



Аллергология и иммунология

Том 17 № 2
2016

Редакционная коллегия

Главный редактор Р.И. СЕПИАШВИЛИ

И.П. Балмасова, Н.М. Бережная, А.Г. Габитов, И.С. Гуцин,
С.М. Деев, Н.И. Ильина, З.Г. Кадагидзе, А.В. Караулов,
В.А. Козлов, Р.В. Петров, В.И. Покровский, Е.С. Северин,
Т.А. Славянская (ответственный секретарь),
Г.Т. Сухих, А.В. Тутельян, Т.Г. Федоскова, Р.М. Хаитов,
Р.А. Ханферьян, В.А. Черешнев

Москва

Издательство «Медицина – Здоровье»

Аллергология и иммунология

Официальный орган Союза аллергологов и иммунологов СНГ

Том 17 № 2
Июнь 2016

Volume 17 Number 2
June 2016

Allergology and Immunology

Official Journal of the CIS Society of Allergology and Immunology

Журнал *Аллергология и иммунология*
цитируется в реферативных и справочных изданиях:
Current Contents
Index Medicus
Excerpta Medica
Immunology Abstracts
ASCA
Science Citation Index

Журнал *Аллергология и иммунология* зарегистрирован Государственным комитетом РФ по печати 12.08.1999 г. Регистрационный номер 019204.

Охраняется законом РФ № 5351-1 «Об авторском праве и смежных правах» от 9 июля 1993 г. Воспроизведение всего издания или его части любым способом запрещается без письменного разрешения издателя. Нарушение закона будет преследоваться в судебном порядке.

Решением Высших аттестационных комиссий (ВАК) России и других стран СНГ журнал *Аллергология и иммунология* включен в перечень периодических научных и научно-технических изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук (медицинские и биологические науки).

Адрес редакции

117513 Москва, ул. Островитянова, 4, Институт иммунофизиологии
Тел.: (495) 735-1414; Факс: (495) 735-1441; E-mail: info@wipocis.org
Web site: www.isir.ru
Тел.: (495) 330-7310

© 2016 Российская академия наук
© 2016 Всемирная организация по иммунопатологии
© 2016 Союз аллергологов и иммунологов СНГ
© 2016 Издательство «Медицина–Здоровье»

Аллергология и иммунология

Том 17 № 2
Апрель 2016

Статьи и обзоры		Full Papers and Reviews	
Е.А. Алексеев, К.А. Попов, И.М. Быков, Р.И. Сепиашвили <i>Метаболические изменения биохимических показателей на местном и системном уровнях у пациентов с аллергическими заболеваниями</i>	93	E.A. Alekseenko1, K.A. Popov1, I.M. Bykov1, R.I. Sepiashvili2 <i>Metabolic changes of biochemical indices at local and system levels in patients with allergic diseases</i>	
А.В. Полевщиков, А.В. Бондарь, С.В. Зайцев, Ю.П. Гумовская <i>Математическое моделирование экстравазации Т-лимфоцитов и презентации антигена: от физиологических основ к клонально-селекционной теории</i>	98	A.V. Polevshchikov, A.V. Bondar, S.V. Zaytsev, Yu.P. Gumovskaya <i>Mathematical modelling of T-lymphocytes extravasation and presenting antigen: from physiological bases to clonal selection theory</i>	
А.А. Евглевский, И.В. Нестерова, Г.А. Чудилова, Л.В. Ломтатидзе, С.В. Ковалева <i>Хроматин ядер нейтрофильных гранулоцитов здоровых людей: фракции, спонтанная и индуцированная реструктуризация, ассоциированность с экспрессией генов цитокинов</i>	100	A.A. Evglevsky, I.V. Nesterova, G.A. Chudilova, L.V. Lomtadze, S.V. Kovaleva <i>Chromatin of neutrophil granulocytes nucleuses in healthy people: fractions, spontaneous and induced restructure association with cytokines gene expression</i>	
В.М. Земсков, А.А. Алексеев, М.Н. Козлова, Н.С. Шишкина <i>Иммунная диагностика и прогноз септических осложнений ожоговой болезни</i>	103	V.M. Zemskov, A.A. Alekseev, M.N. Kozlova, N.S. Shishkina <i>Immune diagnosis and prognosis of septic complications of burn disease</i>	
А.Н. Трунов, Н.П. Бгатова, А.В. Еремина, И.Б. Дружинин, А.А. Пожидаева, Л.А. Трунова, В.В. Черных <i>Новые подходы к оценке выраженности воспалительных нарушений в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы</i>	107	A.N. Trunov, N.P. Bgatova, I.B. Druzhinin, A.V. Eremina, A.A. Pozhidaeva, L.A. Trunova, V.V. Chernykh <i>New approaches to the evaluation of inflammatory disorders intensity in pathogenesis of primary open angle glaucoma</i>	
И.И. Дятлов, В.В. Фирстова, Н.Л. Бондаренко, А.В. Караулов <i>Стратегия оценки поствакцинального иммунитета против чумы и туляремии</i>	112	I.I. Dyatlov, V.V. Firstova, N.L. Bondarenko, A.V. Karaulov <i>Evaluation strategy of postvaccination immunity against plague and tularemia</i>	
Э.Ж. Битанова <i>Полиморфизмы генов Толл-подобных рецепторов как предикторы развития и течения туберкулеза</i>	115	E.Zh. Bitanova <i>Genes polymorphism of Toll-like receptors as predictors of tuberculosis development and its course</i>	
Тезисы докладов конгресса		Congress Abstracts	
Тезисы докладов IX Всемирного конгресса по аллергии, астме и ХОБЛ и X Съезда аллергологов и иммунологов СНГ (Санкт-Петербург, Россия, 1- июля 2016)	119	Abstracts of the IX World Allergy, Asthma and COPD and the X CIS Congress on Allergology and Immunology (Saint Petersburg, Russia, July 1-4, 2016)	
Авторский указатель	92	Author Inde	
Расписание циклов повышения квалификации врачей различных специальностей и медсестер на кафедре аллергологии и иммунологии Российского университета дружбы народов (2016)		Chair of Allergology and Immunology, Russian University of Peoples' Friendship, Schedule of Postgraduate Education Courses (2016)	

Авторский указатель

- Авдонкина Н.А. 119, 152–154
Автандилян Л.Л. 142
Азизов К.Н. 122
Алексеева А.А. 128
Алексеев Е.А. 126
Андреш Л.П. 145, 152
Аристанбекова М.С. 119
Арушанян Э.Б. 150
Асирян Е.Г. 141
Аспетов Д.Р. 135, 136
Ашуева Н.И. 136, 159
Бабарина М.Б. 135
Бабцева А.Ф. 142
Баев А.И. 137
Бажора Ю.И. 125
Балдуева И.А. 119, 152–154
Балмасова И.П. 119
Бардов В.С. 131
Батэрдэнэ Ч. 124
Башинский А.Д. 137
Белан Э.Б. 123
Бердюгина О.В. 151
Беренштейн Н.В. 132
Беслекоев У.С. 154–157
Бобко С.И. 137
Бондарчук В.И. 133
Борукаева И.Х. 133
Босиева А.Р. 155, 157
Брагвадзе Б.Г. 128
Бустонов М.О. 122
Быков И.М. 126, 137
Бычкова Н.В. 140
Василевский И.В. 128, 129
Вахоцкий В.В. 154
Воробьева Е.С. 137
Галанина А.В. 126, 143
Ганковская Л.В. 128, 129
Ганковский В.А. 128
Гервазиева В.Б. 130
Годзоева А.О. 154–156
Гончарук С.Ф. 125
Горячева С.А. 134
Гришина И.Ф. 146, 147
Грузински А. 145
Гурикова И.А. 146
Деев С.М. 120
Денисова Т.Г. 148
Джафарова А.О. 139
Джумагалиева А.Б. 149, 159
Джусупгалиева М.Х. 137
Дианова Д.Г. 158
Диденко И.В. 122
Диколь В.И. 151
Добрынина О.Д. 141
Долгих О.В. 144, 158
Достанко Н.Ю. 136
Евлевский А.А. 120
Жарин В.А. 126
Жаркинов Е.Ж. 144
Желтова А.А. 123
Жерносек В.Ф. 138
Жумагулова А.Н. 159
Жуматова Б.Х. 135
Жунусова Г.Б. 148
Зайцева И.В. 121
Зайцева Н.В. 127, 144, 158
Зайцева М.А. 128
Закарян С.Б. 148
Зенкина А.С. 134
Зыбалова Т.С. 136
Иванов А.Б. 133
Иванченко Л.П. 153
Икромов М.К. 122
Иллек Я.Ю. 126, 143
Калимолдин М.М. 144
Калинина Н.М. 140, 141
Калмыкова А.С. 142
Калюжин О.В. 120
Капкаева Р.Х. 150
Каральник Б.В. 148
Карпук И.Ю. 127
Касьяненко А.В. 125
Катчибаева А.С. 144
Кенжебаева А.Т. 136
Климко Н.Н. 149
Климов Л.Я. 142
Ковалев И.А. 148
Ковалева С.В. 120, 147
Колеватых Е.П. 121
Колесникова Н.В. 147
Конищева А.Ю. 130
Короткова Е.И. 121
Коршукова О.А. 143
Костина Е.М. 130, 132
Кострова И.В. 134
Кривцов А.В. 158
Крутова В.А. 147
Кулик Е.Г. 134
Кучиев Т.А. 157
Лазаренко Л.Л. 131
Лазарчик И.В. 138
Лазуткина Е.Л. 131
Латышева Т.В. 129
Леушина Н.П. 143
Ломоносова К.В. 150
Ломтатидзе Л.В. 120, 147
Лугмонов С.С. 122
Маеренкова Т.Г. 126
Маковецкая А.К. 121
Малиновская В.В. 147
Малова Е.С. 119
Маринеску О.В. 152
Мартынов А.И. 121
Масальский С.С. 142
Матвеева Л.В. 150
Матюшенко О.В. 141
Махмудназаров М.И. 122
Мацук О.Н. 141
Мелёхина Ю.Э. 149
Мержуева Х.А. 135
Мещеряков В.В. 141
Миславский О.В. 121
Митковская О.А. 139
Мишанина Л.С. 150
Мищенко И.Ю. 143
Молотилов Б.А. 130, 132
Морозова Т.С. 146, 147
Мосина Л.М. 150
Намазова-Баранова Л.С. 128
Нарычева И.А. 151
Нарышкина С.В. 134
Насирова С.М. 143
Наумов С.С. 150
Нестерова И.В. 120, 147
Никонорова М.В. 131
Новиков Д.К. 127
Новикова Л.А. 138
Омарова М.Н. 135, 136, 144, 148, 149, 159
Оракбай Л.Ж. 159
Орлова Е.А. 130
Оспельникова Т.П. 130
Павленко В.И. 134
Палий И.И. 145
Панахова Т.Т. 140
Панев Н.И. 158
Панина А.А. 123
Пенечко Е.М. 122
Попов К.А. 126, 137
Попова О.В. 138
Поярков Ю.А. 121
Приходько О.Б. 134
Приходько О.Б. 134, 142
Пэдуре С.В. 152
Пэдуре Г.Г. 152
Пятакова А.В. 149
Раупов С.Р. 122
Рахмонов С.У. 122
Резников К.М. 138
Романцова Е.Б. 142
Ронжина А.Н. 123
Ротарь И.С. 145
Рубан А.П. 138, 160
Рыбакова Т.Н. 126
Савенкова Н.Д. 140, 141
Садчикова Т.Л. 123
Садчикова А.И. 123
Сакарэ В.К. 145
Сальникова С.В. 119, 152–154
Сангидорж Б. 123, 124
Сарсенова А.Б. 149, 159
Свитич О.А. 128
Селевестру Р.А. 145
Сепиашвили Р.И. 119, 154
Сизякина Л.П. 122
Синельникова Н.А. 140, 141
Скичко О.П. 145
Славянская Т.А. 119, 128, 152–154
Смирнова А.Д. 129
Смородина Е.И. 134
Собиров М.М. 122
Соколова В.И. 135
Старкова К.Г. 144
Сулейманлы А.А. 143
Султанова Н.Г. 139
Суслова Е.В. 126
Сычев Д.А. 135
Тарасева Г.Н. 132
Тарасова Е.Ю. 143
Татаурщикова Н.С. 123
Таубаева А.А. 137
Типикин В.А. 132
Трофимова Н.П. 121
Трушина Е.Ю. 132
Тугамбаев Т.И. 148
Угалиев А.Н. 127
Устинова О.Ю. 127
Уханова О.П. 142
Федорович С.В. 138, 160
Федосеева В.Н. 121
Федоскова Т.Г. 121
Федосов Ю.С. 148
Федяева Е.А. 126
Фрисман И.В. 143
Фролова Е.В. 149
Хабишева А.М. 150
Хорева М.В. 129
Хутиев С.Ц. 156
Хутиев Ц.С. 154–157
Хутиева И.К. 154–157
Хутиева Н.Ц. 154–157
Цуркану Т. 145
Цуркану А.И. 145
Цэвэгдорж Т. 124
Чаганов И.Б. 143
Чажеева М.Д. 135, 136
Черепанова Л.Ю. 159
Чудилова Г.А. 120, 147
Чурюкина Э.В. 131
Шабанов Д.В. 121
Шабаева Ф.В. 133
Шакиров М.М. 137
Шарасулова Л.С. 144
Шаркова В.А. 148
Шаруба С.В. 150
Шуратов И.Х. 149, 159
Шхагумов К.Ю. 133
Щука С.С. 145
Эюбова А.А. 139, 140
Ягур В.Е. 136
Ярмолок О.В. 145, 146
Яровинский Б.Г. 138
Daugule I. 125
Herrero R. 125
Leja, M. 125
Murillo R. 125
Rūdūle A. 125
Rudzīte D. 125
Šantare D. 125
Young-Park J. 125
Zavoronkova J. 125

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА МЕСТНОМ И СИСТЕМНОМ УРОВНЯХ У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Е.А. Алексеенко¹, К.А. Попов¹, И.М. Быков¹, Р.И. Сепиашвили²

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

²Российский университет дружбы народов, Москва

³Институт иммунофизиологии, Москва

В исследовании показаны изменения в функционировании функциональной системы детоксикации, антиоксидантной системы и интенсивность свободнорадикальных процессов в крови и ротовой жидкости у больных аллергическими заболеваниями, такими как атопический дерматит и бронхиальная астма. В обеих группах больных отмечена интенсификация свободнорадикального окисления, выявлен дисбаланс в функционировании системы антиоксидантной защиты, проявляющийся в увеличении активности каталазы (в 1,3–1,4 раза) и глутатионредуктазы (в 2,7–11,1 раза), снижении активности глутатионпероксидазы (в 3,0–3,7 раза). Активность супероксиддисмутазы изменялась разнонаправленно: у больных атопическим дерматитом она снижалась (в 1,4 раза), у больных бронхиальной астмой повышалась (в 1,6 раза). Антиоксидантная активность крови и ротовой жидкости была снижена. Кроме того, выявлены существенные нарушения в системе детоксикации. Полученные результаты содержания молекул средней и низкой массы говорят о наличии у больных эндогенной интоксикации. При анализе полученных биохимических показателей отмечена положительная корреляция изменений в крови и ротовой жидкости пациентов, что говорит о перспективности применения неинвазивного метода саливадиагностики в оценке метаболического статуса больных аллергическими заболеваниями. Полученные данные расширяют представление о патогенезе болезней, что открывает перспективы поиска новых диагностических критериев и способов их коррекции.

