

4.07.95

ISSN 0869-0189

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

4'94



2
1748700

Беродуал®

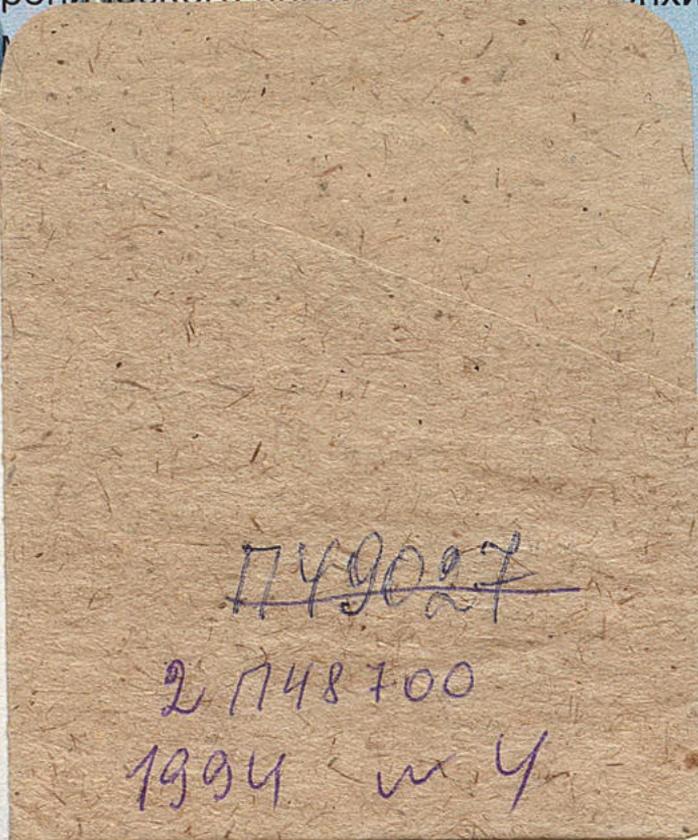
ФЕНОТЕРОЛ + ИПРАТРОПИУМ

Функциональный синергизм
бета-симпатомиметиков и холинолитиков

Беродуал®

современный двухкомпонентный дозированный
аэрозоль для лечения:

- всех форм бронхиальной астмы
- хронического обструктивного бронхита
- эм
- б
- б



**Берингер
Ингельхайм**

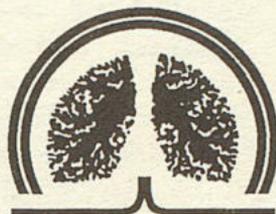


Берингер Ингельхайм Фарма Гез мбХ, Вена
Представительство в Москве
3 Хорошевский проезд, 3

Телефон: 941 11 16, 941 29 93
Телефакс: 941 11 00
Телекс: 413828 бимоссу

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ
ПРОМЫШЛЕННОСТИ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



4'94

Научно-практический журнал
Выходит 4 раза в год

Вопросы аллергологии и клинической иммунологии

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

А.Г.Чучалин — главный редактор
Б.Т.Величковский, Р.А.Григорьянц, И.С.Гущин, И.Г.Даниляк,
Н.А.Дидковский — зам. главного редактора,
М.Н.Зубков, С.Ю.Каганов, Л.М.Клячкин, А.Н.Кокосов,
П.М.Котляров, В.Е.Ноников, А.А.Овчинников, С.Н.Орлов,
М.И.Перельман, Г.З.Пискунов, А.А.Приймак,
Д.Г.Солдатов — ответственный секретарь,
П.В.Стручков, Г.Б.Федосеев, А.Л.Черняев,
Е.И.Шмелев, В.С.Щелкунов

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБРОСИМОВ В.Н. (Рязань), ГОРБЕНКО П.П. (Санкт-Петербург), КИРИЛЛОВ М.М. (Саратов), КОРКИНА Л.Г. (Москва), ЛУЦЕНКО М.Т. (Благовещенск), МАВРАЕВ Д.Э. (Махачкала), МАРACHEВ А.Г. (Москва), НЕСТЕРОВСКИЙ Я.И. (Челябинск), НОРЕЙКО Р. (Каунас), ПУТОВ Н.В. (Санкт-Петербург), РОМАНОВА Л.К. (Москва), СЕДОВ К.Р. (Красноярск), СИДОРОВА Л.Д. (Новосибирск), СИМБИРЦЕВ С.А. (Санкт-Петербург), СУЛЕЙМАНОВ С. (Чита), СУХАНОВА Г.И. (Владивосток), ТРУБНИКОВ Г.В. (Барнаул), УСЕНКО Ю.Д. (Киев), ХАДАРЦЕВ А.А. (Тула), ШНИПАС П.А. (Каунас), ШУЛУТКО М.Л. (Екатеринбург), ЯННУС Л.Э. (Таллинн)

Журнал выпускается при поддержке фирмы "BOEHRINGER INGELHEIM" (Австрия)

Адрес редакции:

105077, г.Москва, 11-я Парковая улица, дом 32/61
НИИ пульмонологии МЗ РФ, редакция журнала "Пульмонология"
т. 465-48-77

Зав. редакцией *Т.Н.ВАСИЛЕЙСКАЯ*

34
с-18

Гос. Центр. Медицинская
библиотека
Министерства здравоохранения СССР

А49027
П48700

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Передовая статья

Яздовский В.В. HLA и аллергические заболевания 6

Оригинальные исследования

- Желтикова Т.М., Овсянникова И.Г., Гервасиева В.Б. Сравнительное изучение популяций клещей домашней пыли (*Acariformes: Pyroglyphidae*) и экспозиции клещевых аллергенов (Der I, Der II) в квартирах больных с астмией. 19
- Гервасиева В.Б., Петрова Т.И., Агафонов В.Е. Эффективность специфической иммунотерапии у детей с заболеваниями респираторного тракта, обусловленными клещевой сенсибилизацией. 26
- Хайтов Р.М., Польшаева О.В., Порошина Ю.А., Бокелавадзе К.Р., Некрасов А.В., Гушчин И.С., Пучкова Н.Г., Шустова В.И. Специфическая иммунотерапия поллинозов новым отечественным конъюгированным аллергеном. 31
- Червинская Т.А., Польнер С.А. Специфическая иммунотерапия бактериальными аллергенами ускоренным методом при инфекционно-аллергической бронхиальной астме. 34
- Калинина Е.П., Колганова Н.А., Фурман И.Е., Грачева Н.М., Щербаков И.Т., Аваков А.А., Соловьева А.И. О сочетанном поражении слизистых оболочек бронхов и желудочно-кишечного тракта при атопическом синдроме и крапивнице. 37
- Новиков Ю.К., Базилевич Н.В. Некоторые особенности функциональной активности бета-адренергических рецепторов лимфоцитов в различных вариантах иммунного ответа. 42
- Вахидова Г.А., Мельстер Э.Ш., Васильева Ф.Р., Мухамеджанова Х.А., Убайдуллаев А.М. Эффективность иммунокорректирующей терапии у больных с заболеваниями органов дыхания с наличием в крови хлороорганических соединений. 45
- Макаревич А.Э. Иммунологические и коагулологические сопоставления у больных хроническим бронхитом. 50
- Журавлева Н.Е., Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Червинская Т.А. Влияние специфической гипосенсибилизации на количественное содержание популяций и субпопуляций лимфоцитов у больных атопической формой бронхиальной астмы. 54
- Татарский А.Р., Эмирова А.С., Бобков Е.В., Алиева К.М. Тромбоцитаферез в комплексной терапии больных различными формами бронхиальной астмы. 58
- Казанбиев Н.К. Диагностические критерии легочно-сердечной недостаточности и ее обратимость при лечении. 63

Заметки из практики

Овчаренко С.И., Рекhtина А.Г., Лысенко Л.В., Мещерякова С.А., Приблудный В.И. Случай системного мастоцитоза с бронхоспастическим синдромом 69

Обзоры

- Солдатов Д.Г., Кусакина И.А., Бабарсков Е.В. Тесты специфической бронхиальной провокации в диагностике профессиональной астмы. 72
- Нугманова Д.С. Специфическая иммунотерапия бронхиальной астмы. 77
- Анаев Э.Х., Черняев А.Л., Татарский А.Р., Воронина Л.М. Структурно-функциональная характеристика и роль эозинофилов в патогенезе и лечении бронхиальной астмы. 82

CONTENTS

Editorial column

Editorials

Yazdovskiy V.V. HLA and allergic diseases 6

Original studies

- Zheltikova T.M., Ovsyannikova I.G., Gervasieva V.B. The comparative study of house-dust mites (*Acariformes: pyroglyphidae*) and exposure to mite allergens (Der I, Der II) in apartments of atopic patients 19
- Gervasieva V.B., Petrova T.I., Agafonov V.E. The efficiency of specific immunotherapy in children with respiratory tractus diseases caused by sensitization to domestic mites 26
- Khaitov R.M., Polsacheva O.V., Poroshina Yu.A., Bokelavadze K.R., Nekrasov A.V., Gushchin I.S., Puchkova N.G., Shustova V.I. The specific immunotherapy of pollinosis with a new russian conjugated allergen 31
- Chervinskaia T.A., Polner S.A. The intensive method of specific hyposensibilisation with bacterial allergens in infectional-allergic bronchial asthma 34
- Kalinina E.P., Kolganova N.A., Furman J.E., Gracheva N.M., Sherbanov I.T., Avakov A.A., Solovieva A.I. Notes about complex impairment of bronchial and intestinal mucosae during atopic syndrome and urticaria 37
- Novikov Y.K., Basilevich N.V. Some features of the functional activity of betha-adrenergic lymphocytal receptors in various cases of immune reaction 42
- Vakhidova G.A., Melster E.S., Vasilieva F.R., Muhamedganova H.A., Hubaidullaev A.M. The efficacy of immunocorrective therapy in patients with pulmonary diseases complicated with the chlororganic stuffs presence (COS) in blood 45
- Makarevich A.E. Immunological and coagulological parallels in patients with chronic bronchitis 50
- Jurauleva N.E., Porjadin G.V., Salmasy J.M., Chervinskaya T.A. The influence of specific hyposensitization on quantitative changes on populations and subpopulations of lymphocytes in patients with atopic bronchial asthma 54
- Tatarskiy A.R., Emirova A.S., Bobkov E.V., Alieva K.M. Platelet-feresis in complex therapy in patients with various asthma forms 58
- Kazanbiev N.K. Diagnostic criterions of cardio-pulmonary insufficiency and its reversibility during treatment 63

Practical notes

Ovcharenko S.A., Rekhtina A.G., Lysenko L.V., Mesheriakova S.A., Pribludny V.I. A case of systemic mastocytosis with bronchoconstrictive syndrome 69

Reviews

- Soldatov D.G., Kusakina I.A., Babarskov E.V. The tests of the specific bronchial challenge in the bronchial asthma diagnostics 72
- Nugmanova D.S. Specific immune therapy of bronchial asthma 77
- Anaev E.H., Cherniaev A.L., Tatarskiy A.R., Voronina L.M. The structural-functional characteristics of eosynophils and their role in the bronchial asthma pathogenesis and treatment 82

Лекции

Поли Г., Солдатов Д.Г., Копферимитт-Кюблер М.К. Методы диагностики профессиональной бронхиальной астмы, место тестов специфической бронхиальной провокации в диагностическом алгоритме заболевания 87

Самооценка профессиональной подготовки
врача—пульмонолога

Хроника. Информация

Протокол заседания пульмонологической секции МГНОТ от 15 ноября 1994 г. 96

Lectures

Poli G., Soldatov D.G., Kopfersmidt-Kubler M.K. Methods of the occupational bronchial asthma (OBA) diagnostics. The role of the specific bronchial challenges in the diagnostic algorithm of OBA

Self-estimation for professional fitness
for pulmonologist

Current events. Information

The protocol of the conference of pulmonologic section of MCSST, 15 november 1994

НА ОБЛОЖКЕ:

БОРИС И ГЛЕБ

Доска, яичная темпера.

Из собрания Государственной Третьяковской Галереи.

БОРИС И ГЛЕБ (в крещении Роман и Давид) — святые мученики—страстотерпцы, первые среди святых русской православной церкви. Русские князья, сыновья св. равноапостольного князя Владимира Святославича. Вскоре после смерти Владимира в 1015 году были злодейски убиты по приказу сводного брата Святополка, захватившего великокняжеский престол. Канонизированы в 1071 году при Ярославе Мудром. У их могилы описаны многочисленные чудеса исцеления. Древнейшие жития Бориса и Глеба созданы на рубеже XI—XII веков — это “Чтение о житии и погублении блаженных страстотерпцев Бориса и Глеба” Нестора Летописца и анонимное “Сказание, страсть и похвала св. мучеников Бориса и Глеба”.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛОНКА

Уровень аллергической заболеваемости более чем впечатляющий: приблизительно каждый пятый житель имеет или имел те или иные проявления аллергии. Достижение столь высокого уровня заболеваемости аллергическими болезнями обусловлено ее постоянным ростом, не прекращающимся и в настоящее время. Эти обстоятельства ставят проблему аллергии в ряд основных медицинских и медико-социальных проблем современности, в рамках которых разработка принципов и методов диагностики, лечения и профилактики аллергических заболеваний является наиважнейшей задачей.

Диагностика аллергических заболеваний традиционно строится на выявлении специфической повышенной чувствительности больного к предполагаемому аллергену, что предопределяет проведение элиминационных предупредительных мер и проведение специфической гипосенсибилизации (иммунотерапии). Для решения этих задач насущным остается получение новых очищенных и стандартизованных аллергенов, примером чего могут быть аллергены постельного клеща, преимущественно ответственные за аллергенный фон жилищ и за одно из распространенных проявлений аллергии — повышенную чувствительность к домашней пыли.

Особое значение имеет совершенствование приемов проведения диагностических проб на самом больном в виде разных вариантов кожного тестирования, по специальным показаниям провокационных проб на слизистых оболочках и контролируемых ингаляционных проб в условиях стандартизации ингалируемого продукта и учета изменения бронхиальной проходимости.

Вспомогательные диагностические лабораторные приемы, имеющие первостепенное значение для клинической практики, заключаются прежде всего в выявлении IgE антител всеми разнообразными и доступными в настоящее время иммунохимическими методами. Наряду с этим формируется комплекс лабораторных методов функциональной диагностики, выявляющих формы предрасположения к аллергии, в частности наследственные, для понимания которых первостепенное значение имеет рассмотрение солидного опыта изучения системы HLA и аллергии. Лечебные противоаллергические мероприятия строятся на сочетании методов элиминации аллергенов и предрасполагающих к аллергии факторов, методов специфической иммунотерапии (СИТ), медикаментозных и немедикаментозных методов лечения, имеющих точкой приложения своего действия разные стадии формирования и проявления аллергии. СИТ остается важнейшим лечебным приемом, имеющим очевидное преимущество перед другими методами лечения: длительный лечебный эффект, сохраняющийся годами после завершения эффективных курсов СИТ. Различные варианты модификации лечебных аллергенов (полимеризация, конъюгация с неиммуногенными носителями и полимерными иммуномодуляторами и пр.) остаются актуальным направлением в совершенствовании СИТ с целью сокращения числа лечебных инъекций аллергена и повышения ее лечебного действия при разных проявлениях аллергии, в том числе и при аллергической бронхиальной астме. Последнее требует особого пояснения. Принципиальная позиция отечественной аллергологии в этом вопросе согласуется с представлениями зарубежных групп исследователей, нашедшими выражение в последнее время в ряде согласительных рекомендательных материалов. Такая позиция основана на признании того, что, во-первых, проведение СИТ вообще и у больных бронхиальной астмой, в частности, допустимо только в специализированных (аллергологических) лечебно-профилактических подразделениях специалистом, имеющим опыт выполнения СИТ. Пренебрежение этим имеет тяжелейшие последствия, примером чего является печальный опыт использования СИТ неспециалистами (врачами широкого профиля) в Великобритании. Во-вторых, СИТ должна проводиться при бронхиальной астме только в период достигнутой стойкой ремиссии у больных без "органических изменений бронхолегочного аппарата" при таком состоянии, при котором "ОФV₁ был бы равен не менее 70% должной величины". Соблюдение этих принципов, наряду с другими общеизвестными положениями современной аллергологии, позволяет врачу правильно ориентироваться в обосновании СИТ и обеспечить безопасность ее проведения.

Морфологическое и функциональное изучение клеточных единиц, первично (за счет реакции аллерген-антитело) и вторично (посредством межклеточных контактов и медиаторов) вовлекаемых в аллергический ответ, является интенсивно развивающимся направлением аллергологии. Эти исследования позволяют, с одной стороны, объяснить механизм существующих терапевтических приемов, а с другой — обосновать новые методы лечения. Отечественная клиническая практика в последнее время обогатилась новыми вариантами экстракорпоральных лечебных методов, используемых в комплексной противоаллергической терапии.

Посвящение номера журнала аллергологической тематике преследует целью познакомить читателя с текущими проблемами клинической аллергологии, столь близкими проблемам пульмонологии.

Профессор И.С. Гуцин.

В.В.Яздовский

HLA И АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Институт иммунологии МЗ РФ, Москва

HLA AND ALLERGICAL DISEASES

V.V.Yazdovskiy

Summary

Modern imaginations concerning the structure, genetics and function of the main complex of histocompatibility of the human being known as a HLA-system are presented in the lecture. Total methods of investigation of HLA-antigenes coupling with diseases were mentioned. Directions of immunological studies during allergical diseases were surveyed. Results of coupling HLA-antigenes and pollinosis, bronchial asthma, allergic contact dermatitis et al. were observed. The applied role of HLA-markers was shown in prognosis of predisposition to allergic diseases, in prognosis of the course character and the therapy efficacy, in estimation of the occupational hazard of pathology progressing.

Резюме

В лекции даны современные представления о строении, генетике и функции главного комплекса гистосовместимости человека — системы HLA. Приведены основные методы изучения связи антигенов HLA с заболеваниями. Рассмотрены направления иммуногенетических исследований при аллергических болезнях. Описаны результаты изучения связи HLA-антигенов с поллинозом, бронхиальной астмой, аллергическим контактным дерматозом и др. Показано прикладное значение HLA-маркеров в прогнозе предрасположенности к аллергическим заболеваниям, прогнозе характера течения и эффективности терапии, оценке профессионального развития патологий.

Главный комплекс гистосовместимости МНС (Major Histocompatibility Complex) человека, первоначально входивший в основном в круг интересов трансплантационных иммунологов, в настоящее время привлекает все большее внимание исследователей, работающих в различных направлениях медицины и биологии. Этот возрастающий интерес объясняется обнаружением той важной роли, которую играет МНС человека — система HLA (Human Leukocyte Antigens) в поддержании иммунологического гомеостаза организма, а также в предрасположенности к заболеваниям.

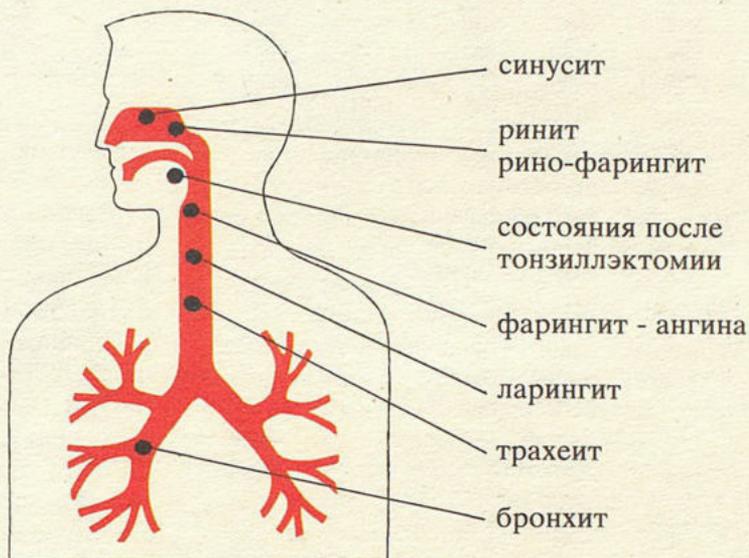
Система HLA состоит из групп генов, расположенных на коротком плече 6-й хромосомы (рис.1), его размер составляет 3—4 сантиморгана (сМ) или примерно 4000 килобаз (тысяч пар оснований нуклеотидов). Гены или локусы системы HLA входят в три региона, каждый из которых имеет характерные генные продукты и функции. Эти регионы носят название: класс I, класс II и класс III. В табл.1 представлен перечень антигенов HLA в соответствии с номенкла-

турой ВОЗ, принятой на 11-м Международном рабочем совещании в 1991 г. [16].

К I классу относятся HLA-A, B и C-локусы и их серологически выявляемые антигены. Продуктом генов класса I являются гликопротеиновые молекулы (молекула 44 кД), экспрессированные на мембране почти всех ядросодержащих клеток и связанные с β_2 -микроглобулином (12 кД, ген на хромосоме 15). Тяжелая цепь состоит из трех внеклеточных доменов (α_1 , α_2 , α_3), трансмембранного региона и цитоплазматического участка. Разнообразие (полиморфизм) молекул связано с α_1 - и α_2 -доменами. К I классу относятся и так называемые неклассические локусы HLA-E, HLA-F и HLA-G, функция белковых продуктов которых не ясна. Предполагается, что HLA-G белки участвуют в эмбриогенезе и могут регулировать иммунные взаимоотношения в системе мать—плод [5]. Локусы I класса HLA-H и HLA-J являются псевдогенами, не экспрессирующимися в виде белковых продуктов, на клеточной мембране.

БИОПАРОКС

Ингаляционный антибиотик



Терапевтическое воздействие
на всех уровнях дыхательного тракта.

БИОПАРОКС

Одновременное антибактериальное и
противо-воспалительное действие.
Аэрозольный препарат в виде
микронных лекарственных частиц.

Один сеанс каждые 4 часа, в каждый сеанс :
4 ингаляции через рот и/или 4 ингаляции
в каждый носовой ход.

Фамилия, Имя, Отчество :

Адрес :

Я хотел(а) бы получить брошюру с
информацией о препарате БИОПАРОКСА

А/О СЕРВЬЕ
103001 Москва, Гранатный пер., 10 кв. 17,
тел. : (095) 203 20 62, факс : (095) 291 95 70,
из-за границы : тел. : (7 502) 221 34 47,
факс : (7 502) 221 34 46.

Таблица 1

Номенклатура HLA-антигенов (ВОЗ, 1991)

A	B	C	D	DR	DQ	DP
A1	B5	Cw1	Dw1	DR1	DQ1	DPw1
A2	B7	Cw2	Dw2	DR103	DQ2	DPw2
A203	B703	Cw3	Dw3	DR2	DQ3	DPw3
A210	B8	Cw4	Dw4	DR3	DQ4	DPw4
A3	B12	Cw5	Dw5	DR4	DQ5(1)	DPw5
A9	B13	Cw6	Dw6	DR5	DQ6(1)	DPw6
A10	B14	Cw7	Dw7	DR6	DQ7(3)	
A11	B15	Cw8	Dw8	DR7	DQ8(3)	
A19	B16	Cw9(w3)	Dw9	DR8	DQ9(3)	
A23(9)	B17	Cw10(w3)	Dw10	DR9		
A24(9)	B18		Dw11(w7)	DR10		
A2403	B21		Dw12	DR11(5)		
A25(10)	B22		Dw13	DR12(5)		
A26(10)	B27		Dw14	DR13(6)		
A28	B35		Dw15	DR14(6)		
A29(19)	B37		Dw16	DR1403		
A30(19)	B38(16)		Dw17(w7)	DR1404		
A31(19)	B39(16)		Dw18(w6)	DR15(2)		
A32(19)	B3901		Dw19(w6)	DR16(2)		
A33(19)	B3902		Dw20	DR17(3)		
A34(10)	B40		Dw21	DR18(3)		
A36	B4005		Dw22			
A43	B41		Dw23	DR51		
A66(10)	B42					
A68(28)	B44(12)		Dw24	DR52		
A69(28)	B45(12)		Dw25			
A74(19)	B46		Dw26	DR53		
	B47					
	B48					
	B49(21)					
	B50(21)		Широкие специфичности	Сплиты и ассоциированные антигены		
	B51(5)					
	B5102		A2	A203*, A210*		
	B5103		A9	A23, A24, A2403*		
	B52(5)		A10	A25, A26, A34, A66		
	B53		A19	A29, A30, A31, A32, A33, A74		
	B54(22)		A28	A68, A69		
	B55(22)		B5	B51, B52		
	B56(22)		B7	B703		
	B57(17)		B12	B44, B45		
	B58(17)		B14	B64, B65		
	B59		B15	B62, B63, B75, B76, B77*		
	B60(40)		B16	B38, B39, B3901, B3902		
	B61(40)		B17	B57, B58		
	B62(15)		B21	B49, B50, B4005*		
	B63(15)		B22	B54, B55, B56		
	B64(14)		B40	B60, B61		
	B65(14)		B70	B71, B72		
	B67		Cw3	Cw9, Cw10		
	B70		DR1	DR103		
	B71(70)		DR2	DR15, DR16		
	B72(70)		DR3	DR17, DR18		
	B73		DR5	DR11, DR12		
	B75(15)		DR6	DR13, DR14, DR1403*, DR1404*		
	B76(15)		DQ1	DQ5, DQ6		
	B77(15)		DQ3	DQ7, DQ8, DQ9		
	B7801		Dw6	Dw18, Dw19		
			Dw7	Dw11, Dw17		
	Bw4					
	Bw6					

См. продолжение таблицы.

Продолжение таблицы 1

A	B	C	D	DR	DQ	DP
следующие специфичности содержат эпитопы Bw4 и Bw6:						
Bw4:	B5, B5102, B5103, B13, B17, B27, B37, B38(16), B44(12), B47, B49(21), B51(5), B52(50), B53, B57(17), B58(17), B59, B63(15), B77(15)					
	и A9, A23(9), A24(9), A2403, A25(10), A32(19):					
Bw6:	B7, B703, B8, B14, B18, B22, B35, B39(16), B3901, B3902, B40, B4005, B41, B42, B45(12), B46, B48, B50(21), B54(22), B55(22), B56(22), B60(40), B61(40), B62(15), B64(14), B65(14), B67, B70, B71(70), B72(70), B73, B75(15), B76(15), B7801					

Примечание. Звездочкой помечены антигены, являющиеся не сплитами, а вариантами широкой специфичности.

Регион класса II (D-регион) системы HLA состоит из шести субрегионов: DR, DQ, DP, DO, DM и DN. Гены первых трех субрегионов кодируют HLA-молекулы, антигенные специфичности которых характеризуются выраженным полиморфизмом (см. табл. 1). К ним относятся выявляемые серологически антигены HLA-DR и -DQ, а также определяемые в клеточно-опосредованных реакциях специфичности HLA-Dw и HLA-DP. Следует отметить, что на карте D-региона (см. рис. 1) нет отдельного локуса D. Установлено, что роль HLA-Dw-антигенов выполняют молекулярные продукты локусов DR и DQ, эпитопы которых в качестве иммунодоминантных детерминант обнаруживаются как специфичности HLA-Dw в смешанной культуре лимфоцитов при типировании гомозиготными типизирующими клетками. Функция генов DOB, DNA, DMA и DMВ в настоящее время не определена. Генные продукты класса II экспрессируются в качестве димеров на клеточной мембране В-лимфоцитов (Лф), клеток макрофагально-моноцитарной системы, активированных Т-Лф. Они состоят из двух нековалентно связанных цепей гликопротеинов: α -цепи (34 кД) и β -цепи (29 кД). Каждая цепь содержит по два внеклеточных домена, трансмембранный и цитоплазматический участки. На схеме HLA-D-региона (см. рис. 1) показаны гены, кодирующие полипептиды α - и β -цепей (гены А и В соответственно) молекул II класса HLA. Например: ген DRA кодирует α -цепь молекулы DR, ген DRB1 — β -цепь.

Полиморфизм молекул HLA-DR связан с варибельным внеклеточным β_1 -доменом на N-терминальном конце β -цепи, полиморфизм же молекул HLA-DQ и DP — с обеими цепями, с их варибельными α_1 - и β_1 -доменами. Разнообразие DR-антигенов с DR1 по DR18 (см. табл. 1) кодируется аллельными вариантами DRB1 гена. DRB3-ген детерминирует DR52, а также Dw24, Dw25 и Dw26 специфичности; ген DRB4 — DR53 специфичность, ген DRB5 — DR51 специфичность [16]. Обнаружены различия в структуре DR-субрегиона класса II в зависимости от DR-гаплотипов, которые объясняют ассоциацию специфичностей DR52 с DR3, DR5, DR6; DR53 с DR4, DR7, DR9 и др. [16].

Как указывалось выше, серологические методы и клеточные тесты являются главными клиническими методами для установления полиморфизма антигенов II класса HLA. Значительный прогресс в этой области связан с применением в последние годы молекулярно-

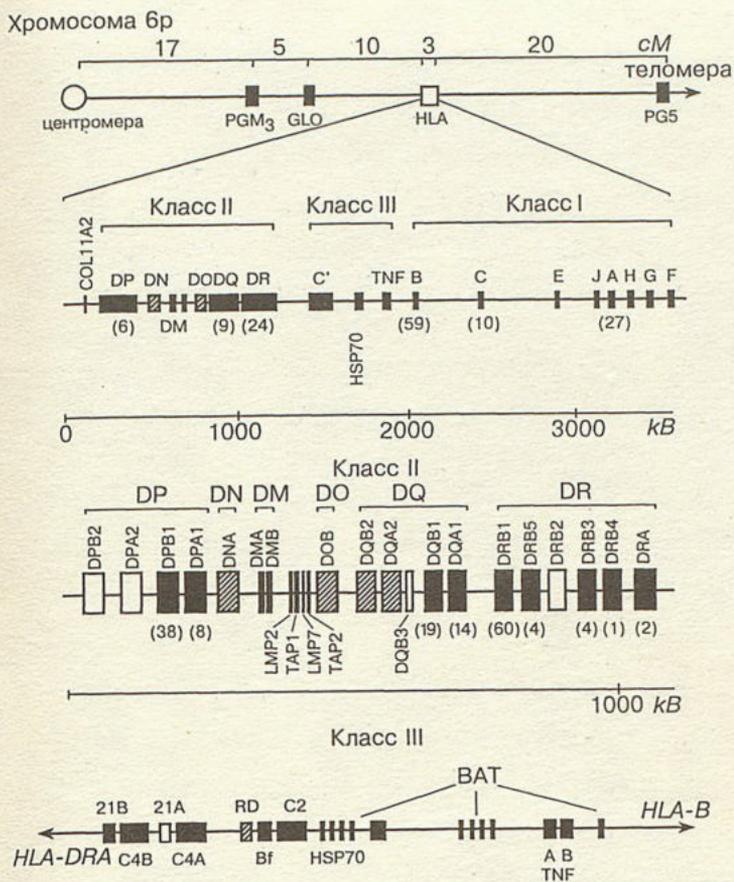


Рис.1. Схема строения системы HLA.

В скобках — количество выявляемых антигенов. Обозначения в детализованной схеме генов класса II: черный прямоугольник — экспрессирующиеся гены, белый — псевдогены, заштрихованный — неэкспрессирующиеся гены с неизвестной функцией. В скобках — количество аллелей.

биологических методов ДНК-типирования аллелей. Современная номенклатура аллелей HLA представлена в работе J. Bodmer и соавт. [16].

Недавно обнаружены новые локусы, не входящие ни в класс I, ни в класс II, но расположенные среди генов класса II (см. рис.1). К ним относятся гены TAP1 и TAP2 (Transporter associated with Antigen Processing), принадлежащие семейству ABC (ATP binding cassette, АТФ-связывающая кассета) — транспортеров. Белковые продукты этих генов являются мембраноассоциированными транспортными протеинами, ответственными за транспортирование образованных в цитоплазме антигенных пептидов в эндоплазматический ретикулум, где они связываются с молекулами HLA класса I для последующей презентации Т-Лф. Протеосомсвязанные гены LMP2 и LMP7 (Large Multifunctional Protease) кодируют белки, также участвующие в процессинге (переработке) антигенов. Рядом с локусом DPB2 в сторону центромеры выявлен ген COL11A2, кодирующий α_2 -цепь I1 фрагмента коллагена. Нахождение данного гена в системе HLA может отчасти объяснять наличие ассоциаций HLA-антигенов II класса с различными заболеваниями соединительной ткани.

Регион III класса содержит гены, непосредственно вовлеченные в иммунную функцию. Он включает структурные гены для компонентов комплемента: C2,

C4A, C4B, Bf, белков теплового шока (70 кД): Hsp70 (1,2, Hom) и гены факторов некроза опухолей TNFA и TNFB, кодирующих молекулы кахектина (TNF- α) и лимфотоксина (TNF- β). Кроме того, сюда входят гены 21-гидроксилазы, одного из вариантов цитохрома P-450, CYP21 (или 21B) и CYP21P (или 21A). Последний является псевдогеном. В этом регионе обнаружены гены с неизвестной функцией RD (Repeat Dimer) и BAT (HLA-B Associated Transcripts).

Наследование HLA-генов происходит по кодоминантному типу, при котором у потомства в одинаковой степени экспрессируются HLA-аллели, полученные от каждого из родителей. Комбинация аллелей из разных локусов на одной хромосоме, носящая название HLA-гаплотип, наследуется блоком. В редких случаях кроссинговера наследование блоком нарушается, образуется рекомбинантный гаплотип.

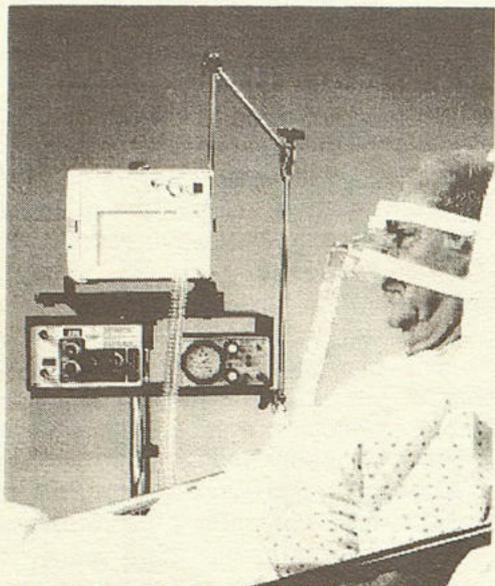
Наиболее примечательной чертой системы HLA является ее чрезвычайный полиморфизм, обеспечивающий высокую степень индивидуальности человека по антигенам HLA. Современная номенклатура включает 161 антигенную специфичность и 280 аллелей (выявляемых при ДНК-типировании). Из известных антигенов I и II классов теоретически могут быть составлены более 500 млн. различных комбинаций. Генетический полиморфизм системы HLA является следствием ее функции и отражает селективные преимущества такой структуры. Каждая этническая популяция имеет характерные для нее частоты встречаемости HLA-антигенов.

Важной характеристикой HLA-комплекса является также гаметная ассоциация между определенными парами аллелей из разных локусов, которая выражается в более частой, чем ожидается при случайном сочетании, встречаемости этих аллелей на одной хромосоме, т.е. в HLA-гаплотипе. Разница между наблюдаемой и ожидаемой частотой их совместной встречаемости дает количественную характеристику гаметной ассоциации и называется показателем или величиной неравновесного сцепления аллелей. Однако большинство пар аллелей не проявляет неравновесного сцепления. Например, из более 1000 возможных парных комбинаций HLA-аллелей локусов A и B у европеоидов только около 20 показывают значительную гаметную ассоциацию. Каждая популяция имеет характерные группы аллелей в неравновесном сцеплении и соответственно частоты HLA-гаплотипов. Для европеоидов наиболее характерны парные ассоциации: A1—B8, B8—DR3 (Dw3), DR3—DQ2; A3—B7, B7—DR2 (Dw2), DR2—DQ1. В распределении частот гаплотипов разные популяции имеют больше индивидуальности, чем в распределении аллелей локусов HLA.

МНС человека играет центральную роль в индукции и регуляции иммунного ответа. Система HLA и ее молекулярные продукты выполняют ряд важнейших функций, среди которых: запуск и генетический контроль иммунного ответа, обеспечение взаимодействия иммунокомпетентных клеток, регуляция процессов их активации и др. (см. более подробно [5,14]). Важная роль системы HLA состоит в том, что она контролирует

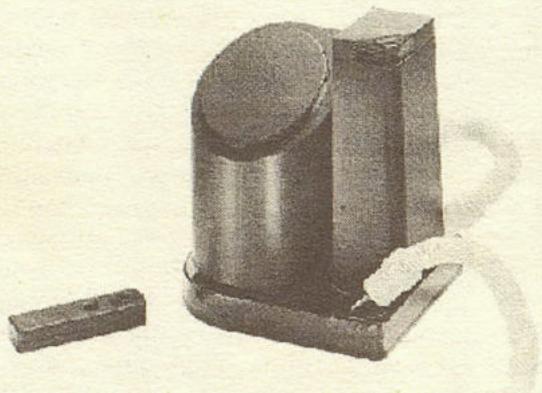


BiPAP S/T-D



BiPAP S/T-D обеспечивает эффективную неинвазивную респираторную терапию.

REMstar Choice



REMstar Choice лучший выбор при лечении синдрома апноэ во время сна в домашних условиях.



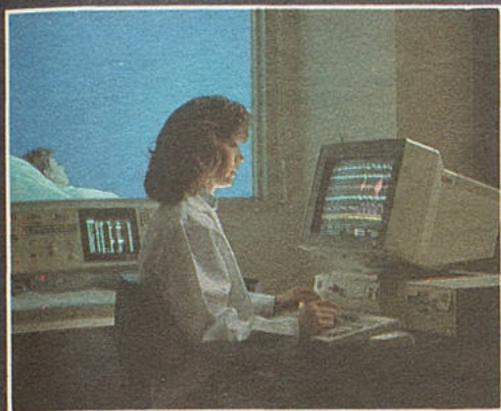
Медицинское Оборудование. Диагностика и Лечение

СП ПульмоСенс, 105077, а/я 2,
г. Москва, 11-я Парковая ул.,
д. 32/61, корп. 2.
тел. (095) 461 90 45, 4658385
факс. (095) 461 37 41

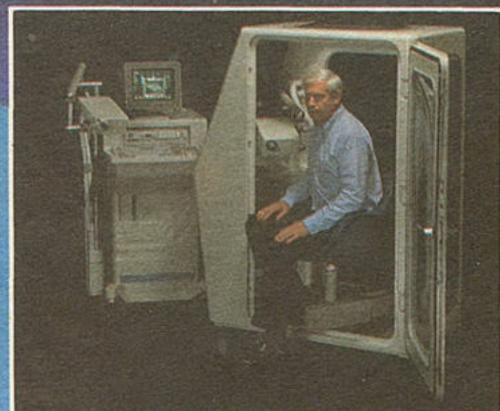
BiPAP S/T-D Hospital System - первый аппарат вентиляции легких с поддерживающим давлением (pressure support) специально разработанный для неинвазивной терапии с помощью носовых и лицевых масок, позволяющий отдельно регулировать инспираторное (IPAP) и экспираторное (EPAP) давление в дыхательных путях. Применяется у взрослых и детей для лечения вентиляционных расстройств дыхательной системы в терапевтической клинике, интенсивной терапии и реанимации, а также для лечения синдрома апноэ во время сна. Обеспечивает 4 основных режима спонтанной вентиляции легких с поддерживающим давлением (в том числе CPAP). Позволяет мониторировать и регистрировать давление в дыхательных путях, дыхательный объем и величину утечки.

REMstar Choice - портативная система для создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP). Применяется для лечения вентиляционных расстройств дыхания. Самый удобный и эффективный способ лечения нарушений дыхания во время сна, в том числе обструктивной и смешанной форм апноэ. Имеет наилучшие характеристики и обеспечивает наибольший комфорт для пациента: носовые маски со всеми приспособлениями, дистанционное управление уровня давления и времени достижения его исходной величины, возможность использования простого но высокоэффективного увлажнителя, тихая работа, широкий диапазон поддерживающего давления (от 2.5 до 20 см H₂O), стабильный уровень установленного давления в дыхательных путях даже при возникновении утечки. Применяется у взрослых и детей в клинических и домашних условиях.

Все Ваши Кардио-Респираторные Нужды Под Одним Сводом!



Всехватывающие Системы
Анализа Сна Серия SomnoStar 4100



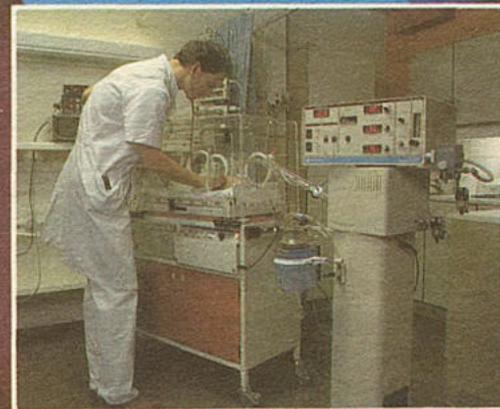
Совершенные Системы Исследования
Функции Внешнего Дыхания. Портативные
Спирометры, Плетизмограф Измеряющий Диффуз



The CardioPulmonary Care Company™



Оценка Метаболизма,
Нагрузочных Тестов и Питания



Мониторинг Газов При Неотложной
Помощи и Высоочастотная Вентиляция

SensorMedics BV
European Headquarters
Rembrandtlaan 1b
P.O.Box 299
3720 AG Bilthoven, The Netherlands

Telephone : +31 (0)30 28 97 11
Fax : +31 (0)30 28 62 44
Telex : 40795 senmed nl

© 1992 SensorMedics BV

 **ПульмоСенс**

СП ПульмоСенс
105077, г.Москва, А/Я 2
11-я Парковая ул., д.32/61,
Корп.2

Тел.: (095) 465 83 85; 461 90 45
Факс: (095) 461 37 41

Статистическая оценка HLA-ассоциаций

Четырехпольная таблица "2 × 2"	HLA-антигены	
	+	-
	Больные	Контроль
	a	b
	c	d
	a, b, c, d — количество индивидов	
Частота антигена у больных (h_p)	$h_p = \frac{a}{a+b}$	(1)
и в контроле (h_c)	$h_c = \frac{c}{c+d}$	(2)
Относительный риск (RR)	$RR = \frac{a \times d}{b \times c}$ (Woolf)	(3)
	$RR = \frac{a+0,5}{b+0,5} \times \frac{d+0,5}{c+0,5}$ (Haldane)	(4)
Атрибутивный риск (δ)	$\delta = \frac{h_p - h_c}{1 - h_c}$	(5)
Этиологическая фракция (EF, $RR \geq 1$)	$EF = \frac{RR - 1}{RR} \times h_p$	(6)
Превентивная фракция (PF, $RR \leq 1$)	$PF = \frac{(1 - RR) h_p}{RR (1 - h_p) + h_p}$	(7)
Абсолютный риск (AR, F — частота заболевания в популяции)	$AR = h_p F / h_c$	(8)
	$AR = RR \times F (1 - EF)$	
	$AR = RR \times F / (1 - PF)$	
Вероятность заболевания при наличии ассоциированного HLA-антигена (PD/A^+)	$PD/A^+ = \frac{h_p P_a}{h_p P_a + h_c (1 - P_a)}$	(9)
	P_a — вероятность "a priori"	
Вероятность заболевания при отсутствии HLA-ассоциированного антигена (PD/A^-)	$PD/A^- = \frac{(1 - h_p) P_a}{(1 - h_p) P_a + (1 - h_c) (1 - P_a)}$	(10)

синтез факторов комплемента, вовлеченных как в классический (C2, C4A, C4B), так и в альтернативный (Bi) пути активации комплемента, и факторов некроза опухолей. Таким образом, комплекс HLA является сложной многоаллельной системой, продукты которой играют важнейшую роль в функционировании иммунной системы.

Чрезвычайный полиморфизм системы HLA широко используется для изучения генетических основ предрасположенности к заболеваниям. Благодаря тесной связи между структурой и функцией HLA, ее роли в иммунном ответе, HLA-маркеры многих заболеваний, в первую очередь заболеваний с нарушением иммунитета, рассматриваются в качестве маркеров, имеющих патогенетическое значение [1,2]. Исследования ассоциаций HLA-антигенов с заболеваниями, проведенные в разных популяциях, выявили важную особенность. В популяциях, различающихся по HLA-генетическому профилю, могут выявляться разные HLA-маркеры одной и той же болезни [1,14,27].

Применяются два метода или подхода для изучения связи HLA и болезни: популяционные исследования (эпидемиологический подход) и семейные исследования (генетический подход). Эпидемиологический подход

устанавливает наличие ассоциаций между заболеванием и HLA-антигеном в результате сравнения частот HLA-антигенов у больных и здоровых людей. Показателем различия этих частот служит величина относительного риска (RR — relative risk), отражающая выраженность ассоциаций. Величина RR показывает, во сколько раз больше имеется риск развития заболевания в случае присутствия в фенотипе определенного HLA-антигена, чем при его отсутствии (табл.2). Относительный риск — статистическая величина, ее достоверность проверяется по критерию χ^2 или точному тесту Фишера, с поправкой на количество сравниваемых антигенов [6].

В настоящее время не обнаружено абсолютной ассоциации, которая означала бы, что каждый человек, в фенотипе которого присутствует ассоциированный с заболеванием HLA-антиген, является больным или потенциально больным. Принята общая концепция, что предрасположенность к заболеванию обусловлена геном (Ds — disease susceptibility gene), который находится в неравновесном сцеплении с известным HLA-геном. Такой Ds-ген не обязательно является геном иммунного ответа. Для обозначения степени выраженности неравновесного сцепления между HLA-

Таблица 3

Диагностическое значение тестирования HLA — B27-антигена при анкилозирующем спондилите

Предварительная вероятность "a priori" анкилозирующего спондилита	Вероятность анкилозирующего спондилита у лиц с фенотипами HLA:	
	B27+	B27-
0,20	0,738	0,026
0,40	0,882	0,068
0,50	0,918	0,098
0,60	0,944	0,140
0,80	0,978	0,303

геном и Ds-геном введено понятие силы ассоциации или атрибутивного риска. Величина атрибутивного риска (δ) может иметь значение от 0 до 1 и показывает, какой из ассоциированных с болезнью HLA-антигенов имеет большую силу ассоциации. Величина $\delta=1$ означала бы, что данный HLA-ген и является Ds-геном.

При анализе связи HLA-антигенов с заболеванием используются две дополнительных меры: этиологическая фракция и превентивная фракция [18]. Этиологическая фракция (EF — etiologic fraction) как показатель силы ассоциации по-своему смыслу сходна с понятием атрибутивного риска и вычисляется при положительной ассоциации ($RR > 1$). Величина EF показывает ту часть больных, среди имеющих ассоциированный с болезнью HLA-ген, у которых заболевание возникло именно благодаря наличию данного HLA-гена или сегрегирующего с ним гена предрасположенности к заболеванию.

Если имеется отрицательная ассоциация ($RR < 1$), определяется величина превентивной фракции (PF — preventive fraction). Величина PF показывает ту часть случаев, когда заболевание не развилось, благодаря наличию ассоциированного HLA-гена (или сегрегирующего с ним гена резистентности к заболеванию) из всех гипотетических случаев заболевания, которые наблюдались бы среди лиц, имеющих ассоциированный с болезнью HLA-ген, если бы не действовали HLA-сцепленные защитные факторы.

На основании популяционных исследований можно определить способ наследования HLA-ассоциированного Ds-гена и частоту Ds-гена в популяции, что имеет большое значение для популяционного прогноза [10,26].

При семейных исследованиях определяется не ассоциация, а сцепление заболеваний с HLA-гаплотипом. В этом случае связь с HLA выражается в том, что определенный HLA-гаплотип сегрегирует в семье вместе с заболеванием. Семейные исследования важны, например, в том случае, если Ds-ген, хотя и находится рядом с определенным HLA-геном, но не имеет или имеет с ним незначительное неравновесное сцепление и поэтому не выявляется при популяционном анализе. Разработаны методы определения генетического сцепления: метод максимальной вероятности "Lod scores", метод пар сибсов и другие, а также методы уста-

новления способа наследования HLA-сцепленного Ds-гена [12,24,27].

Важное значение с практической точки зрения имеет вопрос о диагностической ценности HLA-типирования. Возьмем пример с анкилозирующим спондилитом, имеющим очень сильную ассоциацию с антигеном HLA-B27 [27]. Антиген HLA-B27 встречается примерно у 90% больных анкилозирующим спондилитом в кавказоидной популяции, в здоровом же контроле примерно у 8%. RR будет равен 103,5. Абсолютный или индивидуальный риск (см. табл.2) заболеть здоровым людям, имеющим этот HLA-антиген (при условии, что, например, частота болезни в данной популяции F равна 1/1000) будет равен 1%. Эта прогностическая величина может в значительной степени варьировать в зависимости от частоты болезни в популяции, пола, возраста и других факторов.

Ценность HLA-типирования в диагностике главным образом зависит от вероятности "a priori" (см. табл.2), основанной на клинических, лабораторных и других находках, указывающих на то, что данный пациент болен [27]. В нашем примере (табл.3), если врач после обследования больного только на 50% уверен в диагнозе анкилозирующего спондилита ("a priori" вероятность 0,5%), то обнаружение в фенотипе HLA-антигена B27 увеличивает вероятность до 91,8%. С другой стороны, если тест отрицательный (т.е. антигена B27 нет), тогда имеется только 9,8% вероятности наличия данного заболевания.

Как указывалось выше, ни одна из выявленных ассоциаций не является абсолютной. Можно предположить несколько причин, объясняющих неполную ассоциацию:

1. Для проявления заболевания могут требоваться и другие гены, не сцепленные с HLA, которые сегрегируют независимо от HLA-сцепленных генов.
2. Роль внешнесредовых факторов. Проявление заболевания может варьировать в зависимости от времени экспозиции, адекватности дозы и путей проникновения такого фактора в организм человека.
3. Гетерогенность заболевания.
4. Отсутствие (или слабое) неравновесное сцепление между HLA-генами и DS-генами.
5. Структурный полиморфизм HLA-антигенов, не распознаваемый обычно принятыми методами типирования.

Учитывать эти причины крайне важно, особенно при изучении многофакторных патологий, к которым относятся аллергические заболевания.

Успехи в изучении ассоциаций HLA-антигенов с различными заболеваниями, обнаружение генов иммунного ответа, сцепленных с главным комплексом гистосовместимости мышей H-2, и H-2 сцепленного контроля IgE-ответа мышей на низкие дозы комплексных белковых антигенов, а также многочисленные наблюдения о наличии генетической предрасположенности к аллергии послужили стимулом для проведения иммуногенетических исследований при аллергических заболеваниях у человека.

Такие исследования начались в 1971—1972 гг. по трем основным направлениям:

1. Изучение генетического контроля уровня сывороточного IgE;

2. Попытки идентифицировать Ig-гены (Immune response genes) у человека на модели аллергии;

3. Поиск ассоциаций между аллергическими заболеваниями и антигенами системы HLA.

Ведущая роль генетических факторов в сравнении с факторами окружающей среды в определении общего уровня IgE была доказана при изучении монозиготных и дизиготных близнецов, при семейных исследованиях, при обследовании различных расовых групп. Противоречивые сведения принесли анализ способа наследования гена (генов), контролирующего этот уровень. Предложены модели аутосомно-рецессивного, аутосомно-доминантного, кодоминантного типов наследования, обнаружен также полигенный компонент, помимо главного регулирующего локуса. Высокий уровень IgE может по-разному наследоваться в разных семьях. Было показано, что генетический контроль общего уровня IgE-продукции не сцеплен с HLA.

Большое значение для обнаружения и характеристики Ig-генов человека, связанных с системой HLA, имело исследование генетического контроля специфического иммунного ответа на высокоочищенные антигенные фракции пыльцы некоторых растений [21—23].

Изучение иммунного ответа на конкретный аллерген (аллергенную фракцию) проводилось с использованием кожных и радиоиммунных тестов у клинически здоровых лиц и больных поллинозом, показавших при обследовании положительную кожную реакцию с грубым экстрактом аллергена, например: амброзии, райграса. Затем среди них выделялись две группы: сенсibilизированных к изучаемой высокоочищенной фракции и не сенсibilизированных к ней. В этих двух группах сравнивалось распределение HLA-антигенов.

При изучении иммунного ответа на минорный аллерген пыльцы амброзии Ra 5 (Amb a V — *ambrosia artemisiifolia* по номенклатуре аллергенов [20]) по уровню IgE и IgG-специфических антител D.Marsh et al. обнаружили очень сильную ассоциацию с антигеном HLA-Dw2 (критерий преобладания или относительный риск RR=65) и DR2. В дальнейшем была обнаружена даже более выраженная связь. Анализ полиморфизма длин рестриктных фрагментов (метод RFLP) с использованием зондов DRB1 и DQB1 показал, что одновременная встречаемость фрагментов DRB1 Eco RI 6,5 kb и DQB1 Eco RI 2,3 kb имеет очень сильную ассоциацию (RR=172,5) с иммунным ответом на антиген Amb a V. В другой серии опытов с анализом рестрикции иммунного ответа продемонстрировано, что молекулы HLA-DR2, Dw2 и DRw52b являются главными продуктами генов иммунного ответа на этот аллерген [22].

С антигенами HLA-DR2 также выявлена связь ответа на аллергены пыльцы амброзии Amb p V, Amb t V. Иммунный ответ на аллергены пыльцы райграса Lol p I (Rye I), Lol p II (Rye II), Lol p III (Rye III) ассоциирован с HLA-антигенами DR3/Dw3. С антигеном HLA-DR5 связан ответ на аллерген пыльцы амброзии Amb a VI (Ra 6)

и райграса Lol p III (Rye III), с антигеном HLA-DR7 — ответ на аллерген пыльцы кедра Jun s I. В японской популяции обнаружена ассоциация (негативная) антигена HLA-DQw3 с иммунным ответом на аллерген из пыльцы японского кедра [25]. В последнем случае речь идет об ассоциированных с HLA Is-генах (Immune suppression genes), контролирующих неответчивость на данный аллерген вследствие активной супрессии.

Результаты популяционных исследований показали, что связь HLA-антигенов с ответом на аллергены наиболее выражена при использовании низкомолекулярных минорных аллергенов. С увеличением молекулярной комплексности аллергена, выраженность связи имела тенденцию к снижению и исчезновению. Например, в популяционных исследованиях не обнаружено ассоциации HLA-антигенов с иммунным ответом на аллерген амброзии AgE, обладающим основной (90%) аллергенной активностью грубого экстракта пыльцы.

В семейных исследованиях установить сцепление иммунного ответа на конкретные аллергены с HLA удавалось далеко не всегда, несмотря на то, что ранняя успешная работа B.Levine et al. [19], изучивших сегрегацию ответа на главный аллерген амброзии AgE, явилась самым первым свидетельством наличия Ig-генов у человека и отправным пунктом для дальнейших исследований. Этот факт объясняется тем, что из-за влияния множественных генетических и внешнесредовых факторов на специфический иммунный ответ к определенному аллергену, пенетрантность (частота проявления признака, контролируемого геном) различных HLA-сцепленных Ig-генов может варьировать в широких пределах у различных членов семьи.

Помимо доказательств наличия генов специфического иммунного ответа на конкретные аллергены, D.Marsh [21] выдвинул гипотезу о существовании генов Ih (Immune hyperresponse genes), которые контролируют способность к генерализованной гиперответчивости к широкому разнообразию аллергенов, сцепленных с наиболее распространенными у кавказоидов HLA-гаплотипами A1-B8-DR3 и A3-B7-DR2. В широких эпидемиологических исследованиях, включающих как клинически здоровых лиц, так и больных с атопией, было показано, что наличие положительных кожных тестов с хотя бы одним из изученных аллергенных экстрактов: пыльцы тимфеевки, ржи, амброзии, шерсти кошки, собаки, домашней пыли и альтернатирии, положительно ассоциируется с одновременным присутствием в HLA-фенотипе антигенов A3, B7, DR2 или A1, B8, DR3. Кроме того, обнаружена связь повышенного уровня IgE с HLA-фенотипом A3, B7, DR2 и HLA-антигеном B8.

Таким образом, по мнению D.Marsh, в развитии аллергических заболеваний большую роль играют три вида генетических факторов:

1. Генетический контроль общего уровня продукции IgE, не сцепленный с HLA;

2. HLA-сцепленный генетический контроль иммунного ответа на специфический аллерген;

Анализ легочно-дыхательной системы – это важный инструмент обеспечения здоровья человека.

dmt

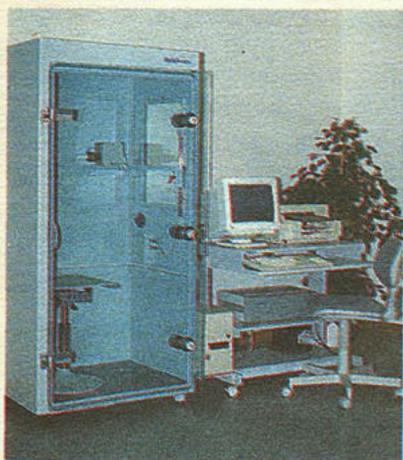
Загрязнение воздуха и другие вредные нарушения экологии по всему миру являются основными причинами возрастающего числа легочных заболеваний. Ранний диагноз не только помогает избежать длительного лечения, но и приводит к значительному облегчению состояния здоровья пациента.

Наши сложные системы, работающие на микропроцессорном управлении, специально предназначены для осуществления высокоэффективной и результативной диагностики



"КУСТО ВИТ Р" – это компактная пульмоно-аналитическая система, предназначенная для СПИРОМЕТРИИ и ОСЦИЛЛЯТОРНОГО ЗАМЕРА СОПРОТИВЛЕНИЯ. Она также позволяет проводить ВНУТРИБРОНХИАЛЬНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ.

"ДжиИ-ПРОВОДЖЕТ Р" – это идеальная система для ИНГАЛЯЦИОННО-ПРОВОКАЦИОННЫХ тестов с четырьмя индивидуально программируемыми сериями провокационных тестов. Система имеет возможность расширять свои параметры до 30 тест-серий с использованием простой карточки памяти.



"ДжиИ-БОДИСКОП Р" – это устройство для замеров объема выдыхательного и вдыхательного потока, СПИРОМЕТРИИ, ЗАМЕРА СОПРОТИВЛЕНИЯ и других показателей. Система также имеет возможность подключения для определения диффузии CO_2 .

Для определения ДИФФУЗИИ CO_2 , ФОЕ, ДЫХАТЕЛЬНОГО ОБЪЕМА, ОБЩЕЙ ЕМКОСТИ ЛЕГКИХ только у нас Вы сможете приобрести систему "ДжиИ-АЛЬВЕОСКОП Р". Для СПИРОЭРГОМЕТРИИ мы рекомендуем "ЭРГОСКОП Р".

Несмотря на свою сложность и высокотехнологичность, все системы надежны и просты в обслуживании. Все эти системы производят фирмы "Кусто Мед" и "Гансхорн Электроникс" в Германии.

dmt

Для получения подробной информации обращайтесь в Московское представительство "ДМТ Доктор Данко Медичинтехник" по телефону или факсу: 095 954-88-26.

3. Генетический контроль генерализованной ответственности к любому аллергену, сцепленный с HLA.

Несмотря на значительные успехи фундаментальных исследований, свидетельствующих о наличии HLA-сцепленных Ig- и Is-генов, контролирующих иммунный ответ на конкретные аллергены, и многочисленные исследования ассоциаций HLA-антигенов с аллергическими болезнями, HLA-ассоциированных заболеваний выявлено немного.

Необходимо отметить, что нередко исследователи находили повышение или снижение частоты какого-либо из HLA-антигенов у больных в сравнении со здоровыми людьми, однако статистическая оценка такого отклонения не выдерживала поправки на количество тестированных HLA-антигенов. Это очень важно, поскольку при изучении такой многоаллельной системы как HLA велика вероятность случайных отклонений [6]. Кроме того, как указывалось выше, на обнаружение связи с HLA может влиять гетерогенность заболевания. Например, в случае атопической аллергии сенсibilизация к пыльце растений опосредуется IgE-реакциями, сенсibilизация же к домашней пыли — IgE-, но часто и IgG-реакциями. Каждый из этих видов ответа может контролироваться разными HLA-сцепленными генами. В патогенезе бронхиальной астмы участвуют несколько типов аллергических реакций; более того, гиперреактивность бронхов и атопия контролируются независимыми генетическими факторами, хотя атопия может усиливать вероятность реализации генетической предрасположенности к астме [15]. Если учесть еще разные виды аллергенов, возраст начала заболевания, пол, популяционные особенности, разные формы клинических проявлений аллергических заболеваний и другие особенности, каждая из которых может иметь свою специфику ассоциаций с генетическими маркерами, то становится понятной не только противоречивость результатов исследований, но и перспективные направления поиска таких ассоциаций, связанные с конкретизацией исследуемых сторон заболеваний для того, чтобы в дальнейшем составить целостную картину.

К заболеваниям, ассоциированным с системой HLA, относится поллиноз. HLA-маркерами, указывающими на предрасположенность к сенсibilизации широким спектром пыльцевых аллергенов в русской популяции, являются антигены HLA-B7 и DR2 [11]. В грузинской популяции, относящейся к южным европеоидам и имеющей характерные черты HLA-генетического профиля, такими маркерами служат антигены B7 и DR5 [3,4]. Разные возрастные группы больных имеют свои особенности HLA-ассоциаций. У русских поллиноз, возникший в детском возрасте, ассоциирован с B7, B12 и DR2, в возрасте после 30 лет — с B7, DR2 и B8, DR3. Маркер HLA-B12 указывает на предрасположенность к поливалентной сенсibilизации неинфекционными аллергенами у детей; причем при наличии в фенотипе этого антигена дети заболевают раньше, риск развития болезни у мальчиков в два раза выше, чем у девочек [13].

Важное значение HLA-маркер приобретает в эпидемиологически неблагоприятных регионах. Так, в Краснодарском крае, где есть высокая вероятность естественной сенсibilизации к пыльце амброзии в первую очередь у лиц с наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям, при наличии в фенотипе антигена HLA-B7 риск заболеть в 22 раза выше, чем при его отсутствии; амброзийный поллиноз возникает раньше и чаще сопровождается пыльцевой астмой [10]. Этот же маркер имеет значение в грузинской популяции в регионах распространения амброзии. Причем даже у клинически здоровых людей с фенотипом HLA-B7 или A3, B7 обнаруживается повышенный уровень специфических IgE-антител [3]. Генетический анализ показал доминантное наследование HLA-B7-ассоциированного гена предрасположенности к амброзийному поллинозу [10]. Таким образом, HLA-антиген B7 в качестве генетического маркера может использоваться для популяционного прогноза предрасположенности к амброзийному поллинозу, а с учетом дополнительных сведений — для индивидуального прогноза.

Предрасположенность к поллинозу наследуется в сцеплении с HLA-гаплотипом; для каждой семьи характерен свой HLA-гаплотип, сцепленный с заболеванием. При наличии такого гаплотипа сенсibilизация у каждого больного члена семьи может наступать к разным аллергенам [12]. Показано, что при поллинозе, протекающем в виде пыльцевой астмы, с HLA связана не предрасположенность к астме, а предрасположенность к сенсibilизации пыльцевыми аллергенами, реализация которой может иметь различную клиническую манифестацию [11].

