УДК 616—018.2

К. С. МУРАДХАНЫАН, Г. М. АРАКЕЛОВ

ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ГИСТАМИНА В КРОВИ БОЛЬНЫХ И ИХ РОДСТВЕННИКОВ ПРИ СЕМЕЙНЫХ ПРОЯВЛЕНИЯХ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Периодическая болезнь относится к числу заболеваний, где этиология обусловлена наследственными факторами [26, 28, 29], а аллергический компонент играет важную роль в патогенезе болезни [10, 13, 23].

В работах последних лет [5, 7] установлено, что обнаруженные при периодической болезни циркулирующие в крови аутоантитела и гуморальные сдвиги имеют общую точку соприкосновения в аллергическом патогенезе болезни. Получены интересные данные относительно повышения концентрации гистамина в крови, которые, наряду с другими иммунологическими показателями, позволяют определить аллергическое состояние больного. Вместе с тем заслуживает внимания тот факт, что у подавляющего большинства больных в фазе затихания аллергической реакции уровень гистамина в крови продолжает оставаться повышенным. Для объяснения этого нами сопоставлены результаты определения гистамина с другими иммунологическими показателями, которые дали возможность прийти к заключению, что в межприступном периоде болезни существует какая-то аутоаллергическая настроенность организма [7]. Эти данные подтверждены новыми исследованиями [8, 9], в которых выявлено снижение или отсутствие гистаминопексической способности сыворотки крови и активности гистаминазы в межприступном периоде. Как известно, эти ингибиторы играют большую роль в обмене гистамина. По данным Альбу [16], причина потенциальности к аллергии заключается в пониженном содержании гистаминазы в крови. Состояние это, которое Кемерером [2] названо «аллергическим диатезом», представляет собой преаллергию, при которой наблюдается унаследованное предрасположение к аллергическим заболеваниям.

Интересные результаты получены исследованиями Паро и Лаборада [25], которые показали, что гистаминопексическая способность сыворотки крови отсутствует не только у аллергических больных и их аллергических родителей, но также и родителей, братьев и сестер, у которых нет и никогда не было клинических проявлений аллергии.

Эти данные в свете достижений современной медицинской генетики дают нам право высказать предположение, что детерминация патологических проявлений гистаминопексии и гистаминазы при аллергических заболеваниях реализуется под действием какого-то фактора на-

следственности, являясь, таким образом, первичным нарушением биохимизма в процессе обмена гистамина. Это есть ни что иное как наследственно обусловленное аллергическое заболевание, находящееся в состоянии так называемой «предварительно-спонтанной сенсibilизации» [12]

Наши предположения расширяют пределы значимости явления гипергистаминемии и дают основание изучить уровень гистамина в крови больных и их родственников при семейных проявлениях периодической болезни. Необходимость этих исследований диктуется также тем, что большинство больных периодической болезнью (62,5%) страдает наследственной аллергией, а частота семейных проявлений болезни, по литературным данным, составляет 6,8—60% [6]. Таким образом, определением гистамина представляется возможность внести дополнение в генеалогический анамнез. Однако это обстоятельство не нашло до настоящего времени освещения в литературе, что побудило нас более детально остановиться на данном вопросе.

Нами обследовано 18 семей, в родословных которых зарегистрировано два и больше больных периодической болезнью в 1—4 поколениях. Содержание гистамина в крови исследовалось как у больных (у одного из болеющих в семье), так и у их ближайших клинически здоровых родственников. При этом обследовались 18 пробандов и 37 их родственников. Определение гистамина проводилось биологическим методом по Барсуму и Гаддуму с некоторой модификацией Кулябко на изолированных атропинизированных отрезках тонкой кишки морской свинки [4, 18]. Контролем служили результаты, полученные у 20 здоровых лиц (табл. 1).