Ключевые слова: атопический дерматит, бронхиальная астма, эндогенная интоксикация, антиоксидантная защита.

Адрес для корреспонденции: К.А. Попов
Кафедра фундаментальной и клинической биохимии
Кубанского государственного медицинского университета
350063 Краснодар, ул. Седина, дом 4
E-mail: naftalin444@mail.ru

УДК 616.5-097:616-056.5-092.6

В последние десятилетия заболеваемость аллергическими заболеваниями постоянно растет и уже занимает третье место после сердечно-сосудистых и онкологических, а в некоторых экологически неблагоприятных регионах выходит на первое, охватывая порядка 10–30% взрослого и 20–50% детского населения. Распространенность таких патологий в различных регионах России составляет 15–35% [2, 6, 7, 13–16, 19–27]. Для структуры всей аллергической патологии характерен рост числа отдельных заболеваний. Прежде всего, это касается увеличения числа больных бронхиальной астмой (БА), аллергическим ринитом и аллергодерматозами, которые в общей структуре патологии встречаются у 10–20% населения страны [5]. Одним из наиболее распространенных является атопический дерматит.

Атопический дерматит (АтД) – это хроническое, рецидивирующее, аллергическое заболевание, развивающееся, как правило, в детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к атопии [29, 31]. АтД является важной медико-социальной проблемой в связи

с неуклонным ростом заболеваемости, формированием резистентности к лечению, ухудшением качества жизни и частой инвалидизацией больных. Несмотря на определенные успехи в изучении аллергодерматозов, многие вопросы остаются еще не решенными и спорными. Прежде всего, это касается не до конца изученных механизмов их развития. В мультифакторной концепции патогенеза аллергодерматозов главная роль отводится иммунологическим механизмам.

Достигнутый в настоящее время прогресс в изучении механизмов развития БА явился основой для разработки концепции патогенеза данного заболевания, согласно которому основу БА как болезни составляет хроническое аллергическое воспаление дыхательных путей и связанная с ним гиперреактивность бронхов. Значительную роль в молекулярных механизмах патогенеза заболеваний легких играет окислительный стресс (ОС), что связано с анатомо-физиологическими и эндогенными факторами активации свободнорадикальных процессов в респираторных путях [10, 32]. ОС сегодня

следует рассматривать как неспецифический типовой патологический процесс, сопровождающий практически любое заболевание [8, 12, 28, 30]. Это касается и АтД, который рассматривается с точки зрения мембранной патологии, а наиболее распространенным механизмом, влияющим на стабильность мембранных структур, является свободнорадикальное окисление (СРО).

Учитывая вышеизложенное, целью настоящего исследования являлось изучение особенностей состояния прооксидантно-антиоксидантного баланса и системы функциональной детоксикации в ротовой жидкости и крови у пациентов с БА и АтД.

Материалы и методы

Пациенты с АтД в стадии обострения (n=17, группа II) наблюдались в ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края (Краснодар). Все пациенты II группы получали стандартное лечение. Пациенты с БА (n=15, группа III) средней тяжести, получающие стандартную терапию, наблюдались в дневном стационаре МБУЗ «Городская поликлиника № 26» (Краснодар). Контрольную группу I составили 15 относительно здоровых доноров. Все обследованные пациенты давали «Добровольное информированное согласие», где конкретно, четко и понятно излагалась суть проводимого исследования, разъяснялись его цели и возможные риски. Объектом исследования были кровь и ротовая жидкость (РЖ) пациентов исследуемых групп. Забор крови производился в утреннее время, натощак из локтевой вены. Объем забираемой крови 10 мл. Полученную цельную кровь центрифугировали в течение 15 мин при 2000 g. Для дальнейшего исследования использовали надосадочную жидкость – плазму. Нестимулированную ротовую жидкость собирали в стеклянные пробирки утром натощак, после ополаскивания ротовой полости кипяченой водой.

Определение общей антиоксидантной активности (АОА) ротовой жидкости и плазмы крови проводили амперометрическим методом на анализаторе антиоксидантной активности «Яуза-01-ААА» (ОАО НПО «Химавтоматика», Россия) по способу [4], по которому сначала при определенном потенциале (1,3 В) измеряли электрический ток, возникающий при окислении на поверхности рабочего электрода стандарта (аскорбиновой кислоты в концентрации от 0,1 до 8,0 мг/л), на основании полученных данных строили калибровочный график.

С целью оценки функционирования ферментного звена антиоксидантной системы (АОС) в эритроцитарной взвеси, после лизиса холодной водой, и в ротовой жидкости определяли активность каталазы (КАТ) по методике, основанной на регистрации убыли H_2O_2 при инкубации ее с биосубстратом. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по методике, основанной на определении степени торможения реакции окисления кверцетина в щелочной среде. Активность глутатионпероксидазы (ГПО) определяли по методике, основанной на регистрации скорости расходования восстановленного глутатиона при утилизации гидроперекиси

трет-бутила, активность глутатионредуктазы (ГР) определяли – по регистрации убыли восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата при восстановлении окисленного глутатиона. Для оценки функционирования неферментного звена АОС определяли концентрацию восстановленного глутатиона (GSH) по реакции с 5,5'-дитиобис-2-нитробензойной кислотой, после осаждения белков [11]. Для оценки интенсивности СРО в эритроцитах и ротовой жидкости определяли содержание продуктов, образующихся в результате реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРП); в плазме крови и ротовой жидкости определяли показатели максимума вспышки (МВХЛ) и площади (ПХЛ) H_2O_2 индуцируемой люминол-зависимой хемилюминесценции с помощью хемилюминотестера LT-01 ("Horus", Joint Venture Soviet-Swedish Company) [3]. Для оценки уровня эндогенной интоксикации определяли содержание молекул средней и низкой массы (МСНМ) в плазме крови, эритроцитарной взвеси и ротовой жидкости по методике М.Я. Малаховой [17]. Концентрацию белка в плазме крови и ротовой жидкости определяли по поглощению света образцом биожидкости в ультрафиолетовой области при 260 и 280 нм [9].

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием свободного программного обеспечения (системы статистического анализа R Development Core Team, Австрия, 2008), достоверным считали различие при $p < 0,05$. При сравнении использовали метод сравнения гипотез по критерию Манна-Уитни. Взаимодействие между показателями крови и ротовой жидкости оценивали с помощью корреляционного анализа (коэффициент г-Спирмена).

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований было установлено, что у обследованных групп пациентов имеются значительные изменения прооксидантно-антиоксидантного баланса как на системном, так и на местном уровнях (табл. 1). Интенсивность СРО была существенно повышена в обеих опытных группах. ТБК-реактивные продукты в группе II были выше контрольных значений на 22,1% ($p < 0,05$), а в группе больных БА на 36,0% ($p < 0,05$) в эритроцитарной взвеси; что касается ротовой жидкости, то в группе больных АтД аналогичные показатели были повышены на 14,6% ($p < 0,05$). Показатели хемилюминесценции также свидетельствовали в пользу интенсификации окислительных процессов. В плазме крови МВХЛ во II и III группах увеличивалась в 2,0 и 3,2 раза ($p < 0,05$) соответственно, ПХЛ возрастала еще более значительно – в 5,0 и 4,9 раза ($p < 0,05$) соответственно. Нарушения в ротовой жидкости носили менее выраженный характер: так, МВХЛ статистически значимо не изменялась, однако ПХЛ, отражающая способность более длительно поддерживать активацию свободнорадикальных процессов, повышалась в группе II на 20,0% ($p < 0,05$) и в группе III на 17,8% ($p < 0,05$). Между изменениями ПХЛ в крови и ротовой жидкости выявлена положительная корреляция средней силы $r = 0,52$ во II группе и $r = 0,60$ в III группе ($p < 0,05$).

На фоне интенсификации СРО выявлено снижение общей антиоксидантной активности плазмы крови в группе II на 12,3% ($p<0,05$), в группе III на 16,1% ($p<0,05$). В ротовой жидкости больных БА на 17,2% была снижена АОА ($p<0,05$). Полученные результаты наглядно демонстрируют сдвиг равновесия антиоксиданты–прооксиданты в сторону последних, в связи с чем перспективной может оказаться антиокислительная коррекция данных патологий с применением нутритивных факторов, парафармацевтиков и лекарственных средств, содержащих большое количество восстановительных компонентов [1].

В ходе исследований были выявлены нарушения в функционировании ферментов антирадикальной защиты. В группе II наблюдалось увеличение активности каталазы на 38,2% ($p<0,05$), в группе III также выявлено ее повышение на 31,4% ($p<0,05$). Активность СОД изменялась разнонаправлено: во II группе снижалась на 29,2% ($p<0,05$), а в III группе повышалась на 57,0% ($p<0,05$). Активность ГПО в эритроцитах обеих групп снижалась в 3,7 раза у больных АтД и в 3,0 раза ($p<0,05$) у больных БА. Активность ГР значительно возрастала: во II группе в 11,1 раза, в III группе – в 2,7 раза ($p<0,05$). Такие изменения ферментов тиолового метаболизма можно объяснить компенсаторными перестройками их функционирования. ГР необходимо поддерживать концентрацию восстановленного глутатиона, ключевого компонента неферментного звена АОС, участвующего во многих регуляторных процессах, на должном уровне. Необходимо сказать, что концентра-

ция глутатиона все же снижается в эритроцитах, но не критично: в III группе на 12,5% ($p<0,05$), а во II группе и вовсе статистически значимых изменений содержания GSH не наблюдается. ГПО все же со своими функциями видимо не справляется, что подтверждается и повышением активности свободнорадикальных процессов.

Существенные изменения прооксидантно-антиоксидантного баланса отмечены и при изучении биохимических показателей ротовой жидкости (табл. 1). У больных I и II групп установлено снижение активности КАТ в ротовой жидкости на 33,6% и 55,9% ($p<0,05$) соответственно. Активность СОД изменялась разнонаправлено: у больных АтД снижалась на 45,3%, у больных БА повышалась на 26,8% ($p<0,05$). Активности ферментов обмена глутатиона изменялись так же, как и в эритроцитах: ГПО снижалась в группе II в 2,6 раза, в III группе в 3,4 раза ($p<0,05$), ГР не изменялась в группе III, но ее активность повышалась во II группе на 62,2% ($p<0,05$). Существенно не изменялась концентрация восстановленного глутатиона в ротовой жидкости. Полученные данные в ротовой жидкости в целом согласуются с результатами плазмы крови и эритроцитов и указывают на дисбаланс в работе ферментов первой и второй линии антирадикальной защиты. При анализе изменений активностей ферментов АОС была выявлена положительная корреляция между показателями ротовой жидкости и крови. Так, высокая корреляция отмечена для СОД во II группе $r=0,72$, в III $r=0,66$ ($p<0,05$), для ГПО коэффициент r составил 0,51 и 0,52 ($p<0,05$) для II и III групп соответственно.

Таблица 1

Показатели прооксидантно-антиоксидантной системы в крови и ротовой жидкости у пациентов с аллергопатологией ($M\pm m$)

Показатель	I группа (контрольная)		II группа (АтД)		III группа (БА)	
	Кровь	Ротовая жидкость	Кровь	Ротовая жидкость	Кровь	Ротовая жидкость
ТБКРП, мкмоль/л	14,18±0,57	4,18±0,14	17,31±0,71*	4,79±0,18*	19,29±0,80*	4,12±0,15^
МВХЛ, усл. ед.	0,1230±0,0038	0,7453±0,0143	0,2425±0,0088*	0,7849±0,0285	0,3882±0,0122*^	0,7373±0,0296
ПХЛ, усл. ед.	0,3116±0,0118	1,0078±0,0374	1,5639±0,0770*	1,2095±0,0392*	1,5235±0,0591*	1,1872±0,0405*
АОА, мг/л вит С	171,31±4,75	63,50±3,04	150,22±5,67*	55,01±2,17	143,68±6,08*	52,55±2,26*
КАТ мкмоль/(мин*л)	27859±926	67,45±3,27	38501±1545*	44,78±1,78*	36598±1403*	29,76±1,09*^
СОД, % ингибирования	46,5±1,34	8,96±0,35	32,94±1,35*	4,90±0,19*	73,00±3,21*^	11,36±0,44*^
ГПО, мкмоль/(мин*л)	130,21±5,5	0,148±0,005	34,78±1,74*	0,058±0,002*	42,93±2,02*^	0,044±0,002*^
ГР, мкмоль/(мин*л)	385,50±15,55	15,17±0,58	4262,55±187,93*	24,16±0,97*	1032,99±44,23*^	13,68±0,51^
GSH, мкмоль/мл	2,56±0,09	0,775±0,034	2,40±0,08	0,691±0,030	2,24±0,08*	0,815±0,034^

Примечание: * $p<0,05$ в сравнении с показателями группы I (контроль), ^ $p<0,05$ в сравнении с показателями группы II.

Таблица 2

Показатели эндогенной интоксикации в крови и ротовой жидкости у пациентов с аллергическими заболеваниями ($M\pm m$)

Группа	Содержание молекул средней и низкой массы (МСНМ), усл. ед.		
	Плазма крови	Эритроциты	Ротовая жидкость
I группа (контрольная)	12,13±0,36	16,13±0,51	5,12±0,15
II группа (АтД)	19,37±0,40*	22,16±0,87*	6,88±0,23*
III группа (БА)	16,14±0,62*^	21,77±0,79*	5,71±0,20^

Примечание: * $p<0,05$ в сравнении с показателями группы I (контроль), ^ $p<0,05$ в сравнении с показателями группы II.

Исследование содержания молекул средней и низкой массы в биосубстратах пациентов показало развитие у них эндогенной интоксикации (табл. 2). Так, в плазме крови концентрация МСиНМ повышалась в группе II на 59,7%, в группе III – на 33,9%; в эритроцитах также увеличивалось количество МСиНМ на 37,4% и 35,0% соответственно во II и III группах. Полученные результаты соответствуют второй фазе эндотоксикации – накопление продуктов из очага агрессии, при котором наблюдается увеличение концентрации метаболитов и в плазме, и в эритроцитах [17, 18]. В ротовой жидкости больных АтД также увеличивалось содержание МСиНМ на 34,4%, что согласуется с более высокими значениями данного показателя в крови у больных этой же группы, в сравнении с пациентами III группы ($r=0,58$, $p<0,05$).

