молозива в передаче материнских анти-mикробных антител. - "Вопр. охр.мат.", 1974, т.19, № 2, с.69-71.

16. Алепин Б.В. О значении гипоталамуса в регуляции передней доли гипофиза. - "Успехи совр.биол.", 1960, т.49, вып.1 с.115-121.
17. Алепин Б.В. Регуляция гипофизарных функций. Гипоталамо-гипофизарный комплекс. - В кн.: Руководство по эндокринологии. М., "Медицина", 1973, с.27-31.
18. Альперн Д.Е. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая регуляция в патогенезе аллергии. - В кн.: Гипоталамус - кора надпочечников. Киев, "Наукова думка", 1964, с.72-78.
19. Аничков С.В., Гречишник Л.Л. Этимизол - новый центральный аналгетик дыхания и противовоспалительное средство. - "Новые лекарственные средства", М., ВИНИИМ, 1973, № 1 с.2-8.
20. Анненко А.А. О функции коры надпочечников при бронхиальной астме у детей. - В кн.: Вопросы физиологии и патологии обмена веществ в детском возрасте, М., 1970, с.141-143.
21. Анохин В.А., Терехова Т.М. Клинико-диагностическое значение определения содержания иммуноглобулинов А, М, при ревматизме. - "Вопросы ревматизма", 1970, № 4, с.20-25.
22. Анохина Е.П., Седова И.Н. Состав микрофлоры кишечника у детей с аллергическим диатезом. - В кн.: Вопросы гомеостазиса и реактивности при аллергии. Сборник научных работ. Свердловск, 1975, с.32-34.
23. Антоньев А.А., Суворова К.Н. Атопические поражения кожи (к вопросу о терминологии). - "Вестн.дерматол.", 1973, № 7, с.8-13.
24. Апостолов Б.Г., Аллеров В.П. Некоторые данные диспансерного наблюдения за детьми с различными формами аллергозов. - В кн.: Диатезы у детей. Труды Ленинградского Педиатрического мед.института. Том.60. Л., 1972, с.93-97.
25. Аронов Г.Е. Изучение передачи аллергии замедленного типа по-томству на модели трансплантационного иммунитета. Аллергия. Республиканский межведомственный сборник. Вып.1. Киев, "Здоров'я", 1974, с.9-10.
26. Аршавский И.А. и др. Проницаемость плацентарного барьера при нормально протекающей беременности и в условиях её патологии. - В кн.: Гисторевматологический барьер. М., 1961, с.29-32.
27. Аствацатрян В.А. Воспалительные заболевания желчных путей у детей. Ереван, "Айастан", 1971, с.171.
28. Астраускас В.И. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система и реактивность организма. Автореф.дисс.докт. Вильнюс, 1968.
29. Атлас Я.Е. Заболевания у детей раннего возраста. М., "Медгиз", 1961, с.127.

30. Афиногенова С.А., Йдаев Н.А. Влияние кортизона и АКТГ на образование кортикоидов корой надпочечников. - В кн.: Пятый международный биохимический конгресс. М., 1961, с.523-533.
31. Афонина Л.Г. и др. Содержание иммуноглобулинов в крови здоровых и больных новорожденных детей. Иммунитет, иммунопрофилактика, аллергия у детей. Юбилейная научная конференция, посвященная 50-летию Института Педиатрии. 1-2 февраля 1973 г. Тезисы докл. М., 1973, с.7-9.
32. Ахрем А.А., Кузнецова А.И. Тонкослойная хроматография. М., "Наука", 1964, с.6-37.
33. Бадалов Н.А. Состояние коры надпочечников у новорожденных в норме и при некоторых патологических состояниях. Автореф.дисс.канд. Баку, 1967.
34. Бальян М.А. Динамическое изучение иммуноглобулинов при пневмонии у детей раннего возраста. В кн.: Материалы II съезда педиатров Армении. Ереван, 1972, 345-346.
35. Бахмут Е.В. - цит. Надеждина Е.А. Клинические аспекты на неинфекционата иммунология. - "Педиатрия (София)", 1974, № 6, с.516-522.
36. Безруков Л.А. Некоторые механизмы развития приступа бронхиальной астмы у детей. Педиатрия. Республиканский межведомственный сборник. Вып.4. Киев, "Здоров'я", 1973, с.49-54.
37. Безруков Л.А. и др. Функциональное состояние бета-адренергических рецепторов у детей, больных бронхиальной астмой. Аллергия. Республиканский межведомственный сборник. Вып.1. Киев, "Здоров'я", 1974, с.53-56.
38. Белова М.Н. Пневмонии у детей Печерского Приполярья. - "Педиатрия (Москва)", 1973, № 9, с. 41.
39. Белокриничий Д.В. Исследование иммунологических свойств сывороточных белков при системной красной волчанке у детей в разные фазы процесса. Автореф.дисс.канд. М., 1967.
40. Белнев Ю.Д. К влиянию висцерально-катарального диатеза на гипоталамические нарушения при бронхиальной астме у детей. - В кн.: Актуальные вопросы педиатрии. Материалы II пленума общества дет.врачей Казахстана, Алма-Ата, 1970, с.126-128.
41. Бергер Р.Г. и др. Влияние функционального состояния надпочечников на изменение реактивности организма больных бронхиальной астмой. - В кн.: Реактивность организма при некоторых аллергических состояниях. Под ред. Н.К. Булатова. Л., 1972, с.108-117.
42. Березина А.А., Синявская О.А. Особенности нейрогуморальной и вегетативной функций у детей с аллергическим диатезом привитых АКДС вакциной с учетом степени сенсибилизации. - В кн.: Пробилактическая вакцинация и ее влияние на детский организм. Л., 1975, с.34-36.

43. Бисярина В.П. Аномалии конституции. - В кн.: Клинические лекции по педиатрии. М., "Медицина", 1975, с.197-230.
44. Блигер А.Ф., Майоре А.Я. Биохимия печени в норме и патологии. - В кн.: Основы гепатологии. Под ред. А.Ф.Блигера. Рига, "Звайгзне", с.44-83.
45. Богомолец А.А. Введение в учение о конституциях и диатезах. Изд.2-е. М., 1928, с.230.
46. Бонковой А.Г. и др. Клинико-патогенетическое значение метаболизма эндогенных кортикоэстериоидов при вирусном гепатите у детей.-"Педиатрия (Москва)", 1975, № 6, с.42-47.
47. Бондарев В.Н. и др. Некоторые осложнения после иммунизации ассоциированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной, противокоревой и противополиомиелитовой вакцинами. -"Педиатрия (Москва)", 1968, № II, с.26-28.
48. Бондарев В.Н. и др. Некоторые данные о частоте аллергических проявлений и течение вакцинального процесса у детей здоровых и с измененной реактивностью организма. - "Педиатрия (Москва)", 1971, № 6, с.15-17.
49. Бондаренко Г.П. Показатели неспецифического и специфического иммунитета у здоровых детей разного возраста. - "Педиатрия (Москва)", 1976, № II, с.3-5.
50. Борбисев С.У. Влияние кетогенной и с повышенным содержанием белка диет на течение экземы у детей раннего возраста. Автореф. дисс. канд. М., 1973.
51. Бордонос В.Г., Куин Л.А. Роль системы макрофаг - лимфоцит в иммунном ответе. Иммунология. Республиканский международный сборник. Вып.6. Киев, "Здоров'я", 1973, с.6-10.
52. Борисова О.М. Функциональное состояние коры надпочечников у здоровых и больных хроническим гастритом детей. Автореф. дисс. канд. М., 1975.
53. Бочков Н.Н., Лебедев Б.В. Медико-генетические проблемы в педиатрии. "Педиатрия (Москва)", 1971, № 6, с.31-37.
54. Брагинская В.П. и др. Осложнения после иммунизации детей некоторыми вакцинами. - "Вопр. охраны материнства и детства", 1971, т.16, № 8, с. 18-23.
55. Бранте Д. Изучение роли специфических и неспецифических факторов в генезе аллергических дерматозов. - В кн.: IV Всесоюзный съезд дермато-венерологов. Тезисы докладов. Харьков, 25-29 сентября 1973 г., М., "Медицина", 1973, с.288-289.
56. Брегвадзе Л.А. Иммунореактивность детского организма при некоторых физиологических и патологических состояниях в зависимости от груповых АBO сочетаний крови матери и ребенка. Автореф.дисс.канд. Тбилиси, 1973.
57. Бриль М.Т. Детская экзема. М., "Медгиз", 1961, с.140.

58. Броун Г.Р., Переильман А.Е. К изучению противоаллергического эффекта этиамизола. - "Бюлл.экспер.биол.", 1970, № 10, с.60-63.
59. Брыксина В.И. Состояние желчевыводящей системы при сепсисе у новорожденных детей. - "Вопр.охр.мат.", 1972, т. IV, № 10, с.36-39.
60. Булатов П.К., Нижарев С.С. О роли лизосом в патогенезе и клинике бронхиальной астмы. - В кн.: реактивность организма при некоторых аллергических состояниях. Под ред. П.К.Булатова. Л., 1972, с.91-98.
61. Булатов П.К., Федосеев Г.Б. Бронхиальная астма. Изд.2-е. Л., "Медицина", 1975, с.368.
62. Булдакова В.И. и др. О некоторых изменениях функции желудка и почек у детей, больных экземой и нейродермитом. Труды Всероссийского съезда дермато-венерологов. Торжок, 1973, с.142-143.
63. Бунин К.В. Диагностическое значение иммунных реакций при острых кишечных инфекционных болезнях. - "Клин.мед.(Москва)", 1973, т. I, № 1, с.3-6.
64. Бутов Ю.С. Аллергическая реактивность у больных нейродермитом. Автореф. дисс. канд. М., 1969.
65. Вавилова Ю.Г. К вопросу об иммунологической реактивности детей с экссудативным диатезом. - "Педиатрия (Москва)", 1968, № 9, с. 76-77.
66. Валентинович А.А. Развитие представлений о патогенетической сущности диатезов в отечественной педиатрии. - В кн.: Диатезы у детей. Труды Ленинградского Педиатрического мед.института. Том 60. Л., 1972, с.5-9.
67. Ванников Н.В. и др. Функциональное состояние гипофизарно-надпочечниковой системы и влияние на нее специфической гипосенсибилизации у детей с бронхиальной астмой. - В кн.: Бронхиальная астма (патогенез, клиника, лечение). Тезисы Всесоюз.конф., 2-3 декабря 1974 г. М., 1974, с.86-87.
68. Василькова Е.А., Ясько А.А. Печень и гормоны коры надпочечников. М., ЦОМиВ, с.15.
69. Ведрова И.Н. и др. Особенности патогенеза, клиники и профилактики экземы и нейродермита у детей. Материалы пленума правления Всероссийского научного медицинского общества дермато-венерологов. г.Курск, 10-11 сентября 1974 г. Курск, 1974, с.60-61.
70. Величко М.И. и др. распространенность и клиническая характеристика экссудативно-катарального диатеза среди детей, перенесших язву. - В кн.: Актуальные вопросы детской патологии Банного Кузбасса. Новокузнецк, 1971, с.17-20.

71. Вельтищев Ю.Е., Лебедев В.П. К вопросу о диагностическом значении некоторых методов определения кортикоэстероидов в плазме крови и моче. - В кн.: Материалы IV Всесоюзной научной конференции врачей-лаборантов. М., 1966, с.39-40.
72. Вельтищев Ю.Е. Водно-солевой обмен ребенка. М., "Медицина", 1967, с. 307.
73. Вельтищев Ю.Е., Лебедев В.П. Нарушения водно-солевого равновесия, связанные с дисфункцией коры надпочечников. - В кн.: Водно-солевой обмен ребенка. М., "Медицина", 1967, с.214-246.
74. Вельтищев Ю.Е. и др. Изучение функций коры надпочечников при неэндокринных заболеваниях детского возраста. - В кн.: Материалы третьего Всероссийского съезда детских врачей. М., 1969, с.141-143.
75. Вельтищев Ю.Е. и др. Физиология коры надпочечников. - В кн.: функция надпочечников у плодов, новорожденных и грудных детей. М., "Медицина", 1975, с.43-71.
76. Венчиков А.И., Венчиков В.А. Основные приемы статистической обработки результатов наблюдений в области физиологии. М., "Медицина", 1974, с.152.
77. Вершигора А.Е. Основы иммунологии. Киев, "Выща школа", 1975, с.319.
78. Виноградова Е.И., Котельникова В.С. Функция коры надпочечников у здоровых детей дошкольного возраста по данным тонкослойной хроматографии. - "Вопр. охр. мат.", 1970, т.15, № II, с. 88.
79. Вогулкина Т.Э. К патогенезу экссудативного диатеза. Клиника и некоторые особенности углеводного обмена при экссудативном диатезе. Дисс.канд. Свердловск, 1944.
80. Вогулкина Т.Э. и др. Опыт лечения экссудативного диатеза у детей. - "Педиатрия (Москва)", 1963, № I, с.82-85.
81. Вьяскова М.Г. и др. Особенности неспецифической иммунологической резистентности новорожденных, родившихся от матерей с поздним токсикозом беременности. - "Вопр. охр. мат.", 1972, т.17, № 9, с.59-61.
82. Гамбург Р.Л. и др. К изучению функции коры надпочечников у детей. -- В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии детского возраста. М., "Медицина", 1965, с.303-310.
83. Гафарова Н.А. Значение повторной сенсибилизации в этиопатогенезе геморрагического васкулита у детей. - В кн.: Материалы Девятого Всесоюзного съезда детских врачей. Апр., 1967, г.Тбилиси. М., 1967, с.19-20.
84. Герасимова Е.Н. и др. Клиническое значение определения I7 ОКС в крови и моче при хронических заболеваниях печени. - "Тер.арх.", 1967, № II, с.111-115.

85. Гераськин В.И. и др. Исследование концентрации иммуноглобулинов при стайлококковой деструкции легких у детей. - "Педиатрия (Москва)", 1974, № 6, с.62-65.
86. Гераськина В.П. и др. Гликокортикоидная функция коры надпочечников при сепсисе у недоношенных детей. - "Вопр. схр. мат.", 1970, т.15, № 1, с.23-26.
87. Герман Г.П. и др. Количественное определение уровня иммуноглобулинов. Сообщение I. Исследование сывороток здоровых взрослых людей и детей. - "Х.микробиол. (Москва)", 1971, № 12, с. 62-67.
88. Гери Е.И. Роль питания в возникновении и лечении энссудативного диатеза у детей. - В кн.: Диатезы у детей. Труды Ленинградского Педиатрического мед.института. Том 60. Л., 1972, с.86-92.
89. Герцен А.А. О распространенности аллергозов у детей первых трех лет жизни. - В кн.: Материалы пленума правления Всероссийского научного медицинского общества дермато-венерологов. г.Курск, 10-11 сентября 1974 г. Курск, 1974, с.11-13.
90. Голикова Т.М., Киселев В.П. Функциональное состояние коркового слоя надпочечников у детей, больных ревматизмом. - "Педиатрия (Москва)", 1975, № 9, с.15-18.
91. Головачевская Л.И. К вопросу об отдаленных результатах лечения детей больных экземой и нейродермитом. - В кн.: Вопросы детской дерматологии. Вып.3. Л., 1974, с.41-43.
92. Головинова И.И., Головинов Э.Г. Социально-гигиенический анализ кожной заболеваемости в детском возрасте и некоторые вопросы дерматологического обслуживания детей в условиях поликлиники. - "Педиатрия (Москва)", 1973, № 12, с.60-62.
93. Голосовкер С.Я. Комные и венерические болезни у детей. Л., "Медгиз", 1963, с.244.
94. Гольбер Л.И. Предисловие к кн.: Центральная регуляция функций эндокринных желез. Под ред. С.Капуки. Пер.с япон. М., "Медицина", 1975, с. 6.
95. Гольдштейн Л.М. О некоторых ошибочных взглядах на этиологию экземы у детей. - В кн.: Вопросы патологии детского возраста. Донецк, 1966, с.110-113.
96. Гольдштейн Л.М. Материалы к учению об аллергических будящих дерматозах. Автореф.дисс.докт. Донецк, 1969.
97. Гольдштейн Л.М. Углеводная функция печени у детей, страдающих экземой, стригулитом и почесухой. - "Педиатрия (Москва)", 1971, № 8, с.74-75.
98. Гольдштейн Л.М. К вопросу об атопии и атопическом дерматите. - "Вестн.дерматол.", 1974, № 7, с.19-22.