В отношении связи HLA-антигенов с бронхиальной астмой данные менее определены. Хорошо воспроизводимых результатов мало. Сравнение с зарубежными данными затруднено из-за другой классификации астмы (экзогенная и эндогенная по классификации Racketapp). При экзогенной астме отмечалась тенденция к повышению частот антигенов HLA-B8 и DR3. При атопической астме в русской популяции наблюдалась повышенная частота антигенов B12 (при пылевой астме), B7 и DR2 (при пыльцевой) [11]. Более отчетливо проявляются HLA-ассоциации в грузинской популяции. Как у взрослых, так и у детей атопическая астма ассоциирована с HLA-DR5 [3,4]. Имеются данные о совместной сегрегации в семьях заболевания атопической астмой и HLA-гаплотипа [3,7].

При инфекционно-аллергической астме и эндогенной у европеоидов также наблюдалась тенденция к повышению частот антигенов B8 и DR3, но снижению частот B7 и B12.

Поскольку при аллергических заболеваниях HLA-маркеры могут иметь большее значение в качестве критериев прогноза, чем диагностики, интерес представляют сведения о связях HLA-антигенов с особенностями течения болезней и эффективностью терапии.

Тяжелое течение инфекционно-аллергической бронхиальной астмы у русских ассоциировано с HLA-антигеном B35 [8], этот же антиген чаще встречается при

РОВАМИЦИН® 3,0 млн МЕ



СПИРАМИЦИН

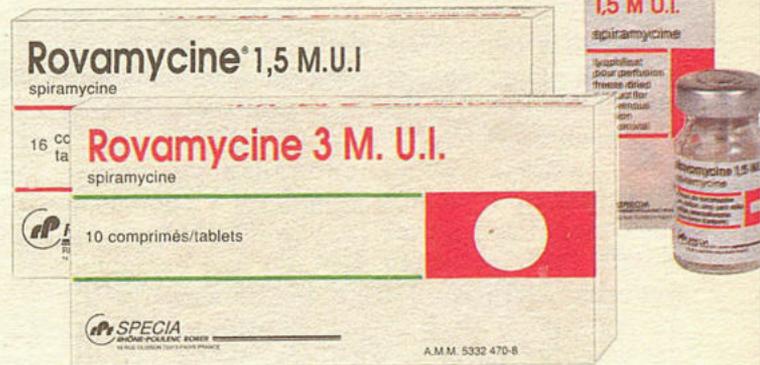
R 3,0

Устраняет инфекцию дыхательных путей - быстро и полностью

 сильное продолжительное
действие в месте
инфекционного поражения

 великолепные
клинические результаты

 безопасность пациента



 **RHÔNE-POULENC RORER**

117049, Москва, Мытная ул., 1 пом 9

Тел: (095) 230 02 32, 230 02 43, 230 02 54

СОСТАВ: 1 таблетка содержит 3 млн МЕ спирамицина. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** РОВАМИЦИН принадлежит к антибиотикам семейства макролидов. К РОВАМИЦИНУ чувствительны следующие микроорганизмы: Streptococcus, Meningococcus, Bordetella pertussis, Corynebacterium diphtheriae, Listeria monocytogenes, Clostridium, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, Treponema, Leptospira, Campylobacter и Toxoplasma gondii. Умеренно чувствительны: Haemophilus influenzae, Bacteroides fragilis, V. cholerae, Staphylococcus aureus. Устойчивы к РОВАМИЦИНУ Enterobacteriaceae, Pseudomonas. Всасывание препарата происходит быстро (период полуабсорбции составляет 20 минут). После приема внутрь 6 млн МЕ препарата пик его концентрации в крови наблюдается через 1,5-3 ч; период полувыведения составляет приблизительно 8 ч. РОВАМИЦИН не проникает в спинномозговую жидкость, однако хорошо диффундирует в слюну и ткани, а также в молоко матери, в связи с чем применение его кормящими женщинами не рекомендуется. Связывание с белками плазмы слабое и не превышает 10%. Препарат метаболизируется в печени и выводится через желчные протоки, кишечник и почки (10-14%). **ПОКАЗАНИЯ:** Применение РОВАМИЦИНА рекомендовано в оториноларингологии, бронхопальмонологии, стоматологии, гинекологии, при кожных и костных заболеваниях и для лечения простатита, а также для лечения токсоплазмоза, в том числе у беременных женщин. РОВАМИЦИН применяется для профилактики менингококкового менингита среди лиц, контактировавших с больным за 10 дней до его госпитализации, для химиопрофилактики острого суставного ревматизма. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Аллергия к спирамицину. **ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ:** В отдельных случаях отмечается тошнота, диарея, рвота. В редких случаях возможны кожные аллергические реакции, парестезии конечностей, возникающие в процессе инфузии препарата и самопроизвольно исчезающие, редко - флебиты, в исключительных случаях - средней тяжести, требующие отмены терапии. **ОСОБЫЕ ОТМЕТКИ:** У больных с почечной недостаточностью можно не изменять дозировку, так как препарат практически не выводится через почки. Поскольку РОВАМИЦИН проникает в грудное молоко, необходимо прервать кормление грудью. РОВАМИЦИН можно без опасения применять беременным женщинам. **ПРИМЕНЕНИЕ И ДОЗИРОВКА:** Для взрослых дневная доза РОВАМИЦИНА внутрь составляет 6-9 млн МЕ в день за 2-3 приема. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Таблетки 1,5 млн МЕ по 16 шт. в упаковке; таблетки 3 млн МЕ по 10 шт. в упаковке; флаконы с лиофилизированным порошком 1,5 млн МЕ для внутривенного введения.

астматической триаде (бронхиальная астма, полипоз носа, непереносимость аспирина). В других европеоидных популяциях с астматической триадой связаны антигены DR3 и DQ2. При среднетяжелом течении atopической астмы у детей в грузинской популяции чаще выявляются антигены B7, B12, DR5, при тяжелом — A9 и B13; при среднетяжелом течении инфекционно-аллергической астмы повышена частота антигенов B8 и B40, при тяжелом — A10 и B13 [4].

Хотя работы по изучению связи HLA-антигенов с результативностью терапии только начались, они имеют большие перспективы, особенно при одновременном изучении и возможных причин HLA-ассоциированного эффекта (или отсутствия эффекта) проводимой терапии. Например, в грузинской популяции положительный эффект специфической гипосенсибилизации больных поллинозом связан с антигеном DR5, отсутствие же эффекта — с антигеном B12, с последним ассоциировано также снижение выработки блокирующих антител [3].

Перспективным направлением в изучении механизмов связи HLA с аллергическими заболеваниями и иммуногенетических основ их патогенеза является исследование ассоциаций HLA-антигенов с патогенетически важными параметрами иммунитета. Обнаружено, например, что при поллинозе и atopической бронхиальной астме HLA-ассоциированные антигены маркируют сниженный уровень T-супрессоров и повышенное содержание IgE в сыворотке крови.

К HLA-ассоциированным заболеваниям относится и хронический экзогенный аллергический альвеолит [7]. Болезнь "легкое голубевоидов" у европеоидов ассоциирована с HLA-DR3 и DRw6, у мексиканцев — с HLA-DR7.

Данные о связи atopического дерматита с HLA противоречивы. Чаще ассоциации находят при сочетании заболевания с респираторными проявлениями аллергии.

Сильная связь HLA-антигенов с заболеванием обнаружена при обследовании больных аллергическими контактными дерматозами, возникающими вследствие профессионального контакта с антибиотиками разных групп в качестве сенсибилизирующих агентов. Маркеры предрасположенности к заболеванию — антигены HLA-DR4 и B13, устойчивости — HLA-DQ1 и B12. Риск развития болезни при наличии в HLA-фенотипе антигена DR4 в 46 раз выше, чем при его отсутствии. В свою очередь, антиген DQ1 указывает на резистентность к заболеванию, в 11 раз превышающую таковую у людей без данного антигена. Выявленные ассоциации свидетельствуют о перспективности поиска иммуногенетических маркеров профессионального риска развития заболеваний и могут использоваться как один из критериев профессионального отбора [9].

Таким образом, изучение проблемы "HLA и аллергические заболевания", с одной стороны, имеет серьезную основу в виде фундаментальных исследований генетического контроля иммунного ответа на специфические аллергены, с другой — несмотря на

сложность задачи, накопленные данные уже приобретают практический смысл в плане возможностей прогноза предрасположенности к заболеваниям, прогноза характера течения и эффективности терапии, оценки профессионального риска развития патологии. Дальнейшие исследования в этом направлении, используя накопленный опыт, новые подходы и методы исследований, будут способствовать достижению успехов в решении проблемы, важной для понимания генетических механизмов патогенеза аллергических болезней и имеющей прикладное значение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Л.П., Хаитова Н.М., Яздовский В.В. Ассоциированная с HLA предрасположенность к заболеваниям и некоторые механизмы ее реализации // Вестн. АМН СССР.— 1988.— № 5.— С.30—38.
2. Алексеев Л.П., Дедов И.И., Яздовский В.В. Генетические маркеры инсулинзависимого диабета (история проблемы, настоящее, перспективы) // Клин. мед.— 1992.— № 9—10.— С.5—10.
3. Гамкрелидзе А.Г. Иммунологические и иммуногенетические механизмы формирования аллергических заболеваний дыхательных путей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1989.
4. Карселадзе Р.Л. Система антигенов HLA и клинические особенности бронхиальной астмы у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Тбилиси, 1989.
5. Наумов Ю.Н., Коненков В.И., Алексеев Л.П. Молекулярные механизмы функционирования антигенов гистосовместимости человека // Иммунология.— 1993.— № 5.— С.13—18.
6. Певницкий Л.А. Статистическая оценка ассоциаций HLA-антигенов с заболеваниями // Вестн. АМН СССР.— 1988.— № 7.— С.48—51.
7. Проблемы наследственности при болезнях легких / Под ред. А.Г.Хоменко.— М.: Медицина, 1990.
8. Услоцев В.М., Петрова М.А. Исследование HLA-антигенов у больных бронхиальной астмой // Вестн. АМН СССР.— 1989.— № 7.— С.31—34.
9. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Яздовский В.В. и др. Иммуногенетические маркеры профессионального риска развития аллергических контактных дерматозов при воздействии антибиотиков // Иммунология.— 1990.— № 6.— С.45—47.
10. Яздовский В.В., Алексеев Л.П., Остроумов А.И. и др. HLA и амброзийный поллиноз // Там же.— 1984.— № 4.— С.25—29.
11. Яздовский В.В., Алексеев Л.П., Порошина Ю.А., Серова Л.Д. Особенности распределения HLA-антигенов при поллинозе и у больных с аллергией к домашней пыли // Клиническое значение лейкоцитарных антигенов.— Л., 1984.— С.86—93.
12. Яздовский В.В., Алексеев Л.П., Серова Л.Д. HLA-сцепленный генетический контроль предрасположенности к поллинозу (семейные исследования) // Иммунологические методы диагностики и терапии различных патологических состояний.— Л., 1986.— С.52—59.
13. Яздовский В.В., Резник И.Б., Бачурин П.С., Алексеев Л.П. Система HLA и предрасположенность к поливалентной сенсибилизации при atopических заболеваниях у детей // Педиатрия.— 1988.— № 2.— С.110—111.
14. Яздовский В.В. Система HLA // Гематол. и трансфузиол.— 1991.— № 7.— С.30—35.
15. Blumenthal M.N., Amos D.B. Genetic and immunologic basis of atopic responses // Chest.— 1987.— Vol.91, Suppl.— P.176—184.
16. Bodmer J.G., Marsh S.G.E., Albert E.D. et al. Nomenclature for factors of the HLA system; 1991 // Vox Sang.— 1992.— Vol.63.— P.142—157.
17. Caraballo L.R., Hernandez M. HLA haplotype segregation in families with allergic asthma // Tissue Antigens.— 1990.— Vol.35.— P.182—186.

18. Green A. The epidemiologic approach to studies of association between HLA and disease. II. Estimation of absolute risks, etiologic and preventive fraction // *Ibid.*— 1982.— Vol.19.— P.259—268.
19. Levine B.B., Stember R.H., Fotino M. Ragweed hay fever: genetic control and linkage to HLA haplotypes // *Science.*— 1972.— Vol.178.— P.1201—1203.
20. Marsh D.G., Goodfriend L., King T.P. et al. Allergen nomenclature // *Bull. WHO.*— 1986.— Vol.64.— P.767—770.
21. Marsh D.G., Meyers D.A., Bias W.B. The epidemiology and genetics of atopic allergy // *N. Engl. J. Med.*— 1981.— Vol.305.— P.1551—1559.
22. Marsh D.G., Zwollo P., Huang S.K., Ansari A.A. Molecular genetics of human immune responsiveness to allergens // *Ciba Found. Symp.*— 1989.— Vol.147.— P.171—183.
23. Marsh D.G., Blumenthal M.N., Ishikawa T. et al. HLA and specific immune responsiveness to allergens // *HLA 1991. Proceedings of the 11-th International Histocompatibility Workshop and Conference / Eds. K.Tsuji. M.Aizawa, T.Sasazuki.*— Oxford, 1992.— Vol.1.— P.765—771.
24. *Methodology in Medical Genetics. An Introduction to Statistical Methods / Ed. A.E.H.Emery.*— Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986.
25. Sasazuki T., Kikuchi I., Hirajama K. et al. HLA-linked immune suppression in humans // *Immunology.*— 1989.— Suppl.2.— P.21—24.
26. Thomson G. Investigation of the mode of inheritance of the HLA associated diseases by the method of antigen genotype frequencies among diseased individuals // *Tissue Antigens.*— 1983.— Vol.21.— P.81—104.
27. Tiwari J.L., Terasaki P.I. *HLA and Disease Associations.*— New York: Springer-Verlag, 1985.

Поступила 11.07.94.

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616-056.43-022.3

Т.М.Желтикова, И.Г.Овсянникова, В.Б.Гервазиева

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПОПУЛЯЦИЙ КЛЕЩЕЙ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ (*Acariformes: Pyroglyphidae*) И ЭКСПОЗИЦИИ КЛЕЩЕВЫХ АЛЛЕРГЕНОВ (Der I, Der II) В КВАРТИРАХ БОЛЬНЫХ С АТОПИЕЙ

НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова АМН России, Москва

THE COMPARATIVE STUDY OF HOUSE-DUST MITES (ACARIFORMES: PYROGLYPHIDAE) AND
EXPOSURE TO MITE ALLERGENS (DER I, DER II) IN APARTMENTS OF ATOPIC PATIENTS

T.M.Zheltikova, I.G.Ovsyannikova, V.B.Gervasieva

Summary

Apartments of sensitized to pyroglyphid mites patients were examined in Moscow. Detected in 91% of the apartments, pyroglyphid mites were found to form the nucleus of their fauna. Two species of pyroglyphid mites, *D.pteronyssinus* and *D.farinae*, absolutely prevailed. Moreover, in 14% of the apartments the mite *E.maynei* was detected. Storage mites were detected in 27% of the apartments.

Concentrations of mite allergens were found to vary: 0—12.6 mkg/g of dust for Der p I, 0—13.5 mkg/g of dust for Der p II, 0—3.48 mkg/g of dust for Der f I, 0—7.2 mkg/g of dust for Der f II. Allergens Der p I and Der p II prevailed in 59% of the apartments, and Der f I and Der f II in 27% of the ones. The correlation ratio was 0.9592, $p < 0.01$, for *D.pteronyssinus* and Der p II; it was 0.4132, $p < 0.1$, for *D.pteronyssinus* and Der p II; $r = 0.9365$, $p < 0.01$, for *D.farinae* and Der f I and 0.9075, $p < 0.01$, for *D.farinae* and Der f II.

Among the examined dwellings, in 14% of the apartments, the allergen exposure to *D.pteronyssinus* (Der p I, Der p II) exceeded 10 mkg/g of dust. Apartments with that highest level of allergens *D.farinae* (Der f I, Der f II) were not found. In 50% of the apartments, the concentration of Der I and Der II *D.pteronyssinus* and *D.farinae* varied in the range of 2 to 10 mkg/g of dust. In 14% of the apartments, the concentration of mite allergens did not exceed 0.4 mkg/g of dust. In remaining 22% of those, the exposure of mite allergens was higher than 0.4 mkg/g of dust in account to some individual allergens, but did not reach the level of 2 mkg/g of dust.

Торговое название	Химическое название	Характеристика	Форма выпуска
Бекотид	<i>Беклометазона дипропионат</i>	Показан самым разным больным с бронхиальной астмой, включая больных с тяжелой астмой и стероидной зависимостью. В терапевтических дозах не оказывает системного воздействия на весь организм.	Выпускается в виде ингалятора, содержащего 200 доз по 50 мкг в каждой
Бекодиск	<i>Беклометазона дипропионат</i>	Показан для широкого круга больных, страдающих бронхиальной астмой. Особенно важен в борьбе с тяжелыми случаями астмы у детей, поскольку он обеспечивает надежный контроль, не задерживая рост ребенка.	Вводится исключительно путем ингаляции при помощи специального устройства «Дискхалер». Выпускается в виде дисков на 8 доз по 100 и 200 мкг.
Беконазе	<i>Беклометазона дипропионат</i>	Показан для профилактики и лечения круглогодичного и сезонного аллергического ринита, включая ринит при сенной лихорадке и вазомоторный ринит. Оказывает сильное противовоспалительное действие на дыхательный тракт в дозах, не обладающих системной активностью.	Выпускается в виде назального спрея, содержащего 200 доз по 50 мкг в каждой.
Вентолин	<i>Сальбутамол</i>	Высокоселективный бета ₂ -адреностимулятор. Показан как для лечения, так и для профилактики бронхиальной астмы, а также для лечения других заболеваний, таких как бронхит и эмфизема и связанной с этим обратимой обструкции дыхательных путей. Идеально подходит для обычной и поддерживающей терапии при хронической астме и хроническом бронхите. Вентолин для ингаляций действует быстро и его можно применять для облегчения приступа удушья и для предупреждения приступов астмы, вызванных физической нагрузкой. Поскольку Вентолин для ингаляций обладает избирательным действием на бронхи и не действует на сердечно-сосудистую систему, он наиболее пригоден для лечения бронхоспазма у больных с сопутствующими заболеваниями сердца или гипертонией. Дозирующий клапан ингалятора обеспечивает при каждом нажатии поступление в дыхательные пути 100 мкг сальбутамола, что обеспечивает постоянную точную дозировку для пациента и предупреждает появление тремора скелетных мышц.	Выпускается в виде ингалятора, содержащего 200 доз по 100 мкг в каждой.
Вентодиск	<i>Сальбутамол</i>	Высокоселективный бета ₂ -адреностимулятор. Показан как для лечения, так и для профилактики бронхиальной астмы, а также для лечения других заболеваний, таких как бронхит и эмфизема и связанной с этим обратимой обструкции дыхательных путей. Вентодиск идеально пригоден для обычной лечебной терапии и профилактики хронической астмы, как для ослабления приступов бронхоспазма, так и для подавления аллергических процессов в самих легких. Регулярное использование препарата показано также для лечения приступов бронхоспазма у больных, страдающих хроническим бронхитом.	Вводится исключительно путем ингаляции при помощи специального устройства «Дискхалер». Выпускается в виде дисков на 8 доз по 200 и 400 мкг.
Вольмакс	<i>Сальбутамол</i>	Таблетки с контролируемым высвобождением сальбутамола. Таблетка состоит из наружной полупроницаемой оболочки и внутреннего ядра, содержащего сальбутамол. В наружной оболочке предусмотрено отверстие, допускающее осмотически контролируемое высвобождение препарата. Показан для лечения обратимой обструкции дыхательных путей всех типов, включая бронхиальную астму, хронический бронхит и эмфизему.	Выпускается в таблетках по 4 и 8 мг №56.

Для более подробных сведений см. Информационную литературу по каждому препарату или связывайтесь с

Glaxo Export Ltd

Представительство в Москве:

Россия, 109017, Москва, Кадашевская наб., 6/1, подъезд 5, этаж 6.

Тел.: (095) 230-23-14, 238-85-97.

Факс: (095) 238-39-35.

Представительство в Санкт-Петербурге:

Россия, 199053, Санкт-Петербург, Большой проспект В.О., 9/6.

Тел./факс: (812) 119-62-73.

Глахо мировой лидер
в разработке и производстве
препаратов для лечения
бронхиальной астмы



Обследованы квартиры города Москвы, где живут больные с сенсбилизацией к пироглифидным клещам. Пироглифидные клещи, составляющие ядро фауны, обнаружены в 91% квартир. Абсолютно доминировали два вида пироглифидных клещей *D.pteronysinus* и *D.farinae*. Кроме того в 14% квартир выявлен *E.maynei*. Амбарные клещи выявлены в 27% квартир.

Концентрации аллергенов варьировали: для Der p I — от 0 до 12,6 мкг/г пыли, Der p II — от 0 до 13,5 мкг/г пыли, Der f I — от 0 до 3,48 мкг/г пыли, Der f II — от 0 до 7,2 мкг/г пыли. Аллергены Der p I и Der p II преобладают в 59% квартир, а Der f I и Der f II — в 27%. Коэффициент корреляции для *D.pteronysinus* и Der p II составил 0.9592, $p < 0.01$; *D.pteronysinus* и Der p II — $r = 0,4132$, $0,05 < p < 0,1$; *D.farinae* и Der f I — $r = 0,9365$, $p < 0,01$; *D.farinae* и Der f II — $r = 0,9075$, $p < 0,01$.

Среди обследованных помещений в 14% квартир экспозиция аллергенов *D.pteronysinus* (Der p I, Der p II) превышала 10 мкг/г пыли. Квартир с таким очень высоким уровнем аллергенов *D.farinae* (Der f I, Der f II) не выявлено. В 50% квартир концентрация Der I и Der II *D.pteronysinus* и *D.farinae* колебалась в пределах от 2 до 10 мкг/г пыли. В 14% квартир концентрация клещевых аллергенов не превышала 0,4 мкг/г пыли. В остальных 22% квартир экспозиция клещевых аллергенов за счет того или иного аллергена была выше 0,4, но ниже 2 мкг/г пыли.

Пироглифидные клещи (сем. *Pyroglyphidae*) хорошо известны как источник клещевых аллергенов (Der I, Der II, Der III) в бытовой пыли. Эти аллергены принято рассматривать как этиологический фактор при возникновении аллергических заболеваний и в первую очередь атопической бронхиальной астмы. От того, насколько быстро и качественно будет определена видоспецифичность клещей, установлен их уровень численности, а также концентрация клещевых аллергенов в окружающей среде, зависит своевременность и правильность диагностики и лечения пациента, разработки стратегии борьбы с клещами и снижения экспозиции клещевых аллергенов. В настоящее время принято считать, что уровень численности клещей 100 экз./г пыли, что эквивалентно 2 мкг/г пыли клещевого аллергена 1-й группы (Der I), увеличивает риск развития астмы у больных с атопией в 5—8 раз [7,9,14].

Акарологический анализ, а также различные иммунохимические методы позволяют выявить наличие клещей, а также экспозицию клещевых аллергенов в пыли и воздухе. Каждый из этих методов обладает рядом преимуществ и недостатков. Акарологический анализ позволяет выявить и определить видовую принадлежность клещей, установить численность популяции, состоящую из живых и мертвых особей. Для проведения этого анализа не требуется сложного и дорогостоящего оборудования и реактивов. Однако численность клещей в популяции непостоянна, она значительно варьирует в зависимости от сезона. При низкой численности популяции, учитывая мозаичность распределения клещей в домашней пыли, их в пробе пыли может и не оказаться. В то время как экспозиция клещевых аллергенов в помещении все равно будет значительной, т.к., например, аллергены 1-й группы (Der p I, Der f I) в основном концентрируются в фекальных шариках клещей [10,11,14].

Наиболее широкое применение для выявления клещевых аллергенов получил иммуноферментный анализ на основе моноклональных антител к аллергенам 1-й и 2-й групп: *D.pteronysinus* (Der p I, Der p II), *D.farinae* (Der f I, Der f II). Это высоко чувствительный и специфичный метод, с помощью которого можно

выявлять клещевые аллергены в концентрации до 5 нг/мл аллергенного экстракта [13]. Кроме того, с помощью этого метода можно определять концентрацию клещевых аллергенов в пробах, где присутствуют только метаболиты клещей.

В нашу задачу входило выявить клещей и клещевые аллергены 1-й и 2-й групп (Der I, Der II) в домашней пыли квартир в г.Москве, сопоставить полученные результаты, оценить эффективность акарологического и иммуноферментного анализов.

Сбор пыли и акарологический анализ. Пробы пыли собирали в течение 1993 г. в 22 квартирах г.Москвы, где живут больные, страдающие атопической формой бронхиальной астмы с выраженной сенсбилизацией к пироглифидным клещам. У всех больных были положительные скарификационные пробы на пироглифидных клещей. Собрано 67 проб пыли. Пыль собирали с помощью бытового пылесоса с постельных принадлежностей и постели, мягкой мебели, пола около кровати, мягких игрушек. Из проб пыли клещей извлекали с помощью флотации в насыщенном растворе хлорида натрия, просматривая как верхний, так и нижний слой пробы. Препараты готовили в 90° молочной кислоте, после чего клещей определяли до вида и подсчитывали.

Приготовление экстрактов из образцов пыли. Домашнюю пыль экстрагировали в буферном растворе бикарбоната аммония (рН=8,2, w/v 1:40) в течение 24 час. Затем центрифугировали при 4000 об/мин в течение 40 мин. Надосадок после фильтрации хранили при температуре -20°C.

Биотин-овидиновый метод ИФА. Выявление Der p I, Der p II, Der f I, Der f II проводили по методу Platts-Mills T.A.E., Chapman M.D. [5,13], который нами был описан ранее [2]. Полистироловые стрипы (F-8 модуль Nunc) сенсбилизировали моноклональными антителами (мАТ) против Der p I — 5H8, для Der f I — 6A8 и для Der II (Der p II, Der f II) — 7A1 в течение ночи при 4°C при концентрации мАТ 1 мкг на 100 мкл карбонат-бикарбонатного буферного раствора на лунку. После сенсбилизации стрипы двукратно отмывали фосфатным буферным раствором с добав-

Таблица 1

Встречаемость, удельный вес и уровень численности синантропных клещей в домашней пыли

Виды клещей	Квартиры с клещами, %	Численность клещей	
		доля от общей численности, %	min — max, экз/г
<i>D. pteronyssinus</i>	64	63	40—1330
<i>D. farinae</i>	45	15	7—507
<i>E. maynei</i>	14	3,5	20—160
<i>T. putrescentiae</i>	18	0,7	10—20
<i>Ch. arcuatus</i>	14	16	3—1200
<i>C. rodionovi</i>	4,5	0,5	40
Другие клещи	23	1,3	2—33

лением 0,05 твина-20 (рН=7,4) и в лунки вносили по 100 мкл 1% раствора бычьего сывороточного альбумина. Инкубацию проводили в течение одного часа. Затем полистироловые стрипы дважды отмывали от несвязанных мАТ и вносили в лунку по 100 мкл экстрактов, приготовленных из образцов домашней пыли. Инкубацию стрипов проводили при комнатной температуре в течение одного часа. Контролем служили аллергенные экстракты из *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, полученные от д-ра Christine Anderson (Center for Biologics Evaluation and Research, Maryland, USA). После пятикратного отмывания в лунки вносили 100 мкл конъюгата мАТ против Der I (4C1) или Der II (1D8) с биотином в разведении 1:1000 и инкубировали в течение одного часа при комнатной температуре. Затем стрипы пятикратно отмывали вновь и вносили 100 мкл овидина, меченного пероксидазой (Sigma), в разведении 1:2000 и инкубировали 30 мин. После трехкратного отмывания вносили 100 мкл субстрата (1 mM — ABTS, Sigma A1888), разведенного в 70 mM цитратно-фосфатном буферном растворе (рН=4,2). Реакцию останавливали через 15 мин, добавляя 0,1 мл 2 mM азиды Na. Оптическую плотность измеряли при длине волны 410 нм.

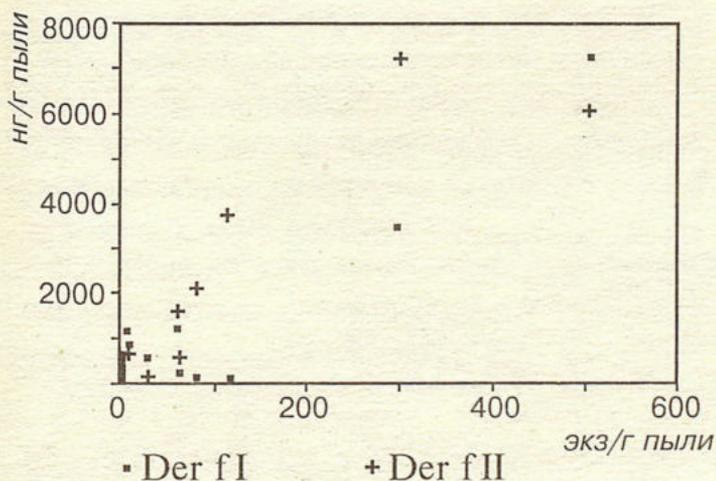


Рис.1. Численность *D. pteronyssinus* и концентрация клещевых аллергенов 1-й (Der p I) и 2-й (Der p II) групп в пыли atopических больных.

Пироглифидные клещи обнаружены в 91% обследованных квартир. Абсолютно доминировали два вида пироглифидных клещей *Dermatophagoides pteronyssinus* (Trouessart) и *Dermatophagoides farinae* Hughes. Частота их встречаемости была 64 и 45% соответственно. Смешанные популяции *D. pteronyssinus* и *D. farinae* выявлены в 23% квартир. Кроме этих двух доминирующих видов из пироглифид обнаружен *Euroglyphus maynei* (Соогеман), который встречается в 14% квартир. Кроме пироглифид выявлены амбарные клещи сем. *Acaridae*: *Tyrophagus putrescentiae* (Schrk.) *Caloglyphus rodionovi* A.Z. и сем. *Glycyphagidae*: *Chortoglyphus arcuatus* (Tr.), *Gohieria fusca* (Ouds.) (табл.1).

Клещевые аллергены 1-й и 2-й групп выявлены во всех квартирах, кроме одной, в которой клещи не обнаружены. В двух квартирах выявлен только Der p I в очень небольших количествах — 0,1 мкг/г пыли, поскольку в одной из этих квартир выявлена только популяция *T. putrescentiae*, а в другой — *E. maynei*. Концентрации клещевых аллергенов варьировали: для Der p I от 0 до 12,6 мкг/г пыли, Der p II от 0 до 13,5 мкг/г пыли, Der f I от 0 до 3,48 мкг/г пыли, Der f II от 0 до 7,2 мкг/г пыли (рис.1, 2). Аллергены Der p I и Der p II преобладают в 59% квартир, а Der f I и Der f II — в 27%, при этом индексы распределения варьируют для Der p I: Der f I от 0,04 до 55,5, а для Der p II: Der f II — от 1,0 до 135,0.

Выявлена положительная корреляция между присутствием в пыли клещей и экспозицией клещевых аллергенов: для *D. pteronyssinus* и Der p I $r=0,9592$, $p<0,01$; *D. pteronyssinus* и Der p II $r=0,4132$, $0,05<p<0,1$; для *D. farinae* и Der f I $r=0,9365$, $p<0,01$; *D. farinae* и Der f II $r=0,9075$, $p<0,01$.

Среди обследованных помещений в 14% квартир экспозиция аллергенов *D. pteronyssinus* (Der p I, Der p II) превышала 10 мкг/г пыли. Квартир с аналогичным уровнем аллергенов *D. farinae* (Der f I, Der f II) не выявлено. В 50% квартир концентрация аллергенов 1-й и 2-й групп *D. pteronyssinus* и *D. farinae* колебалась в пределах от 2 до 10 мкг/г пыли. В 14% квартир

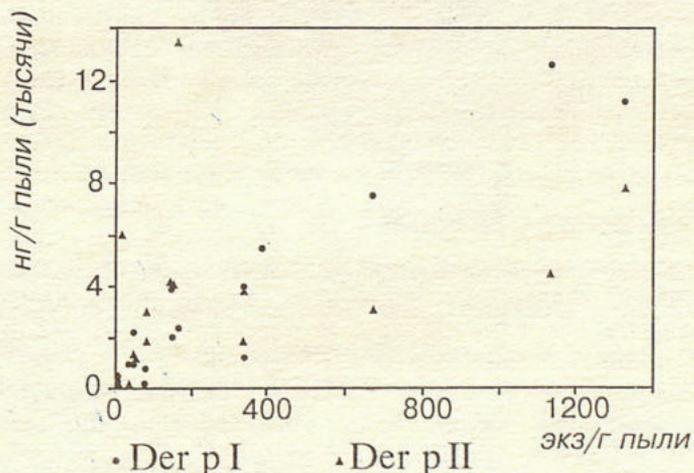


Рис.2. Численность *D. farinae* и концентрация клещевых аллергенов 1-й (Der f I) и 2-й (Der f II) групп в пыли atopических больных.

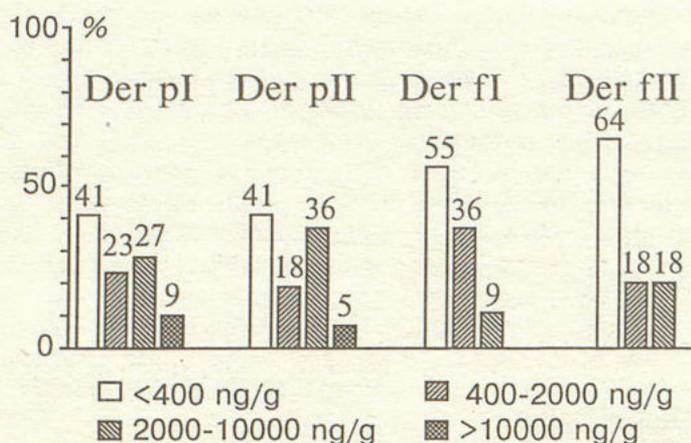


Рис.3. Частота выявления (%) клещевых аллергенов 1-й (Der I) и 2-й (Der II) групп в пыли квартир больных с атопией г.Москвы.

концентрация клещевых аллергенов не превышала 0,4 мкг/г пыли. В остальных 22% квартир экспозиция клещевых аллергенов за счет того или иного аллергена была выше 0,4, но ниже 2 мкг/г пыли. Более детальные данные по частоте выявления клещевых аллергенов *D.pteronyssinus* и *D.farinae* 1-й и 2-й групп представлены на рис.3.

Нами на протяжении 10 лет проводилось наблюдение за динамикой структуры акарофауны в пыли квартир г.Москвы. С различными целями мы проводили многократные исследования по изучению акарофауны жилых и общественных помещений г.Москвы, распространению и динамике численности синантропных клещей [1,3]. Многолетние наблюдения показали, что в помещениях различного назначения г.Москвы и в первую очередь в квартирах больных с атопической бронхиальной астмой обнаружен значительный фон клещевых аллергенов 1-й и 2-й групп (Der I, Der II), который обусловлен присутствием в пыли пироглифидных клещей, главным образом *D.pteronyssinus* и *D.farinae*. Встречаемость пироглифид в г.Москве в разные годы за период 1983—1993 гг. варьировала от 63 до 91%.

Практически во всех обследованных квартирах в пыли выявлены клещевые аллергены. Индекс распределения характеризует количественное соотношение между различными аллергенами в среде, окружающей больного [15,17]. Так, если соотношение Der p I : Der f I или Der p II : Der f II превышает 1,0, то это свидетельствует о преобладании в пыли квартиры клещей *D.pteronyssinus*. Если эти соотношения меньше 1,0 — преобладает *D.farinae*. Соотношение аллергенов 1-й и 2-й групп (Der I : Der II) трудно трактовать однозначно, т.к. природа и физико-химические свойства их различны. Аллергены 1-й группы менее устойчивы к изменению температуры и кислотности среды по сравнению с аллергенами 2-й группы [12]. Не ясно, как долго могут аллергены Der I и Der II сохраняться в домашней пыли. Кроме того, локализация этих аллергенов в телах клещей различна. Доказано, что концентрация Der I в фекальных шариках клещей в 32 раза превышает содержание Der II, который в основном был выделен из тел клещей [4]. В исследуемых нами образцах пыли индекс распределения варьировал от 0,03 до 2,9 для Der p I : Der p II и от 0,1 до 4,0 для Der f I : Der f II.

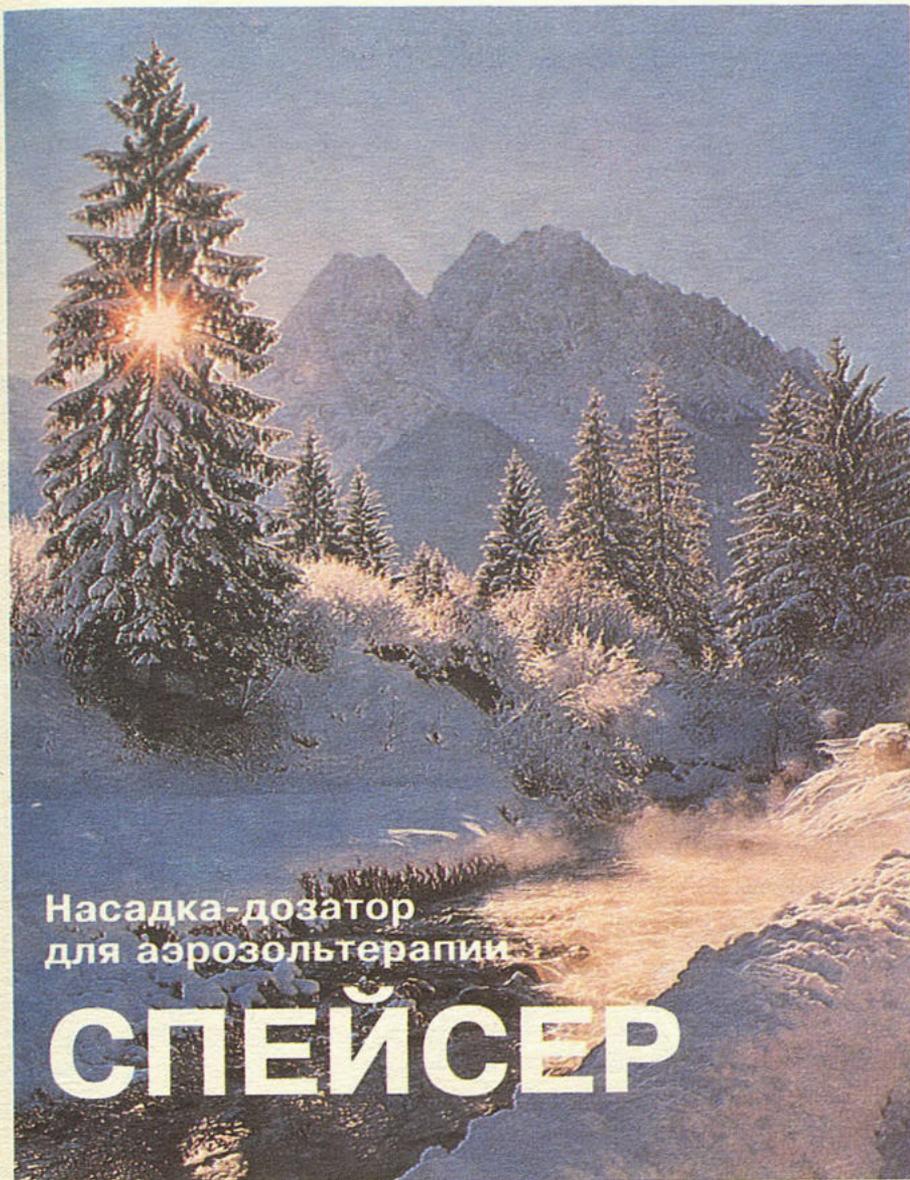
В 64% обследованных квартир концентрации клещевых аллергенов выше 2 мкг/г пыли. При такой экспозиции аллергенов возрастает степень вероятности синтеза специфических IgE-антител и развития астмы у атопических больных [6,10,14]. Однако в квартирах, где проживают больные с сенсибилизацией к пироглифидным клещам, концентрация аллергенов в пыли меньше этого уровня может провоцировать развитие респираторных симптомов [16]. Это свидетельствует о неблагоприятном экологическом окружении человека.

Выявлена положительная корреляция между результатами, полученными при акарологическом анализе, и концентрацией клещевых аллергенов 1-й и 2-й групп в домашней пыли г.Москвы. Целесообразность использования того или иного метода должна зависеть от целей исследования и технической оснащенности лаборатории. Однако необходимо отметить, что при использовании ИФА для выявления экспозиции клещевых аллергенов имеет смысл выявлять как Der I, так и Der II. Аллергены 1-й группы обладают высокой видоспецифичностью, но они менее стабильны, чем аллергены 2-й группы. Тогда как аллергены 2-й группы характеризуются большой перекрестной реактивностью, но терм- и рН-стабильны [8].

Таким образом, данные по изучению численности популяций клещей домашней пыли и экспозиции клещевых аллергенов, полученные акарологическим методом и ИФА, хорошо дополняют друг друга, помогают выявить и оценить причинно-значимые аллергены для больного. Кроме того, эти методы позволяют определить необходимость и своевременность мер по снижению численности клещей и концентрации клещевых аллергенов в жилых помещениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Желтикова Т.М., Петрова А.Д. // Науч. докл. высш. школы. Биол. науки.— 1990.— № 1.— С.42—52.
2. Желтикова Т.М., Овсянникова И.Г., Гервазиева В.Б. // Иммунология.— 1993.— № 2.— С.28—30.
3. Петрова А.Н., Желтикова Т.М. // Науч. докл. высш. школы. Биол. науки.— 1990.— № 10.— С.37—45.
4. de Blay F., Heymann P.W., Chapman M.D. et al. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1991.— Vol.88.— P.919—926.
5. Chapman M.D., Heymann P.W., Wilkins S.R. et al. // Ibid.— 1987.— Vol.80, № 2.— P.184—194.
6. Colloff M.J., Stewart G.A., Thompson P.J. // Clin. Exp. Allergy.— 1991.— Vol.21.— P.225—230.
7. Dust mite allergens and asthma: Report of a second international workshop // J. Allergy Clin. Immunol.— 1992.— Vol.89, № 5.— P.1046—1060.
8. Heymann P.W., Chapman M.D., Aalberse R.C. et al. // Ibid.— 1989.— Vol.83.— P.1055—1067.
9. House dust mites and allergy // Allergy.— 1991.— Vol.46, Suppl.11.— P.1—46.
10. Lau S., Falkenhorst G., Weber A. et al. // J. Allergy. Clin. Immunol.— 1989.— Vol.84, № 5.— P.718—725.
11. Linner T.J., Brame K.A. // Ibid.— 1993.— Vol.91, № 4.— P.862—867.
12. Lombardero M., Heymann P.W., Platts-Mills T.A.E. et al. // J. Immunol.— 1990.— Vol.144, № 4.— P.1353—1360.



Насадка-дозатор
для аэрозольтерапии

СПЕЙСЕР

Насадки *Спейсер* позволяют более эффективно использовать дозированные ингаляторы для профилактики и лечения заболеваний, сопровождающихся бронхиальной обструкцией. За счет создания дополнительного пространства происходит полное превращение впрыскиваемого раствора в аэрозоль, что вдвое превышает проникновение препарата в легкие по сравнению

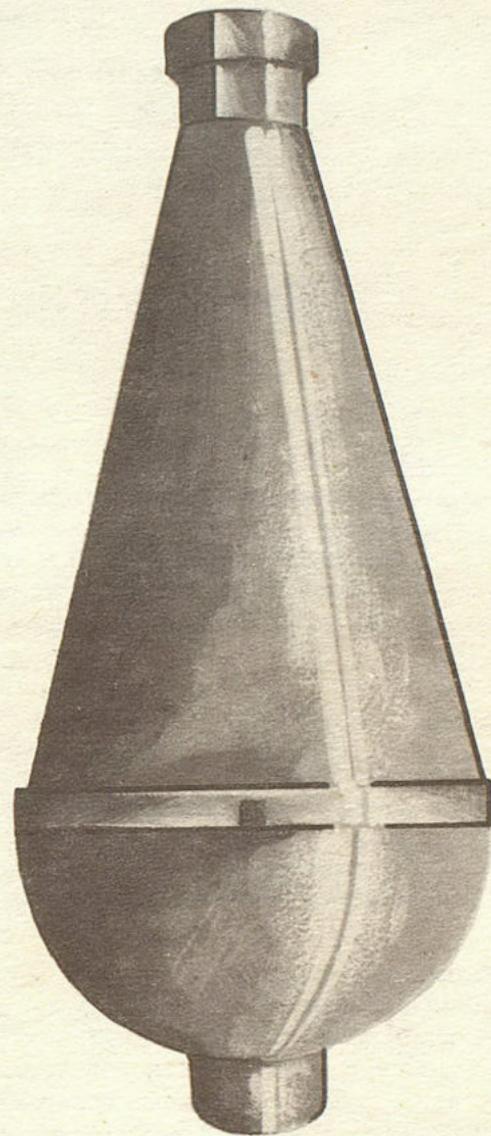
с традиционным методом ингаляции дозированных аэрозолей. Помимо экономии лекарства уменьшается опасность передозировки бронхорасширяющих препаратов и их токсического действия. Отсутствие необходимости синхронизации входа с впрыскиванием из ингалятора позволяет применять систему «Спейсер — дозированный аэрозоль» у детей и лиц пожилого возраста.

Наш Спейсер универсален и может использоваться практически со всеми ингаляторами без переходников и не имеет аналогов в мире.

Акционерное общество
закрытого типа
медицинская
торговая
фирма



«АВИЦЕННА»



620014, Екатеринбург,
ул. Репина 9, 2, комн. 414.

Тел.: (3432) 57-87-62. Факс: (3432) 51-86-47 № 535

13. Luczynska C.M., Arruda L.K., Platts-Mills T.A.E. et al. // J. Immunol. Meth.— 1989.— Vol.118.— P.227—235.
14. Platts-Mills T.A.E., Chapman M.D. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1987.— Vol.80.— P.755—775.
15. Sakaguchi M., Inouye S., Yasueda H. et al. // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.— 1989.— Vol.90.— P.190—193.
16. Sporik R., Chapman M.D., Platts-Mills T.A.E. // Clin. Exp. Allergy.— 1992.— Vol.22.— P.897—906.

17. Yasueda H., Mita H., Yui Y., Shida T. // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.— 1989.— Vol.90.— P.182—189.

Мы благодарим Dr.Platts-Mills T.A.E., Dr.Chapman M.D. Division of Allergy and Clinical Immunology Department of Medicine and Microbiology, University of Virginia Charlottesville, VA за любезно предоставленные в наше распоряжение реагенты для проведения иммуноферментного анализа.

Поступила 07.06.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.2-056.43-022.3-053.2-085.37

В.Б.Гервазиева, Т.И.Петрова, В.Е.Агафонов

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА, ОБУСЛОВЛЕННЫМИ КЛЕЩЕВОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИЕЙ

НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова РАМН, Москва; Чувашский госуниверситет им. И.Н.Ульянова, Чебоксары

THE EFFICIENCY OF SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN CHILDREN WITH RESPIRATORY TRACTUS DISEASES CAUSED BY SENSITIZATION TO DOMESTIC MITES

V.B.Gervasieva, T.I.Petrova, V.E.Agafonov

Summary

The efficiency of specific immunotherapy of allergical diseases in mite-sensitized children was shown. The effectiveness of the treatment was manifested by the regression of clinical symptoms, the decrease of the total IgE level, and the increase of levels of IgG and IgG4 allergen-specific antibodies. The treatment gave positive results in 85.99% of patients. The study proves that, before making a decision to use specific immunotherapy, the examination of patients with clinical, immunological, and acarological methods is necessary.

Резюме

Была показана эффективность специфической иммунотерапии аллергических заболеваний у детей, чувствительных к домашним клещам. Эффективность лечения была выявлена по регрессии клинических симптомов, по снижению общего уровня IgE и по увеличению уровней аллерген-специфичных IgG и IgG4 антител. Лечение давало положительные результаты у 85,99% больных. Исследование доказывает, что до принятия решения об использовании специфичной иммунотерапии необходимо проводить обследование пациентов с использованием клинических, иммунологических и акарологических методов.

Выраженная гетерогенность этиологии и патогенеза, рецидивирующее течение и тяжесть аллергических поражений респираторного тракта у детей обуславливают большие трудности в их лечении [1—3]. В настоящее время всю терапию аллергических заболеваний можно разделить на две группы: патогенетическую и этиологическую. Патогенетическая терапия наиболее разнообразна, охватывает многие стороны патологического процесса, развивающегося при аллергических заболеваниях, но направлена в основном на коррекцию конечных звеньев патогенеза и прежде всего применяется в фазе обострения болезни [5]. К этиологической терапии относятся элиминационная (устранение контакта с причиннозначимым аллергеном) и специфическая иммунотерапия (СИТ). Элиминация — прекрасный метод лечения, но добиться ее, особенно

при бытовой сенсibilизации, далеко не всегда удается. В таких случаях большинством аллергологов с успехом применяется СИТ. Эффективность метода иммунотерапии аллергических заболеваний у детей, по данным различных авторов, колеблется от 70 до 90% [4,7,10]. Несмотря на ряд предложенных гипотез для объяснения механизма действия СИТ, ни одна из них не является общепризнанной. Более распространена концепция, согласно которой иммунотерапия способствует продукции антител, представленных иммуноглобулинами G (IgG). Эти блокирующие антитела взаимодействуют с аллергеном, препятствуя его контакту с IgE-антителами на поверхности клеток, и предупреждают развитие atopических заболеваний [6,8,9].

Исходя из вышеизложенного, определены цель и задачи настоящего исследования: провести СИТ детей

Содержание общего IgE у детей с клещевой сенсibilизацией

Аллергические болезни	Количество больных	Число (%) больных с уровнем общего IgE (КЕ/л)				
		до 100	100—300	300—500	более 500	1000 и более
Предастма	63	15(23,81)	21(33,3)	15(23,8)	8(12,7)	4(6,35)
Бронхиальная астма	111	12(10,81)	24(21,62)	28(25,23)	37(33,3)	10(9,01)

с аллергическими заболеваниями, обусловленными клещевой сенсibilизацией, и выявить ее эффективность клиническими и иммунологическими методами.

Проведено комплексное обследование 174 детей в возрасте от 1 года до 15 лет с предастмой (ринит, ларингит, трахеит, бронхит) и бронхиальной астмой, обусловленных клещевой сенсibilизацией, в динамике иммунотерапии. Больных предастмой было 63, бронхиальной астмой — 111; мальчиков — 107 (61,49%), девочек — 67 (38,51%). 10 здоровых детей аналогичного возраста составили контрольную группу. Комплексное обследование включало в себя: сбор анамнеза, общеклиническое обследование, акарологическое исследование, кожное тестирование, провокационные пробы, определение уровня общего IgE и аллергенспецифических IgE-, IgG-, IgG4-антител методом ИФА, разработанным в лаборатории алергодиагностики НИИ им. И.И.Мечникова.

Неблагоприятный анамнез имели почти все дети. Наследственная предрасположенность по обеим линиям была выявлена у 75% детей. Особенно обращали на себя внимание отягощенный антенатальный и постнатальный периоды, а именно, поздний ферментативный старт и ранний перевод ребенка на искусственное вскармливание. Более половины детей имели хронические очаги инфекции, почти 2/3 — дисбактериоз различной степени выраженности, нередко — поражение желудка и билиарной системы. У 44,2% обследованных детей клинические симптомы аллергического заболевания появились уже в раннем детском возрасте и у 17,4% из них — на первом году жизни. Возникнув рано, аллергические заболевания протекали в виде эквивалентов аллергии: атопического диатеза, частых

респираторных заболеваний с ежемесячными рецидивами. По поводу респираторных заболеваний дети без показаний многократно получали антибиотикотерапию, что еще более усугубляло их состояние. Впервые к алергологу дети обращались поздно, только после 3—4 лет болезни.

Неблагоприятные жилищные условия с повышенной влажностью, скученностью, наличием большого количества книг, мягкой мебели, ковров имели более половины детей (65%). В каждой квартире, где проживали больные дети, были собраны пробы постельной пыли, пера и пуха подушек, которые были подвергнуты акарологическому обследованию. Клещи обнаружены в квартирах у 63,15% детей с бытовой сенсibilизацией, интенсивность заражения была высокой и колебалась от 20 до 1000 (в среднем около 90) клещей в 1 грамме пыли. Ведущими в фауне пыли были пироглифидные клещи (*Dermatophagoides pteronyssinus* до 83,3%; *D. farinae* до 29,9%; *Euroglyphus maynei* — 16,67%), но выявлены и клещи других видов и прежде всего амбарно-зернового комплекса (*Tyrophagus putrescentiae* до 16,6%).

Положительные кожные пробы с клещевым аллергеном *D. pteronyssinus* выявлены у 74,4% детей с бытовой сенсibilизацией, *D. farinae* — у 74,27%. Интенсивность кожных проб была наиболее выраженной по сравнению с другими неинфекционными аллергенами (бытовыми, пищевыми, эпидермальными), нередко сопровождалась зудом, развитием псевдоподий. Кожные пробы развивались по немедленному типу, но у части детей (12,5%) отмечались отсроченные кожные реакции, развивающиеся через 6—8—12 часов. Чувствительность внутрикожных проб колебалась в пределах

Т а б л и ц а 2

Уровень аллергенспецифических IgG- и IgG4-антител в динамике СИТ аллергеном *D. farinae*

Группа обследованных	Количество	Уровень антител в динамике иммунотерапии, мкг/мл			
		до лечения		после лечения(4)	
		IgG	IgG4	IgG	IgG4
Здоровые (1)	10	19,14±2,34	0,42±0,04		
Больные дети:					
предастмой (2)	24	24,63±2,42	0,58±0,08	77,25±14,73	0,99±0,19
бронхиальной астмой (3)	23	80,44±14,50	0,64±0,13	180,87±33,67	1,19±0,33
p1—2		<0,1	=0,05	<0,001	<0,005
p1—3		<0,001	<0,05	<0,001	<0,001
p2—4				<0,02	<0,05
p3—4				<0,01	<0,1

ВЕРЦЕФ

(Цефаклор)

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ВЕРЦЕФ капсулы

Каждая капсула содержит:
Цефаклор USP в количестве,
эквивалентном безводному цефаклору 250 мг

ВЕРЦЕФ гранулы для суспензии

Каждые 5 мл суспензии содержат:
Цефаклор USP в количестве,
эквивалентном безводному цефаклору 125 мг

ВЕРЦЕФ (цефаклор) — полусинтетический цефалоспориновый антибиотик для перорального применения

ВЕРЦЕФ — антибактериальный препарат широкого спектра с мощным бактерицидным действием, обусловленным подавлением синтеза клеточной стенки.

ВЕРЦЕФ *in vitro* активен против большинства клинически выделенных штаммов микроорганизмов: *Staphylococci*, включая коагулазоположительные, коагулазоотрицательные и пенициллиназообразующие штаммы; *Streptococcus pyogenes* (β -гемолитические стрептококки группы А), *Streptococcus pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, включая β -лактамазопroduцирующие штаммы, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Citrobacter diversus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella*, *Shigella*, *Propionibacteria acnes* и *Bacteroides sp.* (кроме *Bacteroides fragilis*), *Peptococci*, *Peptostreptococci*.

После перорального приема **ВЕРЦЕФ** всасывается быстро и полностью, степень абсорбции не зависит от приема пищи или молока. Отсутствует кумуляция препарата. Существенных взаимодействий **ВЕРЦЕФА** с другими лекарственными препаратами не выявлено. 60—80% препарата выводится с мочой в неизменном виде, что также позволяет его использование для лечения инфекций мочевыводящих путей.

ПОКАЗАНИЯ:

ВЕРЦЕФ показан для лечения следующих инфекций:

- средний отит, вызванный *Strep.pneumoniae*, *H.influenzae*, *B.catarrhalis*, *Strep.pyogenes* и *Staph.aureus*
- инфекции верхних отделов дыхательных путей, включая фарингит и тонзиллит, вызванные *Strep.pyogenes*
- другие инфекции ЛОР-органов, такие как острый риносинусит, острый ларингит, эпиглоссит и наружный отит, вызванные *Strep.pneumoniae*, *Staph.aureus* и *Strep.pyogenes*
- инфекции нижних отделов дыхательных путей, включая пневмонию и бронхит (острый бронхит или обострение хронического бронхита), вызванные *Strep.pneumoniae*, *H.influenzae*, *B.catarrhalis*, *Strep.pyogenes* и *Staph.aureus* или грамотрицательными палочками типа *E.coli*, *Klebsiella* и *Proteus*

- инфекции кожи и мягких тканей, включая импетиго, пиодермии, целлюлиты, подкожные абсцессы, посттравматические или послеоперационные раневые инфекции, вызванные *Strep.pyogenes* и *Staph.aureus*

- инфекции мочевыводящих путей, включая цистит и пиелонефрит, вызванные *E.coli*, *Klebsiella sp.* и *Proteus mirabilis* и коагулазоотрицательными *Staph.aureus*

- неосложненный гонококковый уретрит, вызванный *N.gonorrhoeae*, включая β -лактамазо-продуцирующие штаммы

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

ВЕРЦЕФ противопоказан больным с аллергией на антибиотики группы цефалоспоринов.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:

В многочисленных клинических исследованиях побочные действия **ВЕРЦЕФА** встречались с небольшой частотой и были слабо выражены.

ДОЗИРОВКА И ВВЕДЕНИЕ:

ВЕРЦЕФ назначается перорально.

- У взрослых обычная доза равна 250 мг каждые 8 часов. При более тяжелых инфекциях или инфекциях, вызванных умеренно чувствительной флорой, каждые 8 часов можно вводить дозу 500 мг.

- Детям обычно рекомендуется суточная доза 20 мг на кг веса, разделенная на приемы каждые 8 часов. При более тяжелых инфекциях или инфекциях, вызванных умеренно чувствительной флорой, рекомендуется доза 40 мг/кг веса, максимально до 1 г в сутки.

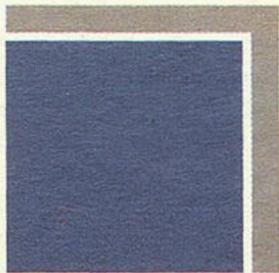
- Лечение необходимо продолжать в течение не менее 2—3 дней после исчезновения жалоб и клинических симптомов инфекции. При лечении инфекций, вызванных β -гемолитическим стрептококком, **ВЕРЦЕФ** в терапевтической дозе следует принимать не менее 10 дней.

- Применение у кормящих матерей: после перорального приема небольшое количество **ВЕРЦЕФА** определяется в молоке. Влияние на грудных детей неизвестно. Назначать **ВЕРЦЕФ** кормящей матери следует с осторожностью.

- Применение у детей: безопасность и эффективность этого препарата при использовании у детей младше 1 месяца не установлены.

ФОРМА ВЫПУСКА:

ВЕРЦЕФ капсулы — полоска из 3 капсул
ВЕРЦЕФ гранулы для суспензии — флакон 30 мл



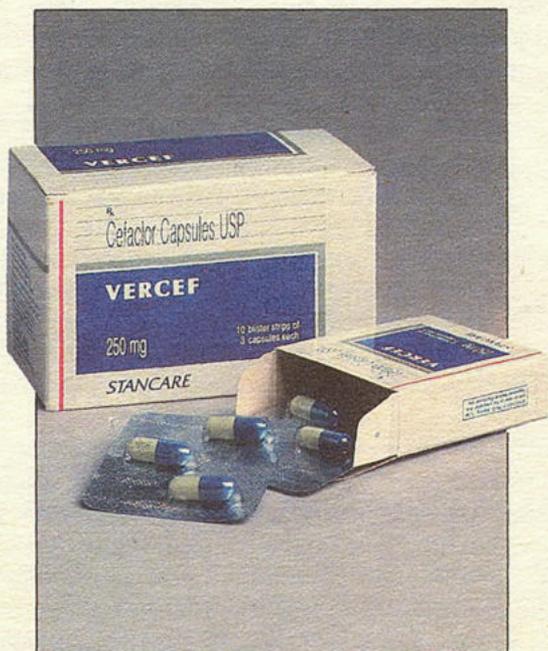
ВЕРЦЕФ

(Цефаклор)

Капсулы

Специальный антибиотик
для лечения инфекций
дыхательных путей

- Тонзиллит
- Фарингит
- Бронхит и
пневмония
- Гайморит



Гранулы для суспензии

Идеальный антибиотик
для лечения отита и
инфекций дыхательных
путей у детей

С вкусным ароматом дыни



RANBAXU

Ранбакси Лабораториз Лимитед

Препараты, зарегистрированные
в Российской Федерации

- Гистак (ранитидин) Верцеф (цефаклор)
Цифран (ципрофлоксацин)
Заноцин (офлоксацин) Нификард (нифедипин)
Трексил (терфенадин) Рефлин (цефазолин)
Спектра (доксипин) Росциллин (ампициллин)
Норбактин (норфлоксацин) Споридекс (цефалексин)
Кетанов (кеторолак трометамин)

Представительство
в Москве:

129233 Москва, Россия
Проспект Мира, ВВЦ (ВДНХ)
Деловой Центр Технопарк
Строение 6, офис 65-66
Тел.: (095) 974-72-56
Факс: (095) 974-72-74

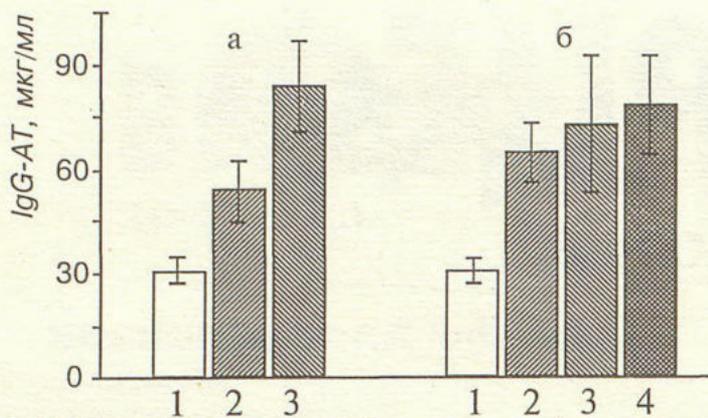


Рис.1. Динамика содержания IgG-антител у детей при иммунотерапии аллергеном *D.pteronyssinus*.

а — больные предастмой; б — больные бронхиальной астмой; 1 — здоровые; 2 — больные до лечения; 3 — после окончания 1-го курса СИТ; 4 — после окончания 2-го курса СИТ.

10^{-10} — 10^{-6} разведений аллергенов. Многовалентная сенсибилизация у детей с клещевой аллергией к моменту обращения наблюдалась крайне редко: 7,57% — при предастме и 8,11% — при бронхиальной астме, что еще раз подчеркивает крайне позднее обращение этих детей к специалисту-аллергологу. Клещевая сенсибилизация почти у половины детей сочеталась с пищевой, лекарственной; у 38,34% — с эпидермальной, у 36,6% — с пылевой, у 35% — с грибковой.

Аллергические заболевания с клещевой сенсибилизацией протекали в основном в тяжелой и средне-тяжелой формах, с частыми рецидивами синдрома бронхиальной обструкции, с выраженными изменениями функции внешнего дыхания, дыхательной недостаточностью, которые нередко являлись показанием для стационарного лечения.

Клещевая сенсибилизация подтверждена и иммунологическими исследованиями. Уровень общего IgE у больных детей превышал в 20—50 раз содержание его у здоровых. Причем больше всего увеличение это наблюдалось у больных бронхиальной астмой; почти у половины из них уровень общего IgE был выше 500 КЕ/л, у 2/3 — выше 300 КЕ/л (табл.1). Особенно высоким (до 300 КЕ/л и более) его уровень был у детей с тяжелым течением бронхиальной астмы. Следует отметить, что увеличение уровня общего IgE выше 2000—3000 КЕ/л было прогностически неблагоприятным признаком, при котором без специфической иммунотерапии быстро развивался астматический статус и требовалось назначение глюкокортикоидов. Ни при каком другом виде сенсибилизации (пищевой, эпидермальной, пылевой, бытовой) уровень общего IgE не достигал таких высоких цифр. У 68,7% больных выявлены аллергенспецифические IgE-антитела 3 и 4 класса, что коррелировало с выраженностью кожных проб и тяжестью течения (r от +0,5 до 0,7; $p < 0,05$) заболевания.

