

*Н.В.Семенова*

## ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ СОЧЕТАНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА И ПОДХОДЫ К ИММУНОКОРРЕКЦИИ

НИИ физико-химической медицины МЗ РФ

### Введение

Многолетняя история изучения клинико-патогенетических аспектов бронхиальной астмы (БА) приводит к все более глубокому пониманию механизмов этой болезни. Однако совершенствование материально-технической базы и достижения современной науки, обусловившие возможность интегративного подхода к заболеваниям, выявляют необходимость трактовки новых данных, полученных на основе междисциплинарных исследований. Широко внедряемое в клиническую практику иммунологическое обследование больных БА позволяет повысить эффективность патогенетической терапии. В то же время в литературе недостаточно полно освещено состояние иммуноэндокринного звена при БА. Имеются отдельные работы, посвященные наличию аутоиммунной патологии у больных БА. Накоплен определенный статистический материал, свидетельствующий о наличии поражения щитовидной железы более чем у половины больных БА. Однако в доступной литературе данных о сочетании БА с аутоиммунным тиреоидитом крайне мало несмотря на то, что удельный вес аутоиммунного поражения среди заболеваний щитовидной железы растет. Мульти-системные влияния при сочетании патологии щитовидной железы с БА, а также присутствие в большинстве случаев поражения тимуса на фоне аутоиммунных реакций обуславливает появление полиорганной симптоматики. Аутоиммунная природа процессов в щитовидной железе проявляет себя и в отношении других органов, в частности надпочечников, реализуясь в напряжении глюкокортикоидной функции с последующим снижением адаптационных возможностей.

Вместе с тем постоянный рост встречаемости БА и заболевания щитовидной железы, в том числе аутоиммунного тиреоидита (АИТ), делает необходимым изучение патологических иммунных процессов с целью более глубокого понимания их роли в патогенезе БА и характера ее течения. Необходимость изучения этой проблемы диктуется потребностью в рациональных схемах терапии для больных БА в сочетании с АИТ с целью снизить антигенную нагрузку и напряженность аутоиммунного процесса на систему иммунитета, что является одним из решающих факторов достижения клинической ремиссии.

### Предмет изучения

Клинический и исследовательский опыт лаборатории иммунологии НИИ ФХМ создал основу для проведения поиска в целях выявления причин возникновения различных вариантов иммунной дисфункции: уровня иммунных комплексов, относительного и абсолютного общего количества Т-клеток и особенностей распределения их по субпопуляциям, уровней иммуноглобулинов классов А, М, G, E, степени дисбаланса иммунологической формулы, avidности антител, показателей спонтанной и индуцированной активности интерферонов 1-го и 2-го типов. Сочетание этих изменений и особенностей клинической картины в сопоставлении с имеющейся на современном этапе теоретической базой давало основание для предположения наличия аутоиммунной патологии, в частности АИТ, у части больных БА.

Целью исследования было изучение особенностей нарушений иммунного статуса у больных БА, сочетающейся с АИТ, для разработки подходов к иммунокоррекции и последующего контроля аутоиммунного процесса.

Задачами исследования были: оценка состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета, интерферонового статуса, avidности антител, уровня иммунных комплексов, антител к щитовидной железе в динамике и разработка подходов к коррекции выявленных иммунологических нарушений.

Первичный отбор больных производился по критерию наличия двух нозологических единиц (БА и АИТ) при отсутствии других сопутствующих заболеваний в стадии обострения. Обследовано 140 больных различными формами БА.

Были сформированы две группы больных. Основную (1-ю) группу составили больные БА в сочетании с АИТ, во 2-ю группу были включены больные с БА, но без АИТ и клинических признаков нарушения функции щитовидной железы.