99. Горбовицкий С.Е. и др. Материалы о функциональном состоянии некоторых внутренних систем организма при экземе. Труды III Всероссийского съезда дермато-венерологов. Горький, 1973, с.72-75.
100. Горизонтов Н.Д., Протасова Т.Н. Роль системы гипоталамус - кора надпочечников в реактивности организма при состояниях напряжения (стресс) и в патогенезе некоторых неэндокринных заболеваний. - В кн.: Многотомное руководство по патологической физиологии, т.1. М., "Медицина", 1966, с.115-142.
101. Горизонтов Н.Д., Протасова Т.Н. Роль АКТГ и кортикостероидов в патологии. М., "Медицина", 1968, с.335.
102. Горизонтов Н.Д. Переоценка некоторых положений концепции стресса. - "Клин.мед.(Москва)", 1973, т. , № 10, с.3-9.
103. Горизонтов Н.Д. Гомеостаз, его механизмы и значение. - В кн.: Гомеостаз. Под ред. Н.Д. Горизонтова. М., "Медицина", 1976, с.5-12.
104. ГОСТ СССР 19600-74. Отчет о научно-исследовательской работе. Общие требования и правила оформления. М., "Изд.стандартов", 1976.
105. Градинаров А.М., Шатокина Н.В. Экскреция I7-ОНС при аллергическом диатезе у детей, изменение её под влиянием нагрузки АКТГ и лечения. - В кн.: Вопросы патогенеза и лечения некоторых кожных болезней. Сборник работ. Вып.10. Свердловск, 1975, с.71-79.
106. Грачева Г.С. и др. Современные данные о поражении детей экссудативным диатезом. - "Вестн.дерматол.", 1974, № 10, с.75-76.
107. Григорьева Л.В. и др. Влияние функционального состояния надпочечников на окислительное превращение витамина А и его содержание в надпочечниках, печени и плазме. - "Вопр.мед.хими", т.16, вып.3, с.300-306.
108. Гурвич А.Е., Незлин Р.С. Номенклатура иммуноглобулинов человека. - "Биохимия", 1965, т.30, вып. 2, с. 443-446.
109. Гурвич Е.И. Основные вопросы клиники, патогенеза и терапии экссудативного диатеза. - В кн.: Проблемы клинической дерматологии. Труды МОНИКИ. Вып. 4, М., 1966, с. 106-114.
110. Гурвич Е.И. и др. Экзема у детей. Труды III Всероссийского съезда дермато-венерологов. Горький, 1973, с.123-124.
111. Гурнишки Б., Крупиньска-Санецка И. Недостаточность иммуноглобулина А при синдроме извращенного всасывания. - "Вопр.спр.мат.", 1975, т.20, № 6, с.40-42.
112. Даниляк И.Г. и др. Опыт применения этизимозола у больных бронхиальной астмой. - В кн.: Тезисы докладов 10 годич.научной конф. I Московского мед.института. М., 1972, с. 11-12.

- III3. Деревянко Л.Д. Эффективность лагоцилуса опьяняющего и некоторых других вармакологических препаратов при экссудативном диатезе у детей. Дисс.канд. Краснодар, 1964.
- III4. Джазарова С.А. Некоторые показатели функции коры надпочечников и симпато-адреналовой системы при экссудативном катаральном диатезе. - "Аз.мед.журнал", 1975, № 2, с.3-6.
- III5. Домбровская Ю.Ф. Клинические формы и патогенез аллергических реакций у детей. В кн.: Инфекционно-аллергические заболевания у детей. М., "Медицина", 1965, с.5-23.
- III6. Домбровская Ю.Ф. Значение аллергии в патологии детства. - "Педиатрия (Москва)", 1968, № 3, с.3-8.
- III7. Домбровская М.П. О гидролизе углеводов в кишечнике у детей первых трех лет жизни. - "Педиатрия (Москва)", 1970, № 6, с.76.
- III8. Домбровская М.П. Некоторые вопросы питания и витаминотерапии детей с экссудативным диатезом и экземой. - В кн. Аллергические заболевания у детей. М., "Медицина", 1971 с.391-399.
- III9. Домбровская М.П. и др. Особенности функционального состояния коры надпочечников при истинной и себорейной экземе у детей. - "Педиатрия (Москва)", 1975, № 10, с.26-29.
- III10. Домбровская М.П. Некоторые особенности клинического течения экземы и нейродермита у детей раннего возраста. - В кн.: К патогенезу и терапии дерматозов у детей. Труды II МОЛГМИ, т. III, сер. - кожные болезни, вып.2. М., 1976, с.36-41.
- III11. Дриневский В.П. Функциональное состояние коры надпочечников и иммунологические реакции организма на оспенную вакцинацию у детей, страдающих аллергическим диатезом. - "Педиатрия (Москва)", 1973, № 4, с.44-47.
- III12. Дружинина К.В. Хроматографическое разделение кортикоидов мочи на тонком слое силикагеля КСК-2. - "Вопр. мед.хими", 1965, т.II, вып.4, с.81-87.
- III13. Дружинина К.В. Хроматография кортикоидов на тонком слое силикагеля. - В кн.: Современные методы определения стероидных гормонов в биологических жидкостях. Под ред. Н.А.Юдаева. М., "Медицина", 1968, с.21-29.
- III14. Дружинина Е.И. и др. Микроскопия желчи в диагностике заболеваний желчных путей у детей. - В кн.: Материалы I съезда детских врачей Узбекистана". 13-15 ноября 1974 г. Ташкент, 1974, с.226-227.
- III15. Дружинина Е.И., Ходунова А.М. Дифференцированная диагностика дискинезий желчных путей у детей и тактика лечения - "Вопр.опр.мат.", 1976, т.21, № 5, с.51-55.

126. Дукарский Ф.Г. и др. Глюкокортикоидная и минералокортикоидная функции коры надпочечников при хронической неспецифической пневмонии у детей. - "Педиатрия (Москва)", 1976, № 5, с.39-42.
127. Дикман И.В. Некоторые вопросы современного состояния учения об экссудативном диатезе. Вопросы педиатрии. Вып. I. Горький, 1962, с.181-189.
128. Егорова Л.И. Лечение глюкокортикоидами и АКТГ. М., "Медицина", 1965, с.306.
129. Егорова Л.И. Лечение глюкокортикоидами и АКТГ. Мед.2-е.М., "Медицина", 1972, с.367.
130. Елиновская Г.Ф. Некоторые особенности реактивности детей периода новорожденности с проявлениями аллергического диатеза. Автореф.дисс.канд. Минск, 1975.
131. Еникесева Д.Н. Показатели ферментной деятельности тонкого кишечника у детей с экссудативным диатезом. - В кн.: Акт. вопр. педиатрии. Уфа, 1972, с.155-156.
132. Еникесева Д.Н. Некоторые показатели ферментоизделительной функции кишечника у детей, страдающих кожными проявлениями экссудативно-катарального диатеза. Дисс.канд. Уфа, 1974.
133. Железнова А.И. и др. Антиглобулины у детей, образование их под влиянием трансфузной крови, плазмы и введение полиглобулина. - "Педиатрия (Москва)", 1974, № 3, с.36-40.
134. Черебцов Л.А. Стероидная терапия хронических заболеваний печени и ее влияние на выделение І7-КС. - "Сов.мед.", 1963, № 1, с.30-34.
135. Куковский М.А. и др. Некоторые показатели функционального состояния коры надпочечников у здоровых детей разных возрастных групп. Сообщение I. - "Педиатрия (Москва)", 1972, № 3, с.8-13.
136. Куматова Г.Г. Бактериальная аллергия в патогенезе экземы и нейродермита у детей. - "Здравоохранение Казахстана", 1975, № 3, с.47-50.
137. Куматова Г.Г. Материалы к изучению роли бактериальной аллергии в патогенезе экземы и нейродермита у детей и вопросы терапии. Автореф.дисс.канд. М., 1976.
138. Зак К.П. и др. Влияние гидрокортизона на структуру и внутриветочный обмен лейкоцитов периферической крови. Альдостерон и водно-солевой гомеостаз. Материалы симпозиума АМН СССР. Новосибирск, 1968, с.106-107.
139. Захидов Е.В. Использование витамина А - пальмитата в эмульсии при лечении экземы у детей раннего возраста. Автореф.дисс.канд. М., 1972.

140. Зверькова А.Ф. Значение тиамина, пиридоксина, пантотеновой кислоты в патогенезе и терапии экземы и нейродермита у детей. Автореф.дисс.докт. Л., 1970.
141. Зверькова А.Ф. Динамика некоторых показателей обмена витамина В<sub>1</sub> у детей, больных экземой, нейродермитом и себорейным дерматитом. - В кн.: Диатезы у детей. Труды Ленинградского Педиатрического мед.института. Том 60. Л., 1972, с.26-34.
142. Звягинцева С.Г. Экземы у детей грудного возраста. - "Вопросы охраны материнства и младенчества", 1937, № 10, с.26-29.
143. Здродовский П.Ф. Проблемы инфекции, иммунитета и аллергии. 3-е доп.изд. М., "Медицина", 1969, с.344.
144. Здродовский П.Ф., Гурвич Г.А. Физиологические основы иммуногенеза и его регуляции. М., "Медицина", 1972, с.88.
145. Зеленский А.Ф., Переладова О.Л. К вопросу об аллергии в респираторной патологии у детей раннего возраста. - В кн. Аллергия в патологии детства. Под ред. Г.Н. Сперанского М., "Медицина", 1969, с.78-81.
146. Зернов И.Г. и др. Особенности клиники и диагностики панкреатитов у детей. - "Педиатрия (Москва)", 1973, № 7, с.7-II.
147. Иванов Ю.М. Некоторые общие черты в действии кортизона и альдостерона на водно-солевой обмен. Альдостерон и водно-солевой гомеостаз. Материалы симпозиума АМН СССР. Новосибирск, 1968, с.84-85.
148. Ивановский Ю.С. Основные принципы лечения экссудативно-аллергического диатеза. - В кн.: Материалы пленума правления Всероссийского научного медицинского общества дермато-венерологов. Г.Курск, 10-11 сентября 1974 г. Курск, 1974, с.24-26.
149. Игнатьева М.С., Вельтишев Ю.Е. Болезни почек у детей. М., "Медицина", 1973, с.184.
150. Игнатьева Н.З. Диагностика заболеваний желчевыводящих путей. - В кн.: Диагностика заболеваний органов пищеварения. Под ред. Н.Г. Масевича, Н.Н. Налажкова. Л., "Медицина", 1976, с.87-112.
151. Исасова Л.А. Роль аллергии в патогенезе коллагеновых заболеваний. - В кн.: Материалы Десятого Всесоюзного съезда детских врачей. Авр. 1967 г., Тбилиси. М., 1967, с.44-45.
152. Ионин Л.Л. и др. Вопросы кортикоидной терапии при патологии бронхо-легочной системы у детей. - "Педиатрия (Москва)", 1974, № 7, с.69-73.
153. Исаков Т.К. О симптоматике и причинах экссудативно-катарального диатеза у детей. - "Здравоохранение Казахстана", 1972, № 8, с.21-22.

154. Исаков Т.К., Молдаманова Р.Т. Некоторые особенности патологии детей раннего возраста, страдающих экссудативно-катаральным диатезом. - "Здравоохранение Казахстана", 1972, № 3, с.62-64.
155. Ишимова Л.М. и др. О диагностике аллергии к коровьему молоку у детей. - "Вопр. охр. мат.", 1971, т.16, № 6, с.44-45.
156. Ишимова Л.М., Лусс Л.В. Применение гистоглобулина для лечения пищевой аллергии у детей. - В кн.: Аллергия как социально-гигиеническая проблема. Труды Саратовского мед. института, том.106. Саратов, 1974, с.351-353.
157. Ишимова Л.М. и др. Средства, подавляющие аллергические реакции немедленного типа. - В кн.: Итоги науки и техники. т.7. Противоаллергические средства. М., ВИНИТИ, 1975, с.21-63.
158. Казначеев В.П. и др. Влияние альдостерона на некоторые показатели нуклеиново-белкового и углеводного обмена печени и почек у адреналектомированных и интактных собак. Альдостерон и водно-солевой гомеостаз. Материалы симпозиума АМН СССР. Новосибирск, 1968, с.113-115.
159. Калинин Г.А. и др. Распространенность аллергических заболеваний у детей "Здравоохранение Белоруссии", 1970, № II, с. 20-23.
160. Калинин Г.А. Истоки аллергических состояний у новорожденных детей. - В кн.: Материалы X Всесоюзного съезда детских врачей. М., "Медицина", 1974, с.128-129.
161. Калинин Р.А. Школьная медицина. Руководство для врачей-педиатров. М., "Медицина", 1975, с.96-128.
162. Капелько М.А. Система клеточного иммунитета в раннем онтогенезе. - "Педиатрия (Москва)", 1975, № 10, с.31-37.
163. Кассани А.С. Роль аллергии при рецидивирующих средних гнойных отитах у детей младшего возраста. "Педиатрия (Москва)", 1969, № 2, с.77-78.
164. Котикарь Ф.И., Еренков В.А. Презмонии у детей раннего возраста. Клинико, "Штильца", 1974, с.57-67.
165. Кифер Е.Л. Аллергические болезни комы. - В кн.: Аллергические заболевания у детей. М., "Медицина", 1971, с.236-253.
166. Клемпарская Н.Н. и др. Гемостатуляция как индуктор антител. В кн.: Тезисы докладов IV Всесоюзной конференции по иммунопатологии, 16-19 октября 1973 г. Л., 1973, с. 24-25.
167. Климанская Е.В. и др. К вопросу о местной иммунологической реактивности при хронических неспецифических заболеваниях легких у детей. "Педиатрия (Москва)", 1973, № 9, с.18-21.

168. Клименко Г.А., Бассалык Л.С. Исследование функции коры надпочечников в клинике методом определения содержания 17-ОНС в моче. - В кн.: Исследование функционального состояния коры надпочечников и симпато-адреналовой системы в клинике и эксперименте. Труды по новой аппаратуре и методикам. Вып. II. М., 1963, с. 64-75.
169. Клиника, патогенез, лечение и профилактика экземы и нейродермита у детей. Методические рекомендации. Авт. Н.П. Боропова, А.М. Градинаров. Свердловск, 1975, с. 40.
170. Ковсан В.М., Никольский И.С. Ускоряющий иммунологическое созревание фактор, выделенный из тимуса теленка. Иммунология. Республиканский межведомственный сборник. Вып. 6. Киев, "Здоров'я", 1973, с. 64-68.
171. Козлов В.Ф. и др. Морфологические изменения крови при аллергических заболеваниях у детей. - В кн.: Сборник научных трудов Ивановского мед. института. Вып. 52. Иваново, 1973, с. 120-122.
172. Козулин Е.Н. Влияние индуктортерии поясничной области на гликокортикоидную функцию коры надпочечников больных экземой. - В кн.: Вопросы нейроэндокринных дисфункций и аллергологии. Под ред. Ю.К. Скрипкина. М., 1971, с. 144-148.
173. Колаев В.А. и др. Механизмы действия стероидных гормонов на систему крови. Альдостерон и водно-солевой гомеостаз. Матер. симпозиума АМН СССР. Новосибирск, 1968, с. 103-105.
174. Комаров Ф.И., Иванов А.И. Диагностическое значение исследования дуоденального содержимого. "Клин. мед. (Москва)", 1972, т. X X, № 2, с. 76-82.
175. Комаров Ф.И., Ильинич В.К. Современное состояние вопроса о патогенности лямблий. "Клин. мед. (Москва)", 1976, т. № 4, с. 9-16.
176. Комиссаренко В.П. Гормоны коры надпочечников и их роль в физиологических и патологических процессах в организме. Киев, 1956, с. 5-48.
177. Комиссаренко В.П., Резников А.Г. Ингибиторы функции коры надпочечных желез. Киев, "Здоров'я", 1973, с. 5-55.
178. Кондакова В.Г. Исследование келчи у детей грудного возраста в норме и при некоторых патологических состояниях. Автореф. дисс. канд. Челябинск, 1972.
179. Коньков В.А. Электрофорез на агаре с окрашиванием белков и их простетических групп. - В кн.: Лабораторная иммунология. Под ред. О.Е. Бязова. М., "Медицина", 1967, с. 264-266.
180. Коробова Н.В. Зависимость проницаемости плаценты от её структуры. - В кн.: Гисторевматологический барьер. М., 1961, с. 54-55.

