

с другой патологией, выяснялось наличие или отсутствие заболевания «БА». Выявлено, что всего случаев бронхолегочной патологии (хронический бронхит, перенесенные пневмонии и т. п.) было 25, а в пересчете на 1000 больных это составит 19 случаев. В отношении БА получены следующие цифры: 9,3 случая среди всех больных, что составило 7,4 случая на 1000 больных.

Таким образом, на основании изучения большой группы пробандов с СД мы получили данные о том, что пробанды-диабетики болеют астмой не реже, чем в общей популяции. Ведь по данным 1-го Всесоюзного конгресса по болезням органов дыхания [3] средняя распространенность в СССР составила 4 на 1000 населения (так, в Минской области — 2,1, во Фрунзе — 2,2, в Красноярске — 7,2, в Киргизии — от 2,2 до 4,0, в зависимости от района проживания, в Перми — 2,4 на 1000 человек).

Однако эти данные достоверны лишь в отношении пробандов. Сейчас мы получаем данные по родственникам I степени родства в семьях пробандов-диабетиков, а также изучаем семьи пробандов-астматиков на предмет наличия диабета у них самих и их родственников I степени родства. В последних семьях мы сталкиваемся с проблемой дифференциальной диагностики между классическим и ятрогенным СД, однако это будет предотвращено тем, что диагноз в каждом конкретном случае будет тщательно подтвержден клинически с привлечением специальных методов исследования. Для изучения более тонких генетических механизмов будут обследованы семьи больных БА, отягощенных диабетом, и семьи больных СД, отягощенных астмой, в I поколении.

Таким образом, наш подход позволяет подтвердить известные эпидемиологические данные, полученные традиционным способом, а также есть основания предполагать, что он позволит ответить на вопросы корреляционных взаимоотношений между этими двумя МФЗ и решить вопрос о наличии или отсутствии каких-либо генетических предпосылок для развития осложнений БА. Это позволит выделить группы риска среди больных БА в отношении лечения глюкокортикоидами, т. е.

даст определенную «наводку» практическим врачам относительно их применения, будет стимулировать разработку новых препаратов для лечения астмы, обладающих щадящим воздействием на органы-мишени, а самое главное, позволит проводить первичную профилактику среди населения.

Разработка новых форм медико-генетической профилактики и методов медико-социальной реабилитации семей, отягощенных по бронхиальной астме, позволит существенно снизить заболеваемость, на долгие годы отсрочить или даже предотвратить развитие этого тяжелого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лильин Е. Т., Богомазов Е. А., Гофман-Кадошников П. Б. Генетика для врачей.— М., 1990.
2. Лильин Е. Т., Островская А. А. // Сов. мед.— 1988.— № 4.— С. 20—22.
3. Материалы 1-го Всесоюзного конгресса по болезням органов дыхания.— Киев, 1990.
4. Мухин Н. А., Ляшко В. Н., Гринберг К. Н. // Тер. арх.— 1987.— № 5.— С. 69—73.
5. Чучалин А. Г. Бронхиальная астма.— М., 1985.

Поступила 18.12.90

GENETIC APPROACHES TO INTERPRETATION OF DIABETES MELLITUS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

G. Yu. Babadzhanova

Summary

The article deals with research into bronchial asthma and diabetes mellitus as its complication with respect to genetic approach. It has been shown, that bronchial asthma was characterized by the complete set of features specific for multifactor diseases. Correlations between bronchial asthma and diabetes mellitus as its complication are being studied now. Basing on a study of a large diabetic population in Moscow, data concerning bronchial asthma incidence among them have been obtained. The findings have been compared to current epidemiological data on bronchial asthma incidence in various regions of the USSR. Further steps have been outlined to examine families of probands with bronchial asthma and diabetes mellitus to decide upon distinguishing high risk groups among probands — in respect to steroid administration; among relatives of the 1st order of relation — in respect to possible development of multifactor diseases; primary preventive activities among population.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616.248-06: [616-056.43-02:582.28]

Н. В. Калинина, И. Д. Апульцина, С. Ю. Власенко

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ТЕЧЕНИЯ ГРИБКОВОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Кафедра госпитальной терапии (зав.— академик АМН СССР профессор А. Г. Чучалин)
2 МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова

Повсеместная вегетация плесневых грибов в природе, высокая насыщенность воздуха их спорами ведут к неизбежному контакту последних с органами дыхания человека. Так, по данным

Н. А. Чайка (1969 г.), в атмосферном воздухе Ленинграда в теплое время года загрязненность грибами выше, чем в холодное, и составляет 25 колоний/чашка, а зимой — 5 колоний/чашка. По частоте встречаемости на первом месте грибы рода *Cladosporium*, на втором месте — *Penicillium*, *Aspergillus*, на третьем — *Alternaria*, *Rhizopus*, *Fusarium*. В воздухе помещений картина иная. В составе домашней пыли находят грибы 15 родов, в основном плесневые [7]. Чаще встречается *Penicillium*, реже *Aspergillus*, *Mucor*, *Rhizopus*. При уборке помещений количество грибов в воздухе увеличивается в 2 раза.

Возможно, столь широкий контакт человека с грибами объясняет высокую распространенность микотической сенсибилизации у больных. Ее доля при аллергических заболеваниях составляет 20—29 % [8].

Говоря о грибковой сенсибилизации при респираторных аллергиях выделяют:

- 1) атопическую бронхиальную астму с сенсибилизацией к грибам,
- 2) аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА),
- 3) экзогенный аллергический альвеолит.

У детей грибковая сенсибилизация встречается в 85 % случаев бронхиальной астмы [1]. АБЛА диагностируется у 15 % больных бронхиальной астмой и характеризуется наличием очага аспергиллезной инфекции в легких в сочетании с сенсибилизацией к аспергиллам.

Однако, несмотря на значительную распространенность данной патологии и существенный объем публикаций, практические врачи сталкиваются с трудностями диагностики и лечения респираторных грибковых аллергозов.

Целью наших исследований явилось выявление больных с грибковой сенсибилизацией и аллергическим бронхолегочным аспергиллезом среди пациентов с бронхиальной астмой в аллергологическом отделении клинической больницы.

Нами было обследовано 160 больных бронхиальной астмой, из них у 17 (10,3 %) выявлена гиперчувствительность к грибам рода *Aspergillus fumigatus*. Атопической бронхиальной астмой с сенсибилизацией не только к грибам, но и к бытовым, пылевым аллергенам страдали 7 пациентов. Среди них 5 мужчин и 2 женщины в возрасте 16—30 лет. У 10 (6,3 %) больных диагностирован АБЛА. Это пациенты в возрасте 17—56 лет, 4 женщины и 6 мужчин.

Программа обследования включала в себя общеклиническое, иммунологическое, серологическое и микологическое исследования. Оценивались субъективное состояние больного, данные физикальных методов исследования, клинический анализ крови, общий анализ мокроты, рентгенография грудной клетки. Функция внешнего дыхания анализировалась по данным пневмоскопа фирмы «Jaeger» (ФРГ).

При иммунологическом обследовании определя-

ли уровень общего IgE радиоиммунологическим методом (PRIST, фирмы «Фармация», Швеция), специфического IgE радиоиммуносорбентным методом (RAST, той же фирмы), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом ПЭГ-преципитации.

С антигенами грибов рода *Aspergillus fumigatus* ставили серологические реакции: реакцию преципитации (РП) микрометодом и реакцию контриммуноэлектрофореза (КИЭФ). Микологическое обследование включало посев мокроты на специальные среды для выявления грибковой флоры. Серологические и микологические исследования проводились в ЦНИИ туберкулеза МЗ СССР.

Все 7 больных атопической бронхиальной астмой с гиперчувствительностью к *Aspergillus fumigatus* поступили в стационар в стадии обострения заболевания. В анамнезе у 2 больных — поллиноз (сезонный аллергический ринит, конъюнктивит), у 4 — непереносимость антибиотиков. Один юноша проживал в сельской местности в собственном доме, ежегодно работал на уборочной. У всех больных отмечалось достаточно тяжелое течение бронхиальной астмы, не было эффекта элиминации. Двое больных более года постоянно получали глюкокортикостероидную терапию.