Уровень аллергенспецифических IgG- и IgG4-антител также был достоверно высоким по сравнению со здоровыми детьми. Наиболее высокий уровень аллергенспецифических IgG- и IgG4-антител наблюдался у детей с бронхиальной астмой (табл.2).

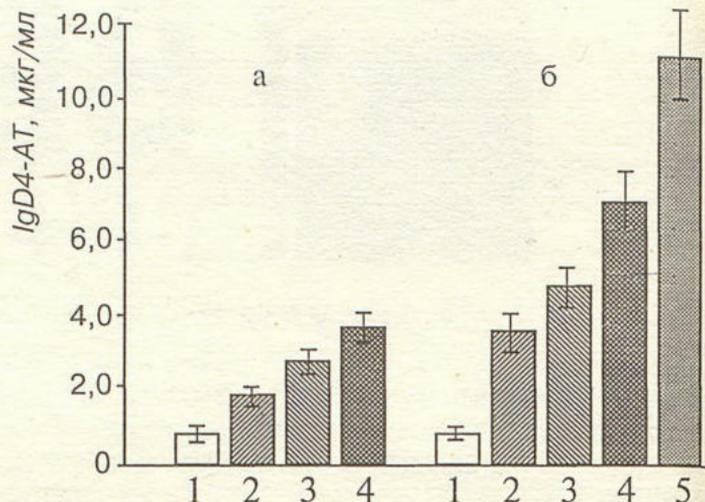


Рис.2. Динамика содержания IgG4-антител при иммунотерапии аллергеном *D.pteronyssinus*.

а — больные предастмой; б — больные бронхиальной астмой; 1 — здоровые; 2 — до лечения; 3 — после лечения аллергеном домашней пыли; 4 — после 1-го курса СИТ клещевым аллергеном; 5 — после 2-го курса СИТ клещевым аллергеном.

Всем детям проведена СИТ подкожными инъекциями клещевого аллергена, начальная доза которого определялась методом алергометрического титрования. Эффективность лечения оценивалась по регрессу клинических проявлений аллергического заболевания по пятибалльной шкале. За отличные и хорошие результаты, которые наблюдались у 53,51% детей, приняты исчезновение приступов удушья, бронхиальной обструкции по данным ФВД; за удовлетворительные — выраженное улучшение клинического состояния, но сохранение скрытого бронхоспазма, упреждение приступов удушья, легко купирующихся медикаментозными препаратами. Такой эффект был получен у 32,48% детей. Эти дети нуждались в повторных курсах СИТ. Неудовлетворительные результаты были получены у 14,01% детей. Эта группа детей также нуждалась в дальнейшей оптимизации лечения. Соответственно клиническому улучшению состояния больных детей отмечались выраженные изменения со стороны иммунологических показателей: снижение уровня общего IgE; увеличение уровней аллергенспецифических IgG и IgG4-антител, причем у 2/3 детей — увеличение в 2—3 раза (рис.1 и 2). Если при предастме такой уровень достигали уже после 1-го курса СИТ, то при бронхиальной астме только после 2-го или 3-го курса иммунотерапии.

Таким образом, полученные клинические и иммунологические данные свидетельствуют об эффективности применения клещевого аллергена при СИТ детей с респираторными аллергическими заболеваниями, обусловленными сенсибилизацией клещами домашней пыли. Эффективность СИТ клещевыми аллергенами была показана нами также у детей с бронхиальной астмой, ранее пролеченных аллергеном домашней пыли с неудовлетворительными результатами. В результате проведения дополнительного кожного тестирования и провокационных проб с клещевым аллергеном у них

была выявлена клещевая сенсibilизация. После проведения СИТ отмечалось заметное улучшение клинического состояния, что коррелировало с динамикой иммунологических показателей (см. рис.2).

Анализируя эти результаты, можно полагать, что клещи бытовой пыли являются одними из основных среди аэроаллергенов, с которыми встречается ребенок после рождения. Особенно это важно учитывать во всех случаях бытовой сенсibilизации, выявляемой, как правило, с помощью кожного тестирования аллергеном домашней пыли. Следует помнить, что аллерген домашней пыли является миксталлергеном и нередко аллергия к домашней пыли обусловлена преимущественно клещевой сенсibilизацией. Больных с выявленной аллергией к домашней пыли с целью уточнения диагностики и назначения адекватной СИТ необходимо обследовать на наличие клещевой сенсibilизации как при кожном тестировании, так и при определении IgE-антител.

Существенным дополнением к комплексному обследованию таких больных является также акарологический анализ домашней пыли из квартир обследуемых.

Таким образом, полученные нами клинические и иммунологические данные свидетельствуют, что СИТ аллергенами из клещей рода *Dermatophagoides* является эффективным патогенетическим методом лечения аллергических заболеваний респираторного тракта, обусловленных клещевой сенсibilизацией, у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А.Д. Частная аллергология.— М.: Медицина, 1976.
2. Канчури А.Х. и др. Аллергия к клещам.— Вильнюс: Моксклас, 1988.
3. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей.— М.: Медицина, 1985.
4. Балаболкин И.И. и др. // Актуальные проблемы пульмонологии детского возраста.— Томск, 1990.— С.127—128.
5. Федосеев Г.Б. // Пульмонология.— 1993.— № 2.— С.73—80.
6. Djurup R. // Allergy.— 1985.— Vol.40, № 7.— P.469—486.
7. Garsia B.E., Sanz M.L., Wong E. et al. // Allerg. Immunopathol.—1988.— Vol.16, № 6.— P.379—384.
8. Geha R.S. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1984.— Vol.74, № 2.— P.109—120.
9. Gwynn C.M. // Monogr. Allergy.— 1986.— Vol.19.— P.210—212.
10. Wantke F., Demmer C.C. et al. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1993.— Vol.92, № 3.— P.393.

Поступила 07.06.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616-022.854-056.43-085.37

*Р.М.Хаитов, О.В.Полсачева, Ю.А.Порошина, К.Р.Бокелавадзе,
А.В.Некрасов, И.С.Гущин, Н.Г.Пучкова, В.И.Шустова*

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ПОЛЛИНОЗОВ НОВЫМ ОТЕЧЕСТВЕННЫМ КОНЬЮГИРОВАННЫМ АЛЛЕРГЕНОМ

Институт иммунологии МЗ РФ, Москва

THE SPECIFIC IMMUNOTHERAPY OF POLLINOSIS WITH A NEW RUSSIAN CONJUGATED ALLERGEN

R.M.Khaitov, O.V.Polsacheva, Yu.A.Poroshina, K.R.Bokelavadze, A.V.Nekrasov, I.S.Gushchin, N.G.Puchkova, V.I.Shustova

Summary

A comparative clinical and immunological study of specific immunotherapy with three allergens in comparison with placebo was performed in 60 patients with pollinosis sensitized to timothy grass (*Phleum pratense*) pollen. These allergens were: the commercial timothy pollen allergen, the purified timothy pollen allergen (PTPA), and purified timothy pollen allergen conjugated with polyoxidonium (PTPA-PO). The specific immunotherapy with PTPA-PO demonstrated the higher clinical efficacy, the lack of systemic reactions, the significant decrease of skin and nasal sensitivity to specific allergen and histamine, and increased specific IgG antibodies production.

Резюме

На 60 больных поллинозом с сенсibilизацией к пыльце тимофеевки было проведено сравнительное клинико-иммунологическое и аллергологическое исследование специфической иммунотерапии (СИТ) тремя аллергенами в сравнении с плацебо: КА из пыльцы тимофеевки, ОАЛ из пыльцы тимофеевки, ОАЛ-ПО из пыльцы тимофеевки. При СИТ ОАЛ-ПО из пыльцы тимофеевки показана более высокая клиническая эффективность, отсутствие системных реакций, значительное снижение кожной и назальной чувствительности к специфическому аллергену и гистамину, более высокая выработка аллерген-специфических IgG-антител.

Специфическая иммунотерапия (СИТ) является наиболее испытанным и эффективным методом лечения поллинозов. За рубежом он применяется с 1911 года, в нашей стране — с 1961 года [6]. До настоящего времени для СИТ в нашей стране используют водно-солевые и химически модифицированные аллергены (аллергоиды). Недостаточная эффективность этих препаратов и частота побочных реакций обосновывают поиски новых методов СИТ путем создания их пролонгированных форм, снижения аллергенных и усиления иммуногенных свойств.

В последние годы был предложен и обоснован новый принцип создания искусственных антигенов путем присоединения белкового антигена к синтетическому полиэлектролиту, обладающему способностью к многоточечному кооперативному взаимодействию с белками клеточной поверхности лимфоцитов [2]. Это позволило получить сильный иммунный ответ на антигенную часть комплекса вне зависимости от генотипа иммунизированной особи [3]. Было также показано, что связывание овальбумина с полиэлектролитом не приводило к изменению его антигенности и аллергенности, но усиливало его иммуногенные свойства [4]. Дальнейшее исследование комплекса овальбумина с полиэлектролитом на модели экспериментальной гипосенсибилизации животных показало способность комплекса тормозить как первичный, так и вторичный IgE ответ к аллергену, то есть вызывать состояние толерантности [1]. Эти данные послужили предпосылкой для развития совершенно нового направления в современной аллергологии: модификация аллергенов с помощью синтетического полимера с контролируемой структурой и свойствами и использование их для СИТ поллинозов.

В Институте иммунологии МЗ РФ получен новый очищенный аллерген (ОАЛ) из пыльцы тимopheевки — самой частой причины поллинозов в средней полосе России. Этот аллерген был конъюгирован с синтетическим высокомолекулярным носителем — иммуностимулятором полиоксидонием (ПО).

Были определены оптимальные соотношения (ОАЛ) и (ПО) — 1:100 и показано, что все белковые фракции пыльцы тимopheевки связываются с ПО равнозначно. Было также показано, что аллергенная активность конъюгированного ОАЛ (ОАЛ-ПО) в 2—3 раза меньше коммерческой формы (по титрам кожных и назальных провокационных тестов).

ПО получали методом химического синтеза в контролируемых условиях. Идентификацию соединения проводили методом инфракрасной спектроскопии, ЯМР (ядерный магнитный резонанс)-спектроскопии, высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией малоуглового лазерного светорассеяния, рефрактометрии.

ОАЛ из пыльцы тимopheевки получали выделением белковой фракции из экстракта пыльцы тимopheевки луговой с помощью сульфата аммония, диализом ее и лиофильной сушкой [7]. 1 мг сухого препарата содержал 0,96 мг белка.

Конъюгат ОАЛ с ПО получали карбодимидным методом с использованием водорастворимого мето-

толуолсульфоната 1-циклогексил-(2-морфолиноэтил)-карбодимид. Конъюгат выделяли и анализировали методом хроматографии, УФ-спектроскопии и флюоресценции [8].

Исследование проводили у 60 (32 женщины и 28 мужчин в возрасте 16—45 лет) больных поллинозом с сенсibilизацией к пыльце злаковых трав, ранее СИТ не получавших. У 30 больных поллинозом диагностировали атопическую пыльцевую бронхиальную астму легкой и средней степени тяжести. Специфическую диагностику проводили прик-тестами с коммерческими пыльцевыми аллергенами.

Больные были разделены на четыре сопоставимые группы по 15 человек в каждой.

1-й группе провели один курс СИТ коммерческим аллергеном (КА) из пыльцы тимopheевки ускоренным методом [5]. Общая доза аллергена — 5696 PNU.

2-й группе провели один курс СИТ ОАЛ из пыльцы тимopheевки ускоренным методом [5]. Общая доза аллергена — 5696 PNU.

3-й группе провели один курс СИТ ОАЛ из пыльцы тимopheевки, конъюгированным с ПО (ОАЛ-ПО). Лечение проводили по специально разработанной схеме (табл.1). Общая доза аллергена — 5865 PNU, ПО — 5,865 мг.

4-й (контрольной) группе провели курс *placebo* — инъекции ПО делали подкожно в нижнюю латеральную часть плеча ежедневно в дозах 5; 10; 50; 100; 500; 1000; 1500; 1500 мкг. Общая доза ПО — 5,165 мг.

Всем больным до и через 2 недели после СИТ проводили аллергометрическое прик- и назальное титрование десятикратными и двукратными разведениями ОАЛ из пыльцы тимopheевки и гистамина, определяли уровень блокирующих аллергенспецифических IgG-антител методом ИФА.

Клинический эффект СИТ оценивали по четырехбалльной системе в период пыления злаковых трав [6].

Т а б л и ц а 1

Примерная схема специфической иммунотерапии очищенным аллергеном из пыльцы тимopheевки, конъюгированным с полиоксидонием

День инъекции	№ инъекции	Разведение аллергена	Доза аллергена, мл	Доза аллергена, PNU
1	1	10-3	0,6	6
4	2	10-3	0,9	9
7	3	10-2	0,6	60
10	4	10-2	0,9	90
13	5	10-1	0,2	200
16	6	10-1	0,5	500
19	7	10-1	1,0	1000
22	8	10-1	1,0	1000
25	9	10-1	1,0	1000
28	10	10-1	1,5	1500
31	11	10-1	1,5	1500

П р и м е ч а н и е. Общая доза введенного аллергена составила 5865 PNU, полиоксидония — 5,865 мг.

Таблица 2

Изменение прик- и назальных титров ОАЛ из пыльцы тимофеевки при различных методах СИТ

Метод СИТ	Прик-титр (-lg)		Назальный титр (-lg)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СИТ КА	5,5±1,4	3,2±0,8	4,9±1,2	3,4±0,7*
СИТ ОАЛ	5,8±1,3	3,3±0,9	4,8±1,1	3,6±0,8*
СИТ ОАЛ-ПО	5,7±1,2	1,0±0*	5,0±1,2	1,0±0*
placebo (ПО)	5,4±1,4	5,5±1,2	5,2±1,0	5,0±1,4

Примечание. Звездочка — разница показателей до и после СИТ статистически достоверна ($p < 0,05$).

Переносимость больными ОАЛ-ПО из пыльцы тимофеевки была лучше, чем коммерческой формы. Так, у больных 1-й группы, получавших СИТ КА, местные реакции и эозинофилия периферической крови (в среднем 9,5%) отмечены на дозу аллергена 20 PNU (10^{-2} 0,2 мл), у 1 больного отмечена системная реакция на эту же дозу аллергена. У больных 2-й группы, получавших СИТ ОАЛ, местные реакции и эозинофилия периферической крови (в среднем 8,7%) отмечены уже на дозу аллергена 2 PNU (10^{-4} 0,2 мл), у 2 больных отмечена системная реакция на эту же дозу аллергена. У 11 из 15 больных 3-й группы, получавших СИТ ОАЛ-ПО, местные реакции отмечены только на дозу аллергена 500 PNU (10^{-1} 0,5 мл). Ни у одного больного 3-й группы не отмечено системной реакции и эозинофилии периферической крови.

При анализе клинической эффективности СИТ разными аллергенами было отмечено, что отличный и хороший эффект от СИТ ОАЛ-ПО из пыльцы тимофеевки был значительно выше, чем при СИТ КА и ОАЛ из пыльцы тимофеевки, соответственно, 87%, 53% и 50%.

Таблица 3

Изменение прик- и назальных титров гистамина при различных методах СИТ

Метод СИТ	Прик-титр (-lg)		Назальный титр (-lg)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СИТ КА	5,4±1,8	3,8±1,2	3,9±1,1	2,3±0,9*
СИТ ОАЛ	5,3±1,3	3,2±1,1	4,0±1,1	2,4±0,6*
СИТ ОАЛ-ПО	6,0±1,3	2,0±0,3*	3,4±0,8	1,5±0,3*
placebo (ПО)	6,2±1,2	6,0±1,4	4,0±1,3	3,7±1,3

Примечание. Звездочка — разница показателей до и после СИТ статистически достоверна ($p < 0,05$).

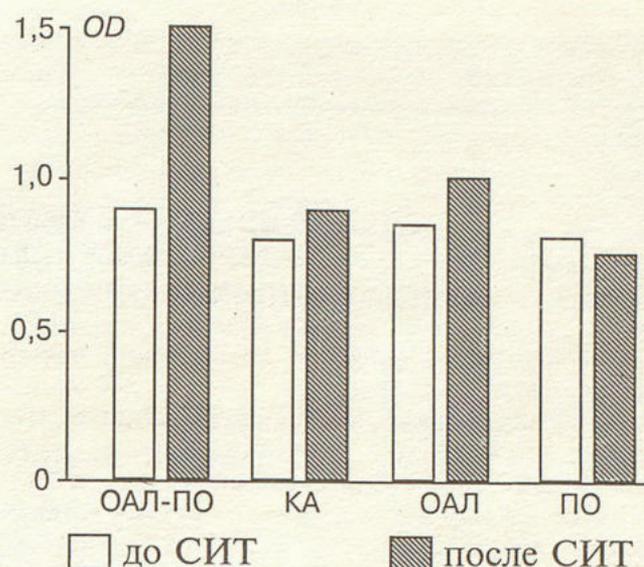


Рис.1. Изменение аллергенспецифических IgG-антител при СИТ ОАЛ-ПО, КА, ОАЛ и полиоксидонием.

Представленные данные по переносимости и эффективности СИТ разными аллергенами подтверждались объективными исследованиями кожной и назальной чувствительности к специфическому аллергену из пыльцы тимофеевки (табл.2) и гистамину (табл.3). Как видно из таблиц 2 и 3 прик- и назальный титр ОАЛ и гистамина при СИТ ОАЛ-ПО снижались значительно, чем при СИТ другими методами.

Уровень аллергенспецифических IgG-антител к пыльце тимофеевки был выше при ОАЛ-ПО (рисунок).

Таким образом, нами показано преимущество ОАЛ-ПО из пыльцы тимофеевки в сравнении с КА и ОАЛ из пыльцы тимофеевки при поллинозах: более высокая клиническая эффективность, отсутствие системных реакций, значительное снижение кожной и назальной чувствительности к специфическому аллергену и гистамину, более высокая выработка специфических IgG-антител.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабахин А.А., Хаитов Р.М., Петров Р.В. // Биотехнология.— 1992.— № 6.— С.24—29.
2. Петров Р.В. и др. // Иммунология.— 1986.— № 1.— С.5—24.
3. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Искусственные антигены и вакцины.— М., 1988.
4. Попов А.А., Мустафаев М.И. и др. // Иммунология.— 1990.— № 1.— С.18—24.
5. Порошина Ю.А., Полсачева О.В. Ускоренный метод специфической иммунотерапии поллинозов: Метод. рекомендации.— М., 1988.
6. Порошина Ю.А., Рыбчинская Л.М., Червинская Т.А. // Тер. арх.— 1981.— № 1.— С.94—97.
7. Шустова В.И. // Аллергены пыльцы тимофеевки.— М., 1983.— С.15.
8. Petrov R.V., Khaitov R.M., Nekrasov A.V. // Vaccine.— 1985.— Vol.3.— P.392—400.

Поступила 07.06.94.

Т.А.Червинская, С.А.Польнер

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫМИ АЛЛЕРГЕНАМИ УСКОРЕННЫМ МЕТОДОМ ПРИ ИНФЕКЦИОННО-АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Институт иммунологии МЗ РФ, Москва

THE INTENSIVE METHOD OF SPECIFIC HYPOSENSIBILISATION WITH BACTERIAL ALLERGENS IN INFECTIIONAL-ALLERGIC BRONCHIAL ASTHMA

T.A.Chervinskaia, S.A.Polner

Summary

The effectiveness of the intensive method of specific hyposensibilization with bacterial allergens, *Neisseria perflava* and *Staphylococcus aureus*, was investigated in 30 patients with infectional-allergic bronchial asthma. All the patients were examined before and after 6 months of treatment with clinical and allergical methods; the respiratory function and the bronchial reactivity were evaluated. After 6 months of the treatment, there was an excellent effect in 10% of the patients, a good one in 60% of latters, a satisfactory effect in 27% of the patients. No effects were noted in 3% of the patients. The bronchial reactivity decreased after the treatment.

Резюме

Исследована эффективность специфической гипосенсибилизации бактериальными аллергенами ускоренным методом нейссерией перфлава и стафилококком золотистым у 30 больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой. Все пациенты исходно и после 6 месяцев лечения проходили клиническое, аллергологическое обследование, исследование функции внешнего дыхания и реактивности бронхов. Последняя изучалась с помощью провокационного ингаляционного теста с карбахолом. Через 6 месяцев после начала лечения у 10% больных отмечался отличный эффект, у 60% — хороший, у 27% — удовлетворительный, а 3% эффекта не отмечалось. Реактивность бронхов после лечения снизилась.

Проблема лечения инфекционно-аллергической бронхиальной астмы (ИАБА) является весьма актуальной в связи с большим удельным весом данной категории больных, высокой степенью инвалидизации и недостаточной эффективностью традиционных терапевтических подходов.

По данным А.Д.Адо, наибольшим сенсибилизирующим действием обладают аллергены из малопатогенных сапрофитных видов бактерий. Главную роль играют такие бактерии, как нейссерия перфлава, стафилококк золотистый, стафилококк белый, которые имеют общие антигенные детерминанты с тканями легкого человека [1].

Ранее была показана эффективность лечения бактериальными вакцинами ИАБА по классической схеме аллергенами нейссерии перфлава и стафилококка золотистого. Общая длительность лечения составляла два года, общая доза аллергена, включая поддерживающий курс, который проводился по окончании основного курса, составляла 4 млрд. 100 млн. микробных клеток [2].

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности специфической гипосенсибилизации ускоренным методом (СГУМ) по специально разрабо-

танной схеме, которая характеризуется более высокой интенсивностью введения аллергена, большей суммарной дозой аллергена.

Всем больным до и после проведения курса СГУМ проводились: 1) общеклиническое и аллергологическое обследование, которое включало сбор аллергологического анамнеза, постановку кожных скарификационных тестов с небактериальными аллергенами и внутрикожных тестов с бактериальными аллергенами, провокационные ингаляционные тесты с бактериальными аллергенами, с целью выявления бактериальной сенсибилизации организма [5]; 2) исследование функции внешнего дыхания (ФВД); 3) первичное иммунологическое обследование; 4) бронхоскопия; 5) бактериологическое исследование мокроты; 6) исследование неспецифической реактивности бронхов; 7) исследование назальной проходимости с помощью риноманометра; 8) определение общего IgE в сыворотке радиоиммунным методом.

Всем больным проводилась СГУМ по следующей схеме (табл.1).

Продолжительность курса лечения составляла в среднем 2,5—3 недели, интенсивность введения

Т а б л и ц а 1

Схема специфической гипосенсибилизации ускоренным методом бактериальными аллергенами

Разведение аллергена	Количество инъекций цельного аллергена	Общая доза аллергена, мл	Общая доза аллергена, микробные клетки
10^{-6}	4	0,000002	200
10^{-5}	4	0,00002	2000
10^{-4}	4	0,0002	20 000
10^{-3}	4	0,002	200 000
10^{-2}	9	0,045	4 500 000
10^{-1}	8	0,36	36 000 000

аллергена — по 1—2 инъекции в день, общая доза — 40 млн. 722 200 микробных клеток (основной курс). Основной курс проводился в условиях стационара под строгим контролем за состоянием больного. В течение 6 месяцев после окончания основного курса проводился поддерживающий курс. Общая доза (основной и поддерживающий курсы) составляла 4 млрд. микробных клеток. Поддерживающий курс проводился в поликлинических условиях под контролем врача-аллерголога.

Всего прошло курс лечения 30 больных ИАБА средней степени тяжести, в фазе относительной ремиссии, из них 16 женщин и 14 мужчин в возрасте 17—55 лет, средний возраст 38 лет, с длительностью заболевания 9,5 года. 19 больных ранее не получали какой-либо иммунотерапии. 11 больных прошли от 1 до 3 курсов специфической гипосенсибилизации классическим методом без клинического эффекта.

Из сопутствующих заболеваний следует отметить аллергическую риносинусопатию у 22 больных, в том числе у 19 имела полипозная риносинусопатия. Все больные непрерывно получали базисную терапию, 12 человек — бекотид (от 6 до 12 доз в сутки), 9 — интал 2—4 капсулы в сутки, 6 — теопек по 0,3 г 2 раза в сутки. Средняя потребность в бронхолитиках составляла 4—6 ингаляций в сутки. Результаты внутрикожных тестов с бактериальными аллергенами представлены в табл. 2.

Общие реакции при постановке кожных тестов с бактериальными аллергенами отмечались у 13 больных, из них у 9 больных бронхоспазм, у 4 — слабость, недомогание, чувство озноба, подъем температуры до

Т а б л и ц а 2

Результаты внутрикожных тестов с бактериальными аллергенами нейссерии перфлава и стафилококка золотистого у 30 больных ИАБА

Аллерген	Интенсивность кожной реакции			
	менее 15 мм	16—19 мм	20—29 мм	более 30 мм
Нейссерия перфлава	6	7	10	2
Стафилококк золотистый	3	5	7	1
Всего ...	9	12	17	3

субфебрильных цифр. Бактериальный аллерген для курса СГУМ выбирался на основании результатов кожного тестирования с учетом системных реакций и провокационных ингаляционных тестов. У 14 больных СГУМ проводилась аллергеном нейссерии перфлава, у 16 — аллергеном нейссерии перфлава и стафилококка золотистого. Следует отметить хорошую переносимость больными инъекций бактериальных аллергенов, лишь у 4 больных отмечались местные реакции в виде отека, гиперемии места инъекции, у 3 — явления умеренного бронхоспазма по замедленному типу (в течение 1—3 суток), которые проходили самостоятельно через 1—2 часа или требовали разового применения бронхолитика. По окончании основного и поддерживающего курсов больных наблюдали в течение года. Отличный эффект отмечался у 5 больных (полностью исчезли приступы удушья), хороший эффект — у 13 больных (резко сократилась потребность в бронхолитиках, выраженных обострений не отмечалось), удовлетворительный эффект — у 8 больных (сохранялась потребность в базисной терапии, отмечалось 1—2 обострения в год). Эффекта не отмечалось у 4 больных. Утяжеления течения бронхиальной астмы не отмечалось ни у одного больного.

Результаты исследований ФВД представлены в табл. 3. Как видно из представленной таблицы, через 6 месяцев после начала лечения отмечалось достоверное увеличение основных показателей ФВД.

При исследовании неспецифической гиперреактивности бронхов с помощью карбахолинового теста пороговая концентрация карбахолина до лечения составляла $1,9 \pm 0,3$ мг/мл. После окончания лечения чувствительность бронхов к карбахолину уменьшилась, пороговая концентрация составила $2,8 \pm 0,2$ мг/мл ($p < 0,02$). После лечения улучшилась назальная проходимость. Коэффициент назальной обструкции уменьшился с $49,9 \pm 1,2$ до $38,6 \pm 0,8$ ($p < 0,001$). Показатели клеточного и гуморального иммунитета (Т- и В-лимфоциты, IgA, IgM, IgG) не выходили за пределы нормальных показателей и под влиянием лечения достоверно не изменились. Содержание общего IgE в сыворотке крови до начала лечения составило 176 ± 56 КЕ/л, а после лечения $143,5 \pm 44$ КЕ/л.

Как видно из представленных результатов, после проведения СГУМ бактериальными аллергенами произошло улучшение основных клинических показателей — уменьшилась частота и тяжесть приступов, а соответственно, и потребность в ингаляционных

Т а б л и ц а 3

Основные показатели ФВД до начала и после окончания СГУМ бактериальными аллергенами у 30 больных ИАБА

Показатель ФВД, % от должной величины	Исходно	По окончании СГУМ	p
Объем форсированного выдоха за 1 сек	$81,2 \pm 3,5$	$117,8 \pm 4,5$	$< 0,001$
Пиковая объемная скорость	$52,7 \pm 4,2$	$69,0 \pm 3,1$	$< 0,001$

симпатомиметиках, возросли основные показатели бронхиальной проходимости и уменьшилась неспецифическая гиперреактивность бронхов, произошло восстановление назальной проходимости. Такие данные согласуются с данными, полученными при проведении специфической гипосенсибилизации бактериальными аллергенами классическим методом [3], а также с положительными результатами лечения смесью бактериальных экстрактов (Бронховаксон) [4] и вакцины, приготовленной на основе стафилококка золотистого [6]. Применение СГУМ бактериальными аллергенами позволяет в кратчайший срок достигнуть максимальной дозы аллергена, суммарная доза оказывается большей, появляется возможность проведения СГУМ в теплое время года, когда риск обострений на фоне ОРВИ минимален. Однако следует отметить, что необходим тщательный отбор больных для СГУМ. Кроме противопоказаний, существующих для проведения гипосенсибилизации классическим методом [2], следует применять СГУМ у больных с нестабильным течением бронхиальной астмы, у больных, подверженных частым ОРВИ, и у больных с гиперергической кожной реакцией на бактериальные аллергены.

В ы в о д ы

1. Установлена клиническая эффективность специфической гипосенсибилизации ускоренным методом аллергенами нейссерии перфлава и стафилококка золотистого у больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой.

2. В результате комплексной терапии с применением специфической гипосенсибилизации ускоренным методом отмечена положительная динамика основных клинических показателей у большинства больных.

3. Отмечено улучшение проходимости назальных дыхательных путей у больных с сопутствующей аллергической патологией носа.

4. Специфическая гипосенсибилизация ускоренным методом аллергенами нейссерии перфлава и стафилококка золотистого может быть рекомендована в качестве этиологического метода лечения в комплексной терапии бронхиальной астмы.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Адо А.Д. Общая аллергология.— М.: Медицина, 1978.— С.52.
2. Адо А.Д., Червинская Т.А. Специфическая диагностика и специфическая иммунотерапия инфекционно-аллергической бронхиальной астмы: Метод. рекомендации.— М., 1985.— С.2.
3. Бурнашева Р.К., Цибулькина В.П., Рыбакова А.С. Динамика иммунологических показателей у больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой в процессе специфической гипосенсибилизации // Актуальные вопросы аллергологии.— Л., 1981.— С.59—65.
4. Emmerich B., Emslander H., Milatovic D. et al. Effect of a bacterial extract on local immunity of lung in patients with chronic bronchitis // Lung.— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.726—731.
5. Michel O., Giann R., Le Bon B. et al. Inflammatory response to acute inhalation of endotoxin in asthmatic patients // Am. Rev. Respir. Dis.— 1992.— Vol.146, № 2.— P.352—357.
6. Real S.J. Controveria en asma // Allergia.— 1987.— Vol.34, № 4.— P.99—105.

Поступила 03.06.94.

*Е.П.Калинина, Н.А.Колганова, И.Е.Фурман, Н.М.Грачева, И.Т.Щербаков,
А.А.Аваков, А.И.Соловьева*

О СОЧЕТАННОМ ПОРАЖЕНИИ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК БРОНХОВ И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И КРАПИВНИЦЕ¹

Кафедра госпитальной терапии № 2 педиатрического факультета Российского государственного
медицинского университета им.Н.И.Пирогова;
Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им.Г.Н.Габричевского

NOTES ABOUT COMPLEX IMPAIRMENT OF BRONCHIAL AND INTESTINAL MUCOSAE DURING ATOPIC SYNDROME AND URTICARIA

*E.P.Kalinina, N.A.Kolganova, J.E.Furman, N.M.Gracheva, I.T.Sherbanov,
A.A.Avakov, A.I.Solovieva*

S u m m a r y

The parallel study was carried out to investigate the state of bronchial tree and gastrointestinal mucosae in patients with atopic syndrome and urticaria and with the absence of any active complaints. The investigation was carried out with use of clinic, hystologic, hystochemic, morphometric, and bacterioscopic methods. The obtained data testifies about the great impairment of bronchial and gastrointestinal tract mucosae in the patients, that was manifested not only by the presence of eosynophilic inflammation, but the persistence of piloric helicobacteries and intestinal campulobacteries. That demands a special therapeutic correction.

Р е з ю м е

У наблюдавшихся больных с atopическим синдромом и крапивницей проводилось параллельное изучение состояния слизистых оболочек бронхиального дерева и желудочно-кишечного тракта несмотря на отсутствие у пациентов активных жалоб. Изучение проводилось с использованием общеклинических, гистологических, гистохимических, морфометрических и бактериоскопических методов. Полученные данные свидетельствуют о высоком поражении слизистой оболочки бронхов и желудочно-кишечного тракта у данных больных, которое выражалось в наличии не только эозинофильного воспаления, но и в персистенции пилорических геликобактерий и кишечных кампилобактерий, что требует специальной терапевтической коррекции.

Аллергические заболевания являются наиболее распространенными в современном обществе. Среди пациентов с различными проявлениями аллергии отмечается рост сочетанных клинических ее форм, где на первое место выступает так называемый дерматореспираторный atopический синдром, когда имеется сочетание кожной и респираторной форм аллергии. При этом возникает как поочередное, так и одновременное появление алергодерматоза и респираторного алергоза, самым грозным из которых является бронхиальная астма. Кроме того, широкое распространение в настоящее время получили кожные проявления аллергии в виде острой и хронической крапивницы.

В последние годы появились сообщения о том, что вышеперечисленные аллергические заболевания могут быть связаны с поражением желудочно-кишечного

тракта, частота которых также имеет тенденцию к росту в современных условиях.

Известно, в частности, что в патогенезе аллергических поражений кожи и дыхательной системы большое значение придается наличию хронической патологии в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта [4]. По мнению авторов [1,4,6] у весьма большой группы больных детей и взрослых с аллергическими заболеваниями выявляются хронический гастрит и гастроудоденит. Показана роль гастроэзофагального рефлюкса как существенной причины в поддержании бронхиальной астмы [5].

Недостаточная изученность этих вопросов обуславливает актуальность данной проблемы, что не только позволит углубить научные представления о патогенетических механизмах аллергических проявлений

¹ Работа выполнена в рамках ГМТП "Здоровье населения России".

у больных с бронхолегочными и кожными аллергическими заболеваниями, но и сформулировать новые подходы к лечению аллергии.

Целью настоящей работы явилось выяснение взаимосвязи аллергических заболеваний органов дыхания и кожи с состоянием желудочно-кишечного тракта.

Клинические наблюдения проводились на базе аллергологического отделения НИИ пульмонологии МЗ РФ.

Обследовано 18 пациентов с atopическим синдромом и 47 пациентов с острой и хронической крапивницей. Больные atopическим синдромом (12 мужчин, 6 женщин, возрастная группа 15—32 года) поступили в стационар с жалобами на зуд кожных покровов и высыпания, эмоциональную лабильность, нарушение сна (12 чел.). Трех пациентов беспокоили приступы удушья 1—2 раза в сутки. У 3 поступивших субъективные жалобы отсутствовали.

В наблюдавшейся группе лиц обращает на себя внимание однотипность анамнестических данных; четкие указания на генетическую предрасположенность (наличие atopии у одного из родителей), ранний дебют заболевания (на 1-м году жизни).

У 15 пациентов в анамнезе бронхиальная астма легкой и средней тяжести, у 3 — тяжелой степени течения.

Все наблюдавшиеся больные отмечали прямую связь обострений с провоцирующими факторами: сезонность (весна — осень), алиментарные факторы, стресс, обострение интеркуррентных инфекций.

Объективно при поступлении у 12 человек из 18 отмечалась выраженность кожного процесса: покраснение папулезных высыпаний, их преобладающий экссудативный характер, многочисленные эскориации. У 3 пациентов на коже подколенных и локтевых сгибов имелись локализованные зоны лихенификации.

Пациенты с острой и хронической крапивницей (12 мужчин и 35 женщин в возрасте 17—53 лет) распределялись следующим образом: у 16 пациентов — острая крапивница, из них у 14 связанная с приемом лекарственных препаратов и пищевых продуктов; у 31 пациента — хроническая рецидивирующая крапивница, из них у 25 связанная с употреблением пищевых продуктов.

Все больные поступали в клинику в остром периоде заболевания с генерализованной крапивницей, часто в сочетании с отеком Квинке, повышенной температурой.

При анализе анамнестических данных обращает на себя внимание то, что наиболее частыми жалобами у обследуемых пациентов в отношении системы пищеварения были метеоризм, чередование запоров и поносов, отрыжка воздухом, изжога.

Всем больным было проведено обследование, включавшее общие анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, дуоденальное зондирование (методом непрерывного фракционного дуоденального зондирования), исследование кислотности желудочного сока, УЗИ печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, гастроскопию с биопсией слизистой оболочки дна желудка, его пилорического отдела, двенадцатиперстной кишки, ректороманоскопию с биопсией слизистой

дистальных отделов толстой кишки. Определялся уровень общего IgE и содержание ЦИК, проводилось изучение состояния микробиоценоза кишечника в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными в МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского, бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважом.

При аллергологическом обследовании у наблюдавшихся больных с atopическим синдромом выявлена поливалентная сенсibilизация; больные проявляли гиперчувствительность к пищевым, бытовым, эпидермальным, пыльцевым аллергенам. Обращает на себя внимание, что у данной группы больных определялось повышение общего IgE в 3 и более раза, повышение ЦИК до 242 Ед у одного из них.

У пациентов с острой и хронической крапивницей уровень IgE в среднем по группе был в пределах нормы (от 97,0 до 141,0), повышение его выявлено только у 9 человек. Содержание ЦИК было повышено у 4 больных.

Обследование состояния пищеварительного тракта выявило наличие существенных функционально-морфологических изменений. Так, при дуоденальном зондировании и УЗИ печени, желчного пузыря, поджелудочной железы в группе с atopическим синдромом у 11 пациентов обнаружена дискинезия желчевыводящих путей по гипотоническому типу, у 3 анатомическая особенность — перегиб шейки желчного пузыря.

В группе с крапивницей дискинезия желчевыводящих путей выявлена у 35 человек.

При исследовании желудочной секреции у лиц с atopическим синдромом снижение кислотности желудочного сока имелось у 12 человек, у 2 — анацидность, у 4 — нормоцидность.

У пациентов с острой и хронической крапивницей снижение кислотности желудочного сока — у 30 человек, анацидность у 2, нормоцидность у 15 человек.

У большинства больных с крапивницей и atopическим синдромом при гастродуоденоскопии обнаружены хронический гастродуоденит, рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии, эрозивный антрум-гастрит, формирующаяся хиатальная грыжа.

Необходимо отметить, что у более чем 90% обследуемых отсутствовали субъективные жалобы на наличие какой-либо патологии со стороны желудочно-кишечного тракта.

Морфологические исследования биоптатов слизистой оболочки желудка, тонкой и толстой кишки с использованием гистологических, гистохимических, морфометрических методов позволили получить более углубленные данные о степени выраженности и характере патологического процесса. Биоптаты слизистой оболочки разных отделов желудочно-кишечного тракта фиксировались 10% нейтральным забуференным раствором формалина и заливались в парафин. Гистологические срезы окрашивались гематоксилином Эрлиха и эозином, прочным зеленым по Ван-Гизону, азури II-эозином по Романовскому, шифф-йодной кислотой по Мак Манусу, основным коричневым по Шубичу, прочным красным В по Пирсу и акридиновым оранжевым по Уолтерсу. Полученные гистологические и гистохими-

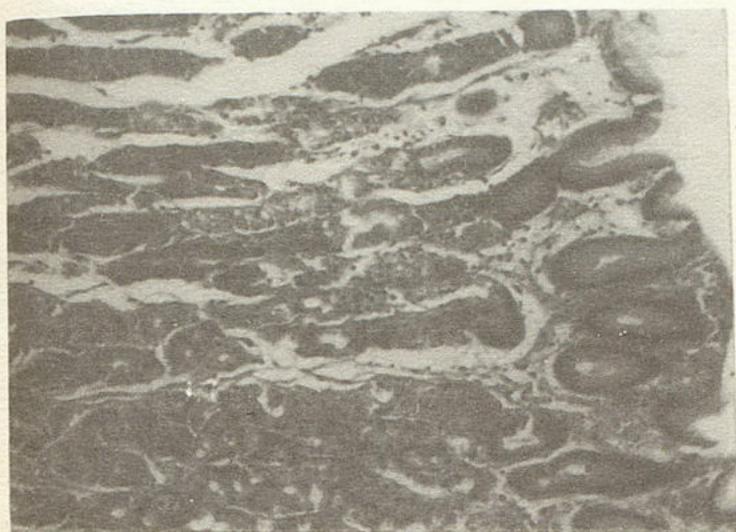


Рис.1. Слизистая оболочка дна тела желудка больного П., 18 лет, с дерматореспираторным синдромом. Хронический поверхностный фундальный гастрит. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 63$.

ческие препараты слизистой оболочки упомянутых отделов желудочно-кишечного тракта подвергались морфометрическому анализу.

У всех пациентов с атопическим синдромом и крапивницей в слизистой оболочке дна желудка выявлялся хронический поверхностный фундальный гастрит (рис.1). При этом на слизистой оболочке указанного отдела желудка у большинства упомянутых больных определялись единичные пилорические геликобактерии (рис.2). Почти у половины исследуемых лиц

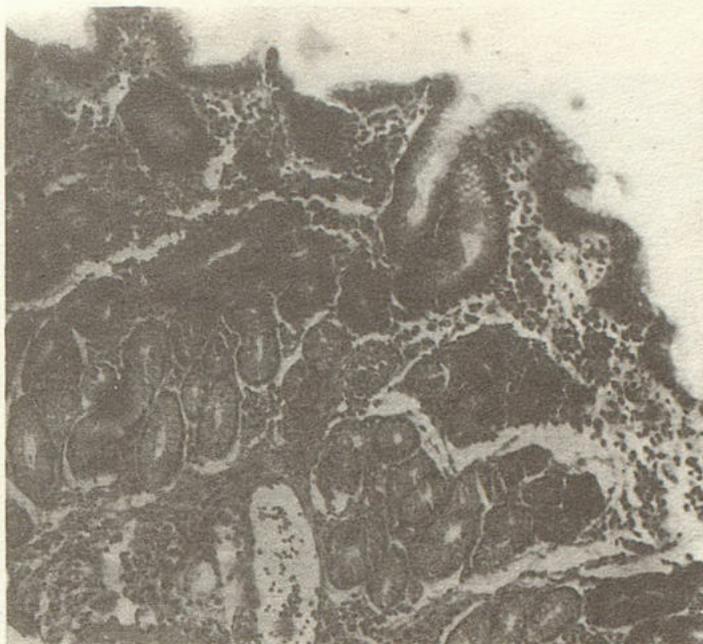


Рис.3. Слизистая оболочка антрального отдела желудка больного Г., 15 лет, с дерматореспираторным синдромом. Хронический антральный гастрит типа В. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 63$.

обнаруживались участки перестройки главных желез по пилорическому типу. В воспалительном инфильтрате собственной пластинки межъямочно и, в большей степени, межжелудисто отмечалось повышенное содержание эозинофильных гранулоцитов, которое сопровождалось дегрануляцией лейкоцитов с полным отсутствием последних почти у половины исследуемых лиц.

В пилорическом отделе слизистой оболочки желудка у всех наблюдавшихся больных выявлялся хронический антральный гастрит типа В умеренной и выраженной активности (рис.3), который сопровождался ее массивным обсеменением пилорическими гелико-

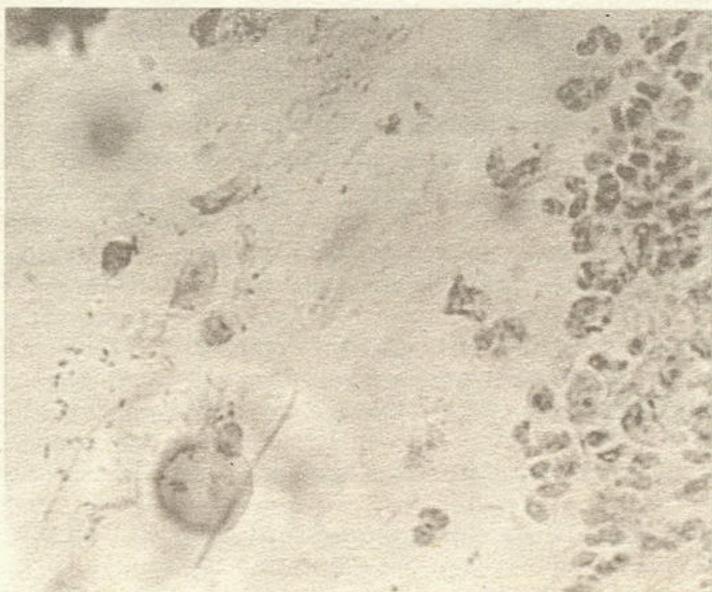


Рис.2. Слизистая оболочка дна тела желудка больного П. с дерматореспираторным синдромом. Умеренное количество *H. pylori* в наложениях слизи. Окраска акридиновым оранжевым, $\times 400$.

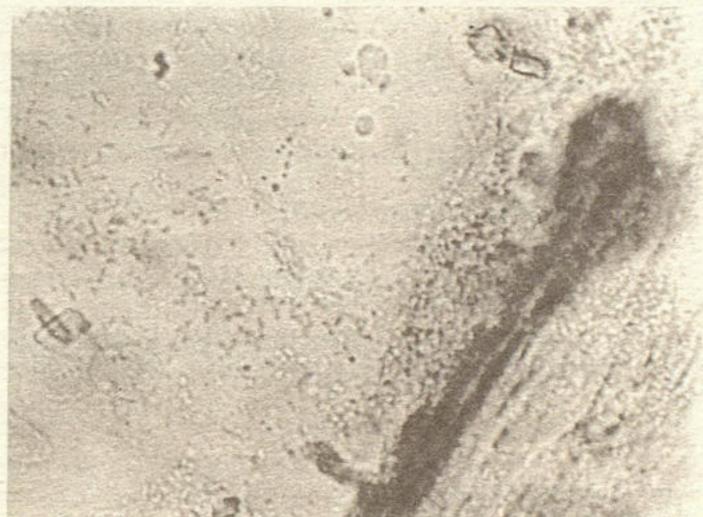


Рис.4. Слизистая оболочка антрального отдела желудка больного Г., 15 лет, с дерматореспираторным синдромом. Множество *H. pylori*



Рис.5. Слизистая оболочка антрального отдела желудка больного Н., 20 лет, с дерматореспираторным синдромом. Хронический катаральный гастрит типа В. Очаги полной метаплазии пилорических желез. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 63$.

бактериями (рис.4). Последние обнаруживались не только на поверхности слизистой оболочки этого отдела желудка, но и в просвете ямок пилорических желез, а также в цитоплазме дистрофически измененных поверхностных эпителиоцитов.

Следует отметить, что у двух пациентов в слизистой оболочке названного отдела желудка определялись очаги полной метаплазии пилорических желез. В воспалительном инфильтрате поверхностных и глубоких слоев стромы слизистой оболочки антрального отдела желудка была выражена тканевая эозинофилия с отсутствием в нем тучных клеток.

В слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у наблюдавшихся больных выявлялся хронический диффузный дуоденит (рис.5) без атрофии или с минимальной атрофией кишечных ворсинок. У половины наблюдавшихся больных на каемчатых экзокриноцитах обнаруживались немногочисленные пилорические геликобактерии. При этом у одного 15-летнего больного определялась желудочная метаплазия (рис.6) эпителия кишечных желез с гиперплазией подслизистых желез. В эпителиальном пласте последних обнаруживались единичные экзокриноциты с ацидофильными гранулами. В эпителии дна кишечных желез у большинства пациентов число последних уменьшалось, а в их цито-



Рис.6. Слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки больного Ф., 18 лет, с дерматореспираторным синдромом. Хронический диффузный дуоденит с минимальной атрофией ворсинок. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 63$.

плазме снижалось количество эозинофильных гранул. В воспалительном инфильтрате собственной пластинки кишечных ворсинок и межжелудочно отмечалась тканевая эозинофилия. Последняя сопровождалась исчезновением из инфильтрата тучных клеток.

В слизистой оболочке дистальных отделов толстой кишки у всех наблюдавшихся пациентов выявлялась картина хронического катарального поверхностного колита без атрофии желез (рис.7). При этом на поверхностных экзокриноцитах слизистой оболочки у большинства больных выявлялись кишечные кампилобактерии. В собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки тканевая эозинофилия выявлялась больше в глубоких ее слоях и сопровождалась дегрануляцией тучных клеток с достоверным снижением числа последних в воспалительном инфильтрате.

Как видно из вышеизложенного, наиболее выраженные изменения обнаруживались нами в пилорическом отделе желудка и минимальные — в слизистой оболочке дистальных сегментов толстой кишки. Наличие хронической патологии в слизистой оболочке разных отделов желудочно-кишечного тракта, очевидно, поддерживается персистенцией в ней пилорических геликобактерий и кишечных кампилобактерий. Поражение слизистой оболочки разных отделов

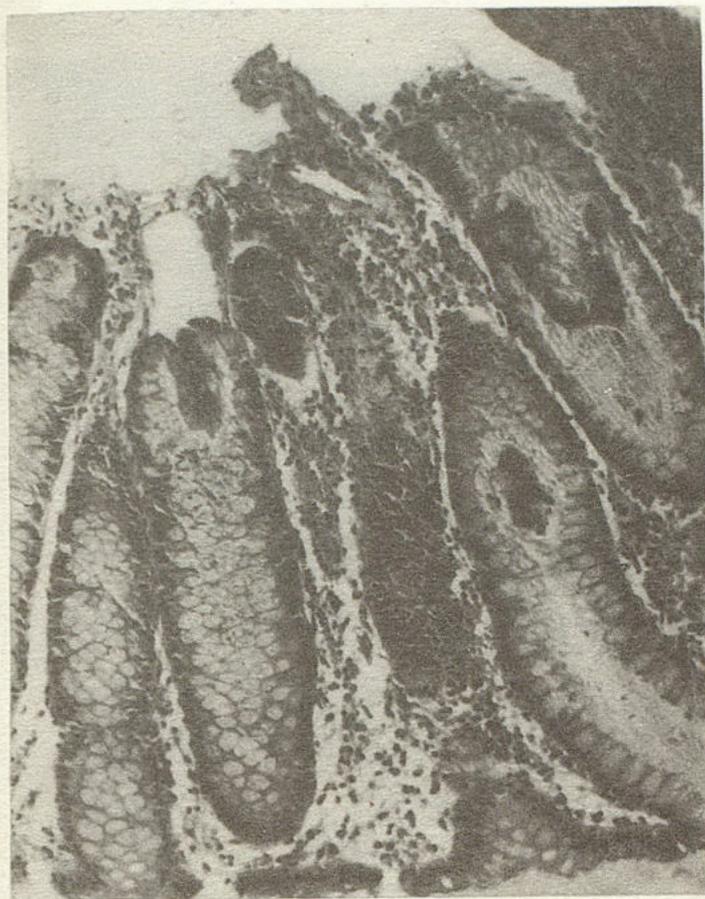


Рис. 7. Слизистая оболочка сигмовидной кишки больного Т., 18 лет, с дерматореспираторным синдромом. Хронический катаральный поверхностный колит без атрофии кишечных желез. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 63$.

желудочно-кишечного тракта у обследуемых пациентов сопровождалось тканевой эозинофилией собственной пластинки и исчезновением из последней тучных клеток.

Для сравнения состояния слизистых оболочек бронхов и желудочно-кишечного тракта проводилась бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважом у пациентов с атопическим синдромом. При этом у 7 пациентов выявлен 2-сторонний катаральный бронхит I ст., из них у 2 — с отеком слизистой оболочки; у 3 больных — 2-сторонний слизисто-гнойный эндобронхит I и II ст. с отеком слизистой оболочки.

Необходимо подчеркнуть, что при поступлении клинически превалировали кожные проявления обострения атопического синдрома и отсутствовали жалобы на респираторные проявления атопии. При анализе данных бронхоальвеолярного лаважу обращают на себя внимание признаки эозинофильной и нейтрофильной инфильтрации собственной пластинки бронхов, степень выраженности которых различна.

Изучение состояния микробного пейзажа кишечника выявило значительные сдвиги микрофлоры у 95,5 % обследованных пациентов, проявляющиеся угнетением

роста аутохтонной микрофлоры и возрастанием количества условно-патогенных микроорганизмов. Отмечена высокая частота изменений, связанных с кишечной палочкой (снижение общего количества, повышение процентного содержания слабо ферментативных, лактозонегативных и гемолизирующих эшерихий), кроме того, выявлено значительное угнетение роста бифидо- и лактофлоры. Возрастало количество кокковой флоры (стафилококк в разведении 10^{-6} и более, высокое процентное содержание энтерококка).

С учетом данных литературы и наших собственных исследований можно предположить, что у обследуемых пациентов слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта может служить местом проникновения различных антигенов в собственную пластинку. В пользу этого предположения свидетельствуют некоторые выявленные нами морфологические феномены в слизистой оболочке разных отделов желудочно-кишечного тракта (наличие нейтрофильных гранулоцитов в поверхностном эпителии и строме преимущественно антрального отдела желудка, двенадцатиперстной и толстой кишки; эозинофильной инфильтрации собственной пластинки указанных отделов пищеварительной трубки, с дегрануляцией тучных клеток ее стромы, гиперсекрецией серотонинсодержащих желудочно-кишечных эндокриноцитов, полнокровием сосудов микроциркулярного русла и утолщением их стенок).

В ы в о д ы

1. Клиническая картина заболевания у наблюдавшихся больных характеризуется полиорганностью поражений, хроническим течением патологического процесса, наличием эозинофильной, а порой и нейтрофильной инфильтрации в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и бронхов.

2. Существенные изменения в слизистой оболочке бронхов и желудочно-кишечного тракта отмечаются у наблюдавшихся больных с атопическим синдромом, несмотря на отсутствие активных жалоб.

3. У большинства наблюдавшихся больных аллергические поражения дыхательных путей и кожи развиваются параллельно с хронической патологией в слизистой оболочке желудка, двенадцатиперстной кишки.

4. У 50% больных с хронической патологией желудочно-кишечного тракта активность патологического процесса, вероятно, поддерживается длительной персистенцией в ней геликобактерий и пилобактерий, по-видимому, связанной со стойкими значительными нарушениями микробной экологии желудочно-кишечного тракта.

5. Недостаточная эффективность лечения в вышеупомянутых группах пациентов, очевидно, связана с применением преимущественно симптоматического, а не патогенетического лечения без учета сочетанного поражения слизистых оболочек дыхательных путей и пищеварительного тракта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арцин Л.И., Балаболкин И.И., Гершман Г.Б., Субботина О.А., Щербаков П.Л., Софонов А.Б. Слизистая оболочка тощей кишки при аллергии к белку злаковых // Арх. пат.— 1992.— № 6.— С.20—25.
2. Галанкин В.Н., Жиц М.З., Федотов В.К. Изменения гастродуоденальной системы при хронических неспецифических заболеваниях легких // Там же.— 1985.— № 11.— С.84—89.
3. Кононов А.В., Зиновьев А.С. Структура и патогенетическая оценка дефекта местного иммунитета слизистых оболочек при хроническом воспалении // Всесоюзный съезд патологоанатомов, 8-й: Материалы.— Тбилиси, 1989.— С.210—211.

Поступила 13.07.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616-092:612.017.1

Ю.К.Новиков, Н.В.Базилевич

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ БЕТА-АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ ЛИМФОЦИТОВ В РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ИММУННОГО ОТВЕТА

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

SOME FEATURES OF THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF BETHA-ADRENERGIC LYMPHOCYTAL
RECEPRORS IN VARIOUS CASES OF THE IMMUNE REACTION.

Y.K.Novikov, N.V.Basilevich

S u m m a r y

Using the model of the infectional process during donor immunization with the staphylococcus anatoxine betha-2-adrenergic receptors of lymphocytes were studies with the increase of intrapulmonary c-AMP as a result of the adrenaline stimulation. The first group contained 33 donors without specific antitoxic antibodies in serum, the second one contained 5 donors with the initially increased level of the latter. During the immunization process, there was the increase of the antibodies level to 5.8 ± 0.85 MU in the first group and the hyperergic response with the antibodies level increase to 12.0 ± 3.5 MU in the second one. After 21 days, the additional incubation of lymphocytes with anatoxine (*in vitro*) did not influence on the adrenergic response level in the first group, and there was the sharp decrease of betha-2-adrenergic receptor function to 18.8% in the second one versus 54.9% in intact lymphocytes. Probably, the adrenergic blockage in conditions of bacterial hypersensibilization is similar, by its character, to the adrenergic receptors blockage during bronchial asthma.

Р е з ю м е

Изучалось состояние бета-2-адренергических рецепторов (по приросту внутрилегочного цАМФ на стимуляцию адреналином) лимфоцитов на модели инфекционного процесса при иммунизации доноров стафилококковым анатоксином. В 1-ю группу вошли лица (33 донора) с отсутствием у них в плазме специфических анитоксических антител, во 2-ю (5) — с исходно повышенным титром. В процессе иммунизации в 1-й группе наблюдался их рост до уровня $5,8 \pm 0,85$ МЕ, во 2-й — гиперергический ответ с ростом антител до $12,0 \pm 3,5$ МЕ. На 21-е сутки в 1-й группе дополнительная инкубация лимфоцитов с анатоксином (*in vitro*) не влияла на уровень адренергического ответа, во 2-й отмечено резкое падение функции бета-2-адренорецепторов до 18,8% (против 54,9% в интактных лимфоцитах). Вероятно, что адренергическая блокада в условиях бактериальной гиперсенсibilизации сходна по своему характеру с блокадой адренергических рецепторов при бронхиальной астме.

Разделение бета-адренергических структур на β_1 - и β_2 -рецепторы [8] вызвало всплеск исследовательских работ, результатом чего явилась теория бета-адренергической абнормальности [11], в основе которой лежит попытка объяснить молекулярные механизмы возникновения атопических заболеваний.

Ключевым моментом теории является показанное на модели гипериммунного состояния относительное ослабление функциональной активности β -рецепторов клеточной мембраны (лимфоциты), определяющее, как было предположено, механизмы развития атопии. Это дало ключ к осмыслению ее природы и отдельных

Изменения активности аденилатциклазной системы лимфоцитов доноров, иммунизируемых стафилококковым анатоксином

Условия инкубации	1-я группа n=28		2-я группа n=5	
	контроль	21-е сутки	до иммунизации	21-е сутки
Уровень цАМФ, $\text{pmol}/10^6$ клеток				
Базальный уровень	50,6±0,7	60,2±1,5	52,8±1,3	31,3±1,3
Инкубация с адреналином	94,3±4,6	90,4±3,5	87,1±3,2	48,5±1,5
Инкубация с анатоксином	74,5±1,4	41,1±0,5	35,2±1,6	28,4±1,9
Преинкубация с адреналином	119±5,2	70,8±2,7	82,4±2,4	34,3±2,0
Титр антистафилококковых антител, МЕ				
	0	5,8±0,85	3,5±0,5	12,0±3,5

нозологических форм, в частности бронхиальной астмы, и стимулировало стремительный рост арсенала фармакологических средств, используемых в лечении данной патологии [1,3,4].

Наши познания в этом направлении обогатились новыми представлениями.

Играющей решающую роль в индукции иммунного ответа интерлейкин-1 (ИЛ-1) реализует свое действие через рецепторы клеточной мембраны, связанные с аденилатциклазой (АЦ), циклическим 3', 5'-аденозинмонофосфатом (цАМФ) и соответствующими протеинкиназами — ПК (Munoz E. et al., 1990), а снижение синтеза ИЛ-1 сопровождается повышением внутриклеточного уровня циклического 3', 5'-гуанозинмонофосфата (цГМФ), но не цАМФ [6].

Повышение внутриклеточного цАМФ под воздействием катехоламинов блокирует синтез (индуцируемый ИЛ-1) интерлейкина-2 (ИЛ-2) и тормозит вступление клеток на путь антигенстимулированной пролиферации, сам

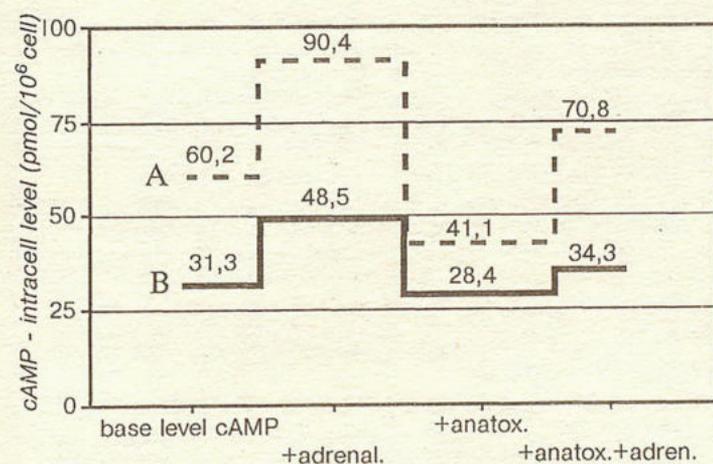


Рис. Функциональная активность аденилатциклазной системы в фазе реализации специфического иммунного ответа.

График А — динамика изменений внутриклеточного цАМФ у доноров с нормальным уровнем специфического иммунного ответа. График В — доноры с гиперергическим уровнем специфического иммунного ответа. base level — базальный уровень цАМФ лимфоцитов; +adrenal — уровень после инкубации с адреналином; +anatox. — уровень после инкубации со стафилококковым анатоксином; +anatox.+adrenal — уровень после инкубации с анатоксином и постстимуляции адреналином.

же ИЛ-2 оказывает регулирующее влияние на плотность β_2 -адренорецепторов на поверхности Т-лимфоцитов [2].

β -адренергические агонисты индуцируют увеличение β_2 -рецепторов на лимфоцитах и изменяют соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры, а также число нормальных киллеров [12], блокируют активацию дыхательного взрыва полиморфноядерных лейкоцитов [13], усиливают дифференцировку В-клеток в иммуноглобулинпродуцирующие после стимуляции липополисахаридами, но не оказывают данного эффекта на ранних этапах активации В-лимфоцитов [9].

K.S. Madden et al. [11] приводят данные, по которым симпатическая денервация вызывает нарушения Т-клеточной активности, а хирургическая или фармакологическая блокада β -рецепторов иммунокомпетентных клеток или падение в плазме уровня адренергических агонистов снижает выработку антител [5,6].

Таким образом, можно утверждать — функциональная активность β -рецепторов и связанных с ними молекулярных структур изменяется в процессе реализации различных фаз иммунного ответа, что приводит к активации либо торможению тех или иных процессов в иммунокомпетентных клетках.

Очевидно, что стойкие нарушения функционального состояния β_2 -адренорецепторов иммунокомпетентных клеток могут привести к закреплению неадекватной реакции на различных этапах иммунного ответа, что хорошо показано на примере бронхиальной астмы.

Задачей данной работы явилась попытка рассмотреть в эксперименте один из возможных вариантов возникновения подобных изменений в активности β_2 -адренорецепторов периферических лимфоцитов человека.

Всего обследовано 33 донора, проходивших плановую иммунизацию анатоксином (АН) стафилококковым очищенным, адсорбированным (НИИЭМ им.Гамалея) с целью получения гипериммунной антистафилококковой плазмы и антистафилококкового гамма-глобулина.

Иммунизация проводилась трехкратно согласно действующей инструкции МЗ СССР 10-8/49, 1977 г., в условиях отделения переливания крови. Возраст доноров 22—39 лет. Исходный титр альфа-анатоксических антител — АТ (класс IgG) — от 0 до 4 МЕ.