181. Котельникова В.С. Функциональное состояние коры надпочечников у больных хронической пневмонией детей в период ремиссии. Дисс.канд. Свердловск, 1971.
182. Красноперова К.Е. Клиническое значение соотношений ацетилхолина и холинаэстеразы при кожных проявлениях экссудативно-катарального диатеза. Дисс.канд. Казань, 1967.
183. Крехова М.А. Методы изучения функционального состояния коры надпочечников. - В кн.: Современные методы определения стероидных гормонов в биологических жидкостях. Под ред. Н.А.Кдаева. М., "Медицина", 1968, с.5-21.
184. Кудашев Н.И. и др. О побочном действии плацентарного гамма-глобулина. - "Вопр.окр.мат.", 1972, т.17, № II, с.60-65
185. Кудашев Н.И. и др. Применение гамма-глобулина из плацентарного кровя. - "Вопр.окр.мат.", 1974, т.19, № 3, с.41-46.
186. Кузнецова А.В. Некоторые показатели вегетативной нервной системы при измененной реактивности (экссудативный диатез). Дисс.канд. Казань, 1969.
187. Кульберг А.Я. Структура антител и их функциональные особенности. - "Х.микробиол.", 1968, № II, с.5-10.
188. Кульберг А.Я. Иммуноглобулины как биологические регуляторы. М., "Медицина", 1975, с.198.
189. Купкина Г.К. Иммуноглобулины в норме и при некоторых патологических состояниях у детей. - "Педиатрия (Москва)", 1972, № II, с.83-86.
190. Курашвили Т.П. Состояние некоторых показателей функции печени при бронхиальной астме у детей. Тбилиси, 1969, с.30-64.
191. Лакоткина Е.А. и др. Результаты изучения антигистаминного фактора крови у детей для оценки аллергизации организма и ее влияния на некоторые стороны иммунологической перестройки. - В кн.: Диатезы у детей. Труды Ленинградского Педиатрического мед.института. Том 60. Л., 1972, с.34-43.
192. Лашманова А.П. и др. К вопросу о метаболизме гликокортикоидных гормонов у больных экземой, невродермитом и красной волчанкой. - В кн.: VI Всесоюзный съезд дерматовенерологов (тезисы докладов). Харьков, 25-29 сентября 1973 г. М., "Медицина", 1973, с.294-296.
193. Лебедев В. П. Функциональное состояние коры надпочечников и обоснование кортикостероидной терапии при нефритах у детей. Дисс.канд. М., 1967.
194. Лебедев Д.Д. Очерки о реактивности организма и ее значении в педиатрии. М., "Медицина", 1965, с.202.
195. Лебедев Д.Д. Что такое экссудативный диатез. - "Вопр.окр.мат.", 1971, т.16, № I, с.56-57.

196. Лебедев Д.Д. О номенклатуре иммуноглобулинов (Обзор литературы). - "Вопр. охр. мат.", 1972, т.17, № 5, с.44-47.
197. Леви М.И. и др. Иммунологическая реактивность детей и материнские антитела. "Б.микробиол.(Москва)", 1970, № 8, с.74-79.
198. Леенсон Р.Е. К вопросу о диетическом лечении экссудативного дилатеза. - "Педиатрия", 1943, № 2, с.54-60.
199. Лейтес С.М. Пермиссивная роль гликокортикоидов в процессах обмена веществ. - В кн.: Гипофиз - кора надпочечников. Киев, "Наукова думка", 1964, с.63-70.
200. Лейтес С.М., Лаптева И.И. Очерки по патофизиологии обмена веществ и эндокринной системы. М., "Медицина", 1967, с.424.
201. Линец М.Е. Материалы к проблеме кортикостероидной терапии некоторых дерматитов у детей. Автореф.дисс.докт. М., 1968.
202. Литвинова А.М. Концентрация иммуноглобулинов у недоношенных новорожденных детей. - "Педиатрия (Москва)", 1976, № 10, с. 56-58.
203. Лозовская Л.С. Защитные и патологические реакции иммунитета у ребенка в связи с вирусной инфекцией. М., "Медицина", 1973, с.243.
204. Лопухин Ю.М., Петров Р.В. Новая классификация первичной иммунологической недостаточности. - Вестн. АМН СССР", 1974, № 3, с.35-43.
205. Лопухин Ю.М. и др. Клинические формы и методы лечения иммунодефицитных состояний у детей. - "Вопр. охр. мат.", 1976, т.21, № II, с.15-20.
206. Максимович Я.Б. Прописывание, несовместимость и побочное действие лекарственных средств. Киев, "Здоров'я", 1971, с.134-144.
207. Мардашов С.Р. Биохимические проблемы медицины. М., "Медицина", 1975, с.288.
208. Марисенко Г.П., Туритова Л.В. Кожные аллергические пробы при хронической пневмонии у детей. - В кн.: Аллергия в патологии детства. Под ред. Г.Н.Сперанского. М., "Медицина", 1969, с.120-124.
209. Марков Х.М., Банкова В.В. Возрастные различия в экскреции кортикостероидов у здоровых детей. - "Педиатрия (Москва)", 1971, № 4, с.61-67.
210. Марокко И.И. Реакция катепсинов печени на развитие аллергических реакций немедленного типа. В кн.: Вопросы нейроэндокринных дисфункций и аллергологии. Под ред. В.К.Скрипкина. М., 1971, с.74-77.

211. Марокко И.И. Изменение активности ферментов лизосом печени морских свинок при аллергических реакциях немедленного типа. - В кн.: Морфологические и физиологические основы регуляции и восстановления функций организма. М., 1970, с.74-75.
212. Масевич Ц.Г., Игнатова Н.З. Значение исследования дуоденального содержимого в клинической практике. - "Сов.Мед.", 1971, № 1, с.96-101.
213. Маслов М.С. Учение о конституциях и аномалиях в детском возрасте. Л., "Практ.медицина", 1925, с.238.
214. Маслов М.С. Вопросы наследственности и аномалий конституции в педиатрии. - "Вопросы педиатрии и охраны материнства и детства", 1949, т.17, № 1, с.3-9.
215. Маслов М.С. Аномалии конституции (диатезы) в детском возрасте. - В кн.: Многотомное руководство по педиатрии. Т.1. М., "Медгиз", 1960, с. 471-527.
216. Матарадзе Г.Д. Функциональное состояние коры надпочечников у детей раннего и дошкольного возраста в норме и при надпочечной патологии. Дисс.канд. М., 1971.
217. Матвеев М.П. Проблемы иммунологии в педиатрии. Иммунология в педиатрии. Тезисы докл.научн.конф. М., 1972, с.2-3.
218. Матвеев М.П. и др. Клиническое значение количественного определения иммуноглобулинов в детской практике. - "Клиническая мед.(Москва)", 1974, т. П, № 10, с.118-124.
219. Мизерницкая О.Н. и др. Клинико-патогенетические особенности астматического синдрома при острых респираторных вирусных инфекциях у детей раннего возраста. - "Педиатрия (Москва)", 1975, № 1, с.20-25.
220. Милославский Я.М. и др. Определение ТН производных кортизола и кортизона в моче. - В кн.: Исследование функционального состояния коры надпочечников и симпато-адреналовой системы в клинике и эксперименте. Труды по новой аппаратуре и методикам. Вып.2. М., 1963, с.76-84.
221. Милославский Я.М. и др. Надпочечники и артериальная гипертензия. М., "Медицина", 1971, с.5-53.
222. Минасян Р.М., Блеян А.М. О некоторых показателях реактивности организма при нефролитах у детей. - В кн.: Материалы II съезда педиатров Армении. Ереван, 1972, с.109-110.
223. Мирончик И.Н. Аллергия и аллергическая патология у детей первого года жизни. - "Здравоохранение Белоруссии", 1970, № 5, с.34-36.
224. Михайлова З.М. Специфическая иммунологическая реактивность ребенка на самых ранних этапах развития. - "Педиатрия (Москва)", 1971, № 10, с.49-53.

225. Михайлова З.М., Афонина Л.Г. Иммунологическая реактивность новорожденного ребенка. - В кн.: Материалы II съезда педиатров Армении. Ереван, 1972, с.229-231.
226. Михайлова З.М., Михеева Г.А. Иммунобиологическая реактивность детского организма. М., "Медицина", 1974, с.240.
227. Михайлова З.М. Иммунологическая недостаточность у детей. - "Педиатрия (Москва)", 1975, № 10, с.3-8.
228. Михайлова З.М. и др. Иммунологическое состояние детей с рецидивирующими и хроническими бронхо-легочными заболеваниями. - "Педиатрия (Москва)", 1976, № 5, с.9-14.
229. Михайлова А.А., Петров Р.В. Гуморальные факторы клеточного иммунитета. - "Мед.реф.ж.ХХI", 1975, № 1, с.11-12.
230. Мокеров И.П., Лещенко Г.В. Таблицы для оценки физического развития детей раннего и дошкольного возраста. г.Свердловска. Свердловск, 1967.
231. Мольченко Е.Ф. Характеристика гуморального и местного иммунитета у детей младшего возраста при острых респираторных заболеваниях и пневмониях. - "Педиатрия (Москва)", 1975, № 1, с.25-29.
232. Моргунов И.Н. Основные вопросы биосинтеза иммуноглобулинов. - В кн.: Вопросы биосинтеза, структуры и функций белков лимеров. Киев, "Наукова думка", 1967, с.60-83.
233. Муковников М.Г. Распространенность экссудативного диатеза у детей раннего возраста и организация их диспансерного наблюдения. Автореф.дисс.канд. М., 1972.
234. Муравина Р.М. Патогенез экссудативного диатеза у детей. Дисс. докт. Л., 1947.
235. Мутин С.С., Сигидин Я.А. О роли вилочковой железы в иммунологии. - "Тер.арх.", 1966, т.ХХХVIII, № 4, с.5-10.
236. Навашин С.М., Фомина И.П. Справочник по антибиотикам. М., "Медицина", 1974, с.416.
237. Надеждина Е.А. Изменения в системе иммуноглобулинов (дисгаммоглобулинемии) и их значение в педиатрии. и- "Педиатрия (Москва)", 1969, № 1, с.60-69.
238. Надеждина Е.А. и др. Гипоиммуноглобулинемии у детей с инфекционно-аллергической патологией. - В кн.: Материалы третьего съезда педиатров Грузии. Ноябрь 1971 г. Тбилиси, 1971, с.169-171.
239. Надеждина Е.А. Влияние экзогенных и эндогенных факторов на систему иммуноглобулинов у детей с хроническим тонзиллитом и ревматизмом. - "Вопр.ревматизма", 1972, № 2, с.10-14.

240. Небольсина Л.И. Исследование функционального состояния коры надпочечников при различных формах ретикулогистицита в течение заболевания и под влиянием кортикостероидной терапии. - "Педиатрия (Москва)", 1968, № 2, с.72-
241. Незлин Р.С. Подклассы иммуноглобулинов человека. - "Вопр.медицины", 1970, т.16, вып.1, с.103-109.
242. Незлин Р.С. Современные представления о структуре антител. - "Макробиология (Москва)", 1971, № 4, с.44-47.
243. Незлин Р.С. Строение и биосинтез антител. М., "Наука", 1972 с. 312.
244. Никитин Ф.Н. Асимптомных холециститов в течении и лечении нейродермита. - "Сов.Мед.", 1968, № 2, с.97-99.
245. Никитина М.Н. Применение гистаглобулина при лечении экземы и нейродермита у детей. Дисс.канд. М., 1966.
246. Ногаллер А.М. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. М., "Медицина", 1969, с.158-162.
247. Ногаллер А.М. Пищевая аллергия. - "Клин.мед. (Москва)", 1971 т. III, № 2, с.10-20.
248. Олевский М.И. Питание детей при эссудативном диатезе. - В кн.: Питание здорового и больного ребенка. Под ред. М.И.Олевского, Б.К.Полшевой. М., "Медицина", 1965, с.192-199.
249. Павловичева Н.В. Некоторые данные о лечении эссудативного диатеза у детей. - В кн.: Проблемы клинической дерматологии. Труды МОНКИ. Вып.4. М., 1966, с.198-200.
250. Пагава И.К. Значение эссудативного диатеза в патогенезе инфекционно-аллергических заболеваний у детей. Материалы Девятого Всесоюзного съезда детских врачей.(Апр. 1967 г., Тбилиси). М., 1967, с.77-78.
251. Пагава И.К., Чулукидзе М.В. К вопросу классификации эссудативного диатеза. Материалы II съезда педиатров Грузии (ноябрь 1971 г.) Тбилиси, 1971, с.294-295.
252. Пархимович Р.М. Гормоны надпочечников: биосинтез, его регуляция, метаболизм, биологическая роль в организме. - В кн.: Руководство по эндокринологии. Под ред. Б.В Алешина и др. М., "Медицина", 1973, с.231-265.
253. Петров В.А. Материалы к вопросу об этиологии, патогенезе и лечении экземы у детей. Автореф. дисс.канд. М., 1972
254. Петров В.П. Изучение некоторых вопросов аллергического механизма патогенеза и терапии экземы. Автореф.дисс.докт. М., 1972.
255. Петров Р.В. Формы взаимодействия генетически различающихся клеток лимфоидной ткани. - "Успехи совр.биол.", 1970 т.69, вып.2, с.261-271.

256. Петров Р.В., Манько В.М. Иммунодепрессоры. М., "Медицина", 1971, с.3-7.
257. Петров Р.В. Генетические основы иммунного ответа. Тезисы науч.докладов 34 сессии общего собрания АМН СССР. 19-21 июня 1973 г. М., 1973, с.10-13.
258. Петров Р.В. и др. Современные представления об иммунной системе и методы ее оценки у человека. - В кн.: Проблемы молекулярной и клеточной патологии. Тезисы докл.научн. конф. медико-биол. факультета П МОЛГМИ (ноябрь 1973 г.). М., 1973, с.22-23.
259. Петров Р.В. Иммунная система и иммунологическая реактивность организма. - "Вопр. охр.мат.", 1976, т.21, № II, с.3-15.
260. Петров Е.В., Захарова Л.А. Т и В лимфоциты: генез и специфические рецепторы. - В кн.: Общие вопросы патологии. Т.4. Т и В системы иммунитета. М., ВИНИТИ, 1976, с.7-45.
261. Петров Р.В., Хайтов Р.М. Иммунологические механизмы клеточного гомеостаза. - В кн.: Гомеостаз. Под ред. Н.Д.Горизонтова. М., "Медицина", 1976, с.191-233.
262. Петряева А.Т. Некоторые спорные вопросы гормональной терапии в педиатрии. - "Педиатрия (Москва)", 1970, № 12, с.15-19.
263. Петряева А.Т. Аллергия и аллергические реакции при заболеваниях детского возраста. - "Педиатрия (Москва)", 1972, № 7, с.3-9.
264. Пикулина Е.В. Иммунологические сдвиги у новорожденных от матерей с осложненным течением беременности. Автореф.дисс. канд. Ташкент, 1972.
265. Пикулина К.Т. Желудочно-кишечные проявления аллергии у детей. - В кн.: Клиническая и лабораторная диагностика аллергических заболеваний. Тезисы II науч.конф. по аллергии. Киев-Ужгород, 1974, с.105-106.
266. Пирзян Л.А. и др. Действие физиологически активных соединений на биологические мембранны. М., "Наука", 1974, с.387.
267. Покровский Б.В. Биохимические механизмы регуляции биссинтеза белка стероидными гормонами. - В кн.: Современные вопросы эндокринологии. Вып.3. Под ред. Н.А.Кдаева. М., "Медицина", 1971, с. 100-109.
268. Полек Е.З. Рентгенологические показатели концентрационной функции желчного пузыря при хроническом холецистите. - "Клин. мед. (Москва)", 1971, т.Х IX, № 2, с.46-53.
269. Польнер А.А. Аллергические антитела. М., ЦОЛИУВ, 1973, с.13.
270. Польнер А.А. Биохимические медиаторы аллергических реакций. М., ЦОЛИУВ, 1973, с.18.

271. Полушкин Б.В. Аллергоидные реакции. - "Испеки совр.биол.", 1971, т.71, вып.2, с.253-271.
272. Потапова И.Н. Патоморбодология желез внутренней секреции в детском возрасте. М., "Медицина", 1971, с.144.
273. Потемкина А.М. Об этиологической роли в патогенезе некоторых дерматозов у детей. VI Всесоюзный съезд дермато-венерологов. Тезисы докладов. Харьков 25-29 сентября 1973 г. М., 1973, с.280-281.
274. Потемкина Е.Е. и др. Содержание иммуноглобулинов в сыворотке практически здоровых детей. - "Педиатрия (Москва)", 1975, № 10, с.15-17.
275. Потемкина Е.Е., Нестерина Л.Ф. Влияние препаратов гамма-глобулина на некоторые клинико-иммунологические показатели у детей при острых респираторных заболеваниях, сопровождающихся астматическим синдромом. - "Вопр. охр.мат.", 1976, т.21, № 7, с.13-16.
276. Пашехонов С.А. Об иммунизации детей с измененной реактивностью АКДС-вакциной. Детские инфекции, Республиканский межведомственный сборник. Вып.4. Киев, "Здоров'я", 1974, с.156-164.
277. Приходченко А.А. К патогенезу эксудативного диатеза (глинико-генеалогическое и иммунологическое исследование). Дисс.канд. Новосибирск, 1970.
278. Прозоровская К.Н., Дубовик Н.Ф. Современные методы изучения гуморального и клеточного иммунитета. - В кн.: Адаптационные и компенсаторные механизмы в патологии детского возраста. Сб.научн.трудов. Ред.Ю.Е.Вельтищев и др. М., 1972, с.19-22.
279. Прозоровская К.Н. и др. Значение определения уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови при хронической бронхиальной инфекции у детей. - "Педиатрия (Москва)", 1973, № 9, с.15-18.
280. Прозоровская К.Н. и др. Определение иммуноглобулинов в слизе бронхов у детей с хроническим бронхолегочным процессом. - "Вопр. охр.мат.", 1974, т.19, № II, с.11-12.
281. Прокопенко Л.Г., Равич-Шербо М.М. Обмен иммуноглобулинов. М., "Медицина", 1974, с.224.
282. Протасова Т.Н. Гормональная регуляция активности ферментов. М., "Медицина", 1975, с.239.
283. Пыцкий В.И. Надпочечниковые и вненадпочечниковые механизмы в снабжении тканей кортизолом при аллергических заболеваниях. Дисс.докт. М., 1968.
284. Пыцкий В.И. Вненадпочечниковые механизмы гликокортикоидной недостаточности при аллергии. - В кн.: Проблемы молекулярной и клеточной патологии. Тезисы докл.научн.конф. медико-биол.факультета П МОЛГИ (ноябрь 1973). М., 1973, с.23-26.