Диагноз АИТ у больных БА верифицирован на основании следующих диагностических критериев:

- характерной картины при ультразвуковом исследовании и/или при радиоизотопном скеннировании,
- высокого уровня циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови, сохраняющегося в динамике,

- наличия диагностических титров антител к тиреоглобулину, тиреоидной пероксидазе и/или микросомальной фракции щитовидной железы,
- данных пункционной биопсии щитовидной железы,
- анамнестических данных и клинической картины,
- некоторых биохимических показателей, косвенно свидетельствующих о наличии аутоиммунного процесса (ЛДГ, альбумин-глобулиновый коэффициент и др.).

Ультразвуковая картина и/или результаты скенирования щитовидной железы у больных 2-й группы были в пределах нормы, или обнаруженные изменения были диагностически незначимы.

1-я группа состояла из 31 больного (27 женщин и 4 мужчин) в возрасте от 22 до 72 лет, средний возраст  $47 \pm 0,8$  года. Длительность БА составляла от 2 до 27 лет (в среднем  $15,5 \pm 0,31$  года). 2-ю группу составили 32 человека (22 женщины и 10 мужчин) в возрасте от 21 до 68 лет, средний возраст  $44,5 \pm 0,9$  года. Длительность БА в этой группе была от 3 до 22 лет (в среднем  $12,5 \pm 0,25$  года).

Оценивались следующие показатели:

- уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови;
- относительное и абсолютное количество Т- и В-клеток, их субпопуляций:  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD72^+$ ,  $CD11b^+$ ,  $HLA-DR^+$ ;
- иммунорегуляторный индекс ( $CD4^+/CD8^+$ );
- уровни иммуноглобулинов классов А, М, G, E;
- уровень антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе и/или микросомальной фракции щитовидной железы.

Кроме того были впервые изучены:

- avidность различных видов антител,
- спонтанный и индуцированный различными митогенами синтез интерферона 1-го и 2-го типов,
- показатель соотношений DR-положительных и В-клеток ( $DR^+/Вкл$ ), характеризующий степень активации субпопуляции лимфоцитов.

Использовались следующие лабораторные материалы и методы:

- подсчет субпопуляций Т- и В-клеток с использованием моноклональных антител,
- иммуноферментный метод определения антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе и/или микросомальной фракции щитовидной железы,

- иммуноферментный метод определения IgE в сыворотке крови,
- определение avidности антител,
- метод определения уровня антител классов А, М, G по Манчини, спектрофотометрический метод определения уровня ЦИК в сыворотке крови,
- метод определения спонтанного и индуцированного синтеза интерферонов 1-го и 2-го типов биологическим методом по *Kirchner-Kleinike*,
- метод полимеразной цепной реакции для определения вирусносительства в мазках из зева и в осадке мочи.