Заключение

Таким образом, можно отметить, что у пациентов с аллергопатологиями имеется выраженный дисбаланс в функционировании систем гуморального гомеостаза на системном и местном уровнях. Выявлены нарушения в функционировании системы функциональной детоксикации, ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы, интенсификация свободнорадикальных реакций. В исследовании продемонстрирована схожесть изменений метаболических показателей при БА и АтД по большинству параметров, причем при БА

выраженность окислительных нарушений значительнее, а при АтД сильнее выражена эндогенная интоксикация, как в крови, так и в ротовой жидкости. Такой дисбаланс может быть связан со спецификой поражения респираторного тракта, непосредственно контактирующего с кислородом воздуха и большой площадью поражения кожи при аллергодерматозах.

Также в исследовании показаны возможности неинвазивной диагностики патобиохимических нарушений при аллергических заболеваниях с использованием ротовой жидкости. Во всех группах наблюдались односторонние изменения метаболических показателей (исключение составила активность каталазы). Установлено наличие положительной корреляции между показателями крови и РЖ для ПХЛ, содержания ТБКРП и МСиНМ, активности СОД, ГПО, ГР. В ряде случаев изменения носили менее выраженный характер в ротовой жидкости, что, видимо, связано с более поздним реагированием ее метаболических систем и техническими сложностями в стандартизации забора РЖ. Последнее положение требует более внимательного отношения к интерпретации результатов исследования, но не снижает перспектив саливадиагностики.

Исследование проведено при поддержке государственного задания МЗ РФ (от 28.01.2015 г. ч. 1, раздел 1) «Осуществление прикладных научных исследований, в том числе проведение доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов».

Литература

- Басов А.А., Барышев М.Г., Быков И.М., Павлюченко И.И., Джимах С.С., Сепиашвили Р.И. «Воздействие воды с модифицированным изотопным составом на интенсивность свободнорадикальных процессов в эксперименте на лабораторных животных». *Аллергология и иммунология* **13(4)**: 314–320, 2012.
- Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И. «Роль цитокинов в иммунопатологии». *Аллергология и иммунология* **6(2)**: 42, 2005.
- Басов А.А., Павлюченко И.И., Плаксин А.М., Федосов С.Р. «Использование аналогово-цифрового преобразователя в составе системы сбора и обработки информации с хемилюминестером LT-01». *Вестник новых медицинских технологий* **10(4)**: 67–68, 2003.
- Басов А.А., Федосов С.Р., Канус И.С., Еремина Т.В., Пшида-ток Д.В., Малышко В.В. «Современные способы стандартизации антиоксидантных лекарственных средств и биологически активных добавок». *Современные проблемы науки и образования* **4**: 149, 2006.
- Белозоров А.П., Зуева М.И. «Генетические аспекты дерматозов аллергического генеза». *Дерматология та венерология* **46(4)**: 17–22, 2009.
- Богова А.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. «Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет». *Российский аллергологический журнал* **6**: 3–14, 2008.
- Борисова А.М., Сепиашвили Р.И. «Иммунодефицитные состояния при хронических неспецифических заболеваниях легких». *Аллергология и иммунология* **5(2)**: 300, 2004.
- Горкунова А.Р., Быков И.М., Басов А.А., Лапина Н.В. «Изменение иммунологической реактивности и функционирование тиоловой системы антиоксидантной защиты на локальном и системном уровне при хроническом пародонтите и коморбидной патологии». *Аллергология и иммунология* **15(3)**: 186–190, 2014.
- Камышников В.С. «Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике» (М.: МЕДпресс-информ) 2004.
- Кармен Н.Б., Абдуллаева М.А., Токарева Л.В. «Окислительный стресс в формировании гипоксии при тяжелой бронхиальной астме». *Пульмонология* **12**: 665–678, 2011.
- Карпищенко А.И. «Медицинские лабораторные технологии. Справочник» (СПб.: Интермедика) 2002.
- Литвинова М.Г., Басов А.А., Быков И.М. «Показатели свободнорадикального окисления в крови и ротовой жидкости у больных при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2-го типа». *Кубанский научный медицинский вестник* **132(3)**: 94–98, 2012.
- Малашхия Ю.А., Сепиашвили Р.И., Надареишвили З.Г., Малашхия Н.Ю. «Проблемы неврологической и иммунологической памяти и перспективы реабилитации (основы и концепция)». *Int. J. Immunorehabilitation* **№ 2**: 53, 1996.
- Мачарадзе Д.Ш., Сепиашвили Р.И. «Эпидемиология бронхиальной астмы у детей по данным литературы и программы ISAAC». *Астма* **1(1)**: 44, 2000.
- Мачарадзе Д.Ш., Шанидзе М.А., Джишкартани И.Р., Беридзе В.Д., Чихладзе М.В., Сепиашвили Р.И. «Распространенность аллергических заболеваний у детей по данным литературы и ISAAC». *Астма* **6(1-2)**: 11, 2005.
- Нестерова И.В., Балмасова И.П., Козлов В.А., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. «Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции у лиц с рецидивирующими вирусными инфекциями: клинико-иммунологические черты и особенности серотонинергической регуляции». *Цитокины и воспаление* **5(2)**: 3–14, 2006.
- Оболонский С.В., Малахова М.Я., Ершов А.Л. «Диагностика стадий эндогенной интоксикации и дифференцированное применение методов эфферентной терапии». *Вестн. хирургии*. **3**: 95–100, 1991.

18. Павлюченко И.И., Дынько Ю.В., Басов А.А., Федосов С.Р. «Интегральные показатели эндогенной интоксикации и окислительного стресса у больных с почечной недостаточностью» *Нефрология и диализ* **5(S1)**: 28-32, 2003.
19. Сепиашвили Р.И. «Иммунореабилитация: определение и современная концепция.» *Int. J. Immunorehabilitation* № **10**: 5, 1998.
20. Сепиашвили Р.И. «Иммунореабилитология на рубеже веков.» *Int. J. Immunorehabilitation* **2(1)**: 5, 2000.
21. Сепиашвили Р.И. «Иммунотропные препараты: классификация, проблемы и перспективы.» *Аллергология и иммунология* **2(1)**: 39, 2001.
22. Сепиашвили Р.И. «Физиология иммунной системы» (М.: Изд-во «Медицина-Здоровье») 352 с., 2015.
23. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе.» *Росс.физиол. ж. им. И.М. Сеченова* **91(8)**: 927, 2005.
24. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Естественные киллеры и их рецепторы, специфичные к МНС-1.» *Иммунология* **27(1)**: 46-51, 2006.
25. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Иммунные синапсы: от теории к клинической практике.» *Молекулярная медицина* № **1**: 14-22, 2008.
26. Сепиашвили Р.И., Малашиха Ю.А. «Мозг – один из центральных органов иммунной системы. *Int. J. Immunorehab.* №**1**: 3, 1995.
27. Хайтов Р.М. «Аллергология и иммунопатология. Национальное руководство» (М.: ГЭОТАР-МЕД) 2009.
28. Basov A.A., Baryshev M.G., Dzhimak S.S., Bykov I.M., Sepiashvili R.I., Pavlyuchenko I.I. "The effect of consumption of water with modified isotope content on the parameters of free radical oxidation *in vivo*." *Fiziologichnyi zhurnal* **59(6)**: 50-57, 2013.
29. Bieber T. "Mechanisms of Disease: Atopic Dermatitis." *N. Engl. J. Med.* **358(14)**: 1483-1494, 2008.
30. Bykov I.M., Basov A.A., Bykov M.I., Khanferyan R.A. "Comparative evaluation of antioxidant activity and content of prooxidant factors in different classes of foods." *Voprosy Pitaniia* **83(4)**: 75-81, 2014.
31. Katayama I., Kohno Y., Akiyama K., Aihara M., Kondo N., Saeki H., Shoji S., Yamada H., Nakamura K. "Japanese Guideline for Atopic Dermatitis 2014." *Allergology International*. **63(3)**: 377-398, 2014.
32. Kelly F.J. "Oxidative lung injury. In: Free radicals, nitric oxide, and inflammation: molecular, biochemical, and clinical aspects." *NATO Science Series.: IOS Press*: 237-251, 2003.

Metabolic Changes of Biochemical Indices at Local and System Levels in Patients with Allergic Diseases

E.A. Alekseenko¹, K.A. Popov¹, I.M. Bykov¹, R.I. Sepiashvili²

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

³Institute of Immunophysiology, Moscow, Russia

This study shows the changes in the detoxification system function, antioxidant system function and the intensity of free radical processes in the oral fluid and blood in patients with allergic diseases such as atopic dermatitis and bronchial asthma. Both groups of patients revealed the intensification of free radical oxidation, disbalance in the functioning of the antioxidant defense system that manifested in the increase of catalase activity (1.3-1.4 times) and glutathione reductase (2.7-11.1 times) and reducing the activity of glutathione peroxidase (3.0-3.7 times). Superoxide dismutase activity changed in different directions – in patients with atopic dermatitis it decreased (by 1.4 times), in patients with asthma it increased (1.6 times). The antioxidant activity of blood and oral fluid was decreased. In addition found significant violations in detoxification system. The results of content medium and low molecular weight showed the presence of endogenous intoxication. Analysis of received biochemical parameters showed positive correlation between changes in blood and oral fluid of patients, indicating a promising application of non-invasive diagnostic method of assessing metabolic status in patients with allergic diseases. Obtained data extend the understanding of the pathogenesis of disease that offers the prospect of finding new diagnostic criteria and methods for their correction.

Key words: atopic dermatitis, bronchial asthma, endogenous intoxication, antioxidant protection.

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭКСТРАВАЗАЦИИ Т-ЛИМФОЦИТОВ И ПРЕЗЕНТАЦИИ АНТИГЕНА: ОТ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ОСНОВ К КЛОНАЛЬНО-СЕЛЕКЦИОННОЙ ТЕОРИИ

А.В. Полевщиков^{1,2}, А.В. Бондарь¹, С.В. Зайцев¹, Ю.П. Гумовская¹

¹Дальневосточный федеральный университет, Владивосток

²Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург

Некоторые положения клонально-селекционной теории проверены с использованием методов математического моделирования. Разработанная модель процесса экстравазации Т-лимфоцитов (Т-лф) в лимфатический узел через вены с высоким эндотелием (ВВЭ) учитывает гистологическую структуру и физиологические параметры лимфатического узла (ЛУ) и его венул, наличие адгезионных молекул на клетках эндотелия, скорость движения Т-лф. Другая модель рассматривает процесс взаимодействия наивной Т-клетки с антиген-презентирующей клеткой (АПК) с учетом объема каждого Т-клеточного клона и общего числа клонов, скорости движения клеток, размеров узла и времени взаимодействия. Показано, что обе модели указывают на несоответствие физиологических параметров основным положениям клонально-селекционной теории, что позволяет ставить вопрос о пересмотре принятых представлений о механизмах формирования специфичности Т-лф, закономерностей их рециркуляции и принципов иммунного надзора.

Ключевые слова: клонально-селекционная теория иммунитета, лимфатический узел, рециркуляция Т-лимфоцитов, миграция Т-лимфоцитов, вены с высоким эндотелием, антиген-презентирующая клетка, математическое моделирование.

Адрес для корреспонденции: Профессор, доктор мед. наук А.В. Полевщиков
Институт экспериментальной медицины
197376 Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, 12
e-mail: ALEXPOL512@yandex.ru

УДК 57.087:611.42:612.13

Гипотеза перманентной рециркуляции иммунокомпетентных клеток основана на разделении органов иммунного надзора на центральные и периферические. Согласно этой концепции, зрелые иммунокомпетентные клетки после выхода из центральных органов (тимус, красный костный мозг) выходят в кровоток и переносятся между лимфоидными органами до встречи в одном из них с антигеном с последующей презентацией и индукцией иммунного ответа в одном из периферических органов [2–4]. Для Т-лимфоцитов (Т-лф) предполагается быстрая рециркуляция между вторичными лимфоидными органами, и все лимфоциты (как Т, так и В), содержащиеся в ЛУ, полностью сменяются за 70 ч. По литературным данным, у человека через каждый лимфатический узел (ЛУ) (при среднем размере 0,5–0,8 см) за сутки проходит $0,3 \times 10^{11}$, через селезенку — $2,5 \times 10^{11}$ Т-лф [6]. По другим данным, через отдельный взятый ЛУ через 48 ч проходит весь пул Т-лф человека [1]. Важным аспектом этого процесса является экстравазация Т-лф из кровотока в ЛУ. Однако литературные данные содержат определенные внутренние противоречия. Так, даже $0,3 \times 10^{11}$ Т-лф, проходящих через любой ЛУ в течение 24 ч, означает экстравазацию почти 350 000 клеток в секунду, что при минимальной дли-

тельности трансмиграции одной клетки даже в 1 мин (без учета предварительных этапов) указывает на исключительно высокий уровень проницаемости венул с высоким эндотелием (ВВЭ) для Т-лф и перманентное нахождение в них очень большого объема клеточного материала.

Другие экспериментальные данные доказали наличие нескольких фаз первичного иммунного ответа (лаг- и лог-фазы, плато и спад ответа). Считается, что в лаг-фазу протекают скрытые этапы ответа, связанные с переносом антигена в ЛУ, его процессингом и презентацией антигена Т-лф, что вызывает превращение наивных Т-клеток в армированные лимфоциты. Проникновение антигена во внутреннюю срезу практически всегда носит локальный характер, поэтому в ответ вовлекается лишь часть ЛУ, в которых и происходит презентация антигена [1]. Теоретически возможное число клонов Т-лф (10^{17} – 10^{19}), рассчитанное из числа возможных генетических рекомбинаций генов α - и β -цепей ТсR, слишком велико для эффективного функционирования иммунной системы и намного превышает общее число клеток в организме. С учетом длительности лаг-фазы ответа, встает вопрос о вероятности встречи Т-лф со своей антигенной детерминантой, загруженной на по-

верхность антиген-презентирующей клетки (АПК), в ЛУ. Цель работы состояла в построении компьютерной модели ЛУ и анализе процессов экстравазации Т-лф через ВВЭ, а также анализе процесса взаимодействия наивного Т-лф с АПК.

Математическая модель и методы

Для моделирования процесса экстравазации Т-лф через ВВЭ было проведено геометрическое определение вероятности, расчет средних характеристик лимфатической системы, расчет отклонений и их оценка, геометрическое и структурное моделирование лимфатической системы, при этом вариативными параметрами были выбраны число ВВЭ в одном узле, длина участка сосуда, соответствующего ВВЭ, число клеток кубического эпителия, формирующих ВВЭ, время трансмиграции, а также число клонов Т-лф, присутствующих в организме. Для моделирования взаимодействия Т-лф и АПК был использован метод геометрического определения вероятности, расчет средних характеристик лимфатической системы, расчет отклонений и их оценка, геометрическое и структурное моделирова-

ние лимфатической системы, в т. ч. объем каждого Т-клеточного клона, общее число реально существующих клонов Т-лф на основании размеров, числа и скорости движения взаимодействующих клеток, размеров ЛУ и времени взаимодействия.

