

*В. П. Лозовой, Н. Н. Вольский, В. М. Непомнящих, Э. М. Тананко,
Т. А. Носикова*

**ВЛИЯНИЕ ИНДУКТОРА МИКРОСОМАЛЬНЫХ МОНООКСИГЕНАЗ
ЗИКСОРИНА НА КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ
ПОКАЗАТЕЛИ У АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

Институт клинической иммунологии (дир. — член-корр. АМН СССР проф. В. П. Лозовой) Сибирского отделения АМН СССР, Новосибирск

Одним из перспективных направлений в разработке новых иммунокорректирующих препаратов является изучение иммуномодулирующего действия веществ, индуцирующих систему микросомальных монооксигеназ — ферментов, участвующих в метаболизме многих чужеродных веществ и некоторых эндогенных субстратов. Основной компонент этой ферментативной системы — цитохром Р-450 — обнаружен практически во всех тканях организма, в том числе в иммунокомпетентных клетках. Экспериментально показано модулирующее влияние многих химических веществ — индукторов цитохрома Р-450 — на гуморальный и клеточный иммунный ответ [2, 10]. Предполагается, что такое иммуномодулирующее влияние этих веществ обусловлено тесной взаи-

мосвязью между двумя защитными системами организма — иммунной системой и системой детоксикации ксенобиотиков [3].

Препарат «зиксорин» был специально разработан венгерской фирмой «Гедеон Рихтер» (ВНР) в качестве лекарства, индуцирующего микросомальные ферменты метаболизма ксенобиотиков, и рекомендуется при заболеваниях, сопровождающихся нарушениями обмена билирубина [11]. Экспериментально показано увеличение количества цитохрома Р-450 в печени крыс после перорального введения зиксорина и ускорение биотрансформации многих лекарственных веществ и эндогенных субстратов, метаболизируемых этой ферментной системой [11].

В связи с вышеизложенным мы в эксперимен-

тах на мышах изучили действие зиксорина на иммунную систему. Установлено, что пероральное введение зиксорина обуславливает увеличение количества антителообразующих клеток в селезенке при гуморальном иммунном ответе на эритроциты барана и в то же время подавляет развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа на этот же антиген [1]. Есть литературные данные и о том, что зиксорин стимулирует активность естественных киллеров у человека [5].

Поскольку в настоящее время зиксорин — самый малотоксичный из разрешенных к применению лекарственных препаратов, индуцирующих систему цитохрома Р-450 (его терапевтический индекс равен 58,4), и в отличие от фенобарбитала, дифенина, рифампицина и других лекарств, способных индуцировать эту ферментную систему, не оказывает выраженных побочных действий, а также учитывая его иммуномодулирующий эффект, мы попытались использовать зиксорин в качестве антиаллергического средства у больных с аллергическими дерматозами.

С этой целью проведено лечение зиксоринем 44 больных аллергическими дерматозами в стадии клинических проявлений после их обращения в аллергологический центр или после госпитализации в стационар по поводу обострения болезни. 30 больных страдали хронической рецидивирующей крапивницей, 14 больных — атопическим дерматитом. Диагноз ставили на основании клинико-лабораторных данных и результатов аллергологического обследования. Давность заболевания у исследуемой группы больных составляла в среднем около 7 лет (от 6 мес до 30 лет). Проводившееся ранее лечение, в том числе антигистаминными препаратами, гистоглобулином, аминокaproновой кислотой, давало временный эффект (у 68 % больных) или было неэффективным (у 32 %). Обследованная группа состояла из 13 мужчин и 31 женщины. Средний возраст больных — 34 года (от 17 до 69 лет).

Зиксорин «Гедеон Рихтер» (ВНР) применяли в виде капсул, содержащих по 100 мг чистого вещества. Каждый больной после предварительного клинического и лабораторного обследования получал по 200 мг (2 капсулы) зиксорина 3 раза в день в течение 5 дней. Таким образом, общая доза на курс лечения составляла у всех больных 3000 мг препарата. Во время терапии зиксоринем больные не получали никаких других лекарственных препаратов.