Таблица 1

Контингент обследованных	Число обследованных	Гистамин в $\gamma\%$		
		Lim	M	$\pm m$
Больные	18	9,0—106,0	37,0	6,35
Ближайшие родственники	37	4,0—88,0	29,6	3,08
Контроль	20	6,0—9,0	6,9	0,28

Как видно из табл. 1, повышенное содержание гистамина в крови наблюдалось как у больных, так и у ближайших родственников пробанда. Вместе с тем сравнение степени гипергистаминемии в обеих группах выявило некоторую разницу. В частности, обращает на себя внимание более резкое повышение уровня гистамина в крови у больных ($37,0 \pm 6,35 \gamma\%$), нежели у родственников ($29,6 \pm 3,08 \gamma\%$). В табл. 2 приведены результаты исследования гистамина у ближайших кровных родственников пробанда (родители, дети, братья и сестры).

При сопоставлении результатов исследования трех групп ближайших родственников пробанда выяснилось, что более явное проявление

гипергистаминемии имело место у детей пробанда ($58,0 \pm 8,1 \gamma^0_0$), затем у родителей ($27,3 \pm 4,6 \gamma^0_0$) и в последнюю очередь у сибсов ($23,0 \pm 2,68 \gamma^0_0$). Несмотря на эти незначительные различия, результаты, однако, указывают на то, что имеется определенная связь между гипергистаминемией и наследственностью.

Обращает на себя внимание парадоксальное превышение концентрации гистамина в крови детей пробандов над концентрацией гистамина у больных. Это можно объяснить физиологическими особенностями детского возраста, в котором находилось большинство обследованных этой группы. У некоторых больных повышение уровня гистамина в крови оказалось незначительным, что, вероятнее всего, является результатом блокирования большей части освобождающегося при аллергии гистамина в «шоковом органе» и поступления остальной части гистамина в кровь [11].

При анализе результатов отмечалась причинно-следственная зависимость между аллергией и гипергистаминемией. В частности, установлено, что у больных периодической болезнью гипергистаминемия сопровождается отсутствием или понижением активности гистаминазы и гистаминопексической способности сыворотки крови, а сами больные, как было сказано, в большинстве случаев страдают наследственной аллергией. Мы придаем этому особое значение, поскольку роль наследственности как детерминатора в образовании определенного белка-фермента выявилась при огромном числе исследований. При этом выявились те биохимические механизмы, которые оказались нарушенными в результате замены нормального гена мутантным [14, 19, 21]. Поэтому нельзя исключить и возможную роль наследственных механизмов в инактивации гистаминазы. У больных периодической болезнью этот процесс сопровождается угнетением гистаминопексической способности сыворотки крови, которое, являясь функциональным нарушением γ -глобулинов [17, 20], имеет прямое отношение к вопросам иммуногенетики. Изложенное указывает на роль специфических ингибиторов гистамина при развитии периодической болезни. При этом гипергистаминемия является последствием этих механизмов аллергии. Отсутствие терапевтического эффекта антигистаминных препаратов является косвенным подтверждением сказанного. Критика гистаминной гипотезы механизма аллергических процессов, имеющая место во многих работах, по существу оправдывает себя на отдельных стадиях этой реакции [1]. Поэтому повышение концентрации гистамина в крови при периодической болезни пока что можно оценить как количественное изменение, которое является только диагностическим тестом аллергии. Необходимо отметить, что мы не знаем, чем вызывается инертное поведение гистамина при сохранении больших концентраций его у обследованных здоровых членов семьи. По-видимому, надо указать на воздействие какого-то дополнительного фактора, подобного тому, что называют «гистаминопротективным» свойством сыворотки крови [12, 22]. Однако это относится к более сложным и пока что не выясненным вопросам аллергии.

№	Гистамин в %											
	Больные	Ближайшие кровные родственники										
		родители		дети				сibsы				
		отец	мать	сын		дочь		братья		сестры		
1	2			1	2	1	2	1	2	3		
1	83	30	17							43		
2	26					40				30		
3	50					88	71					
4	57											
5	9		30					33				
6	20							16				
7	36		37							35	38	36
8	42									38		
9	20		26					17				
10	20	16										
11	106					46						
12	13							30		12	10	16
13	10		28					20	32			
14	20			64	24	56						
15	62		76							8		
16	28	24	37					24				
17	25									20		
18	60		17							4*		
n	18	11				7				19		
Lim	9,0—106,0	16,0—76,0				24,0—88,0				4,0—13,0		
M	37,0	27,3				58,0				23,0		
m	±6,35	±4,6				±8,1				±2,68		

* Данный случай не включен в среднюю арифметическую.