Результаты моделирования

Максимальная пропускная способность ВВЭ диаметром 30 мкм за сутки без учета остановки Т-клеток для миграции в ткань и при их постоянном равномерном поступательном движении со скоростью 5 мкм/с по результатам моделирования составляет $5,76 \times 10^4$ кл/сут, что не соответствует теоретическим расчетам, как минимум, в 10^7 раз. При этом взаимодействие Т-лф с АПК, нагруженной специфическим эпитопом, возможно, в случае численности каждого клона Т-лф около 6×10^5 , что с учетом общего числа клонов равного 6×10^{10} вновь приводит к превышению общего числа клеток в организме человека, равного 10^{13} [5]. Результат подтверждает сомнения в постулируемом числе существующих клонов Т-клеток и реалистичности существования клонально-селекционной модели.

Литература

1. Бернет Ф. «Клеточная иммунология» (М.: Мир) 1971.
2. Сепиашвили Р.И. «Физиология иммунной системы» (М.: Изд-во «Медицина-Здоровье») 352 с., 2015.
3. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе.» *Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова* **91(8)**: 927, 2005.
4. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Иммунные синапсы: от теории к клинической практике.» *Молекулярная медицина* № 1: 14–22. 2008.
5. Bianconi E., Piovesan A., Facchin F., Beraudi A., Casadei R., Frabetti F., Vitale L., Pelleri M.C., Tassani S., Piva F., Perez-Amodio S., Strippoli P., Canaider S. "An estimation of the number of cells in the human body." *Ann Hum Biol.* **40(6)**: 463–471, 2013.
6. Fathman C.G., Frelinger J.G. "T-lymphocyte clones." *Annu Rev Immunol.* **1**: 633–655, 1983.

Mathematical Modeling of T-Lymphocytes Extravasation and Presenting Antigen: From Physiological Bases to Clonal Selection Theory

A.V. Polevshchikov^{1,2}, A.V. Bondar¹, S.V. Zaytsev¹, Yu.P. Gumovskaya¹

¹Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

²Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

We developed a model of T-cell extravasation into a lymph node through the high endothelial venules as well as a model of interaction between the T-cell and the antigen-presenting cell (APC) during the immune response. The first model specifically takes into account histological structure and morphometric and physiological parameters of a lymph node and its venules, presence of adhesion molecules on the endothelial cells, and the rate of T-cell movement, all this in comparison with the key principles of clonal selection theory of immune surveillance. The second model gives an opportunity to analyze an interaction between a naïve T-cell and APC taking into account the number of cells in each clone, the total number of T-cell clones, T-cell velocity, lymph node size and time of interaction. It was demonstrated that both models point to discrepancies between physiological parameters and basic concepts of clonal selection theory. This allows raising the questions of reconsideration of the adopted concepts of T-cell specificity development, recirculation mechanisms and principles of immune surveillance.

Key words: clonal selection theory, lymph node, T-cell recirculation, T-cell migration, high endothelium venules, antigen-presenting cell, mathematical modelling.

ХРОМАТИН ЯДЕР НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ: ФРАКЦИИ, СПОНТАННАЯ И ИНДУЦИРОВАННАЯ РЕСТРУКТУРИЗАЦИЯ, АССОЦИИРОВАННОСТЬ С ЭКСПРЕССИЕЙ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ

А.А. Евглевский², И.В. Нестерова¹, Г.А. Чудилова²,
Л.В. Ломтатидзе², С.В. Ковалева²

¹Российский университет дружбы народов, Москва

²Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

С использованием методов цитофлуориметрии, электронной и поляризационной микроскопии проведено комплексное изучение состояния различных фракций хроматина и особенностей спонтанной и индуцированной реструктуризации хроматина ядер нейтрофильных гранулоцитов (НГ) с параллельной одномоментной оценкой относительной экспрессии генов цитокинов ИЛ-8, ИЛ-1 β и ФНО α у здоровых добровольцев. Показано, что хроматин НГ здоровых людей функционирует в составе двух фракций: большой – с низкой степенью реструктуризации хроматина и малой – с высокой ее степенью. Данные электронной микроскопии показали, что в ядре НГ хроматин делится на компактный и диффузный. Использование компьютерной морфометрии выявило значительное преобладание хроматина с малым уровнем объемной плотности реструктуризации над реструктурированным. НГ здоровых людей, имея низкий уровень спонтанной реструктуризации хроматина, демонстрируют достоверное увеличение уровня индуцированной реструктуризации при воздействии на них различных индукторов в системе *in vitro*, что сопровождается достоверным увеличением экспрессии генов цитокинов ИЛ-8, ИЛ-1 β и ФНО α .

Ключевые слова: нейтрофильные гранулоциты, реструктуризация хроматина, гены цитокинов, индукторы.

Адрес для переписки:

А.А. Евглевский
Кубанский государственный медицинский университет
350063 Краснод., ул. Седина, 4
E-mail: evglandr@mail.ru

УДК: 616-001.17-08: 616.8:612.017.1:577.218

В настоящее время нейтрофильные гранулоциты (НГ) рассматриваются как уникальная мультипотентная популяция клеток иммунной системы, относящаяся к врожденному иммунитету и обладающая другими, очень важными функциональными возможностями, позволяющими активировать и регулировать адаптивный иммунитет, а также способствовать его полноценной реализации [1–8]. Установлено, что НГ способны к транскрипционно-зависимому синтезу белка теплового шока [9], к экспрессии РНК-кодированных фагоцитарных рецепторов [9]. Установлена взаимосвязь между изменением структуры хроматина и генной регуляцией в иммунной системе [11]. Показано, что изменения структуры хроматина являются регуляторным механизмом, управляющим транскрипцией генов цитокинов [13]. Существуют доказательства «модификации гистонов» и ремоделирования хроматина при бактериальной инфекции [12]. Zhang и соавт. [10, 14] изучили изменения генной экспрессии и структуры хроматина в активированных НГ, при этом НГ стимулировали опсонизированной *E. coli* и хемоаттрактантом – пептидом формилметлейфен. Результаты показали изменения уровня

транскриптов 148 транскрипционных факторов и хроматин-ремодулирующих генов и 95 регуляторов белкового синтеза.

Цель исследования: провести комплексную оценку состояния различных фракций хроматина и особенностей спонтанной и индуцированной реструктуризации хроматина ядер НГ с параллельной одномоментной оценкой относительной экспрессии генов цитокинов ИЛ8, ИЛ-1 β и ФНО α после воздействия индукторами у здоровых добровольцев.

Материалы и методы

Материалом исследования служили образцы крови и выделенная при центрифугировании на двойном градиенте плотности взвесь НГ 47 практически здоровых добровольцев обоего пола, в возрасте 18–46 лет. Для определения уровня реструктуризации хроматина НГ по уровню оптической анизотропии (ОА) мазки крови и взвеси НГ окрашивали толудиновым синим при рН 5,0. Изучение уровня оптической анизотропии проводили с помощью поляризационного микроскопа

МП-8 полуколичественным методом G. Astaldi и L. Verga, модифицированным для исследования ядра [1]. Принимая во внимание, что уровень ОА является величиной, обратной по отношению к реструктуризации хроматина (PX), последнюю рассчитывали по формуле: $PX=1/OA$.

Для контроля полученных результатов проводили цитофлуориметрическое определение устойчивости реструктуризации хроматина НГ к дробному кислотному гидролизу 5N HCL при 37°C, с предварительным окрашиванием образцов периферической крови на ДНК цитофлуоресцентным методом в авторской модификации [1]. Дополнительно изучали состояние ядерного нуклеопротеидного комплекса НГ крови по данным электронной микроскопии в сочетании с компьютерной морфометрией. Удельный объем эу- и гетерохроматина определяли методом компьютерной морфометрии электронограмм с использованием программы "Scion Image" фирмы Scion Corporation.

На следующем этапе оценивали спонтанную и индуцированную реструктуризацию хроматина в системе *in vitro*. Были использованы следующие индукторы: *Staph. aureus* штамм 209, глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП), Г-КСФ и ИФН γ . Далее в системе *in vitro* было проведено исследование спонтанной и индуцированной реструктуризации хроматина НГ здоровых людей с параллельным определением относительной экспрессии генов цитокинов ИЛ8, ИЛ-1 β и ФНО α методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме

реального времени. В качестве индукторов использовались ГМДП и ИФН γ .

Результаты исследования обрабатывали методами вариационной статистики с использованием программы «Статистика 6».

Результаты исследования

Цитофлуориметрическое исследование показало, что хроматин НГ здоровых людей функционирует в составе двух фракций, отличающихся по степени реструктуризации, при этом объем хроматина с низкой реструктуризацией составляет $319 \pm 4,2$, а с высокой – только $159 \pm 1,8$ (рис. 1).

По данным электронной микроскопии ядра НГ имеют деление хроматина на компактный и диффузный. По данным компьютерной морфометрии объемная плотность хроматина с малым уровнем реструктуризации (ГетХ) НГ составляет $0,68 \pm 0,018$, а реструктурированного (ЭуХ) – $0,23 \pm 0,003$ (рис. 2).

Топологическое исследование хроматина свидетельствует о том, что НГ периферической крови, не подвергавшиеся индуцирующему влиянию, обнаруживают уровень спонтанной PX в $0,43 \pm 0,02$ при коэффициенте вариации (CV), равном 12,7%, реструктуризация хроматина для НГ взвеси была на 16% выше и составила $0,50 \pm 0,03$ при CV=12% ($p > 0,05$). После индукции *Staph. aureus* уровень индуцированной реструктуризации хроматина НГ повысился на 26% и составил $0,63 \pm 0,02$ при



Рис. 1. Кривые дробного гидролиза ДНК нейтрофильных гранулоцитов здоровых людей по данным цитофлуориметрии.

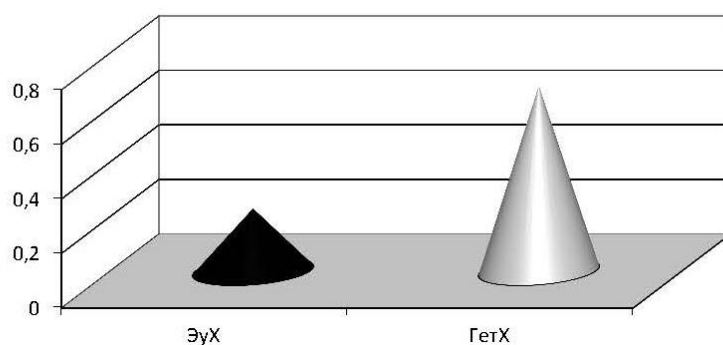


Рис. 2. Хроматин с низким (ГетХ) и высоким (ЭуХ) уровнем реструктуризации.

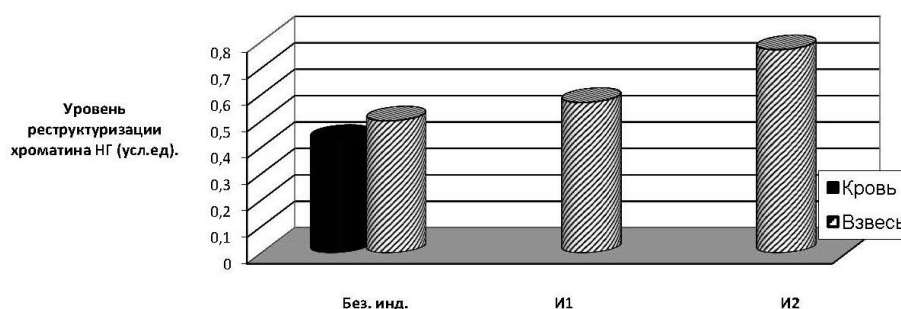


Рис. 3. Уровень индуцированной реструктуризации хроматина нейтрофильных гранулоцитов здоровых людей в системе *in vitro* (без индукции; И1 – индукция ГМДП; И2 – индукция ИФН).

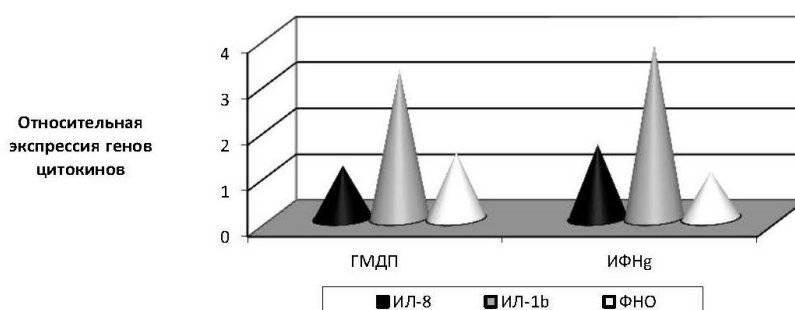


Рис. 4. Уровень относительной экспрессии генов цитокинов нейтрофильных гранулоцитов здоровых людей в условиях индукции в системе *in vitro*.

CV 13%, ($p < 0,001$). Использование в качестве индуктора ГМДП привело к увеличению индуцированной реструктуризации хроматина НГ взвеси на 14% и составило $0,57 \pm 0,02$ при CV=9% ($p < 0,05$). Результаты влияния Г-КСФ на индуцированную реструктуризацию были аналогичны индуцирующему влиянию *Staph. aureus*. При использовании в качестве индуктора ИФНγ уровень индуцированной реструктуризации хроматина НГ взвеси также повышался и составил $0,77 \pm 0,05$, при CV=13% ($p < 0,001$). Было также установлено, что у здоровых людей при индукции НГ в системе *in vitro* с помощью ГМДП и ИФНγ происходит достоверное увеличение индуцированной реструктуризации хроматина НГ, сопровождающееся увеличением экспрессии генов ИЛ-8, ИЛ-1β и ФНОα относительно неиндуцированного контроля. Корреляционная связь между уровнем экспрессии генов изученных цитокинов с уровнем индуцированной реструктуризации хроматина НГ у здоровых

людей всегда носила прямой характер, а ее уровень колебался от умеренного до сильного (рис. 3, 4).

Таким образом, цитофлуориметрическое исследование продемонстрировало, что хроматин НГ здоровых людей функционирует в составе двух фракций – с низкой и высокой степенью реструктуризации, при этом преобладает хроматин с низкой степенью реструктуризации. По данным электронной микроскопии ядра НГ имеют деление хроматина на компактный и диффузный, а компьютерная морфометрия выявила значительное преобладание хроматина с малым уровнем реструктуризации над реструктурированным хроматином. НГ здоровых добровольцев, имея низкий уровень спонтанной реструктуризации хроматина, демонстрируют достоверное увеличение уровня индуцированной реструктуризации при воздействии на них различных индукторов *in vitro*, что сопровождается достоверным увеличением экспрессии генов цитокинов ИЛ8, ИЛ-1β и ФНОα.