285. Пыцкий В.И. Кортикостероиды и аллергические процессы. М., "Медицина", 1976, с.175.
286. Пятаков А.И. и др. Содержание иммуноглобулинов в сыворотке здоровых людей. Дерматология и венерология. Республиканский межведомственный сборник. Вып.8. Киев, "Здоров'я", 1973, с.38-44.
287. Равич-Щербо М.И. О химии, структуре и свойствах иммуноглобулинов. 36 научная сессия Курского медиснитута. Программы-материалы. Курск, 1968, с.5-9.
288. Разгаускас Э.Ф. и др. Системная бета-адренергическая чувствительность у больных бронхиальной астмой и их родственников. - В кн. Клиническая и лабораторная диагностика аллергических заболеваний. Тезисы второй республиканской конференции по аллергии. Киев-Ужгород, 1974, с.64-66.
289. Рачковская Г.П. Классы иммуноглобулинов в диагностике аллергических заболеваний. - В кн.: Клиническая и лабораторная диагностика аллергических заболеваний. Тезисы второй республиканской конференции по аллергии. Киев-Ужгород, 1974, с.116-117.
290. Резник Б.Я. Коваль Н.И. Современные проблемы патологии поджелудочной железы в педиатрической практике. "Педиатрия (Москва)", 1973, № 7, с.3-7.
291. Резникова Л.С. и др. Иммуноглобулины сыворотки крови при микозах стоп у детей. - "Вестн.дерматол.", 1973, № 4, с.32-36.
292. Розен В.Б. Транскортин . Автореф.дисс.докт. М., 1970.
293. Розентул М.А. Лечение экземы у детей. В кн.: Методические материалы по организации борьбы с кожными и венерическими болезнями. М., ЦКВИ, 1962, с.92-99.
294. Руднев И.М. Применение глюкокортикоидов у детей. М., "Медицина", 1969, с.172.
295. Русидзе В.Л. Некоторые биохимические сдвиги по клиническим формам экссудативного диатеза. Дисс.канд. Тбилиси, 1968
296. Рута Б.А. Роль и взаимосвязь глюкокортикоидов, АМГ, аскорбиновой кислоты при анатаксии. Автореф.дисс.канд. Каунас, 1973.
297. Рыбалько Д.И. Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови детей при вакцинации против оспы. Детские инфекции. Сборник трудов. Ленинградский НИИ детских инфекций. Л., 1972, с.165-169.
298. Рыженков В.Е. и др. Экспериментальные и клинические обоснования применения этиамизола для лечения ревматоидного артрита и бронхиальной астмы. - "Сов.Мед.", 1967, № 4, с.127-131.

299. Рябенков С.Ю. Содержание иммуноглобулинов при экссудативно-катаральном диатезе. - "Мед. реф. ж. У", 1976, № 1, реф.51
300. Сакварелидзе Д.С. К вопросу ранней диагностики экссудативного диатеза в периоде новорожденности. Автореф.дисс.канд. Тбилиси, 1967.
301. Салганик Р.И. Роль генетической индукции в синтезе гормонов. - В кн.: Альдостерон и водно-солевой гомеостаз. Материалы симпозиума АМН СССР. Новосибирск, 1968, с.95-96.
302. Самуилсон Е.М. Роль гормонов коры надпочечников в патогенезе опухолей. - В кн.: Физиология, биохимия и патология эндокринной системы. Республиканский международный сборник. Вып.5. Киев, "Здоров'я", 1975, с.17-25.
303. Санникова Н.Е. Состояние иммунологической реактивности у детей с затяжной и хронической пневмонией и рецидивирующим бронхитом. Дисс.канд. Свердловск, 1974.
304. Санникова Н.Е., Стефани Д.В. Исследование количества сывороточных иммуноглобулинов классов A, M и Y у здоровых детей в возрасте от 1 года до 14 лет. - "Педиатрия (Москва)",
305. Сергеев П.В. (ред.) Стероиды и биологические мембранны. - В кн.: Биологические мембранны. М., "Медицина", 1973, с.94-117.
306. Сергеев М.И. О роли аскаридозной инвазии в патогенезе некоторых аллергических дерматозов у детей. Материалы пленума правления Всероссийского научного медицинского общества дермато-венерологов. Курск, 10-11 сентября 1974 г. Курс: 1974, с.45-47.
307. Силина Э.М. Пиэлонефрит у новорожденных и детей первого года жизни. Вопросы этиологии и патогенеза, клиника и течение. Автореф. дисс.докт. Свердловск, 1971.
308. Синявская О.А., Зимина Т.С. О функциональном состоянии печени у детей с экссудативным диатезом по данным порфирии. - "Вопр. охр. мат.", 1967, т.12, № 7, с.40-42.
309. Синявская О.А. Материалы по изучению этиологии, патогенеза, клиники и терапии экссудативного диатеза у детей. Дисс. докт. Свердловск, 1968.
310. Синявская О.А. и др. О терапии и динамике некоторых показателей при экссудативном диатезе у детей. Диатезы у детей. Труды Ленинградского педиатрического мед.института. Т.60 Л., 1972, с.76-86.
311. Синявская О.А. и др. Значение диспансеризации детей первого года жизни с аллергическим диатезом для профилактики бронко-легочных заболеваний. - "Вопр. охр. мат.", 1973, т.18, № 4, с.47-49.

312. Синявская О.А. и др. Значение санации желчевыводящих путей комплексе патогенетической терапии аллергических дерматозов у детей. - "Вестн. дерматол.", 1974, № 12, с.52-57.
313. Синявская О.А. и др. Исследование duodenального содержимого у детей с хроническим холецистостохолангитом. - "Вопр. охмат.", 1975, т.30, № 12, с.33-36.
314. Синявская О.А. и др. Опыт оздоровления детей с аллергически диатезом в специализированной группе яслей. - В кн.: Вопросы гомеостазиса и реактивности при аллергии. Сб. науч. работ. Свердловск, 1975, с.21-25.
315. Синявская О.А. и др. К особенностям лечения патологии желче выводящих путей у детей с аллергическим диатезом. - В кн.: Современные методы лечения гастроэнтерологических болезней. Материалы Всесоюзного пленума правления научного общества гастроэнтерологов. Ужгород, 1975, с.156-157.
316. Ситников Е.П. Функциональное состояние билиарной системы при хроническом холецистите у детей и эффективность комплексного дифференцированного лечения. Дисс. канд. Пермь, 1975.
317. Скрипкин Ю.К. и др. Лечение гистоглобулином детей, больных экземой и нейродермитом. - В кн.: Вопросы нейроэндокринных дисфункций и аллергологии. Под ред. Ю.К. Скрипкина М., 1971, с.91-95.
318. Скрипкин Ю.К. и др. Состояние неспецифического иммунитета у детей, больных экземой и нейродермитом. Там же, с. 47-50.
319. Скрипкин Ю.К. и др. Перспективы повышения эффективности терапии больных аллергическими дерматозами. Труды III Всероссийского съезда дермато-венерологов. Горький, 1973, с.65-67.
320. Скрипкин Ю.К. и др. Изучение пищевой аллергии у детей. "Педиатрия (Москва)", 1974, № 12, с.3-6.
321. Скрипкин Ю.К. и др. Аллергические дерматозы. М., "Медицина" 1975, с.247.
322. Смоленская И.Я. Гигиеническая оценка питания и некоторые показатели состояния здоровья детей в яслях г.Донецка (здоровых и с кожными проявлениями экссудативно-катарального диатеза). Автореф.дисс.канд. М., 1967.
323. Смоленская И.Я. Некоторые показатели состояния здоровья детей с кожными проявлениями экссудативного диатеза. Охрана здоровья детей и подростков. Республиканский межведомственный сборник. Вып.2. Киев, "Здоров'я", 1970, с.166-168.
324. Смородинова Н.Ф. Действие гликокортикоидных гормонов при разных типах гиперергических реакций. - "Педиатрия (Москва)", 1976, № 8, с.77-81.

325. Смородинцев А.А. и др. Основы противовирусного иммунитета. Л., "Медицина", с.311.
326. Смышляева А.Ф., Приходченко А.А. Соотношение наследственных и внешних факторов в патогенезе экссудативного диатеза. - "Педиатрия (Москва)", 1973, № II, с.22-26.
327. Соколова К.Ф. Пневмония у детей раннего возраста. М., "Медицина", 1964, с.131-135.
328. Соколова Т.С., Кулебко О.М. Опыт изучения гистаминопексического индекса у детей раннего возраста - здоровых и страдающих аллергическими заболеваниями. - "Педиатрия (Москва)", 1965, № 3, с.16-18.
329. Соколова Т.С. Лечение аллергических заболеваний. - В кн.: Аллергические заболевания у детей. М., "Медицина", 1971, с.301-378.
330. Соколова Т.С. и др. Возможность применения сульфаниламидов продленного действия у детей с аллергическими заболеваниями. - "Вопр. охран. мат.", 1971, т.16, № 2, с.18-20.
331. Соколова Т.С. Ветров В.Н. Развитие сенсибилизации к инфекционным аллергенам у детей с экссудативным диатезом и ранними кожными проявлениями аллергии. Материалы III съезда педиатров Грузии (ноябрь 1971 г.) Тбилиси, 1971, с.293-294.
332. Соколова Т.С., Захарова Н.В. Некоторые особенности проведения прививок у детей с аллергической реактивностью. - "Педиатрия (Москва)", 1972, № 10, с.16-19.
333. Соколова Т.С. Современные проблемы аллергологических (атопических) заболеваний у детей. Иммунитет, иммунопрофилактика, аллергия у детей. Юбилейная науч. конф., посвященная 50-летию института педиатрии, 1-2 февраля 1973 г. Тезисы докл. М., 1973, с.32-35.
334. Соколова Т.С. и др. Роль некоторых наследственно-конституциональных факторов в этиологии аллергических дерматозов у детей. XI Всесоюзный съезд дермато-венерологов. Харьков, 25-29 сентября 1973 г. М., 1973, с.412-413.
335. Соколова Т.С. Современные представления об экссудативно-катаральном диатезе. Протоколы заседания Московского Общества детских врачей. - "Педиатрия (Москва)", 1975, № 7, с.89.
336. Сомов Б.А. Аллергическая реактивность у больных экземой и аллергическим дерматитом. Автореф.дисс.докт. М., 1965.
337. Сомов Б.А. и др. Актуальные вопросы взаимосвязи иммuno-аллергической реактивности и гормональной регуляции у больных хроническими аллергическими дерматозами. - В кн.: XI Всесоюзный съезд дермато-венерологов. Тезисы докл. Харьков, 25-29 сентября 1973 г. М., "Медицина", 1973, с.220-222.

338. Сокин А.А. и др. Влияние изосерологических конфликтов во время беременности на состояние трансплacentарного иммунитета и заболеваемость детей раннего возраста. - "Педиатрия (Москва)", 1972, № II, с.29-32.
339. Сокин А.А. Содержание различных фракций сывороточных белков у матери, новорожденных и детей первых месяцев жизни. Связь этих показателей с уровнем антител. - "Вопр. охр. мат.", 1974, т.19, № 5, с.22-25.
340. Сперанский Г.Н. Заболевания кожи в раннем детском возрасте. - В кн.: Учебник болезней раннего детского возраста. М., "Биомедгиз", 1934, с.531-545.
341. Сперанский Г.Н., Соколова Т.С. Основные вопросы изучения аллергических заболеваний в раннем детском возрасте. - "Педиатрия (Москва)", 1965, № I, с.3-10.
342. Сперанский Г.Н., Соколова Т.С.К изучению аллергических заболеваний в раннем детском возрасте. - В кн.: Аллергия в патологии детства. Под ред. Г.Н.Сперанского. М., "Медицина", 1969, с.11-22.
343. Станкова В.П. Структура и распространенность аллергических заболеваний у детей Г.Фрунзе. Автореф. дисс.канд. Фрунзе, 1972.
344. Старкова Н.Т., Марова Е.И. Диагностическое значение некоторых метаболитов кортизола. - "Проблемы эндокринол.", 1965, № 3, с.33-36.
345. Степанова-Маслаускене Т.П. Некоторые показатели реактивности у детей раннего возраста с кожными проявлениями экссудативного диатеза. Автореф.дисс.докт. М., 1964.
346. Стефани Д.В. Иммуноглобулины человека и их роль в инфекционной патологии. - "Х.микробиол.", 1971, № 6, с.126-131.
347. Стефани Д.В. Иммуноглобулины человека. Структура и функции. Иммунология в педиатрии. Тез.докл.научн.конф. М., 1972, с.2-3.
348. Стефани Д.В. Секреторные иммуноглобулины и проблема местного иммунитета. - "Х.микробиол.", 1973, № 2, с.7-II.
349. Стефани Д.В., Смирнов В.В. Распределение антител, блокирующих цитотоксические реакции, в зависимости от содержания иммуноглобулинов отдельных классов у детей, больных острым лейкозом. - "Педиатрия (Москва)", 1974, № 8, с.12-15.
350. Стрелков Р.Б. Метод вычисления стандартной ошибки и доверительных интервалов средних арифметических величин с помощью таблицы. Сухум, "Алешара", 1966, с.41.
351. Студеникин М.Я., Рылесва Р.Н. Диатез экссудативно-катаральный. БСЭ, третье издание, М., "Советская энциклопедия", 1972, т.8, с.240.

352. Студеникин М.Я. и др. Аллергические заболевания у детей. - В кн.: Пути развития педиатрии. М., "Медицина", 1974, с.98-109.
353. Студеницин А.А. и др. Кожные болезни у детей. М., "Медицина" 1971, с.376.
354. Студеницин А.А. и др. Патогенез и терапия экземы и невродермита у детей. Труды II Всероссийского съезда дермато-венерологов. Горький, 1973, с.62-65.
355. Студеницин А.А. и др. Значение аллергии в патогенезе экземы и невродермита. VI Всесоюзный съезд дермато-венерологов. Тезисы докладов. Харьков, 25-29 сентября 1973 г. М., "Медицина", 1973, с.211-213.
356. Студеницин А.А. Патогенез, клиническая картина и лечение экземы у детей. - "Сов.мед.", 1975, № 8, с.16-24.
357. Сурков В.Д., Шамов М.Г. Катамнез детей, перенесших в раннем возрасте пневмонию с астматическим компонентом и без него. - "Вопр.охр.мат.", 1970, т.
358. Сисюкин Ю.П. Метаболизм кортизола и кортизона в печени морских свинок при аллергических процессах немедленного и замедленного типов. Автореф. дисс. канд. М., 1971, т.15, № II, с.88.
359. Сяно В.И., Новиков Г.М. К вопросу о роли гормонов коры надпочечников в патогенезе аллергических дерматозов. Обзор литературы. - "Вестн.дерматол.", 1974, № 7, с.22-29.
360. Таболин В.А. и др. Некоторые особенности функционального состояния коры надпочечников у новорожденных. - "Вопр. охр.мат.", 1966, т.II, № 8, с.21-25.
361. Таболин В.А. и др. Кортикостероидная терапия диффузного глюмерулонефрита. - В кн.: Материалы Девятого Всесоюзного съезда детских врачей. (апрель 1967 г., Тбилиси). М., 1967, с.114-115.
362. Таболин В.А. и др. Исследования функционального состояния коры надпочечников у детей на современном этапе. Материалы 7 научной сессии. Гроднен.мед.ин-т. Минск, 1968, с.245-246.
363. Таболин В.А. и др. Функция коры надпочечников и метаболизм С-21 стероидов при муковисцидозе у детей. - "Вопр.охр.мат.", 1972, т.17, № 7, с.48-51.
364. Таболин В.А. и др. Функциональное состояние коры надпочечников у здоровых новорожденных и грудных детей. - В кн.: Функции надпочечников у плодов, новорожденных и грудных детей. Под ред. В.А.Таболина. М., "Медицина", 1975, с.100-120.