Всем больным лабораторные исследования проводили накануне 5-дневного курса лечения зиксоринем. Повторное исследование тех же показателей осуществляли на 6—7-й день после начала лечения (т. е. через 1—2 дня после последнего приема лекарства). Содержание Т-, В- и 0-лимфоцитов в крови определяли методом розеткообразования с эритроцитами барана и эритроцитами быка [8, 9]. Содержание IgE в сыво-

ротке крови изучали радиоизотопным методом с помощью набора Phadebas IgE—PPIST «Farma-cia» (Швеция). Тест восстановления нитросинего тетразолия в нейтрофилах крови (НСТ-тест) проводили по методу в нашей модификации [6].

Для оценки результатов лечения зиксоринем больных дважды обследовали клинически: непосредственно перед началом лечения и через 1—2 дня после окончания 5-дневного курса приема зиксорина. У больных хронической крапивницей оценивали частоту и интенсивность уртикарных высыпаний, а также наличие кожного зуда, у больных атопическим дерматитом — наличие и интенсивность зуда, интенсивность эритематозных и папулезных элементов, выраженность сухости кожи, шелушение. Данные обследований до и после лечения зиксоринем сравнивали, и по результатам такого сравнения все больные были разделены на 3 группы: 1-я — 27 (61 %) больных с улучшением состояния (благоприятный клинический эффект), 2-я — 15 (34 %) больных без заметного изменения состояния (отсутствие клинического эффекта), 3-я — 2 (5 %) больные с ухудшением состояния (неблагоприятный клинический эффект). Обе группы с ухудшением после курса лечения зиксоринем страдали хронической крапивницей с тяжелым течением; для купирования обострения потребовалось назначение глюкокортикоидных гормонов.

У больных атопическим дерматитом благоприятный клинический эффект лечения зиксоринем наблюдался относительно чаще, чем у больных хронической крапивницей: улучшение состояния наступило у 11 (79 %) из 14 больных атопическим дерматитом и 16 (53 %) из 30 больных крапивницей. Однако малочисленность больных атопическим дерматитом не позволила нам выделить их в отдельную группу при обработке результатов лабораторных исследований.

Побочных действий и осложнений при лечении зиксоринем не наблюдалось.

Из таблицы видно, что 5-дневный прием зиксорина в использованной нами дозе не приводил к заметным изменениям содержания лейкоцитов

Изменение лабораторных показателей у больных аллергическими дерматозами в ходе лечения зиксоринем ($M \pm m$)

Показатели	До лечения	После лечения
Лейкоциты, $1 \cdot 10^9$ /л	$6,03 \pm 0,45$	$5,67 \pm 0,24$
Лимфоциты, %	28 ± 2	31 ± 1
Т-лимфоциты, %	54 ± 3	55 ± 3
В-лимфоциты, %	22 ± 2	22 ± 2
0-лимфоциты, %	25 ± 3	26 ± 1
Эозинофилы, %	$3,1 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,3^*$
НСТ-тест, ед.	$26,8 \pm 5,6$	$12,4 \pm 3,4^*$
IgE, КУ/л	192 ± 43	$154 \pm 35^*$

* $p < 0,05$.

в крови и существенно не влиял на общее количество лимфоцитов в крови, а также на соотношение среди них Т-, В- и 0-лимфоцитов.

Среднее относительное содержание эозинофилов в крови обследованных больных находилось в пределах нормы (повышение содержания эозинофилов до 6—10 % обнаружено лишь у 14 % больных). После приема зиксорина содержание эозинофилов умеренно снижалось по сравнению с исходным.

Средние показатели НСТ-теста до лечения составляли $26,8 \pm 5,6$ ед., что почти в 3 раза превышает верхнюю границу нормы для здоровых людей (до 10 ед.). Повышенные показатели НСТ-теста зарегистрированы у 53 % больных аллергическими дерматозами. Это подтверждает полученные нами ранее данные [7] об увеличении показателей НСТ-теста у больных аллергическими заболеваниями (в частности, больных поллинозом в период обострения болезни). После курса лечения зиксоринном средние показатели НСТ-теста достоверно снижались до $12,4 \pm 3,4$ ед.