Литература

1. Нестерова И.В., Евглевский А.А., Фомичева Е.В. «Особенности активационного потенциала ядер нейтрофильных гранулоцитов в норме и патологии.» *Цитокины и воспаление* **3(2)**: 52–55, 2004.
2. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А. «Нейтрофильные гранулоциты: новый взгляд на «старых игроков» на иммунологическом поле.» *Иммунология* **36(4)**: 257–265, 2015.
3. Нестерова И.В., Швыдченко И.Н., Роменская В.А., Фомичева Е.В., Быковская Е.Ю., Рожкова Г.Г., Капранова Н.П., Ковалева С.В. «Гранулоциты – ключевые клетки иммунной системы.» *Аллергология и иммунология* **9(4)**: 432–435, 2008.
4. Сепиашвили Р.И. «Иммунореабилитология на рубеже веков.» *International Journal on Immunorehabilitation* **2(1)**: 5, 2000.
5. Сепиашвили Р.И. «Физиология иммунной системы» (М., Изд-во «Медицина-Здоровье») 328 с. 2015.
6. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе.» *Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова* **91(8)**: 927, 2005.

7. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Иммунные синапсы: от теории к клинической практике.» *Молекулярная медицина* № 1: 14–22, 2008.
8. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И. «Роль цитокинов в иммунопатологии.» *Аллергология и иммунология* 6(2): 42, 2005.
9. Eid N.S., Kravillli K.E., Lanks K.W. “Heat-shock protein synthesis by humam polymorphonuclear cells.” *J Exp Med.* 165(5): 1448–1452, 1987.
10. Hamon V.F., Cossart P. “Histone modifications and chromatin remodeling during bacterial infections.” *Cell Host Microbe* 4(2): 100–109, 2008.
11. Jack R.M., Fearon D.T. “Selective synthesis of m RNA and proteins by human peripheral blood neutrophils.” *J Immunol.* 140(12): 4286–4293, 1988.
12. Li B., Carey M., Workman O.L. “The role of chromatin during transcription.” *Cell* 128(4): 707–719, 2007.
13. Smale S.T., Fisher A.G. “Chromatin structure and gene regulation in the immune system.” *Annu Rev. Immunol.* 20: 427–462, 2002.
14. Zhang X., Kluger Y., Nakayama Y. et al. “Gene expression in mature neutrophils: early responses to inflammatory stimuli.” *J Leukoc Biol.* 75(2): 358–372, 2004.

Chromatin of Neutrophil Granulocytes Nucleuses in Healthy People: Fractions, Spontaneous and Induced Restructure Association with Cytokines Gene Expression

A.A. Evglevsky², I.V. Nesterova¹, G.A. Chudilova², L.V. Lomtadze², S.V. Kovaleva²

¹Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, Russia

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

The complex study of the status of the different fractions of the chromatin and the peculiarities of spontaneous and induced restructuring of chromatin (RC) of the nucleuses of neutrophilic granulocytes (NG) with parallel simultaneous assessment of the relative gene expression of cytokines IL-8, IL-1 β and TNF α in healthy volunteers was carried out, using methods of fluorimetry, electron and polarizing microscopy. It is shown that the chromatin NG of healthy people is composed of two fractions, with low degree of restructuring and a high degree of restructuring, it is noted a significant predominance of chromatin with a low degree of restructuring. Electron microscopy data indicate that in NG chromatin is divided into compact and diffuse, while the use of computer morphometry revealed a significant predominance of chromatin with low bulk density. NG healthy people, with a low level of spontaneous RC, demonstrate significant increase in the level of induced RC when exposed to various inducers *in vitro*. This phenomena is accompanied by the increasing of gene expression of cytokines IL-8, IL-1 β and TNF α .

Key words: neutrophil granulocytes, restructure of chromatin, genes, cytokines, inducers.

Календарь конференций

3–7 сентября 2016

EUROPEAN RESPIRATORY CONGRESS (ERS)

Лондон, Великобритания

ИММУННАЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗ СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ

В.М. Земсков, А.А. Алексеев, М.Н. Козлова, Н.С. Шишкина

Институт хирургии им. А.В. Вишневского, Москва

Разработаны с высокой степенью достоверности иммунные количественные формулы прогноза и диагноза септических осложнений у пациентов при ожогах, состоящие в конкретном количественном выявлении дефицита общих лимфоцитов, естественных киллеров, HLA-DR⁺ моноцитов, IgG и гиперактивации лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), CD64⁺ гранулоцитов и сдвига формулы крови влево. Разработанные формулы позволяют прогнозировать развитие сепсиса у больных с ожогами за несколько дней, вплоть до двух недель до постановки клинического диагноза сепсиса.

Ключевые слова: ожоги, сепсис, иммунная диагностика, прогноз.

Адрес для корреспонденции: Профессор, доктор мед. наук В.М. Земсков
Институт хирургии им. А.В. Вишневского
115998 Москва, Большая Серпуховская, 27
E-mail: arturrego@yandex.ru

УДК 616-036.83-097.3

Данное сообщение касается новейшего направления медицинской науки – предиктивно-персонифицированной медицины, которой, без сомнения, принадлежит будущее и которая, как инновационный инструмент, реально претендует на ведущую роль в развитии высокотехнологичных секторов здравоохранения на протяжении ближайших десятилетий [1, 3–9].

После термического повреждения тканей в организме появляются токсины и бактериальные антигены эндогенной и экзогенной природы. Стресс, болевая афферентная импульсация, токсины из поврежденных тканей оказывают влияние на межклеточные взаимодействия в иммунной системе, что меняет характер взаимодействия клеток с цитокинами, медиаторами нервной и эндокринной систем. Происходит нарушение формирования полноценного адаптивного иммунного ответа на антигены, подавляющее его клеточное и гуморальное звенья. Понятна огромная значимость своевременной и точной диагностики развития ожоговых осложнений, т. к. промедление с применением лечебных воздействий даже на несколько часов может оказаться фатальным для больного по причине стремительного развития инфекционного осложнения, которое надо успеть вовремя затормозить или подавить. При ожоговом сепсисе – как самом грозном осложнении ожоговой болезни – тактика комбустиолога должна быть чрезвычайно оперативной. В этом плане иммунная система – это тот самый быстрый индикатор, который практически уже через несколько часов может отражать степень тяжести развития ожоговой болезни. Именно от этого и зависит дальнейший ход событий. Поэтому ранний диагноз и вовремя начатое лечение являются важнейшими факторами в улучшении прогноза и исхода сепсиса.

Опираясь на полученные нами ранее данные по изменениям иммунной системы при ожогах, доказавшие

свою объективность и высокую информативность [2], мы разработали иммунный прогноз риска генерализации инфекции и ее перехода в септический процесс. Важно, что применяемые методы экспрессны, требуют минимального количества материала и уже через 1–3 ч позволяют получить полное представление о состоянии иммунного статуса организма, т. е. фактически у постели больного.

Материалы и методы

Клинико-диагностический диагноз сепсиса выставлялся по критериям Института хирургии им. А.В. Вишневского, иммунный мониторинг выполнялся на протяжении длительного времени и при необходимости осуществлялось восемь и более анализов трех типов клеток (лимфоциты, гранулоциты, моноциты) по 20 иммунным конститутивным и активационным маркерам клеток, кислородному метаболизму фагоцитов, иммунным глобулинам и другим лабораторным показателям (CD3, 4, 8, 16, 14, 21, 11b, 54, HLA-DR, 64, 56, 70, 56⁺16⁺, 3⁺56⁺, 4⁺25⁺, 3⁺HLA-DR⁺, 4⁺8⁺, 25, CD95, 66b, 40, 62L, индексы эндогенной интоксикации и др.). Фенотипический анализ клеток выполняли методом проточной цитофлуориметрии с помощью моноклональных антител фирмы “BD Biosciences, Becton, Dickinson and Co.” на проточном цитофлуориметре BD FACSCalibur, иммуноглобулины оценивали методом турбидиметрии на биохимическом анализаторе Screen Master Plus (Hospitex Diagnostics S. A.), кислородный метаболизм, усиленный люминолом и люцигенином, – на люминометре L-1251 LKB. Использовали двойной статистический анализ – определение достоверных 2–3 степеней недостаточности (СИН – степень иммунной недостаточности) и гиперфункции (СИС – степень иммунной стимуляции)

иммунных маркеров по [1], по которым отбирали больных в группы с ожогами без сепсиса и ожогами + сепсис, а различия количества отобранных больных в группах оценивали по критерию χ^2 .

Результаты и обсуждение

Обследовано 45 больных с септическими осложнениями ожоговой болезни, 40 с ожогами без сепсиса и 16 здоровых разовых доноров. Обнаружено, что распределение по возрасту в группах пациентов было достаточно близким, однако по площади общих ожогов, особенно в диапазоне 31–60% поверхности тела группа больных с септическим осложнением была более тяжелой.

Отмечено, что очень быстро, фактически часто уже через сутки–двое, развивается глубокий дефицит общих лимфоцитов. Их дефицит на уровне 2–3 СИН (<9,3%) наблюдался у 67% больных в группе ожогов с сепсисом и у 21% пациентов с ожогами без сепсиса ($\chi^2=18,44$, $p<0,001$), соответствующий дефицит естественных киллеров (<5%) в указанных группах обнаруживался соответственно у 72% и 14% больных ($\chi^2=26,65$, $p<0,001$), а дефицит IgG (<6 г/л) соответственно у 56% и 7% пациентов ($\chi^2=20,39$, $p<0,001$). При очень тяжелом течении ожоговой болезни, осложненной сепсисом, дефицит естественных киллеров мог снижаться до <3%, а IgG мог полностью исчезать из кровотока.

Содержание HLA-DR⁺ моноцитов было использовано в диагностике сепсиса, т. к. их снижение в кровотоке до <50% отражало развитие мощного воспаления и снижалось у больных числа больных с септическим осложнением (53%), чем без него – 26% ($\chi^2=7,0$, $p<0,01$). Индекс эндогенной интоксикации с бактериальным компонентом при значении >4 ЕД регистрировался у 56% пациентов с ожоговым сепсисом, и лишь у 15% пациентов – с ожогами без сепсиса ($\chi^2=14,86$, $p<0,001$). При значениях ЛИИ>8 ЕД, отражающих терминальную фазу эндогенной интоксикации, различие по отношению содержания больных в группах оказывается еще более выраженным (в 9 раз), $\chi^2=8,23$, $p<0,002$. Очень высокие различия по числу больных с 3 СИС отмечаются в группах при содержании палочкоядерных гранулоцитов >21%, соответственно 75% и 26% ($\chi^2=26,91$, $p<0,001$). Важно отметить, что большую информационную ценность несут гранулоциты с экспрессией высокоаффинного Fc γ -рецептора (CD64⁺ гранулоциты), который отражает состояние активации этих клеток. При 90–100% содержании CD64⁺ гранулоцитов в кровотоке в группе ожогов с сепсисом регистрируется с этим показателем 73% пациентов, а в группе без сепсиса всего 33% ($\chi^2=14,05$, $p<0,001$). Существенно, что этот показатель резко возрастает уже через сутки или даже быстрее после ожоговой травмы. Таким образом, ясно, что все указанные иммунные маркеры могут быть использованы в диагностике и прогнозе септических осложнений при ожогах, причем только совокупность отобранных маркеров может быть применена для этой цели. Более того, дополнительными (но не обязательными) критериями, которые еще более оптимизируют постановку диагноза и прогноза сепсиса является также содержание лейкоцитов >18–25 млрд/л и повышенный кислородный метаболизм фагоцитарных клеток в группе пациентов с

септическим осложнением ожогов в сравнении с обожженными больными без развития сепсиса.

Таким образом, основная формула диагноза и прогноза сепсиса при ожоговой болезни имеет следующий вид:

Лимфоциты (<9,3%) ↓↓
Индекс эндогенной интоксикации (>4 ЕД) ↑↑
Естественные киллеры (<5%) ↓↓
CD64⁺ гранулоциты (90–100%) ↑↑
HLA-DR⁺ моноциты (<50%) ↓↓
Палочко-ядерные нейтрофилы (>21%) ↑↑
IgG (<6 г/л) ↓↓

Нами разработана также формула прогноза и диагноза при тяжелом течении ожоговой болезни, осложненной сепсисом.

Для определения «специфичности» и «чувствительности» предлагаемой общей иммунной формулы у ожоговых больных определяли совпадение иммунного и клинического диагноза септического осложнения – т. е. сроки постановки иммунного диагноза сепсиса до клинического, одновременно с выставлением клинического диагноза и после установления клинического диагноза сепсиса. В последнем случае иммунный диагноз выставлялся после клинического через сутки. Фактически нами решался вопрос прогнозирования септических осложнений ожогов с помощью иммунных подходов. Было установлено, что у 24 ожоговых больных с сепсисом предварительно был поставлен иммунный диагноз до установления клинического диагноза. У 33,3% больных он был выставлен за 1–2 суток до постановки клинического диагноза сепсиса, у 41,7% за 3–4 суток, у 16,7% за 5–7 суток и у двух (8,3%) – почти за 2 недели. При постановке клинического диагноза сепсиса он был подтвержден иммунологически у семи пациентов в тот же день и у пяти через сутки.

Заключение

Таким образом, нами показано высокое совпадение постановки иммунного и клинического диагноза сепсиса при использовании комбинированной иммунной формулы и, что особенно важно, возможность прогнозирования развития сепсиса за несколько дней (вплоть до недели и более) до клинической постановки диагноза. Это чрезвычайно существенно для своевременного назначения оптимальной терапии и предотвращения многих нежелательных осложнений. Дело касается не только иммуностропной терапии, но и антибиотикотерапии и других лекарственных назначений, инфузионных вмешательств, хирургических манипуляций и т. д. Очень важно, что предлагаемый нами иммунный анализ, кроме предстоящих грозных осложнений, позволяет сразу определить конкретные звенья иммунной системы, которые нарушаются при ожогах, использовать конкретную адресную иммунокоррекцию. По иммунным маркерам мы сразу видим достаточную или неполноценную эффективность иммуностропных препаратов, развивающееся ухудшение состояния пациента и вовремя назначаем препараты необходимой именно адресной терапии по повреждаемым мишеням для их восстановления.

Литература

1. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. «Клиническая иммунология» Учебник для вузов (М.: МИА) 1999.
2. Земсков В.М., Алексеев А.А., Крутиков М.Г., Лагвилава М.Г., Козлова М.Н., Барсуков А.А., Соловьева М.С., Ахмадов М.А. «Изменения иммунного статуса у пострадавших от ожогов, в том числе при массовых катастрофах.» *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* **1 (VI)**: 9–18, 2013.
3. Сепиашвили Р.И. «Иммунореабилитация: определение и современная концепция.» *Int. J. Immunorehabilitation* № **10**: 5, 1998.
4. Сепиашвили Р.И. «Иммунореабилитология на рубеже веков.» *Int. J. Immunorehabilitation* **2(1)**: 5, 2000.
5. Сепиашвили Р.И. «Иммунотропные препараты: классификация, проблемы и перспективы.» *Аллергология и иммунология* **2(1)**: 39, 2001.
6. Сепиашвили Р.И. «Физиология иммунной системы» (М.: Изд-во «Медицина-Здоровье») 352 с., 2015.
7. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе.» *Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова* **91(8)**: 927, 2005.
8. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Иммунные синапсы: от теории к клинической практике.» *Молекулярная медицина* № **1**: 14–22, 2008.
9. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И. «Роль цитокинов в иммуннопатологии.» *Аллергология и иммунология* **6(2)**: 42, 2005.