## Результаты

В основной (1-й) группе АИТ выявлен у 20% больных БА. Из них у  $55,3 \pm 1,1\%$  пациентов наблюдалась эндогенная БА, у  $40,9 \pm 0,18\%$  — смешанная, у  $3,8 \pm 0,076\%$  — экзогенная. По тяжести больные с БА распределились следующим образом: у  $61,6 \pm 1,2\%$  больных астма была средней тяжести, у  $38,4\%$  — тяжелая. По результатам исследования функционального состояния щитовидной железы ( $T_3$ ,  $T_4$ , ТТГ иммуноферментным методом) у  $53,9 \pm 1\%$  больных был найден гипотиреоз различной степени тяжести, у  $38,4 \pm 0,8\%$  — эутиреоидное состояние, а у  $7,7 \pm 0,2\%$  — тиреотоксикоз. Функция щитовидной железы у большинства больных оценивалась в период ремиссии или после купирования обострения. При этом у больных с тиреотоксикозом степень дисбаланса иммунологической формулы была выражена меньше, чем у больных с гипотиреозом. По-видимому, это обусловлено тем, что гормоны щитовидной железы, контролирующие биоэнергетический обмен клеток (в частности тироксин), оказывают выраженный эффект на формирование иммунокомпетентных клеток. Тироксин избирательно угнетает образование антигенспецифичных супрессоров и стимулирует накопление Т-хелперных клеток. В норме пролиферативное действие тироксина на лимфоидную ткань опосредовано тимусом и не зависит от влияния других эндокринных органов, ликвидирует недоразвитие клеточного иммунитета, вызванное дефицитом тиротропина, а  $T_3$  активирует формирование иммунных комплексов. Существование специфических ядерных рецепторов для гормонов щитовидной железы на лимфоцитах человека и животных свидетельствует о возможности непосредственного участия  $T_3$  и  $T_4$  в регуляции иммунокомпетентных клеток. Предполагается, что повышена экспрессия гормонсвязывающих рецепторов на отдельных субпопуляциях иммунокомпетентных клеток, что определяет интенсивность обмена в них и, следовательно, активацию их биологических функций. У всех больных, страдающих БА в сочетании с АИТ, выявлялись диагностически значимые титры антител к щитовидной железе, в том числе в 25% антитела обнаруживались в очень высоких титрах. Антитела к тиреоидной пероксидазе выявлены у 10% больных в низких и умеренных титрах. При применении системных кортикостероидов в период обострения БА титры антител значительно уменьшались, однако после их отмены титры антител



Рис. 1. Особенности уровня ЦИК при сочетании БА с АИТ.

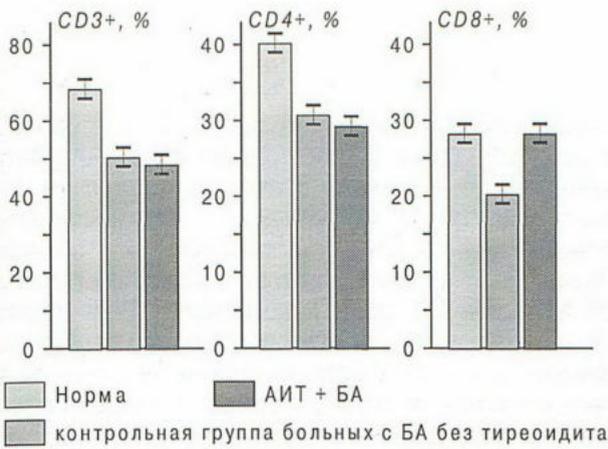


Рис.2. Субпопуляции Т-лимфоцитов при сочетании БА с АИТ.

снова возвращались к прежнему высокому уровню. На этом фоне особую диагностическую значимость приобретают другие характерные иммунологические изменения, сохраняющиеся в динамике (циркулирующие иммунные комплексы — ЦИК, уровень NK, HLA-DR).

Одним из наиболее значимых показателей, как оказалось, является уровень ЦИК в сыворотке крови. Увеличение содержания ЦИК было отмечено у всех больных основной группы, причем у большинства двух-трехкратное, сохраняющееся при обследовании в динамике (рис.1).

У всех больных основной группы (БА+АИТ) наблюдалась относительная и абсолютная Т-лимфопения (уменьшение содержания  $CD3^+$ -клеток) — рис.2. У большинства больных было повышено содержание натуральных киллеров ( $CD16^+$ ), среднее их значение составило  $22,8 \pm 0,5\%$ , по сравнению с группой больных БА, но без тиреоидита, где этот показатель был  $15,4 \pm 0,3\%$  ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в основной группе у 82% больных были повышены уровни DR-положительных клеток (HLA-DR+) при нормальном содержании В-лимфоцитов и моноцитов (рис.3). Полученные результаты согласуются с гипотезой, предполагающей, что к наиболее вероятным механизмам формирования АИТ относится так называемая “случайная” мутация тиреоцита, которая активирует запрещенный клон органоспецифических Т-лимфоцитов с одновременным формированием органоспецифического иммунного ответа на тироцит, переданный Т-хелперами В-клеткам. Помимо антителозависимой цитотоксичности в поражении тироцитов участвуют периферические К-клетки, то есть дополнительно активизируются другие популяции киллеров: ЕК- и клетки, участвующие в агрессии по отношению к тироцитам. Имеются данные о том, что процентное содержание, абсолютное количество киллерных клеток коррелировало с величиной сывороточного тиреоидного гормона. В то же время сведения о роли ЕК при АИТ противоречивы. Часть авторов указывают на значительное повышение активности ЕК, другие — изменений функциональной активности ЕК при АИТ не отмечают.

