

Т. В. Блинова

ВЗАИМОСВЯЗЬ МУТАЦИИ ДЕЛЬТА F 508 С ОСОБЕННОСТЯМИ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

INTERRELATION OF DELTA-F-508 MUTATION WITH IMMUNOREACTIVITY FEATURES IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

T. V. Blinova

Summary

The immunoreactivity was studied in children with cystic fibrosis (CF) and in patients of CF older than 14 years old during exacerbation periods of the disease and after treatment in clinic. Parameters of the humoral and T-cellular immunity, the fagocytic activity of blood monocytes and neutrophils in carriers of the allele $\Delta F508$ (homozygotes and compound heterozygotes) and in patients with other CF gen mutations were compared.

The carriers of $\Delta F508$ mutations had the high levels of immunoglobulins A, G, M and of circulating immune complexes (CIC) considerably more often than the ones with other CF gen mutations, that was caused by more frequent colonization of bronchial *Ps. aeruginosa* and *S. aureus*. After treatment in majority of homozygotes $\Delta/\Delta F508$ high levels of IgG and CIC (63 %), the reduction of the fagocytic activity of monocytes (75 %) and FGA-induced blasttransformation (81 %) were remained. In this period, 63 % of patients with CF older than 14 without F508 mutation had the decrease of the number of OKT3+ lymphocytes and 89 % of them showed the weak response on FGA-induction, that can be connected with the more frequent infectioning of these patients by *Ps. aeruginosa* and *S. aureus* in comparison with children without $\Delta F508$ allele.

Резюме

Изучали иммунореактивность детей с муковисцидозом (МВ) и больных МВ старше 14 лет в период обострения заболевания легких и после лечения в клинике. Сравнивали показатели гуморального и Т-клеточного иммунитета, фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов крови у носителей аллели $\Delta F508$ (гомозигот и составных гетерозигот) и больных с другими мутациями гена МВ. Носители мутации $\Delta F508$ значительно чаще имели высокие уровни иммуноглобулинов А, G, M и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), чем больные с другими мутациями гена МВ, что обуславливалось более частой колонизацией бронхального дерева *Ps. aeruginosa* и *S. aureus*. После лечения у большинства гомозигот ($\Delta/\Delta F508$) сохранялись высокие уровни IgG и ЦИК (63 %), снижение фагоцитарной активности моноцитов (75 %) и ФГА-индуцируемой бласттрансформации (81 %). В этот же период 63 % больных МВ старше 14 без мутации $\Delta F508$ имели снижение количества ОКТ3⁺ лимфоцитов и 89 % из них показывали слабый ответ на ФГА-индукцию, что может быть связано с более частым инфицированием этих больных *Ps. aeruginosa* и *S. aureus* по сравнению с детьми без аллели $\Delta F508$.

В настоящее время идентифицировано более 200 мутаций гена муковисцидоза (МВ). Наиболее распространенной, мажорной мутацией гена МВ является делеция трех нуклеотидов, кодирующих аминокислоту — фенилаланин в 508-й позиции от N-конца белковой молекулы [13]. Мутация дельта F508 встречается у 70—80 % больных МВ, проживающих в странах северной Европы, и с меньшей частотой (48—63 %) у лиц в южных регионах [3, 4, 9, 10]. В России делеция F508 выявляется у половины гомозигот [2].

Множественный аллелизм гена МВ определяет

большое разнообразие клинических форм заболевания. Изучение взаимосвязи между генотипом больных МВ и их клиническими особенностями позволило выявить некоторые закономерности. Мутация дельта F508, как правило, ассоциируется с недостаточностью функции поджелудочной железы, наличием меконияльного илеуса, тяжелым течением бронхолегочного заболевания и наличием хронической синегнойной инфекции [6, 7, 11].

В связи с тем, что характер инфекционного процесса, тяжесть течения и прогноз заболевания легких при муковисцидозе во многом определя-

ются иммунологическими механизмами, можно предположить наличие взаимосвязи между типом генетической мутации и иммунореактивностью больных МВ. Настоящее исследование посвящено выявлению особенностей иммунного статуса больных МВ, гомо- и гетерозигот по аллели $\Delta F508$, и сравнению их с пробандами, имеющими другие мутации гена МВ.

