

за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов).

Работа проводилась в условиях нефрологического отделения Учреждения «Почечный центр» г. Семей. С. был применен у 20 больных с неосложненной формой сочетанной инфекции верхних дыхательных и нижних мочевыделительных путей (циститы, уретриты в сочетании с фарингитами, бронхитами) в дозе 200 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. Следует отметить, при отборе для начала терапии С. исключены больные с осложненными формами инфекции дыхательных и мочевых путей. Это больные с анатомическими и нейрогенными нарушениями пассажа мочи, сопутствующими почечными и внепочечными заболеваниями, с постоянным катетером, получающие иммуносупрессивную терапию, беременные. Больные были без функциональной недостаточности почек и дыхания. Диагноз верифицирован в результате комплексного клинического, лабораторного, рентгенологического и ультразвукового обследования. Все больные поступали в стационар в активной стадии заболевания с лихорадкой, симптомами ринореи, бронхореи, дизурией, позывами к частому мочеиспусканию. При лабораторном обследовании обнаружены патологические изменения клеточного состава мокроты и мочевого осадка (лейкоцит – , протеин – , бактерурия), умеренный лейкоцитоз, ускорение СОЭ, а колебания относительной плотности мочи в пробе Зимницкого, уровни мочевины, креатинина в крови были в пределах нормы. Из дополнительных методов определения активности воспалительного процесса в мочевой системе проводили определение уролейкоцитогаммы. Выявлена нейтрофильная лейкоцитурия с выраженным преобладанием нейтрофилов (90% и более). Почки при пальпации и на УЗИ интактны. УЗИ почек проводилось аппаратом MY Lab 50 X- vision, датчик 3,5-5,0 МН конвексный. Почки расположены типично, размеры в норме, контуры ровные. Паренхима неоднородная, чашечно-лоханочный комплекс не лоцирован. (3)

Анатомических и функциональных изменений дыхательных путей и мочевого тракта при рентгенологическом исследовании не обнаружено.

Эффективность терапии С. оценивали по положительной динамике общего состояния, клинической картины и лабораторных показателей. В результате проведенного курса лечения выявлено, что С. был клинически эффективен у 95% (19/20)

исследуемых больных: купированы симптомы общей интоксикации, ринореи, бронхореи, дизурический синдром, нормализовались самочувствие, сон, температура, СОЭ, уровень лейкоцитов, а также патологический мочевой осадок (протеин – , лейкоцит – , бактерурия) в общих анализах мочи и пробе Нечипоренко. Положительная динамика у больных отмечена на 3-4 сутки лечения. Побочных эффектов и осложнений при терапии С. нами не установлено.

При сравнительных клинических испытаниях цефподоксима проксетила с такими препаратами как пенициллин V при терапии фарингитов (Brown R J и соавт.), цефаклор при терапии обострения хронической обструктивной болезни легких (Phillips, H и соавт.), амоксициллин при терапии инфекции мочевых путей (Сох, С Е и соавт.) отмечены его эффективность и безопасность. В связи с наименьшим уровнем устойчивости *E.coli* в Европе и России к цефалоспорином III поколения (в пределах 5%), а также наличием хорошей доказательной базы цефподоксима Европейская ассоциация урологов рекомендует применение его при лечении инфекции мочевых путей (1).

Таким образом, получены положительные клинико-лабораторные показатели при применении сефпотек у больных с неосложненной формой сочетанной инфекции верхних дыхательных и нижних мочевыделительных путей. Хорошая переносимость, безопасность, благоприятный комплаенс (кратность по 200 мг 2 раза в сутки), снижение риска нозокомиальной инфекции, а также фармакоэкономический эффект, связанный с устранением дополнительных затрат на парентеральное введение препаратов, монотерапия сочетанной инфекции двух разных локализаций позволили применять сефпотек и в амбулаторных, и в стационарных условиях.