Впервые использован показатель соотношения DR-положительных и В-клеток ( $DR^+/V_{кл}$ ), характеризующий позднюю активацию Т-клеток, сохраняющийся

в динамике. Его повышение свидетельствует о наличии длительной стимуляции иммунного ответа. Этот показатель составил в группе больных БА в сочетании с АИТ 1,56, а в контрольной группе — 0,86, что в первом случае может быть обусловлено увеличением киллерной активности клеток. Коэффициент  $CD4^+/CD8^+$  был 1,01 и 1,54 соответственно (см. рис.3).

У всех больных БА в сочетании с АИТ выявлено нарушение интерферонового статуса: резко снижен индуцированный митогенами синтез гамма-интерферона (в 16—8 раз), что свидетельствует о выраженной Т-клеточной недостаточности, в то время как титры альфа-интерферона были снижены не более чем в 2 раза. Указанные нарушения интерферонового статуса были более выражены у больных с обострением БА, чем у больных, находившихся в ремиссии.

Данные иммунологического обследования коррелировали с уровнем продукции различных видов антител к щитовидной железе, функциональным состоянием щитовидной железы и тяжестью БА. Так, у больных с высокими титрами антител к щитовидной железе отмечалась наиболее выраженная лимфопения, изменение коэффициентов  $CD4^+/CD8^+$  и  $DR^+/V_{кл}$ , угнетение продукции интерферона Т-клетками и функциональная неполноценность иммуноглобулинов (70—80% низкоавидных антител).

Выявленные изменения иммунологических показателей сохранялись в динамике. Учитывая особенности нарушений иммунного статуса у больных БА в сочетании с высоким титром антител к продуктам щитовидной железы, проводилась экстракорпоральная иммуномодуляция (2 сеанса седиментационного плазмафереза) с применением иммунокорректора тимогена 200 мкг во время процедуры, после чего назначался трехнедельный курс тимогена по 100 мкг в сутки, затем назначалась поддерживающая доза по 100 мкг 2 раза в неделю. Такая схема лечения позволяла добиться не только ремиссии в течение 6—12 месяцев БА, но и снижения титров антител к щитовидной железе, уменьшения количества циркулирующих иммунных комплексов в динамике. Таким образом, больные БА и АИТ нуждаются в длительной иммунокоррекции и иммуно-реабилитирующем лечении.

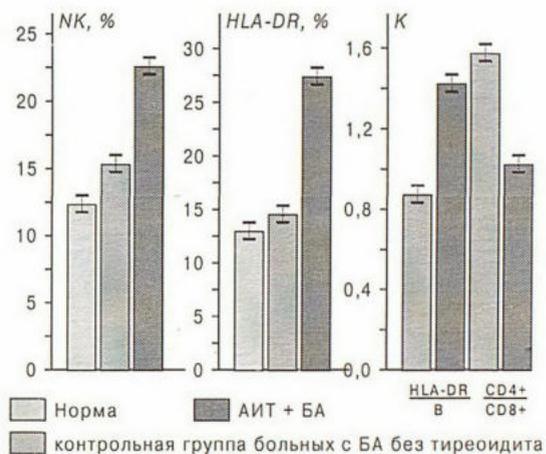


Рис.3. Особенности иммунного статуса больных при сочетании БА с АИТ.