В отношении семейных форм периодической болезни можно сказать, что наследственное предрасположение задолго до развития клинической картины можно обнаружить некоторыми лабораторными исследованиями. Нами установлено, что развитию периодической болезни предшествует повышение содержания гистамина в крови, которое показывает склонность к аллергическим заболеваниям. Наличие в анамнезе 12 обследованных здоровых членов семей заболеваемости бронхиальной астмой, отеком Квинке, мигренью и другими аллергическими заболеваниями указывает на то, что наследственная детерминация при периодической болезни не предопределяет формы проявления аллергических симптомов, так как... «наследуется не форма аллергических заболеваний».

а только склонность к аллергии» [3, 15]. Что касается причины проявления отдельных форм аллергических заболеваний, то надо отметить существование специфических наследственных факторов, каждый из которых может вызвать проявление соответственной формы наследственной аллергии. Однако вопрос проявления аллергического заболевания решается своеобразной интерференцией наследственных и средовых факторов. Поэтому нельзя считать, что наследственность при аллергических заболеваниях, в том числе и периодической болезни, является фатальной. Наследственность обуславливает только такие особенности организма, которые в условиях воздействия экзогенных и эндогенных факторов могут стать основой для развития аллергического состояния [3]. Нами установлено, что такими факторами возникновения аллергических приступов периодической болезни могут быть охлаждение, перегревание на солнце, катар верхних дыхательных путей, физическая перегрузка, отрицательные эмоции, разные пищевые продукты, гормональные сдвиги и прочее. По-видимому, более или менее длительный контакт с ними, а также количественные и качественные особенности этих факторов могут способствовать реализации наследственного предрасположения. Этим определяется проявление болезни у одних членов семей при ее отсутствии у других. Но не болеющие аллергией лица могут передавать аллергическое предрасположение [27]. В Англии, например, у 10% населения имеется клиническая аллергия, а положительные реакции на аллергены встречаются в 70% случаев [24].

Таким образом, полученные нами результаты диктуют необходимость проведения ряда биохимических и иммунологических исследований у ближайших родственников больных периодической болезнью, что, наряду с другими показателями аллергии, даст возможность уточнить диагноз болезни. Особенно важными являются и дальнейшие исследования по выявлению скрытых носителей наследственной аллергии с целью ограждения их от провоцирующего влияния вредоносных экзогенных и эндогенных факторов, что можно положить в основу профилактики периодической болезни.

В ы в о д ы

1. При семейных проявлениях периодической болезни наблюдается повышение содержания гистамина в крови как у больных, так и у здоровых членов семьи пробанда.
2. Гипергистаминемия, наблюдаемая у больных и их неболеющих ближайших родственников, не есть обязательная предпосылка основного процесса, а является сопутствующим явлением, имеющим диагностическое значение для выявления скрытых форм аллергии.
3. Изучение механизмов унаследования периодической болезни дает возможность провести профилактические мероприятия по предупреждению реализации болезненного задатка.

Կ. Ա. ՄՈՒՐԱԴԽԱՆՅԱՆ, Գ. Մ. ԱՌԱՔԵԼՈՎ

ՀԻՍՏԱՄԻՆԻ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀԻՎԱՆԳԻ ԵՎ ՆՐԱ
ԱԶԳԻԱԿԱՆՆԵՐԻ ԱՐՅԱՆ ՄԵԶ՝ ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԳՈՒԹՅԱՆ
ԸՆՏԱՆԵԿԱՆ ԴՐՍԵՎՈՐՈՒՄՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ փ ո փ ու ռ

Հետազոտվել է պարբերական հիվանդության ընտանեկան դրսևորման 18 դեպք: Որոշվել է արյան հիստամինի պարունակությունը 18 հիվանդների և նրանց 37 մերձավոր ազգականների մոտ: Հիստամինի քանակությունը առավել բարձր է եղել հիվանդների արյան մեջ, այնուհետև նրանց հրեխանների, ծնողների և սիրերի մոտ:

Հաշվի առնելով հիստամինազայի ակտիվության, ինչպես նաև արյան շիճուկի հիստամինապեքսիկ կարողության անկումը կամ բացակայությունը հիվանդների մոտ, կարելի է ասել, որ հիստամինի շատացումը արյան մեջ հետևանք է ժառանգական դետերմինացիայի առկայության և հանդիսանում է ժառանգական ալերգիայի ցուցանիշ:

Սածկընթաց ալերգիայի դրսևորումը պարբերական հիվանդության ժամանակ պայմանավորված է մի շարք արտաքին և ներքին անբարենպաստ ազդակների ներգործությամբ, որի դեպքում կարևոր են ներգործման տևողությունը, վնասակար գործոնների (անտիգենության) քանակական և որակական դրսևորումները և այլն:

Հիվանդության ենթակա անձնավորությունների մոտ հիվանդության կանխարգելման համար անհրաժեշտ է շեղբացնել վիրոհիշյալ ազդակները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Адо А. Д. Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 1957, 1, 2, стр. 12.
2. Кемерер Г. Аллергические диатезы и аллергические заболевания. М., 1936.
3. Коган Б. Б. В кн.: Руководство по внутренним болезням, т. III. М., 1964, стр. 477.
4. Кудашов Н. И., Кулябко О. М. Советская медицина, 1966, 6, стр. 56.
5. Мурадханян К. С., Татьяна М. В., Айрапетян И. М. Материалы второй научной конференции ИЭБ АН Арм. ССР. Ереван, 1968, стр. 47.
6. Мурадханян К. С., Аракелов Г. М., Аветисян М. А. Журнал экспериментальной и клинической медицины АН Арм. ССР, 1970, 10, 3, стр. 74.
7. Мурадханян К. С., Степанян И. А., Татьяна М. В., Бабаян З. А. Вопросы молекулярно-клинической биологии и иммунологии. Ереван, 1970, стр. 206.
8. Мурадханян К. С., Степанян И. А., Боячян О. А. Журнал экспериментальной и клинической медицины АН Арм. ССР, 1971, XI, 4, стр. 43.
9. Мурадханян К. С., Степанян И. А., Бабаян З. А. Вопросы молекулярно-клеточной биологии. Ереван, 1971, стр. 278.
10. Оганесян Л. А., Фарманян А. К., Аветисян В. А. Клиническая медицина, 1965, 43, 7, стр. 19.
11. Петрице И. П. Здравоохранение Казахстана, 1967, 9, стр. 36.
12. Райка Э. В кн.: Аллергия и аллергические заболевания, т. 1. Будапешт, 1966.
13. Тареев Е. М., Наонова В. А. Советская медицина, 1959, 11, стр. 3.

14. *Tatum E. J.* V Международный биохимический конгресс. Эволюционная биохимия. М., 1962, стр. 181.
15. *Хайюу К., Хайюу М.* В кн.: Аллергия, т. II. Будапешт, 1966.
16. *Albu G.* Klin. Wschr., 1939, 1, 858.
17. *Barre E., Danrigal A., Richter J., Le Branchu F.* Prèsse méd., 1960, 2, 9.
18. *Barsoum G. S., Gaddum I. H.* J. Physiol., 1935, 1, 1, 85.
19. *Beadl G. W.* Biochemical genetics chem. Rev., 1945, 37, 15.
20. *Bour H., Melhen R.* Sem. Hôp. Paris, 1959, 46, 4.
21. *Garrod A. E.* Inborn Errors of metabolism. London, 1923.
22. *Halpern B. N.* Prèsse Méd., 1961, 69, 1991.
23. *Momou H. et Cattan R.* Sem. Hôp. Paris, 1952, 28, 1062.
24. *Mitner F. H.* Allergie u Asthma, 1958, 4, 242.
25. *Parrot J. L., Laborde C.* Prèsse Méd., 1953, 61, 1267.
26. *Reimann H. A., Moodlè J., Semerdjian S., Sahyouan Ph. F.* JAMA, 1954, 154, 1254.
27. *Sclafér J. O.* Journées pédiatriques, Paris, 1954, 176.
28. *Stegal Sh.* Gastroenterology, 12, 2, 234.
29. *Sohar E., Prass M., Heller J., Heller H.* Arch. Intern. Med., 1961, 107, 529.