#### Литература:

1. Яковлев С.В. // Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению инфекций мочевыводящих путей: Комментарии к возможности практического использования в России. // Эффективная фармакотерапия в урологии 2006 ; 3:1-12.
2. Инструкция по применению лекарственного средства для потребителей (аннотация – вкладыш). Сефпотек.
3. Митьков В.В., Брюховецкий Ю.А., «Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике» Т.1 ВИДАР, 1996 г.

УДК 616.248.-441

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

М.Т. Абишев

КГКП «2-я городская клиническая больница», г. Астана

*Клиническая картина бронхиальной астмы была проанализирована у 30 больных пульмонологического отделения г. Астаны в возрасте от 17 до 47 лет.*

*Диагноз и степень тяжести болезни были установлены согласно критериям GINA (2009). Группу сравнения составили 32 здоровых пациента.*

*Субпопуляционный анализ лимфоцитов проводили методом непрямой мембранной иммунофлуоресценции с применением панели моноклональных антител к поверхностным антигенам лимфоцитов: CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD56+, а также HLA-DR+ с учетом результатов на проточном цитофлуорометре Cytomics FC-500 фирмы Beckman Coulter.*

*Определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов А, М, G и E проводилось иммуноферментным методом. Функцию фагоцитов оценивали в НСТ-тесте по методу Парк.*

Наиболее выраженные изменения иммунного статуса больных были выявлены у больных с астмой тяжелой степени тяжести. Достоверно были повышены показатели Т- и В-активированных клеток (HLA-DR), наблюдали снижение абсолютного количества натуральных киллеров (CD56+). Была нарушена фагоцитарная активность нейтрофилов (проба с латексом), достоверно снижено число поглощенных частиц.

**Ключевые слова:** Бронхиальная астма, иммунология, Т-лимфоциты, фагоцитарная активность

### Summary

#### **The clinical and immunologic features of the bronchial asthma**

Clinical view of the bronchial asthma was analyzed in 30 patients at the age of 17 to 47 years in pulmonological department of Astana. Diagnosis and degree of the disease's heaviness was evaluated according GINA's criteria (2009). The comparative group consists of 32 healthy patients.

The subpopulation analysis of lymphocytes was conducted with the method of indirect membrane immunofluorescence using a panel of monoclonal antibodies to surface antigens of lymphocytes: CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD56+ and HLA-DR+ taking into account the results in flow cytometry "Cytomics FC-500" from Beckman Coulter.

Determining the concentration of serum immunoglobulins A, M, G and E was carried out by immunoenzyme method. The phagocytic function was evaluated in HCT-test by the method of Park.

The most significant changes in the immune status were identified in patients with the grave asthma heaviness. Indexes of T- and B-activated cells (HLA-DR) were increased significantly. Also we observed a decrease in the absolute number of natural killers (CD56+). The phagocytic activity of neutrophils was disturbed (test with latex), the number of absorbed particles was reduced significantly.

**Keywords:** bronchial asthma, immunology, T-lymphocytes, the phagocytic activity.

### Тұжырым

#### **Бронх демікпесінің клиника-иммунологиялық ерекшеліктері**

БД клиникалық көрінісі 30 науқаста талданды. Науқастардың жасы 17-47 жасты құрады. Аурудың диагнозы және ауру дәрежесі GINA критерийіне байланысты қойылды. 32 дені сау адам бақылау тобына кірді. Лимфоциттердің популяциялық зерттеуі тура емес мембранды иммунды флюоресценция әдісімен анықталды. Қан сары суында А, М, G, E иммунды глобулиндер иммунды ферменттік әдісімен анықталды. Парк әдісімен фагоциттер қызметі анықталды. Иммунды статустың айқын өзгерістері БД ауыр дәрежесінде байқалды. Т және В лимфоциттердің белсенді клеткалардың (HLA-DR) көбеюі байқалды. Нейтрофильдердің фагоциттік белсенділігі (латекс сынағасы бойынша) өзгергені анықталды.