Проведение НСТ-теста у больных было принято нами ввиду того, что хорошо известно участие нейтрофильных гранулоцитов в развитии аллергических реакций [4]. Этот тест — метод оценки продукции в клетках-фагоцитах (макрофагах и нейтрофилах) супероксидного радикала, играющего важную роль в бактерицидной активности этих клеток и являющегося чувствительным интегральным показателем функции фагоцитирующих клеток. В экспериментах на животных было показано стимулирующее влияние приема зиксорина на фагоцитоз частиц туши клетками ретикулоэндотелиальной системы, что дало основания предположить важную роль действия зиксорина на клетки-фагоциты в опосредовании его иммуномодулирующего эффекта [1]. Обнаруженное нами в данном исследовании снижение показателей НСТ-теста у больных в результате лечения зиксоринном также свидетельствует в пользу того, что эффект зиксорина, вероятно, опосредуется его воздействием на функциональную активность макрофагов и нейтрофилов, играющих важную роль в развитии аллергических реакций.

Благоприятные результаты лечения зиксоринном отмечались несколько чаще у больных с исходно повышенными показателями НСТ-теста, чем у больных с нормальными исходными показателями (улучшение зарегистрировано у 75 и 55 % больных соответственно). Поэтому мы считаем, что повышение величины НСТ-теста может служить одним из показаний для назначения зиксорина в качестве антиаллергического средства.

Содержание IgE в сыворотке крови у больных до лечения было значительно повышено (в среднем 192 ± 43 КУ/л) и достоверно понижалось после курса лечения зиксоринном до $154 \pm$

± 35 КУ/л. При этом понижение уровня IgE хорошо коррелировало с клиническим эффектом: достоверное снижение уровня IgE обнаружено лишь у больных с улучшением клинического состояния (со 183 до 133 КУ/л; $p < 0,01$) и практически не наблюдалось у больных, у которых лечение не дало благоприятного эффекта (снижение со 198 до 182 КУ/л; $p > 0,1$).

Таким образом, наш клинический опыт применения индуктора микросомальных монооксигеназ зиксорина в качестве иммуномодулирующего средства свидетельствует об эффективности использования этого препарата для лечения больных аллергическими дерматозами. Более благоприятным представляется прогноз лечения зиксоринном у больных с атопическим дерматитом. Исследование иммунологического статуса больных хронической рецидивирующей крапивницей и атопическим дерматитом в ходе лечения зиксоринном показало нормализующее влияние этого лекарства на величину НСТ-теста и уровень IgE в сыворотке крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вольский Н. Н., Цырлова И. Г., Козлов В. А. // Иммунология. — 1985. — № 4. — С. 47—49.
2. Ковалев И. Е., Борисова Л. Н. // Журн. микробиол. — 1981. — № 4. — С. 42—45.
3. Ковалев И. Е., Полевая О. Ю. Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям. — М., 1985.
4. Маянский А. Н., Маянский Д. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. — Новосибирск, 1983.
5. Сильвестров В. П., Караулов А. В., Марциновский В. Ю., Ликов В. Ф. // Тер. арх. — 1985. — № 1. — С. 70—75.
6. Тананко Э. М., Лозовой В. П., Нагорная И. Н., Никитина З. И. // Лаб. дело. — 1981. — № 10. — С. 586—589.
7. Тананко Э. М., Лозовой В. П., Нагорная И. Н. // Иммунология. — 1984. — № 4. — С. 68—70.
8. Galily U., Schlesinger M. // J. Immunol. — 1975. — Vol. 115. — P. 827—833.
9. Mendes N. F., Miki S. S., Peixinho Z. F. // Ibid. — 1974. — Vol. 113. — P. 531—536.
10. Stjernsward J. // Antibiot. Chemother. — 1969. — Vol. 15. — P. 213—233.
11. Szeberenyi Sz., Palosi E., Szporny L. // Arzneimittel — Forsch. — 1973. — Bd 28. — S. 663—668.

Поступила 05.03.86

THE EFFECT OF ZIXORINE, AN INDUCER OF MICROSOMAL MONOOXYGENASES, ON THE CLINICO-IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS IN ALLERGOLOGICAL PATIENTS

V. P. Lozovoy, N. N. Volsky, V. M. Nepomnyashchikh, E. M. Tananko, T. A. Nosikova

Summary

Zixorine, an inducer of microsomal monooxygenases, can effectively be used for the treatment of patients with allergic dermatoses. It has been established that zixorine makes the NBT-test and the IgE content in the blood serum of these patients return to normal.