Immune Diagnosis and Prognosis of Septic Complications of Burn Disease

V.M. Zemskov, A.A. Alekseev, M.N. Kozlova, N.S. Shishkina

A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russia

With a high degree of confidence, the developed immune quantitative formula prediction and diagnosis of septic complications in burned patients was to determine the quantitative detection of deficiency of total lymphocytes, natural killer cells, HLA-DR+ monocytes, IgG and hyperactivation leukocyte intoxication index (LII), CD64⁺ granulocytes and shift formula blood left. The developed formulas allow to predict and diagnose sepsis in advance, up to two weeks before the clinical diagnosis of sepsis is evident.

Key words burns, sepsis, immune diagnosis, prognosis.

Календарь конференций

6–9 декабря 2016

IV WAO INTERNATIONAL SCIENTIFIC CONFERENCE

Иерусалим, Израиль

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ВЫРАЖЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

А.Н. Трунов^{1,2}, Н.П. Бгатова³, А.В. Еремина¹, И.Б. Дружинин¹,
А.А. Пожидаева³, Л.А. Трунова², В.В. Черных¹

¹МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н. Федорова, Новосибирск

²НИИ экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск

³НИИ клинической и экспериментальной лимфологии, Новосибирск

Обследовано 70 пациентов с диагнозом начальной стадии ПОУГ с нормализованным внутриглазным давлением. Выполнялось определение ТФР-β2, ММР-9, ИЛ-1β, ИЛ-4 и аутоантител к антигенам нативной ДНК в слезной жидкости и электронно-микроскопическое исследование трабекулярной зоны глаза. В исследовании установлено, что у пациентов с начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) с нормализованным внутриглазным давлением (ВГД) определяется активность местного воспалительного процесса. Это свидетельствует о том, что нормализация ВГД не способна полностью предотвратить развитие заболевания, а в механизмах прогрессии ПОУГ важную роль играет выраженность воспалительного процесса, во многом, определяющая активность патологического процесса. Ультраструктурное исследование трабекулярной сети глаза подтвердило роль воспаления в механизмах развития ПОУГ.

Ключевые слова: глаукома, воспаление, цитокины, факторы роста.

Адрес для корреспонденции: Профессор, доктор мед. наук А.Н. Трунов
Лаборатория иммунологии репродукции
НЦ клинической и экспериментальной медицины
630091 Новосибирск, ул. Советская, 46/2–33
E-mail: trunov1963@yandex.ru

УДК 577.1.083.3; 577.12.05; 612.017.1:57.052; 616-002.2; 618.11-002.2

Не вызывает сомнения, что на современном этапе развития офтальмологии первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является одним из распространенных заболеваний органа зрения, имеющим тенденцию к нарастанию частоты встречаемости, определенные сложности в ранней диагностике и лечении, что определяет высокий уровень медико-социальных и экономических потерь для общества.

Исследования последних лет убедительно показали, что как медикаментозная, так и хирургическая нормализация внутриглазного давления (ВГД) зачастую не предотвращает дальнейшего развития патологического процесса, исходом которого нередко становятся слабо-видение и слепота.

В научной литературе активно дискутируется значимость и роль свободнорадикальных процессов, нарушений местного иммунного реагирования, дисбаланса различных групп цитокинов, клеточных факторов роста и других биологически активных субстанций в патогенезе ПОУГ, а также их влияние на деятельность глутамат-кальциевого каскада, лежащего в основе феномена эксайтотоксичности, на механизмы развития нейродегенерации, повреждение трабекулы, апоптоз клеток зрительного нерва, однако однозначных заключений до сих пор не сделано [1–13, 15–21].

Цель настоящего исследования состояла в изучении активности воспалительного процесса и ультраструктурных нарушений в тканях стенки шлеммова канала трабекулярной сети глаза человека в начальной стадии ПОУГ.

Материалы и методы

Обследовано 70 пациентов с диагнозом начальной стадии ПОУГ, верифицированным на основании офтальмологического обследования, которое включало визометрию, статическую рефракцию, тонометрию по Маклакову, кинетическую и статическую периметрию, эхобиометрию, доплерографию, биомикроскопию, гониоскопию, прямую и обратную офтальмоскопию и др.

Количество мужчин составило 53 (44%), женщин – 67 (56%), средний возраст пациентов – 54,9±3,1 лет. Все обследованные пациенты были с нормализованным ВГД, что достигалось консервативным лечением с использованием в большинстве случаев противоглаукоматозных препаратов группы бета-адреноблокаторов (0,5% по 1 капле 2 раза в день), разрешенных к применению на территории Российской Федерации.

В качестве нормативных значений определяемых в настоящем исследовании показателей слезной жидкости были использованы данные, полученные при обследовании 20 практически здоровых доноров аналогичного возраста.

Кроме того, для проведения ультраструктурного исследования были взяты фрагменты тканей стенки шлеммового канала трабекулярной сети глаза человека, полученные при антиглаукоматозных операциях, проведенных по медицинским показаниям. В качестве контроля были использованы аналогичные фрагменты тканей глаза, энуклеированных по плановым медицинским показаниям глаз. Энуклеация проводилась по поводу заболеваний, не влияющих на морфоструктурную организацию переднего отрезка глаза (злокачественные новообразования заднего отдела глаза).

У всех пациентов было получено информированное согласие на проведение операции и забор слезной жидкости и тканей глаза, а также использование данных исследования в научных целях.

Лабораторные методы исследования

Определение трансформирующего фактора роста- $\beta 2$ (ТФР- $\beta 2$) – цитокина, обладающего выраженной пролиферативной и противовоспалительной активностью, выполнялось методом иммуноферментного анализа на коммерческих тест-системах DRG-diagnostics (Германия) по инструкции производителя.

Определение в слезной жидкости матричной металлопротеиназы (ММР-9) – представителя семейства внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать белки внеклеточного матрикса и участвующих в процессах пролиферации, апоптозе, регуляции синтеза цитокинов, выполнялось методом иммуноферментного анализа на коммерческих тест-системах CUSABIO (КНР) по инструкции производителя.

Определение концентрации интерлейкина ИЛ-1 β , основного провоспалительного цитокина, повышение концентраций которого связано с активацией иммунного ответа по Т-хелперному пути I типа, взаимосвязано с активацией процессов воспаления, индукцией апоптоза и др., и интерлейкина ИЛ-4, цитокина, способного активировать Т-хелперный ответ II типа, обладающего противовоспалительными свойствами, являющегося активатором гуморального звена иммунной системы и участвующего в развитии аутоиммунного реагирования, в слезной жидкости выполнялось с использованием

коммерческих тест-систем производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) по инструкции производителя.

Определение аутоантител к антигенам нативной ДНК (ААТ к АГ нДНК), являющихся универсальным маркером клеточной деструкции, в слезной жидкости проводилось с использованием коммерческих тест-систем «ДНК-ТЕСТ» производства ПМЦ «СибНИР-комплект» по инструкции производителя.

Определение уровня содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), интегрального показателя активации гуморального звена иммунной системы, в слезной жидкости проводилось методом жидкостной преципитации в 7,5% полиэтиленгликоля-6000 на 0,01М боратном буфере pH 8,4.

Результаты иммуноферментного анализа регистрировали на вертикальном фотометре «Униплан» при длине волны 450 нм.

Для исследования в электронном микроскопе образцы тканей глаза фиксировали в 1% растворе OsO₄ на фосфатном буфере (pH=7,4), дегидратировали в этиловом спирте возрастающей концентрации и заключали в эпон. Из полученных блоков готовили полутонкие срезы толщиной 1 мкм на ультратоме Leica UC7/FC7, окрашивали толудиновым синим, изучали под световым микроскопом и выбирали необходимые участки тканей для исследования в электронном микроскопе. Из отобранного материала получали ультратонкие срезы толщиной 35–45 нм, контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата и цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе JEM 1400.

Полученные цифровые данные были подвергнуты статистическому анализу и представлены в виде таблиц. Использовались методы непараметрической статистики. Значимость различий вариационных рядов в несвязанных выборках оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Достоверным считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем вероятности 95% ($p < 0,05$).

Результаты собственных исследований

В результате проведенных исследований были получены следующие данные (табл. 1).

Анализ данных позволяет сделать заключение, что в патогенезе начальной стадии ПОУГ с нормализованным давлением значимую роль играет повышение концентраций биологически активных субстанций (ИЛ-1 β , ММР-9, ААТ к АГ нДНК), способных активировать развитие воспалительно-деструктивного и аутоиммун-

Таблица 1

Значения изучаемых показателей в слезной жидкости пациентов с начальной стадией ПОУГ с нормализованным ВГД ($M \pm m$)

Группа	Показатели					
	ИЛ-1 β , пг/мл	ИЛ-4, пг/мл	ММР-9, пг/мл	ТФР- $\beta 2$, пг/мл	ААТ к АГ нДНК, усл. ед.	ЦИК, усл. ед.
Норма (n=20)	16,2 $\pm$ 3,4	14,9 $\pm$ 3,1	0,5 $\pm$ 0,07	672 $\pm$ 35	0,47 $\pm$ 0,03	25,1 $\pm$ 3,2
ПОУГ (n=120)	60,7 $\pm$ 5,1*	19,2 $\pm$ 2,0	1,08 $\pm$ 0,15*	3863 $\pm$ 489*	0,85 $\pm$ 0,11*	58,1 $\pm$ 3,5*

*Достоверно отличается от нормативных значений в слезной жидкости ($p < 0,05$).

ного процессов и, как следствие этого, вызывать поражение органа зрения, что в конечном итоге приводит к слепоте. Кроме того, длительная циркуляция низкомолекулярных ЦИК может приводить к их осаждению на эндотелиальных клетках, вызывая дальнейшее развитие иммунного воспаления.

Указанные процессы происходят вне зависимости от того, с чем связано появление биологически активных субстанций, обладающих выраженным воспалительно-деструктивным потенциалом (нарастание ВГД, приводящее к клеточной деструкции и выходу токсических продуктов распада, нарушение микроциркуляции в органе зрения, развивающееся на фоне изменений в сосудистом русле организма, первичная дискоординация метаболических процессов в глазу) и способных запускать порочный круг развития патологического процесса.

Значимым представляется установленное в исследовании повышение в слезной жидкости обследованных пациентов с начальной стадией ПОУГ ТФР- β 2, цитокина, обладающего выраженной пролиферативной активностью. Его повышение на начальных этапах заболевания, вероятно, носит компенсаторный характер в ответ на развитие воспалительно-деструктивного процесса, однако его способность активировать процессы фиброза

является одним из патогенетически значимых факторов в развитии ПОУГ.

Таким образом, нормализация внутриглазного давления не способна полностью предотвратить развитие заболевания, а в механизмах прогрессии ПОУГ значимую роль играет выраженность воспалительно-деструктивного процесса, во многом определяющего активность глаукомы.

В пользу представленного заключения свидетельствуют и данные современной литературы, в которых показано, что активация синтеза провоспалительных цитокинов играют значимую роль в развитии апоптоза и феномена эксайтотоксичности. Кроме того, известна способность ИЛ-1 β стимулировать секрецию латентных металлопротеиназ и плазминогена, превалирование синтеза которых приводит к нарастанию деструктивных процессов, повышенному разрушению матрикса соединительной ткани или снижению ее восстановления. В то же время избыточная экспрессия рецепторов к ТФР- β , связываемая рядом авторов с активным синтезом провоспалительных цитокинов, приводит к повышенному синтезу фибронектина и фибротическим изменениям тканей глаза, играя значимую роль в развитии глаукоматозного процесса [13, 15, 20].

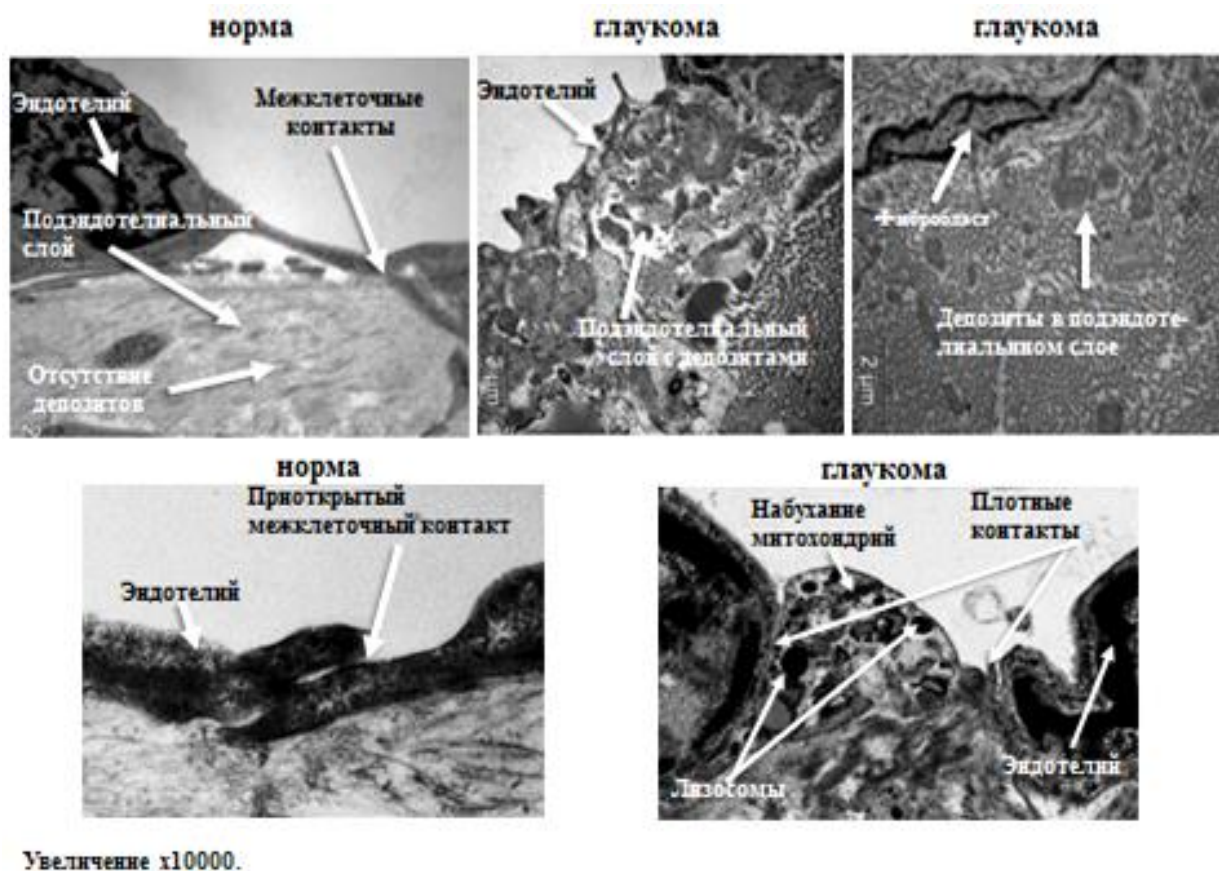


Рис. 1. Ультраструктура стенки шлеммова канала трабекулярной сети глаза человека в норме и при глаукоме.