**Түйінді сөздер:** бронх демікпесі, иммунология, Т-лимфоциттер, фагоциттік белсенділік.

Известно, что в формировании бронхиальной астмы (БА) участвуют как иммунные, так и неиммунные механизмы, В большинстве случаев БА связывают с атопией - IgE-зависимым типом иммунопатологии [1].

В начальном этапе иммунного ответа происходит активация Т-клеток и Т-зависимых В-лимфоцитов, последующая пролиферация лимфоцитов зависит от цитокинов. В зависимости от продуцируемых цитокинов, популяцию хелперных Т-клеток можно разделить на субпопуляции: Тх0-клетки секретируют ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ- 5, γ-ИНФ и ГМ-КСФ и способны дифференцироваться в либо в Тх1-, либо в Тх2-клетки. Тх1-клетки продуцируют ИЛ-2, γ-ИНФ и лимфотоксин, стимулируют развитие клеточного иммунитета. Тх2-клетки секретируют ИЛ- 4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-13, также активируют В-лимфоциты, стимулируя продукцию антител. Цитокины, продуцируемые Тх1-клетками, оказывают взаимоингибирующее действие на цитокины, продуцируемые Тх2-клетками. γ-ИНФ подавляет пролиферацию Тх2-клеток, тогда как ИЛ-10 - Тх1-клеток Тх1 и Тх2 представляют собой альтернативные состояния экспрессии генов и функции СВ4+Т-лимфоцитов [2]. Mossman T.R. и соавт. выявили стабильность поддержания Тх1 и Тх2 с неизменным постоянством набора синтезируемых цитокинов [3, 4, 5]. ИЛ-5- способствует созреванию эозинофилов и их активации. ИЛ-4 является стимулятором переключения В - лимфоцитами биосинтеза с IgM на IgE, а его избыточное содержание служит одним из основных факторов для дифференциации СВ4+-клеток в Тх2- лимфоциты in vitro [6, 7, 8]. Это показывает, что ИЛ-4 играет ключевую роль как цитокин, который инициирует преобладающее развитие Тх2-клеток и продуцирует IgE.

Образовавшиеся IgE фиксируются своими Fc-фрагментами к специфическим высокоаффинным рецепторам на поверхностях тучных клеток или базофилов. Если повторно поступающий аллерген «распознается» фиксированными на тучной клетке антителами, происходит «сшивка», агрегация IgE, что является сигналом к активации тучной клетки с секрецией преформированных и вновь образующихся медиаторов аллергии.

**Целью** нашего исследования явилось изучение клинко-иммунологических особенностей бронхиальной астмы средней и тяжелой степеней тяжести.

#### **Материал и методы исследования**

Клиническая картина бронхиальной астмы была проанализирована у 30 больных пульмонологического отделения Онкологического диспансера г. Астаны. Больные в возрасте от 17 до 47 лет, мужчин - 36,6%, женщин - 63,4%.

Клиническое обследование больных включало в себя опрос, выяснение семейного, аллергологического анамнеза, объективный осмотр, лабораторные, инструментальные методы исследования. Диагноз и степень тяжести болезни были установлены согласно критериям GINA (2009). Группу сравнения составили 32 здоровых пациента.

Для оценки иммунологических изменений забор крови производился в количестве 5 мл, антикоагулянт - гепарин. Лимфоциты выделяли на градиенте плотности фиколл - верографин  $\rho = 1,077$  г/мл. Субпопуляционный анализ лимфоцитов проводили методом непрямой мембранной иммунофлюоресценции с применением панели моноклональных антител к поверхностным антигенам лимфоцитов: CD3+, CD4+, CD8+, CD 19+,

CD56+, а также HLA-DR+ с учетом результатов на проточном цитофлюорометре Cytomics FC-500 фирмы Beckman Coulter.

Определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов А, М, G и Е проводилось иммуноферментным методом. Функцию фагоцитов оценивали в НСТ-тесте по методу Парк [9] в спонтанном варианте (ЛПС *E. Coli*) [10].