При обследовании больных на рентгенограммах легких у 3 пациентов были выявлены умеренные признаки эмфиземы. В клиническом анализе крови обнаружена эозинофилия в тех случаях, когда больные не получали глюкокортикостероидов. В анализе мокроты число эозинофилов незначительное. При иммунологическом обследовании ЦИК в пределах нормы. У всех больных уровень общего IgE в крови по результатам PRIST превышал 1000 Ед/мл. Была выявлена поливалентная сенсибилизация к бытовым, пылевым аллергенам, грибам рода *Aspergillus*. Клиническая картина заболевания у всех пациентов не имела особенностей. Вместе с тем у этих больных течение бронхиальной астмы было более тяжелым, им чаще требовалось назначение глюкокортикостероидов.

Особый интерес представляют больные АБЛА. Мы наблюдали 10 пациентов с этим диагнозом. Все они горожане. В анамнезе более чем у половины больных отмечалась непереносимость антибиотиков. Все пациенты поступили в стационар с диагнозом бронхиальная астма, обострение, у 2 из них астма гормональнозависимая. При поступлении преобладала бронхообструкция. Больные жаловались на приступы удушья, одышку, кашель с мокротой; мокрота с включениями коричневого цвета. В анализах крови у большинства определялась эозинофилия. Однако в случаях, когда больные получали глюкокортикостероиды, число эозинофилов было в пределах нормы. По данным исследования функции внешнего дыхания у больных преобладала бронхообструкция — бронхоспазм.

При рентгенологическом исследовании легких

у 4 больных выявлена типичная для АБЛА картина — мигрирующие инфильтраты в сочетании с перибронхиальной реакцией в виде линейных теней. У 4 больных — эмфизема и пневмосклероз легких, у 2 — без существенной патологии. Сочетание характерной рентгенологической картины с бронхообструкцией и эозинофилией крови заставляло целенаправленно искать аспергиллезную инфекцию.

При иммунологическом обследовании больных определялись высокие цифры IgE, у большинства более 1000 Ед/мл. Интересно отметить, что нам встретился один случай АБЛА с низким IgE — 24 Ед/мл. Хотя низкие цифры IgE не характерны для данной патологии [4], учитывая типичную клинико-лабораторную и рентгенологическую картину, сомнений в правомочности диагноза АБЛА у этого больного не возникало. Из мокроты у него высевалось до 140 кол/мл *Aspergillus*, определялись положительные серологические реакции КИЭФ и РП. Видимо, в данном случае имеет место не IgE-, а IgG-опосредованная аллергическая реакция на *Aspergillus*.

По нашим данным нет корреляции между уровнем специфического IgE и тяжестью клинической картины АБЛА. Лишь у 2 больных мы обнаружили специфический IgE только к *Aspergillus*. Обычно определялась поливалентная sensibilization к бытовым, пылевым, эпидермальным аллергенам, грибам рода *Candida*, *Penicillium*.

Всем больным определяли ЦИК. У 8 пациентов этот показатель в пределах нормы. У двух больных определялись повышенные значения ЦИК — 490 и 200 ЕД.

У 8 пациентов, среди которых были и больные с кортикостероидозависимой бронхиальной астмой, мы ставили серологические реакции. Во всех случаях реакция с антигенами *Aspergillus* была положительная, что позволяет высказать суждение о достаточной чувствительности этого метода.

Выделение из мокроты грибов *Aspergillus* считается достоверным подтверждением АБЛА, причем число колоний должно быть не менее 10 на 1 мл. Однако не следует забывать о ситуациях, когда нарушена элиминация мокроты (что довольно часто встречается при бронхиальной астме, особенно в период обострения) и не удастся высеять *Aspergillus*. В этих случаях врач вынужден ориентироваться на клиническую картину, данные анамнеза, показатели лабораторных методов.

Мы наблюдали двух больных с АБЛА, не подтвержденным посевом мокроты. Но в обоих случаях была эозинофилия крови (54 % и 34 %), типичная рентгенологическая картина, высокий общий и высокий специфический IgE к *Aspergillus* и у одного из пациентов положительные серологические реакции.