Уровень антител в сыворотке определялся по их способности нейтрализовать литическое действие АН по отношению к эритроцитам кролика, одновременно с определением внутриклеточного уровня цАМФ ($\text{pmol}/10^6$ кл.) лимфоцитов.

Уровень цАМФ в лимфоцитах определялся радиометрическим методом с использованием коммерческих наборов фирмы "Amersham". Радиометрию производили с помощью β -счетчика Reack Beta 1217 (ЛКВ), Финляндия.

Кровь забиралась из локтевой вены в утренние часы за 1 час до первой иммунизации и на 21-е сутки после. Выделение лимфоцитов проводилось в градиенте фиколапак ($1,077 \text{ г/мл}$) по A. Bouum et al. (1968).

Уровень цАМФ ($\text{pmol}/10^6$ кл.) определяли в интактных лимфоцитах (базальный уровень), а также после их инкубации с АН — $0,1 \text{ ЕС/1 мл}$ инкубационной среды, при $t 37^\circ\text{C}$ в течение 60 минут, а также с адреналином (10^{-6} М) 10 мин в интактных и инкубированных с АН лимфоцитах. Концентрированная плотность лимфоцитов $1-2 \text{ млн}$ на 1 мл .

Доноры условно были разделены на две группы. В 1-ю группу включены лица с исходным отсутствием АТ (всего 28 доноров), во 2-ю лица с исходным уровнем АТ от 2,5 до 4 МЕ (5 доноров).

Результаты исследования 1-й группы до начала иммунизации составили контрольные значения (таблица, рисунок). Обращает на себя внимание тот факт, что ответ АЦ-системы лимфоцитов на воздействие гормонального и антигенного стимула уже до начала иммунизации в обеих группах различен. При одинаковых средних значениях базальных уровней цАМФ и функциональной активности β -адренорецепторов в 1-й группе наблюдается прирост цАМФ на инкубацию лимфоцитов с АН, а во 2-й — изменение уровня цАМФ имеет отрицательный характер, что, очевидно, связано с наличием специфической сенсибилизации во 2-й группе (исходный уровень АТ).

При исследовании на 21-е сутки уровень АН в 1-й группе составил $5,8 \pm 0,85 \text{ МЕ}$, что можно рассматривать как результат адекватного иммунного ответа.

Во 2-й группе уровень АН составил $12 \pm 3,5 \text{ МЕ}$, что является результатом гиперергического иммунного ответа.

Обращает на себя внимание, что базальный уровень цАМФ в 1-й группе доноров достоверно выше ($p < 0,01$) своего значения в контроле, при этом наблюдается заметное снижение функциональной активности β -адренергических рецепторов (87% в контроле против 50% после иммунизации), а ответ на стимуляцию антигеном приобретает отрицательный характер, что имеет прямую связь со специфической иммунизацией доноров АН.

Гиперергический иммунный ответ во 2-й группе сочетается с резким падением базальных уровней цАМФ, функциональной активности β -рецепторов и ответа лимфоцитов на воздействие специфического антигенного стимула (инкубация с АН), а также, что особенно интересно, падение функциональной активности адренорецепторов становится более выраженным после дополнительной инкубации лимфоцитов с АН.

Данные изменения активности АЦ-системы в лимфоцитах доноров, гиперсенсибилизированных АН, можно

рассценивать как активность, направленную на торможение гипериммунного ответа.

В ы в о д ы

1. Особенности проявления активности аденилатциклазной системы лимфоцитов в процессе иммуногенеза отражают качественные изменения антигензависимых популяций иммунокомпетентных клеток в формировании специфического иммунного ответа.

2. Функциональные уровни β_2 -адренорецепторов лимфоцитов контролируют пределы нормального иммунного ответа, а "бета-адренергическая блокада" в сочетании со снижением базального цАМФ лимфоцитов может носить преходящий характер, направленный на ограничение гиперергической продуктивной фазы иммунного ответа.

3. Особенности изменений активности АЦ-системы у пациентов с гипо-, гипер- и нормальной функцией иммунной системы необходимо учитывать при назначении препаратов, влияющих на уровни цАМФ иммунокомпетентных клеток.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Белостоцкая О.И., Порошина Ю.А., Андросов В.Н., Ильин Н.И., Данильчева И.И. Блокада H_1 -рецепторов гистамина в практической аллергологии, настоящее и будущее // Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", 1-й. — М., 1992. — С.2.
2. Короткова М.Н. Иммунологические свойства препаратов тимических пептидов: действие на перитонеальные макрофаги мышей: Автореф. дис. ... канд.биол.наук. — М., 1989. — С.22—23.
3. Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф. Создание отечественного салбутамола — селективного бета-2-симпатомиметика // Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", 1-й. — М., 1992. — С.468.
4. Чучалин А.Г., Скачилова С.Я., Павлов В.М., Дюкарева Л.В. Новый пролонгированный β_2 -агонист (X) в лечении больных бронхиальной астмой // Там же. — С.471.
5. Croiset G., Heijnen C.J., Oers J.A.W.M. van, Tilders F.J.H., Wied D. Mechanism of stress effects in immunity // Psychopharmacology. — 1990. — Vol.101, Suppl. — P.11.
6. Fulle H.-J., Endres S., Sinha B., Stoll D., Dinarello C.A., Weber P.C., Gerzer R. IL-1 B and tumor necrosis factor synthesis are differently regulated by cyclic nucleotides in human mononuclear cells // Eur. J. Pharmacol. — 1990. — Vol.183, № 3. — P.651.
7. Fuchs B.A., Cambel K.S., Munson A.E. Norepinephrine and serotonin content of the murine spleen: its relationships to lymphocyte B — adrenergic receptor density and the humoral immune response *in vivo* and *in vitro* // Cell. Immunol. — 1988. — Vol.117, № 2. — P.339—351.
8. Lands A.M., Arnold A. et al. Different of receptor systems activated sympathomimetic amines // Nature. — 1967. — Vol.214, № 4. — P.297—598.
9. Tits L.J.H. van, Michel M.C., Grosse-Wilde H., Happel M., Eigler F.-W., Soliman A., Brodde O.-E. Catecholamines increase lymphocyte B_2 -adrenergic receptors, spleen-dependent process // Am. J. Physiol. — 1990. — Vol.258, № 1. — Pt 1. — P.E191—E202.
10. Li Y.S., Koussi E., Revellard J.P. Differential regulation of mouse B-cell activation by B-adrenoreceptor stimulation depending on type of mitagens // Immunology. — 1990. — Vol.69, № 3. — P.367—372.
11. Madden K.S., Felten S.V., Felten D.L., Sandersen P.R., Livant Sh. Sympathetic neural modulation of the immune system. I. Depression of T cell immunity *in vivo* and *in vitro* following chemical sympathectomy // Brain, Behav. Immunol. — 1990. — Vol.3, № 1. — P.72—89.

12. Munoz E., Beutner U., Zubiaga A., Huber B. IL-1 activates two separate signal transduction pathways in T-helper type II cells // J. Immunol.— 1990.— Vol.144, № 3.— P.964—969.
13. Szentivanyi A. The beta — adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma // J. Allergy.— 1968.— Vol.42, № 4.— P.203—232.
14. Vago T., Norbiato Gg., Baldi G., Chebot E., Bertora P., Bevilacqua M. Respiratory - burst stimulants desensitize B-2 adrenoreceptors an human polymorphonuclear leukocytes // Int. J. Tussue React.— 1990.— Vol.12, № 1.— P.53—58.

Поступила 18.01.93

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК [616.2-06:616.152.131]-085.37

*Г.А.Вахидова, Э.Ш.Мельстер, Ф.Р.Васильева, Х.А.Мухамеджанова,
А.М.Убайдуллаев*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ С НАЛИЧИЕМ В КРОВИ ХЛОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

НИИ фтизиатрии и пульмонологии Республики Узбекистан

THE EFFICACY OF IMMUNOCORRECTIVE THERAPY IN PATIENTS WITH PULMONARY
DISEASES COMPLICATED WITH THE CHLORORGANIC STUFFS PRESENCE (COS) IN BLOOD

G.I.Vakhidova, E.S.Melster, F.R.Vasilieva, H.A.Muhamedganova, A.M.Hubaidullaeva

S u m m a r y

The clinical immunological study was carried out in 342 patients with pulmonary destructive tuberculosis and chronic obstructive bronchitis complicated with the COS presence in blood. It was shown that the COS presence influenced, as a burden, on the immune state and the clinical course of the certain pathology. Use of differentiated immunocorrective therapy (T-activin and mielopid) in that contingent allows to normalize total immunological parameters and to increase the efficacy of treatment.

Р е з ю м е

Проведено клинико-иммунологическое обследование 342 больных деструктивным туберкулезом легких и хроническим обструктивным бронхитом с наличием в крови ХОС. Показано, что наличие ХОС оказывает отягощающее действие на иммунный статус и клиническое течение данной патологии. Применение дифференцированной иммунокорригирующей терапии (Т-активин и миелопид) у вышеуказанного контингента способствует нормализации основных иммунологических показателей и повышает эффективность лечения.

Одной из причин увеличения заболеваемости различными болезнями органов дыхания в настоящее время является загрязнение окружающей среды, связанное с широким применением различных химических соединений в промышленности и сельском хозяйстве [4,13,14].

Особую актуальность эта проблема имеет в региональных условиях Республики Узбекистан, в хлопководческих районах которого широко применяются пестициды [3].

Особую опасность для здоровья людей имеют так называемые "персистентные пестициды", прежде всего хлорорганические соединения (ХОС). Последние характеризуются высокой биологической активностью и способностью к кумуляции в организме [1,15].

Выявлена высокая частота заболеваний органов дыхания в структуре патологии, вызванной применением пестицидов у сельских жителей [2,9,10,12]. Известно также, что в районах применения пестицидов увеличивается заболеваемость туберкулезом, причем контакт с пестицидами вызывает у больных туберкулезом ухудшение течения процесса [7,11].

Состояние иммунной системы является одним из ранних и чувствительных показателей токсического действия пестицидов [5,6]. По данным Р.М.Рузыбакиева и соавт. [8] у 90% обследованных, прямо или косвенно контактирующих с пестицидами, выявлены изменения тех или иных иммунологических показателей: угнетение клеточного и гуморального звеньев иммунитета, дисба-

ланс иммунорегуляторных клеток, что выражается развитием вторичных иммунодефицитных состояний.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей состояния иммунитета у больных с заболеваниями органов дыхания при наличии в крови хлороорганических соединений до и после дифференцированной иммунокоррекции.

Нами было обследовано 342 больных деструктивным туберкулезом легких и хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) в возрасте 18—67 лет.

Клинический диагноз устанавливали на основании анамнестических данных, жалоб больного, данных клинико-лабораторного, функционального и бронхоскопического исследований.

У всех обследованных больных определяли наличие ХОС в периферической крови методом газожидкостной хроматографии (М.А.Клисенко, А.Г.Александров, 1983).

Оценка иммунного статуса включала следующие тесты: реакция спонтанного розеткообразования (Е-РОК), реакция бласттрансформации в культуре лимфоцитов с фитогемагглютинином (РБТ с ФГА), реакция комплементарного розеткообразования (ЕАС-РОК), спектр иммуноглобулинов (А, М, G) сыворотки методом радикальной иммунодиффузии, реакции бласттрансформации в культуре лимфоцитов с митогеном Локоноса (РБТ с РWM), уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом осаждения в полиэтиленгликоле. Кроме того, определяли количество теофиллинчувствительных (ТФЧ) и теофиллинрезистентных (ТФР) розеткообразующих лимфоцитов, фагоцитарную активность лейкоцитов.

Специфическую иммунологическую реактивность оценивали с помощью реакции бласттрансформации в культуре лимфоцитов с туберкулином (РБТ с РРД), реакцией иммунного розеткообразования (И-РОК), определяли также уровень специфических противотуберкулезных антител методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). При постановке и оценке указанных реакций мы руководствовались "Методическими рекомендациями по проведению иммунологических исследований при туберкулезе и других заболеваниях легких" (М., 1984). У больных туберкулезом легких обследование проводили при поступлении, через 3 месяца лечения (после иммунокорректирующей терапии) и перед выпиской через 6—8 месяцев. У больных ХОБ обследование проводили при поступлении в стационар и после окончания курса лечения.

При определении содержания ХОС установлено, что они выявлялись у 81,3% больных с заболеваниями органов дыхания, поступивших из сельских регионов республики и в 42,3% случаев у больных — жителей города. Уровень ХОС в крови больных жителей сельской местности был существенно выше.

В дальнейших исследованиях проведено сопоставление иммунологических показателей у больных бронхолегочной патологией в зависимости от наличия ХОС в крови.

При изучении результатов иммунологических исследований у больных деструктивным туберкулезом

Т а б л и ц а 1

Показатели клеточного иммунитета у больных деструктивным туберкулезом легких с наличием в крови ХОС

Группы больных	Число больных	Показатели, % ($\bar{X} \pm m$)	
		Е-РОК	РБТЛ с ФГА
1. Группа А (больные с наличием ХОС)	166	36,6±1,8	33,2±1,35
2. Группа Б (больные с отсутствием ХОС)	29	44,2±1,7	37,5±1,1
3. Контроль (здоровые)	30	64,4±1,4	55,3±3,4
Статистический анализ между группами:			
	p_{1-2}	<0,01	<0,05
	p_{1-3}	<0,001	<0,001
	p_{2-3}	<0,001	<0,001

легких установлено, что до лечения как у больных с наличием ХОС в крови (группа А), так и у больных с отсутствием ХОС в крови (группа Б) определялся иммунодефицит, который выражался низким числом Т-лимфоцитов и их функциональной активности, по сравнению с таковыми значениями в контрольной группе здоровых лиц. Оказалось, что количество Т-лимфоцитов достоверно ниже в группе больных с наличием ХОС в крови.

Пролиферативная активность лимфоцитов в присутствии ФГА в крови больных группы А также была существенно ниже (табл.1).

При оценке В-системы иммунитета отмечена тенденция к увеличению процентного содержания В-лимфоцитов у больных обеих групп по сравнению с контрольной группой. При более детальном анализе этого показателя нами установлено, что у 24% больных количество ЕАС-РОК было резко снижено (до 9% и ниже),

Т а б л и ц а 2

Показатели специфического противотуберкулезного иммунитета у больных деструктивным туберкулезом легких с наличием в крови ХОС

Группы больных	Число больных	Показатели ($\bar{X} \pm m$)		
		РБТЛ с РРД, %	И-РОК, %	ИФА, ед. оптич. плот. E_{492}
1. Группа А (больные с наличием ХОС)	166	4,15±0,15	2,6±0,5	0,98±0,06
2. Группа Б (больные с отсутствием ХОС)	29	4,9±0,6	3,3±0,7	0,77±0,08
3. Контроль	30	1,3±0,4	1,8±0,2	0,51±0,03
Статистический анализ между группами:				
	p_{1-2}	>0,05	>0,05	<0,05
	p_{1-3}	<0,001	<0,001	<0,001
	p_{2-3}	<0,001	<0,001	<0,001

в то время как у 56% больных количество ЕАС-РОК было существенно выше нормы и достигало 36%.

Изучение концентрации сывороточных иммуноглобулинов различных классов (А, М, G) до лечения показало незначительное изменение этих показателей относительно группы контроля.

Определение концентрации ЦИК выявило значительное повышение этого показателя у больных туберкулезом легких с наличием ХОС в крови ($92,4 \pm 5,6$ ед. о.п.) как в сравнении с группой больных с отсутствием ХОС ($70,6 \pm 6,1$ ед. о.п.), так и с группой контроля ($28,4 \pm 2,3$ ед. о.п.).

Данные показателей специфического противотуберкулезного иммунитета у обследованных больных обеих групп до лечения продемонстрировали выраженные сдвиги пролиферативного ответа на туберкулин, количества И-РОК в сравнении с группой здоровых лиц. Однако при сравнении этих показателей у больных групп А и Б достоверной разницы не установлено.

Существенное различие в содержании специфических антител к туберкулину отмечалось у больных группы А в сравнении как с группой контроля, так и с группой Б (табл.2).

Проведенные иммунологические исследования у больных ХОБ выявили наличие вторичного иммунодефицитного состояния у обследуемых больных, которое также характеризовалось снижением количества и функциональной активности Т-лимфоцитов по сравнению с данными, полученными в контрольной группе здоровых лиц. Наряду с этим при группировке больных в зависимости от наличия в крови ХОС более глубокие изменения определялись у больных, в крови которых были обнаружены эти соединения. Так, у данной группы больных по сравнению с больными без ХОС в крови достоверно уменьшалось количество Т-лимфоцитов ($32,8 \pm 0,9\%$ и $40,1 \pm 1,5\%$; $p < 0,001$) их функциональная активность в РБТЛ с ФГА ($40,7 \pm 0,9\%$ и $49,0 \pm 1,6\%$; $p < 0,001$). Также было снижено содержание ТФУ-РОК ($24,5 \pm 0,9\%$ и $28,7 \pm 1,6\%$; $p < 0,05$)

и ТФЧ-РОК ($9,2 \pm 0,5\%$ и $11,3 \pm 0,7\%$; $p < 0,05$), что являлось свидетельством более глубоких нарушений на субпопуляционном уровне. Наряду с этим у больных с наличием в крови ХОС фагоцитарная активность нейтрофилов была подавлена ($41,2 \pm 0,9\%$ и $47,9 \pm 1,7\%$; $p < 0,001$).

Со стороны гуморального иммунитета у больных с наличием в крови ХОС наблюдалась гипериммуноглобулинемия классов А и G и увеличение уровня ЦИК по сравнению с группой больных без наличия в крови этих соединений.

Таким образом, сравнительное изучение полученных данных показало, что более глубокие изменения иммунного статуса наблюдаются у больных с заболеваниями органов дыхания при наличии в крови ХОС.

Изучение клинического течения заболеваний органов дыхания у больных с наличием в крови ХОС выявило ряд особенностей, определяющих течение данной патологии у вышеуказанного контингента. Так, у больных с наличием ХОС в крови деструктивный туберкулез легких протекал более неблагоприятно; эффективность антибактериальной терапии была низкая и выражалась в невысокой частоте закрытия полостей распада и прекращения бактериовыделения.

У больных ХОБ с наличием в крови ХОС отмечались более частые приступы экспираторного диспноэ, непереносимость резких запахов ядохимикатов, пневмосклеротические изменения, истончение слизистой оболочки бронхов, значительные нарушения функции внешнего дыхания.

Таким образом, выявленные особенности клинико-иммунологических изменений у больных с заболеваниями органов дыхания при наличии в крови ХОС послужили основанием для применения особой врачебной тактики по отношению к данному контингенту больных, а именно проведение дифференцированной иммунокорректирующей терапии в комплексе с общепринятой.

В зависимости от особенностей иммунодефицитного состояния у вышеуказанного контингента больных в

Таблица 3

Динамика иммунологических показателей у больных туберкулезом легких с наличием в крови ХОС под влиянием иммунокорректирующей терапии Т-активином

Этапы обследования	Число больных	Показатели, % ($\bar{X} \pm m$)					
		Е-РОК	РБТЛ с ФГА	ТФУ-РОК	ТФЧ-РОК	ЕАС-РОК	Фагоцитоз
1. При поступлении	29	$35,1 \pm 1,4$	$39,2 \pm 1,8$	$30,1 \pm 1,6$	$18,0 \pm 1,2$	$17,8 \pm 0,4$	$31,2 \pm 1,4$
2. После иммунотерапии	29	$57,1 \pm 1,4$	$47,4 \pm 1,7$	$44,8 \pm 1,5$	$12,9 \pm 0,8$	$18,6 \pm 0,4$	$49,1 \pm 1,8$
3. Перед выпиской	29	$50,9 \pm 0,7$	$48,8 \pm 0,8$	$45,5 \pm 0,8$	$11,5 \pm 0,6$	$19,0 \pm 0,2$	$47,8 \pm 0,8$
4. Контроль (здоровые лица)	30	$64,4 \pm 1,4$	$58,3 \pm 2,4$	$47,8 \pm 1,3$	$13,8 \pm 1,1$	$16,4 \pm 0,6$	$58,1 \pm 1,7$
Статистический анализ							
	p_{1-2}	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001
	p_{1-3}	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	p_{1-4}	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001
	p_{2-3}	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	p_{2-4}	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	<0,001	<0,001
	p_{3-4}	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	<0,001	<0,001

Динамика иммунологических показателей у больных туберкулезом легких с наличием в крови ХОС под влиянием иммунокорректирующей терапии миелопидом

Этапы обследования	Число больных	Показатели, % ($\bar{X} \pm m$)						
		Е-РОК	РБТЛ с ФГА	ТФУ-РОК	ТФЧ-РОК	ЕАС-РОК	РБТЛ с РВМ	Фагоцитоз
1. При поступлении	35	32,8±2,0	34,1±1,1	34,2±1,3	18,5±1,3	14,6±0,1	27,0±1,4	26,0±3,8
2. После иммунотерапии	35	47,8±1,5	53,1±1,7	48,0±1,3	16,2±1,1	21,6±0,7	36,1±2,0	51,1±0,6
3. Перед выпиской	35	53,6±1,7	57,1±2,6	47,2±1,5	13,0±0,7	20,6±0,6	39,1±3,5	53,7±2,3
4. Контроль (здоровые лица)	30	64,4±1,4	58,3±2,4	47,8±1,3	13,8±1,1	16,4±0,6	42,1±1,7	58,1±1,7
Статистический анализ								
p_{1-2}		<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001
p_{1-3}		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p_{1-4}		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001
p_{2-3}		<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001
p_{2-4}		<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	<0,05	<0,001
p_{3-4}		<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	>0,05	<0,001

качестве иммуномодуляторов применяли Т-активин и миелопид. При изолированном дефекте Т-системы иммунитета больным назначали Т-активин в общепринятой дозе 100 мг п/к ежедневно на курс 5—7 инъекций. При комбинированном дефекте Т- и В-систем иммунитета назначали миелопид в дозе 3 мг через день на курс 5 инъекций. Больным ХОБ иммунотерапия проводилась одним курсом, больным активным туберкулезом легких — двумя курсами с интервалом в 10—15 дней.

Динамика иммунологических показателей у больных деструктивным туберкулезом легких на фоне антибактериальной терапии в сочетании с Т-активином представлена в табл.3.

Анализ результатов лечения показал, что количество и функциональная активность Т-лимфоцитов как ко второму сроку обследования, так и к концу пребывания больных в стационаре достоверно увеличивались, но не достигали нормальных величин. Также у больных, получавших Т-активин, наблюдалось достоверное увеличение ТФУ-РОК, фагоцитарной активности нейтрофилов. Отмечено незначительное изменение

пролиферативной активности В-лимфоцитов в реакции на РВМ (до 33,7%), количества В-лимфоцитов, достоверное повышение (до нормальных величин) концентрации IgA к 3-му месяцу лечения. У больных этой группы также наблюдалось снижение уровня ЦИК до нормальных величин (27,8 ед. о.п.). Функциональная активность лимфоцитов (по реакции на туберкулин), количество И-РОК снижались, а к 3-му обследованию практически нормализовались (2,2 и 0,5% соответственно). Содержание специфических противотуберкулезных антител достоверно снижалось к концу пребывания больных в стационаре (с 1,1 до 0,6 ед. о.п.).

Динамика иммунологических показателей у больных деструктивным туберкулезом легких на фоне антибактериальной терапии в сочетании с миелопидом представлена в табл.4.

На основании полученных данных было установлено, что у больных, получавших химиотерапию в сочетании с миелопидом, в период завершения лечения и обследования достоверно повышалось количество Т-лимфоцитов, их функциональная активность в реакции на ФГА, количество ТФУ-лимфоцитов, фагоцитарная

Динамика иммунологических показателей у больных хроническим обструктивным бронхитом с наличием в крови ХОС под влиянием иммунокорректирующей терапии Т-активином

Группы больных	Число больных	Показатели, % ($\bar{X} \pm m$)						
		Е-РОК	РБТЛ с ФГА	ТФУ-РОК	ТФЧ-РОК	ЕАС-РОК	Фагоцитоз	
1. До лечения	66	32,8±1,8	41,9±1,2	24,8±1,1	9,1±0,6	23,5±0,8	40,8±1,3	
2. Общепринятая терапия	16	37,0±1,9	44,1±1,8	31,5±1,6	9,2±1,6	20,5±0,8	43,4±1,0	
3. Общепринятая терапия + Т-активин	50	51,1±1,5	53,7±1,2	41,1±1,2	13,1±0,6	16,4±0,6	53,0±1,7	
Статистический анализ								
p_{1-2}		>0,05	>0,05	<0,001	>0,05	<0,01	>0,05	
p_{1-3}		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
p_{2-3}		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

Динамика иммунологических показателей у больных хроническим обструктивным бронхитом с наличием в крови ХОС под влиянием иммунокорригирующей терапии миелопидом

Группы больных	Число больных	Показатели, % ($\bar{X} \pm m$)						
		Е-РОК	РБТЛ с ФГА	ТФУ-РОК	ТФЧ-РОК	ЕАС-РОК	РБТЛ с РВМ	Фагоцитоз
1. До лечения	29	32,6±1,4	37,8±1,2	23,8±1,3	9,6±0,9	11,0±0,9	26,5±1,0	42,2±2,0
2. Общепринятая терапия	12	38,3±1,8	41,3±1,6	25,3±0,8	9,3±0,3	10,4±0,7	27,9±1,3	48,3±2,4
3. Общепринятая терапия + миелопид	17	49,6±1,9	54,8±1,7	42,1±2,0	11,9±0,8	8,4±0,9	45,5±1,6	60,7±1,1
Статистический анализ								
	p_{1-2}	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	p_{1-3}	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
	p_{2-3}	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

активность нейтрофилов. Наблюдалось также достоверное повышение количества В-лимфоцитов, их функциональной активности в реакции на РВМ, IgA (до 1,9 г/л). Существенными были изменения содержания ЦИК в сыворотке крови у этих больных и наблюдалось четкое снижение уровня ЦИК с 105 ед. о.п. до 49,3 ед. о.п. Пролиферативная активность лимфоцитов на РРД снижалась (до 2,7%). Количество И-РОК, уровень специфических антител снижались к концу лечения больных и достигали нормальных значений (1,7% и 0,58 ед. о.п. соответственно).

Следует отметить, что у больных туберкулезом легких с наличием ХОС в крови, получавших только общепринятую терапию, наблюдалась незначительная динамика иммунологических показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета. Специфический иммунный ответ оставался также напряженным.

Динамика иммунологических показателей у больных ХОБ на фоне общепринятой терапии в сочетании с Т-активином представлена в табл.5.

При анализе полученных данных установлено, что у больных, которым проводилась только общепринятая терапия, количество Е-РОК, функциональная активность, содержание ТФЧ-РОК, ауто-РОК и фагоцитарная активность нейтрофилов достоверно не отличались от показателей, установленных до лечения. Наряду с этим, у больных, получавших в комплексе с общепринятой терапией Т-активин, отмечено достоверное увеличение показателей (Е-РОК, РБТЛ с ФГА, ТФУ-РОК), как по сравнению с данными, полученными до лечения, так и по отношению к группе больных, получавших только общепринятую терапию. Количество ЕАС-РОК и ТФЧ-РОК в группе больных, получавших Т-активин, достоверно не отличалось от нормы. При изучении изменений показателей гуморального иммунитета под влиянием лечения Т-активином у больных хроническим обструктивным бронхитом с наличием в крови ХОС отмечена тенденция к нормализации концентрации иммуноглобулинов класса G (с 14,2±0,7 г/л до 10,2±0,4 г/л) и уровня ЦИК (с 89,4±6,5 ед. о.п. до 49,2±4,1 ед. о.п.), а концентрация иммуноглобулинов классов А и М практически не отличалась от нормы.

В динамике лечения у больных, получавших только общепринятую терапию, значительных изменений показателей гуморального иммунитета по отношению к таковым до лечения не наблюдалось.

Динамика иммунологических показателей у больных ХОБ на фоне общепринятой терапии в сочетании с миелопидом представлена в табл.6.

При анализе полученных данных установлено, что в группе больных, которым проводилась только общепринятая терапия, в иммунном статусе не произошло существенных изменений по сравнению с показателями, установленными до начала лечения, за исключением Т-лимфоцитов, содержание которых повысилось до 38,3±1,8% против 32,5±1,4% ($p < 0,05$).

В группе больных, получавших в комплексе с общепринятой терапией миелопид, отмечено выраженное увеличение всех исследуемых показателей клеточного иммунитета по отношению к показателям, полученным до лечения. Необходимо отметить, что эти изменения были достоверны по сравнению с показателями у группы больных, получавших только общепринятую терапию. Кроме того, количество ЕАС-РОК и их функциональная активность в РБТЛ с РВМ, а также содержание ТФЧ-РОК и фагоцитарная активность нейтрофилов достоверно не отличались от нормы. Со стороны показателей гуморального иммунитета у группы больных, получавших миелопид, наблюдалось достоверное повышение концентрации иммуноглобулинов класса А с 1,4±0,1 г/л до 2,2±0,2 г/л и снижение концентрации ЦИК с 93,9±15,9 ед. о.п. до 45,1±6,5 ед. о.п.

Нормализация иммунологических показателей у больных с заболеваниями органов дыхания при наличии в крови ХОС, получавших иммунокорригирующую терапию, сопровождалась положительной динамикой клинического течения вышеуказанной патологии. Так, у больных туберкулезом легких увеличивалась частота прекращения бактериовыделения и закрытого распада как в середине, так и к концу стационарного лечения. У больных ХОБ наблюдалось уменьшение кашля, одышки, улучшение показателей функции внешнего дыхания. Кроме того, у больных данной

группы количество обострений в течение года значительно уменьшилось.

Таким образом, включение иммунокорректирующей терапии в комплексное лечение больных с заболеваниями органов дыхания при наличии в крови ХОС способствует нормализации иммунологических показателей и повышению эффективности лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахрарова Р.Б. // Окружающая среда и здоровье населения.— Ташкент, 1985.— С.15—16.
2. Бабаджанова А.С. // Актуальные вопросы гигиены агропромышленного комплекса.— Ташкент, 1988.— С.18—21.
3. Искандаров Т.И., Бахритдинов Ш.С. // Актуальные гигиенические проблемы охраны здоровья населения.— Ереван, 1987.— С.93—95.
4. Кокосов А.Н., Никулин К.Г. // Современные представления об этиологии и патогенезе наиболее часто встречающихся заболеваний внутренних органов.— М., 1983.— С.77—88.
5. Криворучко В.И., Джаббарова Р.Д. // Гиг. и сан.— 1989.— № 3.— С.22—24.
6. Ларионов В.Г., Кузьминская С.Н., Стахович В.И. // Там же.— 1990.— № 5.— С.44—46.
7. Рузубакиев Р.М., Ташпулатов Х.А., Сагидова Р.З. // Иммунодефициты и HLA-система.— Ташкент, 1989.— С.72—75.
8. Самедова И.Г., Банишев И.А., Мамедова Л.Н. // Гигиена применения, токсикология пестицидов и полимерных материалов.— Киев, 1987.— Вып.17.— С.74—76.
9. Убайдуллаев А.М., Махмудова Д.Х., Халиков Т.З. // Всесоюзный съезд терапевтов, 19-й: Тезисы докладов.— Ташкент, 1986.— Ч.3.— С.299—300.
10. Яким В.С. // Проблемы гигиены труда и окружающей среды.— Кишинев, 1987.— С.3—8.
11. Herrman H. // Z. Erkr. Atm.— 1981.— Bd 157, № 1.— S.103—114.
12. Mitchell R., Petty T: Synopsis of Clinical Pulmonary Disease.— St. Louis: Mosby, 1982.
13. Mussalo-Rauchman H. // J. Toxicol. Environ. Contam. Toxicol.— 1983.— Vol.12, № 3.— P.277—283.

Поступила 14.05.93.

© МАКАРЕВИЧ А.Э., 1994

УДК 616.233-002.2-07+[616.151+616-092:612.017.1]-07

А.Э.Макаревич

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И КОАГУЛОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Минского медицинского института

IMMUNOLOGICAL AND COAGULOLOGICAL PARALLELS IN PATIENTS WITH CHRONIC BRONCHITIS

A.E.Makarevich

Summary

The character and the degree of the functional interaction between basal chains of immunity and hemocoagulation during disease evolution were investigated in 114 patients with chronic bronchitis (CB) including 24 ones with nonobstructive and 18 with asthmatic forms of the disease. 36 healthy volunteers were as a control group.

During three days after hospitalization, the studies were carried out. The cell dependant immunity, circulating immune complexes, and the total hemolytic activity of complement were determined. The phagocytal activity of leukocytes was evaluated with the standard technique. The hemostasis state was estimated with the kaolin-kefalin time count and autocoagulogram parameters.

The hemocoagulation analysis revealed the presence of chronic intravessel blood coagulation (IBC) which was testified about by hypercoagulation, moderate pro- and anticoagulants consumption, and the shift dynamics of hemostasis during the CB progressing. Coupling with that, the immunological reactivity is depressed, that defines the evolution rate of the disease.

Резюме

У 114 больных с хроническим бронхитом (ХБ), из них 24 с необструктивным и 18 с астматическим, изучали характер и степень функционального взаимодействия основных звеньев иммунитета и гемокоагуляции в ходе эволюции заболевания. Контрольную группу составили 36 здоровых добровольцев.

Исследования проводили первые три дня после поступления в стационар. Определялся клеточно-опосредованный иммунитет, циркулирующие иммунокомплексы и общая гемолитическая активность

комплемента. Фагоцитарная активность лейкоцитов оценивалась по стандартной методике. Состояние гемостаза оценивали по каолин-кефалиновому времени и параметрам аутокоагулограммы.

Анализ гемокоагуляции выявил наличие хронического внутрисосудистого свертывания крови (ВСК), в пользу которого свидетельствовали гиперкоагуляция, умеренное потребление про- и антикоагулянтов, а также динамика сдвигов гемостаза в ходе прогрессирования ХБ. При этом также сопряженно угнетается иммунологическая реактивность, что определяет темпы эволюции болезни.

Хронический бронхит (ХБ) стал массовым заболеванием в клинике внутренних болезней и актуальной проблемой пульмонологии. В своей эволюции ХБ закономерно трансформируется в обструктивный бронхит (ХОБ) с последующим формированием легочной гипертензии и хронического легочного сердца (ХЛС).

Патогенез ХБ сложен и включает в себя нарушение многих систем, в том числе иммунологической и гемостаза [1,3,6]. В настоящее время имеются сообщения [4,12] о взаимосвязи иммунной и гемокоагуляционной систем через систему комплемента, моноциты, фибринолиз, модулирующую функцию лимфоцитов и синтез антител против факторов свертывания.

Целью данного исследования было изучение характера и степени функционального взаимодействия основных звеньев иммунитета и гемокоагуляции у больных ХБ в ходе его эволюции.

Обследовано пять групп больных ХБ в фазе обострения с нарастающей степенью тяжести заболевания. Эти группы мы рассматривали как отражающие эволюцию ХБ.

Первую группу составили 24 больных необструктивным ХБ (ХНБ): средний возраст и стаж болезни — соответственно 43,4 и 6,6 года. Вторую группу сформировали 24 пациента с ХОБ с умеренным обострением и легочной недостаточностью I степени (ЛН_I) по Бокше: средний возраст 46,7 года, длительность болезни 8,8 года (ХОБ₁); третью — 26 больных ХОБ с ЛН_{II} (ХОБ₂) и более выраженными, чем в предыдущей группе, симптомами обострения (у всех больных СРБ — положительный, СОЭ — более 15 мм/час, фибриноген — более 5,0 г/л, сиаловые кислоты — более 2,40 мМ/л), средний возраст 48,4 года, стаж болезни 5,3 года. В четвертую, самую тяжелую группу вошли 22 пациента с ХОБ, отягощенным выраженной эмфиземой легких, диффузным пневмосклерозом и ХЛС; из них 18 человек имели ХЛС в фазе декомпенсации; средний возраст — 55,6 года и длительность заболевания — 12,7 года. Дополнительно обследовано 18 лиц с астматическим ХБ (ХАБ) как начальным этапом формирования бронхиальной астмы: средний возраст — 38,5 года и длительность болезни 4,6 года.

Согласно рекомендаций ВНИИП диагноз верифицировался на основании клинико-рентгенологических, бронхоскопических и функциональных данных с учетом гематологических и биохимических показателей активности воспалительного процесса. Контрольную группу составили 36 здоровых лиц в возрасте 20—55 лет (средний возраст 38,7 года).

Исследование проводили в первые три дня поступления в стационар. Определяли клеточно-опосредованный иммунитет по содержанию Т-лимфоцитов (методом

розеткообразования с эритроцитами барана по Джондал, В-лимфоцитов по розеткообразованию с эритроцитами мышей, функциональной активности В-лимфоцитов, оцениваемой по уровню иммуноглобулинов (Ig) А,М,Г в сыворотке крови (по Манчини). Определяли также циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) осаждением с полиэтиленгликолем, общую гемолитическую активность комплемента (по 50% гемолизу). Традиционно оценивали фагоцитарную активность: фагоцитарным индексом (ФИ) лейкоцитов, фагоцитарным числом (ФЧ), а также спонтанным тестом с нитросиним тетразолием (НСТ) по количеству фармазанположительных нейтрофилов.

Состояние гемостаза оценивали по каолин-кефалиновому времени и параметрам аутокоагулограммы (АКТ) в модификации З.С.Баркагана (1980): АКТ₂ — показатель образования первых порций тромбина, МСА — максимальная свертывающая активность, ИИТ — индекс инактивации тромбопластина и тромбина. Дополнительно изучались продукты паракоагуляции по β-нафтоловому тесту и активность антитромбина-III (АТ-III) по Е.П.Иванову (1991). Фибринолитическая система оценивалась по: эуглобулиновому лизису (по Доннер), XIIa-зависимому лизису (по А.Г.Архипову, Г.Ф.Еремину, 1985) и ингибиторам фибринолиза (по А.В.Веремеенко и др., 1979). Данные обработаны статистически ($\bar{X} \pm \sigma$).

Анализ показал (таблица), что по мере прогрессирования ХБ отмечалась тенденция к нарастанию дефицита циркулирующих в кровотоке Т-лимфоцитов с $51,7 \pm 11,4\%$ при ХНБ до $48,4 \pm 11,6\%$ при ХЛС на фоне некоторого повышения их абсолютного числа за счет умеренного лейкоцитоза во всех группах.

Содержание В-лимфоцитов (процент и абсолютное число) было достоверно повышено во всех группах больных, без существенной разницы между ними. Следует отметить меньший рост В-лимфоцитов при формировании ХЛС ($15,6 \pm 9,1\%$) по сравнению с другими группами. Средние величины уровня IgA при ХНБ, ХОБ₁, ХОБ₂ и ХЛС не претерпевали заметных сдвигов по сравнению со значениями здоровых. У больных ХБА уровень IgA был существенно ниже нормы и показателя у больных ХЛС.

Отмечено достоверное увеличение концентрации IgG во всех группах. Так, его содержание при ХНБ, ХОБ₁, ХОБ₂ и ХЛС прогрессивно уменьшалось и составило соответственно $19,4 \pm 6,3$, $16,8 \pm 6,7$, $16,7 \pm 5,8$ и $15,4 \pm 4,9$ г/л. Содержание IgM во всех группах существенно не отличалось от контрольных величин.

Общая гемолитическая комплементарная активность была достоверно повышена только при ХОБ₂ и ХЛС — соответственно $71,1 \pm 18,6$ усл. ед. и $72,9 \pm 16,7$ усл. ед., против $65,0 \pm 7,8$ усл. ед. в норме.

ФИ был достоверно снижен только при ХНБ (50,2±7,3%), тогда как в других группах средние величины ФИ заметно не отличались от нормальных. ФЧ уменьшалась при ХНБ, ХОБ₁, ХЛС, ХАБ (соответственно 3,2±0,7 усл. ед., 3,1±0,9 и 2,8±0,5 усл. ед. при 3,4±0,5 усл. ед. в контроле; $p < 0,05$). НСТ, отражающий интегральную килинговую активность фагоцитов, был снижен у больных ХОБ₁, ХОБ₂ и ХЛС. Таким образом, при ХОБ и ХЛС была выявлена близкая к контрольной поглотительная способность фагоцитов, но была существенно снижена их переваривающая и микробоцидная активность.

Количество ЦИК повышалось у больных всех групп, но без существенных различий в зависимости от тяжести процесса. Такой рост ЦИК может стимулировать реакции тканевого повреждения и согласуется с недостаточностью Т-звена иммунитета и фагоцитарной функции.

Таким образом, если рассматривать изученные иммунологические показатели в последовательности ХНБ—ХОБ—ХЛС, то вырисовывается ряд закономерностей в иммунологических сдвигах [5]. На фоне умеренного лейкоцитоза в данном ряду отмечается снижение процентного содержания Т-лимфоцитов. Во всех изучаемых группах компенсаторно активируется В-клеточный иммунитет, отмечается значительное повышение синтеза IgG, причем степень этого повышения обратно пропорциональна тяжести ХБ. Это свидетельствует, что по мере развития заболе-

вания адаптационные возможности В-клеточного звена иммунитета уменьшаются.

В целом можно отметить, что параллельно прогрессированию ХБ отмечается тенденция к увеличению выраженности иммунологических нарушений.

При изучении первой фазы гемостаза (см. табл.) выявлено, что каолин-кефалиновое время достоверно укорочено только при ХОБ₁ (на 7%), тогда как в других группах заметно оно не отличалось от контрольных величин. Существенное снижение АКТ₂ и МСА отмечено у лиц с ХЛС (соответственно на 8 и 7%).

Анализ антикоагулянтной системы показал, что активность АТ-III во всех группах заметно не отличалась от контроля. Следует отметить тенденцию к росту АТ-III при ХЛС (на 7%, $p < 0,1$), ИИТ был достоверно снижен во всех группах, кроме ХЛС.

Изучение посткоагуляционной фазы показало существенное торможение эуглобулинового фибринолиза во всех группах, кроме больных ХЛС. Так, при ХНБ, ХОБ₁, ХОБ₂ величины фибринолиза соответственно составили 278±106 мин, 291±96 и 312±85 мин (в норме 236±54 мин; $p < 0,05$), а при ХЛС — 266±123 мин.

Отмечено замедление фибринолиза, активированного каолином, при ХНБ, ХОБ₂ и ХЛС — соответственно 8,2±2,5 мин, 8,9±4,6 и 8,3±3,0 мин против 7,1±1,0 в норме; $p < 0,05$.

Активность ингибиторов фибринолиза была достоверно повышена во всех группах (особенно при ХАБ — в 2,5 раза), но необходимо отметить некоторое снижение

Т а б л и ц а

Иммунологические и коагулогические нарушения ($\bar{X} \pm \delta$) у больных ХБ

Показатели	Норма (n=36)	ХНБ (n=24)	ХОБ ₁ (n=24)	ХОБ ₂ (n=26)	ХЛС (n=22)	ХАБ (n=18)
Т-лимфоциты, %	57,6±6,3	51,7±11,4*	51,2±10,8*	50,4±11,0*	48,4±11,5*	53,3±9,4*
абс. число, 10 ⁹ /л	0,98±0,22	1,1±0,32	1,2±0,38	1,2±0,50	1,0±0,38	1,3±0,55
В-лимфоциты, %	10,2±2,0	16,5±9,8*	18,9±9,3*	18,6±9,2	15,6±9,1	20,7±11,0*
абс. число, 10 ⁹ /л	0,16±0,05	0,35±0,21*	0,43±0,22*	0,43±0,25*	0,33±0,22*	0,50±0,31*
Фагоцитарный индекс, %	55,5±4,0	50,2±7,3**	57,2±13,5	54,4±7,3	56,3±12,1	53,5±10,0
Фагоцитарное число, усл.ед.	3,4±0,5	3,2±0,7*	3,1±0,9*	3,2±1,1	3,0±1,0*	2,8±0,5*
НСТ, %	19,8±3,0	19,0±2,9**	16,5±4,6*	17,6±4,2*	16,0±4,3*	18,7±5,6
IgA, г/л	2,3±0,6	2,1±0,9	2,4±1,0	2,2±0,9	2,5±1,2	1,8±0,7**
IgG, г/л	12,3±4,1	19,4±6,3**	16,8±6,7*	16,7±5,8*	15,4±4,9*	15,7±6,3*
IgM, г/л	1,3±0,5	1,4±0,5	1,3±0,4	1,4±0,4	1,5±0,6	1,3±0,4
ЦИК, ед. опт. пл.	51±15	80±39*	87±23*	82±24*	88±29*	80±36*
Комплемент, СН ₅₀ , гем. ед.	65,0±7,8	68,1±15,6	63,6±15,1	71,1±18,6*	72,9±16,7*	67,5±16,6
Каолин-кефалиновое время, с	40,0±4,0	41,2±7,3	37,4±5,8*	38,4±7,3	39,6±7,1	37,9±7,0
АКТ на 2 мин., %	33±15	31±17	34±20**	36±19**	25±15*	38±20**
МСА, %	101,0±6,8	100,0±6,0**	100,3±7,3**	99,7±8,7**	93,6±7,2*	102,6±7,2**
ИИТ, усл. ед.	1,8±0,2	1,6±0,2*	1,6±0,2*	1,5±0,2*	1,8±0,2	1,5±0,2*
Антитромбин-III, %	97±12	100±18	93±14	103±15	104±24	97±12
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	236±54	278±106*	291±96**	312±85**	266±123	362±111**
Ингибиторы фибринолиза, мин	934±270	1774±762*	1418±541*	1634±563*	1328±808	2316±907**
XII-а зависимый лизис, мин	7,1±1,0	8,2±2,5*	7,9±3,9	8,9±4,6*	8,3±3,0*	7,2±3,3
В-нафтол, 10 ³ мл/л	58±10	76±30*	81±26*	86±30*	72±27*	73±31*

Примечание: * — $p < 0,05$ относительно нормы, ** — $p < 0,05$ относительно ХЛС.

этой активности при ХЛС на фоне других групп. Содержание продуктов паракоагуляции, оцениваемых по В-нафтоловому тесту, закономерно нарастало в группах ХНБ, ХОБ₁, ХОБ₂, а затем при формировании ХЛС несколько снижалось, но оставалось выше нормы.

Выявленная гиперкоагуляция в группах ХНБ, ХОБ₁, ХОБ₂, ХАБ связана с поступлением в систему легочного кровотока веществ с выраженной тромбопластической активностью; тканевого тромбопластина, бактерий, вирусов и их токсинов, комплексов антиген-антитело, кислых метаболитов из воспалительно-гипоксических участков бронхолегочной ткани [9,11].

Таким образом, анализ гемокоагуляции выявил наличие хронического внутрисосудистого свертывания крови (ВСК), в пользу которого свидетельствовали: гиперкоагуляция, умеренное потребление про- и антикоагулянтов, а также динамика сдвигов гемостаза в ходе прогрессирования ХБ.

У больных ХЛС, в отличие от других групп, имелись признаки активации противосвертывающей активности — преобладала гипокоагуляция: некоторое увеличение АТ-III, снижение активности ингибиторов фибринолиза, возрастание эуглобулинового фибринолиза, а также отсутствие роста продуктов паракоагуляции в сравнении с предыдущими группами.

Вероятно, выявленная в этой группе суммарная гипокоагуляция не связана с потреблением факторов свертывания, а является защитно-приспособительной реакцией на выраженную гипоксию и повреждение бронхиальной ткани при ХЛС.

Таким образом, у больных ХБ в ходе его прогрессирования сопряженно угнетается иммунологическая реактивность и формируется ВСК, что во многом определяет темпы эволюции болезни.

Учитывая, что иммунологические нарушения могут играть определенную роль в изменениях гемостаза, мы проанализировали взаимосвязи иммунологических тестов первого уровня и показателей гемокоагуляции.

Анализ достоверных парных линейных корреляций (с последующим преобразованием их по Фишеру—Z) показал, что в большинстве случаев корреляции были слабые, недостоверные, а иногда они не в полной мере соответствовали направленности изменений средних величин сравниваемых тестов. Но вместе с тем выявлен ряд существенных взаимосвязей показателей иммунитета и гемостаза. Так, процентное содержание Т-лимфоцитов было обратно связано: с каолин-кефалиновым временем в группах ХОБ₂ и ХЛС (Z соответственно $-0,64$ и $-0,61$) и с фибринолизом, стимулированным каолином, в группе ХАБ ($Z = -0,77$), а также прямо связано — с МСА в объединенной группе ХОБ_{1,2} ($Z = 0,40$) и с АКТ₂ у лиц с ХОБ₁ ($Z = 0,57$). Полученные данные показывают, что нарушения гемостаза в определенной мере обусловлены дефицитом циркулирующих Т-лимфоцитов, т.к., вероятно, последние адсорбируют на себе и выделяют в кровоток ряд факторов свертывания [4].

В-лимфоциты, являясь продуцентами Ig (в том числе антител), также участвуют в регуляции гемостаза. Так, отмечены прямые связи каолин-кефалинового

времени, МСА с абсолютным числом В-лимфоцитов у лиц с ХОБ₂ (Z соответственно $-0,67$ и $0,55$). В группе ХАБ В-лимфоциты (относительное и абсолютное число) обратно коррелировали с эуглобулиновым фибринолизом (Z соответственно $-0,67$ и $-0,71$).

Анализ взаимосвязей иммуноглобулинов с факторами гемостаза показал обратные корреляции IgA с ингибиторами фибринолиза в группах ХНБ и ХЛС (Z соответственно $-0,51$ и $-0,61$). У лиц с ХАБ выявлено, что по мере роста IgM угнеталась активность АТ-III ($Z = -0,82$). Следовательно, можно предположить, что иммунная система влияет на факторы гемостаза путем изменения уровня и активности антител, реагирующих против активированных ферментов свертывания (изменяя их активность).

В ходе некоторого роста комплементарной активности у больных ХОБ₂ и ХЛС увеличивалось ВСК. Об этом свидетельствовали обратные корреляции комплемента и ингибиторов фибринолиза в группе ХЛС ($Z = -0,67$) и прямая связь с В-нафтоловым тестом при ХАБ ($Z = 0,76$). Это можно объяснить тем, что активированные компоненты комплемента повреждают эндотелий сосудов и активируют фактор Хагемана, высвобождая лизосомальные ферменты, в свою очередь активирующие ВСК [10].

Вероятно, система комплемента (как медиатор воспаления) является мостиком между иммунологической реактивностью и гемокоагуляцией: возникающие при ХБ иммунные реакции, активируя каскады комплемента, модулируют прямо или косвенно интенсивность гемокоагуляции через синтез тромбопластина, высвобождение трех факторов тромбоцитов, клиренс продуктов активации свертывания.

Можно полагать, что выявленная гиперкоагуляция в группах ХНБ, ХОБ₁, ХОБ₂, ХАБ во многом реализуется в клеточно опосредованных реакциях через систему комплемента, на фоне имеющихся у этих больных микроциркуляторных нарушений [7,8].

ЦИК прямо коррелировали с Хагеман-зависимым фибринолизом в объединенной группе ХОБ_{1,2} ($Z = 0,42$), но обратно — с МСА при ХАБ ($Z = -0,98$) и с АТ-III при ХЛС ($Z = -0,98$). Вероятно, повышенное количество ЦИК, откладываясь на эндотелии сосудов и повреждая его, активирует фактор Хагемана. Тем самым ЦИК могут влиять на каскады гемокоагуляции и фибринолиза и опосредованно — на протеолитические ферменты, комплемент и систему плазминоген-плазмин.

Корреляционный анализ показал, что наиболее тесные связи существуют между показателями фагоцитоза (в отличие от других иммунологических тестов) и гемостаза. Так, обратно взаимосвязаны: ФИ с МСА при ХНБ и ХАБ (Z соответственно $-0,82$ и $-0,76$) и с фибринолизом, стимулированным каолином, у лиц с ХАБ и ХЛС (Z соответственно $-0,75$; $-0,57$); ФЧ с МСА в группе ХЛС ($Z = -0,61$); НСТ с МСА при ХАБ ($Z = -0,76$) и прямо коррелировали — ФИ с АТ-III у больных ХОБ₁ ($Z = 0,63$).

Такое сопряженное изменение фагоцитарной активности на фоне ВСК и угнетения фибринолиза у больных ХБ указывает на то, что отложения фибрина на

эндотелии сосудов действуют как хемотоксины, активируя фагоциты, содержащие лизосомальные ферменты, про- и антикоагулянты, стимуляторы и ингибиторы фибринолиза. Наши данные указывают, что даже при ХЛС сохраняется необходимый уровень фагоцитарной активности для очистки микрососудов от микроотложений фибрина, которые усиливают феномен сладжирования крови, наблюдаемый при тяжелой легочной патологии [8].

Обнаруженные фазовые изменения гемостаза (гипер-гипокоагуляция с относительным усилением фибринолиза по мере прогрессирования ХБ) имеют не только определенное патогенетическое значение. Их можно рассматривать как один из факторов, способствующих дренажу бронхов и последующему уменьшению обструкции и связанных с ней гипоксии и тканевого ацидоза.

Таким образом, выявленное сопряжение и преимущественное угнетение Т-клеточного иммунитета и ингибция фибринолиза на фоне ВСК показывают, что их сочетание важно в опосредованном повреждении легочного микрокровоотока, развитии капилляротрофической недостаточности, благоприятствующей прогрессированию ХБ.

В ы в о д ы

1. Проведенный анализ указывает на наличие определенной зависимости иммунитета и гемостаза при ХБ.
2. Наиболее тесные взаимосвязи параметров гемокоагуляции отмечены с комплементом, ЦИК и фагоцитарной активностью.

Поступила 14.10.91.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.248-085+616.155.32-07

Н.Е.Журавлева, Г.В.Порядин, Ж.М.Салмаси, Т.А.Червинская

ВЛИЯНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ГИПОСЕНСИБИЛИЗАЦИИ НА КОЛИЧЕСТВЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ ПОПУЛЯЦИЙ И СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Российский государственный медицинский университет

THE INFLUENCE OF SPECIFIC HYPOSENSITIZATION ON QUANTITATIVE CHANGES ON POPULATIONS AND SUBPOPULATIONS OF LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA

N.E.Juravleva, G.V.Porjadin, J.M.Salmasy, T.A.Chervinskaya

S u m m a r y

The influence of hyposensitization by specific allergen on populations and subpopulations of lymphocytes in 24 patients with atopic dust bronchial asthma were investigated. The determination of surface lymphocyte antigens has been carried out using the monoclonal antibodies of the home series LT. It was show, that specific hyposensitization accompanied with significant increased of CD8+ lymphocytes subpopulation in peripheral blood and normalized immunoregulatory index. This effect was independent of clinical results.

The result obtained confirm the important role of activation suppressor T-lymphocytes in development of effect by specific immunotherapy in allergic diseases.

Р е з ю м е

Изучали влияние гипосенсибилизации специфическими аллергенами на популяции и субпопуляции лимфоцитов 24 больных атопической астмой с сенсibilизацией к аллергенам домашней пыли. Поверхностные антигены лимфоцитов определяли с помощью моноклональных антител серии ЛТ. Показано, что специфическая гипосенсибилизация, независимо от клинических результатов, сопровождается достоверным повышением абсолютного и относительного содержания субпопуляции CD8+—лимфоцитов в периферической крови и нормализацией иммунорегуляторного индекса (отношения CD4/CD8 лимфоцитов).

Полученные результаты подтверждают важную роль активации супрессорных лимфоцитов в развитии эффекта специфической иммунотерапии при аллергических заболеваниях.

Среди всех методов лечения аллергической бронхиальной астмы (БА) одним из наиболее эффективных, по мнению большинства исследователей и врачей-аллергологов, является метод специфической гипосенсибилизации. Особо следует подчеркнуть тот факт, что специфическая гипосенсибилизация является единственным методом лечения аллергических заболеваний, способным значительно улучшить прогноз болезни, предотвратить ее дальнейшее прогрессирование. Поэтому понятен интерес большого числа исследователей к изучению воздействия специфической гипосенсибилизации на иммунный статус больных БА. Выявление важной роли Т-клеток в развитии нарушений регуляции синтеза IgE при аллергии [9] вызвало появление работ, в которых анализируется влияние гипосенсибилизации на субпопуляции Т-лимфоцитов больных аллергией. Однако эти работы немногочисленны, а представленные в них результаты весьма противоречивы. Так, одни авторы указывают на увеличение числа $T8^+$ -лимфоцитов-супрессоров ($CD8^+$) [7,11,12] под влиянием специфической гипосенсибилизации. Другие авторы считают, что под влиянием специфической иммунотерапии происходит снижение популяции $CD8^+$ -лимфоцитов [6,13].

Анализ количественных изменений содержания В-лимфоцитов в периферической крови в процессе гипосенсибилизации также дает противоположные данные. Одни авторы не нашли изменений их содержания в крови [1], другие обнаружили тенденцию к увеличению числа В-лимфоцитов под влиянием гипосенсибилизации в крови больных БА [4,8]. Отсутствие однозначных данных о влиянии специфической гипосенсибилизации на субпопуляции регуляторных лимфоцитов больных с аллергией, с одной стороны, и важная роль нарушений иммунорегуляторной активности лимфоцитов при аллергической БА, с другой стороны, и определили цель настоящей работы: изу-

чение влияния гипосенсибилизации специфическими аллергенами на субпопуляции лимфоцитов больных atopической формой БА.

Исследования проведены на лимфоцитах периферической крови 24 больных с atopической формой БА в стадии ремиссии в возрасте 16-51 года. У всех больных при аллергологическом обследовании (анамнез, кожные пробы, провокационные ингаляционные пробы, наличие в крови специфических анти-IgE антител) подтвержден диагноз аллергии к домашней пыли. Исследования проводили дважды: до начала гипосенсибилизации и в конце короткого курса (на 4-й неделе) специфического лечения. Гипосенсибилизацию осуществляли подкожным введением водно-солевых экстрактов аллергенов по общепринятой методике. Критерием оценки специфической гипосенсибилизации служили клинические показатели [2].

Выделение лимфоцитов проводили на градиенте плотности фикал-верографина по методу Boyum [5]. В работе использовали моноклональные антитела (МАТ) серии ЛТ (Институт иммунологии МЗ РФ): ЛТ1 против CD5-антигена, ЛТ4 против CD4-антигена и ЛТ8 против CD8-антигена. Для выявления фиксированных МАТ использовали меченую ФИТЦ кроличью антисыворотку против иммуноглобулинов мыши, лимфоциты, несущие поверхностные иммуноглобулины, выявляли с помощью меченой ФИТЦ кроличьей антисыворотки против иммуноглобулинов человека (Институт эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф.Гамалеи). Реакцию ставили на стекле в микроварианте. Количество Е-РОК определяли модифицированным способом Jondal et al. [10].

В ходе проведения курса специфической гипосенсибилизации у 14 больных atopической БА получены отличные и хорошие результаты (1-я группа), у 10 больных — удовлетворительные результаты (2-я группа). Анализ исследуемых показателей, получен-

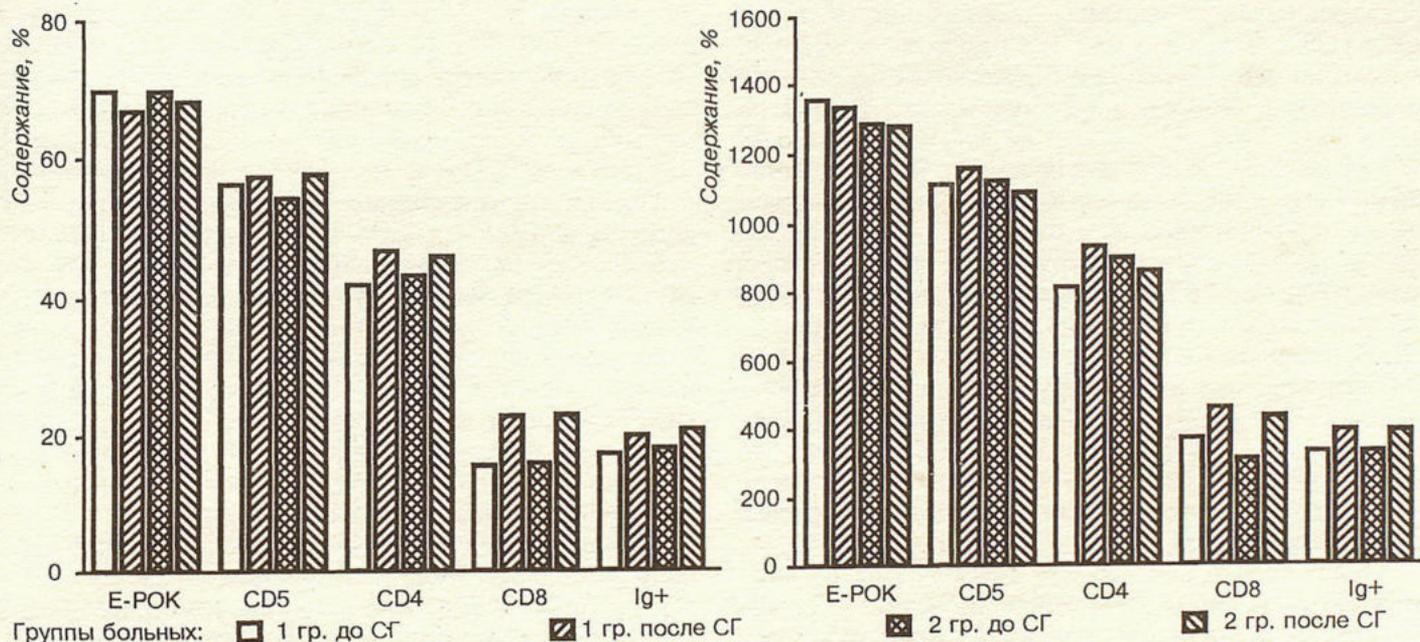


Рис.1. Влияние специфической гипосенсибилизации (СГ) на популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови больных atopической БА.

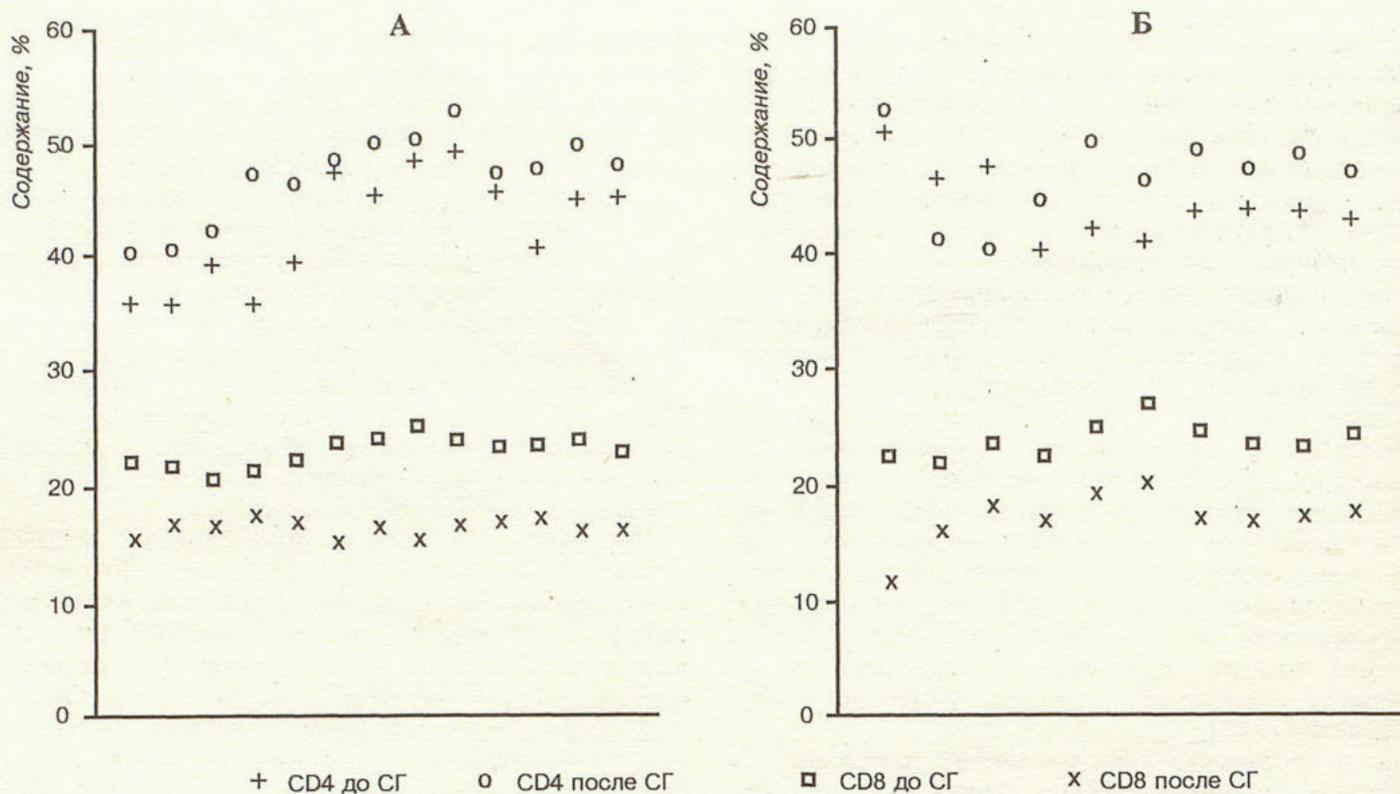


Рис.2. Индивидуальные колебания иммунорегуляторных субпопуляций лимфоцитов в процессе специфической гипосенсибилизации (СГ).