### Результаты и обсуждение

Степень тяжести бронхиальной астмы определяли в соответствии с международными стандартами [11]. У 15 больных (50%) была астма средней степени тяжести, у 15 больных - тяжелая астма (50%).

32% больных поступили в тяжелом состоянии, 68% - средней степени тяжести. В большинстве случаев тяжесть состояния определялась выраженным бронхообструктивным синдромом. В ряде случаев состояние больных утяжелялось выраженной интоксикацией, обусловленной респираторной инфекцией верхних дыхательных путей (6,7%) и/или развитием пневмонии (6,7%), которые спровоцировали очередное обострение и появление затяжных приступов одышки. Длительность клинических проявлений бронхообструкции до поступления в стационар могла составлять от 1 суток до 2 недель. В большинстве случаев (63,3%) она составила 3-7 суток до резкого ухудшения, с развитием астматического статуса в 6,7% случаев, которое потребовало экстренной госпитализации. Большинство больных (93,3%) поступили в стационар с явлениями дыхательной недостаточности II и III степени.

При поступлении у всех больных были жалобы на кашель, одышку, затруднение дыхания. У 46,7% больных обострение было связано с палинацией, у 13,3% спровоцировано ОРВИ или переохлаждением, у 3,3% - контактом с животным. Выраженное ухудшение самочувствия отмечалось при интоксикации, что выражалось жалобами на общую слабость, снижение аппетита, головную боль.

У 6,7% больных экспираторная одышка в покое с участием вспомогательной мускулатуры наблюдалась при сопутствующей бронхопневмонии, которая развивалась параллельно. Оба патологических процесса развивались одновременно, поэтому трудно судить, развилась ли пневмония на фоне бронхообструкции или, наоборот спровоцировала обострение астмы. У остальных больных экспираторная одышка проявлялась при малейшем физическом напряжении. Сухой кашель наблюдался у 33% больных. Отделение гнойной мокроты отмечали 46% больных, слизистой - 21% больных. При осмотре эмфизематозная деформация грудной клетки была у 13,3% больных. При аускультации в большинстве случаев на фоне ослабленного дыхания выслушивалось множество сухих свистящих хрипов. Субфебрильная температура не более 3 дней была только у 4 больных с сопутствующей пневмонией или ОРВИ.

Гормоназависимость наблюдали у 14 больных преимущественно с тяжелым течением заболевания, потребность в постоянном применении ингаляционных глюкокортикостероидов для контроля за астмой была у 22 больных.

В патогенезе бронхиальной астмы имеют место как иммунологические, так и неиммунологические механизмы. Они кодируются независимыми друг от друга генами, которые индуцируют развитие бронхиальной астмы с иммунологическими и неиммунологическими

факторами развития заболевания. Общеизвестно, что атопия рассматривается как иммунопатология, лежащая в основе формирования бронхиальной астмы. Клинические исследования показывают, что по мере увеличения длительности заболевания, отмечается постепенное уменьшение или исчезновение признаков атопии и затем присоединение симптомов бактериальной инфекции. Считается, что с возрастом уменьшается способность синтезировать IgE и, следовательно, уменьшается возможность возникновения аллергических проявлений [1].

В обследованной нами группе больных мы наблюдали, что возраст больных с астмой тяжелого течения превышал возраст с астмой средней степени тяжести.

Лейкоцитоз периферической крови и нейтрофильный сдвиг влево отмечали у больных средней и тяжелой степени тяжести. В то же время IgE был достоверно ниже у больных с тяжелой астмой, чем у больных с астмой средней степени тяжести. Эти данные свидетельствуют о преобладании Th1 иммунного ответа, т.е. клеточного иммунитета у больных с астмой тяжелого течения.