Очевидно, что необходимо более настойчиво исследовать мокроту больных с подозрением на АБЛА, повторять анализы многократно и после

купирования обострения процесса. Один из наших пациентов сдавал анализ мокроты 7 раз. И только после проведенного лечения, после купирования бронхообструкции выселили 140 кол/мл. Приводим клинический пример.

Больная П., 50 лет, поступила в клинику 57 ГКБ в декабре 1987 г. с направительным диагнозом: острая правосторонняя пневмония. Предъявляла жалобы на кашель с небольшим количеством желтоватой мокроты, на затрудненное дыхание. Заболела остро, за 2 недели до госпитализации. При обследовании выявлена эозинофилия крови до 45 %, в анализе мокроты эозинофилы в большом количестве, общий IgE — 200 Ед/мл (норма до 130 Ед/мл). Специфический IgE методом RAST не исследовался. На рентгенограмме грудной клетки в I—II сегменте левого легкого определялось гомогенное, средней интенсивности затемнение, которое быстро исчезло на фоне терапии преднизолоном. Преднизолон был назначен в дозе 20 мг, поскольку пациентка была расценена как больная с эозинофильной пневмонией Леффлера. После нормализации клинико-лабораторных показателей и отмены глюкокортикостероидов больная была выписана. Однако через 1,5 года она вновь поступает в клинику. В течение 1,5 года сохранялся кашель, одышка, приступы удушья, что расценивалось как хронический гнойно-обструктивный бронхит. Лечение антибиотиками эффекта не давало, напротив, самочувствие ухудшалось. При поступлении — эозинофилия крови до 65 %, в мокроте эозинофилы в большом количестве. При рентгенографии грудной клетки в обоих легочных полях до III ребра тяжистые, нечетко контурируемые инфильтративные и очаговые тени, корни расширены, малоструктурны. Больной проведено подробнейшее обследование с целью определения причины высокой эозинофилии — АБЛА, глистная, паразитарная инвазия, лейкоз, коллагеноз, онкологическое заболевание. В ходе обследования выявлено: общий IgE — 564 Ед/мл, специфический IgE к *Aspergillus* (+), к *Penicillium* (+), ЦИК 490 Ед. Положительные серологические реакции к плесневым грибам. Из мокроты выселили *Aspergillus* — 10 кол/мл. Сочетание бронхообструкции с эозинофилией, типичной рентгенологической картиной, данными иммунологического, серологического и микологического обследования позволило поставить диагноз АБЛА.

Больной была назначена противогрибковая терапия низоралом, что привело к ремиссии в течение трех лет.

Мы наблюдали больных бронхиальной астмой с различными вариантами течения грибковой sensibilization. Больные atopической бронхиальной астмой с гиперчувствительностью к грибам рода *Aspergillus* не имели специфических особенностей в клинической картине заболевания. Обычно это больные с поливалентной аллергией, что обуславливает тяжесть течения заболевания и требует назначения глюкокортикостероидов. Диагностика грибковой sensibilization в данном случае базируется исключительно на иммунологическом обследовании больного, определении специфического IgE к грибам рода *Aspergillus*.

По нашим данным, АБЛА встречается в 6,3 % у больных бронхиальной астмой. В случаях, когда приступы удушья у пациента сопровождаются кашлем с мокротой, содержащей включения коричневого цвета, в анамнезе непереносимость антибиотиков, отмечается высокая эозинофилия крови, можно предположить у этого пациента АБЛА. Распространено мнение [9], что чаще грибковой инфекцией поражаются сельские жители. Однако, как видно из наших наблюдений,

подобная патология встречается и у горожан. Существенное диагностическое значение имеет типичная рентгенологическая картина легких у больных АБЛА. В этих случаях врач должен целенаправленно искать аспергиллезную инфекцию. В план обследования этих пациентов необходимо включать определение общего и специфического IgE, ЦИК, серологические реакции и посев мокроты на грибковую флору. Это обследование проводится в специализированных медицинских учреждениях.

У больных АБЛА часто встречается сочетание гиперчувствительности к грибам *Aspergillus* и к бытовым аллергенам. Вероятно, это можно объяснить тем, что бытовой аллерген является многокомпонентным, включающим в себя и аллергены плесневых грибов [6].