А - группа больных с отличными и хорошими результатами, Б - группа больных с удовлетворительными результатами.

ных при иммунологическом обследовании выделенных нами групп больных, проводился отдельно.

Результаты проведенных исследований представлены на рис.1. Исследование популяции Т-лимфоцитов периферической крови больных атопической БА, выявляемое в реакции Е-розеткообразования, показало, что в 1-й группе больных относительное содержание Е-розеткообразующих Т-лимфоцитов несколько снижалось к концу специфического лечения, составив $70,21 \pm 1,29\%$ до лечения и $67,42 \pm 1,20\%$ после лечения. Абсолютное же содержание Е-розеткообразующих Т-лимфоцитов у больных этой группы практически не изменялось (1368 ± 71 кл/мкл до лечения и 1347 ± 43 кл/мкл после гипосенсибилизации). Во 2-й группе больных сохранялась та же направленность. Относительное и абсолютное содержание Е-розеткообразующих Т-лимфоцитов в этой группе составило соответственно $70,27 \pm 1,76\%$ и 1296 ± 52 кл/мкл до лечения и $68,66 \pm 1,50\%$ и 1292 ± 31 кл/мкл после лечения.

В обеих группах больных относительное содержание $CD5^+$ -лимфоцитов к концу иммунотерапии повышалось, причем во 2-й группе больных это повышение было достоверным ($p < 0,01$), составив $54,85 \pm 0,69\%$ до лечения и $58,16 \pm 0,51\%$ после лечения. Абсолютное же содержание этой популяции лимфоцитов практически не изменялось ни в 1-й, ни во 2-й группах.

Относительное содержание субпопуляции $CD4^+$ -лимфоцитов к концу гиперсенсибилизации повышалось в обеих группах, составив в 1-й группе до и после лечения соответственно $42,48 \pm 1,32\%$ и $46,88 \pm 1,01\%$

($p < 0,05$), а во 2-й группе $43,61 \pm 1,03\%$ до лечения и $46,09 \pm 1,16\%$ после лечения. Абсолютное же содержание этой субпопуляции лимфоцитов повышалось лишь в 1-й группе, составив 822 ± 32 кл/мкл до лечения и 939 ± 14 кл/мкл после лечения ($p < 0,05$).

В обеих группах относительное содержание $CD8^+$ -лимфоцитов достоверно увеличивалось, составив в 1-й и 2-й группах соответственно $16,32 \pm 0,21\%$ и $16,40 \pm 0,69\%$ до лечения и $22,98 \pm 0,32\%$ и $23,15 \pm 0,45\%$ после лечения ($p < 0,001$). То же наблюдалось и в отношении абсолютного содержания $CD8^+$ -лимфоцитов, которое составило в 1-й и 2-й группах соответственно 382 ± 77 кл/мкл и 322 ± 17 кл/мкл до лечения и 461 ± 11 кл/мкл и 435 ± 12 кл/мкл после лечения ($p < 0,001$).

Оценка индивидуальных изменений относительного содержания $CD4^+$ - и $CD8^+$ -лимфоцитов у больных в процессе гипосенсибилизации подтвердила, что описанные изменения этих субпопуляций характерны для подавляющего большинства больных (рис.2). Только у двух обследованных больных в процессе специфического лечения произошло снижение количества $CD4^+$ -клеток. В то же время на рис.2 хорошо видно отсутствие существенных различий в динамике регуляторных субпопуляций лимфоцитов у больных 1-й и 2-й групп в процессе гипосенсибилизации.

Изменения в содержании $CD4^+$ - и $CD8^+$ -лимфоцитов сопровождались достоверным снижением их соотношения ($CD4/CD8$). В 1-й группе иммунорегуляторный индекс, составив до лечения $2,64 \pm 0,11$, снизился до $2,04 \pm 0,03$ после лечения ($p < 0,001$). Во 2-й группе

этот показатель составил до и после лечения соответственно $2,73 \pm 0,21$ и $2,0 \pm 0,06$ ($p < 0,001$).

В обеих группах относительное содержание В-лимфоцитов, экспрессирующих поверхностные иммуноглобулины, увеличивалось, составив в 1-й группе $17,55 \pm 0,29\%$ до лечения и $20,35 \pm 0,34\%$ после лечения ($p < 0,001$), а во 2-й группе соответственно $18,62 \pm 0,67\%$ и $21,09 \pm 0,46\%$ ($p < 0,05$). Абсолютное содержание В-лимфоцитов также достоверно увеличивалось в обеих группах, составив 339 ± 9 кл/кмл в 1-й группе и 335 ± 6 кл/кмл во 2-й группе до лечения и соответственно 402 ± 8 кл/кмл ($p < 0,001$) и 396 ± 10 кл/кмл после лечения ($p < 0,001$).

Таким образом, специфическая гипосенсибилизация сопровождается достоверным повышением субпопуляции $CD8^+$ -лимфоцитов и нормализацией иммунорегуляторного индекса (отношение $CD4/CD8$ лимфоцитов).

Выявленные изменения содержания $CD8^+$ -лимфоцитов у больных атопической БА в процессе иммунотерапии хорошо согласуются с результатами изучения влияния специфической гипосенсибилизации на функциональную активность Т-лимфоцитов-супрессоров у больных аллергией [3], и в сумме подтверждают высказанное предположение о том, что в основе эффекта специфической иммунотерапии при аллергических заболеваниях лежит процесс индуцирования либо активации супрессорных Т-лимфоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Низаметдинова Р.А. Популяции Т- и В-лимфоцитов при поллинозах и атопической бронхиальной астме у детей // Мед. журн. Узбекистана.— 1982.— № 2.— С.23—27.
2. Порошина Ю.А., Полсачева О.В., Передкова Е.В. Ускоренный метод специфической иммунотерапии поллинозов: Метод. рекомендации.— М., 1988.
3. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М. Сравнительная характеристика активности Т-лимфоцитов супрессоров и реакции бласттрансформации лимфоцитов при атопической аллергии человека и влияние на них специфической гипосенсибилизации // Иммунология.— 1982.— № 2.— С.75—78.
4. Соколова Т.С., Ботвиньева Т.С., Жуковский А.М. и др. Иммунологические показатели в оценке эффективности терапии при атопической бронхиальной астме у детей // Педиатрия.— 1983.— № 12.— С.21—23.
5. Boyum A. Separation of leucocytes from blood and bone marrow // Scand. J. Clin. Lab. Invest.— 1968.— Suppl.97.— P.9—109.
6. Colos C., Duce F., Doninger M.A. et al. Lymphocyte activation during immunotherapy // Schweiz. Med. Wochenschr.— 1991.— Bd 121, Suppl.40.— S.95.
7. Guerra F., Miguel R., Arenas A. et al. Kinetics of total, CD3, CD4 and CD8 lymphocytes during immunotherapeutic treatment. A 4-year study // Ibid.— S.95.
8. Hsieh K.H. Study of T-cell subpopulations defined by monoclonal antibodies in asthmatic children with or without atopic eczema and normals // Ann. Allergy.— 1982.— Vol.48, № 6.— P.345—348.
9. Ishizaka K. Regulation of the IgE antibody response // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.— 1989.— Vol.88, № 1—2.— P.8—13.
10. Jondal M., Holm G., Wigzell H. Surface markers of human B and T lymphocytes. I. A large population of lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheep red blood cells // J. Exp. Med.— 1972.— Vol.136, № 2.— P.207—215.
11. Lokar R., Kolbas V., Sabioncello A. et al. T lymphocyte subpopulations in children's atopic asthma // Allergie Immunol.— 1990.— Vol.36, № 2.— P.87—94.
12. Ones U., Bayraktar E., Guler N. et al. The Immunologic effect of immunotherapy in childhood asthma // Schweiz. Med. Wochenschr.— 1991.— Bd 121, Suppl.40.— S.97.
13. Tsai L.C., Tang R.B., Hung M.W. et al. Expression of serum IL-2, IL-2R, and CD8 levels during hyposensitization in house-dust-sensitive asthmatics // J. Asthma.— 1990.— Vol.27, № 5.— P.307—313.

Поступила 23.03.93.

А.Р.Татарский, А.С.Эмирова, Е.В.Бобков, К.М.Алиева

ТРОМБОЦИТАФЕРЕЗ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

НИИ пульмонологии МЗ РФ

PLATELETAFERESIS IN COMPLEX THERAPY IN PATIENTS WITH VARIOUS ASTHMA FORMS

A.R.Tatarskiy, A.S.Emirova, E.V.Bobkov, K.M.Alieva

Summary

Basing on the active role of platelets (Pt's) in bronchial asthma (BA) pathogenesis, the influence of plateletapheresis (PtA) on bronchial asthma and Pt's functional activity was investigated. PtA was used in 88 patients with various asthma forms. 41 patients with atopic BA, 28 patients with "mixed" asthma, and 19 ones with aspirin BA were treated. The clinical state and the Pt's functional parameters (aggregation, intracellular Ca^{2+} , Pt's secretion, levels of Pt's-binding IgE) were evaluated. The therapy was efficient in 86% of patients with atopic BA, in 62% of ones with aspirin-sensitive BA, in 46% of patients with "mixed" BA. The results of the study demonstrated that PtA restores normal platelet functional status parameters, especially in atopic patients with dramatic clinical course of the disease.

Резюме

На основе предположения об активной роли тромбоцитов в патогенезе бронхиальной астмы (БА) решили исследовать влияние тромбоцитафереза (ТА) на течение заболевания и тромбоцитарную функциональную активность. Тромбоцитаферез выполнялся у 88 пациентов с различными формами бронхиальной астмы: 41 больной — с атопической БА, 28 — со "смешанной формой" и 19 — с аспириновой формой БА. Исследовалось клиническое состояние больных и параметров, отражающих функциональный статус тромбоцитов: агрегация, внутриклеточный кальций, тромбоцитарная секреция, уровень связывания IgE тромбоцитами. Терапия ТА оказалась эффективной у 88% больных с атопической БА, у 62% больных с аспириновчувствительной БА и 46% — со "смешанной" БА. Результаты исследования показали, что ТА восстанавливает нормальный функциональный статус тромбоцитов, особенно у больных с атопией с неблагоприятным клиническим течением.

Исследовав патогенетическую роль тромбоцитов, их функциональные и морфологические характеристики у больных с различными формами бронхиальной астмы (БА), было решено включить в комплексную терапию больных БА с выявленными тромбоцитарными нарушениями специфический экстракорпоральный метод лечения — тромбоцитаферез.

Объектом экстракорпорального воздействия для проведения тромбоцитафереза являлся пул циркулирующих в периферической крови морфологически и функционально активированных тромбоцитов, которые, на основании литературных [1,9] и собственных исследований, играют значительную роль в патогенезе бронхиальной астмы [3].

Методика проведения процедуры следующая: тромбоцитаферез — экстракорпоральный метод удаления тромбоцитов — проводился на аппарате Fenwall CS-3000 (США). Всего проведено 96 процедур 88 больным БА (7 больным тромбоцитаферез проводился дважды, одному больному — трижды). Интервалы

между повторными процедурами составили от 6 до 12 месяцев. Проведение тромбоцитафереза не сопровождалось введением лекарственных препаратов. Объем перфузированной крови составил 5—7 литров, тромбоцитарный сбор зависел от объема перфузии и в среднем колебался от 4,5 до $6,0 \cdot 10^{11}$, что соответствовало 48—55% от всех циркулирующих тромбоцитов. Контроль за состоянием больных во время проведения процедуры осуществлялся по показателям АД, пульса, ЧСС и ЧДД. Побочные явления не проявились ни в одном случае как во время процедуры, так и после нее.

Из 88 больных БА было 49 женщин и 39 мужчин, средний возраст больных — 38 ± 7 лет. 41 больной страдал атопической, 28 — смешанной и 19 — аспириновой формами БА.

В каждом конкретном случае диагноз ставился на основании детального анализа клинической картины заболевания, данных аллергологического, иммунологического и инструментальных методов обследования, исследования функционального состояния тромбоцитов.

Т а б л и ц а 1

Влияние тромбоцитафереза на показатели (отн. ед. агр.) и скорость (отн. ед. агр./мин) ФАТ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных бронхиальной астмой ($M \pm m$)

Форма заболевания	Концентрация ФАТ		
	10^{-6} М	10^{-7} М	10^{-8} М
АБА (n=7)			
исходно	$244,7 \pm 34,1$ $50,0 \pm 7,8$	$95,3 \pm 28,3$ $27,0 \pm 4,4$	$13,1 \pm 2,6$ $3,6 \pm 0,1$
4-й день	$115,6 \pm 15,1^{**}$ $26,9 \pm 2,4^*$	$56,4 \pm 16,4^*$ $16,1 \pm 3,5^*$	$5,3 \pm 1,2^*$ $3,0 \pm 0,2^*$
АсБА (n=6)			
исходно	$267,6 \pm 38,4$ $42,0 \pm 2,9$	$175,6 \pm 40,3$ $27,8 \pm 3,8$	$59,5 \pm 19,3$ $17,7 \pm 4,7$
4-й день	$130,8 \pm 25,4^*$ $29,2 \pm 3,4^*$	$82,1 \pm 28,9^*$ $21,5 \pm 5,4$	$55,1 \pm 16,6$ $17,5 \pm 6,3$
Доноры (n=8)	$93,2 \pm 21,5$ $23,0 \pm 3,4$	$17,6 \pm 6,4$ $8,3 \pm 2,2$	$6,1 \pm 2,3$ $6,0 \pm 2,3$

Примечание. В числителе показатель ТА, в знаменателе ее скорость; одна звездочка — различие с исходным уровнем достоверно $p < 0,05$; две — $p < 0,01$.

Подавляющее число больных страдало среднетяжелой формой БА. Длительность заболевания у большинства больных превышала 2 года. Гиперчувствительность к бытовым аллергенам выявлена у 52,4% больных атопической астмой и 46,2% больных смешанной формой БА. Как правило, у всех этих больных невозможно было провести специфическую гипосенсибилизацию в связи с поливалентной аллергией или высокой чувствительностью к "виновному" аллергену.

Отличительной чертой всех больных, отобранных для лечения, явилась неэффективность или снижение эффективности традиционных методов лечения, сокращение резервов терапии, частые побочные явления, высокий процент аллергических реакций и необходимость длительного применения гормональных препаратов. Так, из 88 больных 65 человек получали постоянную пероральную и курсовую парентеральную гормонотерапию.

Эффективность лечения оценивалась по влиянию на основные клинические симптомы заболевания. Исследование ФВД проводилось у больных до процедуры, на 3, 7, 14-й дни после тромбоцитафереза на автоматическом спироанализаторе Pneumoscreen ("Yaeger", Germany). Количество тромбоцитов в периферической крови контролировалось до процедуры, сразу после нее, а также — на 3, 5 и 7-й дни. Уровень общего и аллергоспецифического IgE методом радиоиммуносорбентного анализа (PRIST) определялся до и после лечения.

Тромбоцитарный статус изучался в динамике до и после лечения на 5, 7, 30-й дни. Исследование включало — изучение тромбоцитарной агрегации (ТА), вызванной различными индукторами, изучение тромбо-

цитарной секреции, метаболизм внутриклеточного кальция в интактных и активированных тромбоцитах, определение уровня общего и клеточно-связанного иммуноглобулина E (IgE).

Анализ результатов комплексного лечения больных БА показал, что тромбоцитаферез является методически разработанным, безопасным и клинически эффективным методом лечения. Полное исчезновение приступов удушья или уменьшение их тяжести и числа зарегистрировано у 85,7% больных атопической бронхиальной астмой (АБА), 62,5% больных аспириновой бронхиальной астмой (АсБА) и 46% больных смешанной формой БА. Большинство больных, страдающих аллергическими ринитами, отмечали прекращение ринореи уже в процессе самой процедуры. У 25 пролеченных больных уменьшились проявления атопического дерматита и конъюнктивита. Снижение активности аллергического процесса и достижение возможности проведения специфической гипосенсибилизации полным курсом с хорошим эффектом отмечено у 32 больных атопической и смешанной БА, 9 больным аспириновой БА удалось успешно провести аспириновую десенсибилизацию малыми дозами аспирина.

Одним из важнейших клинических эффектов тромбоцитафереза является повышение чувствительности больных к медикаментозной терапии, возможность уменьшения объема традиционной бронходилатирующей терапии, снижения доз гормональных препаратов. Из 88 пролеченных больных 52 (59%) человека получали терапию системными пероральными глюкокортикоидами в течение в среднем $3,5 \pm 1,5$ года, по постоянной или интермиттирующей схеме. После тромбоцитафереза 10 больным (9,2% от числа получавших гормоны) удалось полностью отменить гормональную терапию, а 42 (80,7%) больным значительно снизить дозы гормонов, из них 30 больным были назначены ингаляционные стероиды в минимальных суточных дозах.

В ходе лечения тромбоцитаферезом изучалось влияние этой процедуры на основные показатели общего ана-

Т а б л и ц а 2

Влияние тромбоцитафереза на тромбининдуцированную тромбоцитарную агрегацию (%) по методу Борна у больных бронхиальной астмой ($M \pm m$)

Форма заболевания	Концентрация тромбина, ед/мл	
	0,1	0,05
АБА (n=9)		
исходно	$90,0 \pm 2,3$	$80,6 \pm 2,3$
4-й день	$78,4 \pm 4,4^*$	$71,8 \pm 3,4^*$
АсБА (n=6)		
исходно	$87,8 \pm 1,4$	$75,8 \pm 1,7$
4-й день	$87,8 \pm 4,5$	$75,6 \pm 9,7$
Доноры (n=9)	$80,8 \pm 2,2$	$72,1 \pm 2,1$

Примечание. Звездочка — различие с исходным уровнем достоверно $p < 0,05$.

Т а б л и ц а 3

Влияние тромбоцитафереза на тромбининдуцированное выделение АТФ (нмоль) у больных бронхиальной астмой ($M \pm m$)

Форма заболевания	Концентрация тромбина, ед/мл	
	0,1	0,05
АБА (n=7)		
исходно	1,56±0,29	1,2±0,24
4-й день	0,79±0,2*	0,43±0,06*
АсБА (n=4)		
исходно	1,2±0,05	1,1±0,05
4-й день	0,83±0,08*	0,76±0,08*
Доноры (n=9)	0,92±0,16	0,61±0,09

Примечание. Звездочка — различия с исходным уровнем достоверны $p < 0,05$.

лиза крови. Как оказалось, ни во время процедуры, ни после нее существенных изменений в количестве клеточных элементов выявлено не было. Все показатели достоверно сохранялись на исходном уровне ($p > 0,5$). Так, среднее количество тромбоцитов у больных до процедуры составило $250,0 \pm 60 \cdot 10^9 / \text{л}$ ($60 \pm 15\%$). После тромбоцитафереза в этот же день взятые анализы показали, что среднее количество тромбоцитов периферической крови составило $240,0 \pm 50 \cdot 10^9 / \text{л}$ ($55 \pm 20\%$). Тромбоцитопении не выявлено ни в одном случае. В ходе лечения больных БА тромбоцитаферезом исследовалось изменение общего уровня IgE в динамике. Установлено, что процедура не влияет на уровень этого показателя: до процедуры общий IgE в среднем составил 850 ± 120 Ед/мл у больных АБА и 300 ± 85 Ед/мл у больных смешанной БА, отмечались колебания его уровня в обеих группах в пределах 15%.

До процедуры у больных всех групп выявлялись значительные нарушения ФВД, как правило, по обструктивному типу. В группе больных АБА у 35 (85,7%) из 41 больного на 7-й день после тромбоцитафереза отмечалось значительное возрастание проходности по всем уровням бронхиального дерева, улучшение эластических свойств легочной ткани, значительный рост резервных возможностей респираторного

аппарата. Так, у больных с хорошим клиническим эффектом после тромбоцитафереза отмечено увеличение проходности по крупным бронхам в 2,7 раза, по средним — в 3,2 раза, по мелким — в 3,3 раза. Прирост на ингаляцию беротека по данным кривой “поток—объем” возрастает по крупным бронхам в 7,5 раза, по средним — в 7,6 раза, по мелким — в 5,8 раза.

В группе больных АсБА из 19 человек у 11 (62,5%) после тромбоцитафереза регистрировалось статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁%, по данным кривой “поток—объем” — $P_{75,50,25}$. У больных этой группы наблюдалась тенденция к нормализации исходно низких показателей ФВД и чувствительности к симпатомиметикам. Наиболее значительный прирост бронхиальной проходности наблюдался на уровне крупных бронхов — в 2,9 раза, по средним — в 2,6 раза, по мелким — в 2,5 раза. Чувствительность к беротеку возрастает по крупным бронхам в 2,4 раза, по средним — в 8,5 раза, по мелким — в 6 раз.

У больных смешанной формой БА наблюдается повышение бронхиальной проходности после процедуры по крупным бронхам — в 2,3 раза, по средним — в 2,5 раза, по мелким — в 2,2 раза. Чувствительность к беротеку возрастает по всем уровням, но достоверно ниже, чем в других группах больных. Так, прирост чувствительности к беротеку по крупным бронхам возрос в 2,4 раза, по средним — в 4,3 раза, по мелким — в 5,6 раза.

Таким образом, из приведенных данных следует, что тромбоцитаферез оказывает нормализующее влияние на вентиляционные нарушения у больных БА. Степень этого влияния зависит от формы заболевания и наиболее выражена в группе больных атопической БА, особенно на уровне мелких бронхов. У больных аспириновой астмой более выражены изменения вентиляции по крупным и средним бронхам. У больных смешанной формой БА имеет место рост бронхиальной проходности, но в меньшей степени, чем в других группах больных БА. Тест с беротеком выявляет значительный прирост потока на уровне мелких и средних бронхов во всех группах больных, что связано, по-видимому, с повышением чувствительности бронхов к симпатомиметикам и является

Т а б л и ц а 4

Влияние тромбоцитафереза на метаболизм внутриклеточного Ca^{2+} (нм) в тромбоцитах больных бронхиальной астмой ($M \pm m$)

Группа больных	Концентрация ФАТ (М)			
	до процедуры		после процедуры	
	10^{-11}	10^{-7}	10^{-11}	10^{-7}
АБА (n=9)	529,5±69,0*	1621,0±129,7*	200,9±14,3**	711,3±51,0**
АсБА (n=5)	515,1±48,5*	1231±117,9*	195,1±13,5**	758,5±69,0**
Смешанная БА (n=5)	422,6±27,7*	999,3±78,4*	232,5±43,6**	740,5±46,0
Доноры	173,8±3,8	539,5±63,7		

Примечание. Звездочка — различия со здоровыми донорами достоверны ($p < 0,05$), две звездочки — различия с исходным уровнем достоверны ($p < 0,05$).

Влияние тромбоцитафереза на уровни клеточносвязанного IgE (pg/ml) у больных БА ($M \pm m$)

Группа больных	До процедуры		3-й день после процедуры	
	тромбоциты	лейкоциты	тромбоциты	лейкоциты
АБА, IgE > 800, (n=3)	1305,6 ± 384,0*	2191 ± 1075,0*	674,6 ± 129,2**	1164,0 ± 380,1**
АБА, IgE < 800, (n=3)	1106,3 ± 292,0*	871,3 ± 120,0*	597,0 ± 16,4**	667,0 ± 73,8**
Смешанная БА (n=4)	378,2 ± 191,0*	360,5 ± 21,1	150,5 ± 34,0**	277,5 ± 52,0
Доноры (n=8)	163,6 ± 66,9	242,3 ± 88,0		

Примечание. Звездочка — различия со здоровыми донорами достоверны ($p < 0,05$), две звездочки — различия с исходным уровнем достоверны ($p < 0,05$).

основанием для сокращения объема проводимой терапии.

Длительность ремиссии у 35 больных атопической, 13 больных аспириновой бронхиальной астмой была свыше 8—9 месяцев. У 14 больных со смешанной формой бронхиальной астмы с хорошим клиническим эффектом после процедуры длительность ремиссии, как правило, не превышала 6—8 месяцев.

По нашему мнению, низкая эффективность тромбоцитафереза у больных смешанной бронхиальной астмой связана с тем, что патогенетическая роль тромбоцитарных нарушений при данной форме заболевания в сумме других механизмов развития болезни наименее значима. Так, исходно показатели тромбоцитарной агрегации (ТА) в группе больных смешанной БА были значительно ниже, чем у больных с атопической и аспириновой формами заболевания, и составили $9,1 \pm 2,3$ отн. ед. агр. и $188,4 \pm 32,3$ отн. ед. агр. при воздействии соответственно 10^{-8} М и 10^{-6} М фактора активации тромбоцитов (ФАТ). Менее выраженными были и нарушения метаболизма внутриклеточного Ca^{2+} : базальный уровень Ca^{2+} составил $206,2 \pm 27,7$ нм, стимулированный ФАТ в концентрации 10^{-11} М — $412,9 \pm 30,5$ нм, а в концентрации 10^{-7} М ФАТ — $1002,2 \pm 111,6$ нм.

С целью расшифровки механизмов клинической эффективности было изучено влияние тромбоцитафереза на параметры, характеризующие функциональное состояние тромбоцитов: ТА, метаболизм внутриклеточных ионов Ca^{2+} , уровень циркулирующего в крови ФАТ, являющегося основным регулятором функцио-

нального состояния (как и регулятором функционального состояния других клеток, участвующих в развитии воспаления, таких как эозинофилы, базофилы, тучные клетки сосудистого эндотелия и др.) и медиатором, опосредующим развитие астматического ответа, уровень клеточно-связанного IgE на тромбоцитах и лейкоцитах.

Известно, что тромбоцитарная агрегация является составной частью процесса тромбоцитарной активации [4,5]. Изучалось влияние тромбоцитафереза на агрегационные свойства тромбоцитов, стимулированные ФАТ и тромбином *in vitro*. Исследования показали, что у больных БА исходные показатели как ФАТ-, так и тромбининдуцированной ТА достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе здоровых доноров, при этом следует отметить некоторую разницу в показателях между различными формами БА (табл.1 и 2).

После лечения тромбоцитаферезом отмечается нормализация агрегационных ответов тромбоцитов, что коррелирует с положительными клиническими эффектами процедуры (коэффициент корреляции $r = 0,7$).

Тромбоциты человека — секреторные клетки [8,9]. При их активации, в ходе реакции высвобождения, они секретируют большое количество биологически активных субстанций. Результаты исследований показали, что тромбининдуцированная секреция АТФ повышена у больных атопической и аспириновой формами БА в сравнении со здоровыми лицами (табл.3). После тромбоцитафереза установлено достоверное снижение секреции АТФ, особо выраженное у больных атопической БА.

При изучении кинетики входа Ca^{2+} [10] выявлено, что у больных БА, особенно атопической и аспириновой ее форм, в несколько меньшей степени — смешанной формы, исходно нарушен метаболизм внутриклеточного кальция в тромбоцитах. Так, уровень базального кальция в интактных тромбоцитах у больных БА в три раза выше, чем в группе здоровых доноров. При стимуляции же клетки различными концентрациями ФАТ выявляются значительные нарушения, проявляющиеся в резко повышенном входе ионов Ca^{2+} в клетку, что свидетельствует о выраженной ее активации (табл.4). Данные по базальному кальцию подтверждают предположение, что у больных БА тромбоциты, даже не стимулированные агонис-

Таблица 6

Влияние плазмафереза на ФАТ-вызванную тромбоцитарную агрегацию (отн. ед. агр.) у больных бронхиальной астмой ($M \pm m$)

Группа обследованных	До плазмафереза		После плазмафереза, 3-й день	
	10^{-8} М	10^{-6} М	10^{-8} М	10^{-6} М
АБА (n=10)	14,9 ± 3,8 $p < 0,05$	230,8 ± 32,3 $p < 0,01$	16,5 ± 4,3	225,3 ± 31
Доноры	4,3 ± 1,5	98,2 ± 10,9		

Примечание. Достоверность рассчитана в сравнении с группой здоровых доноров.

Влияние плазмафереза на метаболизм внутриклеточного кальция (нм) в тромбоцитах больных бронхиальной астмой ($M \pm m$)

Группы обследованных	Концентрация ФАТ (М)			
	до процедуры		3-й день после процедуры	
	10^{-11}	10^{-7}	10^{-11}	10^{-7}
Больные АБА ($n=7$)	$408,5 \pm 29,7$ $p < 0,01$	$1004,1 \pm 115$	$400,9 \pm 31$	$989,3 \pm 121$
Доноры ($n=10$)	$173,8 \pm 3,8$	$539,5 \pm 63,7$		

Примечание. Достоверность рассчитывалась в сравнении с группой контроля.

тами, изначально патологически активны, а ответ на их стимуляцию разными концентрациями ФАТ показывает их высокую чувствительность к медиаторам воспаления и аллергии при БА [6]. При анализе полученных данных видно, что в группе больных смешанной формой БА все показатели достоверно ниже, чем в первых двух представленных группах (см. табл.4). Наиболее выраженные изменения функционального состояния тромбоцитов отмечены у больных атопической и аспириновой формами БА без воспалительного компонента.

При повторном исследовании динамики кальциевого входа в тромбоциты после лечения тромбоцитаферезом отмечена положительная динамика всех показателей в группе больных с хорошим клиническим эффектом после процедуры. В группе больных без выраженного клинического эффекта от процедуры изменения недостоверны и незначительны в сравнении с исходными данными (см. табл.4).

При изучении динамики IgE [7], связанного с тромбоцитами и лейкоцитами, выявляется, что при исходно значительно повышенных уровнях иммуноглобулинов на клетках после тромбоцитафереза происходит достоверное ($p < 0,01$) снижение их количества, особенно выраженное на третий день после лечения (табл.5).

Анализ результатов влияния тромбоцитафереза на спектр параметров, комплексно характеризующих функциональное состояние тромбоцитов у больных АБА и АсБА, позволяет прийти к заключению, что тромбоцитаферез приводит к восстановлению нормальной функциональной активности циркулирующего пула тромбоцитов. Следует также отметить незначительные изменения исходного функционального статуса тромбоцитов и менее выраженное влияние на него процедуры тромбоцитафереза у больных смешанной формой БА, что заставляет сдержанно относиться к назначению процедуры этой категории больных.

С целью доказательства высокой селективности воздействия процедуры на тромбоцитарное звено патогенеза БА нами было изучено сравнительное влияние плазмафереза, а также сверхвысоких доз глюкокортикоидных гормонов (метилпреднизолон) — пульс-терапии на функциональное состояние тромбоцитов.

Плазмаферез проводился по стандартной методике непрерывно-центрифужным методом на аппарате сепараторе крови Cobe-Spectra (США). За одну

процедуру удалялось 1200—1500 мл плазмы в течение 1,5—2 часов. Всего было проведено 19 процедур 19 больным АБА. Побочных реакций и осложнений после процедуры не отмечалось. 10 больным была проведена только процедура плазмафереза по описанной выше методике. 9 больным было проведено сочетанное лечение: плазмаферез и пульс-терапия. Пульс-терапия заключалась в однократном введении 1 г метилпреднизолона в/в сразу после процедуры плазмафереза.

При анализе ТА и метаболизма внутриклеточного Ca^{2+} у больных после плазмафереза (табл.6,7) оказалось, что данная процедура не оказывает влияния на эти показатели. У всех больных после плазмафереза, независимо от клинического эффекта, показатели ТА и метаболизма кальция остаются на исходном уровне или незначительно снижаются (на 2—5%). Это свидетельствует о том, что плазмаферез оказывает принципиально иное патогенетическое действие на течение БА и не влияет при этом на функциональные характеристики тромбоцитов.

Исследовать действие пульс-терапии на агрегацию тромбоцитов мы решили исходя из литературных данных о влиянии глюкокортикоидных гормонов на тромбоцитарную функцию, и в частности на агрегацию [1,2]. Исследование ТА в этой группе больных показало, что добавление к комплексному лечению больных пульс-терапии оказывает антиагрегационное действие. Показатели ТА достоверно снижаются в группе больных с хорошим клиническим эффектом от лечения в среднем на 27% ($p < 0,05$) — табл.8.

Таблица 8

Влияние плазмафереза и пульс-терапии на ФАТ-индуцированную тромбоцитарную агрегацию (отн. ед. агр.) у больных бронхиальной астмой ($M \pm m$)

Группы обследованных	До лечения		После лечения 3-й день	
	10^{-8} М	10^{-6} М	10^{-8} М	10^{-6} М
Больные АБА ($n=9$)	$14,2 \pm 3,5$	$236,5 \pm 19,2$	$8,7 \pm 1,2^*$	$172,5 \pm 3,4^*$
Здоровые доноры	$4,3 \pm 1,5$	$98,2 \pm 10,9$		

Примечание. Звездочка — различие с исходным уровнем достоверно ($p < 0,05$).

Таким образом, плазмаферез не влияет на ФАТ-вызванную агрегацию тромбоцитов, в то время как пульс-терапия вызывает снижение этих показателей, но по степени этого влияния (в дозе 1000 мг однократно в сутки) в два раза уступает эффекту тромбоцитафереза. Следовательно, тромбоцитаферез является высокоэффективным избирательным методом восстановления функциональных и морфологических параметров тромбоцитов. Клиническая эффективность метода полностью зависит от степени участия тромбоцитарного звена в патогенезе бронхиальной астмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берзиков Н.Д. Участие тромбоцитов в некоторых аллергических реакциях. Новые тромбоцитарные медиаторы // Успехи соврем. биол.— 1985.— № 6.— С.73—76.
2. Светлов С.И. ФАТ — биохимические и патофизиологические аспекты // Пат. физиол.— 1989.— № 1.— С.70—75.
3. Benveniste J., Johnvin T., Brotzky T. PAF (PAF-acether): Molecular aspects of its release and pharmacological actions // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.— 1981.— Vol.53, № 1, Suppl.— P.121—126.
4. Caffrey E., Madden E., Lambe R., Darragh A. Aggregation responses to PAF in normal subjects // Haemostasis.— 1987.— Vol.17.— P.171—172.
5. Chignard M., Vargaftig B.B., Benveniste J., Le Couedic J.P. PAF-secretion from platelets: effects of aggregation agents // Br. J. Haematol.— 1980.— Vol.46.— P.455—467.
6. Clare K.A., Scrutton M.C. The role of Ca^{2+} uptake in the response of human platelets to adrenaline and 1-0-alkyl-2-acyl-sn-glycero-3-phosphocholine (platelet activating factor) // Eur. J. Biochem.— 1984.— Vol.140.— P.129—136.
7. Maccia C.A., Gallagher J.S., Ataman Y., Glueck H.J., Brooks S.M., Bernstein I.L. Platelet thrombopathy in asthmatic patients with elevated immunoglobulin E // J. Allergy. Clin. Immunol.— 1977.— Vol.59.— P.101—108.
8. Niewiarowski S. Platelet release reaction and secreted platelet proteins // Haemostasis and Thrombosis // Eds V.J.Marder, E.W.Salzman.— Philadelphia: J.B.Lippincott Comp., 1987.— P.618—630.
9. Page C. The involvement of platelets in asthma // Allerg. Today.— 1986.— Vol.1, № 6.— P.4—5.
10. Tsigi R.J., Pozzan T., Ring T.J. Principle of measurement of free Ca^{2+} in platelets // J. Cell. Biol.— 1982.— Vol.94.— P.325—334.

Поступила 08.06.93.

© КАЗАНБИЕВ Н.К., 1994

УДК [616.12::616.24]—008.46—07—085

Н.К.Казанбиев

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЛЕГОЧНО-СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ЕЕ ОБРАТИМОСТЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ

Кафедра терапии ФУВ Дагестанского медицинского института, Махачкала

DIAGNOSTIC CRITERIONS OF CARDIO-PULMONARY INSUFFICIENCY AND ITS REVERSIBILITY DURING TREATMENT.

N.K.Kazanbiev

Summary

The functional state of the heart and features of hemodynamic of pulmonary and systemic circulation were studied in 444 male and 92 female patients (536 total) aged 20 to 75 years with chronic nonspecific pulmonary diseases (CNPD). The control group contained 36 healthy persons. According to clinical, hemodynamical, and respiratory disorders, the patients were divided into 2 groups with 79 and 421 persons correspondently. The first group contained patients with pulmonary insufficiency primarily without any signs of cardiac insufficiency. The second group was characterized by expressed cardio-pulmonary insufficiency, and it was divided into subgroups according to heaviness levels of the disease.

Results of the study showed that during pulmonary insufficiency the hemodinamic indices were decreased. The attaching of cardiac insufficiency caused disorders of systemic hemodynamics and pulmonary hemodynamics. Patients in the second group with light stages of the disease occupied the intermediate state. The correlational dependence between hemodynamic parameters, the development of the disease, and instrumental signs of the development was found. The complex study allows to consider about the specific case of pulmonary or cardiac insufficiency prevalence.

Резюме

Изучались функциональное состояние сердца и особенности гемодинамики малого и большого круга кровообращения у 536 больных ХНЗЛ, из них 444 мужчин и 92 женщины в возрасте от 20 до 75 лет.

Контроль составили 36 здоровых человек. Пациенты были разделены на две группы по клиническим, гемодинамическим и респираторным нарушениям: 79 и 421 человек соответственно. Первая группа была представлена преимущественно легочной недостаточностью без признаков сердечной недостаточности. Вторая группа отличалась наличием выраженной легочно-сердечной недостаточностью и подразделялась на подгруппы по степеням тяжести заболевания.

Результаты показали, что при хронической легочной недостаточности снижаются все гемодинамические параметры. Присоединение сердечной недостаточности вызывает нарушение гемодинамики большого и малого кругов кровообращения. Больные второй группы с легкими стадиями заболевания занимают промежуточное состояние. Была установлена корреляция между гемодинамическими параметрами и развитием клинических и определяемых инструментально признаков развития заболевания. Комплексное исследование позволяет судить о конкретном случае преобладания легочной или сердечной недостаточности.

В настоящее время диагноз хронического легочного сердца (ХЛС), легочно-сердечной недостаточности (ЛСН) не может быть поставлен на основании чистой клинической симптоматики. Диагностика функционального состояния системы дыхания и кровообращения является необходимым компонентом клинического диагноза легочной гипертензии (ЛГ), ХЛС и ЛСН у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ). Для установления функционального состояния вентиляционной способности легких (ВСЛ), газов крови и кровообращения современная клиника применяет довольно сложный комплекс физиологических методов исследования. Известно, что диагностика ХЛС и ЛСН при ХНЗЛ имеет определенные трудности, связанные с тем, что клинические симптомы легочной (ЛН) и сердечной недостаточности (СН) имеют много общего и их нелегко дифференцировать. Вместе с тем ранняя диагностика СН во многом определяет выбор лечебных мероприятий, прогноз, трудоустройство больного.

Цель исследования — изучение функционального состояния сердца и особенностей гемодинамики малого (МКК) и большого круга кровообращения (БКК) у больных ХНЗЛ; оценить надежность и диагностическую значимость инвазивных и некоторых неинвазивных методов определения ЛГ, ХЛС и ЛСН, кроме того, привлечь внимание к некоторым наиболее спорным фрагментам проблемы ЛСН и ее обратимости при лечении.

Под нашим наблюдением находились 536 пациентов: 444 мужчины и 92 женщины в возрасте 20—75 лет ($48,6 \pm 6,7$); из них 36 здоровых — контрольная группа. У 325 мы установили хронический обструктивный бронхит и эмфизему легких, у 64 — бронхиальную астму, у 53 — хронические нагноительные процессы в легких (абсцессы) и бронхоэктазы, у 50 — пневмокозиозы, у 8 — кифосколиоз. Применялись современные методы исследования: зондирование легочной артерии по Сельдингеру, микрокатетеризация катетером Сван—Ганса, при этом кривые запи-

Т а б л и ц а 1

Показатели гемодинамики большого круга кровообращения у больных ХНЗЛ ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые (n=36)	Стадии легочно-сердечной недостаточности			
		0 (n=79)	I (n=125)	II (n=213)	III (n=83)
Пульс, уд/мин	71,1±1,6	80,2±1,7	81,5±2,1	81,1±1,76	90,8±2,3
ВД, мм.рт.ст.	101,4±2,3	81,6±8,6	74,5±5,5	98,1±9,3	152,0
Проба Плеша	108,6±3,0	98,3±10,0	93,8±6,8	127,4±10,9	198,7±13,6
АД, мм.рт.ст.,					
макс.	112,9±2,3	117,8±2,3	120,7±2,2	124,5±3,71	116,4±3,2
мин.	72,7±2,0	73,5±1,5	76,0±1,7	76,1±1,16	72,5±1,8
Скорость кровотока, сек					
легкое—ухо (Л—У)	4,6	4,4±0,13	5,7±0,1	6,5±0,19	7,3±0,7
рука—ухо (Р—У)	10,7±0,2	10,0±0,17	13,0±0,2	16,3±0,46	22,2±1,16
рука—легкое (Р—Л)	6,1±0,5	5,6±0,14	7,8±0,3	9,7±0,37	14,3±1,1
Гематокрит, %	47±0,5	44±0,58	46,8±0,7	50,4±0,6	57,6±1,6
Объем циркулирующей плазмы, мл/кг	41,0±1,2	36,9±0,08	42,1±1,1	45,9±1,03	48,0±1,3
Объем циркулирующей крови, мл/кг	76,2±1,7	66,8±1,56	78,6±0,9	93,4±2,2	114,2±3,2
Объем циркулирующих эритроцитов, мл/кг	35,4±1,06	30,2±2,1	37,3±1,1	47,0±1,1	67,0±2,6
МОС, л/мин	6,5±0,2	6,07±0,2	5,4±0,5	5,41±0,17	5,5±0,4
СИ, л/мин/м ²	3,9±0,2	3,7±0,12	3,18±0,09	3,17±0,13	3,0±0,2
УО, мл	97,0±4,2	75,7±2,8	67,2±4,0	67,2±2,17	64,0±4,3

сывались на мингографе — 81 (метод термодилуции). Определялось центральное венозное давление (ЦВД), скорость кровотока (СК) оксигеометрическим методом на отрезках: легкие—ухо, рука—ухо и рука—легкие; объем циркулирующей крови (ОЦК), минутный и ударный объем сердца (МОС, УО) методом разведения краски Эванса и спектрофотометром СФ-24 (принцип Стюарта и Гамильтона).

Применялся также комплекс неинвазивных инструментальных методов исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, полиграфические и другие методы). Проводилось также определение ВСЛ, газов крови (на оксиметре), PO_2 также измеряли транскутанно оксимонитором ТСМ-2 фирмы "Radiometer" (Дания). $PaCO_2$ определяли с помощью малоинерционного капнографа фирмы "Datex" (Финляндия). Исследование проводилось в динамике в условиях покоя и при физической нагрузке, до и после проводимой терапии.

Во всех опубликованных работах мы пользовались для обозначения ЛН и СН, наряду с другими авторами (Коган Б.Б., Злочевский П.М., 1964 и др.), термином "легочно-сердечная недостаточность I, II, III стадии" для характеристики функционального состояния, при этом удобно учитывать классность Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, динамичность перехода одной стадии в другую, например, больной III функционального класса после успешного лечения может перейти в I или II класс. Поэтому больные ХНЗЛ были разделены на две группы по клиническим, гемодинамическим и респираторным нарушениям. У 79 (1-я группа) выявлена различной степени ЛН без клинических и гемодинамических признаков СН. У остальных 421 больной (2-я группа) диагностирована выраженная ЛСН: I ст. у 125, II — 213, III — 83 больных.

В анамнезе, как правило, имелись указания на связь одышки и кашля с мокротой, с перенесенной тяжелой легочной инфекцией (воспаления легких, бронхит, катары верхних дыхательных путей — КВДП).

Причиной госпитализации больных I-й группы явилось обострение основного заболевания (хронический

бронхит, бронхиальная астма, эмфизема легких), связанное с охлаждением, гриппозной инфекцией, или повторяющиеся приступы бронхиальной астмы.

Рентгенологически наблюдались изменения, характерные для обострения ХНЗЛ, и малые размеры сердца. ВСЛ и газы крови были снижены, особенно при применении физической нагрузки. Снижены ЖЕЛ, ФЖЕЛ, объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁). При покое и физической нагрузке насыщение кислородом артериальной крови не падает ниже 90%. Со стороны МКК: давление в легочной артерии (ДЛА), показатели сердечного выброса (СВ) — МОС, УО, конечный диастолический и конечный систолический объем (КДО, КСО), фракция выброса правого желудочка (ФВПЖ), общее легочное сопротивление (ОЛС), работа правого желудочка сердца (А) колебались в пределах нормы.

Со стороны гемодинамики БКК больных I-й группы наблюдались учащение пульса, снижение АД и ВД, ускорение скорости кровотока (СК), снижение гематокрита, ОЦК, показатели СВ в норме, т.е. отмечалось явление сосудистой недостаточности.

В результате исследования гемодинамики без признаков клинически выраженной СН в покое и при физической нагрузке были отмечены сдвиги показателей, по своей направленности аналогичные сдвигам здоровых людей, но несколько большей степени.

Как видно, клинические ВСЛ, гемодинамические данные с большой определенностью указывали на отсутствие СН при наличии у больных снижения сосудистого тонуса (табл. 1,2). Улучшения состояния этих больных удалось достигнуть при лечении антибактериальной терапией, отхаркивающими, бронхолитиками, кислородом, сосудистыми препаратами (Казанбиев Н.К., 1981).

В зависимости от степени недостаточности кровообращения (НК) 421 больной 2-й группы был распределен на три подгруппы.

Первую подгруппу составили больные с сердечной недостаточностью I ст. (125 чел.). Давность заболе-

Таблица 2

Показатели гемодинамики малого круга кровообращения у больных ХНЗЛ ($M \pm m$)

Показатели	Норма	Стадии легочно-сердечной недостаточности			
		0 (n=23)	I (n=19)	II (n=22)	III (n=18)
Минутный объем сердца, л/мин	6,6±0,2	7,2±1,0	6,3±0,6	6,5±0,8	6,2±1,2
Сердечный индекс, л/мин/м ²	3,9±0,2	4,2±0,8	3,7±0,4	4,2±0,6	3,4±0,7
Ударный объем сердца, мл	97±4,2	89,0±6,8	74,6±6,0	68,1±4,1	66,3±6,2
Конечный систолический объем, мл	56—54	57±10,2	91±13,5	111,0±5,0	125,8±9,0
Конечный диастолический объем, мл	103	110±10,1	128±6,4	131±11,7	157±12,8
Фракция выброса, %	50—53	47,5±3,9	51,3±6,4	44,8±3,2	33,2±6,6
ДЛА, мм рт.ст.					
макс.		23,1±2,0	28±2,1	35±1,4	55±3,3
мин.		5,4±0,8	12±1,4	16±0,9	28±3,2
Общее легочное сопротивление, дин·сек·см ⁻⁵	102—290	128±11,3	139±10,6	304±18,6	536,5±25,7
Работа правого сердца, кгм/мин/м ²	0,33—1,27	0,61±0,07	0,84±0,1	1,15±0,17	1,8±0,3

вания колебалась от 8 до 10 лет и выше. Все больные поступили с ЛН и начальными проявлениями сердечно-сосудистой недостаточности (ССН). Причиной ССН очень часто являлось обострение хронического легочного процесса и физическое напряжение. Многие из больных госпитализировались повторно. У 64% больных отмечены "теплый" цианоз носа, губ, кончиков пальцев, отеки и другие признаки сердечной декомпенсации (надчревная пульсация, вздутие шейных вен, увеличенная болезненная левая доля печени). Всем им была свойственна пониженная трудоспособность, одышка возникала уже при умеренной нагрузке. Средние величины ВСЛ ниже, чем в 1-й группе. Явная артериальная гипоксемия — насыщение артериальной крови ниже 90%; при обострении бронхолегочного процесса и приступах бронхиальной астмы — 84% и ниже. В легких 56% больных наблюдались изменения, характерные для хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ). Рентгенологически выявлялись: повышенная прозрачность легочных полей, усиление и деформация легочного рисунка, уплотнение корней, признаки эмфиземы легких. Эти изменения, а также ограничение подвижности диафрагмы были выражены в большей степени, чем у больных 1-й группы.

В условиях субмаксимальной физической нагрузки на велоэргометре у большинства больных этой группы выявлены отчетливые признаки ЛН, увеличение степени бронхиальной обструкции, а также у 54,7% — легочной гипертензии (ЛГ), гипертрофии и дилатации правого желудочка. Отмечены и другие сдвиги гемодинамических показателей (увеличение КДО, КСО, замедление СК и уменьшение ФВПЖ), характерные для начинающейся, но еще скрытой СН у больных ХНЗЛ.

Признаки клинически выраженной ССН появлялись на высоте обострения основного легочного заболевания у 55,3% больных. Присоединение ССН становится более реальным, если наряду с клиникой замедляется СК, увеличивается ВД, ОЦК, КДО, КСО и снижается ФВПЖ.

Преимущественно сосудистая недостаточность наблюдалась у больных ХНЗЛ с выраженным обострением пневмокозиоза и при нагноительных процессах, а легочное сердце с правожелудочковой недостаточностью — при продуктивных и диффузных формах ХОЗЛ (хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма, эмфизема легких). Однако часто у одного и того же больного наблюдалось сочетание сердечной и сосудистой недостаточности. Следовательно, больные этой группы представляли наибольший интерес для нас, так как ЛН и ССН у них так тесно были переплетены, что разграничить их при помощи обычных физикальных методов исследования не представлялось возможным.

В результате лечения антибактериальной терапией у 84% больных отмечалось улучшение общего состояния, уменьшился кашель с мокротой, одышка, цианоз, СОЭ, лейкоцитоз, температура, а также уменьшились признаки ЛН и ССН. В тех случаях, когда признаки ССН не исчезли, прибегали к сосудистым препаратам (камфора, кордиамин и другие их производные) и

сердечным гликозидам слабого инотропного действия, дробным дозам мочегонных, к бронхолитикам, оксигенотерапии. При этом антибактериальная и сосудистая терапия во многих случаях оказалась более эффективной, чем сердечные гликозиды и мочегонные.

Однако, несмотря на длительные периоды ремиссии, эти пациенты остаются больными, а отдаленный прогноз неудовлетворительный. По-прежнему эти больные требуют наблюдения и длительных повторных курсов лечения.

Вторая подгруппа: больные с НК II ст. (213 чел.). Кроме симптомов, характерных для предыдущих двух групп, у больных второй подгруппы отмечалось значительное набухание шейных вен, не исчезающее на вдохе и увеличивающееся при давлении на печень (положительная проба Плеша), при котором повышалось также ВД, увеличенная застойная болезненная печень, появление отеков в области лодыжек, на стопах и голенях, расширение границ сердца, надчревная пульсация, постоянная выраженная одышка, переходящая в удушье и сопровождающаяся мучительным кашлем. Цианоз у этих больных ярче, т.к. к гипоксемической гипоксии присоединяется циркуляторная, связанная с СН. Тоны сердца глухие, акцент второго тона над легочной артерией. Значительное поражение бронхолегочного аппарата подтверждается большим снижением ВСЛ. Насыщение артериальной крови кислородом колебалось от 68 до 83%, чаще было ниже 80%, отмечалось учащение пульса, замедление СК, значительное увеличение ОЦК, КСО, КДО, ОЛС, А, гематокрита, ДЛА (при эуфиллиновой пробе снижалось на 5—10 мм, нормы не достигало), у 50% больных снижались показатели сердечного выброса: МОС, УОС, сердечный индекс (СИ) и ФВПЖ. ВД у 50% больных было повышено и колебалось от 43,2 до 153 мм вод.ст., в среднем равнялось $98,1 \pm 9,3$ мм вод.ст., компрессионный прирост при пробе Плеша был повышен у 68% больных и в среднем равнялся $127,4 \pm 10,9$ мм вод.ст.

У всех больных второй подгруппы причиной госпитализации была выраженная ЛСН, у 30% больных, кроме того, отмечались признаки обострения ХНЗЛ, у 45% больных имела место вторичная эритремия.

Отмечена тесная корреляция между абсолютными величинами, ЛГ и другими показателями легочной гемодинамики, параметрами газового обмена и работоспособностью. Гипоксемию отмечали у 67,6% больных хроническим обструктивным бронхитом, 47,5% больных — с эмфиземой легких и 54,8% больных — бронхиальной астмой, гипоксемию в сочетании с гиперкапнией — соответственно у 37,3%, 24% и 38% больных. При PaO_2 менее 60 мм рт.ст. и $PaCO_2$ более 40 мм рт.ст. можно сравнительно точно установить легочную гипертензию и состояние ХЛС.

Следует отметить, что больные этой группы настолько напоминают декомпенсированных больных нелегочного происхождения, что здесь-то более всего и возможны диагностические ошибки. Течение по сравнению с больными ЛСН III ст. благополучное. Под влиянием терапии сердечных гликозидов, повторных кровопусканий, мочегонных средств, легочных вазодилаторов,

оксигенотерапии, антибактериальной терапии уменьшились отеки, одышка, цианоз, сократилась печень, исчезла тахикардия, увеличился диурез, улучшились показатели гемодинамики, однако полностью устранить декомпенсацию не удавалось.

Третью подгруппу составили больные с НК III ст. (83 чел.). Давность заболевания 15—20 лет и выше. Трудоспособность утрачена, большую часть времени больные проводили в стационарах. В этой группе наблюдалась выраженная НК с увеличением печени, значительными отеками, в дальнейшем с анасаркой, иногда с гидротораксом. У этих больных наблюдалась одышка в покое до 40 дыхательных движений в минуту и более или постоянное состояние удушья. У наиболее тяжелых больных отмечали ночные апноэ (гипоксия во время сна), периодическое дыхание Чейна—Стокса или другие нарушения дыхания: неравномерное, волнообразное дыхание и т.д. Обращает на себя внимание распространенный и весьма выраженный цианоз. Язык становится лиловым, у некоторых больных кожные покровы приобретают темный “чугунный” цвет.

Функциональное исследование легких могло быть осуществлено только у части больных и неполно. У обследованных больных наблюдалась выраженная гиповентиляция. Насыщение артериальной крови кислородом снижалось до 73%. Значительно были нарушены показатели гемодинамики БКК: тахикардия постоянная, ВД у 50% больных повышено, в 70% — положительная проба Плеша, замедлена СК на всех отрезках, выраженное увеличение показателей гематокрита, ОЦК достаточно значительных величин в основном за счет объема эритроцитов, у 50% больных снижены показатели сердечного выброса и ФВПЖ. В этой стадии были значительно нарушены показатели гемодинамики МКК, отмечалось увеличение ДЛА, КСО, ОПС и А. При эуфиллиновой пробе и применении чистого кислорода у большинства больных ДЛА не снижалось. Проводимая терапия сердечными гликозидами, мочегонными, кровопусканиями, легочными вазодилататорами, кислородом, антибиотиками и другими оказалась малоэффективной, наступало лишь временное улучшение. Обострение легочной инфекции и физическое перенапряжение приводили к резким нарушениям вентиляции и резкому ухудшению декомпенсации сердца, протекавшим нередко бурно, иногда со смертельным исходом.

Следовательно, в этой подгруппе речь шла о далеко зашедших стадиях ХНЗЛ, легочного сердца с явлениями астматического состояния, осложнениями не только выраженной ЛН, но и тяжелой необратимой СН, в том числе и левожелудочковой недостаточностью.

Подводя итог сказанному, хотелось бы подчеркнуть, что больные ХНЗЛ — это пациенты с неоднородной тяжестью нарушения кровообращения, неодинаковыми клиническим течением и прогнозом заболевания.

В настоящее время отмечается рост и распространение случаев дисритмии и внезапной смерти больных ЛСН на фоне проводимой терапии и без нее. Нами проведено у 200 больных ХНЗЛ повторное суточное мониторирование ЭКГ с ее дешифровкой на

кардиоанализаторе. Средний возраст больных — 52,3 года. Нарушения ритма и проводимости сердца выявлены у 81%, причем нарушения ритма — у 73%, нарушения проводимости — у 33%. Сочетание аритмии отмечено у 31% больных. Чаще встречались синусовая тахикардия (38%) и экстрасистолия (36%). Реже встречались синусовая аритмия и брадикардия (18%), мерцательная аритмия (10%), пароксизмальная тахикардия (4%). Чаще аритмии отмечались в стадии обострения ХНЗЛ, бронхиальной астмы при наличии декомпенсации легочного сердца и у больных в возрасте старше 60 лет, страдающих сопутствующей ИБС, артериальной гипертензией, ГБ и ожирением. Отмечалось увеличение нарушений сердечного ритма на фоне приема диуретиков, глюкокортикоидов, сердечных гликозидов, лечения адреномиметиками, эуфиллином (Казанбиев Н.К. и соавт., 1991).

Среди наблюдаемых нами больных отмечено 55 летальных случаев ХЛС. Причиной смерти была тяжелая легочная и сердечная недостаточность в 37, пневмония — в 10, астматический статус — в 3 и другие причины — в 5 случаях. Однако смерть может настичь больного почти на любом этапе болезни. Нередко хронические легочные больные “не успевают” дожить до выраженной СН. Часть больных ХЛС умирают внезапно, обычно ночью. Причиной смерти также может явиться тяжелая острая дыхательная недостаточность у взрослых, ночное апноэ, аритмия. На последнюю возможность указывает повышенная частота аритмий при суточном мониторировании.

Резюмируя результаты исследований, следует заметить, что при ХЛН (I-я группа) все гемодинамические величины у большинства больных уменьшены. Изменены ВСЛ и газы крови. Присоединение выраженной ЛСН влечет за собой значительное нарушение гемодинамики МКК и БКК. Больные ЛСН I ст. занимают промежуточное положение между этими крайними состояниями.

Катетеризация правого желудочка дает возможность определить ДЛА и другие показатели, необходимые при ведении больного с ХЛС и ЛСН.

Как правило, ЛГ у больных ХНЗЛ невысокая, но заметно нарастает в периоды обострений респираторных заболеваний, при физических перегрузках, во время сна, приводя к недостаточности правого желудочка сердца.

При диагностике степени ЛСН наиболее информативным являются кривые разбавления индикаторов для измерения показателей сердечного выброса, СК, ОЦК, объема крови легких, полостей сердца и сократительной способности сердца. Неинвазивные методы являются наиболее ценными для больных, у которых проведение катетеризации правого желудочка связано с большим риском, и для наблюдения за больными ХЛС, получавшими лечение, направленное на снижение ЛГ и ЛСН.

Клиническое значение диагностики нарушения гемодинамики определяется тем, что при присоединении этого нарушения изменяются течение ХЛС и прогноз при нем.

Установлена корреляция между гемодинамическими показателями и развитием клинических, рентгеноскопических и лабораторных признаков ухудшения или улучшения. Отдельным стадиям соответствуют характерные данные клинко-физиологических исследований (ВСЛ, газы крови, гемодинамика МКК и БКК), которые могут быть использованы для уточнения диагноза легочного сердца и стадии ЛСН. Вот почему, когда речь идет о ХЛС, в первую очередь заслуживают внимания стадии ЛСН и ее обратимость.

Важно то, что комплексное исследование гемодинамики БКК и МКК, ВСЛ и газов крови позволяют судить в конкретном случае о том, какой процесс преобладает в картине болезни — легочная, сердечная или сосудистая недостаточность. Если при общей тяжелой клинике (одышка, цианоз и др.) наблюдается нормальная гемодинамика или измененная незначительно, то очевидно, что тяжесть болезни в данном случае определяется ХДН и сосудистой недостаточностью, а не СН. Если же у больных ХНЗЛ ЛСН сопровождается нарушением гемодинамики МКК и БКК, то, очевидно, что тяжесть состояния больного определяется главным образом декомпенсацией легочного сердца.

У больных с ХНЗЛ наблюдаются практически все типы нарушения ритма сердца, нередко у одного и того же больного выявляются сочетания нескольких видов аритмии.

Смерть при ХЛС связана в основном с ЛСН. У некоторых больных с ХЛС непосредственной причиной смерти может явиться не ПЖН, а пневмонии, некупирующиеся приступы бронхиальной астмы или другие заболевания легких.

В заключение следует сказать, что в последний период времени благодаря более эффективной терапии,

в частности, применению для борьбы с воспалительными процессами легких современных антибиотиков, новых бронхорасширяющих средств, ингаляций кислорода, новейших диуретических препаратов и также весьма эффективных средств воздействия на легочную гипертонию, прогноз у больных ХНЗЛ с ЛСН значительно улучшился.

Прогресс в методах лечения позволяет добиться благоприятных результатов лечения ЛСН I—II ст. и таким образом предупреждает переходы в III необратимую стадию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутеров И.В., Матковский С.К., Бутерова В.Г. // Сов. мед.— 1991.— №2.— С.59—61.
2. Казанбиев Н.К. // Там же.— 1981.— № 12.— С.49—54.
3. Казанбиев Н.К., Казанбиев Д.Н. // Хронический бронхит и легочное сердце.— Л., 1983.— С.146—148.
4. Казанбиев Н.К., Магомедов А.З., Минкайлов К.О. // Сов. мед.— 1986.— № 10.— С.58—60.
5. Казанбиев Н.К., Магомедов А.З. // Там же.— 1987.— № 10.— С.44—48.
6. Казанбиев Н.К., Магомедов А.З. // Клин. мед.— 1988.— № 12.— С.114—118.
7. Казанбиев Н.К., Магомедов А.З. // Сов. мед.— 1990.— № 2.— С.23—27.
8. Казанбиев Н.К., Годжикулиев А.С., Казанбиев Д.Н. // Там же.— № 7.— С.41—45.
9. Казанбиев Н.К., Казанбиев Д.К., Атаев Р.Г. // Всероссийский съезд кардиологов, 4-й: Материалы.— Пенза, 1991.— С.62—63.
10. Коган Б.Б., Злочевский П.М. Клиническая физиология хронического легочного сердца. // Всесоюзный съезд терапевтов, 16-й: Труды.— М., 1968.— С.196—206.
11. Сидорова Л.Д., Архипова Г.Ф., Куделя Л.Н. и др. // Тер. арх.— 1987.— № 19.— С.47—51.
12. Чучалин А.Г., Александров О.В. // Клин. мед.— 1984.— № 12.— С.8—13.