Обследовано 108 больных с диагнозом муковисцидоз, который подтверждался трехкратным потовым тестом, изучением анамнеза и клинико-генеалогическим исследованием. Из них 78 детей в возрасте от 1 года до 14 лет ($7,05 \pm 0,40$ года) и 30 больных, возраст которых от 15 до 44 лет ($23,7 \pm 1,4$ года). Смешанная форма МВ была диагностирована у 55 (70,5 %) детей и 20 (75 %) человек старшей возрастной группы. Легочная форма МВ имела место у 23 (29,5 %) детей и 10 (25 %) взрослых пациентов. Всех больных обследовали два раза: при поступлении в клинику, в период обострения бронхолегочного патологического процесса, и после курса терапии, включающей в себя комплекс современных методов (антибиотико- и ферментотерапия, муколитические препараты, поливитамины, физиотерапевтические методы, лечебные бронхоскопии, дыхательная гимнастика), в период ремиссии.

Иммунологическое исследование включало определение концентраций иммуноглобулинов трех основных классов методом радиальной иммунодиффузии [8], циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в реакции осаждения 3,75 % раствором полиэтиленгликоля, М. в. 6000 [5]. Количество ОКТЗ⁺-лимфоцитов оценивали с помощью моноклональных антител в реакции поверхностной иммунофлуоресценции. Функциональную активность Т-лимфоцитов изучали в реакции бласттрансформации радиоизотопным методом по включению ³H-тимидина. Индекс бласттрансформации (ИБ) определяли как отношение фитогемагглютинин (ФГА)-стимулированной РБТЛ к спонтанной РБТЛ. Фагоцитарную активность моноцитов и нейтрофилов крови исследовали в тесте с частицами латекса (диаметр 1,1 мкм). Для этого лейкозвесь из гепаринизированной крови инкубировали с латексом (100 частиц на одну клетку) в стерильных пенициллиновых флаконах, на дно которых были помещены покровные стекла. Время инкубации 2 часа при 37 °С. Затем покровные стекла вынимали, сушили, фиксировали метанолом и окрашивали по Романовскому. Учитывали среднее число частиц, поглощенных одной клеткой (ФИ).

Генетическое исследование по идентификации мутации дельта F508 проводилось при помощи полимеразной цепной реакции синтеза ДНК в отделе биохимической генетики НИИ экспериментальной медицины РАМН. Микробиологическое исследование осуществлялось в лаборатории микробиологии ВНИИ пульмонологии МЗ РФ и включало количественный посев бронхиальных смывов

Таблица 1

Частота определения мутации $\Delta F508$ у больных муковисцидозом в зависимости от возраста

Генотип	Возраст больных			
	младше 14 лет		старше 14 лет	
	абс.	%	абс.	%
$\Delta/\Delta F508$	16	21	0	0
$\Delta F508/\text{Other}$	30	38	11	37
$\text{Other}/\text{Other}$	32	41	19	63

и мокроты с одновременным анализом специфических антител в крови.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи непараметрического критерия χ^2 [1].

Мутация дельта F508 гена МВ была обнаружена у 46 (59 %) детей и 11 (37 %) взрослых больных МВ (табл. 1). 16 (20,5 %) детей имели данную мутацию в гомозиготном состоянии ($\Delta/\Delta F508$). Среди взрослых пациентов гомозигот по аллели F508 не выявлено. Гетерозиготы ($\Delta F508/\text{Other}$) составили 39 % детской популяции и 37 % взрослой. Остальные обследованные (41 % детей и 63 % взрослых) имели другие мутации гена МВ, которые на данном этапе исследования не идентифицировались.