365. Тагер И.Л., Филиппин М.А. Рентгенодиагностика заболеваний органов пищеварения у детей. М., "Медицина", 1974, с.240-272.
366. Тимошенко Л.А. Аллергические заболевания у детей в условиях Крайнего Севера. Автореф. дисс.канд. Л., 1973.
367. Тищенко А.Д. и др. К вопросу о взаимодействии ретинола с некоторыми витаминами группы В при нейродермите у детей. Материалы пленума правления Всероссийского научного медицинского общества дермато-венерологов. г.Курск, 10-11 сентября 1974 г. Курск, 1974, с.50-51.
368. Толпегина Т.Б., Бурнашева Р.Х. О роли аллергического фактора в развитии хронического холецистита. - "Тер.арх.", 1968, т.40, вып.7, с.37-41..
369. Толпегина Т.Б. Об аллергии желчного пузыря и экспериментальной терапии. - В кн.: Проблемы иммунологической реактивности и аллергии. Под ред. А.М.Чернуха, Л.М.Ишимовой. М., "Медицина", 1971, с.219-227.
370. Толпегина Т.Б., Потемкина А.М. Реакция лизиса лейкоцитов в комплексной диагностике пищевой аллергии. - В кн.: Клиническая и лабораторная диагностика аллергических заболеваний. Тезисы второй республиканской конференции по аллергии. Киев-Ужгород, 1974, с.133-134.
371. Торопова Н.П. Некоторые данные о патогенезе, клинике и лечении экземы у детей. Дисс.канд. Свердловск, 1966.
372. Торсун Н.А. и др. Аллергические зудящие дерматозы. Киев, "Здоров'я", 1973, с. 132.
373. Тотоонов Б.А. Материалы к изучению патогенеза риземы у детей. - В кн.: Материалы пленума правления Всероссийского научного медицинского общества дермато-венерологов. г.Курск, 10-11 сентября 1974 г., с.53-54.
374. Тузова З.М. Некоторые изменения функциональной способности желудка у детей, больных невродермитом и псориазом. Вопросы детской дерматологии. Вып.2. Л., 1971, с.15-17.
375. Туццев К.М. Некоторые показатели неспецифического иммунитета у детей, страдающих кожными проявлениями экссудативно-катарального диатеза. Автореф.дисс.канд. Казань, 1970.
376. Тур А.Ф., Котиков В.А. Особенности питания детей с так называемыми аномалиями конституции. - В кн.: Справочник по диететике детей раннего возраста. Изд.восьмое. Л., "Медицина", 1971, с.121-126.
377. Турова А.Д. Лекарственные растения СССР и их применение. Изд.второе. М., "Медицина", 1974, с.424.
378. Тянина Е.А. Влияние пантотената кальция на кору надпочечников у больных ревматоидным полиартритом, лечившихся кортикоステроидами. - "Клин.мед. (Москва)", 1972, т. 5 8, с.101-105.

379. Тирин И.А. Бронхиальная астма у детей. М., "Медицина", 1974, с.321.
380. Тирина И.С. и др. К вопросу о состоянии желчевыводящей системы при гнойно-септических заболеваниях у детей первых трех месяцев жизни. - В кн.: Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии. Труды Горьковского Мед. института. Вып.57. Горький, 1974, с.165-168.
381. Тряпичников П.Ф. Паразитарные аллергозы в практике дерматолога. - В кн.: VI Всесоюзный съезд дермато-венерологов. Тезисы докл. Харьков, 25-29 сентября 1973 г. М., "Медицина", 1974, с.236-237.
382. Уголев А.М. Физиология и патология пристеночного (контактного) пищеварения. Л., "Наука", 1967, с.230.
383. Утевский А.М. О взаимосвязи гормонов с другими группами биорегуляторов и бискаталлизаторов. - В кн.: Руководство по эндокринологии. Под ред. Б.В.Алешина и др. М., "Медицина", 1973, с.8-16.
384. Уtkelova M.A. Влияние диеты, содержащей кислит на течение эи земы и нейродермита у детей раннего возраста. Автореф. дисс.канд. М., 1971.
385. Учитель И.Я. Теоретические основы иммуногенеза и детские инфекции. - "Вопр.охр.мат.", 1970, т.15, № 4, с.55-61.
386. Фатеева Е.М. Дистрофии пренатального происхождения в раннем детском возрасте. М., "Медицина", 1969, с.32-65.
387. Филиппкин М.А. К методике внутривенной холографии у детей. - "Педиатрия (Москва)", 1965, № II, с.44-46.
388. Фокина Т.В. Влияние введения гистаглобина на содержание антигаммаглобулинов в сыворотке крови детей с аллергическими заболеваниями. - "Педиатрия (Москва)", 1970, № 5, с.33-36.
389. Фокина Т.В. и др. Антитела к яичному альбумину в сыворотке крови при ранних аллергических проявлениях у детей. - "Педиатрия (Москва)", 1970, № 4, с.36-38.
390. Фокина Т.В. и др. Антигаммаглобулины в крови детей, получивших препараты гаммаглобулина. - "Вопр.охр.мат.", 1971 т.16, № II, с.35-39.
391. Фокина Т.В. и др. Содержание сывороточных иммуноглобулинов у здоровых детей. - "Вопр.охр.мет.", 1974, т.19, № II с.35-39.
392. Фокина Т.В. и др. Сывороточные иммуноглобулины при аллергических заболеваниях у детей раннего возраста. - "Педиатрия (Москва)", 1975, № 10, с.17-21.

393. Фомин В.В., Березина А.А. Влияние иммунизации вакциной АИДС на некоторые гуморальные показатели реактивности организма детей с аллергическим диатезом. - В кн.: Вопросы гомеостазиса и реактивности при аллергии. Сб. научн. работ. Свердловск, 1975, с.34-36.
394. Фонталин Л.Н. Иммунологическая реактивность лимфоидных органов и клеток. Л., "Медицина", 1967, с.210.
395. Фролов Е.П. Нейро-гуморальные механизмы регуляции иммунологических процессов. М., "Медицина", 1974, с.264.
396. Хантов Р.М. Миграция Т и В лимфоцитов и иммунный ответ. - "Мед.реф.к. XXI", 1975, № 6, с.26-43.
397. Хантов Р.М. Иммунокомпетентные системы. Новый принцип иммунодепрессии: угнетение отдельных этапов иммуногенеза. "Мед.реф.к. XXI", 1975, № 3, с.9-20.
398. Херхеулидзе Н.Г. Влияние изоантителенной несовместимости между кровью матери и плода на развитие новорожденных и ее роль в формировании предрасположенности к аллергическим заболеваниям у детей. Материалы II съезда педиатров Грузии (ноябрь 1971 г., Тбилиси). Тбилиси, 1971, с.127-129.
399. Холодовская И.В., Мищенко Б.П. Значение количественного определения иммуноглобулинов для ранней диагностики внутриутробного инфицирования плода и новорожденного. - "Педиатрия (Москва)", 1971, № 6, с.43-45.
400. Христик В.М. Иммуноглобулины у детей, больных нейродермитом и экземой. - "Педиатрия (Москва)", 1971, № 8, с.71-72.
401. Христик В.М. Некоторые иммуноаллергические показатели у детей, больных экземой и нейродермитом. Дисс.канд. М., 1972.
402. Христик В.М., Варламова Э.Л. Лечебное питание у детей, больных нейродермитом и экземой. - "Вопр.окр.мат.", 1972, т.17, № 8, с.81-84.
403. Чарушникова Г.А. Функциональное состояние коры надпочечников у здоровых доношенных новорожденных детей. Автореф. дисс.канд. Челябинск, 1974.
404. Чебуркин А.В. и др. Количественное изменение иммуноглобулинов у детей раннего возраста при респираторной вирусной инфекции и пневмонии. - "Педиатрия (Москва)", 1971, № 6, с.38-40.
405. Чекоданова М.М. О функциональном состоянии нервной системы у детей с экссудативно-катаральным диатезом. Дисс. канд. Л., 1964.
406. Чекоданова М.М. Современное состояние вопроса о сущности одной из аномалий конституции так называемого экссудативно-катарального диатеза. Диатезы у детей. Труды Ленинградского педиатрического мед.института. Том.60.Л., 1972, с.10-17.

407. Челноков М.М. Клиническая характеристика ангисхолециститов у детей раннего возраста. - "Педиатрия (Москва)", 1974, № 3, с.27-29.
408. Чередеев А.Н. Количественная и функциональная оценка Т.иВ систем иммунитета у человека. - В кн.: Общие вопросы патологии. Т.4. Т и В системы иммунитета. М., ВИНИТИ, 1976, с.124-161.
409. Чередниченко А.М. Некоторые показатели неспецифической реактивности у детей с экссудативным диатезом в динамике пневмического процесса. Дисс.канд. Свердловск, 1968.
410. Черномордик А.Б. Рациональное применение антибиотиков. Киев, "Здоров'я", 1966, с.196.
411. Черномордик А.Б. и др. Изучение процессов ацетилирования и глюкокортикоидной функции надпочечников при бронхиальной астме у детей. - "Педиатрия (Москва)".
412. Чернохвостова Е.В. Биологические особенности антител, принадлежащих к различным классам иммуноглобулинов. - "Успехи совр.биол.", 1972, т.74, № 3, с.444-457.
413. Чернохвостова Е.В. Система секреторных иммуноглобулинов. - "Вестн. АМН СССР", 1974, № 3, с.81-92.
414. Чертков И.Л., Фридленштейн А.Я. Кооперативное взаимодействие клеток при иммунном ответе. - "Успехи совр.биол.", 1972, т.74, № 2, с.292-307.
415. Чернух А.М. Некоторые особенности процесса выздоровления и принципы лечения аллергических реакций. - В кн.: Проблемы иммунологической реактивности и аллергии. Под ред. А.М.Чернуха, Л.М.Ишимбай. М., "Медицина", 1971, с.7
416. Чистякова А.М. Иммунологическая реактивность детей, больных экземой и нейродерматом. - В кн.: К патогенезу и терапии дерматозов у детей. II МОЛГМИ. Труды т. XIII, сер.- кожные болезни. Вып.2. М., 1976, с.83-87.
417. Чудновский Г.С. Физиологические механизмы участия альдостерона и гидрокортизона в регуляции водно-солевого гомеостаза. - В кн.: Альдостерон и водно-солевой гомеостаз. Материалы симпозиума АМН СССР. Новосибирск, 1968, с.63-65.
418. Шабалов И.П. О реактивности организма детей раннего возраста. - "Педиатрия" (Москва), 1971, № 3, с.3-8.
419. Шарабрин Н.И. Некоторые аспекты происхождения аллергических страданий у детей в свете взаимоотношений матери и плода. - В кн.: Защитная функция тканей последа и околоплодных вод. Научн.труды мед.института. Т.58. Новосибирск, 1972, с.201-204.
420. Шарапова Г.Я. Экзема (Вопросы патогенеза и терапии в свете функционального состояния системы гипоиммунитета - кора надпочечников). Автореф.дисс.докт. М., 1965.

421. Шахтмейстер И.Я. Патогенез и лечение экземы и нейродермита. М., "Медицина", 1970, с.176.
422. Шинский Г.Э. и др. О всасывающей функции тонкого кишечника у больных аллергическими дерматозами. - В кн.: VI Всесоюзный съезд дермато-венерологов. Тезисы докл. Харьков 25-29 сентября 1973 г. М., "Медицина", 1973, с. 293-294.
423. Штейнлукт П.Л., Стенина Е.С. Течение пневмонии и некоторые иммунологические показатели у детей с экссудативным диатезом. - "Педиатрия (Москва)", 1971, № 3, с.26-29.
424. Штейнлукт Л.А. и др. Отдаленные результаты диспансеризации детей, больных экземой и невродермитом. Труды II Всероссийского съезда дермато-венерологов. Горький, 1973, с. 96-99.
425. Шубик В.М. Проблемы экологической иммунологии. Л., "Медицина", 1976, с.215.
426. Эбруимсон В.П. Иммуногенетика. М., "Медицина", 1971, с.280-318.
427. Эзбова А.А. О патогенезе аллергодерматозов у детей. - "Педиатрия (Москва)", 1976, № II, с.20-22.
428. Йдаев Н.А. Биохимия стероидных гормонов коры надпочечников. М., "Медгиз", 1956, с.135.
429. Йдаев Н.А. Свойства, функции и обмен стероидных гормонов коры надпочечников. - В кн.: Химические основы процессов жизнедеятельности. Под ред. В.Н.Ореховича. М., "Медгиз", 1962, с.234-252.
430. Йдаев Н.А., Панков Ю.А. Некоторые аспекты биосинтеза стероидных гормонов в коре надпочечников. - "Вестн.АМН СССР", 1965, № 10, с.12-24.
431. Йдаев Н.А. (ред.) Современные методы определения стероидных гормонов в биологических жидкостях. М., "Медицина", 1968, с.149.
432. Йдаев Н.А. Стероидные гормоны, их образование и механизмы действия. - "Вестн.АМН СССР", 1969, № 7, с.12-23.
433. Юров Ю.А., Баканов М.И. Современное состояние исследований функции коры надпочечников у детей. - "Педиатрия (Москва)", 1973, № 4, с.72-77.
434. Яворский Л.И. О происхождении иммуноглобулинов краткий литературный обзор. Вопр.лайкозологии. Вып. I. Рига, 1969, с.227-237.
435. Яковлева А.А. Инфекционный неспецический (ревматоидный) артрит у детей. М., "Медицина", 1971, с.10-11.
436. Якушенко М.Н. Некоторые показатели функционального состояния печени и желчевыводящих путей при бронхиальной астме у детей. Автореф.дисс.канд. М., 1967.

437. Adamec O. e.a. Chromatographic separation of corticoids on a thin layer of silicagel. - Lancet, 1962, 1, 7220, 81-82.
438. Allansmith M. e.a. The development of immunoglobulin levels in man. - The J. Pediatrics, 1968, 72, 2, 276-290.
439. Alves N. Diarreias por intolerancia a lactose. - Pediat. prat., 1974, 45, 1-2, 1-8.
440. Ansaldi N. e.a. Deficit selettivo di IgA e malattia celiaca. - Minerva pediat., 1974, 26, 13, 651-654.
441. Bach M.K. e.a. IgE and IgG antibody-mediated release of histamine from rat peritoneal cells. - J. Exp. Med., 1971, 133, 4, 772-784.
442. Бачварова В. Пневмии у детей с экссудативным диатезом. - В ин.: Пневмии в детском возрасте. Изд. 2-е. София, "Медицина и Физкультура", 1963, с. 122.
443. Bailey E., Greaves N. Hydrocortisone metabolism in rheumatic arthritis. - Lancet, 1967, II, 7513, 431-434.
444. Bailey E., West H.F. The secretion, interconversion and catabolism of cortisol, cortisone and some of their metabolites in man. - Acta Endocrinologica, 1969, 62, 2, 339-359.
445. Bardare M., Cislaghi G. Modificazioni dell tasso immunoglobulinemico nelle infezioni neonatali. - Min. ped., 1968, 20, 37, 1926-1928.
446. Bardare M. e.a. Possible relationships between IgA deficiency and recurrent respiratory infection. - Helv. paediat. Acta, 1971, 26, 173-178.
447. Baulien E.E., Jale M.G. Equilibrium between 11 hydroxy- and a 11 ketosteroids; measurement of cortisone, hydrocortisone and their tetrahydro-urinary metabolites after the administration of cortisone, hydrocortisone and ACTH in man. - Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris), 1957, 39, 37-42.
448. Bellanti J.A., Green R.E. Immunological reactivity. Expression of deficiency in elimination of foreignness. - Lancet, 1971, 2, 7723, 526-529.
449. Berg T., Johansson S.G. IgE concentration in children with atopic diseases. - Intern. Arch. Allergy and Appl. Immunol., 1969, 36, 3, 219-239.
450. Berliner D.L., Dougherty T.F. Hepatic and extrahepatic regulation of corticosteroids. - Pharmacol. Rev., 1961, 13, 329-333.
451. Beveridge G.W. Infantile eczema. - Brit. Med. Journal, 1974, 1, 5899, 154-156.