Отягощенная аллергическая наследственность по восходящей и нисходящей линиям составила 43,3%. Поллиноз и другие аллергические заболевания, такие как круглогодичный аллергический ринит, пищевая и лекарственная аллергия, аллергический дерматит, инсектная, эпидермальная аллергия присутствовали у 86,7% больных. Учитывая наличие аллергического анамнеза, повышение в крови общего иммуноглобулина Е атопический характер заболевания можно предположить у 100% больных.

В картине крови мы наблюдали повышение количества лейкоцитов у 40% больных. Для лейкоформулы был характерен нейтрофилез (у 43,3%) и эозинофилия (у 36,7%). Скорость оседания эритроцитов превышала норму у 56% больных.

На рентгенограмме грудной клетки у 46,7% больных наблюдали картину хронического бронхита с усилением легочного рисунка, уплотнением и деформацией корней легких, пневмосклероз присутствовал у 16,7%, эмфизема легких у 3,3%. Рентген-признаки пневмонии были у 6,7% больных.

Важную роль в течении аллергических заболеваний играет состояние иммунной системы. Аллергозы с наличием частых простудных заболеваний, непрерывно повторяющимися обострениями сопутствующих хронических заболеваний (гаймориты, тонзиллиты, пиелонефриты, гастриты и др.) способствуют утяжелению клинических проявлений аллергии и приводят к частым ее обострениям. В проведенном исследовании у 44,8% больных выявлены сопутствующие хронические заболевания, частые эпизоды ОРЗ и ОРВИ (более 4-х раз в год). Развитию хронических заболеваний ротоглотки, гортани и околоносовых пазух может способствовать наличие специфического аллергического воспаления. И в то же время очаги гнойной инфекции могут влиять на уровень иммунологической реактивности и способствовать утяжелению симптомов аллергического ринита. При повышении уровня сывороточного IgE у больных аллергическим ринитом отмечается снижение содержания sIgA в слюне, увеличивается количество больных с высеванием 2-3 возбудителей из рото- и носоглотки, т.е. повышается выраженность персистенции инфекции [12]. Применение новых антибактериальных и противовоспалительных средств создает

основу для повышения сенсibilизации, хронизации и постоянного рецидивирования инфекции.

Сопутствующая аллергическая патология была выявлена у 90% больных. Наиболее часто бронхиальная астма сочеталась с поллинозом, пищевой и лекарственной аллергией, круглогодичным аллергическим ринитом.

На течение аллергических заболеваний и в дальнейшем на результаты специфической иммунотерапии значительное влияние оказывают заболевания желудочно-кишечного тракта. Известно, что в нормальных условиях кишечная стенка участвует в инактивации гистамина. Печень также играет большую роль - в ней осуществляется метаболизм многих медиаторов. При заболеваниях печени и кишечника нарушается их барьерная функция, снижается инактивация гистамина и других медиаторов [13]. В нашем исследовании хронический бескаменный холецистит выявлен у 13,3% больных, хронический панкреатит 13,3%, хронический гастрит 10 %.

Считается, что иммунная система играет ключевую роль, как в развитии бронхиальной астмы, так и в поддержании данной патологии [14].

Наиболее выраженные изменения иммунного статуса больных были выявлены у больных с астмой тяжелой степени тяжести. Достоверно были повышены показатели Т- и В-активированных клеток (HLA-DR), наблюдали снижение абсолютного количества натуральных киллеров (CD56+). Была нарушена фагоцитарная активность нейтрофилов (проба с латексом), достоверно снижено число поглощенных частиц.

Мембранные молекулы HLA-DR принимают непосредственное участие в презентации антигенов, в том числе и аллергенов Т-хелперам. Увеличение относительного количества CD3+ HLA-DR+ при атопии ассоциируется с активацией моноцитов, В-лимфоцитов, а также Т-лимфоцитов (CD4+, CD8+- клеток), экспрессирующих этот рецептор [15].

У больных со средней степенью тяжести заболевания выявлено достоверное снижение относительного и абсолютного количества натуральных киллеров (CD56+-клеток), повышено процентное содержание В-лимфоцитов (CD 19) и Т-активированных лимфоцитов, достоверное повышение IgE в сыворотке крови.