В результате микробиологического исследования бронхиальных смывов и мокроты, полученных от больных МВ, синегнойная палочка была обнаружена у 62 % гомозигот по мутации дельта F508 (табл. 2). С такой же частотой выявлялся по этой группе и золотистый стафилококк. Среди детей, являющихся составными гетерозиготами ($\Delta F508/\text{Other}$), частота обнаружения синегнойной палочки была ниже, чем у гомозигот (44 %). В 27—31 % случаев наблюдалась ассоциация *Ps. aeruginosa* и *S. aureus* в группах гетеро- и гомозигот по мутации дельта F508 гена МВ. Среди детей без аллели $\Delta F508$ ($\text{Other}/\text{Other}$) синегнойная палочка высевалась в диагностическом

Таблица 2

Взаимосвязь мутации $\Delta F508$ гена муковисцидоза с этиологическим и возрастным факторами (в %)

Микрофлора	$\Delta/\Delta F508$		$\Delta F508/\text{Other}$		$\text{Other}/\text{Other}$	
	младше 14 лет	старше 14 лет	младше 14 лет	старше 14 лет	младше 14 лет	старше 14 лет
<i>Ps. aeruginosa</i>	31*	0	17	27	6	10
<i>S. aureus</i>	31	0	33*	36	13	42
<i>Ps. aeruginosa</i> + <i>S. aureus</i>	31	0	27	27	9	10
Другие микроорганизмы	7**	0	23**	10	72	38

Примечание. Достоверность различий по сравнению с группой $\text{Other}/\text{Other}$: одна звездочка $p < 0,05$, две — $p < 0,01$.

Таблица 3

Особенности иммунного реагирования в период обострения заболевания легких у детей с различными мутациями гена муковисцидоза

Показатели иммунитета с учетом 1,65σ	Количество больных (частота)		
	Δ/ΔF508 n=16	ΔF508/Other n=30	Other/Other n=32
IgA>M+1,65σ	12 (0,75) **	20 (0,66) **	9 (0,29)
IgA<M-1,65σ	0	0	0
IgG>M+1,65σ	13 (0,81) **	20 (0,66) **	8 (0,25)
IgG<M-1,65σ	0	0	1 (0,03)
IgM>M+1,65σ	5 (0,31)	11 (0,36)	4 (0,12)
IgM<M-1,65σ	0	0	0
ЦИК>M+1,65σ	15 (0,94) **	25 (0,83)	18 (0,56)
ЦИК<M-1,65σ	1 (0,06)	1 (0,03)	3 (0,09)
ФИМ>M+1,65σ	1 (0,06)	1 (0,03)	3 (0,09)
ФИМ<M-1,65σ	12 (0,75)	24 (0,80)	23 (0,72)
ФИН>M+1,65σ	3 (0,19)	6 (0,20)	5 (0,16)
ФИН<M-1,65σ	7 (0,44)	11 (0,36)	14 (0,44)
ОКТЗ ⁺ >M+1,65σ	3 (0,19)	5 (0,17)	5 (0,16)
ОКТЗ ⁺ <M-1,65σ	4 (0,25)	11 (0,36)	12 (0,37)
ИБ>M+1,65σ	1 (0,06)	4 (0,13) *	0
ИБ<M-1,65σ	13 (0,81)	21 (0,70)	27 (0,84)

Примечание. Достоверность различия по сравнению с группой Other/Other: одна звездочка — $p<0,05$, две — $p<0,01$. М — среднее арифметическое значение показателя у здоровых лиц, σ — среднее квадратичное отклонение.

титре только у 5 (15 %) человек, а золотистый стафилококк у 7 (22 %), причем у 3 (9 %) в бронхиальных секретах присутствовали оба микроорганизма. Большинство детей из данной группы (72 %) имели другую микрофлору в бронхиальном дереве, состоящую в основном из сапрофитных микроорганизмов.

У больных МВ старшего возраста синегнойная палочка обнаруживалась в 2,6 раза чаще среди носителей мутации дельта F508 (54 %), чем у лиц с другим генотипом (20 %). Золотистый стафилококк был обнаружен у большинства составных гетерозигот (63 %) и у половины обследованных, не имеющих делеции F508 (52 %). В отличие от детской возрастной группы среди больных старше 14 лет с неидентифицированными мутациями гена МВ сапрофитная микрофлора встречалась лишь у 37 % обследованных. Однако эта частота была значительно выше, чем у больных в аллелью ΔF508 (9 %).