452. Bienenstock G. Immunae mechanismus of mucosae resistans. - *Med. Clin. N. Amer.*, 1972, 56, 391-402.
453. Blaier H. e.a. Autoregulatory system of corticosteroid metabolism in the liver. - *Metabolism*, 1965, 14, 904-906.
- 454 Blanckaeft D. e.a. Une observation d'allergie alimentaire. - *La Revue de pediatrie*, 1975, XI, 6, 311-314.
455. Boackie R. e.a. The interactions of human complement with interfacially aggregated preparation of human secretory IgA. - *Immunochemistry*, 1974, 11, 9, 543-548.
456. Brasher G.W. Salivary IgA in children with atopic diseases. - *Ann. of Allergy*, 1971, 29, 8, 422-427.
457. Bradlow H.L. e.a. Biotransformations of the C-20 dehydro metabolites of cortisol in man. - *The Journ. of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1972, 34, 6, 997-1002.
458. Brambell F.W. The transmission of immunity from mother to young and the catabolism of immunoglobulins. - *Lancet*, 1966, 2, 7473, 1087-1093.
459. Branceni D. e.a. Effects de l'administration continue massive d'un glucocorticoïde chez la souris avenique. - *Annals de l'institut Pasteur*, 1968, 114, 6, 828-845.
460. Braun-Falco O. Therapie der Neurodermiti diffusa. - *Medizinische Klinik*, 1969, 64, 27, 1249-1252.
461. Bricaire H. e.a. Etat actuel des exploration dynamiques de la cortico-surrenale. - *La Presse Médicale*, 1968, 76, 45, 2157-2160.
462. Brostoff J., Roitt J.M. Cell-mediated (delayed) hypersensitivity in patients with summer hay fever. - *Lancet*, 1969, 11, 1269-1272.
463. Brostoff J. Editorial. in *Clinical immunology-allergy in paediatric medicine*. Blackwell Scientific Publications. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 1974, 1, VII.
464. Buckley R.H. e.a. Serum immunoglobulins. I. Levels in normal children and incomplicated childhood allergy. - *J. Pediatrics*, 1968, 41, 3, 600-611.
465. Buckley R.H., Dees S.C. Correlation of milk precipitins with IgA deficiency. - *New Engl. J. Med.*, 1969, 281, 465-473.
466. Buckley R. e.a. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. - *Pediatrics*, 1972, 49, 1, 59-70.

467. Buckley R., Fiscus S. Serum IgD and IgE concentrations in immunodeficiency diseases. - *J. Clin. Invest.*, 1975, 55, 1, 157-165.
468. Burke J.A. Giardiasis in childhood. - *Amer. J. Dis. Child.*, 1975, 129, 11, 1304-1312.
469. Burnet F. (Бернет Ф.). Теории образования антител. - В ИИ, 2 Иммунитет и вирусные инфекции. Пер. с англ. М., 1962, С. 9-27.
470. Burnet F. (Бернет Ф.). Клеточная иммунология. Пер. с англ., М., "Мир", 1971, С. 542.
471. Burtin P. Données actuelles sur les immunoglobulines. - *Rev. Franc. Allergie*, 1969, 9, 4, 211-218.
472. Cislaghi G.U. e.a. Comportamento delle immunoglobuline nel corso vaccinoterapia nei bambini affetti da bronchiale astmatica. - *Minerva pediat.*, 1972, 22, 5, 220-222.
473. Claman H.N. Actions of corticosteroids on lymphoid cells. - *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1972, 49, 2, 108.
474. Clegg P.C., Clegg A.G. (Клегг П., Клегг А.). Гормоны, клетки, организм. Пер. с англ. М., "Мир", 1971, С. 184.
475. Cocchi R., Rossi R. Attualita dell'asma bronchiale nell'infanzia. - *Minerva pediat.*, 1973, 25, 1, 6-32.
476. Cohen S., Milstein C. Structure of antibody molecules. - *Nature*, 1967, 214, 449-458.
477. Cochrane C.G. (1971). - Cited from Pepys J. Types of allergic reaction. In: *Clinical immunology-Allergy in Paediatric medicine*. Blackwell Scientific Publications. 1974, 1, 1-19.
478. Colombo G. e.a. Iperplasia del timo e situazione immunitaria. - *Minerva pediat.*, 1972, 24, 14, 569-575.
479. Collins-Williams G. e.a. Immunoglobulin IgA: A review of the literature. - *Annals of Allergy*, 1969, 27, 5, 225-231.
480. Cooper M.D., Lawton A.R. B-cell generation and maturation. - *Progr. Immunol.*, 1974, II, 5, 175-182.
481. Corrodi U., Hitzig W. Die Pränatale Entwicklung der Immunoglobuline. - *Mschr. Kinderheilk.*, 1973, 121, 1, 1-6.
482. Cruchaud S. L'allergie: Experimentation et clinique. - *La Presse Médicale*, 1966, 74, 16, 34-40.
483. Czezewska Z. Rola bakterii u allergii pokarmowej. *Pol. Tyg. Lek.*, 1971, 26, 37, 1406-1407.
484. Deamer W.C. Pediatric Allergy: Some impressions gained over a 37-year period. - *Pediatrics*, 1971, 48, 6, 930-938.

485. Dennert G., Lennox E.S. Cooperation and cell-mediated cytotoxicity as functions of two-subsets of T-cells. - *J. Immunol.*, 1974, 113, 5, 1553-1561.
486. De Vald B., Newcomb R. Exocrine A in sera of children with asthma. - *J. Allergy, Clin. Immunol.*, 1972, 49, 3, 183-188.
487. Diamantstein T., Willinger E.B. T-cell-independent development of B-memory cells. - *Europ. J. Immunol.*, 1974, 4, 12, 830-832.
488. Dietel K. Über Beziehungen der Dermatitis seborrhoïdes des Säuglings zur exsudativen Diathese. - *Kinderarztl. Praxis*, 1965, 33, 10, 441-448.
489. Doesel H. Chronisch bronchitisches und sinubronchitisches Syndrom mit oder ohne Inhalationsallergose im Kindesalter. *Pädiat. Prax.*, 1974, 14, 3, 385-404.
490. Dorfman R.G. (Дорфман Р.). Влияние стероидных гормонов. - В кн.: Труды У Международного биоким. конгресса, У.И.М., 1962, с. 336-350.
491. Диамант-Петреску С. и др. Роль рибофлавина в этиологии и лечении дыхатозов грудного ребенка. - "Рум. мед. образ.", 1960, №1, с. 67-68.
492. Dzierskowa W., Osinska M. Anti-gantibodies in human milk. - *Arch. Immunol. et Ther. Exper.*, 1971, 19, 5, 41, 609-614.
493. Elliott B.E., Haskill M.S. Separation of T effector cells in humoral and cellular immunity. - *Nature*, 1974, 252, 5484, 607-608.
494. Elliot F.E. Immunologic mechanisms in allergic disease. - *The Pediatrics clinics of North America*, 1972, 19, 2, 373-386.
495. Ely R.S. e.a. Studies of 17-hydroxycorticosteroids in children. - *The Journal of Pediatrics*, 1953, 42, 1, 38-45.
496. Эндреев Э. Центральная нервная регуляция системы гипоталамус-гипофиз-надпочечников. - В кн.: Современные вопросы эндокринологии. Вып. 3. №2, "Медицина", 1969, с. 55-66.
497. Fahey J.I., McKelvey E.M. Quantitative determination of serum immunoglobulins in antibody-agar plates. - *J. Immunology*, 1965, 94, 1, 84-90.
498. Freier S. Paediatric gastrointestinal allergy. - In: *Clinical immunology-allergy in paediatric medicine*. Ed. J. Brostoff. Blackwell Scientific Publications. Oxford, London, Edinburgh. 1974, 1, 107-128.
499. Fruhman G. Adrenal steroids and neutrophil mobilization. - *Blood*, 1962, XX, 3, 355-363.

500. Fucikova T. "The immunoglobulins" in "Immunoglobulins in liver diseases". - Acta Univ. Carol. Med., Monographia LXII, 1974, Ch. II, 19-25.
501. Fudenberg H.H. e.a. (Фуденберг Х. и др.). Введение в иммуногенетику. Пер. с англ. Н., "Мир", 1975, с. 224.
502. Gates F.E. e.a. Impairment of the enzymatic inactivation of adrenal cortical hormones following passive venous congestion of the liver. - Am. J. Physiol., 1958, 1, 194, 1, 65-72.
503. Gajdos A. La biochimie des immunoglobulins. - La presse médicale, 1969, 77, 9, 329-332.
504. Geil P.G., Coombs R.R. (1968). - Cited by Pepys J. Types of allergic reaction in: Clinical immunology - allergy in paediatric medicine. Blackwell Scientific Publications. 1974, 1, 1-19.
505. Gelzayd E.A. e.a. Intestinal malabsorption and immunoglobulin deficiency. - Archives of internal medicine, 1971, 127, 1, 141-147.
506. Gentili A. e.a. Fisiopatologie delle immunoglobuline nell'infanzia. - Min. Ped., 1970, 22, 14, 707-768.
507. Gerrard J.W. e.a. Serum IgE levels in parents and children. - J. Pediatrics, 1974, 85, 5, 660-663.
508. Gieldanowski J. e.a. A method for determining stabilization of erythrocytic membranes. - Arch. Immunol et Ther. Exper., 1974, 22, 4, 551-553.
509. Girot R. Carences immunitaires chez le nourrisson. - Rev. Pediat., 1975, 11, 7, 343-351.
510. Gitlin G. e.a. (1969) - Cited from Hayward A.R. Development of the immune response. in: Clinical Immunology-Allergy in Paediatric Medicine. Blackwell Scientific Publications. 1974, 1, 69-80.
511. Glaser T. The prophylaxis of allergic disease in infancy and childhood. - Acta Paediatrica, 1957, 46, 1, 43-50.
512. Goetsch D., McDonald L.E. Glucocorticoid effect on respiration and metabolism by rat liver homogenates. - American J. of Physiology, 1962, 202, 2, 343-346.
513. Gold N.I. Intermediary metabolism of cortisol. - Metabolism, 1959, 8, 878-894.
514. Gotoff S.P. Neonatal immunity. - J. Pediat., 1974, 85, 2, 149-152.
515. Götze, Muller-Eberhard (1971)- Cited from Elliot F.E. Immunologic mechanisms in allergic disease. - Ped. Clin. N. Amer., 1972, 19, 2, 373-386.

516. Grabar P. "Self" and "non-self" in immunology. Hypothesis. - Lancet, 1974, 1, 7870, 1320-1322.
517. Green I. Genetics control of immune responses. - Immunogenetics, 1974, 1, 1, 4-21.
518. Greengs R.C. e.a. Effect of therapeutic dosages of prednisone on human immunoglobulin G metabolism. - J. Allergy Clin. Immunol., 1972, 49, 5, 267-273.
519. Greaves M., Plummer V. Glucocorticoid inhibition of antigen-evoked histamin release from human skin. - "Immunology", 1974, 27, 3, 359-364.
520. Григорова Р., Порданов Й. Нормална екскреция на кортикостероидни хормони у деца. - Педиатрия /София/, 1971, т. 10, №3, с. 184-193.
521. Gunther O. e.a. Die Bedeutung der differenzierten Steroidhormonanalyzen zur Beurteilung der Nebennierenrindenfunction. Zsch. inn. Med., 1967, 22, 22, 750-756.
522. Gunther O., Stüttgen G. Was bedeutet "Allergie". - Dtsch. med. Wschr., 1968, 93, 39, 1867-1868.
523. Gutkowska J., Chmielewska D. Antibody deficiency syndromes in children. Arch. Immunol. et Ther. Exper., 1974, 22, 2, 149-159.
524. Halpern B. L'immunoglobuline A Première Ligne de defense. - Rev. franc. Allerg., 1974, 14, 5, 149-153.
525. Hartwig W. e.a. The behavior of immunoglobulins in adrenal hyperfunction before treatment and following bilateral adrenalectomy. - Arch. Immunol. et Ther. exper., 1970, 18, 1, 23-28.
526. Harnack K. Das sogenannte Ekzema infantum. Nomenclatur, und differentialdiagnostische Abgrenzung. - Pädiatrie und Grenzgebiete, 1974, 13, 2/3, 81-89.
527. Haransky V., Horanska A. Deficit immunoglobulini A lieceny gama A globulinom. - Cz. Pediat., 1973, 28, 2, 73-75.
528. Harris J.J., Crane M.G. Urinary cortisol excretion as a test of adrenal cortical function. - Metabolism, 1964, 45, 2, 45-59.
529. Hayward A.R. Development of the immune response. - in: Clinical immunology-Allergy in paediatric medicine. Ed. J. Brostoff. Blackwell Scientific Publications. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne. 1974, 1, 69-80.
530. Heftman E. /Хейтман Э./. Биология стероидов. Пер. с англ. М., "Мир", 1972, с. 175.
531. Heremans J.F. Immunoglobulin IgA. New perspectives. - Ric. Clin. Lab., 1974, 4, 2, 275-296.

532. Hitzig W.H. e.a. Familial lymphopenia with a gammaglobulin-aemia. - Lancet, 1965, 2, 151-152.
533. Hlasivcova H., Rešak V. Die Bedeutung des IgA-Globulins zur Blockierung der allergischen Reaction. - Allergie u. Immunol., 1971, 17, 2, 116-123.
534. Hoekelman R.A. Allergy in childhood. - Pediat. Clin. N. Amer., 1974, 21, 1, 5-21.
535. Holborow E.J. Immunoglobulin physiology. - Lancet, 1967, 1, 7496, 942-944.
536. Holborow E.J. Antibodies anatomized. - Lancet, 1967, 1, 7495, 890-893.
537. Holborow E.J. Links between the old and the new. An ABC of modern immunology. - Lancet, 1967, 1, 7494, 833-835.
538. Honsinger R.W. e.a. The eosinophil and allergy: Why? - J. Allergy Clin. - Immunol., 1972, 49, 3, 142-155.
539. Hopkins J.W. e.a. Acute noncalculous cholystitis in a three-year-old child. - Clin. Pediat., 1962, 1, 2, 105-110.
540. Huber H., Braunsteiner H. Funktion und Bildungszellen von Immunoglobulinen. - "Dtsch. med. Wschr.", 1972, 97, 8, 292-296.
541. Hughes E.R. e.a. Corticosteroid levels before and after corticotropin. - Am. J. Dis. Child., 1962, 104, 6, 605-609.
542. Ichikawa Y. Metabolism of Cortisol-4C<sup>14</sup> in patient with infectious and collagen diseases. Metabolism, 1966, 15, 613-625.
543. Ingle D.J. Permissive action of hormones. - J. Clin. Endocrinol. Metabol., 1954, 14, 1272-1274.
544. Johansson S.G., Mellbin T. Immunoglobulin levels in Sphio-pian preschool children with special reference to high concentration of IgE. - Lancet, 1968, I, 7552, 1118-1121.
545. Ishizaka K., Ishizaka T. Identification of antibodies as a carrier of reaginic activity. - J. Immunology, 1967, 99, 1187-1196.
546. Ishizaka K. e.a. Biosynthesis of IgE antibodies and mechanism of sensitization. - Progr. Immunol., 1974, II, 4, 7-17.
547. Ito K. e.a. Increased serum IgE level in individuals infected with *Schistosoma japonicum*, *Wuchereria bancrofti* or hook worm, and the changes by treatment in schistosomiases. - Jap. J. Exp. Med., 1972, 42, 2, 115-123.

548. Janeway C.A. Syndromes of diminished resistance to infections. - *J. Pediatrics*, 1968, 72, 6, 885-903.
549. Jarret E.E. Potentiation of reaginic (IgE) antibody to ovalbumin in the rat following sequential tretnatode and nematode infections. - *Immunology*, 1972, 22, 6, 1099-1101.
550. Johansson S.G. e.a. Raised levels of a new Ig classin asthma - *Lancet*, 1967, II, 7523, 951-953.
551. Johansson S.G., Melbin T. Immunoglobulin levels in Ephiopian preschool children with special reference to high concentration of IgE. - *Lancet*, 1968, I, 7552, 1118-1121.
552. Johansson S.G. (1974). - International Meeting of Asthmology 3-8 November 1974 in Itabana (Cuba). Cited from Jager L. e.a. - *Allergie u. Immunol.*, 1974/1975, 20/21, 3, 357-359.
553. Jones K.L. e.a. Older paternal age and fresh gene mutation. - *J. Pediat.*, 1975, 86, 1, 84-88.
554. Juhlin L. e.a. Immunoglobulin E in dermatoses: Levels in atopic dermatitis and urticaria. - *Arch. Dermatology*, 1969, 100, 12-25.
555. Kassay J.R. e.a. Quantitation of serum proteins on whole blood-radial immunodiffusion technique applicable to capillary blood. - *Aerospace Med.*, 1970, 1, 41, 26-28.
556. Kaufman H.S., Hobbs J.R. Immunoglobulin deficiencies in an atopic population. - *Lancet*, 1970, 2, 7682, 1061-1063.
557. Kaufman H.S. Allergy in the new born: skin test reaction confirmed by the Prausnitz-Küstner test at birth. - *Clinical Allergy*, 1971, 1, 363-372.
558. Кацуки С. и др. Исследование центральной регуляции функций коры надпочечников. - В кн.: Центральная регуляция функций эндокринных желез. Под ред. К.С. Кацуки. Пер. с япон. М., "Медицина", 1971, с. 39-63.
559. Kämmerer H. /Каммерер Г./. Аллергические диатезы и аллергические заболевания. М.-Л., "Биомедгиз", 1936, с. 418.
560. Kenny e.a. Cortisol production rate. II. Normal infants, children and adults. - *Pediatrics*, 1966, 37, 34-42.
561. Kerpel-Fronius Й. /Керпель-Фрониус Й./. Экзема у детей грудного возраста. - В кн.: Педиатрия, Будапешт, АН Венгрии, 1975, с. 545-546.
562. Kikindjanin V. A contribution to the study of local immunity in infants suffering from acute respiratory diseases. - *Allergie u. Immunol.*, 1974/1975, 20/21, 303-306.