Таким образом, в крови больных бронхиальной астмой средней и тяжелой степени тяжести выявлено достоверное повышение Т- активированных лимфоцитов (CD3+HLA-DR).

При оценке показателей гуморального звена иммунитета отмечено повышение содержания В-лимфоцитов (CD 19+) в обеих группах и увеличение содержания IgM в 2 раза у больных тяжелой астмой по сравнению с контролем. IgE был достоверно повышен в обеих группах, но преимущество было у больных с астмой средней степени тяжести (272,1±12,4МЕ).

Отмечено снижение фагоцитарной активности нейтрофилов (латекс) у больных с тяжелой астмой.

Таким образом, обострение бронхиальной астмы у обследуемой группы больных было спровоцировано

преимущественно палинацией растений и простудными заболеваниями. Возраст больных с астмой тяжелого течения достоверно ( $p<0,05$ ) превышал возраст больных с астмой средней степени тяжести. На основании собранного анамнеза, содержания в крови общего иммуноглобулина Е атонический механизм развития заболевания можно предположить у 100% больных.

В результате проведенного исследования мы получили данные иммунологической дисфункции у больных бронхиальной астмой. Для астмы средней и тяжелой степеней тяжести характерно повышение содержания Т- активированных лимфоцитов в периферической крови, снижение абсолютного количества НК-клеток (CD56), повышение содержания В-лимфоцитов, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов и среднего числа поглощенных частиц.

#### Литература:

- 1) Райкис Б.Н., Гогуева М.Н. Современные взгляды на иммунологические механизмы формирования и течения бронхиальной астмы у взрослых // Аллергология.-2006.- С.47-50.
- 2) Mosmann T., Cherwinski H., Bond M. et al. // J. Immunol. - 1986.- Vol. 136. - P. 2348- 2357.
- 3) Mosmann T.R. Coffman R.L. // Ann. Rev. Immunol. - 1989. - Vol.7 - P. 145-173.
- 4) Mosmann T.R., Li L., Hengartner H. // Ciba Found. Symp. - 1997. - Vol. 204. - P. 148- 154.
- 5) Титов Л.П. Медицина. - 1998. - №1. - С. 29-33.
- 6) Han Daishu, Plaisance S., Rubinstein E. // Eur. J. Immunol. - 1995. - Vol. 25. - P. 1905-1912.
- 7) Kapsenberg M.L., Hikens C.M., Wierenga E.A., Kalinski P. // Curr. Opin. Immunol. - 1998.-Vol. 10.- P. 607-613.
- 8) Kay A.B. The role of T-lymphocytes in asthma. // Chem.Immunol. Allergy. -2006.- N.91.P.59-75.
- 9) Park B.H., Fikrig S.M., Smithvick E.M. Infection and nitroblue tetrasolium reduction by neutrophils // Lancet. - 1968.- V.2 (7501).- P.532-534.
- 10) Park B.H., Good R.A. NBT test stimulated // Lancet. - 1970, - V3 (7628). -P.616-617.
- 11) Global Initiative for Asthma (GINA) Report 2009. www.ginasthma.com.
- 12) Федосова Л.Б., Пыцкий В.И., Филатов О.Ю. Эффективность специфической алерговакцинации у больных с различным сочетанием иммунных и неиммунных механизмов развития атопии // Аллергология и иммунология.- 2003.- Том 4, №3.- С. 104-115.
13. Лебедев К. А., Понякина И. Д. // Иммунная недостаточность. - Москва: Медицинская книга. - 2003. - С. 182-191.
14. Зарембо И.А. Хроническая обструктивная болезнь легких: распространенность и смертность // Аллергология.-2006.- С.39-43.
15. Булгакова В.А. Клиническое значение изучения маркеров активации и апоптоза иммунокомпетентных клеток при атопической бронхиальной астме у детей // Педиатрия.-2009.Т.87.-№2,- С. 12-18.