Анализ иммунологических показателей выявил некоторые особенности иммунного реагирования у пробандов с различными генотипами. В период обострения заболевания 75 % детей, являющихся гомозиготами по мутации дельта F508 гена МВ (Δ/ΔF508), и 66 % составных гетерозигот (ΔF508/Other) характеризовались повышением концентрации IgA в периферической крови, 81 % детей с генотипом Δ/ΔF508 и 66 % больных из группы ΔF508/Other имели высокий уровень IgG, в то время как в группе детей без мутации дельта F508 (Other/Other) только у 29 % обследованных содержание IgA, а у 25 % — концентрация IgG были выше возрастной нормы

(табл. 3). У одного больного, не имеющего аллели ΔF508, зарегистрировано снижение уровня IgG.

Повышенное содержание ЦИК отмечалось у большинства обследованных детей, однако частота обнаружения этого признака в группах больных с мутацией дельта F508 составила 94 % (Δ/ΔF508) и 83 % (ΔF508/Other), а в группе больных без этой мутации (Other/Other) лишь 56 %. Снижение концентрации ЦИК отмечалось у единичных больных и с одинаковой частотой, независимо от наличия мутации. Не было обнаружено значительных различий между сравниваемыми группами по показателям фагоцитарной активности и по количеству Т-лимфоцитов. Снижение ИБ наблюдалось у подавляющего большинства обследованных независимо от генной мутации, тогда как значение данного показателя выше уровня нормы имело место у 5 больных с мутацией дельта F508 (1 ребенок — гомозигот и 4 — гетерозиготы по аллели ΔF508).

При повторном иммунологическом обследовании, проводимом после комплексной терапии в период начала ремиссии, было обнаружено, что высокий уровень IgG сохраняется у 63 % гомозигот и у 45 % составных гетерозигот по мутации ΔF508, что достоверно чаще, чем в группе детей больных МВ, имеющих другие неидентифицированные мутации гена МВ (табл. 4). Концентрация IgM остается выше верхней границы возрастной нормы у 45 % носителей мутации ΔF508 (12 % гомозигот и 33 % составных гетерозигот).

Таблица 4

Особенности иммунного реагирования в период ремиссии бронхолегочного заболевания у детей с различными мутациями гена муковисцидоза

Показатели иммунитета с учетом 1,65σ	Количество больных (частота)		
	Δ/ΔF508 n=16	ΔF508/Other n=30	Other/Other n=32
IgA>M+1,65σ	5 (0,31)	9 (0,30)	5 (0,15)
IgA<M-1,65σ	0	0	0
IgG>M+1,65σ	10 (0,63) ***	13 (0,43) ***	5 (0,15)
IgG<M-1,65σ	0	0	1 (0,03)
IgM>M+1,65σ	2 (0,12)	10 (0,33)	3 (0,09)
IgM<M-1,65σ	0	0	0
ЦИК>M+1,65σ	10 (0,63)	23 (0,77)	14 (0,44)
ЦИК<M-1,65σ	0	0	0
ФИМ>M+1,65σ	0	3 (0,10)	4 (0,12)
ФИМ<M-1,65σ	12 (0,75)	14 (0,46)	16 (0,50)
ФИН>M+1,65σ	2 (0,12)	6 (0,20)	4 (0,12)
ФИН<M-1,65σ	6 (0,37)	4 (0,13)	7 (0,22)
ОКТЗ ⁺ >M+1,65σ	3 (0,19)	9 (0,30)	4 (0,12)
ОКТЗ ⁺ <M-1,65σ	0	4 (0,13)	10 (0,31)
ИБ>M+1,65σ	1 (0,06)	6 (0,20)	10 (0,31)
ИБ<M-1,65σ	13 (0,81) *****	11 (0,36)	10 (0,31)

Примечание. Звездочка — $p<0,01$, различия достоверны по сравнению с группой ΔF508/Other, две звездочки — $p<0,05$, различия достоверны по сравнению с группой Other/Other, три звездочки — $p<0,01$, различия достоверны по сравнению с группой Other/Other.