Наши наблюдения наглядно демонстрируют роль различных типов аллергических реакций в патогенезе АБЛА. Высокие значения ЦИК, выявленные у двух наших пациентов, подтверждают встречающееся в литературе мнение, что в патогенезе АБЛА играют роль иммунологические реакции как I, так и III типа [5]. Наше наблюдение над пациентом, страдающим АБЛА, с нормальными цифрами IgE подтверждает предположение о возможности IgG-опосредованной аллергической реакции на *Aspergillus*.

Поскольку выделение из мокроты больных грибов *Aspergillus* в количестве более 10 кол/мл считается достоверным подтверждением АБЛА, следует еще раз обратить внимание врачей на необходимость настойчивого ее исследования. При многократном повторении анализов и после купирования обострения бронхообструкции врач с большей вероятностью подтвердит заподозренный им у пациента АБЛА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И. И. Актуальные вопросы медицинской микологии.— М., 1987.— С. 63.
2. Брысин В. Г. Аллергенные свойства плесневых грибов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.— М., 1974.
3. Зауров Д. Д. Иммунологические реакции при различных типах сенсибилизации к грибу *Aspergillus* у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1984.
4. Каруссо Я. Я., Вескиоя М. Н. // Легочная патология: Сборник трудов Института экспериментальной и клинической медицины МЗ ЭССР.— Таллинн, 1980.— С. 83—86.
5. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Йегера Л.— М., 1990.— Т. 3.— С. 27.
6. Реброва Р. Н., Селиванова Г. В. // Редкие болезни легких: Сборник научных трудов Рязанского медицинского института.— Рязань, 1985.— Т. 86.— С. 48—49.
7. Чайка Н. А. Сравнительная характеристика антигенных свойств препаратов из плесневых грибов для выявления микотической сенсибилизации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1969.
8. Штритег Н. А., Арсланова М. В. // Вопросы прикладной иммунологии.— Уфа, 1980.— С. 128—129.
9. Heini J. N., Engel T., Wake E. P. // Ugeskr. laega.— 1987.— Bd. 149, N 40.— S. 2696—2699.
10. Chetty A., Bhargava S., Vain R. K. // Ann. Allergy.— 1985.— Vol. 54, N 1.— P. 46—49.

Поступила 5.03.91

MANIFESTATIONS AND DIAGNOSTICS OF DIFFERENT VARIANTS OF MYCOTIC SENSIBILIZATION IN BRONCHIAL ASTHMA

N. V. Kalinina, I. D. Apultsina, S. Yu. Vlasenko

Summary

160 patients with bronchial asthma were examined for mycotic sensibilization. All patients underwent basic clinical (physical examination, blood and sputum analyses, chest X-ray, spirometry), immunological (titers of total and mycotic specific serum IgE by the methods of RAST, PRIST and circulating immune complexes), serological (precipitation and counterimmunoelectrophoresis), and mycological (sputum culture for mycotic flora) tests. Sensibilization to *Aspergillus fumigatus*, *Candida*, and *Penicillium* was revealed in 17 cases (10.3 %), 7 of those with atopic asthma. Conclusion of considerable role of mycotic flora in respiratory allergies is drawn.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616.24-008.64-036.12-085.31:543.272.61

О. В. Александров, Р. С. Виницкая, П. В. Стручков, Э. Г. Давыдов,
Г. Г. Каландаришвили

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ГИПОКСИЧЕСКИ- ГИПЕРКАПНИЧЕСКОЙ ГАЗОВОЙ СМЕСИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

2-й ММИ им. Н. И. Пирогова, кафедра внутренних болезней (зав. — проф. О. В. Александров)
медико-биологического факультета

Углекислота является одним из важных гуморальных факторов, регулирующих многие физиологические процессы в организме [5, 12, 15]. Так, ее уровень во многом определяет интенсивность кровоснабжения в тканях, степень дис-

социации оксигемоглобина, под ее влиянием улучшается проницаемость клеточных мембран для кислорода [5, 11, 15]. При гиперкапнии происходит перераспределение кровотока для улучшения снабжения жизненно важных органов