Выявленная активность иммуновоспалительного процесса, возникающая в механизмах развития глаукомы, способна приводить к морфологическим изменениям в структуре трабекулярной сети, которые были зафиксированы при электронно-микроскопическом исследовании и представлены на рисунке 1.

При электронно-микроскопическом исследовании в структуре стенки шлеммова канала при глаукоме было

выявлено большое количество депозитов внеклеточного материала в подэндотелиальном слое, возрастание количества лизосом и набухание митохондрий в эндотелии, а также возрастание плотности межэндотелиальных контактов, в отличие от полуоткрытых в норме. Полученные данные подтверждают сделанное заключение о роли воспалительно-деструктивного процесса в патогенезе ПОУГ.

Литература

1. Борисова А.М., Сепиашвили Р.И. «Иммунодефицитные состояния при хронических неспецифических заболеваниях легких.» *Аллергология и иммунология* 5(2): 300, 2004.
2. Басов А.А., Барышев М.Г., Быков И.М., Павлюченко И.И., Джимак С.С., Сепиашвили Р.И. «Воздействие воды с модифицированным изотопным составом на интенсивность свободнорадикальных процессов в эксперименте на лабораторных животных.» *Аллергология и иммунология* 13(4): 314–320, 2012.
3. Сепиашвили Р.И. «Иммунореабилитация: определение и современная концепция.» *Int. J. Immunorehabilitation* № 10: 5, 1998.
4. Сепиашвили Р.И. «Иммунореабилитология на рубеже веков.» *Int. J. Immunorehabilitation* 2(1): 5, 2000.
5. Сепиашвили Р.И. «Иммунотропные препараты: классификация, проблемы и перспективы.» *Аллергология и иммунология* 2(1): 39, 2001.
6. Сепиашвили Р.И. «Физиология иммунной системы» (М.: Изд-во «Медицина-Здоровье») 352 с., 2015.
7. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе.» *Росс.физиол. ж. им. И.М. Сеченова* 91(8): 927, 2005.
8. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Иммунные синапсы: от теории к клинической практике.» *Молекулярная медицина* № 1: 14–22, 2008.
9. Сепиашвили Р.И., Малашиха Ю.А. «Мозг – один из центральных органов иммунной системы. *Int. J. Immunorehab.* №1: 3, 1995.
10. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И. «Роль цитокинов в иммуннопатологии.» *Аллергология и иммунология* 6(2): 42, 2005.
11. Черных В.В., Егорова Е.В., Ермакова О.В., Бетке А.В., Обухова О.О., Трунов А.Н. «О возможной роли иммунных нарушений в патогенезе псевдоэкссудативного синдрома.» *Бюлл. СО РАМН* 29(4): 131–135, 2009.
12. Черных В.В., Шваюк А.П., Горбенко О.М., Сафронов И.Д., Чехова Т.А., Трунов А.Н., Трунова Л.А. «Особенности патогенеза начальной и развитой стадии первичной открытоугольной глаукомы.» *Аллергология и иммунология* 7(1): 28–31, 2006.
13. Baltmr A., Duggan J., Nizari S., Salt T.E., Cordeiro M.F. “Neuroprotection in glaucoma - Is there a future role?” *Exp. Eye Res.* 91(5): 554–566, 2010.
14. Basov A.A., Baryshev M.G., Dzhimak S.S., Bykov I.M., Sepiashvili R.I., Pavlyuchenko I.I. “The effect of consumption of water with modified isotope content on the parameters of free radical oxidation *in vivo*.” *Fiziologichnyi zhurnal* (Ukraine) 59(6): 50–57, 2013.
15. Huang P., Qi Y., Xu Y.S Черных В.В., Шваюк А.П., Горбенко О.М., Сафронов И.Д., Чехова Т.А., Трунов А.Н., Трунова Л.А. «Особенности патогенеза начальной и развитой стадии первичной открытоугольной глаукомы.» *Аллергология и иммунология* 7(1): 28–31, 2006.
16. Huang P., Qi Y., Xu Y.S. Liu J., Liao D., Zhang S.S., Zhang C. “Serum cytokine alteration is associated with optic neuropathy in human primary open angle glaucoma.” *J. Glaucoma* 19(5): 324–330, 2010.
17. Huang P., Zhang S.S., Zhang C. Erratum: “The two sides of cytokine signaling and glaucomatous optic neuropathy.” *J. Ocul. Biol. Dis. Infor.* 2(3): 98–103, 2009.
18. Kelley M.J., Rose A.Y., Song K. “Synergism of TNF and IL-1 in the induction of matrix metalloproteinase-3 in trabecular meshwork.” *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 48(6): 2634–2643, 2007.
19. Liu J., Liao D., Zhang S.S., Zhang C. “Serum cytokine alteration is associated with optic neuropathy in human primary open angle glaucoma.” *J. Glaucoma* 19(5): 324–330, 2010.
20. Malvitte L., Montange T., Vejux A., Baudouin C., Bron A.M., Creuzot-Garcher C., Lizard G. “Measurement of inflammatory cytokines by mul-ticytokine assay in tears of patients with glaucoma topically treated with chronic drugs.” *Br. J. Ophthalmol.* 91(1): 29–32, 2007.
21. Shifera A.S., Trivedi S., Chau P., Bonnemaision L.H., Iguchi R., Alvarado J.A. “Constitutive secretion of chemokines by cultured human trabecular meshwork cells.” *Exp. Eye Res.* 91(1): 42–47, 2010.
22. Tezel G. “The role of glia, mitochondria, and the immune system in glaucoma.” *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 50(3): 1001–1012, 2009.
23. Xu S.L., Gao Z.Z., Wang Y., Chen J. “Expression of matrix metalloproteinases and inhibitors on the scleral tissue of lamina cribrosa in rat with experimental chronic ocular hypertension.” *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 45(3): 260–265, 2009.
24. Yu A.L., Birke K., Moriniere J., Welge-Lüssen U. “TGF-beta 2 induces senescence-associated changes in human trabecular meshwork cells.” *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 51(11): 5718–5723, 2010.

New Approaches to the Evaluation of Inflammatory Disorders Intensity in Pathogenesis of Primary Open Angle Glaucoma

A.N. Trunov^{1,2}, N.P. Bgatova³, I.B. Druzhinin¹, A.V. Eremina¹,
A.A. Pozhidaeva³, L.A. Trunova², V.V. Chernykh¹

¹S.N. Fyodorov Intersectoral Research and Technology Complex “Eye Microsurgery” Novosibirsk

²Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Novosibirsk

³Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology” Novosibirsk

The study involved 70 patients diagnosed with early stage of primary open angle glaucoma (POAG) with normalized intraocular pressure performs a specific TGF- β 2, MMP-9, IL-1 β , IL-4 and antibodies to antigens of native DNA in tear fluid and electron microscopic study of the trabecular eye area. The study shows, that in patients with an initial stage of primary open angle glaucoma (POAG) with normalized intraocular pressure (IOP) is determined by the activity of the local inflammatory process. This suggests that the normalization of IOP is not able to prevent completely the development of the disease, and at the mechanisms of progression of POAG important role plays Intensity of the inflammatory process, which largely determines the activity of the glaucoma. Application of the method of treatment is based on the introduction to the region microcirculation on the side of the affected organ, complex drugs leads to a reduction of inflammatory activity and improves the functional state of the body. Ultra-structural study of the trabecular meshwork eyes confirmed the role of inflammation in POAG mechanisms development.

Key words: *glaucoma, inflammation, cytokines, growth factors.*

Календарь конференций

10–14 ноября 2016

Сан-Франциско, США

AMERICAN COLLEGE ALLERGY, ASTHMA & IMMUNOLOGY (ACAAI) MEETING



3–7 марта 2017

Атланта, США

AMERICAN ACADEMY OF ALLERGY, ASTHMA & IMMUNOLOGY (AAAAI) MEETING



СТРАТЕГИЯ ОЦЕНКИ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРОТИВ ЧУМЫ И ТУЛЯРЕМИИ

И.И. Дятлов¹, В.В. Фирстова¹, Н.Л. Бондаренко², А.В. Караулов²

¹ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболensk

²Первый московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова, Москва

Рассмотрены методы оценки иммунологической эффективности вакцинации против чумы и туляремии. Особое внимание уделено иммунологическим показателям, отражающим наличие клеточного противочумного и противотуляремийного иммунитета.

Ключевые слова: чума, туляремия, иммунитет, вакцинация, иммунологическая эффективность.

Адрес для корреспонденции: И.И. Дятлов

ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии
142279 Оболensk, Серпуховский р-он, Московская обл.
E-mail: dyatlov@obolensk.org

УДК 615.37: [616.98:579.842.1/2], 616-092-097

В России для профилактики туляремии и чумы используются живые вакцинные штаммы *F. tularensis* 15 и *Y. pestis* EV НИИЭГ.

Для заключения об эффективности вакцинации и принятия решения о проведении ревакцинации проводится оценка уровня иммунологической перестройки организма у людей. Заключение о выраженности иммунологической перестройки после иммунизации живой туляремийной вакциной проводят в соответствии с МУ 3.1.2007-05 «Эпидемиологический надзор за туляремией» на основании выявления специфических антител, положительных накожной реакции с тулярином, или реакции лейкоцитоза. Для чумы, несмотря на большой объем исследований, проведенных в данном направлении, рекомендации по оценке выраженности иммунологической поствакцинальной перестройки не разработаны.

Цель данного исследования – проанализировать существующие методы оценки поствакцинального противотуляремийного/противочумного иммунитета.

Необходимым условием успешной защиты от инфекции, вызванной факультативными внутриклеточными патогенами, к которым относятся *F. tularensis* и *Y. pestis*, является синтез специфических антител и эффективная активация факторов клеточного иммунитета. Уровень антител к ЛПС *F. tularensis*, F1 антигену *Y. pestis*, выявляемых в сыворотке крови доноров, является частичным показателем эффективности вакцинации, что было подтверждено в ряде экспериментов [15, 17, 19, 22]. Оценка специфического клеточного иммунитета против возбудителей чумы и туляремии затруднена.

Используемые ранее для выявления противотуляремийного и противочумного иммунитета накожные реакции с тулярином и пестином, основанные на реакции

гиперчувствительности замедленного типа, в настоящее время проводятся в редких случаях, так как оказывают дополнительную антигенную нагрузку на организм и характеризуются рядом побочных реакций. При формировании реакции гиперчувствительности замедленного типа происходит секреторная дегрануляция лимфоцитов и гранулоцитов.

Учитывая механизмы формирования накожных реакций, для оценки противотуляремийного иммунитета была разработана реакция лейкоцитоза *in vitro* с тулярином, отражающая цитотоксическую активность общего пула эффекторных клеток. Оценка противочумного иммунитета предлагалось проводить на основании выявления дегрануляции гранулоцитов под влиянием аллергена чумного микроба (микробного пестина) в условиях *in vitro* [2].

Исследования механизмов участия Т-лимфоцитов в формировании иммунитета к туляремии и чуме позволили заключить, что большое значение имеют продуцируемые ими цитокины. Т-лимфоциты при формировании протективного иммунного ответа начинают активно синтезировать провоспалительные цитокины [17, 21, 27]. На основании этих данных были разработаны методы оценки напряженности поствакцинального противочумного (по соотношению уровней синтеза цитокинов ИЛ-4 и ИФН γ в ответ на рестимуляцию лимфоцитов антигенами *Y. pestis* [14]) и противотуляремийного (по усилению синтеза ИФН γ лимфоцитами в ответ на рестимуляцию клеток антигенами *F. tularensis* [25, 26]) иммунитета у людей.

Клетки памяти под влиянием антигенов *F. tularensis*/*Y. pestis* запускают процессы пролиферации для увеличения пула специализированных клеток [24]. На этом основан другой метод выявления противотуляремийного/противочумного иммунитета, наличие которого от-

ражается усилением пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на антигены *F. tularensis*/*Y. pestis*.

С развитием методов проточной цитометрии стало возможным анализировать функциональную активность отдельных субпопуляций иммунокомпетентных клеток [2, 4–7]. Учитывая, что клетки памяти быстрее активируются в ответ на специфический антиген, был предложен метод *in vitro* для оценки клеточного противотуляремийного иммунитета у людей, основанный на выявлении CD69 маркера ранней активации на поверхности CD4⁺ Т-лимфоцитов под влиянием антигенов *F. tularensis* [12].

Современные методы исследований позволяют выявлять клетки памяти по экспрессии молекулы CD45RO [8–11, 16, 18]. Молекула CD45RO, представляющая собой трансмембранную тирозинфосфатазу, состоящую из одной полипептидной цепи, ассоциированную с TCR и с ко-рецепторами, что способствует существенному снижению (на два порядка и более) порога активации лимфоцита антигеном [13]. На неиммунных зрелых Т-лимфоцитах экспрессируется изоформа CD45RA, которая не ассоциирована в мембране с TCR или с ко-рецепторами. Таким образом, для выхода в продуктивную эффекторную фазу иммунного ответа Т-лимфоцитам памяти достаточно слабых ко-стимулирующих воздействий, в отличие от зрелых неиммунных лимфоцитов. На этом основан предложенный нами принцип выявления Т-лимфоцитов памяти, специфических к антигенам *F. tularensis* и *Y. pestis*. У вакцинированных против туляремии/чумы доноров под влиянием антигенов *F. tularensis*/*Y. pestis* отмечалось специфическое усиление экспрессии HLA-DR рецептора (маркер активации) на поверхности Т-лимфоцитов памяти. Это свидетельствует о наличии циркулирующих в крови лимфоцитов памяти, способных эффективно распознавать антигены туляремийного/чумного микроба и стремительно активироваться.

Клетки памяти условно делят на центральные и эффекторные. Эффекторные клетки памяти, в отличие от

центральных, не имеют CCR рецептора и L-селектина, способствующих рециркуляции клеток через лимфатические узлы. Эффекторные клетки памяти CD4⁺ проявляют более выраженную активность синтеза цитокинов по сравнению с центральными клетками памяти CD4⁺ [20]. В небольших количествах центральные и эффекторные клетки памяти постоянно циркулируют в крови [20, 23]. Логично было предположить, что под влиянием специфических антигенов количество циркулирующих клеток памяти увеличивается. Это было подтверждено экспериментальной работой, где было показано, что количество эффекторных клеток памяти (CD45⁺CD4⁺CD62L-CD45RA-CD45RO⁺) в крови у людей после вакцинации против чумы увеличивается. Кроме того, под влиянием антигенов *Y. pestis* EV в культуре клеток крови, полученной от вакцинированных против чумы людей, количество эффекторных клеток памяти также увеличивалось, что было предложено использовать для оценки эффективности вакцинации [1].