Таблица 5

Особенности иммунного реагирования больных старше 14 лет с различными мутациями гена муковисцидоза в период обострения заболевания легких

Показатели иммунитета с учетом 1,65σ	Количество больных (частота)	
	ΔF508/Other n=11	Other/Other n=19
IgA>M + 1,65σ	11 (1,00)**	9 (0,47)
IgA<M - 1,65σ	0	1 (0,05)
IgG>M + 1,65σ	6 (0,55)*	3 (0,16)
IgG<M - 1,65σ	0	3 (0,16)
IgM>M + 1,65σ	5 (0,45)	7 (0,37)
IgM<M - 1,65σ	0	1 (0,05)
ЦИК>M + 1,65σ	7 (0,64)	11 (0,58)
ЦИК<M - 1,65σ	0	2 (0,10)
ФИМ>M + 1,65σ	4 (0,36)	5 (0,26)
ФИМ<M - 1,65σ	6 (0,54)	14 (0,74)
ФИН>M + 1,65σ	3 (0,27)	5 (0,26)
ФИН<M - 1,65σ	5 (0,45)	9 (0,47)
ОКТЗ ⁺ >M + 1,65σ	4 (0,36)	2 (0,10)
ОКТЗ ⁺ <M - 1,65σ	6 (0,54)	5 (0,26)
ИБ>M + 1,65σ	0	2 (0,10)
ИБ<M - 1,65σ	9 (0,82)	15 (0,79)

Примечание. Достоверность различий между группами: одна звездочка — $p < 0,05$, две — $p < 0,01$.

зигот) и лишь у 9 % пробандов без ΔF508. Повышенное содержание ЦИК было обнаружено в этот период у 63 % детей с генотипом Δ/ΔF508, 77 % больных из группы ΔF508/Other и только у 44 % обследованных, не имеющих мутации ΔF508.

Снижение фагоцитарного индекса моноцитов (ФИМ) было характерным для 75 % гомозигот по ΔF508, как и в период обострения заболевания. В группах с генотипами ΔF508/Other и Other/Other частота обнаружения данного признака значительно снизилась.

Недостаток числа ОКТЗ⁺-лимфоцитов в период начала ремиссии имел место чаще у детей без мутации дельта F508 (31 %), а низкие значения ИБ — среди гомозигот по аллели ΔF508 (81 %).

При иммунологическом обследовании пробандов старше 14 лет в период обострения заболевания легких было зарегистрировано повышение концентрации IgA в крови всех больных с делецией F508, из них 55 % обследованных имели также высокий уровень IgG (табл. 5). Среди больных без мутации ΔF508 активация гуморального звена иммунитета наблюдалась значительно реже: 9 (47 %) пациентов имели концентрацию IgA выше нормы и 3 (16 %) человека реагировали повышением IgG. Именно в этой группе отмечены единичные случаи снижения уровня иммуноглобулинов. Сравнение двух групп с разными генотипами по остальным иммунологическим параметрам не выявило статистически достоверной разницы. Большинство больных (54 % составных гетерозигот по мутации ΔF508 и 74 % обследованных с другими мутациями

гена MB) характеризовались снижением ФИМ и ослаблением пролиферативной функции Т-лимфоцитов (82 % и 79 % соответственно).

После курса терапии в период начала ремиссии число больных MB старше 14 лет, имеющих повышенные концентрации иммуноглобулинов и иммунных комплексов, значительно снизилось по сравнению с периодом обострения (табл. 6). При этом частота обнаружения данных отклонений в иммунном статусе приобрела равные значения в двух группах с разными генотипами (ΔF508/Other и Other/Other). Низкие показатели фагоцитоза моноцитов отмечены у 54 % носителей мутации ΔF508 и у 74 % больных без нее, то есть в тех же пропорциях, что и в острую стадию заболевания. Возросло число больных из группы Other/Other, у которых наблюдалось угнетение Т-клеточного иммунитета, выражавшееся в снижении количества ОКТЗ⁺-лимфоцитов (63 %) и индекса бласттрансформации (89 %).