563. Kitagawa M. e.a. The suppressive effect of antibodies on cellular cooperation. - *Allergie u. Immunol.*, 1974/1975, 20/21, 467-475.
564. Kletter B. e.a. Immune responses of normal infants to cow's milk. I. Antibody type and kinetics of production. - *Allergy Appl. Immunol.*, 1971, 40, 656-659.
565. Kletter B. e.a. Immune responses of normal infants to cow's milk. II. Decreased immune reactions in initially breast-fed infants. - *Allergy Appl. Immunol.*, 1971, 40, 667-674.
566. Kolesar J., Čičmoncova L. Veränderungen des Immunoglobulin-  
spiegels (IgG, IgA und IgM) während einer Hochgibirgsklimakur bei Astmatikern. - *Allergie u. Immunol.*, 1971, 17, 3, 255-261.
567. Koltay M., Osvath R. Severe bronchial asthma in a child with IgA-deficiency. - *Allergie u. Asthma*, 1967, 13, 151-153.
568. Kowalewska-Kontecka B. Antibodies to chicken egg albumin in allergic diathesis in children. - *Acta Medica Polona*, 1976, 17, 2, 119-137.
569. Kowalzyk-Bronicz S. Glucocorticosteroids in immunologically specific and nonspecific inflammatory processes. - *Arch. Immunol. et Ther. exper.*, 1972, 20, 4, 577-605.
570. Kumar L. e.a. Plasma 17-OH Corticosteroid concentrations in children with Asthma. - *J. Pediat.*, 1971, 79, 6, 955-962.
571. Kusuma M. e.a. Extra-adrenal action of adrenocorticotropin on cortisol metabolism. - *J. Clin. Endocrinol.*, 1970, 30, 778-784.
572. Lamerz R. e.a. Quantitative Immunoglobulinbestimmungen. Grundlagen-Methodik-Bereitung. - *Med. Lab. (Stuttgart)*, 1969, 22, 11, 243-256.
573. Lebacq-Verheyden A.M. e.a. Quantification and distribution of chicken immunoglobulins IgA, IgM and IgG in serum and secretions. - *Immunology*, 1974, 27, 4, 683-692.
574. Leindholm L., Straunegard Ö. Influence of parental lymphoid cells on the production of IgG and IgM antibodies in F<sub>1</sub> hybrid mice. - *Int. Arch. Allergy*, 1974, 47, 4-12.
575. Leskowitz S. e.a. An hypothesis for the development of atopic allergy in man. - *Clin. Allergy*, 1972, 2, 237-246.
576. Levine B.B. (1970) 1971) - Cited from Levine B.B. Genetics of atopic allergy and reagin production. In: *Clinical Immunology - Allergy in Paediatric Medicine*. Blackwell Scientific Publications. 1974, 1, 49-68.

577. Levine B.B. Genetics of atopic allergy and reagin production. In: Clinical Immunology-Allergy in Paediatric Medicine. Ed. J. Brostoff. Blackwell Scientific Publications. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne. 1974, 1, 49-68.
578. Lewandowska J. Dalsze badania nad rolą nadnerczy w astmie oskrzelowej u dzieci. - Pediat. pol., 1971, 46, 4, 421-428.
579. Lichtenstein L.M., Bourne H.R. (1971) - Cited from Pepys J. Types of allergic reaction. In: Clinical Immunology - Allergy in Paediatric Medicine. Blackwell Scientific Publication. 1974, 1, 1-19.
580. Lingren G.H. Allergic cholecystitis with vasepatia allergica. - Acta Pathol. et Microbiol. Scand., 1957, 41, 281-286.
581. Lodenova R. e.a. Vliv umeleho osidleni streva nepatogenem kmenem E. Coli 083 a podavani lysozymi na tvorby imunglobulinu a koproprotilatek u kojencu. - Cs. Pediat., 1972, 27, 10, 495-498.
582. Lou K., Shanbrom E. Immunodiffusion techniques in clinical medicine. II. Radial immunodiffusion. JAMA, 1967, 200, 4, 323-323.
583. Lowell F.C. Clinical aspects of eosinophilia in atopic disease. - JAMA, 1967, 202, 875-877.
584. Mancini G. e.a. Immunochemical quantitation of antigens by single-radial immunodiffusion. - Immunochemistry, 1965, 2, 235-254.
585. Mande R. Mecanisme de l'immunité provoquée par les vaccinations antivirales. - Rev. Pediat., 1974, 10, 10, 603-610.
586. Mason J.W. e.a. Influence of some environmental factors on plasma and urinary 17 hydroxycorticosteroid levels. Amer. J. Physiol., 1957, 190, 3, 429-434.
587. Matsumura T. e.a. Demonstration of haemagglutinating antibody against food antigens in the amniotic fluid and cord blood. - Allergie et Immunol., 1974/1975, 120/21, 4, 373-385.
588. Metzger H. The chemistry of immunoglobulins. JAMA, 1967, 202, 2, 129-132.
589. Mikawa H., Katou K. A few factors in human sera relating to asthmatic attack. - Ann. paediat. Jap., 1971, 17, 1-2, 42-43.
590. Miller J.F., Osoba D. Current concepts of the immunological function of the thymus. - Physiological Reviews, 1967, 47, 3, 437-521.

591. Miller J.F. Introduction. *Progr. Immunol.*, 1974, 11, 3, 1-3.
592. Miller J.F. Endocrine function of the thymus. - *New Engl. J. Med.*, 1974, 290, 22, 1255-1256.
593. Miller J.F. Significance of cellular interactions in the immune response. - *J. Allergy*, 1975, 55, 1, 1-9.
594. Миллер Ж. и др. Синдром Кушинга. Обмен стероидов. - В кн. "Современные вопросы эндокринологии". Вып. 3, № 9, "Медицина", 1969, с. 118-128.
595. Minick M. Cortisol and cortisone excretion from infancy to adult life. - *Metabolism*, 1966, 15, 359-363.
596. Mišák J. e.a. Heuschnupfen immunbiochemisch gesehen. *Allergie und Immunol.*, 1974/1975, 20/21, 297-301.
597. Modzelewska I. e.a. Zachowanie się frakcji białkowych ze szczególnym uwzględnieniem immunoglobuliny w mleku kobiecym w okresie 10 dni po porodzie. - *Pediat. pol.*, 1972, 47, 8, 999-1006.
598. Modzelewska I., Lande A. Patterns of serum and secretory IgA in acute and recurrent spastic bronchitis in children. - *Polish Medical Journal*, 1972, 11, 2, 312-319.
599. Moreau L. Physiologie de la cortico-surrenale. Part I. - *La Presse Médicale*, 1964, 75, 51, 3041-3044.
600. Moreau L. Physiologie de la cortico-surrenale. Part II. - *La Presse Médicale*, 1964, 52, 3129-3132.
601. Mesonyi L. Über Pathogenese und Behandlungsprinzipien der immunologischen Reaktion in respiratorischen System. - *Allergie u. Immunol.*, 1974/1975, 20/21, 275-280.
602. Mughone F. e.a. Su di un caso di "grande eosinofilia" nell'infanzia. - *Min. Ped.*, 1975, 27, 33, 1823-1830.
603. Murphy D. Hydrocortizone metabolism. - *Lancet*, 1964, 1, 7339, 912-913.
604. Navarro J. e.a. L'intolerance digestive aux protéines du lait de vache chez le nourrisson. - *Arch. franco. Pediat.*, 1975, 32, 9, 773-786.
605. Nell P.A. e.a. Familial selective IgA deficiency. - *Pediatrics*, 1972, 49, 1, 71-79.
606. Nisenson A. Treatment of seborrheic dermatitis with biotin and vitamin B complex. - *J. Pediatrics*, 1972, 81, 3, 630-631.
607. Nitzschuer H., Buchholz W. Abkürzung langwieriger Allergo-dermie-Verläufe durch Vitamin A. - *Allergie u. Immunol.*, 1972, 18, 3, 191-193.

608. Noeva K.K., Toshkov A.S. Quantitative determination of aggregated IgG in gamma globulin preparations. - *Folia haemat.* (LPS), 1974, 101, 3, 419-425.
609. Norins A.L. Atopic dermatitis. - *The Pediat. Clin. North. Amer.*, 1971, 18, 3, 801-838.
610. Norman M.E., South M.A. Evaluation of children for immunologic deficiency disease. - *Clin. Pediat. N. Amer.*, 1974, 13, 8, 644-648.
611. Nossal G.J. (Носсэл Г.) *Антигены и иммунитет*. Пер. с англ. М., "Медицина", 1973, с. 176.
612. Ogava e.a. (1970). Cited from Öhman S., Johansson S.G. Immunoglobulins in atopic dermatitis. - *Acta dermatovener.* (Stockholm), 1974, 54, 3, 193-202.
613. Öhman S., Johansson S. Immunoglobulins in atopic dermatitis. - *Acta dermatovener.* (Stockholm), 1974, 54, 3, 193-202.
614. Ortiz F. Relation between haemagglutination by immunoglobulin. A preparation and reaginic activity. - *Lancet*, 1967, 1, 7484, 251-252.
615. Ortiz F. Serum levels of immunoglobulin A (IgA) in atopic patients. *Allergie u. Astma*, 1968, 4, 3, 116-122.
616. Owen J.J., Raft M.S. Studies on the differentiation of thymusderived lymphocytes. - *J. Exp. Med.*, 1970, 132, 1216-1221.
617. Painter J.M. Holistic approach to clinical problems of hypersensitivity. *JAMA*, 1959, 1691, 11-14.
618. Parish W.E. Short-term anaphylactic IgG antibodies in human sera. - *Lancet*, 1970, 2, 591-592.
619. Palma-Carlos A.G., Palma-Carlos M.L. Immunoglobulins IgG, IgA and IgM in allergic diseases. - *Acta allergol.*, 1971, 26, 161-175.
620. Palmer B.H. e.a. Congenital malformations in offspring of a chronic alcoholic mother. - *Pediatrics*, 1974, 53, 4, 490-494.
621. Панчев Г. Клинични наблюдения възръху запека в детската възраст. - "Педиатрия /София/", 1970, №2, с. 202-209.
622. Paure J. e.a. Etude clinique et immunologique de 40 cas d'allergie à la penicillinae chez l'enfant. *Arch. franc. Pediat.*, 1974, 31, 2/3, p. 175-185.
623. Paulsen E.P. e.a. Urinary steroid metabolites in children. - *J. Clin. Endocrinol.*, 1966, 26, 329-339.
624. Pepys J. e.a. (1968). Cited from Pepys J. Types of allergic reaction. In: *Clinical Immunology-Allergy in Paediatric Medicine*. Blackwell Scientific Publications, 1974, 1, 1-19.

625. Pepys J. Types of allergic reaction. In: Clinical Immunology-Allergy in paediatric medicine. Ed. J. Brostoff. Blackwell Scientific Publications. Oxford, London, Edinburg, Melbourne, 1974, 1, 1-20.
626. Pitera A. e.a. Comportamento delle immunoglobuline IgA, IgG, IgM in processi morbosì diversi. - Folia Allergol., 1972, 19, 2, 161-167.
627. Porter R.R. (Портер Р.Р.). Структура антигенов. - В сб. Молекулы и клетки. Вып. 4. №, 1969, с. 41-55.
628. Popchristov P. (Попхристов П.). Кожные болезни в детском возрасте. София, "Медицина и физкультура", 1963, с. 824.
629. Попхристов П. О некоторых особенностях структуры кожи и её общей и аллергической реактивности у детей. - В сб. Новые проблемы в педиатрии. Вып. 5. София, "Медицина и Физкультура", 1968, с. 143-151.
630. Prindull G. Maturation of cellular and humoral immunity during human embryonic development. - Acta paediat. scand., 1974, 63, 4, 607-615.
631. Puskas Gh. e.a. Variatiile immunoglobulinelor la sugari tinerti cu pneumopatii acute. - Pediatría (Buc.), 1971, 20, 5, 417-422.
632. Piper P.J., Walker J.L. (1973) - Cited from Pepys J. Types of allergic reaction. In: Clinical immunology-allergy in paediatric medicine. Blackwell Scientific Publications. 1974, 1, 1-19.
633. Radl J. e.a. Количественное определение человеческих иммуноглобулинов. // Динамика титров сывороточных иммуноглобулинов у человека. // Доклад ГИГ, ЭПИД, МИКРОБИОЛ. И ИММОНОЛОГИИ. // Прага/, 1970, т. 14, №, с. 458-268.
634. Rajka Z. (Райка З.). Аллергия и аллергические заболевания. Будапешт, АН Венгрии, 1966, т. 1, №.
635. Ralf P. e.a. IgM - IgF1,2,3. Relationship during pregnancy. - Nature, 1972, 258, 5363, 344-345.
636. Reagin and IgE. Leading articles. - Lancet, 1968, 1, 7552, 1131-1132.
637. Reed C.E. e.a. On the mechanism of the adjuvant effect of Bordatella pertussis vaccine. - J. Allergy Clin. Immunol., 1972, 49, 174-185.
638. Reid R.T. e.a. Reaginic activity associated with IgG immunoglobulin. - J. Exp. Med., 1966, 123, 5, 845-858.
639. Reiber E.P., Riethmüller G. Surface immunoglobulin on thymus cells. - Z. Immunol. Forsch., 1974, 3, 262-275.

640. Reitt J.M. e.a. The cellular basis of immunological responses. - Lancet, 1969, 2, 7616, 367-371.
641. Romanenko G.F., Kriaschewa S.S. Einige Aspekte der Wechselwirkung von Kortikosteroiden und genetischem Zellapparat. - Allergie u. Immunol., 1972, 18, 3, 161-163.
642. Rossipal E. Über die Fähigkeit des menschlichen Fetus zur Immunoglobulinsynthese. - Z. Kinderheilk., 1972, 112, 2, 177-186.
643. Rowlands D., Vazquez J. Исследование клеток во время иммунного ответа. - В кн.: Воспаление, иммунитет и гиперчувствительность. Пер. с англ. М., "Медицина", 1971-1975, 6, 129-135.
644. Sala G. e.a. Cortisone and fat metabolism. - Lancet, 1951, 1, 6655, 641-642.
645. Salk L. e.a. Perinatal complications in the history of asthmatic children. - Amer. J. Dis. Child., 1974, 127, 1, 30-33.
646. Samter M. Bronchial asthma: New definition for an old disease. - Clin. Pediat., 1974, 13, 5, 406-408.
647. Schmid F. Immunangelzustände. - Pädiat. Prax., 1974, 14, 4, 553-564.
648. Schwartz H.J. e.a. Studies on "intrinsic" allergic respiratory disease with a hypothesis concerning its pathogenesis. - J. Allergy, 1968, 42, 169-175.
649. Schneeweiss B. e.a. Thesen zum Thema. Respiratorische Infektionen im Kindesalter. - Pädiatrie und Grenzgebiete, 1974, 13, H.4, 329-331.
650. Sedallian J.P. La Patogenie des deficiences immunitaires et des hyperplasies reticulaires associées aux deficiences immunitaires. - La Presse Med., 1967, 75, 23, 1097-1100.
651. Sekeris C.E., Lang N. Neuere Ergebnisse zum Wirkungsmechanismus von Nebennierenrindenhormonen. - Dtsch. med. Wschr., 1965, 90, 39, 1627-1730.
652. Selye H. (Селье Г.). Очерки об адаптационном синдроме. Пер. с англ. М., "Медгиз", 1960, С. 254.
653. Selye H. (Селье Г.). На уровне целого организма. Пер. с англ. М., "Наука", 1972, 6, 122.
654. Schröder J. Passage of leucocytes from mother to fetus. Scand. J. Immunol., 1974, 3, 369-373.
655. Scheld H.P. The renal clearance of plasma cortisol. - J. Clin. Endocrinol., 1959, 19, 1223-1227.