Поступила 20.05.91.

Заметки из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.233-007.271-06:616-092.18-031.81

*С.И.Овчаренко, А.Г.Рехтина, Л.В.Лысенко, С.А.Мещерякова,
В.И.Приблудный*

СЛУЧАЙ СИСТЕМНОГО МАСТОЦИТОЗА С БРОНХОСПАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Кафедра внутренних болезней № 1 1-го лечебного факультета, кафедра патологической анатомии, межклиническая лаборатория биохимии тканевых гормонов ММА им. И.М.Сеченова

В последнее время увеличивается число лиц, страдающих заболеваниями органов дыхания. Среди них особое место занимает легочная патология, проявляющаяся клиникой бронхоспастического синдрома, преимущественно аллергического генеза. Наиболее частыми причинами развития такого состояния являются бронхиальная астма и хронический бронхит. Реже его вызывают паразитарные, грибковые поражения легких, а также ряд других патологических состояний. Одним из очень редких заболеваний, способных вызвать бронхоспазм, является мастоцитоз.

Мастоцитоз — хроническое заболевание, наиболее часто поражающее кожу, реже — внутренние органы и кости, патоморфологической основой которого является пролиферация тучных клеток (мастоцитов). Заболевание развивается преимущественно в детском возрасте с периода новорожденности, значительно реже у взрослых. Мужчины и женщины болеют мастоцитозом с одинаковой частотой [1,2].

Единой классификации болезни нет, однако большинство исследователей выделяют следующие основные формы: а) ограниченную с преимущественным поражением кожи (кожный мастоцитоз); б) системную — с вовлечением в процесс внутренних органов и костей. Выделяют также и редко встречающиеся злокачественные формы заболевания: тучноклеточный лейкоз, саркома и т.д. [2,4].

При кожной форме мастоцитоза наиболее часто на коже появляются множественные мелкие округлые красновато-бурые пятна или несколько возвышающиеся папулы, характерной особенностью которых является способность при потирании краснеть, набухать, уплотняться и превращаться в настоящий волдырь (феномен трения Унны-Дарье), что связано с высвобождением гистамина из гранул мастоцитов. Реже встречаются эритематозная и диффузная формы поражения кожи. У взрослых может наблюдаться вариант болезни, характеризующийся развитием на коже туловища, преимущественно на груди, венозных телеангиэктазий на фоне эритематозных и пигментных пятен [2]. Для

диагностики заболевания проводят биопсию пораженного участка кожи в момент разгара болезни, то есть при развернутой картине симптома Унны-Дарье. Гистологически все формы мастоцитоза характеризуются образованием инфильтратов из тучных клеток. Для выявления цитоплазматических гранул проводят специальную обработку срезов толуидиновым синим по Гимзе или метиленовым синим [2].

В диагностике других форм мастоцитоза, помимо патогистологического исследования кожи, важное место отводится оценке биопсийного материала, полученного при пункции костного мозга, селезенки, а также определению уровня биологически активных веществ (гистамина, серотонина, их предшественников и дериватов в крови и моче).

При системном мастоцитозе чаще всего поражаются желудочно-кишечный тракт, печень, селезенка, кости, лимфоузлы. Описаны единичные случаи поражения почек с развитием нефротического синдрома [4]. В литературе нам встретилось описание случаев тучноклеточной саркомы легких [7,9,12] и один случай сочетания системного мастоцитоза с легочной эозинофильной гранулемой [13].

Частыми клиническими симптомами мастоцитоза являются кожный зуд, "приливы" (приступы покраснения кожи лица, шеи, груди), тахикардия, диспепсические явления, увеличение печени и селезенки, остеопороз. Поражение дыхательных путей при системном мастоцитозе встречается гораздо реже, по литературным данным есть единичные описания бронхоспазма и ринита [6,8,10,11]. К таким случаям можно отнести следующее клиническое наблюдение.

Большой Т., 36 лет, армянин, инвалид II группы, поступил в факультетскую терапевтическую клинику ММА им. И.М.Сеченова 21.04.92 г. с диагнозом направившего учреждения: бронхиальная астма. При поступлении предъявлял жалобы на практически постоянное ощущение затрудненного дыхания и возникающие на этом фоне приступы удушья, преимущественно при быстрой ходьбе, при переходе в холодное помещение, на свежий воздух, купирующиеся вдыханием беротека; кашель с отделением скудного количества вязкой мокроты; появление на коже при механическом

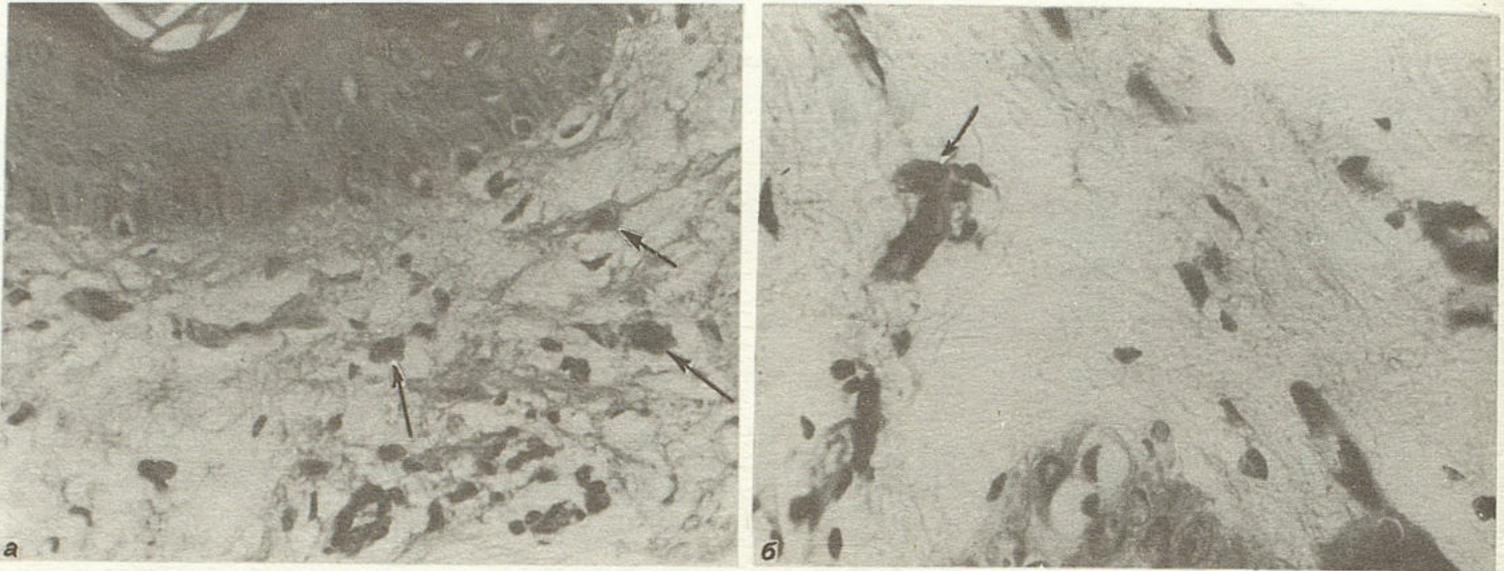


Рис.1. Биоптат кожи предплечья больного Т. Окраска гематоксилином и эозином. а — лаборациты (тучные клетки) в дерме, ув. $\times 200$; б — периваскулярное расположение лаборацита, ув. $\times 400$.

раздражении "волдырей" с покраснением, сопровождающихся кожным зудом; затруднением прохождения пищи и воды по пищеводу с ощущением "кома" в горле; чувство распирания и урчания в эпигастральной области после приема любой пищи, вздутие кишечника, усиливающееся после приема алкоголя, неустойчивый стул (чередование поноса с запорами).

Больной курил с 11-летнего возраста по пачке сигарет в 1—2 дня, в последнее время не курит. Из профессиональных вредностей следует отметить работу в обувном производстве (контакт с кожей, клеем, красителями, ацетоном) в течение 20 лет. С 1973—1974 гг. страдает хроническим гастритом с повышенной кислотностью. С 1977—1978 гг. стал отмечать появление генерализованного кожного зуда, довольно интенсивного, заставляющего расчесывать кожу "до крови". При неоднократных обращениях к врачам различных специальностей диагноз поставлен не был. После курса грязевых аппликаций на кожу во время пребывания в городе-курорте Кисловодске по поводу хронического гастрита кожный зуд перестал беспокоить больного. Однако вскоре стали возникать высыпания на коже в виде выраженного уртикоподобного дермографизма, сопровождающегося локализованным кожным зудом, появляющимся после механического повреждения кожи, трения, соприкосновения с одеждой. Высыпания держатся несколько (до 8—12) часов, проходят самостоятельно. Признаки поражения органов дыхания появились в 1988 г., когда после перенесенной острой пневмонии стали возникать приступы нехватки воздуха. В стационаре по месту жительства данное состояние расценили как проявление бронхиальной астмы. В это время проводилась терапия эуфиллином, беротеком, инталом с положительным кратковременным эффектом: приступы нехватки воздуха быстро купировались, но вскоре возникали вновь. Со временем приступы нехватки воздуха стали беспокоить чаще, возникло ощущение "кома" в горле и затруднение прохождения пищи и воды по пищеводу. С 1991 г. становится практически постоянным затрудненное дыхание, на фоне которого возникают приступы острой нехватки воздуха, отмечается снижение эффективности применения беротека. В этом году больному была определена II группа инвалидности по заболеванию "бронхиальная астма". Ухудшение в состоянии больного послужило причиной его госпитализации в клинику.

При поступлении состояние средней тяжести. Больной правильного телосложения (рост 164 см, вес 70 кг). Кожные покровы смуглые, чистые. При механическом раздражении возникает ярко-красный дермографизм, который возвышается над неизменной кожей по типу волдырей (феномен Унны-Дарье); в дальнейшем центральная часть волдыря белеет и в подобном состоянии может сохраняться длительное время. Подкожная жировая клетчатка выражена умеренно. Отеков нет. Лимфатические узлы не увеличены. Мышечная система не изменена. Кости и суставы без видимой патологии. ЧД 18 в мин. В легких выслушивается большое количество сухих свистящих хрипов на фоне ослабленного дыхания. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов и акцентов нет.

Пuls 68 уд/мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД 120/80 мм рт. ст. Живот безболезненный, однако пальпация органов брюшной полости затруднена из-за выраженного метеоризма. Перкуторно печень и селезенка не увеличены.

В общем анализе крови патологии выявлено не было (Hb 16,6 г/л, лейкоциты $7,4 \times 10^9$ /л, эозинофилы 1,5%, СОЭ 5 мм/час). При биохимическом исследовании крови ее показатели в пределах нормы. Иммуноглобулины: IgA 270 мг% (норма 103—404 мг%), IgM 65 мг% (норма 55—141 мг%), IgG 970 мг% (норма 664—1400 мг%), IgE 5 МЕ/мл (норма 0—25 МЕ/мл), криоглобулины не обнаружены. В анализе мокроты эозинофилы 18—35—60 в п/зр; спирали Куршмана, кристаллы Шарко—Лейдена, эластичные волокна и атипичные клетки не найдены. Отмечается кокковая флора в умеренном количестве. При исследовании ФВД выявлена гипервентиляция, легочные объемы и резервы дыхания умеренно снижены: ЖЕЛ 55% ДЖЕЛ, МВЛ 65% ДМВЛ, выраженное нарушение бронхиальной проходимости на уровне крупных (МОС₂₅ — 47,2%), средних (МОС₅₀ — 38,6%) и мелких бронхов (МОС₇₅ — 48,4%). Проба с сальбутамолом и атровентом отрицательная. ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 72 уд/мин, признаков гипертрофии миокарда не отмечено. Рентгеновское исследование органов грудной клетки: легкие вздуты. Легочный рисунок в центральных отделах несколько усилен за счет интерстициального компонента, а на периферии обеднен. Корни легких структурны, уплотнены. Диафрагма обычно расположена, подвижность ее ограничена. Плевральные синусы свободны. Сердце поперечно расположено, камеры его не расширены. Аорта не изменена. При рентгеноскопии трахеи на вдохе и выдохе и при покашливании данных за пролапс не выявлено. При исследовании с бариевой взвесью пищевод свободно проходим. При рентгеновском исследовании придаточных пазух отмечается киста левой верхнечелюстной пазухи, неоднородное затемнение левой верхнечелюстной пазухи. По заключению ЛОР-врача, помимо кисты левой верхнечелюстной пазухи, выявлены хронический фарингит и искривление перегородки носа.

Таким образом, на основании необычной кожной реакции у больного был заподозрен мастоцитоз. Дерматолог поддержал предположение, однако для верификации диагноза необходимо было морфологическое подтверждение. Больному была проведена биопсия кожи. Результат биопсии: в эпидермисе незначительный спонгиоз и внутриклеточный отек различной степени. В дерме, особенно в верхних ее отделах, отек, пучки коллагеновых волокон, волокна разрыхлены. Сосуды расширены, периваскулярно очень слабо выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация. Встречаются тучные клетки (рис.1, а, б). При окраске толуидиновым синим отмечается гамма-метахромазия.

Полученная морфологическая картина соответствует поражению кожи при мастоцитозе, что верифицируется у данного больного не столько обнаружением тучных клеток, сколько наличием гамма-метахромазии при специфической окраске. Подтверждением данного диагноза служит также увеличение содержания биологически

активных веществ в крови: гистамина 3,8 мкмоль/л (норма 0,5—1,3 мкмоль/л), серотонина 2,5 мкмоль/л (норма 0,3—1,2 мкмоль/л), 5-ОИУК 0,8 мкмоль/л (норма 0—0,7 мкмоль/л) и в моче: гистамин 1,9 мкмоль/с (норма 0,4—1,2 мкмоль/с), серотонин 1,75 мкмоль/с (норма 0,4—1,2 мкмоль/с), 5-ОИУК 32,3 мкмоль/с (норма 10,7—20,4 мкмоль/с).

При наличии гистологического подтверждения мастоцитоза с поражением кожи стал вопрос о возможном существовании у больного системной формы мастоцитоза и уточнения, какие органы вовлечены в патологический процесс. С этой целью больному были проведены дополнительные инструментальные исследования. При рентгенографии черепа, грудного отдела позвоночника и костей таза патологических изменений не выявлено, за исключением наличия реберно-позвоночного артроза в грудном отделе. При исследовании глазного дна патологии не выявлено. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости также патологии не выявлялось. Не отмечено патологии и при УЗИ щитовидной железы. По данным УЗИ предстательной железы — аденома I степени. От проведения пункционных биопсий печени, селезенки, костного мозга решено было воздержаться, так как в ходе проведенного обследования у пациента не было выявлено гепато- и спленомегалии, остеопороза костей, патологических изменений со стороны периферической крови, отсутствовало увеличение лимфоузлов как периферических, так и внутригрудных.

Для уточнения характера поражения бронхиального дерева проведена диагностическая бронхоскопия, при которой не выявлено патологии бронхиального дерева, что, однако, не противоречит, с учетом данных анамнеза, наличию у больного хронического катарального бронхита в стадии ремиссии.

Отмечаемые приступы удушья у больного мастоцитозом кожи могли быть результатом вовлечения в патологический процесс органов дыхания, т.е. бронхоспазм мог развиться в ответ на местный выброс гистамина и серотонина из тучных клеток слизистой оболочки бронхов [5,11]. С этой целью у больного проведено исследование биологически активных веществ (БАВ) в жидкости, полученной при проведении диагностического БАЛ по методике В.А.Герасина и др. [3]. Уровни БАВ оказались значительно повышенными: серотонин 0,31 мкмоль/л (норма 0,08±0,009 мкмоль/л), гистамин 0,79 мкмоль/л (норма 0,04±0,008 мкмоль/л), гистидин 15,6 мкмоль/л (норма 3,54±0,58 мкмоль/л), 5-ОИУК 0,58 мкмоль/л (норма 0,19±0,05 мкмоль/л), 5-ОТФ 0,12 мкмоль/л (норма 0,016±0,004 мкмоль/л).

Для уточнения характера поражения желудочно-кишечного тракта больному была проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и взята биопсия слизистой желудка. При ЭГДС выявлены признаки поверхностного умеренно выраженного гастрита. При патогистологическом исследовании биопсии слизистой желудка тучных клеток не выявлено, структура строения сохранена, отмечен небольшой отек слизистой.

Учитывая, что приступы удушья стали беспокоить больного на фоне наличия зуда кожных покровов, уртикоподобного дермогра-

физма, данное состояние расценивается как мастоцитоз, кожно-висцеральная форма.

Особенностью данного случая является диффузное поражение кожных покровов без типичных папул и бляшек и вовлечение в процесс дыхательной системы с развитием бронхоспазма, имитирующего приступы бронхиальной астмы. Случай наглядно демонстрирует сложность диагностики заболеваний, вызывающих бронхоспазм и ошибочно трактуемых врачами как проявление бронхиальной астмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасин В.А., Журавлев А.В., Паламарчук Г.Ф., Новикова Л.Н. // Тер. арх.— 1985.— № 3.— С.99—103.
2. Дифференциальная диагностика кожных болезней: Руководство для врачей / Под ред. Б.А.Беренбейна, А.А.Студницина.— М., 1989.— С.343—347.
3. Полянцова Л.Р., Клепиков П.В., Варшавский В.А. // Клини. мед.— 1989.— № 7.— С.115—120.
4. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомова А.В. Аллергические заболевания.— М.: Медицина, 1991.— С.239.
5. Разнатовский И.М. Мастоцитоз // БМЭ.— 3-е изд.— М., 1980.— Т.13.— С.468.
6. Berger J.P., Delacretaz F. // Schweiz. Med. Wochenschr.— 1987.— Bd 117.— S.2122—2128.
7. Charrette E.E., Mariano A.V., Laforet E.G. // Arch. Intern. Med.— 1966.— Vol.118.— P.358—362.
8. Groeneveld P.H., Stehouwer C.D., Strack van Schijndel R.J. // Ned. Tijdschr. Geneesk.— 1991.— Vol.135.— P.1758—1761.
9. Kudo H., Morigana S., Shimosata Y. et al. // Cancer.— 1988.— Vol.61.— P.2089—2094.
10. Lewis R.A. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1984.— Vol.74.— P.755—765.
11. Marquardt D.L., Wasserman S.I. // West J. Med.— 1982.— Vol.137.— P.195—212.
12. Sherwin R.P., Kern W.H., Jones J.C. // Cancer.— 1965.— Vol.18.— P.634—641.
13. Wyre H.W., Henrich M.S. // J Am. Med. Assoc.— 1978.— Vol.239, № 9.— P.856—857.

Поступила 23.05.94.

Д.Г.Солдатов, И.А.Кусакина, Е.В.Бабарсков

ТЕСТЫ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ ПРОВОКАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ АСТМЫ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

Тесты специфической бронхиальной провокации (ТСБП) известны с 1972 г., когда С.Blackley впервые применил их в диагностике аллергической бронхиальной астмы [1]. Начиная с 1945 г., Cuyru, Lowell и Herxheimer [20] в различных странах одновременно начинают внедрять бронхопровокационные тесты с аллергенами и холинергическими медиаторами (гистамин, ацетилхолин), измеряя при этом показатели жизненной емкости легких. Однако широкое использование ТСБП в пульмонологической практике связано с именем R.Tiffeneau [37,38], впервые в 1957 г. привнесшим в технику выполнения тестов количественную оценку изменений функции легких: определение неспецифической бронхиальной гиперреактивности по PC_{20} и флоуметрию.

В диагностике профессиональной бронхиальной астмы (ПБА) ТСБП с подозреваемым причинным фактором впервые использованы в начале 70-х годов J.Pepys, B.J.Hutchcroft и др. [32]. Первые серии исследований, освещающие влияние промышленной пыли, различных газов и дымов на органы дыхания были выполнены в Бромптоновском Госпитале (США) в 1972 г. [34], где позже была создана уникальная комната для ТСБП. Идея создания подобных "провокационных камер" по деонтологическим соображениям была встречена скептически [1], однако рост заболеваемости профессиональной астмой [17,21] и недостоверность других методов этиологической диагностики [28] обусловили дальнейшее развитие метода. Оригинальные комнаты для ТСБП были созданы в Новом Орлеане (США), Монреале (Канада), Страсбурге (Франция). Сами ТСБП стали неотъемлемой частью постановки диагноза ПБА, ее "золотым стандартом" [32]. Законодательством некоторых стран, например Канады, предусмотрено обязательное выполнение реалистических тестов для подтверждения профессионального характера заболевания. Подобная политика обусловила наиболее быстрое развитие канадской школы пульмологов, работающих в области профессиональной патологии. — J.-L.Malo, A.Cartier [10,11], M.Chan-Yeung (Клиника Сакре-Кер Университета Монреаля) [3,10,11,24—28]. В Европе центром изучения ПБА, широко внедрившим ТСБП, стала Университетская клиника гор.Страсбурга, возглавляемая проф. G.Pauli.

Эволюция представлений о патогенетических механизмах атопической БА и ПБА привела к пересмотру значимости ТСБП в диагностике этих заболеваний. В последние годы было показано, что выполнение ТСБП при аллергических заболеваниях не является значимым, так как их результаты хорошо коррелируют с данными анамнеза, результатами кожных аллергопроб, выявлением специфических реактивов в сыворотке крови и определением неспецифической гиперреактивности бронхов (НГРБ) [31].

Значимость ТСБП с подозреваемым этиологическим фактором в диагностике ПБА несравненно выше. Им могут выступать не только потенциальные аллергены, т.е. высокомолекулярные соединения (вещества растительного, животного происхождения, споры грибов, ферменты) [30], но и низкомолекулярные химические агенты: гаптены (альдегиды, изоцианаты, ангидриды, металлы и др.) и соединения, обладающие фармакологической активностью (антибиотики, фосфорорганические соединения и др.) [6]. Многочисленные исследования продемонстрировали, что, наряду с классическим иммунологическим, существуют и некоторые неиммунологические механизмы патогенеза заболевания (гистаминолиберация, блокада холинэстеразной активности, бета-адренергических рецепторов бронхиального дерева

и т.д.) [16]. При этом ни один из традиционных диагностических методов в отдельности не позволяет достоверно подтвердить или отвергнуть диагноз ПБА [24—27], однако сочетание нескольких положительных тестов увеличивает вероятность диагноза [14,33]. Наиболее достоверными, хотя и более трудоемкими и опасными, тестами являются ТСБП. По мнению P.Burge [4], "тесты бронхиальной провокации являются заключительным арбитром в подтверждении этиологического фактора профессиональной астмы".

Показаниями к проведению ТСБП с подозреваемым профессиональным фактором являются [18]:

1. Расхождения между данными анамнеза, результатами аллергологического обследования, данными пикфлоуметрии и определения НГРБ, не позволяющие четко определить связь возникшего заболевания с профессиональными факторами.

2. В качестве подозреваемого причинного агента выступает новое вещество, этиологическая роль которого в формировании ПБА ранее не была описана, не разработаны специфические IgE- и промышленные сыворотки для кожных рiick-тестов.

3. Возможность вычисления причинного агента из группы производственных факторов, способных вызывать ПБА (одновременный контакт с комплексом нескольких веществ).

К противопоказаниям относятся:

1. Наличие серьезной соматической (прежде всего сердечно-сосудистой и дыхательной) и хирургической патологии, осложняющей проведение тестов.

2. Исходно снижение $ОФВ_1$ более 70% по отношению к должным величинам [36].

3. Исходно высокий уровень НГРБ [5,22].

4. Наличие органической патологии дыхательных путей, обуславливающей локальное сужение бронхов, истончение слизистой или всей бронхиальной стенки.

5. Плохой контакт между пациентом и врачом.

Условиями для проведения ТСБП с подозреваемым причинным фактором являются [18]:

1. Наличие специальной лаборатории (комната для ингаляции, оборудование для определения показателей внешнего дыхания и НГРБ), обученного среднего медицинского персонала и квалифицированного врача.

2. Близость реанимационного отделения.

3. Возможность регуляции температурного режима и влажности в комнате для ингаляций.

4. Возможность измерения уровня загрязнения воздуха профессиональным поллютантом в ингаляционной комнате и регуляции его концентрации и времени экспозиции.

5. Госпитализация тестируемого пациента минимум на 24 часа, предусматривающая возможность коррекции немедленных и замедленных реакций.

6. Предварительная отмена некоторых лекарственных препаратов, способных влиять на достоверность тестов:

— теофиллинов короткого и пролонгированного действия, антигистаминных препаратов за 48 ч до начала тестов;

— β_2 -агонистов и антихолинергических препаратов за 8 ч;

— ингаляционных или пероральных противовоспалительных препаратов в день проведения тестов.

7. Выполнение контрольного теста бронхиальной провокации с неспецифическим агентом ирритативного действия (например, лактоза,

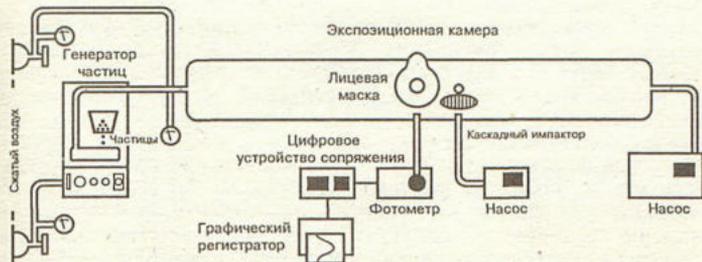


Рис.1. Принципиальная схема устройства для проведения ТСБП с профессиональными агентами в виде пудры (Cloutier Y. et al., 1989).

растворитель изоцианатов при тестировании "изоцианатовой" астмы, бытовая пыль при исследовании ПБА, вызываемой профессиональной пылью и т.д.) с целью изучения неспецифических изменений ГРБ и показателей внешнего дыхания, способных проявиться в реалистическом тесте. Проведение контрольного и истинного тестов не может осуществляться в одни и те же сутки.

Описаны различные методики проведения ТСБП, основанные на ингаляции дозированных аэрозолей твердых или жидких веществ, пудры после ее разведения в лактозе, ингаляции подогретых летучих веществ, выполнении в ингаляционной комнате профессиональных действий [16]. Однако любая методика ТСПБ требует наличия генератора частиц подозреваемого профессионального агента и прибора для определения его концентрации во вдыхаемом воздухе.

Проведение ТСБП в отношении некоторых антибактериальных препаратов (бета-лактамов и цефалоспоринов) возможно по методике, основанной на ингаляции дозированного аэрозоля при помощи широко распространенных ультразвуковых ингаляторов.

Более сложным методом является проведение ТСБП с веществом в виде пудры. Оригинальное устройство для осуществления подобных тестов было предложено Y.Cloutier et al. [12] (рис.1). Его принципиальная схема состоит из трех основных узлов: генератора частиц, аэрозольной камеры и регистрирующего блока, включающего в себя фотометр и каскадный импактор. В генераторе частицы пудры из вибрирующей емкости при помощи шнека подаются на поверхность вращающейся пластины, с которой затем затягиваются воздушным потоком в аэрозольную камеру — длинный флексигласовый цилиндр (13x100 см) с тремя отверстиями в центральной части (для присоединения лицевой маски, фотометра и каскадного импактора). Необходимый поток воздуха через камеру обеспечивается системой подачи очищенного сжатого воздуха на входе и воздушным насосом на выходе камеры, благодаря чему в ней поддерживается постоянное разрежение 10—20 мм вод. ст. Концентрация аэрозоля в камере контролируется при помощи фотометра. Каскадный импактор служит для определения дисперсного состава генерируемого аэрозоля. Это необходимо для расчета ингаляционной дозы, поскольку респираторными, то есть проникающими в нижние отделы дыхательной системы, являются лишь частицы с аэродинамическими диаметрами менее 10 мкм.

На протяжении 1986—1990 гг. авторами проведено 56 ТСБП с различными профессиональными агентами в виде пудры: пылью, седром, подорожником, каучуком, лекарственными препаратами, персульфатами и мицелиями грибов [12]. Показано, что метод позволяет четко воспроизводить расчетную кривую доза—эффект и крайне редко дает ложноположительные результаты.

Наконец, наиболее сложными являются ТСБП с подозреваемыми профессиональными веществами в виде паров. Пары могут содержать в себе вещество как в виде газа, так и конденсационного аэрозоля. Ингаляционная доза может существенно зависеть от массового соотношения этих фаз даже при фиксированной полной концентрации, что связано с различной эффективностью их задержки в дыхательной системе. Представляется проблематичным и создание универсальных камер для генерации определенных концентраций любого профессионального агента и последующего тестирования. Поэтому большинство предложенных моделей ориентировано на диагностику прежде всего изоцианатовой астмы, являющейся наиболее распространенной среди ПБА. По данным В.Т. Butcher [7], она встречается у 5% всех промышленных рабочих, а в отдельных отраслях, например на производстве полиуретановой продукции, достигает 30% [15]. В связи с этим устройство всех предложенных камер включает в себя оригинальные модули для генерации паров изоцианатов, отличающиеся друг от друга в различных моделях, и промышленный монитор для определения концентрации их внутри комнаты MDA-7100 (MDA Scientific Inc., США).

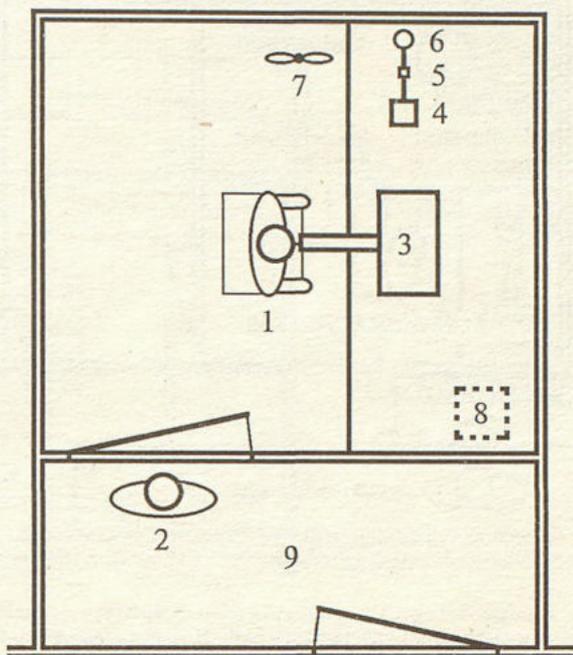


Рис.2. Статическая камера для проведения ТСБП с профессиональными агентами в парообразном состоянии (Туланский Университетский Центр, США).

1 — пациент, 2 — исследователь, 3 — монитор MDA-7100, 4 — воздушный насос, 5 — ротаметр, 6 — емкость с ТДИ, 7 — циркуляционный вентилятор, 8 — вытяжка, 9 — герметичная дверь.

Большинство известных в настоящее время камер, позволяющих тестировать пациентов ПБА, вызванной толуендиизоцианатами (ТДИ), метилендифенилдиизоцианатами (МДИ) и гескаметилендиизоцианатами (ГДИ) можно условно разделить на два класса: статические и динамические (проточные) боди-камеры. В обоих случаях пациент помещается внутрь камеры и экспонируется определенное время в парах подозреваемого вещества, после чего ведется контроль за изменением параметров функции внешнего дыхания.

На рис.2 представлена схема статической камеры Туланского Университетского Центра [8]. Ее объем представляет 10,84 куб. м при размерах 2,25x1,89x2,55 м. Она состоит из трех отсеков: собственно ингаляционной камеры, предкамеры с рабочим столиком врача-исследователя и приборного отсека. Во время проведения тестов внутри камеры поддерживается температура 23—24°C и влажность воздуха 45—55%. Генерация паров ТДИ происходит при пропуске воздуха над поверхностью (эффективная площадь 60,8 кв. см) чистого вещества, помещенного в специальную емкость. Расход воздуха может изменяться от 2 до 6 л/мин в зависимости от требуемой концентрации паров. Равномерность распределения паров внутри ингаляционной камеры обеспечивается находящимся в ней вентилятором. Недостатком данной конструкции является то, что врач-исследователь ненадежно защищен от случайного попадания паров в предкамеру. Неудобен также контроль за аппаратурой, находящейся в отдельном отсеке.

Эти недостатки учтены в конструкции статической камеры для ТСБП с профессиональными агентами, созданной в Университетской клинике гор. Страсбурга (рис.3) [15]. Ее объем составляет 7,5 куб. м, а принципиальная схема включает в себя предкамеру и ингаляционную камеру, однако врач-исследователь и регистрирующая аппаратура находятся в окружающей лаборатории.

В то же время статические камеры имеют много принципиальных ограничений, препятствующих их широкому распространению на практике. Например, в них крайне сложно поддерживать стабильный уровень концентрации изоцианатов, особенно при высоких концентрациях (20 ррв для ТДИ) в результате появления значительной доли аэрозоля в генерируемых парах. Нестабильность концентрации аэрозоля в свою очередь обусловлена процессом коагуляции и осаждения частиц на поверхности камеры под действием гравитационных и электростатических сил, а также в результате броуновского движения. Отсутствие необходимого воздухообмена помимо этого приводит к изменению газового состава воздуха

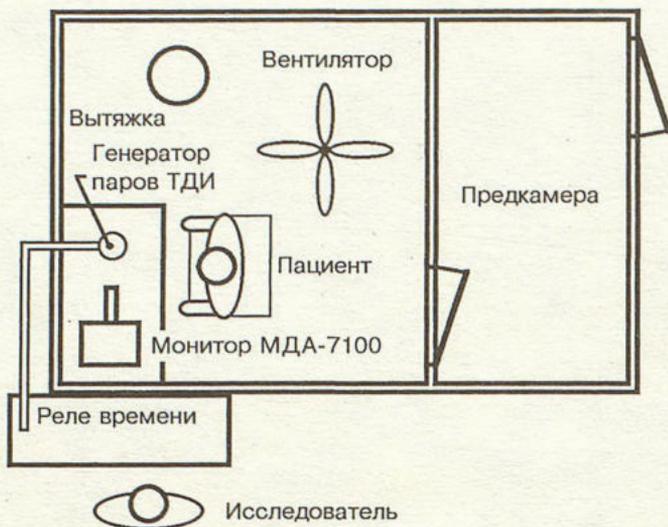


Рис.3. Камера для проведения ТСБП с профессиональными агентами в парообразном состоянии (Университет г.Страсбурга, Франция).

внутри камеры вследствие непрерывного потребления пациентом кислорода и выделения углекислого газа. В этой связи нам представляются более перспективными и позволяющими получить более достоверные результаты динамические (проточные) боди-камеры. Схема наиболее простой и компактной из таких камер, разработанной также в Туланском Университетском Центре, приведена на рис. 4 [19]. Ее размеры составляют 1,2х1,8х2,1 м, а объем равен 4,5 куб. м. Комнатный воздух входит в камеру через высоко

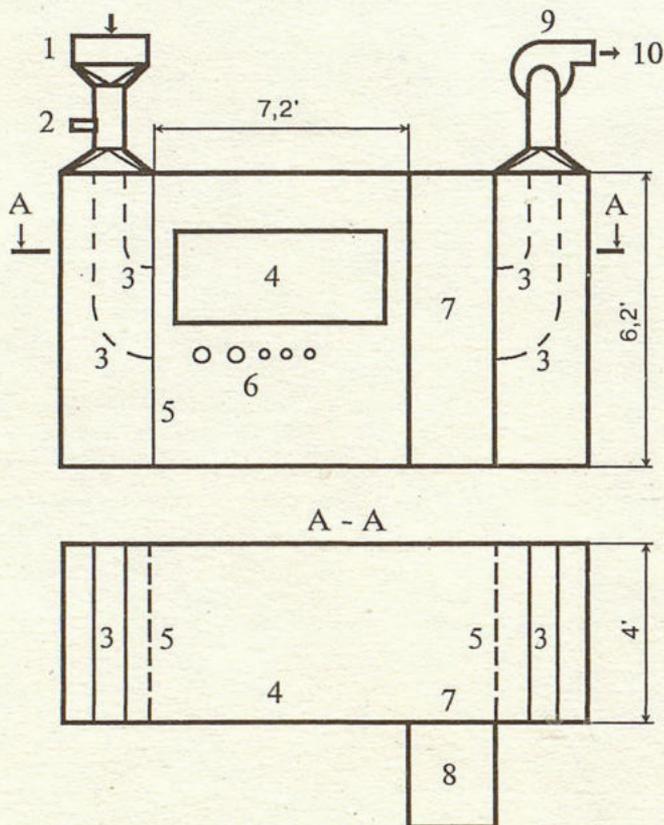


Рис.4. Динамическая камера для проведения ТСБП с профессиональными агентами в парообразном состоянии (Туланский Университетский Центр, США).

1 — входной фильтр, 2 — канал для ввода агента, 3 — распределяющие лопасти, 4 — окно для наблюдения, 5 — диффузионные решетки, 6 — отверстия, 7 — дверь, 8 — тамбур-шлюз, 9 — вентилятор, 10 — выход воздушного потока.

эффективные аэрозольный и газовый фильтры и соединяется с парами проверяемого агента в узком канале, что обеспечивает наиболее полное смешение. Образующаяся смесь поступает в камеру через распределяющие лопасти и диффузионные решетки из нержавеющей стали. Однородный ламинарный поток проходит через камеру и выходит с ее другого конца через аналогичные распределяющие лопасти и диффузионные решетки под действием разрежения, создаваемого центробежным вентилятором (10—30 мм вод. ст.) с объемным расходом воздуха до 7 куб. м/мин. Это обеспечивает равномерное распределение агента по всему объему камеры. Наличие специального воздушного шлюза позволяет понизить флюктуацию концентрации агента внутри камеры при входе в нее пациента. Ряд отверстий в боковой стенке камеры позволяет обследовать пациента непосредственно в процессе экспонирования, а также отбирать пробы агента для контроля создаваемой концентрации.

Наконец, следует упомянуть о самой грандиозной, но, очевидно, не самой дешевой и компактной динамической боди-камере для проведения ТСБП, созданной в Монреале в Университетской Клинике Сакре-Кер (рис.5) [11]. Она состоит из двух ингаляционных камер и двух предкамер. Каждая ингаляционная камера может вентилироваться отдельно при помощи высокопроизводительной вентиляционной системы, способной полностью сменить воздух в камере всего за 3 мин. Однако ввиду отсутствия каких-либо специальных устройств для формирования равномерных ламинарных потоков паровоздушной смеси не представляется возможным создание однородной концентрации агента по всему объему ингаляционных камер, что в случае перемещения пациента в процессе экспозиции может внести существенную ошибку в определении ингаляционной дозы.

В заключение приведем еще одну оригинальную конструкцию устройства для проведения ТСБП (рис.6) [39]. Это так называемая смесительная камера замкнутого типа, предназначенная для работы с полиизоцианатами и другими агентами в парообразном состоянии. Эта установка подобна описанной выше, служащей для работы с агентами в виде пудры. Однако вместо генерации частиц в ней генерируются пары ТДИ, МДИ или ГДИ. Установка состоит из следующих основных узлов:

1. Системы очистки и кондиционирования входящего воздуха, поддерживающей 50% относительную влажность воздуха, постоянную температуру 24°C и объемный расход воздуха 32 л/мин.
2. Генератора паров, термостатированного в силиконовой бане при температуре 24°C или 180°C (в зависимости от типа агента).
3. Системы введения пациенту паров исследуемых агентов, представляющей собой длинный плексигласовый цилиндр (13х109 см),

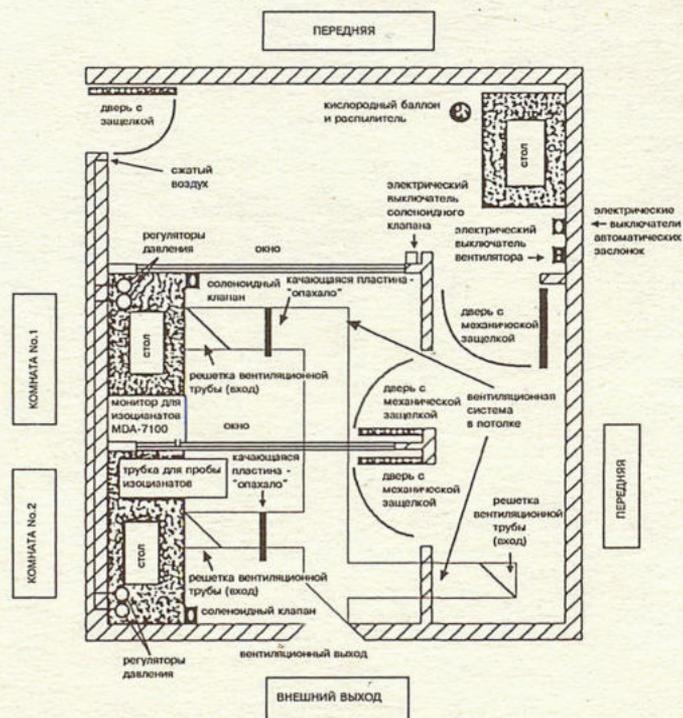


Рис.5. Динамическая камера для проведения ТСБП с профессиональными агентами (Университет г.Монреала, Канада).

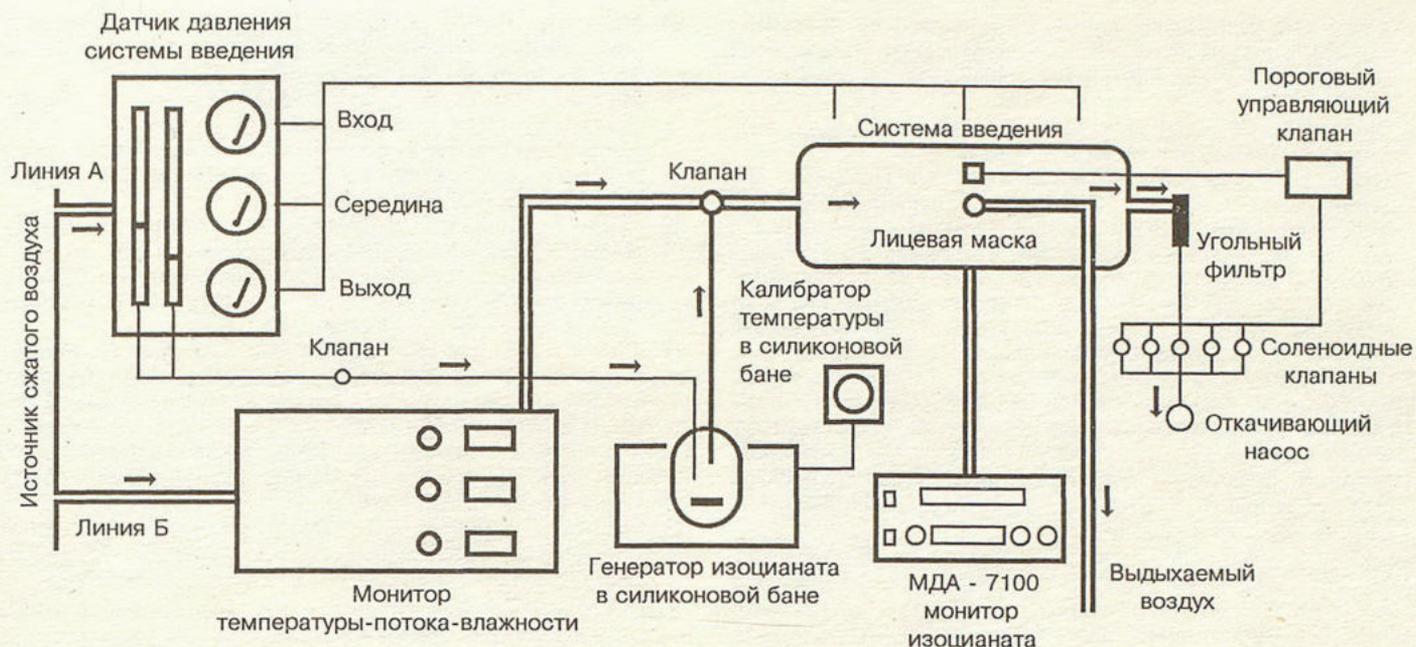


Рис. 6. Смесительная камера замкнутого типа для проведения ТСБП с профессиональными агентами в парообразном состоянии (Vandenplas et al., 1992).

в средней части которого имеются отверстия для присоединения лицевой маски и монитора концентрации изоцианатов (MDA-7100).

4. Блока очистки выходящего воздуха (угольного фильтра).

5. Системы стабилизации воздушного потока, включающей блок управляемых электромагнитных клапанов и воздушный насос, позволяющий избежать колебаний концентрации агента в результате вдохов и выдохов пациента.

Авторы показали [39], что смесительная камера замкнутого типа позволяет создавать и длительное время поддерживать более стабильные концентрации изоцианатов, чем это возможно при работе с динамическими камерами, описанным выше. Так, коэффициент вариации при создании заданной концентрации удалось уменьшить приблизительно вдвое, что позволяет получить более прецизионные кривые доза—эффект.

Однако создание новых все более и более компактных диагностических систем не уменьшает актуальности классических комнат для проведения рутинных “реалистических” тестов [32], основывающихся на повторении в ингаляционной комнате испытуемым больным своих обычных профессиональных действий на рабочем месте (пайка, краска, шлифовка и т.д.), вызывающих бронхоспазм. Подобная методика не позволяет в точности оценивать количественную экспозицию профессионального агента, однако достаточно проста и прагматична [3]. Так, например, для подтверждения ПБА у больного, работающего маляром и имеющего ежедневный контакт с различными красками, возможно проведение нескольких качественных тестов. Больной приносит с производства образцы используемых красок, растворителей, кисти и в условиях камеры начинает повторять привычные профессиональные движения, соблюдая при этом повседневную временную экспозицию. В условиях бодикамеры или другой комнаты выполнение этих тестов практически невозможно ввиду отсутствия адекватного режима вентиляции и нецелесообразности загрязнения пола и стен. Таким образом, “реалистические” тесты среди всех традиционных методов диагностики ПБА позволяют создавать наиболее близкие к реальному производству условия и наблюдать, четко дозируя степень загрязнения воздуха подозреваемым профессиональным агентом, за развитием изменений в объективном состоянии пациента, с уровнем реактивности бронхов и функциональными показателями внешнего дыхания.

В то же время нельзя переоценивать диагностическую значимость ТСБП. Так, при исследовании “изоцианатовой” астмы она оценивается различными учеными от 40,7 [29] до 68% [40]. Как и при любом другом методе, возможны ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Так, ложноотрицательные тесты, создающие впечатление отсутствия профессионального заболевания, часто отмечаются при неправильно выбранном причинном факторе, несоблюдении производственных температурных режимов, влажности воздуха или слишком коротком времени экспозиции. Подобные наблюдения были приведены K.Cargoll et al. [9]. С другой стороны,

важное значение имеет давность элиминации причинного фактора из профессионального окружения пациента, так как в этот период времени могло произойти снижение как специфической, так и неспецифической бронхиальной гиперреактивности [2,9,10]. Скорость этой регрессии определяется также давностью заболевания. По мнению D.W.Cockroft [13], она может происходить достаточно быстро — в течение 2—3 суток [33]. В этом случае больному может быть рекомендовано возвращение к обычному труду с динамическим измерением пикфлоуметрии и неспецифической ГРБ. Усиление колебаний суточных показателей пикфлоуметрии с тенденцией к их снижению и/или нарастание НГРБ свидетельствуют о повторной “сенсбилизации” пациента и могут служить показанием для повторного проведения “реалистического” теста.

Возможны и ложноположительные результаты. Врач-исследователь может ошибочно принимать повышение НГРБ, возникшее на фоне “реалистичного” теста и связанное с раздражающим действием агента, за проявление специфической ГРБ и развитие немедленной реакции пациента [23,35]. Этой ошибки позволяет избежать проведение контрольного ингаляционного теста с неспецифическим раздражителем, например с лактозой, при проведении ТСБП с пудрами или растворителями изоцианатов при тестировании “изоцианатовой” астмы. Исследование изменений НГРБ и общего состояния пациента в контрольном тесте позволяет выделить неспецифический компонент реакции и правильно трактовать общий результат ТСБП. Ложноположительные результаты могут быть получены также при проведении ТСБП при нестабильном исходном состоянии пациента [11]. Для адекватной оценки результатов рекомендуется проведение повторного теста при стабилизации состояния больного.

Являются ли “реалистичные” тесты обязательными в диагностике ПБА? Этот вопрос является сегодня предметом оживленной дискуссии на страницах медицинской печати. Большинство исследователей приходят к отрицательному ответу [18]. В то же время все они склоняются к выводу, что адекватное применение тестов и правильная трактовка полученных результатов все еще не потеряли вес “золотого стандарта” в диагностике ПБА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aas K. The Bronchial Provocation Test. — Springfield: C.Thomas Publ., 1975.
2. Banks D.E., Sastre J., Butcher B.T. et al. Role of inhalation challenge testing in the diagnosis of isocyanate-induced asthma // Chest. — 1989. — Vol.95, № 2. — P.414—423.
3. Bessot J.-C., Pauli G. Approches diagnostiques dans l'asthme professionnel // Bull. Actual. Ther. — 1988. — № 9. — P.3359—3367.

4. *Burge P.S.* Non-specific bronchial hyper-reactivity in workers exposed to toluene di-isocyanate, diphenyl methane di-isocyanate and colophony // *Eur. J. Respir. Dis.*— 1962.— Vol.63, Suppl.123.— P.91—96.
5. *Burge P.S.* Diagnosis of occupational asthma // *Clin. Exp. Allergy.*— 1989.— Vol.19, № 6.— P.649—652.
6. *Butcher B.T., Jones R.N., O'Neil C.E., Glindmeyer H.W., Diem J.E., Dharmarajan V., Weill H., Salvaggio J.E.* Longitudinal study of workers employed in the manufacture of toluene-di-isocyanate // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1977.— Vol.116, № 3.— P.411—421.
7. *Butcher B.T., Karr R.M., O'Neil C.E., Wilson M.R., Dharmarajan V., Salvaggio J.E., Weill H.* Inhalation challenge and pharmacologic studies of toluene diisocyanate (TDI) — sensitive workers // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1979.— Vol.64, 2.— P.146—152.
8. *Butcher B.T., Bernstein I.L., Schwartz H.* Guidelines for the clinical evaluation of occupational asthma due to small molecular weight chemicals // *Ibid.*— 1989.— Vol.84, № 2.— P.834—838.
9. *Carroll K., Secombe C., Pepys J.* Asthma due to non-occupational exposure to toluene (tolylene) di-isocyanate // *Clin. Allergy.*— 1976.— Vol.6, № 2.— P.99—104.
10. *Cartier A., Malo J.L., Forest F., Lafrance M., St-Aubin J.J., Dubois J.Y.* Occupational asthma in snow crab-processing workers // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1984.— Vol.74, № 3.— P.261—269.
11. *Cartier A., Malo J.L.* Occupational challenge tests // *Asthma in the Workplace.* — New York: Marcel Dekker Inc., 1993.— P.215—247.
12. *Cloutier Y., Lagier F., Lemieux R. et al.* New methodology for specific inhalation challenges with occupational agents in powder form // *Eur. Respir. J.*— 1989.— Vol.2, № 8.— P.769—777.
13. *Cockcroft D., Mink J.* Isocyanate-induced asthma in an automobile spray painter // *Can. Med. Assoc. J.*— 1979.— Vol.121, № 5.— P.602—604.
14. *Cote J., Kennedy S., Chan-Yeung M.* Sensitivity and specificity of PC20 and peak expiratory flow rate in cedar asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1990.— Vol.85, № 3.— P.592—598.
15. *Dietemann-Molard A., Kopferschmitt-Kubler M.-C., Lenz D., Pauli G.* Diagnostic d'un asthme aux isocyanates. Interet et modalites du test de provocation bronchique specifique // *Bull. Actual. Ther.*— 1988.— № 9.— P.3369—3376.
16. *Gervais P., Rosenberg N.* Guide pratique de l'allergie respiratoire professionnelle.— Paris: Fisons Ed., 1992.
17. *Gervais P., Rosenberg N.* Occupational respiratory allergy: Epidemiological and medicolegal aspects // *International Congress of Allergy and Clinical Immunology, 12-th: Proceedings / Ed. C.E.Reed.*— St.Louis: C.V.Mosby Co, 1986.— P.480—485.
18. Guidelines for the diagnosis of occupational asthma. Subcommittee on "Occupational Allergy" of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology // *Clin. Exp. Allergy.*— 1992.— Vol.22, № 1.— P.103—108.
19. *Hammad Y.Y., Rando R.J., Abdel-Kader H.* Considerations in the design and use of human inhalation challenge delivery systems // *Folia Allergol. Immunol. Clin.*— 1985.— Vol.32, № 1.— P.37—44.
20. *Herxheimer H.* The late bronchial reaction in induced asthma // *Int. Arch. Allergy. Appl. Physiol.*— 1952.— Vol.3, № 2.— P.323—328.
21. *Lagier F., Malo J.-L., Cartier A.* Medicolegal statistics on occupational asthma in Quebec between 1986 and 1988 // *Rev. Mal. Respir.*— 1990.— Vol.7, N. 4.— P.337—341.
22. *Lam S., Tan F., Chan G., Chan-Yeung M.* Relationship between types of asthmatic reaction, nonspecific bronchial reactivity and specific IgE antibodies in patients with red cedar asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1983.— Vol.72, № 2.— P.134—139.
23. *Lee T., Nagakura T., Papageorgiou N., Likura Y., Kay A.* Exercise-induced late asthmatic reactions with neutrophil chemotactic activity // *N. Engl. J. Med.*— 1983.— Vol.308, № 25.— P.1502—1505.
24. *Malo J.L., Cartier A.* Occupational asthma in workers of a pharmaceutical company processing spiramycin // *Thorax.*— 1988.— Vol.43, № 5.— P.371—377.
25. *Malo J.L., Cartier A., L'Archeveque J., Ghazzo H., Lagier F., Trudeau C., Dolovich J.* Prevalence of occupational asthma and immunological sensitization to psyllium among health personnel in chronic care hospitals // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1990.— Vol.142, № 6.— P.1359—1366.
26. *Malo J.L., Cartier A., L'Archeveque J., Ghezze H., Soucy F., Somers J., Dolovich J.* Prevalence of occupational asthma and immunological sensitization to guar gum among employees et a carpet manufacturing plant // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1990.— Vol.86, № 4.— P.562—569.
27. *Malo J.L., Ghezze H., L'Archeveque J., Lagier F., Perrin B., Cartier A.* Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma? // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1991.— Vol.143, № 3.— P.528—532.
28. *Malo J.-L.* The case for confirming occupational asthma: Why, how much, how far? // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1993.— Vol.91, № 5.— P.967—970.
29. *Moscato G., Dellabianca A., Vinci G., Candura S.M., Bossi M.C.* Toluene di-isocyanate-induced asthma: clinical findings and bronchial responsiveness studies in 113 exposed subjects with work-related respiratory symptoms // *J. Occup. Med.*— 1991.— Vol.38, № 6.— P.720—725.
30. *Novey H.S., Bernstein I.L., Mihalas L., Terr A.I., Yunginger J.W.* Guidelines for the clinical evaluation of occupational asthma due to high molecular weight allergens // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1989.— Vol.84, № 2.— P.829—833.
31. *Pauli G., Bessot J.C., Thierry R., Lamensans A.* Correlation between skin tests, inhalation tests and specific IgE in a study of 120 subjects allergic to house dust and Dermatophagoides pteronyssinus // *Clin. Allergy.*— 1977.— Vol.7, № 4.— P.337—346.
32. *Pepys J., Hutchcroft B.J.* Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1975.— Vol.112, № 6.— P.829—859.
33. *Perrin B., Lagier F., L'Archeveque J., Cartier A., Boulet L.P., Cote J., Malo J.L.* Occupational asthma: validity of monitoring of peak expiratory flow rates and non-allergic bronchial responsiveness as compared to specific inhalation challenge // *Eur. Respir. J.*— 1992.— Vol.5, № 1.— P.40—48.
34. *Pickering C.* Inhalation tests with chemical allergens: Complex salts of platinum // *Proc. Roy. Soc. Med.*— 1972.— Vol.65, № 3.— P.272—274.
35. *Rubinstein I., Levinson H., Slutsky A., Hak H., Wells J., Jamel N., Rebeck A.S.* Immediate and delayed bronchoconstriction after exercise in patients with asthma // *N. Engl. J. Med.*— 1987.— Vol.317, № 8.— P.482—485.
36. *Spector S.L.* Allergen inhalation challenge procedures // *Provocative Challenge Procedures: Background and Methodology,* — Mount Kisco, NY: Futura Publ., 1989.— P.293—339.
37. *Tiffeneau R.* Examen pulmonaire de l'asthmatique. Deductions diagnostiques, pronostiques et therapeutiques.— Paris: Masson et Cie Ed., 1957.
38. *Tiffeneau R.* Hypersensibilite cholinergo-histaminique pulmonaire de l'asthmatique. Relations avec l'hypersensibilite allergenique pulmonare // *Allergy.*— 1958.— Vol.5.— P.187—221.
39. *Vandenplas O., Malo J.L., Cartier A., Perreault G., Cloutier Y.* Closed-circuit Methodology for Inhalation Challenge Tests with Isocyanates // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1992.— Vol.145, № 3.— P.582—587.
40. *Vogelmeier C., Baur X., Fruhmant G.* Isocyanate induced asthma: results of inhalation tests with TDI, MDI and metacholine // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.*— 1991.— Vol.63, № 1.— P.9.

Д.С.Нугманова

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

НИИ пульмонологии МЗ России, Москва

Специфическая иммунотерапия (СИТ) бронхиальной астмы обсуждается многие годы. Мнения о ее целесообразности довольно противоречивы, хотя убедительно показана важная роль ингаляционных аллергенов в патогенезе заболевания. Казалось бы, с определением астмы как хронического эозинофильного воспалительного процесса в бронхах [6] вопросы СИТ теряют свою актуальность, а на первое место в лечении выходят противовоспалительные средства: местные и системные кортикостероиды, недокромил и хромогликат натрия и, в определенной степени, новые генерации антигистаминных. Однако достигнутый в последние годы прогресс в производстве новых модифицированных, сорбированных и более безопасных лечебных аллергенов, в разработке схем и длительности их введения, а также в конструировании принципиально новых форм позволяет СИТ сохранить свои позиции. Следует отметить одно преимущество гипосенсибилизации, отсутствующее у всех фармацевтических средств, — длительный, от года до нескольких лет, эффект [12]. Механизмы действия данного метода лечения, применяющегося более 80 лет, до сих пор не ясны.

Доминирующей теорией долгие годы была теория блокирующих антител (АТ), которая получила широкое распространение и подтверждение. Было обнаружено, что во время СИТ количество специфических IgG АТ, относящихся к 1-му и 4-му подклассам, увеличивалось в 100—1000 раз [20]. Находили, что преимущественный подъем IgG4 АТ опп. делал эффект длительной иммунизации аллергенами [7]. Показано, что более высокие дозы вводимых аллергенов вызывали более высокую выработку IgG одновременно с более значительным облегчением симптомов болезни [35].

Вместе с тем, довольно многочисленные группы ученых не могли выявить четкую корреляцию между уровнем специфических IgG, снижением IgE и клинической эффективностью СИТ [24,29]. В результате специфического лечения уровень IgG1 и IgG4 подклассов значительно повышался как у больных с положительным эффектом лечения, так и у больных, у которых положительный эффект не получен [37]. При изучении IgG-ответа во время СИТ "грибковой" БА было выявлено, что клиническая эффективность находилась в обратной зависимости от уровня АТ: у больных с наиболее высокими титрами IgG наблюдался отрицательный клинический ответ в виде обострения астмы [50].

По-видимому IgG образующиеся в процессе иммунотерапии, не просто относятся к каким-либо подклассам или специфичны к аллергенам, а имеют антиидиотипическую направленность. Известно, что в сохранении иммунологического гомеостаза важную роль играет система идиотип-антиидиотип. При аллергических заболеваниях активно изучаются антиидиотипические аутоантитела против IgE (a-IgE). Показано, что эти АТ относятся к классу G и могут оказывать как анафилактическое, подобно аллергену связывая две молекулы IgE и запуская выделение гистамина и других медиаторов, так и блокирующее аллергические реакции действие [68]. Исследования a-IgE при иммунотерапии только начинают [40,46] и предстоит выяснить анафилактический или, наоборот, неанафилактический характер IgG a-IgE.

Нельзя не отметить тот факт, что наличие аутоантител к IgE делает их недоступными для определения в сыворотке, поскольку существуют a-IgE в комплексах с IgE [68]. Подобное сокрытие, по-видимому, может объяснить низкий или нормальный уровень IgE у части явно атопических больных, а также ведет к неоправданному во многих случаях тяжелой БА определению ее как *intrinsic*, а в нашей стране — как инфекционно-аллергическая.

Иммунотерапия аллергенами вызывает довольно стойкое угнетение синтеза реагинов. После курса обычно наблюдается снижение ожидаемого пика сезонного подъема специфического и общего IgE, а в последующие сезоны этот пик постепенно еще более снижается [17]. Наблюдение может объяснить длительный клинический эффект лечения через 2 и более года после завершения. С другой стороны, первое облегчение симптомов наблюдается уже в первые 4—6

месяцев от начала курса лечения, когда уровень сывороточного IgE повышается [30]. Также нет четкой корреляции между снижением сезонных пиков и уменьшением клинической симптоматики [71]. Следовательно, можно предположить, что только повреждение синтеза реагиновых антител недостаточно. Вместе с тем, после СИТ IgE АТ, возможно, частично теряют свой аффинитет к Fc-рецепторам на клетках-эффекторах и не могут выполнять патологические функции. Так, при грибковой БА в первые 6 месяцев инъекций экстрактов Кладоспориум уровень циркулирующих аллергенспецифических IgE значительно повышался, количество их на базофилах не увеличивалось, тогда как сезонный подъем специфических IgE у больных до лечения и леченных плацебо сопровождался трехкратным повышением числа связанных с клетками молекул реагинов и числа самих клеток, несущих IgE [49,50]. Эти же исследователи у больных с высоким уровнем специфических IgE, определяемых RAST, наблюдали плохой эффект СИТ.

Иммунотерапия приводит к десенсибилизации тучных клеток слизистой носа и бронхов, что ведет к снижению их чувствительности к аллергену [17,30]. Выделение медиаторов и, в частности, гистамина может отражать функцию эффекторных клеток. После длительной (3—5 лет) СИТ у больных поллинозом выделение гистамина, эстеразы и простагландина D2 снижалось в 5—10 раз по сравнению с контрольной нелеченной группой [18]. Malling et al. (1988) считают, что уменьшение выделения гистамина в сезон роста грибов у больных астмой после специфического лечения является единственным IgE-опосредованным параметром, связанным с эффективностью иммунотерапии.

Предполагается, что СИТ оказывает противовоспалительное действие при аллергии. Два теста *in vivo* отражают состояние воспаления в дыхательных путях. Это — поздняя астматическая (бронхоспастическая) реакция (ПАР) и неспецифическая гиперреактивность бронхов (НГРБ). В ряде работ убедительно показано, что иммунотерапия значительно снижает тяжесть и частоту поздней астматической реакции [73,75]. При сезонной астме к пыльце березы во время цветения у больных, не прошедших СИТ, наблюдалось повышение уровня эозинофильного катионного белка (ЭКБ) и сывороточной эозинофильной хемотаксической активности (ЭХА), тогда как у прошедших курс такого подъема не наблюдалось. У аналогичных больных без специфического лечения в сезон значительно повышалась НГРБ, после лечения — достоверно снижалась. В контрольной группе в сезон значительно повышалось содержание эозинофилов, ЭКБ и ЭХА в бронхоальвеолярной жидкости, в опытной группе это повышение было достоверно ниже. Более того, у успешно пролеченных больных появлялась антиэозинофильная активность в сыворотке и лаважной жидкости [61]. Авторы считают, что способность СИТ подавлять генерирование ЭХА в периферической крови и бронхах является ключевым моментом механизма данного метода лечения [62]. Обнаружено также, что СИТ способна нормализовать повышенную хемотаксическую активность нейтрофилов — важный фактор развития реакции поздней фазы аллергического ответа [51,62]. Наряду с работами, указывающими на снижение НГРБ в результате СИТ [1,11,45], встречаются исследования противоположного толка [58,75]. Показано, что при выраженном воспалительном процессе в бронхах при клещевой астме результаты гипосенсибилизации хуже, поэтому перед назначением СИТ рекомендуют оценить степень обратимости патофизиологических изменений в стенке бронхов [21].