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что для большинства больных с мутацией ΔF508 гена MB характерны высокие концентрации иммуноглобулинов в крови в период обострения инфекционного процесса в легких, тогда как больные с другими мутациями чаще имеют нормальный или пониженный уровень антител в крови. W. Wheeler et al. [12] в результате 5-летнего наблюдения за группой детей с MB показали, что больные с персистирующей гипогаммаглобулинемией G отличались лучшими клиническими показателями, меньшим числом госпитализаций и более редким инфицированием Ps. aeruginosa по сравнению с детьми, имеющими

Таблица 6

Особенности иммунного реагирования больных старше 14 лет с различными мутациями гена муковисцидоза в период ремиссии заболевания легких

Показатели иммунитета с учетом 1,65σ	Количество больных (частота)	
	ΔF508/Other n=11	Other/Other n=19
IgA>M + 1,65σ	4 (0,36)	7 (0,36)
IgA<M - 1,65σ	0	2 (0,10)
IgG>M + 1,65σ	1 (0,09)	2 (0,10)
IgG<M - 1,65σ	0	1 (0,05)
IgM>M + 1,65σ	4 (0,36)	7 (0,36)
IgM<M - 1,65σ	0	1 (0,05)
ЦИК>M + 1,65σ	5 (0,45)	10 (0,53)
ЦИК<M - 1,65σ	2 (0,18)	2 (0,10)
ФИМ>M + 1,65σ	2 (0,18)	3 (0,16)
ФИМ<M - 1,65σ	6 (0,54)	14 (0,74)
ФИН>M + 1,65σ	2 (0,18)	4 (0,21)
ФИН<M - 1,65σ	7 (0,63)	8 (0,42)
ОКТЗ ⁺ >M + 1,65σ	1 (0,09)	0
ОКТЗ ⁺ <M - 1,65σ	2 (0,18)*	12 (0,63)
ИБ>M + 1,65σ	6 (0,54)	17 (0,89)
ИБ<M - 1,65σ	2 (0,18)	0

Примечание. Звездочка — достоверность различий между группами $p < 0,05$.

высокие концентрации IgG. Сравнивая эти данные с результатами собственного исследования можно объяснить, почему мутация $\Delta F508$ гена МВ чаще ассоциируется с тяжелым течением заболевания. Это связано, по-видимому, с высоким ответом гуморального звена иммунитета, наблюдаемым у больных МВ с мутацией $\Delta F508$.

Повышенный синтез антител может быть следствием поликлональной активации В-лимфоцитов экзополисахаридами, продуцируемыми *Ps. aeruginosa*. Как видно из представленных результатов (см. табл. 2) *Ps. aeruginosa* в основном присутствовал в бронхиальном дереве гомозигот ($\Delta/\Delta F508$) и составных гетерозигот ($\Delta F508/Other$) по мутации $\Delta F508$ гена МВ. Больные МВ с другими видами мутации гена, как правило, не имели синегнойной инфекции. Нельзя исключить и генетическую предрасположенность больных, страдающих МВ, к разной степени выраженности иммунного ответа. Вид возбудителя инфекционного процесса также может быть обусловлен генотипом пробанда, поскольку разные мутации гена МВ, по-видимому, определяют различную степень нарушения мукоцилиарного клиренса.

Снижение фагоцитарной активности нейтрофилов и особенно моноцитов было обнаружено у больных МВ независимо от вида мутации. Можно предположить, что нарушение процесса фагоцитоза связано с характерными для больных МВ признаками: мальабсорбцией, недостаточностью питания, гиповитаминозом. Следствием слабой поглотительной активности фагоцитов является накопление в циркуляции и в тканях различных органов большого количества иммунных комплексов, бактериальная персистенция и формирование хронического воспалительного процесса.