656. Siwinska-Golebiowska H., Lambert I. Stężenia immunoglobulin w surowici krwi dzieci zdrowych. - *Pediat. pol.*, 1973, 48, 3, 345-350.
657. Slaunwhite W.R. e.a. Inactivity in vivo of transcortin-bound cortisol. - *Science*, 1962, 135, 1062-1065.
658. Smith R.S. e.a. The effect of hydrocortisone and adrenergic compounds on immunoglobulin synthesis by human peripheral lymphocytes. - *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1972, 49, 2, 107-108.
659. Soothill J.F. Immunodeficiency and allergy. - In: *Clinical Immunology-Allergy in paediatric medicine*. Ed. J. Brosstoff. Blackwell Scientific Publications. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne. 1974, 1, 21-29.
660. Soffer L. e.a. (Соффер Л. и др.). Надпочечные железы человека. М., "Медицина", 1966, 6.
661. Stahl F., Dörner G. Die chemische Bestimmung von Nebennierenrindensteroiden und ihre Bedeutung für die medizinische Diagnostik. - *Zschr. inn. Med.*, 1968, 6, 161-165.
662. Steiker D.D. e.a. Adrenocortical and adrenocorticotrophic function in children. - *J. Pediatrics*, 1961, 59, 884-889.
663. Stites D. Immunoglobulin deficiency disorders. *West. J. Med.*, 1974, 120, 6, 471-475.
664. Syllaba J. (1964) - ЦНТ. Янушенко М.Н. Аллергические колебания /обзор литературы/. - "Вопр. схр. науки", 1966, т. II, №5, с. 50-54.
665. Szentivanyi A. The beta adrenergic theory of atopic abnormality in bronchial asthma. - *J. Allergy*, 1968, 42, 203-215.
666. Takino M. The role of autonomic nervous system in the pathogenesis of allergy, with special reference of organ vagotonía. - *Allergie u. Immunol.*, 1973, 19, 1, 97-100.
667. Taylor B. e.a. Transient IgA deficiency and pathogenesis of infantile atopy. - *Lancet*, 1973, 2, 7821, 111-113.
668. Thompson R.A. e.a. Quantitation of exocrine IgA in human serum in health and disease. - *Clin. Exp. Immunol.*, 1970, 7, 491-502.
669. Thomas W.S. e.a. Gastrointestinal protein allergy. *JAMA*, 1969, 207, 13, 2393-2396.
670. Tolle A. e.a. Fremdstoffe in Milchnahrung. - *Mschr. Kinderheilk.*, 1974, 5, Suppl., 122, 309-318.
671. Tomasi T.B., De Coteau E. Mucosal antibodies in respiratory and gastrointestinal disease. - *Advance in internal medicine*, 1970, 16, 401-427.

672. Tomkins G.M. Enzymatic metabolism of corticosteroids. Part II. Metabolic studies. - "Ann. N.G. Acad. Sci.", 1959, 89, 836-845.
673. Торикава Т. и др. Центральная регуляция секреции гормонов надпочечников. - В кн.: Центральная регуляция функции эндокринных желез. Под ред. С. Кацуки. Пер. с япон. М., "Медицина", 1971, с. 64-87.
674. Trugstad C.W., Stiehm E.R. Elevated serum IgA globulin in anaphylactoid purpura. - Pediatrics, 1971, 47, 6, 1023-1028.
675. Turner-Warwick M. Immunology of the lower respiratory tract. In: Clinical Immunology-Allergy in Paediatric Medicine. Ed. J. Brostoff. Blackwell Scientific Publications. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne. 1973-1974, 1, 163-176.
676. Türk E., Wiersbitzky S. Das IgA- und IgG-System bei spastischer Bronchitis im Kindersalter. - Dtsch. med. Wschr. 1969, 94, 49, 2554-2557.
677. Turk J.L., Katz S.I. Dermatological allergy. In: Clinical Immunology-Allergy in Paediatric Medicine. Ed. J. Brostoff. Blackwell Scientific Publications. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 1973-1974, 1, 129-138.
678. Ulstrom R.A. Studies of Hydrocortizone (Cortisol) metabolism in the newborn infant. - Amer. J. Dis. Child., 1961, 102, 4, 473-475.
679. Ulstrom R.A. e.a. Adrenocortical steroid metabolism in newborn infants. II. Urinary excretion of 6<sup>-</sup>-hydroxycortisol and other polar metabolites. - J. Clin. Endocr., 1960, 20, 1080-1096.
680. Uozumi T. e.a. Urinary steroids of healthy subjects from childhood to old age. - Acta Endocrinol., 1969, 61, 1, 17-24.
681. Valerzidis A. e.a. Immunoglobulin levels in atopic eczema. - Brit. Med. J., 1966, 2, 5519, 925-927.
682. Vane J.R. Prostaglandines et mecanismes d'action des salicylates. - Rev. Med. (Paris), 1974, 15, 31-32.
683. Башаров Ив., Наумов Б. Имунодефицитные состояния. - "Педиатрия" /София/, 1973, №2, с. 101-109.
684. Visser H.K. The adrenal cortex in childhood. Part I: Physiological aspects. - Arch. Dis. Child., 1966, 41, 216, 2-16.
685. Visser H.K. The adrenal cortex in childhood. Part II: Pathological aspects. - Arch. Dis. Child., 1966, 41, 216, 113-136.

686. Vivel O. Die Immunoglobuline in den ersten Lebensjahren. - Arch. Kinderheilk., 1970, 181, 3, 211-217.
687. Wagner A., Grossman H. Malabsorptionssyndrom bei partiellem Immunoglobulinmangel (IgA-Defect). - Dtsch. med. Wschr. 1969, 94, 40, 2023-2028.
688. Walker C. Etiology of cholelithiasis in childhood. - Arch. dis. Child., 1957, 32, 164, 293-297.
689. Wauffen W. e.a. Die passive kutane Anaphylaxie und der Intrakutantest zur Klarung allergischer Nebenreaktionen nach prophylactischer Schutzanwendung von Humanimmunoglobulin. - Allergie u. Immunol., 1974/1975, 20/21, 317-322.
690. Weippl G. Hautveränderungen bei Neugeborenen; Dermatitis Glutealis. - Klin. Pädiat., 1974, 186, 3, 259-260.
691. Wells J.V., Fudenberg H.H. Management of patients with primary immune deficiency syndromes. - Aust. N.Z.J. Med., 1974, 4, 4, 396-411.
692. Werner M., Wettwer L. Säurebildungsleistung des Magens bei Milchallergie. - Dtsch. med. Wschr., 1968, 93, 49, 2372-2376.
693. Wernet P. e.a. Antibacterial action of specific IgA and Transport of IgM, IgA and IgG from serum into small intestine. - The Journal of Infectious Disease, 1971, 124, 2, 223-226.
694. Williamson A.R., Askonas B.A. Senescence of an antibody forming cell clone. - Nature, 1972, 238, 5363, 337-339.
695. Wilson I.D. Human serum antibodies specific for secretory IgA. - Immunology, 1972, 22, 6, 1001-1011.
696. Wood C.B., Oliver J. Serum IgE in asthmatic children. Relation to age, sex, eczema and skin sensitivity test. - Arch. Dis. Child., 1972, 47, 256, 890-897.
697. World Health Organisat. ( ВОЗ ) - Факторы, регулирующие иммунный ответ. Доклад научной группы ВОЗ. Серия технических докладов № 448. Пер. с англ. И., "Медицина", 1971, 6, 96.
698. World Health Organisat. ( ВОЗ ) - Оценка пищевых добавок. Доклад Объединенного комитета экспертов ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам. Серия технических докладов № 488. Пер. с англ. И., "Медицина", 1974, 6, 48.
699. Wortmann F. Neuere Ergebnisse über zelluläre und humorale Veränderungen bei der allergischen Sensibilisierung und der spezifischen Desensibilisierung. - Allergie u. Immunol., 1976, 22, 1, 43-61.
700. Zumoff B. e.a. Metabolism of tetrahydrocortisone in health and disease. - The Journ. Clin. Endocrinology and Metabolism, 1968, 28, 9, 1330-1334.

## Приложение I.

Определение индивидуальных кортикоидов мочи  
при помощи тонкослойной хроматографииРеактивы:

1. Органические растворители: тетраметан, дихлорметан, хлороформ, этилацетат, циклогексан, бензол, ацетон, очищенные обычными способами и перегнанные перед началом анализа.
2. Метанол и этанол квалификации "для хроматографии" использовались без дополнительной очистки.
3. Ацетатный буфер, РН=4,6.
4. Бета-глукоронидаза производства Ленинградского мясокомбината, активность 130.000 ед/г.
5. Сернокислый натрий безводный.
6. 20% раствор сернокислого натрия.
7. 0,1 Н водный раствор  $\text{NaOH}$ .
8. Хроматографические пластины типа "Silufol" UV-254, Karlsruhe ЧССР или пластины, приготовленные лабораторным путем из силикагеля КСК-2 Башкирского химкомбината № 18, или LS2 254, Dachem Darmstadt, FRG, или Meek 254 5/40, dachem, ЧССР. Пластины готовились с толщиной слоя 250 мкм с помощью предложенного нами аппарата (А.М.Градинаров, В.С.Крутиков, Г.П.Конторчиков, В.П.Шинковский "Аппарат для нанесения адсорбента на хроматографические пластины" удостоверение на рац. предложение № 147 ЕРИЗ Свердловского Государственного медицинского института).
9. Реактив Porter e. Silber (без алкоголя).
10. 1% этанольный раствор гидроокиси тетраметиламмония, готовился непосредственно перед употреблением из 25% водного раствора.
11. 0,5% этанольный раствор синего тетразолия. Хранился в ходильнике.

12. Стандартные растворы стероидов, 1 мкг/1 мл; приготовленные на абсолютном этаноле: кортизол (F), кортизон (E), кортикостерон (B), II-дезоксикортизол (S), тетрагидрокортизол (THF), тетрагидрокортизон (THE), тетрагидрокортикостерон (THB), тетрагидро-II-дезоксикортизол (THS). Все растворы хранились в ходильнике.

13. Кварцевые микроплиты 3 x 8 x 20 мм.

14. Диафрагма к спектрофотометру.

15. Источник ультрафиолетового света - "Хроматоскоп".

16. Препартивная лаборатория № 1 для получения чистых растворителей (III-1).

17. Обычное оборудование и химическая посуда, необходимые в биохимической лаборатории, занимающейся определением стероидных гормонов (Н.А.Кдашев, 1956, 1961; Я.М.Милославский и др., 1963; Е.Н.Герасимова, 1963; А.А.Ахрем, А.И.Кузнецова, 1964; К.В.Дружинина, 1965, 1968).

18. Учитывая токсичность используемых растворителей работа проводилась только в вытяжном шкафу.

#### Ход анализа:

Сбор мочи. Мочу собирали в течение 24 часов и сохраняли в ходильнике до начала анализа.

Гидролиз и экстракция. Порцию мочи в 50 мл осторожно кипячили не более 2 минут, остужали и доводили до значения pH 4,6 добавлением ледяной  $\text{CH}_3\text{COOH}$  или 0,1 Н раствора  $\text{NaOH}$ . Сюда же добавляли 30.000 ед бета-глюкоронидазы на ацетатном буфере, pH 4,6 и инкубировали при  $37^{\circ}\text{C}$  в течение 24-48 часов. По окончании гидролиза значение pH доводили до 1,0 добавлением 70%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и оставляли стоять в течение 1-2 часов. Освободившиеся стероиды извлекали последовательной экстракций. 1) 1x125 мл тетрахорметана дважды, который извлекает кортикостерон, II-дезоксикортизол, тетрагидрокортикостерон, тетрагидро-II-дезоксикортизол. 2) 1x100

ми хлороформа дважды – экстрагирует кортизол, кортизон, тетрагидрокортизол, тетрагидрокортизон.

Очистка экстракта: Первый и второй экстракты промывали 1х0,1 об. 0,1 н раствора NaOH и 1х0,1 об. воды, последовательно, и промытые и отделенные экстракты, обезвоживали прибавлением безводного  $Na_2S_0_4$  и далее упаривали под вакуумом при температуре не выше 45°C.

Хроматография. Сухой остаток первого экстракта (тетрахлорметана) растворяли в 2х50 мкл смеси этилацетат-метанол (19:1 об/об) и 50 мкл наносили на пластину с адсорбентом микропипеткой или микрощипцем, активируя пластину потоком теплого воздуха из фена. Рядом наносили по 2–5 мкг растворов стероидов (свидетели B, C, ИН, ИН'). Стероиды хроматографировали в двух системах: 1) хлороформ-метанол-вода, 92:8:0,5 (об/об); 2) циклогексан-изопропанол, 70:30 (об/об). Первая система использовалась для одной пластины дважды, кратность использования второй системы решали после контроля положения стероидов, гасящих флуоресценцию (S, B) на хроматоскопе.

Сухой остаток второго экстракта (хлороформа) растворяли 2х50 мкл смеси этилацетат-метанол и 50 мкл переносили на другую пластину, как описано выше. Рядом также наносили по 2–5 мкг растворов стероидов (свидетели: E, F, ИН, ТНР). Выполнилась одномерная последовательная хроматография в следующих системах растворителей: 1) хлороформ-метанол, 90:10 (об/об) – двукратно; 2) бензол-анетон, 65:35 (об/об) – однократно.

Обнаружение  $\Delta^4$ -3-кето-стериодов производилось при исследовании пластины в УФ-лучах с  $\lambda$  макс. = 254 нм. Эти стероиды гасили флуоресценцию и выглядели на зеленом фоне в виде темных пятен. Тетрагидродериваты (свидетели) обнаруживались после опрыскивания пластины смесью 0,5% спиртового раствора синего тетразолия и 10% aOH (1:1), с последующим кратковременным прогреванием при 100°C.

Стероиды обнаруживались на белом фоне в виде темно-фиолетовых пятен.

Зоны адсорбента, содержащие стероиды, снимались с пластин, элюция стероидов производилась 2х2 мл и 1х1 мл метанола. Элюаты объединяли и упаривали досуха.

Количественное определение. Кортизол, кортизон, II-дезоксикортизол, ТН<sup>F</sup>, ТН<sup>E</sup>, ТН<sup>S</sup> определялись при помощи реакции *Porter, Silber* в модификации *Kornell*. К сухому остатку, растворенному в 0,25 мл редистilledированного этанола, прибавляли 5 мл дихлорметана. Содержимое тщательно перемешивали и затем приливали 0,5 мл реактива *Porter, Silber* (без этанола). Пробирки закрывали и встраивали 25 сек. и оставляли стоять 30–60 минут, после чего содержимое центрифугировали и слой дихлорметана отсасывали. Кислотный слой инкубировали при 60<sup>0</sup>С на водяной бане в течение 30 минут. Образовавшаяся скраска была стабильна во меньшей мере в течение 15 часов. Фотометрирование производилось на спектрофотометре в микрочастях при трех длинах волн (360, 410, 450 нм) против соответствующего контроля. Стандартные растворы стероидов обрабатывались в параллелях так же как и образец.

Кортикостерон и тетрагидрокортикостерон количественно определялись по цветной микрореакции с синим тетразолием. К сухому остатку приливали 0,5 мл этанола, 0,25 мл 1% этанольного раствора гидроокси тетраметиламмония и 0,25 мл 0,5% этанольного раствора синего тетразоля. Содержимое тщательно перемешивалось и инкубировалось на водяной бане при 25<sup>0</sup>С (в темноте) в течение 25 минут. Реакцию останавливали добавлением 0,1 мл ледяной CH<sub>3</sub>COOH. Фотометрировали в микрочастях при 460, 520, 580 нм против контроля на реактивы. В обоих случаях необходима постановка двух контролей: пластины и реактивов.

Корректированная оптическая плотность рассчитывалась по формуле *Allen*

Определение правильности, точности, чувствительности и специфичности метода проведено Э.З.Наугольных.

Правильность. Для определения правильности метода были выполнены исследования по обратному нахождению стероидов, прибавленных в количестве 25-50 мкг каждого (в виде свободных алкоголов) к моче после гидролиза. Результаты представлены в таблице I.

Таблица I.

Стероиды	Среднее обнаружение в % $\pm$ S.Д.	Число определений
THF	92 $\pm$ 6	22
THE	99 $\pm$ 4	18
F	98 $\pm$ 7	10
E	94 $\pm$ 8	10
THS	95 $\pm$ 6	11
THB	94 $\pm$ 8	10
S	95 $\pm$ 4	12
B	96 $\pm$ 7	10

Точность метода устанавливалась путем многократного анализа-  
рования одного и того же образца мочи при проведении двойных  
определений в различных образцах мочи. Результаты представлены в  
таблице 2.

Таблица 2.

Стероиды	n	$\bar{x}$ мкг/24 ч.	S	V.K %
THE	25	1.85	0.06	3.23
THF	23	1.42	0.02	1.54
THB	31	0.19	0.03	18.80
THS	23	0.15	0.02	14.10
E	26	0.11	0.02	16.50
F	25	0.21	0.02	10.50
B	25	0.14	0.02	15.20
S	21	0.10	0.01	5.50

Чувствительность метода, рассчитанная по формуле  $\frac{t \cdot S}{n}$  и выраженная в мг/24 ч. представляется для индивидуальных кортикостероидов  $\sim 0.1$  мг/24 ч.

Специфичность. Все выделенные нами стероиды были подвергнуты дополнительному хроматографированию в ряде систем в тонком слое и на бумаге. Выделенные соединения также ацетилировались, восстанавливались и при хроматографировании обнаруживали полную идентичность с чистыми веществами. Были также сняты спектры поглощения в серной кислоте, которые также были идентичны таким чистым соединениям.