## Выводы

Следующие изменения иммунного статуса в динамике характерны для больных бронхиальной астмой в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом:

- Высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови.
- Увеличение содержания естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>).
- Увеличение содержания DR<sup>+</sup> клеток.
- Увеличение коэффициента HLA-DR/B (>1,0), стойкое снижение коэффициента CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>.
- Выраженное угнетение синтеза индуцированного конканавалином-A гамма-интерферона.
- Наличие диагностически значимых титров антител к тиреоглобулину и антител к тиреоидной пероксидазе.
- Выявлено, что не у всех больных с бронхиальной астмой в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом, верифицированным пункцией щитовидной железы, титры антител к щитовидной железе достигают высоких значений, так как процесс может иметь волнообразную активность.
- Достоверных различий в количестве иммуноглобулинов А, М, G не выявлено, но отмечается тенденция к снижению количества иммуноглобулинов класса G.

## Рекомендации

1. Наличие повышенного содержания ЦИК, натуральных киллеров (CD16<sup>+</sup>), DR-экспрессирующих клеток, снижение общего количества Т-клеток (CD3<sup>+</sup>) в совокупности с характерными данными ультразвукового исследования щитовидной железы является показанием к проведению диагностического поиска для исключения аутоиммунного тиреоидита.
2. Определение антител к щитовидной железе у больных бронхиальной астмой рекомендуется проводить в период ремиссии и отмены системы кортикостероидов, так как на фоне их применения у больных бронхиальной астмой в период обострения титры антител к щитовидной железе временно снижаются вплоть до диагностически незначимых и тем самым могут маскировать аутоиммунный процесс; однако после отмены кортикостероидов вновь повышаются.
3. Применение у больных бронхиальной астмой с сопутствующим аутоиммунным тиреоидитом экстракорпоральной иммуномодуляции в сочетании с иммунокорректорами и/или стероидной пульс-терапией и последующей иммунореабилитацией позволяет подавить процесс выработки антител и достичь клинической ремиссии заболевания.

© ПЕТРОВ М.В., 1997

УДК 616.24-002-022-085.33

*М.В.Петров*

## ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ГОСПИТАЛЬНЫХ ШТАММОВ В МНОГОПРОФИЛЬНОЙ БОЛЬНИЦЕ

Центральная клиническая больница, Москва

В 1994—1996 гг. в разных отделениях многопрофильной больницы на 1400 коек выявлено и изучено 70 эпизодов внутрибольничной пневмонии (ВП) у 70 больных. Группу сравнения составили 38 больных с внебольничной пневмонией (ВнП), лечившихся в пульмонологическом отделении клиники в тот же период времени. Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту: 39 (55,71%) мужчин, 31 (44,29%) женщина — в основной группе и 22 (57,89%) мужчины, 16 (42,11%) женщин — в группе сравнения; средний возраст в основной группе — 71, 4±13,62 года, в группе сравнения — 70,55±9,72 года.

Среди сопутствующих заболеваний в обеих группах преобладала ишемическая болезнь сердца с явлениями сердечной недостаточности (72,85% в основной группе и 78,95% в группе сравнения), а среди фоновой

бронхолегочной патологии — эмфизема легких и пневмоклероз (57,14 и 76,31% соответственно).

Чаще всего лица с ВП выявлялись в терапевтических — 52, 86% (из них 12 случаев ВП у пациентов, находившихся в отделениях интенсивного лечения, что составляет 17,14% от общего числа изученных ВП) и психиатрических (28,57%) отделениях, а в 18,57% случаев в отделениях хирургического профиля. К послеоперационным пневмониям можно отнести 11 эпизодов ВП, что составляет 15,71% от всех изученных ВП.

Этиологическая верификация пневмоний осуществлена на основании данных бактериологических и серологических (на атипичные возбудители) исследований у 58 (из 70) больных с ВП и у 30 (из 38) больных с ВнП. При бактериологических исследованиях пневмоний