В период начала ремиссии у большинства гомозигот по мутации $\Delta F508$ регистрировалось высокое содержание IgG и ЦИК при снижении фагоцитоза моноцитов и индекса бласттрансформации лимфоцитов. Это свидетельствует о том, что на фоне угнетения функции иммунорегуляторных клеток (Т-лимфоцитов) и снижения неспецифической резистентности у таких больных, несмотря на проведенное лечение, сохраняется достаточно высокая активность воспалительного процесса, которая может быть причиной непрерывно рецидивирующего тяжелого течения заболевания. Последнее обстоятельство согласуется с данными генетического обследования взрослой популяции больных МВ, среди которых нам не удалось обнаружить гомозигот по мутации $\Delta F508$, по-видимому, они отличаются меньшей жизнеспособностью и погибают в детском возрасте.

Интересными представляются результаты, полученные в период начала ремиссии в группе взрослых больных МВ без мутации $\Delta F508$ (Other/Other). У большинства пробандов с другими мутациями гена МВ оказалось снижено число и пролиферативная функция Т-лимфоцитов (см. табл. 6). Выявленная недостаточность

Т-иммунитета у взрослых больных МВ с генотипом Other/Other, создает благоприятный фон для бактериальной колонизации, например, для развития стафилококковой инфекции, которая в 2,4 раза чаще обнаруживается в этой группе, чем у детей, больных МВ, не имеющих делеции $F508$, (см. табл. 2). Кроме того, эти результаты позволяют предположить наличие мутаций гена МВ, возможно, еще неидентифицированных, которые затрагивают Т-лимфоциты, вызывая повреждения регуляторных процессов в клетках и значительно редуцируя их функциональную активность. Для подтверждения этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования, направленные на выявление иммунологических и генетических взаимосвязей.

Выводы

1. Больные МВ с гомозиготным или гетерозиготным носительством аллели $\Delta F508$ в большинстве случаев характеризуются повышенным синтезом антител классов А и G, а также высоким уровнем ЦИК в период обострения заболевания легких.

2. Т-иммунитет и фагоцитарная система больных МВ в острый период заболевания страдают в одинаковой степени независимо от генотипа.

3. После проведения комплексной терапии у большинства гомозигот по мутации $\Delta F508$ сохраняется высокая концентрация IgG и ЦИК, угнетение фагоцитарной активности моноцитов и пролиферативной функции Т-лимфоцитов.

4. Больные МВ старше 14 лет с другими, отличными от $\Delta F508$, мутациями гена МВ в период ремиссии в большинстве случаев имели снижение числа и ослабление пролиферативной функции Т-лимфоцитов.

5. Синегнойная палочка значительно чаще присутствовала в бронхиальном дереве больных с мутацией $\Delta F508$ гена МВ, чем у больных с другими мутациями. Золотистый стафилококк чаще определялся у больных без мутации $\Delta F508$ гена МВ старшего возраста, чем у детей младше 14 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рокицкий П. Ф. Биологическая статистика. — Минск, 1967.
2. Baranov V., Gorbunova V., Ivashenko T. et al. Diagnostic prénatal de la mucoviscidose en Russie // Pédiatre. — 1991. — Vol. 27, N 129. — P. 107—114.
3. Foyt Fruun C., Bolle R. Delta F 508 in a sami boy. What do we know about the CF incidence in Scandinavia? // International Cystic Fibrosis Congress, 11-th: Abstracts. — Dublin, 1992. — MP112.
4. Gasparini P., Bonizzato A., Borgo G. et al. Frequency of some CF mutations in a specific Italian local population // Ibid. — MP. 108.
5. Haskova V., Kaslik J., Matl J., Metejckova M. Novy způsob stanovení circulycich imunokomplexu v lidských serech // Cas. Lek. Ces. — 1977. — Vol. 116, N 14. — P. 436—437.
6. Kerem B., Rommens J., Buchanan J. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis // Science. — 1989. — Vol. 245. — P. 1073—1080.