После иммунотерапии аллергенами снижалась не только ПАР, но и поздняя реакция кожи и слизистой носа. Следует отметить, что слизистая носа хорошо отражает состояние слизистых нижних дыхательных путей, легко доступна для осмотра и при исследовании базисных механизмов аллергии и иммунитета может заменить легкие [60]. При этом провокационные эндоназальные тесты со специфическими аллергенами, также как и неспецифические пробы с гистамином и другими медиаторами, более четко коррелировали

с клиническим улучшением, чем кожные и инвитровые [18,55]. У больных амброзийным поллинозом эндоназальная провокационная проба вне сезона обострения вызывала значительное увеличение процента эозинофилов в лаважной жидкости носа (через 24 часа после введения аллергена). После 3-летнего курса СИТ с суммарной дозой лечебного аллергена Amb a 1 (антиген E) 24 мкг подобная миграция эозинофилов значительно уменьшалась, более того, в сезон цветения амброзии в данной группе также значительно уменьшалось содержание эозинофилов в назальном секрете. В группах нелеченных больных и получивших меньшую дозу аллергена (независимо от длительности курса) угнетения миграции эозинофилов не наблюдалось [25]. У аналогичных больных после 8-месячного курса инъекций при эндоназальной провокационной пробе амброзийным антигеном E наблюдалось значительное уменьшение выделения гистамина, кининов и эстеразной активности во время ранней реакции слизистой носа [35].

Подобные исследования проводятся не только с целью выяснения механизмов СИТ, но и для определения таких показателей, которые бы позволили аллергологам предсказать эффект данного способа лечения. Так, при астме, вызванной гиперчувствительностью к эпидермису домашних животных [13], к клещам *Dermatophagoides pteronissinus* [22] и плесневым грибам [49], показано, что у больных с высокой степенью аллергенспецифической чувствительности кожи, слизистой носа и/или бронхов наблюдался лучший эффект СИТ, проявляющийся как клинически, так и при провокационных тестах. При клещевой БА обнаружено, что больные, отличавшиеся более высокой бронхиальной чувствительностью на аллерген клещей домашней пыли и более низким ОФВ₁ до начала курса, отвечали достоверным улучшением этих показателей после него, чем пациенты с невысокой чувствительностью и большими значениями ОФВ₁. Наличие перед лечением ПАР на ингаляцию аллергена трехкратно повышало шанс клинического улучшения. Другие показатели: специфические к клещам IgE, IgG и его подклассы, чувствительность к аллергену клещей кожи, носа, глаз, а также возраст больных, длительность заболевания, не предопределяли эффективность СИТ [52]. По другим данным, низкие базисные показатели функции легких, такие как ОФВ₁, уменьшали успех лечения, поэтому авторами был предложен критерий отбора для СИТ в виде показателя ОФВ₁ не менее 70% от нормального для данного больного уровня [11].

В индукции воспалительного процесса при астме организующую роль играют активированные Т-лимфоциты, в основном, хелперного типа (Тх). При этом убедительно доказано, что активированные Т-клетки, эозинофилы и вырабатываемые ими продукты вовлечены в процессы развития астмы, а их содержание коррелирует с тяжестью болезни [16,64]. Активированные Тх (CD4+) в большом количестве находящиеся в стенке бронхов и циркулирующие в периферической крови, экспрессируют рецепторы к ИЛ-2 (CD25) и выделяют набор лимфокинов, характерный для Тх 2-го типа: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 [63]. В свою очередь ИЛ-4 является основным фактором, индуцирующим синтез IgE В-лимфоцитами [36, 65], другие интерлейкины из семейства ИЛ-4 потенцируют эти эффекты. ИЛ-5 селективно воздействует на эозинофилы путем усиления их продукции костным мозгом, повышения выживаемости, усиливает прилипание к эндотелиальным клеткам и эозинофильную инфильтрацию в тканях, повышает чувствительность к фактору, активирующему тромбоциты [9,42]. Одновременно при аллергии наблюдается количественный и качественный дефект Т-супрессоров [27,41,71]. Наиболее перспективными, по-видимому, являются те разработки по СИТ, которые направлены на подавление начальных этапов развития аллергического воспаления, в частности на активированные Тх, выделяемые ими цитокины, IgE синтез, на усиление механизмов подавления. То, что Т-лимфоциты активно участвуют в процессе иммунотерапии, продемонстрировано многими авторами. После СИТ угнетался пролиферативный ответ этих клеток и их клонов на специфический антиген [27], уменьшался аффинитет Т-лимфоцитов к ИЛ-2 [34], нормализовалось количество Т-супрессоров [14], благодаря чему угнетался синтез IgE в культурах *in vitro* [70] и появлялись специфические супрессорные факторы [68]. Возможно, СИТ следует отнести не просто к иммунологическому феномену, а к Т-зависимому процессу. Известный английский ученый А.В.Кау (1991) предположил, что при успешной СИТ происходит переключение Тх 2-го типа, продуцирующих ИЛ-4, -5, -6, -10, на Тх 1-го типа, вырабатывающие ИФН-γ, ИЛ-1 [23].

Среди работ, посвященных СИТ, имеется целый ряд исследований как бы прикладного значения. К ним относятся работы по очистке и характеристике самих лечебных аллергенов и их модифицированных форм, которые позволили в последние годы значительно повысить эффективность специфической гипосенсибилизации [12,71]. При этом следует отметить, что число используемых для СИТ

аллергенов также возросло. Если ранее за рубежом принято было проводить лечение только аллергенами из пыльцы растений, клещей домашней пыли и яда перепончатокрылых, то сейчас уже успешно применяются аллергены из грибов *Альтернатрия* и *Кладоспоримум*, из эпидермиса животных (когда психическая травма от расставания с любимыми слишком тяжелой была), из пшеничной муки и даже тараканов [31,33,39,50,75].

Обработка аллергенов различными веществами, в частности формальдегидом, глутаровым альдегидом, полиэтиленгликолем (ПЭГ), позволила увеличить их иммунизирующие свойства в направлении выработки специфических IgG, уменьшив аллергенность. Препараты получили название аллергоиды и позволили повысить общую дозу аллергена на курс и сократить срок лечения [5,21,53]. По-видимому, наиболее перспективной является обработка аллергенов ПЭГ и его дериватом — монометокси-ПЭГ (м-ПЭГ). В эксперименте на мышах показано, что включение в состав аллергенов оптимального количества молекул м-ПЭГ давало возможность получить неаллергенные и толерогенные дериваты, вызывающие специфическую иммуносупрессию, опосредованную антигенспецифическими Т-супрессорами и супрессорными факторами [67].

Поиск новых форм лечебных аллергенов для снижения аллергенности, с одной стороны, и уменьшения числа инъекций, с другой, привел к созданию сорбированных аллергенов. В качестве сорбентов в основном используется гидрат окиси алюминия и L-тирозин. Различные фирмы выпускают в настоящее время самые разнообразные формы аллергенов, которые позволяют снизить количество посещений врача пациентами до 1 раза в неделю, а затем до 1 раза в месяц. В России использовался опытный препарат цинтанал из пыльцы трех трав (тимофеевка, ежа сборная, овсяница), сорбированный гелем гидрата окиси алюминия, который позволил сократить число инъекций предсезонного курса до 2—8 при увеличении антигенной нагрузки до 50 000 PNU/мл [3,4]. Лечение обычными водно-солевыми экстрактами по общепринятой схеме включает в себя 42—54 инъекции (посещений аллерголога) в течение 4—6 месяцев, а в детской клинике их число еще выше — 60 и более [2]. Хотя терапевтический эффект сорбированных аллергенов не превышает эффекта обычных водно-солевых экстрактов, они, несомненно, более удобны [5,53].

Помимо характера самого аллергена, по-видимому, имеет значение его доза. Среди аллергологов существует мнение, что наибольшая толерогенная доза аллергена, которую получает больной как поддерживающую, обеспечивает лучший эффект [72,74,75,79]. По данным Van Metre et al. (1979), низкие поддерживающие дозы аллергена из пыльцы амброзии по эффективности сравнимы с плацебо. Следует отметить, что за рубежом принято проводить СИТ в течение 3 лет, не прерывая лечения даже в период цветения растений, а только вдвое уменьшая поддерживающую дозу [12,79]. Для взрослых рекомендуют даже увеличить длительность до 5 лет [26]. Показано, что круглогодичное лечение более эффективно, чем предсезонное [79]. Вместе с тем, с возрастанием вводимой дозы возрастает частота побочных реакций [72]. Последние годы множество исследований посвящено поиску оптимальной дозы, которая могла бы уменьшить симптомы болезни у большинства пациентов при минимальном числе побочных реакций [12,18]. Считается, что толерантность (переносимость) связана с аллергенностью препарата, а эффективность — с иммуногенностью [79]. Как уже указывалось выше, модифицированные аллергены, особенно содержащие высокомолекулярные экстракты, позволяют увеличить дозу при минимальном числе побочных реакций, однако они не внедрены в коммерческое производство. т.к. нуждаются в тщательной проверке [5,12,53]. В обзорной статье рабочей группы ВОЗ и Международного союза иммунологических обществ [71] указывалось, что модифицированные аллергены, индуцирующие IgE толерантность и не вызывающие анафилактические реакции, при клинических испытаниях не оправдали возлагаемых надежд.

Представляется интересным новое направление в производстве лечебных аллергенов: включение в их состав иммуностимуляторов [5] или аутологических специфических моноклональных АТ [44,47,48]. В первом случае получена возможность быстро нарастить дозу и сократить число инъекций, во втором — добиться безопасности и высокой эффективности. Обнадеживающие результаты получены J.-M.Saint-Remy (1989), который использовал аллергены клещей домашней пыли или пыльцы трав в составе иммунных комплексов с избытком аутологических специфических антител, выделенных из сыворотки больного методом иммуноадсорбции, для лечения астмы. При этом общая курсовая доза АТ была 10 мкг, аллергена — в 100 раз меньшая, чем обычно. У больных полностью исчезла потребность в кортикостероидной терапии, тогда как у 60% леченых плацебо она сохранялась. У более 2/3 больных после СИТ была отрицатель-

ная реакция бронхов на специфический антиген, 30% из них могли прекратить медикаментозную терапию. После введения таких комплексов наблюдался быстрый подъем антиидиотипических антител, а концентрация специфических IgG повышалась незначительно. Неясно, к какому классу относились антиидиотипические антитела. Данное исследование показывает также, что высокая курсовая доза аллергена не всегда определяет эффект СИТ. Способ имеет еще одно преимущество — быстроту. Лечение начинали за 5 недель до сезона и продолжали инъекции каждые 2 недели в сезон цветения, что обеспечивало отсутствие приступов астмы и значительное облегчение ринита в период ожидаемого обострения. Эффект не сопровождался сезонным подъемом специфических IgE и IgG [48]. Добавление другого рода АТ, специфических к участкам IgE, прикрепляющимся к тучным клеткам, позволит избежать побочного действия иммунотерапии аллергенами, предотвращая IgE-обусловленную либерацию гистамина. Таким образом будет достигнуто сочетание достоинств СИТ и обычных противоаллергических средств [32].

Новые знания о механизмах развития аллергических заболеваний, полученные в последние годы, побудили исследователей к поиску способов воздействия на начальные ключевые моменты аллергии, в частности на Т-лимфоциты [28]. Показано, что НА пептид вируса гриппа может подавлять ответ Т-клеток на клещевые аллергены *in vitro* [57]. Изменение ответа достигалось с помощью угнетения взаимодействия Т-клеточных рецепторов с молекулами HLA II класса. Известно, что Тх распознают чужеродные антигены после обработки их макрофагами (или другими антигенпредставляющими клетками) до пептидных фрагментов. Эти фрагменты представляются Т-рецепторам как комплексы, связанные через специальные выемки в молекулах HLA II класса. Стимуляция Т-клеточного рецептора подобным комплексом пептид-молекула HLA II класса, расположенным на поверхности представляющей клетки, вызывает активацию Т-клеток, и, в конечном счете, их взаимодействие с В-клетками для синтеза специфических АТ [10]. Очищено, клонировано и фрагментировано множество аллергенов, выделены аллергенспецифические клоны Т-лимфоцитов, установлены связи между соответствующими иммунными ответами на аллерген и частями молекул HLA-DR [15]. Так, О'Нейр и al. (1990) обнаружили, что продукт HLA-DR АВ3 гена (DRw52b) был основной молекулой II класса, используемой для представления клещевого аллергена Т-клеткам. Гриппозный НА пептид, состоящий из 12 аминокислот, прочно связывался с молекулой DRw52b. Это связывание не вызывало активации клеток. В дальнейшем авторы показали, что НА пептид подавлял пролиферацию периферических мононуклеаров на клещевой экстракт *in vitro*, а также пролиферацию Т-клеточных клонов, специфичных к аллергену клещей. Эти исследования открывают новые перспективы иммунотерапии, основанные на подавлении аллергического ответа на этапе представления аллергена. Вместе с тем, неясно, как поведут себя подобные пептиды *in vivo*.

Другими, не менее перспективными направлениями иммунотерапии являются попытки по идентификации иммунодоминирующих Т-клеточных эпитопов на ингаляционные аллергены. Такая идентификация позволит получить средства, угнетающие антигенспецифические клетки, секретирующие ИЛ-4 или вызывающие аллергенспецифическую толерантность [28]. Следует отличать вышеописанные подходы по угнетению именно специфического ответа на аллерген (можно назвать их СИТ) от разработок, также основанных на пептидах, но неспецифическому подавлению связывания молекул IgE с Fc-эпсилон-рецепторами [69].

Побочные модификации, особенно с МАТ, хотя и перспективны, но пока значительно повышают стоимость аллергенов, которые и без того являются достаточно дорогими средствами. За рубежом при выборе метода лечения конкретного больного в ряду первых стоит вопрос его стоимости [19,77]. Что дешевле для пациента, получать неспецифические противоастматические и антигистаминные препараты или СИТ? По-видимому, в ближайшем будущем это будет волновать и нас.

Помимо качества и количества лечебного аллергена, способа его введения, на результаты СИТ, возможно, оказывают влияние возраст больного, а также длительность и тяжесть заболевания.

Принято считать, что при отборе больных для иммунотерапии важно учитывать их возраст. Показано, что эффективность СИТ выше у детей и подростков, чем у взрослых [38,78]. Однако можно согласиться с авторами, которые считают, что при исследовании групп детей следует помнить об естественном течении аллергических заболеваний. Замечено, что у многих детей бронхиальная астма, сезонный и хронический ринит, атопический дерматит имеют волнообразный характер, исчезая или значительно легче протекая в возрасте 10—15 лет [8,19,38]. Кроме того, маленькие дети хуже

переносят лечебные инъекции аллергенов, поэтому до 5 лет СИТ обычно не назначается [71].

Более важно учитывать длительность заболевания. Эффективность СИТ снижается с увеличением времени от начала болезни и становится значительно ниже при длительности в 8 лет [19]. По-видимому, не так важно, в каком возрасте возникло аллергическое заболевание, важнее, сколько оно длится. Больной и в 62 года может оказаться прекрасным кандидатом на СИТ, если имеет историю болезни около двух лет [18].

Существует мнение, что курс гипосенсибилизации, начатый на ранней стадии аллергического заболевания, может предотвратить его распространение и утяжеление [52]. Однако нет прямых доказательств тому, что специфическое лечение ринита позволит уменьшить вероятность развития астмы в будущем. Возникает дилемма, нужно ли лечить специфически как можно раньше или наблюдать естественное течение болезни? При поллинозе, например, СИТ рекомендуется тем больным, у которых сезон обострения протекает тяжело, с приступами сенной астмы и не поддается контролю при помощи местных кортикостероидов и новых поколений антигистаминных средств [76]. Естественно, что пациентам, которые страдают сезонным риноконъюнктивитом в течение 1—2 месяцев, нет никакой необходимости проходить длительное лечение, особенно сейчас, когда появились высокоэффективные неспецифические средства. В последнее время больные с тяжелым течением астмы не исключаются из групп для предполагаемой гипосенсибилизации, если заболевание обусловлено IgE-зависимыми реакциями на четко установленный аэроаллерген [43]. Для пациентов с тяжелой астмой очень важно, что иммунотерапия позволяет уменьшить количество ежедневно используемых препаратов, зависимость от них и таким образом повысить качество жизни — один из основных показателей эффективности любого метода или средства лечения [59]. По-видимому, имеет значение длительность процесса в бронхах, их обратимость, в какой-то степени возраст больного. Рекомендуется избегать назначения курса иммунотерапии больным с длительной хронически текущей астмой, чей ОФВ₁ постоянно ниже 70% от теоретически должного значения или не достигает этого уровня после ингаляции бронхолитиков [8,12,50,71]. Имеются наблюдения, что частые вакцинные реакции на инъекции во время курса специфического лечения могут ухудшить его результаты [54].

На эффективность СИТ оказывает также влияние характер сенсibilизации больного. Больные с множественной сенсibilизацией к неродственным аллергенам, таким, например, как пыльца, клещи домашней пыли, эпидермис животных, плесневые грибы, имеют более тяжелое и комплексное аллергическое заболевание и хуже поддаются иммунотерапии [71]. Таким пациентам затруднительно даже подобрать аллергены для лечения.

Как видно из представленных в обзоре данных, в вопросах СИТ бронхиальной астмы и других респираторных аллергозов достигнут значительный прогресс, метод имеет перспективы и не утратил своей актуальности. Для астмы важен тщательный подбор и подготовка больных, хороший уровень специфической диагностики и проведение СИТ в условиях специализированного стационара или кабинета. Вместе с тем, перед аллергологами России и стран СНГ встает вопрос о наличии и доступности современных аллергенов для диагностики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А.Д., Червинская Т.А., Вылегжанина Т.Г., Касперович Л.Л. Гиперреактивность бронхов и специфическая иммунотерапия при пылевой и клещевой бронхиальной астме // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 2-й: Тезисы докладов. — Челябинск, 1991. — С.52; № 19.
2. Аллергические болезни у детей / Студеникин М.Я., Соколова Т.С., Ботвиньева Б.В. и др. — М.: Медицина, 1986.
3. Горячкина Л.А., Поспелова Р.А., Храмова Н.Н., Фролова М.К. Особенности специфической гипосенсибилизирующей терапии больных поллинозом // Препараты и методы для лечения и диагностики аллергии. — М., 1985. — С.35—36.
4. Порошина Ю.А., Полсачева О.В., Титова С.М., Шустова В.И. Клинико-иммунологическое изучение различных методов специфической иммунотерапии при поллинозах // Иммунология. — 1985. — № 5. — С.50—54.
5. Фрадкин В.А. Диагностические и лечебные аллергены. — М.: Медицина, 1990.
6. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы пульмонологии // Пульмонология. — 1992. — № 3. — С.6—9.

7. *Aalberse R.C., Van der Gaag R., Leeuwen J.* Serologic aspects of IgG4 antibodies. I. Prolonged immunization results in an IgG4 restricted response // *J. Immunol.*— 1983.— Vol.130.— P.722—725.
8. *Adkinson N.F.* What we know and what we need to know about immunotherapy for allergic asthma // *Immunotherapy* / Ed. U.G.Svendsen, H.J.Malling.— Kobenhavn, 1989.— P.93—105.
9. *Bentley A.M., Meng Q., Robinson D.S. et al.* Increases in activated T Lymphocytes, eosinophils, and cytokine mRNA expression for interleukin-5 and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in bronchial biopsies after allergen inhalation challenge in atopic asthmatics // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*— 1993.— Vol.8.— P.35—42.
10. *Berzovsky J.A., Berkower I.J.* Immunogenicity and antigen structure // *Fundamentals of Immunology* / Ed. W.E.Paul. 2-nd Ed.— New York: Raven Press, 1989.— P.169—208.
11. *Bousquet J., Hejjaoui A., Clauzel A.-M., Guerin B., Dhivert H., Skassa-Brociek W., Michel F.-B.* Specific immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronissinus extract. II. Prediction of efficacy of immunotherapy // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1988.— Vol.82.— P.971—977.
12. *Bousquet J., Michel F.-B.* Specific immunotherapy in asthma // *ACI News.*— 1992.— Vol.4, № 4.— P.106—109.
13. *Bucur J., Dreborg S., Einarsson R., Ljungstedt-Pahlman I., Nilsson J.-E., Persson G.* Immunotherapy with dog-sensitive and cat-sensitive asthmatics // *Ann. Allergy.*— 1989.— Vol.62.— P.355—361.
14. *Canonica G.W., Mingary M.C., Melioli G., Colombatti M., Moretta L.* Imbalances of T cell subpopulations in patients with atopic diseases and effect of specific immunotherapy // *J. Immunol.*— 1979.— Vol.125, № 6.— P.2669—2673.
15. *Chapman M.D.* Use of nonstimulatory peptides: A new strategy for immunotherapy? // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1991.— Vol.88, № 3, Pt 1.— P.300—302.
16. *Corrigan C.J., Kay A.B.* T-cells and eosinophils in the pathogenesis of asthma // *Immunol. Today.*— 1992.— Vol.13, № 12.— P.501—507.
17. *Creticos P.S., Van Metre T.E.Jr., Mardiney M.R., Rosenberg G.L., Norman P.C., Adkinson N.F.Jr.* Dose response of IgE and IgG antibodies during ragweed immunotherapy // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1984.— Vol.73.— P.94—104.
18. *Creticos P.S.* Immunotherapy - modulation of inflammation and mediators // *Immunotherapy* / Eds U.G.Svendsen, H.J.Malling.— Kobenhavn, 1989.— P.69—76.
19. *Debelic M.* Factors involved in the selection of patients for immunotherapy // *Selection of Allergic Patients for Immunotherapy. Proceeding 2-nd BRL Kurhaus Workshop on Allergy.*— Scheveningen, 1988.— P.25—36.
20. *Dreborg S., Agrell B., Foucard T., Kjellman N.I., Koivikko A., Nilsson S.* A double-blind, multicenter immunotherapy trial in children, using a purified and standardized Cladosporium herbarum preparation. I. Clinical results // *Allergy.*— 1988.— Vol.41, № 2.— P.131—140.
21. *Dreborg S., Akerblom E.B.* Immunotherapy with monomethoxy-polyethylene glycol modified allergens // *Crit. Rev. Ther. Drug. Carrier. Syst.*— 1990.— Vol.6, № 4.— P.315—365.
22. *D'Souza M.F., Pepys J., Wells I.D., Tai E., Palmer F., Overell B.G., McGrath I.T., Megson M.* Hyposensitization with Dermatophagoides pteronissinus in house dust allergy: a controlled study of clinical and immunological effects // *Clin. Allergy.*— 1973.— Vol.3.— P.177—193.
23. *Durham S.R., Varney V., Gaga M., Frew A.J., Jacobson M., Kay A.B.* Immunotherapy and allergic inflammation // *Clin. Exp. Allergy.*— 1991.— Vol.21, № 1.— P.206—210.
24. *Ebner H., Neuchrest C., Havelec L., Kraft D.* Comparative studies of the effectiveness of specific immunotherapy in house dust mite allergy // *Wien. Klin. Wochenschr.*— 1989.— Bd 101, № 15.— S.504—511.
25. *Furin M.J., Norman P., Creticos P., Proud D., Kagey-Sobotka A., Lichtenstein L.M., Nuclerio R.* Immunotherapy decreases antigen-induced eosinophil cell migration into the nasal cavity // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1991.— Vol.88, № 1.— P.27—32.
26. *Galant S.P.* Allergy shots for hay fever // *Postgrad. Med.*— 1989.— Vol.85, № 6.— P.203—209.
27. *Gurka G.P., Rocklin R.* Immunologic responses during allergen-specific immunotherapy for respiratory allergy // *Ann. Allergy.*— 1988.— Vol.61, № 10.— P.239—243.
28. *Gurka G.P., Ohman J.L., Rosenwasser L.J.* Allergen-specific human T cell clones: derivation, specificity, and activation requirements // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1989.— Vol.83.— P.945—954.
29. *Haugaard L., Norregaard O.F., Dahl R.* In-hospital sting challenge in insect venom-allergic patients after stopping venom immunotherapy [see comments] // *Ibid.*— 1991.— Vol.87, № 3.— P.699—702.
30. *Hedlin G., Graff-Lonnevig V., Heilborn H., Lilja G., Norrlind K., Pegelow K.O., Sundin B., Lowenstein H.* Immunotherapy with cat and dog-dander extracts in Children and adults with asthma // *Immunotherapy* / Eds. U. G. Svendsen, H.J.Malling.-Kobenhavn, 1989.— P.49—60.
31. *Hedlin G.* Treatment with cat allergy vaccines // *Clin. Exp. Allergy.*— 1991.— Vol.21, Suppl.1.— P.211—215.
32. *Heusser C.H.* Modifying activity of memory B cells. Avoiding the risks of SIT // *FISONS Conference Reporter at EAACI.*— Paris, 1992.— P.2—3.
33. *Horst M., Hejjaoui A., Horst V., Michel F.B., Bousquet J.* Doubleblind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized Alternaria extract // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1990.— Vol.85.— P.460—472.
34. *Hsieh K.H.* Decreased expression of high affinity interleukin 2 receptor after hyposensitization to house dust // *Ann. Allergy.*— 1987.— Vol.59, № 1.— P.57—62.
35. *Iliopoulos O., Proud D.P., Adkinson N.F., Creticos P.S., Norman P.S., Kagey-Sobotka A., Lichtenstein L.M., Nuclerio R.M.* Effects of immunotherapy in early, late, and rechallenge nasal reaction to provocation with allergen: changes in inflammatory mediators and cells // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1991.— Vol.87, № 4.— P.855—866.
36. *Ishizaka K., Joh K., Shibata R., Wagatsuma Y., Nakanishi M., Tomizawa K., Kojima K., Kandil E., Sakiyama Y., Matsumoto S.* Regulation of IgE and IgG4 synthesis in patients with hyper IgE syndrome // *Immunology.*— 1990.— Vol.70, № 3.— P.414—416.
37. *Jarolim E., Poulsen L.K., Stadler B.M., Ritter C., Kraemer R., de Weck A.* A long-term follow-up study of hyposensitization with immunoblotting // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1990.— Vol.85.— P.996—1004.
38. *Johnstone D.E.* Study of the role of antigen dosage in the treatment of pollinosis and pollen asthma // *J. Dis. Child.*— 1957.— Vol.94.— P.1—5.
39. *Kang Bann C., Jonson J., Morgan C., Chang J.L.* The role of immunotherapy in cockroach asthma // *J. Asthma.*— 1988.— Vol.25, № 4.— P.205—218.
40. *Kemeny D.M., Tomioka H., Tsutsumi A., Koike T., Lessof M.H., Lee T.H.* The relationship between anti-IgE auto-antibodies and the IgE response to wasp venom during immunotherapy // *Clin. Exp. Allergy.*— 1990.— Vol.20.— P.67—69.
41. *Kemeny D.M., Diaz-Sanchez D., Holmes B.J.* CD8+ T cells in allergy // *Allergy.*— 1992.— Vol.47, № 1.— P.12—21.
42. *Kips J.S., Joos G.F., Peleman R.A., Pauwels K.A.* Cytokines in asthma — the latest results // *ACI News.*— 1992.— Vol.4, № 4.— P.110—112.
43. *Le Roux P., Le Luyer B.* Accelerated desensitization to Dermatophagoides pteronissinus mites in children with asthma. Results of two years of immunotherapy // *Allerg. Immunol. (Paris).*— 1991.— Vol.23, № 4.— P.135—142.
44. *Leroy B.P., Lachapelle J.M., Somville M.M., Saint-Remy J.M.* Injection of allergen-antibody complexes is an effective of atopic dermatitis [see comments] // *Dermatologica.*— 1991.— Vol.182, № 2.— P.98—106.
45. *Lilja G., Sundin B., Graff-Lonnevig V., Hedlin G., Heilborn H., Norrlind K., Pegelow K.-O., Lowenstein H.* Immunotherapy with cat and dog-dander extracts. IY. Effect of 2 years of treatment // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1989.— Vol.83, № 1.— P.37—44.
46. *Loidolt D., Vassella C.C., de Weck A.L., Stadler B.M.* The clinical significance of anti-IgE antibodies in the treatment of allergic rhinopathy // *Laryngorhinotologie.*— 1990.— Vol.69, № 5.— P.255—259.

47. Machiels J.J., Somville M.A., Lebrun P.M., Lebecque S.J., Jacquemin M.G., Saint-Remy J.M.R. Allergic bronchial asthma due to *Dermatophagoides pteronissinus* can be efficiently treated by inoculation of allergen-antibody complexes // *J. Clin. Invest.*—1990.— Vol.85.— P.1024—1035.
48. Machiels J.J., Somville M.A., Jacquemin M.G., Saint-Remy J.M.R. Allergen-antibody complexes can efficiently prevent seasonal rhinitis and asthma in grass pollen hypersensitive patients. Allergen-antibody complex immunotherapy // *Allergy.*—1990.— Vol.45, № 5.— P.335—348.
49. Malling H.J., Skov P., Stahl K. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy // *Ibid.*—1988.— Vol.43, № 3.— P.228—238.
50. Malling H.J. Immunotherapy with *Cladosporium herbarum* // *Immunotherapy* / Eds. U.G. Svendsen, H.J. Malling.-Kobenhavn, 1989.— P.39—47.
51. McHugh S.M., Ewan P.W. Reduction of increased serum neutrophil chemotactic activity following effective hyposensitization in house dust mite allergy // *Clin. Exp. Allergy.*—1989.— Vol.19.— P.327—334.
52. Mosbech H. Who will benefit from immunotherapy // *Immunotherapy* / Eds. U.G. Svendsen, H.J. Malling.-Kobenhavn, 1989.— P.89—91.
53. Mosbech H., Djurup R., Dreborg S., Poulsen L.K., Skov P.S., Steringer I. Hyposensitization in asthmatics with mPEG-modified and unmodified house dust mite extract. III. Effect on mite-specific immunological parameters and correlation to change in mite-sensitivity and symptoms // *Allergy.*—1990.— Vol.45, № 2.— P.130—141.
54. Muller U., Berchtold E., Helbing A. Honeybee venom allergy: results of a sting challenge 1 year after stopping successful venom immunotherapy in 86 patients // *J. Allergy Clin. Immunol.*—1991.— Vol.87, № 3.— P.702—709.
55. Naclerio R.M., Proud D., Togias A., Adkinson N.F., Jr., Meyers D.A., Norman P.S., Lichtenstein L.M. Inflammatory mediators in late antigen-induced rhinitis // *N. Engl. J. Med.*—1985.— Vol.313.— P.65—70.
56. O'Hehir R.E., Mach B., Berte C., Bal V., Quint D. Direct evidence for a functional role of HLA-DRB3 gene products in the recognition of *Dermatophagoides* spp by helper T cell clones // *Int. Immunol.*—1990.— Vol.2.— P.885—892.
57. O'Hehir R.E., Busch R., Rothbard J.B., Lamb J.R. An *in vitro* model of peptide-mediated immunomodulation of the human T cell response to *Dermatophagoides* spp (house dust mite) // *J. Allergy Clin. Immunol.*—1991.— Vol.87.— P.1120—1127.
58. Ohman J.L., Findlay S.R., Leitermann K.M. Immunotherapy in cat-induced asthma. Double-blind trial with evaluation of *in vivo* and *in vitro* responses // *Ibid.*—1984.— Vol.74, № 5.— P.230—239.
59. Paty E., de Blic J., Brunet D., Le Bourgeois M., Garcelon M., Paupe J., Scheinmann P. Accelerated desensitization with *Dermatophagoides pteronissinus* in severe asthmatic children. Evaluation after one year of immunotherapy // *Arch. Fr. Pediatr.*—1990.— Vol.47, № 3.— P.173—179.
60. Persson C.G.A., Svensson C., Greiff L. et al. The use of the nose to study the inflammatory response of the respiratory tract // *Thorax.*—1992.— Vol.47.— P.993—1000.
61. Rak S. The effect of immunotherapy on primary and secondary bronchial hyperresponsiveness in patients with seasonal asthma // *Immunotherapy* / Eds. U. G. Svendsen, H.J.Malling.-Kobenhavn, 1989.— P.77—87.
62. Rak S., Bjornson A., Hakanson L., Sorenson S., Venge P. The effect of immunotherapy on eosinophil accumulation and production of eosinophil chemotactic activity in the lung of subjects with asthma during natural pollen exposure // *J. Allergy Clin. Immunol.*—1991.— Vol.88, № 6.— P.878—888.
63. Robinson D.S., Hamid Q., Ying S., Tsicopoulos A., Barkans J., Bentley A.M., Corrigan C., Durham S.R., Kay A.B. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma // *N. Engl. J. Med.*—1992.— Vol.326.— P.298—304.
64. Robinson D.S., Bentley A.M., Hartnell A., Barkans J., Corrigan C., Durham S.R., Kay A.B. Activated memory T helper cells in bronchoalveolar lavage fluid from patients with atopic asthma: relation to asthma symptoms, lung function, and bronchial responsiveness // *Thorax.*—1993.— Vol.48.— P.26—32.
65. Romagnani S. Induction of T1 and T2 responses: a key role for the "natural" immune response? // *Immunol. Today.*—1992.— Vol 13, № 10.— P.379—381.
66. Saint-Remy J.-M.R. Immunotherapy of allergic diseases: A forthcoming therapy // *Acta Clin. Belg.*—1989.— Vol.44, № 6.— P.369—376.
67. Sehon A.H. Carl Prausnitz Memorial lecture. Suppression of antibody responses by chemically modified antigens // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*—1991.— Vol.94, № 1—4.— P.11—20.
68. Stadler B.M. A new concept for human IgE regulation // *ACI News.*—1991.— Vol.3, № 2.— P.53—57.
69. Stanworth D.R., Jones V.M., Lewin I.V., Nayyar S. Allergy treatment with a peptide vaccine // *Lancet.*—1990.— Vol.336.— P.1279—1281.
70. Tamir R., Castracane J.M., Rocklin R.E. Generation of suppressor cells in atopic patients during immunotherapy that modulate IgE synthesis // *J. Allergy Clin. Immunol.*—1987.— Vol.79.— P.591—598.
71. Thompson R.A. (Ed.), Bousquet J., Cohen S., Frei P.C., Jager L., Lambert P.H., Lesof M.H., Loblay R.H., Malling H.-J., Norman P.S., de Weck A.L., Weeke B. The current status of allergen immunotherapy (hyposensitization). Report of a WHO/IUIS working group // *Allergy.*—1989.— Vol.44, № 10.— P.369—379.
72. Turkeltaub P.C. The importance of allergen dose on the safety and efficacy of immunotherapy of ragweed hay fever with standardised short ragweed extracts (Abstract) // *J. Allergy Clin. Immunol.*—1986.— Vol.77.— P.211.
73. Van Bever H.P., Stevens W.J. Suppression of the late asthmatic reaction by hyposensitization in asthmatic children allergic to house dust mite (*Dermatophagoides pteronissinus*) // *Clin. Exp. Allergy.*—1989.— Vol.19(4), № 7.— P.399—404.
74. Van Metre T.E., Adkinson N.F., Amodio F.J., Kagey-Sobotka A., Norman P.S. A comparative study of the effectiveness of the Rinkel method and the current standard method of immunotherapy for ragweed pollen hay fever // *J. Allergy Clin. Immunol.*—1979.— Vol.66.— P.500—513.
75. Van Metre T.E., Marsh D.G., Adkinson N.F., Kagey-Sobotka A., Khattignavong A., Norman P.S., Rosenberg G.L. Immunotherapy for cat asthma // *Ibid.*—1988.— Vol.82.— P.1055—1068.
76. Varney V.A., Gaga M., Frew A.J., Aber V.R., Kay A.B., Durham S.R. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs // *Br. Med. J.*—1991.— Vol.302, № 6771.— P.265—269.
77. Veroloot D., van der Brempt X., Charpin D., Sirnbaum J. Immunotherapy in allergic respiratory diseases // *Lung.*—1990.— Vol.168, Suppl.— P.1013—1024.
78. Warner J.O. Scientific theories of immunotherapy // *Selection of Allergic Patients for Immunotherapy. Proceeding 2-nd BRL Kurhaus Workshop on Allergy.-Scheveningen, 1988.— P.51—62.*
79. Youlten L.J.F. Immunotherapy — treatment schedules and allergenic formulations // *Ibid.*— P.37—40.

Поступила 20.01.94.

Э.Х.Анаев, А.Л.Черняев, А.Р.Татарский, Л.М.Воронина

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И РОЛЬ ЭОЗИНОФИЛОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

Исследованиями последних лет было показано, что эозинофилы являются одной из наиболее агрессивных эффекторных клеток воспаления, в частности при бронхиальной астме (БА) [7,16,39,47]. Эозинофильные гранулы являются источниками большого количества провоспалительных и токсических продуктов, которые по данным ряда авторов могут повреждать эпителиальные клетки бронхов, вызывать дегрануляцию тучных клеток и базофилов [34,54].

Эозинофилы были обнаружены Jones в 1846 г. [42] и повторно открыты Ehrlich в 1879 г. [23]. В 1922 г. Ellis [24] описал эозинофилию крови и тканей у больных с БА. В классической статье по патологии астмы Huber и Koessler [41] обратили особое внимание на массивную эозинофилию крови и ткани легких больных, умирающих на высоте астматического статуса. Этот феномен произвел на них такое впечатление, что они писали: "Совпадение эозинофилии мокроты и крови у одного и того же индивидуума, по-видимому, является патномоничным симптомом астматического состояния", и, "эта тканевая эозинофилия является феноменом, имеющим далеко идущие последствия, который, по нашему мнению, если будет понят полностью, бесспорно намного облегчит выяснение патогенеза астмы". В 30-х годах XX в. Kallos и Kallos [43] отметили выраженную бронхиальную эозинофилию сенсibilизированных морских свинок, которым вводили аэрозоль антигена, и наблюдаемую у умерших от БА людей [43].

Начиная с этого времени изучение эозинофилов и БА идет в неразрывной связи. Роль эозинофилов в патогенезе БА все еще остается неясной. Противоречивы результаты корреляционной зависимости между эозинофильной тканью легких, крови, мокроты и бронхоальвеолярных смывов (БАС) [7,8]. Установление такой зависимости между эозинофилией ткани легких, крови, мокроты и жидкостью бронхоальвеолярного пространства в разные периоды течения БА, а также при использовании лекарственных средств позволит улучшить диагностику и контролировать эффективность лечения этого заболевания. Цель данного обзора литературы — осветить последние достижения по исследованию структуры и функции эозинофилов, обсудить их роль в патогенезе БА и в процессе лечения.

Эозинофилы составляют от 1 до 4% лейкоцитов, видимых в нормальном мазке крови. В абсолютных числах за норму принято от 120 до 350 эозинофилов в 1 мм^3 . Однако число эозинофилов у здоровых людей имеет тенденцию варьировать. Более того, отмечается определенный суточный ритм с максимумом, приходящимся на ночные часы, а минимумом — на утренние [1].

При светооптическом исследовании диаметр эозинофилов составляет 12—17 мкм. Их ядра, как правило, состоят из двух долек, которые бывают связаны нитью; ядерными красителями окрашиваются менее интенсивно, чем в других лейкоцитах. Контуры эозинофилов несколько неровные из-за редких псевдоподий. В цитоплазме много характерных крупных сильно преломляющих свет гранул, которые, как правило, имеют красный или оранжевый цвет. На слабоокрашенных мазках их цвет может быть ближе к розовому или грязно-синему. Даже в плохоокрашенных мазках их можно отличить от гранул нейтрофилов, так как они более многочисленны — кажется, что клетки набиты ими, а также и потому, что эти гранулы отчетливо крупнее и сильнее преломляют свет.

При электронно-микроскопическом исследовании в двудольчатых ядрах эозинофилов конденсированный хроматин распределен по периферии, в цитоплазме их обнаружено до 200 специфических гранул на клетку [77]. Эти овальные, окруженные мембраной гранулы длиной 0,5—1,5 мкм и шириной 0,3—1 мкм. В незрелых эозинофилах они состоят из гомогенного материала значительной плотности. В зрелых эозинофилах некоторые гранулы все еще содержат в своих центральных частях плотные тельца кристаллической структуры, часто имеющие форму неправильных прямоугольников, иногда занимающих больше половины гранулы. Гранулы содержат большое количество основных протеинов [34,58], а также ферментов, обнаруживаемых в азурофильных гранулах нейтрофилов. Поэтому считают, что в эозинофилах специфические гранулы являются лизосомами. В цитоплазме обнаружены также мелкие округлые гранулы диаметром 0,1—0,5 мкм. Они гомогенны по структуре и содержат основную долю арилсульфатазы В и кислой фосфатазы клеток [57]. Аппарат Гольджи и митохондрии — единственные органеллы, обнаруживаемые в эозинофилах.

Продолжительность жизни эозинофилов составляет 10—12 дней. Покинув костный мозг, где они образуются и созревают в течение 3—4 дней, эозинофилы несколько часов циркулируют в крови (период их полужизни составляет 3—8 часов). Затем, подобно нейтрофилам, они покидают кровяное русло и уходят в ткани, главным образом в легкие и желудочно-кишечный тракт. Таким образом, эозинофилы являются прежде всего тканевыми клетками, что затрудняет изучение их функциональных особенностей. На один циркулирующий эозинофил приходится примерно 5—200 эозинофилов в костном мозге и 100 — в тканях [63]. Уровень циркулирующих эозинофилов зависит от суточного ритма секреции гидрокортизона [1].

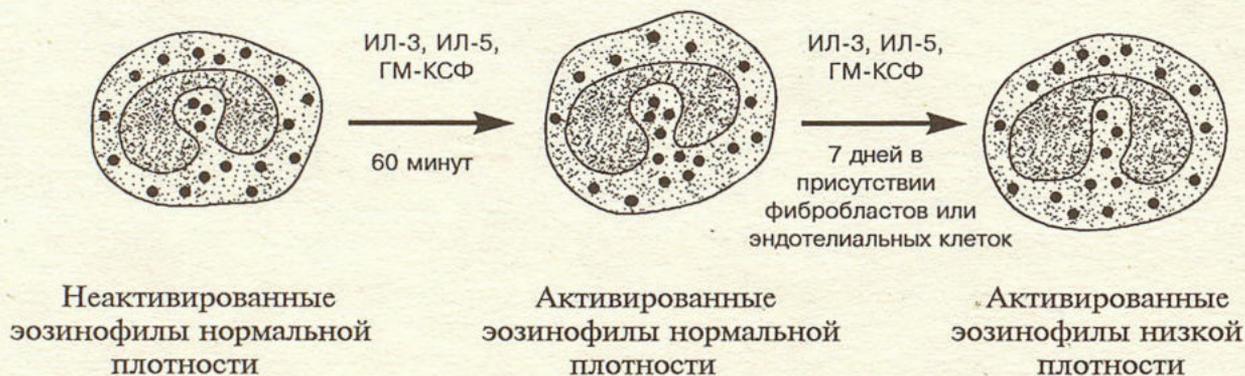


Рис.1. Постмитотическая дифференциация эозинофилов.

Эозинофилы, как и другие полиморфноядерные лейкоциты, происходят из единой стволовой клетки костного мозга под влиянием интерлейкина-2, -3 (ИЛ-2, ИЛ-3), ИЛ-5 и колонистимулирующего фактора гранулоцитов и моноцитов (ГМ-КСФ) — рис. 1 [39].

Характерное включение эозинофилом красных красок, таких как эозин, является результатом содержания высокоосновных белков, хранящихся в секреторных гранулах. Пять из них выделены и подробно описаны.

Большой основной протеин (БОП) получил свое название потому, что составляет до 55% от остальных протеинов, содержащихся в гранулах, и занимает сердцевину кристаллоидов больших гранул [26]. БОП также был обнаружен в секреторных гранулах базофилов, но в меньших количествах. БОП — высокоосновной белок с $pH=10,9$. БОП человеческого эозинофила имеет молекулярный вес около 10 кД [73] и включает 117 аминокислот с 9 полуцистеинами как с гидрофильными, так и с гидрофобными доменами. Основность БОП связана с большим количеством аргининовых остатков. Значительное число сульфгидрильных групп придает этой молекуле склонность прилипать к поверхности [72]. Эти качества делают его похожим на белки различных животных ядов (токсины змеиного яда) и компоненты компонента [28,71], что предполагает сходство их действия. БОП обладает свойством полимеризации и агрегации, что обуславливает его цитотоксичность к различным типам животных клеток. Кроме того, БОП токсичен для *Schistosoma mansoni* [9] и некоторых других паразитов *in vitro*, включая личинки *Trichinella spiralis*, амастиготы и эпимастиготы *Tripanosoma cruzi*. С помощью кроличьих поликлональных антител против человеческого БОП было показано, что большие количества этого эозинофильного продукта были обнаружены в подслизистом слое, эпителии и слизи просвета дыхательных путей у больных, умерших во время астматического приступа [39]. Было также выявлено, что БОП является цитотоксичным для бронхиального эпителия человека [28] и морской свинки [76], вызывая повреждение эпителиального покрова бронхов [61]. Способность БОП повреждать эпителий бронхов зависит от дозы и продолжительности действия. Считают, что деструкция и десквамация бронхиального эпителия может привести к развитию бронхиальной гиперреактивности. Было показано, что повышенная концентрация БОП в мокроте и бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) может иметь диагностическое значение для оценки тяжести БА [28,71]. При этом содержание БОП коррелирует с количеством эозинофилов в этих субстратах и активностью заболевания. Методом иммунофлюоресценции были зафиксированы экстрацеллюлярные депозиты БОП в зонах повреждения бронхиального эпителия, в слизистых пробках и в легких больных, умерших от астмы во время приступа [7,18]. Эта субстанция участвует в дегрануляции базофилов и тучных клеток человека [54]. БОП также может необратимо связываться с C4b3b на поверхности эритроцитов и за счет этого взаимодействия путем коагуляции ингибирует свертывание цельной крови [32].

Эозинофильный катионный протеин (ЭКП) также высокоосновной ($pH>11,0$) и богатый аргинином белок. Он локализован в матриксе гранул эозинофилов. ЭКП существует в трех антигенно-зависимых формах с молекулярным весом от 18 до 21 кД. Его N-концевые остатки с 59 аминокислотами имеют тесную близкую гомологию с панкреатической рибонуклеазой человека. ЭКП синтезируется из депо гранул как одноцепочечный белок 22 кД, который затем переходит к 18—20 кД перед депонированием в гранулах. ЭКП содержит 2,5 моль цинка на моль белка. При секреции ЭКП подвергается структурным изменениям, которые могут быть обнаружены при использовании специфических моноклональных антител. Секретированная форма ЭКП обнаружена по периферии активированных эозинофилов в коже, желудочно-кишечном тракте, сердце и селезенке. ЭКП также, как и БОП, обладает цитотоксичностью к паразитам и к животным клеткам, включая эпителий бронхов, базофилы, тучные клетки и нейроны [34,39]. Кроме того, ЭКП вызывает ингибирование пролиферации лимфоцитов, индукцию ионных каналов в искусственных липосомах, антикоагуляцию через связывание фактора XI и ингибирование функции стрептокиназы и гепарина [39]. Бактерицидная ферментативная активность ЭКП не известна. Предполагается, что повреждение нервных клеток может играть роль в развитии бронхиальной гиперреактивности. При контакте с аллергеном у многих больных БА отмечается высокий рост ЭКП в сыворотке, сопряженный с уменьшением функции легких и параллельным падением содержания эозинофилов в крови. Пик ЭКП обычно регистрируется примерно через 15 мин после максимального снижения макс. скорости выдоха. У больных, у которых отмечается поздняя фаза астматической реакции, был зарегистрирован 10-кратный подъем концентрации ЭКП в лаважной жидкости. Это является доказательством, что

дегрануляция эозинофилов происходит во время поздней фазы астматической реакции [34].

Эозинофильная пероксидаза (ЭПО) — высокоосновной белок ($pH>11$). Она встречается в виде мономера с молекулярной массой 75 кД и димера с массой 150 кД. ЭПО обладает способностью к полимеризации и агрегации. Этим она отличается от миелопероксидазы [12]. Большинство свойств ЭПО зависит от его ферментативной природы. Она заметно ингибируется 3-амино-1,2,4-триазолом. Это означает, что ее можно исследовать в присутствии миелопероксидазы [56]. В присутствии H_2O_2 и галогенов ЭПО формирует с ними потенциальную цитотоксическую систему, эффективную против вирусов, бактерий, паразитов, грибов, опухолевых клеток пневмоцитов [2], вероятно, через образование гипогалогенной кислоты [10]. ЭПО может индуцировать дегрануляцию тучных клеток и разрушение фагоцитарных рецепторов на нейтрофилах, а также инактивировать лейкотриены [34]. Она также может привлекать макрофаги для более эффективного уничтожения микроорганизмов и связываться с поверхностью неопластических клеток, делая их восприимчивыми к опосредованному макрофагами цитолизу [39]. Высвобождение ЭПО из эозинофилов низкой плотности происходит при их инкубации с анти-IgE человека [46].

Эозинофильный нейротоксин (ЭН) получил свое название потому, что он вызывает характерные нейрологические изменения (феномен Гордона) с поражением мозжечка, моста и спинного мозга при инъекции в ликвор или головной мозг кроликов или морских свинок [31]. ЭН был очищен до гомогенности и было показано, что молекулярный вес его 17,4 кД. Структурная гомология ЭН с рибонуклеазами человека указывает на общегенетическое происхождение [31]. Этот белок имеет близкую гомологию к ЭКП. Хотя ЭН является цитотоксичным для шистосомы, он менее токсичен, чем ЭКП, при убивании личинок *Trichinella* [36]. ЭН не исследован в отношении его повреждающего действия на эпителиальные клетки человека.

Эозинофильный протеин X (ЭПХ) — основной белок с молекулярным весом 18 кД. Он также может индуцировать феномен Гордона (развитие атаксии и специфическую деструкцию клеток Пуркинье в мозжечке после инъекции в желудочки мозга гвинейских свинок) [34]. Молекулярные характеристики у ЭПХ и ЭН одинаковы. Предполагается, что ЭПХ и ЭН могут быть идентичны [69]. Повреждение периферических нервов в бронхах этими белками может привести к гиперреактивности, но роль ЭПХ и ЭН при астме остается неизученной [26].

Эозинофильная лизофосфолипаза (фосфолипаза В) — белок 17 кД связан с мембранами базофилов и эозинофилов, и также называется кристаллами Шарко—Лейдена (КШЛ). Это продолговатые гексагональные кристаллы, обнаруженные более ста лет назад в ткани легких и мокроте, в основном при БА и эозинофильной пневмонии [73]. КШЛ не играют важной роли в механизме астматических реакций и их наличие не имеет большой ценности в диагностике obstructивных болезней легких.

До недавнего времени эозинофилы считались провоспалительными клетками, потому что они содержат некоторые субстанции, инактивирующие медиаторы аллергических реакций (таблица).

Эозинофилы могут продуцировать медиаторы воспаления, такие как ФАТ, ФАТ-acether м ЛТ С4 [35,37,50], вызывающие бронхоконстрикцию и повышение проницаемости сосудов. Эозинофилы также содержат специфическую коллагеназу, разрушающую коллаген типа 1 и 3. В той же степени, что и нейтрофилы, они могут высвобождать кислородные радикалы. Наличие ЭПО и галогенов резко повышает их цитотоксичность [34]. Эозинофилы человека содержат микросомальную циклооксигеназу, наряду с концевыми

Т а б л и ц а

Эозинофилы как модуляторы аллергических реакций

Субстанции, содержащиеся в эозинофилах	Эффект их действия
Гистаминаза	Инактивация гистамина
ЭПО	Инактивация ЛТ С4, Д4, Е4
Фосфолипаза Д	Инактивация ФАТ
БОП, ЭКП	Инактивация гепарина
Лизофосфолипаза	Инактивация лизофосфолипидов
Простагландины (в основном ПГ Е2)	Подавление дегрануляции тучных клеток и базофилов

ферментами этого окислительного пути, приводя к образованию и высвобождению простагландина E₂ (ПГ E₂) и ПГ 12 (простаглицлин). Эозинофилы человека также обладают активностью 5- и 15-липоксигеназы [39].

Эозинофилы человека обладают ферментом ацетилтрансферазой, необходимым для синтеза ФАТ из плазмалогенового предшественника лизо-ФАТ. Активированные эозинофилы генерируют значительное количество ФАТ как с IgG, так и с IgE сигналами [13], хотя количество данного медиатора, высвобождаемого из этой клетки, составляет лишь от 5 до 10% от синтезированного [70]. Помимо того, что ФАТ высвобождается из активированных эозинофилов, он усиливает секрецию эозинофильного лейкоцита. При этом клетки, полученные из периферической крови больных БА, являются более чувствительными, чем клетки от здоровых контрольных испытуемых [49]. Недавно выполненные исследования указывают на то, что секреция медиаторов, индуцированная ФАТ, требует взаимодействия со специфичными рецепторами на эозинофилах, конкурентным антагонизмом которых может быть селективный антагонист WEB 2086 [44].

Эозинофилы человека совместно с диспергированными эпителиальными клетками трахен обладают способностью генерировать моно- и дигидроксикислоты арахидоновой кислоты с использованием 15-липоксигеназного пути [39]. Хотя имеются некоторые сомнения в отношении того, активируется ли 15-липоксигеназа в эозинофилах при физиологических условиях, присутствие заметных концентраций 15-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (15-ГЭТЕ) в БАС от больных атопической астмой, а также трехкратное увеличение концентрации этого медиатора после провоцирования аллергеном указывают на ее *in vivo* образование в воспаленных астматических дыхательных путях.

Совместно с другими гранулоцитами эозинофилы обладают активным пентозомонофосфатным шунтом для образования реактивных видов кислорода. Почти любой стимул, который высвобождает возникшие из гранул и вновь образовавшиеся липидные медиаторы из этой клетки, также образует супероксид. Образование супероксида эозинофилами тесно связано с активацией фосфатидилинозитолового цикла, что подчеркивает важное значение этого биохимического пути в контроле медиаторных функций этой клетки [39].

На поверхности эозинофилов выявлены рецепторы (Fc) для фракции комплемента (CR1 и CR3), IgG и рецепторы для IgE (рис.2). Последний рецептор имеет низкий аффинитет, а также более сильную антигенность, чем рецепторы тучных клеток и базофилов, но похож на рецепторы IgE на тромбоцитах и макрофагах. Этот рецептор был назван вторичным рецептором на IgE (FcεR2). После связывания IgE с димером комплексной формы эозинофилы высвобождают ЭПО и ФАТ. ЭХФ-А тетрапептиды повышают экспрессию FcεR2 эозинофилов. FcεR2 может быть важным инициатором активации эозинофилов при аллергических заболеваниях [11,67].

У больных БА эозинофилы находят в крови, мокроте, БАС, а также в стенке бронхов при бронхобиопсии и аутопсии [21,24,29,41]. Повышение их в крови у больных БА варьирует, подъем менее значимый, чем при некоторых других связанных с эозинофилами болезнях, а в некоторых случаях эозинофилы вообще не находят [8]. Некоторые исследования показали обратную корреляционную зависимость между числом эозинофилов крови и степенью бронхиальной гиперчувствительности [22,68] и сопротивлением дыхательных путей [40]. В других исследованиях большое число эозинофилов и их продуктов находят у больных БА, особенно при аспиринозависимой астме [27,48,53]. Frigas et al. сообщили, что концентрация БОП в мокроте постоянно повышена и почти специфична для астмы [28]. Количество КШЛ и ЭПО в мокроте также было повышенным при астме, хотя они и неспецифичны для этой болезни [53].

В 1975 г. Nogu et al. [40] обнаружили у больных БА обратную корреляционную зависимость между количеством эозинофилов в периферической крови и значением FEV₁. Хотя это наблюдение можно интерпретировать по-разному, но самая простая гипотеза заключается в том, что эозинофил вносит свой вклад непосредственно в патофизиологический процесс, ответственный за БА [26].

Данные в отношении повышенного образования эозинофилов в костном мозгу, участвующих в воспалительных процессах при БА, получены косвенно. Описана взаимосвязь между количеством эозинофилов в периферической крови и клинической активностью заболевания. Позднее было показано, что бронхиальное провоцирование дыхательных путей ингалированным аллергеном у больных атопической астмой вызывает первоначальную эозинофилию в периферической крови. Это сопровождается эозинофилией, возникающей приблизительно через 12—18 часов после этого провоцирования,

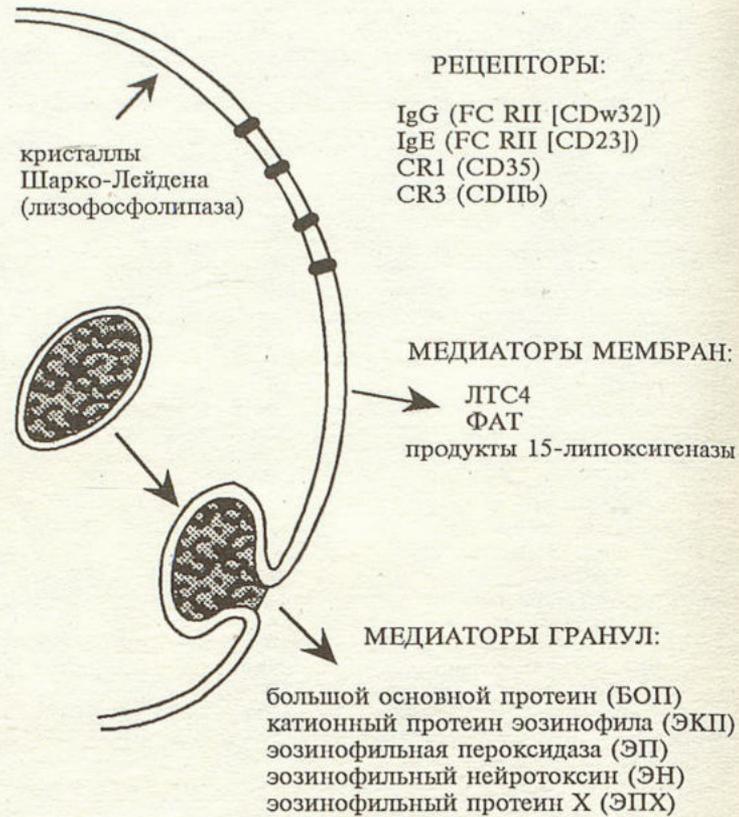


Рис.2. Эозинофил: медиаторы и мембранные маркеры.

которая по величине коррелирует со степенью неспецифической бронхиальной реактивности, измеренной до провоцирования [15].

Повышенное число эозинофилов и повышенную концентрацию их продуктов также находят в БАС у больных БА [19,51,71]. Однако пропорция эозинофилов немного увеличена. Кроме того, у пациентов без симптомов и пациентов, получающих гормоны, количество эозинофилов часто нормальное [33]. Было обнаружено, что у пациентов с острой тяжелой астмой с внезапным началом отмечалась эозинофилия, что, по всей вероятности, является результатом миграции этих клеток в респираторный тракт [71]. Содержание ЭКП [19] и БОП [71] в БАС значительно повышено у больных БА по сравнению с нормальными субъектами, у которых эозинофилы прошли дальнейшую хемотаксическую активацию, что привело к их дегрануляции [4,5]. Сравнение различных форм астмы показывает, что количество эозинофилов при атопической астме выше, чем при неатопической, и еще выше у больных с аспиринозависимой астмой [17].

Кроме раннего астматического ответа (РАО) у больных БА развивается поздний АО (ПАО). Существуют данные, что РАО и ПАО вызваны различными патофизиологическими механизмами. РАО связан с IgE-зависимым высвобождением медиаторов из тучных клеток. ПАО является результатом привлечения различных клеток, в т.ч. эозинофилов, в бронхиальное дерево и формирования картины хронического аллергического воспаления и, как следствие, гиперреактивности бронхов. Бронхообструкция при РАО поддается лечению β₂-адреностимуляторами, в то время как для купирования ПАО необходимо назначение противовоспалительных препаратов [18]. При исследовании биопсии бронхов и БАС обнаружено, что эозинофилы преимущественно присутствуют в фазу ПАО, в то время как нейтрофилы и Т-лимфоциты находят в фазу РАО [19]. Гранулярные белки эозинофилов, в частности ЭКП, могут быть выявлены в БАС у пациентов, находящихся в фазе ПАО [51]. Эти данные свидетельствуют об участии эозинофилов в развитии и становлении ПАО.

Использование БАЛ при астме способствовало возможности идентификации клеток в центре астматических реакций. У больных с ПАО после контакта с аллергеном был отмечен значительный селективный подъем числа эозинофилов. Сравнение ультраструктуры эозинофилов крови с клетками, полученными при БАЛ у пациентов с астмой, выявило у последних растворение гранул и уменьшение их содержимого [52], которое связано со снижением плотности. При клеточном анализе лаважной жидкости у астмати-

ков сообщалось о повышении числа эозинофилов и нейтрофилов или эозинофилов и лимфоцитов. В лаважной жидкости больных с чувствительностью к аспирину было отмечено увеличение только эозинофилов [34]. Т-лимфоциты, полученные из слизистой бронхов у астматиков, спонтанно продуцировали эозинофил-хемотаксический фактор А (ЭХФ-А) 30—60 кД, в отличие от лимфоцитов, полученных из крови этих больных [34]. Повышение числа эозинофилов в крови у больных БА, у которых был ПАО, коррелирует со снижением FEV₁ и также бронхиальной гиперреактивностью, измеренной с использованием теста с метахолином. Тот же феномен наблюдался после контакта с аллергеном [22]. У больных с ПАО максимальная эозинофильная хемотаксическая активность в сыворотке предшествовала минимальным значениям FEV₁ и зависела от хемотаксических факторов с низким молекулярным весом (300—1000Д, 2000—4000Д) [51].

Эозинофилы представляют гетерогенную популяцию клеток, которая оценивается по их плотности [62]. Эозинофилы, выделенные из периферической крови здоровых лиц, часто наиболее плотные циркулирующие лейкоциты и оседают на дне при добавлении градиента метризамида (плотность больше 1,035) и Перколла (плотность больше 1,081) и называются нормоплотными [59,64]. Большое количество эозинофилов, выделенных от больных бронхиальной астмой, сенной лихорадкой и аллергическим бронхолегочным аспергиллезом, не оседают на дне, они имеют значения средней плотности оседания ниже, чем у нормальных (для метризамида — меньше 1,030; для Перколла — меньше 1,080 — низкоплотные) [26,30,59]. Эозинофилы низкой плотности имеют повышенную чувствительность к различным стимулам [45,59]. Природа этих изменений плотности и механизм, ведущий к потере плотности клеток, могут быть связаны с активацией клеток. При контакте эозинофилов с ФАТ происходит дозозависимое изменение плотности, которое может быть блокировано антагонистом ФАТ WEB 2086 [75]. Эозинофилы низкой плотности обнаруживаются дегранулированными и вакуолизированными [48]. Эти данные указывают, что появление низкой плотности при аллергических заболеваниях может быть следствием активации костно-мозгового кроветворения.