7. Kubesch P., Dork T., Wulbrand U. et al. Association of the CFTR mutation genotype with the *Ps. aeruginosa* infection // International Cystic Fibrosis Congress, 11-th: Abstracts.— Dublin, 1992.— TP. 118.
8. Mancini G., Carbonara A., Heremans J. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion // Immunochemistry.— 1965.— Vol. 2.— P. 235—254.
9. Morral N., Casals T., Nunes V. et al. Identification and analysis of a highly polymorphic microsatellite within the CF gene // European Cystic Fibrosis Conference, 17-th: Abstracts.— Copenhagen, 1991.— P. 44.
10. Nunes V., Casals T., Chillon M. et al. CF mutations in the Spanish population // International Cystic Fibrosis Congress, 11-th: Abstracts.— Dublin, 1992.— MP. 106.
11. Padoan R., Pianoroli A., Assaisso M. et al. Presence of DF508 and clinical status in CF // Ibid.— MS9.
12. Wheeler W., Williams M., Matthews W., Colten H. Progression of cystic fibrosis lung diseases a function of serum immunoglobulin G levels: A 5-year longitudinal study // J. Pediatr.— 1984.— Vol. 104, N 5.— P. 695—699.
13. Wine J. Basic aspects of cystic fibrosis // Cystic Fibrosis. Infection, Immunopathology and Host Response / Ed. R. B. Moss.— Clifton: Humana Press, 1990.— P. 264.

Поступила 01.03.93

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.248-085

П. П. Горбенко, О. В. Страшнова

ГАЛОТЕРАПИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Российский институт профилактической медицины, Санкт-Петербург

HALOTHERAPY IN PREVENTIVE MAINTENANCE AND TREATMENT OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

P. P. Gorbenko, O. V. Strashnova

Summary

The study of the halotherapy efficiency in 100 patients with bronchial asthma and in persons with conditions of preasthma with the use of clinical, roengenological, functional and laboratory methods of research has allowed to reveal five clinical types of reaction on halotherapy and to develop the prescription for its application.

The results of the study have allowed to generalize that halotherapy promotes the improvement of the bronchial conductivity, reduction of the activity of the inflammation process in the airways, normalization of the function of the humoral and cellular immunity and activation of protective abilities of organism.

Резюме

Изучение эффективности галотерапии у 100 больных бронхиальной астмой и лиц в состоянии предастмы с помощью клинического, рентгенологического, функционального и лабораторного методов исследования позволило выявить пять клинических типов реагирования на галотерапию и разработать показания для ее назначения. Результаты исследований позволили сделать вывод о том, что галотерапия способствует улучшению бронхиальной проходимости, уменьшению активности воспалительного процесса в дыхательных путях, нормализации функции гуморального и клеточного иммунитета и активации защитных возможностей организма.

В последнее время в России и за рубежом для лечения больных бронхиальной астмой успешно используется микроклимат солекопей [1, 4]. Первый подземный стационар был открыт в 1958 году в Польше, в нашей стране — в 1968 году в поселке Солотвино Закарпатской области Украины. Высокая эффективность спелеотерапии связана с наличием в воздухе пещер мелкодисперсного ионизированного аэрозоля хлорида натрия, в результате воздействия которого происходит увеличение объема и нормализация вязкоэластических показателей бронхиального содержимого, что способствует усилению мукоцилиарного клиренса (МЦК) и купированию бронхообструктивного синдрома [6, 7, 8].

Однако пропускная способность подземных лечебниц невелика (численность их коек в странах бывшего СССР около 700), а неизбежные реакции акклиматизации и реакклиматизации при переезде больного к месту лечения и обратно часто приводят к обострению заболевания и снижению эффективности лечения.

Это послужило основанием для создания установки лечебного микроклимата в искусственных условиях. Одна из первых конструкций наземного помещения для лечения заболеваний органов дыхания лечебным микроклиматом была предложена В. Ф. Слесаренко и П. П. Горбенко в 1984 году. Установка получила название «Галокамера» (от греч. «галос» — соль), а метод