Большое количество лекарств, назначаемых при БА, влияют на количество и функцию эозинофилов. Глюкокортикостероиды (ГКС) — наиболее эффективные противовоспалительные препараты, известные в настоящее время. ГКС уменьшают количество эозинофилов в периферической крови у здоровых испытуемых и у больных БА, по-видимому, за счет снижения высвобождения клеток из костного мозга и ингибируют эозинофильную инфильтрацию тканей, очевидно, за счет ингибирования хемотаксиса эозинофилов и адгезии к эндотелию сосудов [47]. Эффекты ГКС *in vivo* на эозинофильный хемотаксис и адгезию были обнаружены в концентрациях в несколько раз меньше, чем *in vitro*. Это может указывать, что эффекты ГКС *in vivo* непрямы. Сыворотка, полученная после назначения ГКС в терапевтических дозах, обратимо ингибирует хемотаксис эозинофилов. ГКС *in vitro* также ингибируют дегрануляцию, но *in vivo* этот эффект будет незначительный [69]. ГКС предупреждает экспрессию Fc-рецепторов на поверхности эозинофилов [55] и высвобождение ЭПО и супероксидных анионов [74]. Нормальное количество эозинофилов было найдено в БАС больных, получающих лечение ГКС [3]. У больных БА ингаляционные стероиды уменьшают концентрацию ЭКП в сыворотке крови [17, 18]. ГКС значительно уменьшали уровень БОП в мокроте больных БА. Мониторинг эозинофилии крови и особенно мокроты, а также концентрации БОП в мокроте больных БА может быть широко использован для оценки эффективности терапии и подбора оптимальной дозы ГКС [26].

β₂-агонисты — наиболее эффективные бронходилататоры, которые вызывают расслабление гладкой мускулатуры бронхов и также ингибируют дегрануляцию тучных клеток и эозинофильную активацию [35,47]. Лечение β₂-агонистами и теофилином вызывает эозинопению [34] и снижение уровня ЭКП в крови [17,18]. Интал *in vitro* ингибирует активацию эозинофилов анти-IgE, или N-формил-метионил-фенилаланином, и также ингибирует дозозависимую неиммунологическую Д20-индуцированную эозинофильную дегрануляцию [34]. Лечение инталом значительно снижает эозинофильную дегрануляцию [34]. Лечение инталом значительно снижает число эозинофилов в бронхах и БАС [20]. Кроме того, было показано ингибирование накопления эозинофилов в тканях во время ПАО на аллерген у IgE-сенситизированных кроликов и на ФАТ в коже человека [6]. Кетотифен ингибирует накопление эозинофилов в воздухоносных путях, которое происходит в результате воздействия ФАТ [3]. Специфическая иммунотерапия полностью уничтожала эозинофильную хемотаксическую активность крови у больных с сезонной аллергией к пыльце березы [60].

Неоспоримо доказано, что эозинофил является одной из важнейших эффекторных клеток при БА. Выявлено, что активированные эозинофилы высвобождают медиаторы воспаления и гранульные белки, которые вызывают повреждение эпителия, гиперпродукцию слизи, отек и бронхоспазм, обладают цитотоксическими эффектами, способными убивать паразитов *in vivo* и *in vitro*. Хотя имеется связь эозинофилов с гиперреактивностью дыхательных путей при астме, возможно через разрыв эпителия, окончательное доказательство этого механизма патогенеза все еще отсутствует. Тем не менее этот уникальный гранулоцит с его способностью избирательно инфильтрировать дыхательные пути при астме и высвободить провоспалительные медиаторы, вероятно, играет ключевую роль в патогенезе как атопической, так и неатопической астмы. Будущие терапевтические подходы при БА могут повлиять на прерывание механизмов, ведущих к накоплению эозинофилов в бронхах и их активации.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Хэм А., Кормак Д. // Гистология: Пер. с англ.— М., 1983.— Т.2.— С.142—144.
2. Agosti J., Altman L., Ayars G. et al. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1987.— Vol.79.— P.496.
3. Arnoux B., Dejen A., Page C.P. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.—1985.— Vol.131.— P.A2.
4. Barnes P.J. // J. Allergy Clin.Immunol.— 1987.— Vol.79.— P.285—295.
5. Barnes P.J., Chung K.F., Page C.P. // Pharmacol. Rev.— 1988.— Vol.40.— P.49—84.
6. Barsan J.S., Page C.P., Paul W., Morley J. // Eur. J. Pharmacol.— 1983.— Vol.86.— P.143—144.
7. Bousquet J., Chanet P., Lacoste J.Y. et al. // N.Engl.J.Med.— 1990.— Vol.323, № 15.— P.1033—1039.
8. Bruynzeel P.L., Hamelink M.L., Prins K. et al. // Ann. Allergy.— 1987.— Vol.58.— P.179—182.
9. Butterworth A.E. // Am. J. Trop. Med. Hyg.— 1985.— Vol.34.— P.735—745.
10. Buys J., Wever R., Ruitenber E.J. // Immunology.— 1984.— Vol.51.— P.601—607.
11. Capron A., Dessaint J.P., Capron M. et al. // Immunol. Today.— 1986.— Vol.7.— P.15.
12. Carlson M.G.C., Peterson C.G.B., Venge P. // J. Immunol.— 1985.— Vol.134.— P.1875.
13. Champion A., Wardlaw A.J., Moqbel R. et al. // J. Allergy. Clin. Immunol.— 1988.— Vol.81.— P.207.
14. Chung K.F. // Thorax.— 1986.— Vol.41.— P.657—662.
15. Cookson W.O.C.M., Craddock C.F., Benson M.K., Durham S.R. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1989.— Vol.139.— P.458—462.
16. Corrigan C.J., Kay A.B. // Immunol. Today.— 1992.— Vol.13, № 12.— P.501—507.
17. Dahl R., Venge P., Fredens K. // Asthma / Eds P.J.Barnes, I.W.Rogers, N.C.Thomson.— London: Academic Press, 1988.— P.115—129.
18. Dahl R., Venge P., Olsson I. // Allergy.— 1978.— Vol.33.— P.211—213.
19. De Monchy J.G.R., Kauffman H.F., Venge P. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1985.— Vol.131.— P.373—376.
20. Diaz P., Gallequillo F.R., Gonzales M.C. et al. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1984.— Vol.74.— P.41—48.
21. Dunhill M.S. // J. Clin. Pathol.— 1960.— Vol.13.— P.27—33.
22. Durham S.R., Kay A.B. // Clin. Allergy.— 1985.— Vol.40.— P.411—418.
23. Ehrlich P. // Arch. Anat. Physiol. (Physiol.Abt.).— 1879.— S.166—169.
24. Ellis A.G. // Am. J. Med. Sci.— 1908.— Vol.136.— P.407—429.
25. Flavahan N.A., Slifman N.R., Gleich G.J., Vanhoutte P.M. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1988.— Vol.138.— P.685—688.
26. Frigas S.E., Gleich G.J. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1986.— Vol.77.— P.527—537.
27. Frigas E., Loegering D.A., Gleich G.J. // Lab. Invest.— 1980.— Vol.42.— P.35—43.
28. Frigas E., Loegering D.A., Solley G.O. et al. // Mayo Clin. Proc.— 1981.— Vol.56.— P.345—353.

29. Fukuda T., Akutsu I., Numao T., Makino S. // Triangle.— 1988.— Vol.27, № 3.— P.103—112.
30. Gleich G.J., Adolphson C.R. // Adv. Immunol.— 1986.— Vol.39.— P.177—253.
31. Gleich G.J., Loegering D.A., Bell M.P. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1986.— Vol.83.— P.3146—3150.
32. Gleich G.J., Loegering D.A., Kueppers F. et al. // J. Exp. Med.— 1974.— Vol.140.— P.313—331.
33. Godard P., Bousquet J., Lebel B., Michel F.B. // Bull. Eur. Physiopathol. Respir.— 1987.— Vol.87.— P.73—83.
34. Gorski P., Palczynski C. // Allergol. Immunopathol.— 1989.— Vol.17, № 2.— P.113—116.
35. Gyembycz M.A., Kroegel C., Barnes P.J. // J. Immunol.— 1990.— Vol.144.— P.3489—3497.
36. Hamman K.J., Barker R.L., Loegering D.A., Gleich G.J. // J. Parasitol.— 1987.— Vol.73.— P.523—529.
37. Henocq E., Vargaftig B.B. // J.Allergy Clin. Immunol.— 1988.— Vol.81.— P.691—695.
38. Hogg J.C., Eggleston P.A. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1984.— Vol.129.— P.207—208.
39. Holgate S.T., Roche W.R., Church M.K. // Ibid.— 1991.— Vol.143.— P.S66—S70.
40. Horn B.R., Robbin E.D., Theodore J., von Kessel A. // N. Engl. J. Med.— 1975.— Vol.292.— P.1152—1155.
41. Huber H.L., Koessler K.K. // Arch. Intern. Med.— 1922.— Vol.30.— P.689—760.
42. Jones T.W. // Phil. Trans. R. Soc. Lond.— 1846.— Vol.136.— P.63.
43. Kallos P., Kallos L. // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.— 1984.— Vol.73.— P.77.
44. Karihara K., Wardlaw A.J., Moqbel R., Kay A.B. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1989.— Vol.83.— P.83—90.
45. Kauffman H.F., van der Belt B., de Monchy J.G. et al. // Ibid.— 1987.— Vol.79.— P.611—619.
46. Khalife J., Capron M., Cesbron I. et al. // J. Immunol.— 1986.— Vol.137.— P.1659.
47. Kroegel C. // Lung.— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.5—17.
48. Kroegel C., Costabel U., Matthys H., Barnes P.J. // Dtsch. Med. Wochenschr.— 1988.— Bd 113.— S.1405—1452.
49. Kroegel C., Yukawa T., Dent G. et al. // Immunology.— 1988.— Vol.64.— P.559—562.
50. Lee T., Lenihan D.J., Malone B. et al. // J.Biol. Chem.— 1984.— Vol.259.— P.5526—5530.
51. Metzger J.W., Nugent K., Richerson H.B. et al. // Chest.— 1985.— Vol.87.— P.16S—19S.
52. Metzger J.W., Richerson H.B., Wasserman S.I. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1986.— Vol.78.— P.282—290.
53. Motojima S., Dunnette S.L., Frigas E., Gleich G.J. // Ibid.— 1987.— Vol.79.— P.128.
54. O'Donnel M.C., Ackerman S.J., Gleich G.J., Thomas L.L. // J. Exp. Med.— 1983.— Vol.157.— P.1981.
55. Oliver R.C., Glauert A.M., Thorne K.J.I. // J. Cell. Sci.— 1982.— Vol.56.— P.337—356.
56. Olsen R.L., Syse K., Little C., Christensen T.B. // Biochem. J.— 1985.— Vol.229.— P.779—784.
57. Parmley R.T., Spicer S.S. // Lab. Invest.— 1974.— Vol.30.— P.557.
58. Peterson C.G.B., Venge P. // Immunology.— 1983.— Vol.50.— P.19.
59. Prin L., Charon J., Capron M. et al. // Clin. Exp. Immunol.— 1984.— Vol.57.— P.735—742.
60. Rak S., Hakansson L., Venge P. // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.— 1987.— Vol.82.— P.349.
61. Read R.C., Yukawa T., Kroegel C. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1989.— Vol.139.— P.481.
62. Rothenberg M.E., Owen W.E. // Allergy Today.— 1989.— Vol.3, № 2.— P.8—10.
63. Schatz M. et al. // Arch. Intern. Med.— 1982.— Vol.142.— P.1515—1519.
64. Shult P.A., Lega M., Jadidi S. et al. // J. Allergy.— 1988.— Vol.81.— P.429.
65. Sigal C.E., Valone F.N., Holtzman M.J., Goetzi E.J. // J. Clin. Immunol.— 1987.— Vol.7.— P.179—184.
66. Sotomayor H., Badier M., Veruloet D., Orehek J. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1984.— Vol.130.— P.56—58.
67. Tamura N., Agrawal D.K., Suiama F.A., Townley R.G. // Biochem Biophys. Res. Commun.— 1987.— Vol.142.— P.638—644.
68. Taylor K.J., Luksza A.R. // Thorax.— 1987.— Vol.42.— P.452—456.
69. Venge P. // Congress of the European Society of Pneumology.— Amsterdam: Excerpta Medica, 1985.— P.21.
70. Walsh G.M., Nagakura T., Iikura Y. // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.— 1989.— Vol.88.— P.194—196.
71. Wardlaw A.J., Dunnette S., Gleich G.J. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1988.— Vol.137.— P.62—70.
72. Wasmoen T.L., Bell M.P., Loegering D.A. et al. // J. Biol. Chem.— 1988.— Vol.263.— P.12559—12563.
73. Weller P. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1984.— Vol.73.— P.1.
74. Yukawa T., Dent G., Kroegel C. et al. // Thorax.— 1989.— Vol.44.— P.883.
75. Yukawa T., Kroegel C., Evans et al. // Immunology.— 1989.— Vol.68.— P.140—143.
76. Yukawa T., Read R.C., Kroegel C. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol.142.— P.1447—1452.
77. Zucker-Franclin D. // The Eosinophil in Health and Disease / Ed. A.A.F.Mahmoud, K.F. Austen.— New York: Grune and Stratton, 1988.— P.43—60.

Послупила 28.09.94.

Г.Поли*, Д.Г.Солдатов**, М.К.Копфершмитт-Кюблер*

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, МЕСТО ТЕСТОВ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ ПРОВОКАЦИИ В ДИАГНОСТИЧЕСКОМ АЛГОРИТМЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

* — Клиника пульмонологии Лайннэк Университетского Центра Страсбурга (Франция);

** — Российский Государственный Медицинский Университет.

Профессиональная бронхиальная астма (ПБА) — одно из наиболее распространенных профессиональных заболеваний органов дыхания, на долю которого приходится от 2 [31] до 15% [47] в общей структуре заболеваемости астмой. Список этиологических факторов, включающих уже сегодня более 200 различных веществ, постоянно пополняется, что создает проблему разработки новых высокочувствительных диагностических подходов. Длительное время “золотым стандартом” [35] диагностики ПБА служили тесты специфической бронхиальной провокации (ТСБП) с подозреваемым профессиональным агентом, предложенные J.Peyrus и V.J.Hutchcroft [44] в начале 70-х годов нашего столетия. В то же время технические и методические сложности выполнения тестов, необходимость дорогостоящего оборудования и специально обученного персонала, риск тяжелых немедленных и отсроченных реакций у пациентов, наличие ложноположительных и ложноотрицательных результатов побуждают ученых всего мира искать более простые и безопасные методы исследования. Вопрос о необходимости и достаточности ТСБП с подозреваемым этиологическим агентом в диагностике ПБА является сегодня предметом оживленной дискуссии на страницах медицинской печати. Результатом этих споров явилась разработка Европейским Респираторным Обществом и Американской Академией Аллергологии и Клинической Иммунологии рекомендаций, четко определяющих диагностический алгоритм ПБА и место ТСБП в нем.

В настоящей статье сделана попытка проанализировать различные методы диагностики ПБА, оценить их чувствительность и вскрыть причины наблюдаемого ограничения применения ТСБП в пульмонологической практике.

1. Различные методы диагностики ПБА (кроме ТСБП).

1.1. Анамнез.

История заболевания — важнейшая составляющая диагностики ПБА, помогающая исследователю выявить

симптомокомплекс астмы и заподозрить связь заболевания с производственными факторами. Поэтому обязательным компонентом обследования является сбор профессионального анамнеза, освещающего характер производства, особенности технологического процесса и химических веществ, которыми манипулирует пациент, вентиляционный режим в цехе и т.д. Анализ правильно построенной профессиональной анкеты может натолкнуть врача на мысль о конкретном этиологическом факторе. Характерными симптомами являются возникновение типичных приступов удушья (специфичность — 82%), затруднения дыхания, одышки (85%), приступообразного сухого или продуктивного кашля (58%) или их сочетание (95%) [26]. Иногда респираторным нарушениям могут предшествовать (или сопровождать их) ринит, конъюнктивит, реде кожные проявления. Наиболее типичным в клинике является возникновение симптомов на производстве или вечером после работы, характерно их уменьшение (исчезновение) в воскресные дни и во время отпуска.

В то же время диагностические возможности сбора анамнеза ограничены и оцениваются различными авторами от 8 [36] до 52% [17]. Исследования J.L.Malo [37] продемонстрировали, что отобранные врачом-экспертом “условно положительные” и “условно отрицательные” опросники при дальнейшем комплексном обследовании пациентов подтверждаются заключением соответственно в 63 и 83%.

Ограничение диагностических возможностей опросника в выявлении ПБА связано со следующими факторами:

— атипичной симптоматикой ПБА, зачастую проявляющейся изолированными симптомами (например, только спастическим кашлем или одышкой при физической нагрузке), которые пациенты обычно не считают проявлениями астмы. Бронхоспазм может вызываться некоторыми неспецифическими стимулами — раздражающими веществами, холодным фактором и т.д.;

С другой стороны, период между началом экспозиции и появлением первых симптомов заболевания различен — от первых суток до нескольких лет. Поэтому приступы удушья могут манифестировать и вне видимой связи с производством, например на отдыхе, в отпуске и т.д., что обычно не позволяет больному связать возникшее заболевание с производственными факторами;

- отсутствием объективной оценки пациентом патологических симптомов: больной может недооценивать или преувеличивать те или иные отклонения в состоянии своего здоровья;
- опросник не позволяет заподозрить этиологический фактор, если экспозиция его на производстве непостоянна или если пациенту неизвестно о его наличии в профессиональном окружении.

1.2. Иммунологические исследования [27].

Информативны, если патофизиологическим механизмом формирования ПБА является аллергическая реакция I-го типа (IgE-опосредованная реакция), что характерно для профессиональных агентов, имеющих высокомолекулярную структуру. В то же время доказано, что в формирование заболевания могут быть вовлечены и неиммунологические специфические (гистаминолиберация, активация системы комплемента, блокада холинэстеразной активности и бета-адренергических рецепторов) и неспецифические (хроническое раздражение слизистой дыхательных путей различными агентами, например, поллютантами) механизмы. В отношении ряда высокомолекулярных профессиональных агентов возможно проведение кожных тестов с коммерческими стандартными аллергенами (клещей домашней пыли, эпидермальными аллергенами и др.); в некоторых случаях аллергенный экстракт может быть специально приготовлен [15,28]. Показано, что кожные тесты с экстрактами муки и пшеницы чувствительны в 96% и специфичны в 81% наблюдений при ПБА кондитерских рабочих [48]; возможно проведение проб с экстрактами кофейных и касторовых зерен, продуктами животного происхождения и т.д. [18]. Допустимы при соблюдении мер предосторожности и "грубые" тесты с неочищенными экстрактами (пищевые продукты, пряности и т.д.). Однако в отношении химических веществ, имеющих малый молекулярный вес, кожные тесты не получили должного распространения, с одной стороны, ввиду дерматотоксического и раздражительного эффекта целого ряда продуктов, с другой — ввиду технических сложностей самих тестов (необходимость связывания агента с белком-носителем, обычно сывороточным альбумином).

Исследования *in vitro* в основном направлены на определение уровня реагинов в сыворотке крови. Специфические IgE (редко IgG4) к различным профессиональным агентам (как высокомолекулярным, так и низкомолекулярным) после связывания с белком могут быть определены методами RAST и ELISA. Несмотря на высокую специфичность, серологические методы являются менее чувствительными по сравнению с кожными тестами индикаторами сенсибилизации [5,6]. Однако в некоторых случаях (ПБА, индуцированная

аллергенами кармина, зеленого кофе, определенных сортов деревьев) атопическая реакция не является единственным патофизиологическим механизмом заболевания, вследствие чего обнаружение специфических реагинов в сыворотке крови носит непостоянный характер. Еще реже удается выявлять специфические IgE к низкомолекулярным химическим субстанциям. Так, реагины к изоцианатам при "изоцианатовой" астме обнаруживаются лишь в 20% наблюдений [4].

Детекция IgE, фиксированных на базофилах, методом гистаминолиберации имеет преимущества быть применимой к любым водорастворимым субстанциям и может таким образом выступать альтернативным методом иммунологического исследования *in vitro* [42].

Было показано, что определение специфического IgG к профессиональным агентам не является достаточно специфическим и чувствительным методом и не может быть использовано в качестве диагностического теста [16].

Таким образом, ограничение диагностических возможностей иммунологических исследований при ПБА связано с:

- частым отсутствием коммерческих реактивов: самостоятельное приготовление аллергена из высокомолекулярного профессионального агента предусматривает экстракцию, чистота которой влияет на результат исследования. При приготовлении аллергена из низкомолекулярных химических веществ необходимо связывание с белком-носителем, который может изменять антигенную структуру нативного продукта, давать перекрестные аллергические реакции и обуславливать ложноположительную реакцию;
- существованием иных, не IgE-опосредованных, патофизиологических механизмов формирования ПБА;
- отсутствием четкой корреляции между повышением специфических сывороточных IgE и наличием заболевания: гипериммуноглобулинемия E может быть следствием экспозиции пациента и последующей сенсибилизации, но не свидетельствует о формировании ПБА.

1.3. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД), неспецифической гиперреактивности бронхов (НГРБ) и пикфлоуметрии (ПФ).

- Исследование ФВД позволяет подтвердить диагноз бронхиальной астмы, однако связь заболевания с профессиональными факторами можно заподозрить лишь при повторных исследованиях до и по окончании рабочего дня. В то же время анализ ФВД может не выявить отклонений от нормальных значений (например, при обследовании пациентов в лаборатории вне производства, на отдыхе), что в то же время не позволяет исключить ПБА [41]. По мнению P.Burge [11], чувствительность этого метода достаточно низка: лишь у 22% обследованных больных с ПБА, вызванной канифолью, отмечалось статистически значимое снижение ОФВ₁, в то же время аналогичные изменения ФВД наблюдались у 11% пациентов без ПБА. Одной из причин недостаточной достоверности исследования

ФВД (обычно спиро- или флоуметрии) является сложность выявления и адекватность трактовки поздних астматических реакций после контакта с профессиональными агентами [8]. С другой стороны, одними из проявлений как ПБА, так и не обусловленной производственными факторами астмы являются дневные колебания ФВД, трактовка природы которых представляет сложности. Ошибочная расшифровка нормальных дневных изменений ФВД у больных астмой и попытка связи их с профессиональной экспозицией может быть причиной гипердиагностики ПБА [12].

— Исследование НГРБ (бронхопровокационные тесты с ацетилхолином, метахолином, гистамином) может также служить объективным методом диагностики бронхиальной астмы. В то же время однократное исследование малоинформативно при ПБА. Показано, что НГРБ изменчива во времени [10,32] и вообще может отсутствовать при ПБА, так при "изоцианатовой" астме бронхопровокационные тесты с холинергическими медиаторами отрицательны в 10—20% наблюдений [43]. Восьмилетние наблюдения М.Chan-Yeung и А.Desjardins [21] за группой пациентов с ПБА, вызванной красным кедром, продемонстрировали, что НГРБ проявлялась лишь в периоды обострения заболевания. Скорость ее регрессии, по мнению исследователей, зависит от длительности ПБА и времени экспозиции профессионального агента. Так, D.Cockcroft [22], С.Е.Мapp et al. [38] описали быструю нормализацию уровня (2—3 дня) бронхиальной реактивности после элиминации причинного фактора у пациента с недавно возникшей ПБА. Напротив, при длительном анамнезе заболевания уменьшение уровня НГРБ происходит медленно и может достигать нескольких лет после устранения этиологического фактора. М.Chan-Yeung et al. [20] приводят наблюдение за 75 пациентами с ПБА, у 51% из которых длительная ремиссия заболевания сопровождалась постепенным снижением НГРБ на протяжении 9 лет. По мнению I.L.Bernstein et al. [7], исследовавших репрезентативную выборку больных ПБА различной этиологии, нормализация уровней ОФВ₁ и НГРБ наблюдается в среднем через 2 года после элиминации причинного профессионального фактора. Причины сохранения НГРБ после устранения производственного агента до конца не известны. Показано, что при "изоцианатовой" астме этот феномен связан с сохранением в течение длительного времени воспалительного процесса в слизистой бронхиального дерева [7].

Некоторые исследователи, оценивая возможные причины длительной персистенции НГРБ, выделяют важную роль генетических факторов. По их мнению, существуют генетически обусловленная НГРБ, присутствующая у некоторых пациентов пожизненно и способная предрасполагать к возникновению ХНЗЛ. R.Nopp et al. [30] на примере 13 пациентов, страдающих бронхиальной астмой, показали, что у 10 из

них НГРБ проявлялась в течение длительного времени задолго до возникновения заболевания. Возможно, что наблюдаемые изменения приобретенной после экспозиции профессиональных факторов и генетически опосредованной НГРБ после элиминации причинного агента развиваются по разным законам.

Если же этиологический фактор сохранен в профессиональном окружении пациента, то это неминуемо влечет за собой нарастание НГРБ и падение ОФВ₁, даже если экспозиция его минимальна [2].

Таким образом, диагностика ПБА всегда требует динамического исследования НГРБ. Метод прост, воспроизводим, достаточно объективен и недорог. В некоторых случаях он является единственным объективным методом, позволяющим подтвердить связь заболевания с профессиональными факторами.

Тем не менее динамическое исследование НГРБ имеет свои ограничения:

- нормальный уровень реактивности бронхов, как и отсутствие значительных колебаний НГРБ на производстве и вне его, не означают отсутствия ПБА;
- мониторинг НГРБ не достоверен у пациентов, постоянно принимающих противоастматическую терапию;
- наличие НГРБ может указывать не только на ПБА, но и на непрофессиональную астму, синдром реактивной дисфункции дыхательных путей, профессиональные бронхит, бронхоальвеолит и др. заболевания;
- на уровень НГРБ оказывают влияние неспецифические факторы: респираторные вирусные инфекции, атмосферное загрязнение и др.;
- исследования НГРБ невозможны у пациентов с тяжелым течением астмы и/или с высоким уровнем НГРБ;
- проведение динамического исследования НГРБ требует возвращения пациента в профессиональную среду, что может провоцировать ухудшение состояния пациента.

Сформулированные ограничения обуславливают снижение диагностической чувствительности определения НГРБ. На примере ПБА, вызванной красным кедром, J.Cote et al. [23] продемонстрировали, что чувствительность метода составляет 62%, а специфичность — 78%, это не позволяет использовать его в качестве ведущего метода диагностики.

Динамическая пикфлоуметрия (ДПФ).

Как метод диагностики и мониторинга ПБА была предложена P.Burge в 1979 г. [13,14]. Последующие исследования [25,34] подтвердили высокую диагностическую значимость ДПФ — чувствительность от 72 [34] до 100% [14] при специфичности от 55 [25] до 100% [13]. Он достаточно прост, сравнительно недорог и представляет собой интересную альтернативу другим описанным малоспецифичным методам диагностики ПБА. Большинство авторов рекомендуют сравнивать значения пикфлоуметрии у одного и того же пациента в дни работы и отдыха (воскресные дни, отпуск). Недавнее исследование J.Cote et al. [24] на 25 пациентах, выполнявших замеры потоковых объемов 6 раз в сутки, продемонстрировало, что именно пикфлоумет-

рия является наиболее чувствительным (87%) и специфичным (90%) по сравнению с другими (сбор анамнеза, иммунологические и функциональные исследования) методом диагностики ПБА. Авторы рекомендуют в качестве наиболее чувствительного показателя (до 93%) разницу между наилучшими потоковыми показателями в период отдыха и наихудшими на производстве. Колебания, равные и большие 20%, указывают на наличие бронхиальной астмы, имеющей с высокой степенью вероятности профессиональную природу [29].

В то же время ДПФ представляет собой метод самостоятельного замера пациентом потокового объема, что создает проблему четкости выполнения маневра, сознательности пациента и хорошего контакта с врачом. Таким образом, метод не может быть признан достаточно доверительным, в особенности при проведении медико-юридической экспертизы. Как и динамическое исследование НГРБ, ДПФ требует возвращения пациента на рабочее место, что может провоцировать значительное ухудшение состояния больного. С другой стороны, чувствительность ДПФ резко снижается при проведении лекарственной терапии, избегать которой в течение длительного времени мониторинга сложно. По данным P.Burge et al. [13], чувствительность ДПФ у пациентов без медикаментозного лечения составляет 77%, в то время как у больных, получающих стероидные препараты или стабилизаторы мембран тучных клеток, — 42%. До настоящего времени не сформулированы единые рекомендации по методологии проведения ДПФ у больных ПБА: так, P.Burge et al. [13,14] в опубликованных исследованиях рекомендовали проведение ДПФ через каждый час, A.Cartier et al. [17] — через 2 часа, J.Cote et al. [24] — через 4 часа; нет единогласия по поводу продолжительности мониторинга. Наиболее употребимой, вероятно, следует считать следующую схему: замер потокового объема каждые 2 часа на протяжении минимум 2—3 недель работы на производстве и последующих 10 дней отдыха с регистрацией результатов в специальный дневник, в котором также отмечается по балльной системе симптоматика астмы, характер выполняемого труда и прием медикаментов [8]. Наконец, отсутствует единый подход к расшифровке ДПФ. Недавние исследования M.Chan-Yeung et al. [18,19] выявили, что визуальный качественный анализ записей ДПФ сравним по своей чувствительности с детальным количественным анализом. Несмотря на это, G.M.Liss et al. [34] убедительно продемонстрировали различия в заключениях врачей-экспертов при расшифровке данных одного и того же больного.

1.4. Сочетание нескольких диагностических методов при ПБА.

Таким образом, ни один из перечисленных, альтернативных ТСБП, диагностических методов не является достаточным для подтверждения ПБА. История заболевания — достаточно чувствительный, но малоспецифический метод; иммунологические исследования информативны только по отношению к высокомолекулярным агентам и отражают лишь факт сенсибилизации пациента; определение НГРБ — хоть и объективный,

но непостоянный и недостаточно чувствительный метод; ДПФ — информативный, простой, но субъективный и плохо стандартизованный тест. В то же время сочетание нескольких перечисленных методов резко повышает диагностическую значимость и может выступать серьезной альтернативой ТСБП [1,7]. Так, положительные кожные тесты и динамическое исследование НГРБ увеличивают вероятность диагноза ПБА до 80% [35]. J.Cote et al. [25], обследуя больных с ПБА, вызванной красным кедром, заключили, что чувствительность опросника и ДПФ вместе взятых достигает 100% и превосходит возможности каждого из них в отдельности (соответственно 93 и 86%); в то же время специфичность этого сочетания не выше, чем каждого, из отдельно взятых методов (45%). Однако очевидно, что диагнозу ПБА, сформулированному на основании этих двух исследований, не хватает объективного подтверждения и специфичности. Медико-юридической силы такой диагноз обычно не имеет. Необходимую поддержку приносят функциональные методы исследования, наиболее часто динамические замеры НГРБ. Любопытно, что присоединение к ДПФ мониторинга НГРБ не улучшает чувствительности диагностики ПБА, что было убедительно показано V.Perrin et al. [45]. На примере 61 больного с ПБА различной этиологии авторы показали, что исследование НГРБ лишь подтверждало графический анализ ДПФ, практически не принося новых сведений. В то же время исследователи отмечают, что повышение НГРБ после периодов работы, подтвержденное графическим анализом ДПФ, является подчас единственным объективным исследованием, позволяющим доказать связь астмы и производственных факторов. В случае, когда динамическое исследование НГРБ невозможно ввиду постоянной высокой бронхиальной реактивности и/или тяжести астмы, довольствуются другими функциональными исследованиями, например, спиро- или флоуметрией.

Таким образом, сочетание нескольких взаимодополняющих диагностических подходов (сбор анамнеза, иммунологические и функциональные исследования, динамическая регистрация НГРБ и ДПФ) может проявлять 100% чувствительность и высокую специфичность, что позволяет во многих случаях избежать проведения ТСБП. Разумеется, полное исключение “реалистических тестов” из диагностического арсенала ПБА невозможно, в частности, при недостаточной информативности или противоречивости данных, полученных традиционными альтернативными методами.

2. Диагностический алгоритм ПБА.

Важнейшим вопросом является определение последовательности описанных методов в диагностическом алгоритме ПБА. Европейское Респираторное Общество рекомендует следующий порядок исследований для подтверждения ПБА [1]:

1. Сбор анамнеза. Детальный профессиональный анамнез.

2. Подтверждение астмы.
 - 2.1. Подтверждение обратимости бронхообструктивного синдрома.
 - 2.2. Неспецифические бронхопровокационные тесты.
 - 2.3. ДПФ.
3. Подтверждение профессионального характера астмы.
 - 3.1. ДПФ.
 - 3.2. Динамическое исследование НГРБ.
4. Подтверждение сенсибилизации профессиональным агентом.
 - 4.1. Кожные тесты.
 - 4.2. Тесты *in vitro* (определение специфических IgE или IgG).
5. Подтверждение причинной роли профессионального агента в происхождении ПБА.
 - 5.1. ТСПБ с подозреваемым причинным фактором.

Американская Академия Аллергологии и Клинической Иммунологии, опираясь на тот же комплекс исследований, рекомендует несколько иной диагностический алгоритм (рис.1) [7,35]. Центральным звеном в установлении ПБА является в обеих схемах сочетание динамического исследования НГРБ и ДПФ. Однако в европейском варианте первоочередной выступает ДПФ, а в американском — повторные неспецифические бронхопровокационные тесты с холинергическими медиаторами, осуществляемые на рабочем месте и вне его. Общим для двух предложенных вариантов является также определение положения ТСБП. ТСБП должны завершать диагностический процесс, представляя собой "финального арбитра в установлении этиологического фактора ПБА" [9].



Рис.1. Диагностический алгоритм ПБА (Рекомендации Американской Академии Аллергологии и Клинической Иммунологии).

Примечание. * — оценивается в конце рабочего дня и минимум через 2 недели работы; ** — выбор зависит от возможностей исследовательского центра.

3. Необходимость и достаточность ТСБП в диагностике ПБА.

Обоснование высокой чувствительности сочетания традиционных методов исследования и наличие диагностического алгоритма ПБА позволяет исследователям [3,40] считать ТСБП с подозреваемым профессиональным агентом существенным, но не необходимым способом подтверждения ПБА. Совокупность указаний в анамнезе на связь заболевания с производственными факторами, положительных данных ДПФ и динамического исследования НГРБ (а также возможных положительных иммунологических тестов) может быть достаточной для постановки клинического диагноза, что избавляет от необходимости проведения ТСБП. В то же время существуют ситуации, в которых избежать ТСБП не удастся:

1. Расхождения между данными анамнеза, результатами иммунологического обследования, данными ДПФ и динамического исследования НГРБ.
2. В качестве подозреваемого причинного агента выступает новое вещество, этиологическая роль которого в формировании ПБА не была ранее описана.
3. Для вычленения причинного агента из группы производственных факторов (одновременный контакт с несколькими веществами).
4. По требованию медико-юридической экспертизы или самого пациента.

Известно, что медико-юридическая экспертиза в различных странах предъявляет отличные друг от друга требования к процедуре диагностики ПБА. Так, в Канаде постановка диагноза ПБА требует обязательного выполнения ТСБП, в то время как во Франции достаточными условиями являются наличие у пациента бронхиальной астмы, возникшей и утяжеляющейся на производстве, и профессии, указанной в специальных списках профессиональных болезней, принятых в общенациональном масштабе.

Принято считать, что положительный ТСБП с подозреваемым профессиональным фактором является достаточным для постановки диагноза ПБА. Однако возможны и ложноположительные результаты, которых удается избежать при корректном выполнении теста и грамотной трактовке. Обычными причинами ошибок являются назначение ТСБП при недостаточно стабильном состоянии пациентов и отождествление повышения НГРБ на фоне выполнения теста, связанное с раздражающим действием агента, со специфической реакцией [33,46]. В первом случае рекомендуются повторные ТСБП после полной стабилизации состояния, а во втором — выполнение контрольного бронхопровокационного теста с неспецифическим раздражителем: этот метод позволяет адекватно расценить неспецифический компонент реакции.

Являются ли ТСБП необходимыми и достаточными для исключения ПБА? Как и для подтверждения заболевания, они обычно не являются необходимыми (кроме выше оговоренных абсолютных показаний к проведению). В то же время отрицательный ТСБП с подозреваемым профессиональным агентом не достаточен для исключения ПБА. Так, при "изоцианатовой"

астме отмечается от 32 [49] до 59,3% [39] отрицательных тестов. Ложноотрицательные ТСБП, создающие впечатление отсутствия профессионального заболевания, часто отмечаются при неправильно выбранном причинном факторе, несоблюдении производственных температурных режимов, влажности воздуха, слишком коротком времени экспозиции больного во время ТСБП или достаточной во времени для уменьшения бронхиальной гиперреактивности элиминации этиологического агента из профессионального окружения пациента. В этом случае рекомендуется возвращение обследуемого к обычному труду с ДПФ и динамическим исследованием НГРБ. Усиление колебаний суточных показателей пикфлоуметрии с тенденцией к снижению потоковых объемов и/или нарастание НГРБ свидетельствуют о повторной "сенсбилизации" пациента и могут быть показанием для повторения ТСБП.

Таким образом, эволюция ПБА и совершенствование диагностических подходов к этому заболеванию обусловили пересмотр удельного веса каждого из исследований в методологии постановки диагноза. Трудно переоценить значение ТСБП с подозреваемыми профессиональными агентами, однако положение их в диагностическом алгоритме ПБА нуждается в строгой регламентации. Метод является достаточным для подтверждения ПБА, но часто не является необходимым ввиду высокой конкурентной чувствительности комплекса исследований (сбор анамнеза, иммунологические и функциональные легочные тесты, ДПФ). В то же время ТСБП не являются необходимыми и достаточными для исключения ПБА. Большинство исследователей рекомендуют использовать ТСБП как завершающий или в некоторых случаях неизбежный этап диагностического поиска при ПБА. В то же время актуальность тестов не снижается, что обусловлено технологическим прогрессом, созданием новых химических продуктов и, как следствие, появлением новых, ранее не известных и не доступных рутинной диагностике вариантов профессионально обусловленной астмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allergy practice forum. Guidelines for the diagnosis of occupational asthma. Subcommittee on "Occupational Allergy" of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology // *Clin. Exp. Allergy*.— 1992.— Vol.22.— P.103—108.
2. Banks D., Sastre J., Butcher B.T., Ellis E., Rando R.J., Barkman H.W., Hammad Y.Y., Glindmeyer H.W., Weill H. Role of inhalation challenge testing in the diagnosis of isocyanate-induced asthma // *Chest*.— 1989.— Vol.95.— P.414—423.
3. Banks D., Rando R., Barkman H. Persistence of toluene diisocyanate-induced asthma despite negligible workplace exposures // *Ibid.*— 1990.— Vol.97.— P.121—125.
4. Baur X., Fruhmann G. Specific IgE antibodies in patients with isocyanate asthma // *Ibid.*— 1980.— Vol.80.— P.73—76.
5. Bernstein D., Bernstein I. Occupational asthma // *Allergy: Principles and Practice* / Eds. E.J.Middleton, C.Reed, E.Ellis.— St Louis: C.V.Mosby, 1988.— P.1197.
6. Bernstein D., Cohn J. Guidelines for the diagnosis and evaluation of occupational lung disease: Preface // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1989.— Vol.84.— P.791—801.
7. Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J.L., Bernstein D. Asthma in the Workplace.— New York: Marcel Dekker Inc., 1993.
8. Brooks S.M. Occupational asthma // *Bronchial Asthma: Mechanisms and Therapeutics* / Ed. E.B.Weiss, M.Stein. 3-rd Ed.— Boston: Little, Brown, 1993.— P.585—611.
9. Burge P., O'Brien I., Harries M. Peak flow rate records in the diagnosis of occupational asthma due to colophony // *Thorax*.— 1979.— Vol.34.— P.308—316.
10. Burge P., O'Brien I., Harries M. Peak flow rate records in the diagnosis of occupational asthma due to isocyanates // *Ibid.*— P.317—323.
11. Burge P. Non specific bronchial hyperreactivity in workers exposed to toluene-di-isocyanate, diphenyl-methane-di-isocyanate and colophony // *Eur. J. Respir. Dis.*— 1982.— Vol.63, Suppl. 123.— P.91—96.
12. Burge P. Occupational asthma in electronic workers caused by colophony fumes: Follow-up of affected workers // *Thorax*.— 1982.— Vol.37.— P.348—354.
13. Burge P. Problems in the diagnosis of occupational asthma // *Br. J. Dis. Chest*.— 1987.— Vol.81.— P.105—109.
14. Burge P. Diagnosis of occupational asthma // *Clin. Exp. Allergy*.— 1989.— Vol.19.— P.649—652.
15. Bush R., Kagen S. Guidelines for the preparation and characterization of high molecular weight allergens used for the diagnosis of occupational lung diseases // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1989.— Vol.84.— P.814—816.
16. Cartier A., Malo J.L., Forest F., Lafrance M., St-Aubin M., Dubois J.Y. Occupational asthma in snow crab-processing workers // *Ibid.*— 1984.— Vol.74.— P.261—269.
17. Cartier A., Grammer L., Malo J.L., Lagier F., Ghezzi H., Harris K., Patterson R. Specific serum antibodies against isocyanates: Association with occupational asthma // *Ibid.*— 1989.— Vol.84.— P.507—514.
18. Chan-Yeung M., Barton G.M., MacLean L., Grzybowski S. Occupational asthma and rhinitis due to western red cedar (*Thuja plicata*) // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1973.— Vol.108.— P.1094—1102.
19. Chan-Yeung M. A clinician's approach to determine the diagnosis, prognosis, and therapy of occupational asthma // *Med. Clin. North. Am.*— 1990.— Vol.74.— P.811—817.
20. Chan-Yeung M. Occupational asthma // *Chest*.— 1990.— Vol.98.— P.148S.
21. Chan-Yeung M., Desjardins A. Bronchial hyperresponsiveness and level of exposure in occupational asthma due to Western red cedar. Serial observations before and after development of symptoms // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1992.— Vol.146.— P.1606—1609.
22. Cockcroft D., Mink J. Isocyanate-induced asthma in an automobile spray painter // *Can. Med. Assoc. J.*— 1970.— Vol.121.— P.602—604.
23. Cote J., Kennedy S., Chan-Yeung M. Outcome of patients with cedar asthma with continuous exposure // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1990.— Vol.141.— P.373—377.
24. Cote J., Kennedy S.M., Chan-Yeung M. Sensitivity and specificity of PC20 and peak expiratory flow rate in cedar asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1990.— Vol.85.— P.592—598.
25. Cote J., Kennedy S., Chan-Yeung M. Quantitative versus qualitative analysis of peak expiratory flows in occupational asthma // *Thorax*.— 1993.— Vol.48.— P.48—51.
26. Enarson D.A., Vedal S., Schulzer M., Dybuncio A., Chan-Yeung M. Asthma, asthma-like symptoms, chronic bronchitis and the degree of bronchial hyperresponsiveness in epidemiologic surveys // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1987.— Vol.136.— P.613—617.
27. Grammer L., Patterson R. Immunologic evaluation of occupational asthma // *Asthma in the Work Place*.— New York: Marcel Dekker Inc., 1993.— P.125—143.
28. Grammer L., Patterson R., Zeiss C. Guidelines for the immunologic evaluation of occupational lung disease // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1989.— Vol.84.— P.805—810.
29. Henneberger P.K., Stanbury M.J., Trimbath L.S., Kipen H.M. The use of portable peak flowmeters in the surveillance of occupational asthma // *Chest*.— 1991.— Vol.100, № 6.— P.1515—1521.
30. Hopp R., Robert G., Townley R., Biven R., Bewtra A., Nair N. The presence of airway reactivity before the development of asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1990.— Vol.141.— P.2—8.

31. Kobayashi S. Different aspects of occupational asthma in Japan // Occupational Asthma / Ed. C.Frazier.— New York: Van Nostrand Reinhold, 1980.— P.229—244.
32. Lam S., Wong R., Chan-Yeung M. Non-specific bronchial reactivity in occupational asthma // J. Allergy Clin. Immunol.— 1979.— Vol.63.— P.28—34.
33. Lee T., Nagakura T., Papageorgiou N., Likura Y., Kay A. Exercise-induced late asthmatic reactions with neutrophil chemotactic activity // N. Engl. J. Med.— 1983.— Vol.308, № 25.— P.1502—1505.
34. Liss G.M., Tarlo S.M. Peak expiratory flow rates in possible occupational asthma // Chest.— 1991.— Vol.100, № 1.— P.63—69.
35. Malo J.L., Cartier A., L'Archeveque J., Ghezzi H., Soucy F., Somers J., Dolovich J. Prevalence of occupational asthma and immunological sensitization to guar gum among employees at a carpet manufacturing plant // J. Allergy Clin. Immunol.— 1990.— Vol.86.— P.562—569.
36. Malo J.L., Ghezzi H., L'Archeveque J. et al. Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma? // Am. Rev. Respir. Dis.— 1991.— Vol.143.— P.528—532.
37. Malo J.L. The case for confirming occupational asthma: why, how much, how far? // J. Allergy Clin. Immunol.— 1992.— Vol.22.— P.103—108.
38. Mapp C.E., Polato R., Maestrelli P. et al. Time-course of the increase in airway responsiveness associated with late asthmatic reactions to toluene di-isocyanate in sensitized subjects // Ibid.— 1985.— Vol.75.— P.568—572.
39. Moscato G., Dellabianca A., Vinci G., Candura S.M., Bossi M.C. Toluene di-isocyanate-induced asthma: clinical findings and bronchial responsiveness studies in 113 subjects exposed with work-related respiratory symptoms // J. Occup. Med.— 1991.— Vol.33, № 6.— P.720—725.
40. Pauli G., Bessot J.C., Dietemann-Molard A. L'asthme professionnel: investigations et principales etiologies // Bull. Eur. Physiopathol. Respir.— 1986.— Vol.22.— P.399—425.
41. Pauli G., Bessot J.C. Identification d'un agent etologique precis dans l'asthme professionnel // Rev. Mal. Respir.— 1988.— Vol.5.— P.415—416.
42. Pauli G., Kopferschmitt-Kubler M. Isocyanates and asthma // Progress in Allergy and Clinical Immunology / Eds T.Myamoto, M.Okuda. — Seattle: Hogrefe Huber Publ., 1991.— P.152—158.
43. Pauli G., Bessot J.C., Gourdon C. Les asthmes professionnels // Rev. Prat. (Paris).— 1992.— Vol.42, № 10.— P.1—4.
44. Pepys J., Hutchcroft B.J. Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analyses of asthma // Am. Rev. Respir. Dis.— 1975.— Vol.112.— P.829—859.
45. Perrin B., Lagier F., L'Archeveque J., Cartier A., Boulet L.P., Cote J., Malo J.L. Occupational asthma: validity of monitoring of peak expiratory flow rates and nonallergic bronchial responsiveness as compared to specific inhalation challenge // Eur. Respir. J.— 1992.— Vol.5.— P.40—48.
46. Rubinstein I., Levinson H., Slutsky A., Hak H., Wells J., Jamel N., Rebuck A.S. Immediate and delayed bronchoconstriction after exercise in patients with asthma // N. Engl. J. Med.— 1987.— Vol.317, № 8.— P.482—485.
47. Salvaggio J. Occupational and environmental respiratory disease // National Institute of Allergy and Infectious Diseases Task Force Report: Asthma and Other Allergic Diseases.— Washington, D.C.: Department of Health, Education, and Welfare, 1979.— P.455—487.
48. Thiel H. Baker's asthma: epidemiological and clinical findings — needs for prospective studies // Congress of Allergology and Immunology Proceedings.— Basinstoke: MacMillan, 1983.— P.567—611.
49. Vogelmeier C., Baur X., Fruhmann G. Isocyanate induced asthma: results of inhalation tests with TDI, MDI and metacholine // Int. Arch. Occup. Environ. Health.— 1991.— Vol.63, № 1.— P.9.

Поступила 14.09.94.

Самооценка профессиональной подготовки врача—пульмонолога

Кафедра клинической гематологии и интенсивной терапии; кафедра клинической иммунологии и аллергологии факультета послевузовского профессионального образования ММА им. И.М.Сеченова

Продолжаем публикацию ситуационных задач, предназначенных для усовершенствования навыков и умений для повышения специальной и общеклинической подготовки врача—пульмонолога. Публикация данной рубрики начата в журнале "Пульмонология" № 2 1994 г.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

№ 17

Больному с быстро нарастающей одышкой и рентгенологической картиной диффузного сетчатого пневмосклероза, преимущественно в нижних отделах, проведена диагностическая бронхоскопия. После цитологического исследования бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) диагностирован идиопатический фиброзирующий альвеолит. Наиболее вероятно, что в БАЛЖ было выявлено:

- А. Повышенное содержание нейтрофилов
- Б. Повышенное содержание альвеолярных макрофагов
- В. Повышенное содержание эозинофилов
- Г. Повышенное содержание лимфоцитов
- Д. Повышенное содержание лимфоцитов и эозинофилов

№ 18

65-летнему больному с обострением хронического гнойно-обструктивного бронхита с сопутствующей ИБС врач назначил эритромицин в суточной дозе 1,5 г, теопек по 0,3 г утром и вечером, бромгексин. На фоне лечения у больного появилась тахикардия, наджелудочковые экстрасистолы. Появление указанной симптоматики наиболее вероятно связано с:

- А. Обострением ИБС
- Б. Высокой суточной дозой теопека
- В. Приемом теопека на ночь
- Г. Сочетанием теопека с эритромицином
- Д. Сочетанием теопека с бромгексином

№ 19

При выборе антибиотика у больного пневмонией с наличием в анамнезе аллергической реакции (кожная сыпь, лихорадка) на бензилпенициллин наиболее целесообразно назначение:

- А. Идиопатический фиброзирующий альвеолит относится к группе диссеминированных заболеваний

- А. Амоксицилина
- Б. Амоксиклава (амоксциллин в сочетании с клавулановой кислотой)
- В. Цефазолина
- Г. Ампициллина
- Д. Ципрофлоксацина

№ 20

Какое утверждение относительно саркоидоза легких неверно?

- А. У части больных наблюдается спонтанная регрессия болезни
- Б. Возможно гранулематозное поражение печени
- В. Глюкокортикоиды эффективны только в больших дозах (1 мг/кг)
- Г. Морфологическим признаком заболевания является эпителиоидноклеточная гранулома
- Д. Дыхательная недостаточность развивается преимущественно по рестриктивному пути

№ 21

В какой из ситуаций выявление увеличенных бронхопульмональных лимфоузлов при рентгеномографическом исследовании может иметь решающее диагностическое значение?

- А. 17-летний больной ангиной с лихорадкой, увеличением заднешейных лимфоузлов, селезенки, абсолютным лимфоцитозом
- Б. 38-летняя больная с артритом голеностопных суставов, рецидивирующей узловой эритемой, лихорадкой, устойчивой к антибиотикам, с отрицательными туберкулиновыми пробами
- В. 65-летний больной с артериальной гипертензией, нефролитиазом, гиперурикемией
- Г. 35-летняя больная с симметричными геморрагическими высыпаниями на коже нижних конечностей, гематурией
- Д. 40-летний больной конъюнктивитом, артритом, развивающимися после эпизода диареи в течение 3 дней

ОТВЕТЫ К СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ

№ 17

легких, особенностью которых является развитие выраженных фиброзных изменений, лежащих в основе прогрессирующей дыхательной недоста-

точности. В развитии заболевания важная роль принадлежит активации альвеолярных макрофагов, продуцирующих макрофагальный фактор роста, влияющий на функцию фибробластов и интенсивность фиброобразования.

Активация альвеолярных макрофагов сопровождается также повышенным выделением хемотаксического фактора с последующим мощным притоком нейтрофилов в легочную ткань и преобладанием их в бронхоальвеолярной легочной жидкости.

№ 18

Г. Ряд медикаментов при одновременном их назначении с теофиллином могут повышать концентрацию препарата в крови, что способствует развитию токсических проявлений. К таким медикаментам относятся некоторые антибиотики (эритромицин, рифампицин, фторхинолоны и др.), препараты, угнетающие желудочную секрецию (циметидин, ранитидин), аллопуринол, оральные контрацептивы и др. Вышеуказанные препараты угнетают активность изоферментов цитохрома Р-450 в печени, что приводит к замедлению метаболизма теофиллина и повышению его концентрации в крови.

№ 19

Д. Развитие сенсibilизации к антибиотикам пенициллинового ряда обусловлено особенностью структуры молекул указанных антибиотиков — наличием β -лактамного кольца. Амоксициллин, амоксиклав, цефазолин и ампициллин, также как и бензилпенициллин, содержат в своей структуре β -лакта-

ное кольцо. Поэтому при гиперчувствительности к бензилпенициллину препаратами выбора могут быть производные фторхинолона, в частности ципрофлоксацин, а также другие антибиотики, не содержащие β -лактамное кольцо.

№ 20

В. Эффективная суточная доза глюкокортикоидов при саркоидозе легких обычно составляет не более 30—40 мг (около 0,5 мг/кг) в пересчете на преднизолон. Показанием к назначению глюкокортикоидов является наличие клинико-рентгенологических признаков активности или прогрессирования процесса (дыхательная недостаточность, лихорадка, внелегочные поражения). У 20—30% больных может наблюдаться спонтанная регрессия заболевания.

№ 21

В. Узловая эритема может быть одним из неспецифических проявлений при саркоидозе, туберкулезе, ревматизме, а также при злокачественных опухолях (в пожилом возрасте). Рецидивирующая узловая эритема в сочетании с лихорадкой и суставным синдромом заставляют в первую очередь заподозрить саркоидоз, в частности, его острую форму, обозначаемую как синдром Лефгрена (триада в виде артрита, узловой эритемы и медиастинальной лимфоаденопатии). Для выявления увеличенных бронхопульмональных лимфоузлов требуется проведение рентгеномографического исследования грудной клетки или сканирования лимфоузлов с ^{67}Ga .

Уважаемые читатели!

Напоминаем Вам, что подписаться на журнал "Пульмонология" можно в любом почтовом отделении. Наше издание включено, и в дальнейшем будет вноситься, в каталог периодических изданий.

Индекс журнала 73322.

Подписная компания на 1995 год началась 1 сентября 1994 г. Надеемся, и в дальнейшем видеть Вас среди наших подписчиков.

С уважением
редакция журнала "Пульмонология"

Хроника. Информация

ПРОТОКОЛ ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ МГНОТ ОТ 15.11.94.

Л. А. Кренина, М. В. Самсонова, проф. А. Г. Чучалин, д.м.н. А. Л. Черняев. Демонстрация случая пневмоторакса у больной муковисцидозом.

В сообщении Л. А. Крениной представлено клиническое наблюдение за больной, 32 лет, с тяжелым течением муковисцидоза, осложненным правосторонним пневмотораксом. Форма муковисцидоза смешанная, легочно-кишечная. Вторичные бронхоэктазы, эмфизема легких, диффузный пневмофиброз, ДН_{II}. Хр. гнойно-обструктивный бронхит.

В анамнезе у больной наличие частых респираторных вирусных заболеваний в детстве, хр. бронхит, рецидивирующие пневмонии. С 14-летнего возраста в течение 16 лет больной ставился диагноз туберкулеза. В 1993 г. впервые был заподозрен муковисцидоз, диагноз был установлен на основании повышения концентрации ионов хлора в потовой жидкости до 120 ммоль/л (в 2 раза выше нормы), анамнеза, клинико-лабораторных данных. Генетически — двойное гетерозиготное состояние. При поступлении в НИИ пульмонологии 03.10.94. у больной выявлен правосторонний пневмоторакс, который был разрешен в БИТ дренированием плевральной полости и аспирацией воздуха. Больная получала массивную антибактериальную терапию (тиенам, максаквин, гентамицин, цефамезин), муколитики, ферменты, витамины, дезинтоксикационную терапию и была выписана с улучшением. Таким образом, пневмоторакс не всегда является фатальным осложнением муковисцидоза, хотя прогноз данной больной остается тяжелым.

В сообщении М. В. Самсоновой была дана характеристика цитологического и цитобактериоскопического исследования мокроты и бронхиальных смывов у данной больной. Выявлено увеличение количества альвеолярных макрофагов с 3 до 49% и уменьшение количества нейтрофилов до 28% после проведения комплексного лечения. Таким образом, было показано, что тиенам в комплексном лечении муковисцидоза оказывает положительное действие на состояние местной клеточной защиты легких.

Вопросы. Проф. Л. М. Клячкин: "Чем Вы объясняете, что больная с муковисцидозом, недиагностированным и нелеченным, дожила до 32 лет, хотя средний возраст таких больных 20—22 года?"

Ответ: "По-видимому, у больной имеет место "мягкая" мутация гена муковисцидоза, что обеспечивает более благоприятное течение заболевания."

Вопрос: "Можете ли Вы объяснить относительно благоприятное течение заболевания тем, что больная длительно принимала туберкулостатики?"

Ответ: "Предположительно такой эффект возможен, однако у нас таких доказательств нет."

Вопрос: "На основании чего была поставлена легочно-кишечная форма заболевания?"

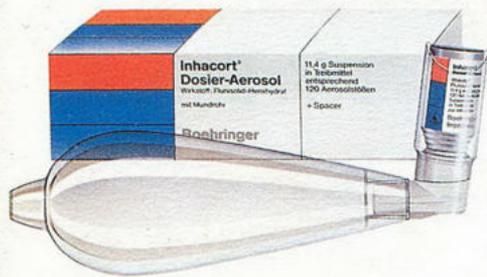
Ответ: "На основании дефицита массы тела более 20 кг и наличия ферментопатии."

Научный редактор *И. С. Гуцин*
Редактор *И. В. Яшина*
Корректор *И. В. Яшина*

Компьютерная верстка *А. С. Василейский*
Художественный редактор *П. П. Ефремов*

Подписано в печать 30.01.95. Формат 84 x 108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 8,22.

Усл. кр.-отт. 16,80. Тираж 1200. Заказ 62.



Ингакорт®

флунизолид

Содержание

1 доза аэрозоля содержит:
0,255 мг флунизолид-гемигидрата, что соответствует
0,25 мг флунизолида.

Показания

Бронхиальная астма.

ИНГАКОРТ не обладает бронхолитическими свойствами, поэтому не может быть использован для лечения астматического статуса, требующего проведения неотложных мероприятий.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к препарату. Пациенты, страдающие легочной формой туберкулеза, должны использовать дозированный аэрозоль ИНГАКОРТ только после специального предписания. Применение препарата в первые 3 месяца беременности должно проводиться только при наличии строгих показаний. Надежных данных о возможном риске применения аэрозоля ИНГАКОРТ при беременности нет. Флунизолид может передаваться с молоком матери. Перед использованием дозированного аэрозоля ИНГАКОРТ в период кормления грудью необходимо прежде всего оценить риск развития возможных последствий. Так как не имеется достаточного опыта использования, то дозированный аэрозоль ИНГАКОРТ не должен применяться у детей младше 6 лет.

Побочные действия

У пациентов с повышенной чувствительностью дыхательных путей возможно раздражение слизистой оболочки, приводящее к охриплости. В редких случаях при лечении препаратом возможно развитие молочницы слизистой оболочки рта и глотки. Значительно реже наблюдается развитие молочницы при применении препарата перед едой. Уменьшить риск развития молочницы можно, прополаскивая рот после применения дозированного аэрозоля ИНГАКОРТ. Рекомендуется проводить ингаляции при помощи насадки-спейсера ИНГАКОРТ.

Необходимо исследовать функцию надпочечников новорожденных, чьи матери во время беременности принимали дозированный аэрозоль ИНГАКОРТ, так как флунизолид может вызывать снижение функции надпочечников.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

До сих пор не известны.

Дозировка и способ применения

При отсутствии иных предписаний необходимо применять следующую дозировку для взрослых и детей:

Взрослые:

Рекомендуемая начальная доза составляет, как правило, по 2 впрыскивания аэрозоля утром и вечером (соответствует 1 мг флунизолида), затем необходимо постепенно повышать дозу до достижения необходимой индивидуальной дозировки. Нельзя превышать максимально допустимую дозировку, которая составляет по 4 впрыскивания аэрозоля два раза в день, что соответствует 2 мг флунизолида в сутки.

Дети (6–14) лет:

По 2 впрыскивания аэрозоля 2 раза в день, что соответствует суточной дозе флунизолида 1 мг. Применение более высоких дозировок препарата у детей до сих пор не исследовалось. Применение препарата детьми должно осуществляться только под контролем взрослых.

Для достижения полного эффекта дозированного аэрозоля ИНГАКОРТ необходимо его регулярное применение.

Превышение указанной максимальной дозы препарата, как правило, неэффективно. В большинстве таких случаев необходимо обратиться к врачу для назначения комбинированного лечения (теофиллин, прием кортикостероидов внутрь).

Способ применения

Только для ингаляций. Максимальная эффективность препарата достигается при использовании соответствующего спейсера.

Рекомендуется использовать препарат перед едой.

Избегать попадания аэрозоля в глаза. Пациенты, использующие бронхолитики, за несколько минут до применения ИНГАКОРТа, для его максимального распределения, должны провести ингаляцию этими препаратами. Необходимо строго соблюдать описанные правила применения дозированного аэрозоля ИНГАКОРТ, так как только в этом случае можно достичь максимального эффекта при применении этого препарата.

Следующие предписания

Содержите мундштук и спейсер постоянно чистыми, регулярно промывайте пластмассовые части теплой водой. Для удаления частиц аэрозоля необходимо тщательно промыть спейсер чистой, по возможности теплой водой. Затем необходимо тщательно высушить наружную и внутреннюю поверхности мундштука и спейсера. Ингаляции необходимо проводить только со спейсером, прилагаемым в комплекте.

Балончик с ИНГАКОРТ аэрозолем не должен использоваться по истечении срока годности.

Форма выпуска и величина упаковки

ИНГАКОРТ, дозированный аэрозоль с мундштуком и спейсером (120 доз)

**Берингер
Ингельхайм**



Берингер Ингельхайм Фарма Гез мбХ, Вена
Представительство в Москве
3 Хорошевский проезд, 3

Телефон: 941 11 16, 941 29 93
Телефакс: 941 11 00
Телекс: 413828 бимоссу



ДитЭК®

антиастматическое средство с тройным действием

бронхолитическое

противовоспалительное

антиаллергическое

В упрощенном виде два основополагающих механизма патогенеза астмы можно представить следующим образом:

1. Гиперреактивность мускулатуры бронхов
2. Медиаторы воспаления, высвобождающиеся из различных клеток

Можно назвать следующие возбудители:

- аллергический раздражитель
- физическое напряжение
- инфекции

Вследствие этих раздражений из тучных клеток высвобождаются медиаторы, ведущие к немедленной бронхоконстрикции и, с промедлением, к воспалительной реакции.



SRS = замедленная реакция при анафилаксии; NCF = нейтрофильный гематактический фактор; LTB_4 = лейкотриен B_4 ; PAF = фактор, активирующий функцию тромбоцитов; ECF-A = фактор эозинофильной гематоктической анафилаксии; PG = простагландины.

ДитЭК

- стабилизирует тучные клетки
- подавляет выброс спазмогенных медиаторов
- подавляет воспаление
- стимулирует мукоцилиарную транспортную функцию
- влияет на надежный и продолжительный бронхоспазмолитиз

**Берингер
Ингельхайм**



Берингер Ингельхайм Фарма Гез мбХ, Вена
Представительство в Москве
3 Хоршевский проезд, 3

Телефон: 941 11 16, 941 29 93
Телефакс: 941 11 00
Телекс: 413828 бимоссу