Таким образом, в качестве суррогатных маркеров для оценки клеточного противочумного/противотуляремийного поствакцинального иммунитета у людей предложен ряд показателей, характеризующих специфическое изменение функциональной активности лимфоцитов под влиянием антигенов *F. tularensis* или *Y. pestis*. Сравнительный анализ между индивидуумами, вакцинированными против чумы и/или туляремии, свидетельствует о некоторых вариациях в иммунных реакциях. Слабая/сильная реакция разных путей активации лимфоцитов вакцинированных доноров в ответ на антигены *F. tularensis* или *Y. pestis* может быть обусловлена генетическим полиморфизмом в популяции людей. Все вышесказанное позволяет предположить, что заключение о наличии протективного иммунитета должно базироваться на нескольких ключевых показателях клеточного и гуморального противочумного/противотуляремийного иммунитета.

Литература

1. Богачева Н.В., Крючков А.В., Дармов И.В., Воробьев К.А., Печенкин Д.В., Елагин Г.Д., Колесников Д.П. "Экспериментальная оценка методом проточной цитофлуориметрии уровня клеточной иммунологической памяти у лиц, вакцинированных против чумы и сибирской язвы." *Клиническая лабораторная диагностика* № 11: 48–53, 2013.
2. Борисова А.М., Сепиашвили Р.И. «Иммунодефицитные состояния при хронических неспецифических заболеваниях легких.» *Аллергология и иммунология* 5(2): 300, 2004.
3. Кравцов А.Л., Шмелькова Т.П., Шуковская Т.Н. "Влияние противочумной вакцинации на функциональную активность клеток врожденного иммунитета человека." *Проблемы особо опасных инфекций* № 107: 77–80, 2011.
4. Сепиашвили Р.И. «Иммунореабилитация: определение и современная концепция.» *Int. J. Immunorehabilitation* № 10: 5, 1998.
5. Сепиашвили Р.И. «Иммунореабилитология на рубеже веков.» *Int. J. Immunorehabilitation* 2(1): 5, 2000.
6. Сепиашвили Р.И. «Иммунотропные препараты: классификация, проблемы и перспективы.» *Аллергология и иммунология* 2(1): 39, 2001.
7. Сепиашвили Р.И. «Физиология иммунной системы» (М.: Изд-во «Медицина-Здоровье») 352 с., 2015.
8. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе.» *Росс.физиол. ж. им. И.М. Сеченова* 91(8): 927, 2005.
9. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Иммунные синапсы: от теории к клинической практике.» *Молекулярная медицина* № 1: 14–22, 2008.
10. Сепиашвили Р.И., Малашиха Ю.А. «Мозг – один из центральных органов иммунной системы. *Int. J. Immunorehab.* №1: 3, 1995.
11. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И. «Роль цитокинов в иммунопатологии.» *Аллергология и иммунология* 5(1): 42, 2004.
12. Фирстова В.В., Кравченко Т.Б., Зырина Е.В., Бахтеева И.В., Титарева Г.В., Тюрин Е.А., Дятлов И.А. "Оценка клеточного и гуморального поствакцинального специфического иммунитета у людей, регулярно вакцинирующихся по профилактическим показаниям против туляремии." *Жизнь без опасностей* 7(2): 96–102, 2012.
13. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. «Иммунология» (М.: Медицина) 432 с., 2000.

14. Шуковская Т.Н., Смолькова Е.А., Шмелькова Т.П., Ключева С.Н., Бугоркова С.А. "Индукцированная продукция IFN- γ и IL-4 как показатель функциональной активности Th1- и Th2-клеток у вакцинированных против чумы людей." *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* № 6: 78–83, 2011.
15. Bashaw J., Norris S., Weeks S., Trevino S., Adamovicz J.J., Welkos S. J. "Development of in vitro correlate assays of immunity to infection with *Yersinia pestis*." *Clin. Vaccine Immunol.* **14**(5): 605–616, 2007.
16. Basov A.A., Baryshev M.G., Dzhimak S.S., Bykov I.M., Sepiashvili R.I., Pavlyuchenko I.I. "The effect of consumption of water with modified isotope content on the parameters of free radical oxidation in vivo." *Fiziologichnyi zhurnal* (Ukraine) **59**(6): 50–57, 2013.
17. Cowley S.C. "Proinflammatory cytokines in pneumonic tularemia: too much too late?" *J. Leukoc. Biol.* **86**(3): 469–470, 2009.
18. Fearon D.T., Manders P., Wagner S.D. "Arrested differentiation, the self-renewing memory lymphocyte, and vaccination." **293**: 248–250, 2001.
19. Jones S.M., Griffin K.F., Hodgson I., Williamson E.D. "Protective efficacy of a fully recombinant plague vaccine in the guinea pig." *Vaccine* **21**(25–26): 3912–3918, 2003.
20. Lefrancois L., Puddington L. "Intestinal and pulmonary mucosal T cells: local heroes fight to maintain the status quo." *Annu Rev. Immunol.* **24**: 681–704, 2006.
21. Lin J.S., Park S., Adamovicz J.J., Hill J., Bliska J.B., Cote C.K., Perlin D.S., Amemiya K., Smiley S.T. "TNF α and IFN- γ contribute to F1/LcrV-targeted immune defense in mouse models of fully virulent pneumonic plague." *Vaccine* **29**(2): 357362, 2010.
22. Lin Y., Ritchea S., Logar A., Slight S., Messmer M., Rangel-Moreno J., Guglani L., Alcorn J.F., Strawbridge H., Park S.M., Onishi R., Nyugen N., Walter M.J., Pociask D., Randall T.D., Gaffen S.L., Iwakura Y., Kolls J.K., Khader S.A. "Interleukin-17 is required for T helper 1 cell immunity and host resistance to the intracellular pathogen *Francisella tularensis*." *Immunity* **31**: 799–810, 2009.
23. Salerno-Goncalves R., Hepburn M.J., Bavari S., Szein M.B. "Generation of heterogeneous memory T cells by live attenuated tularemia vaccine in humans." *Vaccine* **28**: 195–206, 2009.
24. Semple K., Nguyen A., Yu Y., Wang H., Anasetti C., Yu X.Z. "CD28 costimulation suppresses induction of regulatory T cells from naive precursors through Lck signaling." *Blood* **117**(11): 3096–3103, 2011.
25. Waag D.M., K.T.Jr. McKee, G. Sandstrom, L.L. Pratt, C.R. Bolt, M.J. England, G.O. Nelson, J.C. Williams "Cell-mediated and humoral immune responses after vaccination of human volunteers with the live vaccine strain of *Francisella tularensis*." *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* #2: 143–148, 1995.
26. Wang X., Wang Z., Guo Z., Wei B., Tian F., Yu S., Wang H., Yang R. "Serum cytokine responses in primary pneumonic plague patients." *Clin. Vaccine Immunol.* **18**: 184–186, 2011.
27. Woolard M.D., Hensley L.L., Kawula T.H., Frelinger J.A. "Respiratory *Francisella tularensis* live vaccine strain infection induces Th17 cells and prostaglandin E2, which inhibits generation of gamma interferon-positive T cells." *Infect. Immun.* **76**: 2651–2659, 2008.

Evaluation Strategy of Postvaccination Immunity against Plague and Tularemia

I.I. Dyatlov¹, V.V. Firstova¹, N.L. Bondarenko², A.V. Karaulov²

¹State Scientific Centre of Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Methods showing immunological effectiveness of vaccination against plague and tularemia considered. It focused on immunological parameters reflects the presence of cell-mediated antiplague and antituberculosis immunity.

Key words: plague, tularemia, immunity, vaccination, immunological effectiveness,

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ КАК ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ И ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

Э.Ж. Битанова

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
Алматы, Казахстан

Полиморфизмы генов факторов врождённого иммунитета оказывают решающее влияние на возникновение, развитие и исходы инфекционной патологии. Как показал анализ литературы, результаты исследований восприимчивости к туберкулёзу в различных популяциях разнообразны и иногда противоречивы. Их систематизация позволила выделить несколько полиморфизмов генов TLR, перспективных для дальнейшего изучения и возможного использования в качестве предикторов развития и течения туберкулёзного процесса. Из рассмотренных нами полиморфизмов интересными для дальнейшего изучения нам представляются TLR2 rs5743708 (2258G/A генотип) и TLR1 rs4833095 (743A/G генотип). Первый является полиморфизмом «способствующим» развитию заболевания. Второй можно отнести к «препятствующим» патологическому процессу посредством влияния на функциональную активность рецепторов врождённого иммунитета. Большой интерес представляет вопрос вклада генетических полиморфизмов TLRs в предрасположенность к туберкулёзному процессу вообще и к различным его формам, в том числе к мультирезистентным.

Ключевые слова: генетические полиморфизмы, SNP, TLR рецепторы, туберкулёз.

Адрес для корреспонденции: Э.Ж. Битанова
050012, Алма-Ата, ул. Толе би, д. 88.
Казахский национальный медицинский университет
им. С.Д. Асфендиярова
E-mail: elmira.bitanova@mail.ru

УДК: 616.13-004, 616.24-002.5-036.

В Республике Казахстан ежегодно регистрируется до 23 000 новых случаев с открытой формой туберкулеза. В наибольшей степени туберкулез диагностируется среди лиц трудоспособного возраста от 18 до 54 лет, причем более половины составляют больные моложе 34 лет. Вместе с тем, отмечается четко выраженная тенденция к росту туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, как среди контингента противотуберкулезных диспансеров, так и среди впервые выявленных больных туберкулезом (данные официального сайта IWER, Казахстан, 2013 г.).

Необходимо отметить, что туберкулез (ТБ) по-прежнему является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности и во всем мире [1–17]. В то же время, установлено, что около одной трети населения планеты заражено микобактерией туберкулёза (МТБ) бессимптомно. При этом только у 5–10% этих лиц в течение жизни могут появиться клинические проявления заболевания [22]. Этот факт может свидетельствовать о роли наследственных факторов в восприимчивости к туберкулёзу [18]. Вместе с тем, показано, что наследственные факторы также могут влиять на характер воспаления при туберкулёзном процессе. Например, оказалось, что единичные нуклеотидные полиморфизмы (SNP) в генах, контролирующих баланс про- и противовоспалительных белков, могут определить как риск развития туберкулеза, так и характер воспалительного

процесса при туберкулезе [24]. Как следствие, генотип-специфическая терапия может оптимизировать воспалительную реакцию на микобактериальные инфекции [23]. Таким образом, разработка персонализированного подхода к терапии туберкулёза требует изучения роли генотипа, связанного с риском развития туберкулеза и определяющего характер иммунного ответа при данной патологии.

Роль отдельных SNP TLR в развитии туберкулёзного процесса

Влияние SNPs TLRs на восприимчивость к туберкулёзу активно изучается исследователями по всему миру. В результате многочисленных исследований показано, что полиморфизмы TLR-2 и TLR-4 могут регулировать воспалительный ответ на бактериальные компоненты и таким образом влиять на врожденный иммунный ответ и клиническую восприимчивость к ТБ [19]. Предполагается также, что SNPs TLR4 и TLR9 генов могут быть связаны с восприимчивостью к туберкулёзу. Так, например, изучение TLR-нокаутированных мышей показал, что TLR2, TLR4 и TLR9 вносят вклад в резистентность к МТБ инфекции [21].

Наиболее изученными полиморфизмами в генах TLR-4 и TIRAP являются TLR4 rs 4986790 (896 A/G), TLR4 rs 498671(1196C/T) и TIRAP rs 8177374 (539 C/T)

полиморфизмы [20]. Из них пока только TIRAP rs 8177374 внесен в базу ClinVar NCBI и обозначен как протективный полиморфизм по отношению к туберкулезу.

Тем не менее, многочисленные исследования, проведенные с целью изучения их ассоциации с туберкулезом, позволяют отнести следующие полиморфизмы к потенциальным факторам риска для ТБ: TLR1 (1805G/T), TLR2 (597T/C), TLR2(1350T/C), TLR2(2258G/A), TLR6 (745C/T) [25].

Их указанных выше полиморфизмов, TLR2 rs5743708 (2258G/A генотип) относится к наиболее активно изучаемым полиморфизмам. Многочисленные исследования посвящены связи этого полиморфизма с туберкулезом, инфекциями мочеполовой системы и другими инфекционными заболеваниями. Большинство авторов сходятся во мнении, что данный полиморфизм является предрасполагающим к развитию туберкулеза в различных этнических подгруппах. При этом, в ряде исследований он не продемонстрировал восприимчивости к туберкулезу в популяциях в целом, но при анализе подгрупп азиатского и латиноамериканского населения генотипы AA и AG данного полиморфизма были связаны с восприимчивостью к туберкулезу. На основании проведенных исследований rs5743708 внесен базу NCBI как фактор риска развития туберкулеза.

Этот полиморфизм приводит к замене аргинина на глутамин в Toll-интерлейкина-1 рецепторе (TIR), что, предположительно, приводит к снижению ответа макрофагов на бактериальные пептиды. Исследования на мышцах показали, что rs5743708 изменяет TLR2 сигнализацию, что приводит к снижению уровня фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) и интерферона гамма (ИФН γ) и, в итоге, снижает эффективность иммунного ответа.

Как известно, ФНО α и ИФН γ работают в синергизме для активации макрофагов, что приводит к получению интермедиатов реактивного азота (RNI). Эти RNI помогают макрофагам контролировать распространение микобактерий туберкулеза, а также стимулируют миграцию иммунных клеток в очаг воспаления. Более того, показано, что TLR2, образуют гетеродимеры с TLR1 и TLR6 для распознавания широкого спектра лигандов и, таким образом, полиморфизмы, ведущие к формированию неполноценной активации TLR2, могут влиять на несколько PRRs, что усугубляет негативное влияние на иммунную систему.

Другие авторы показали, что этот полиморфизм влияет на TLR2 сигнализацию путем нарушения фосфорилирования тирозина, гетеродимеризацию TLR2-TLR6 и вовлечение TIRAP и MyD88 в трансфицированных НЕК293 клетках, не затрагивая при этом экспрессию TLR2.

Ряд полиморфизмов в TLR4 (rs4986790 (+896A/G) и rs4986791 (+1196C>T) и в TLR9 (rs187084 (-1486C/T), rs5743836 (-1237C/T), rs352139 (+1174G/A), и rs352140 (+2848G/A) также были изучены в различных этнических группах. При этом Rs4986790 и rs4986791 полиморфизмы TLR4 оказались вовлечены в несколько заболеваний, включая рак. Что касается rs187084 и rs5743836 полиморфизмов TLR9, то они расположены в

пределах промоторной области этого гена и могут влиять на регуляцию транскрипции гена TLR9 путем изменения связывания транскрипционных факторов. В отличие от них, rs352139 и rs352140 гена TLR9 могут влиять на сплайсинг мРНК и повышать транскрипцию гена TLR9.

Таким образом, можно отметить, что в настоящее время проводится активный поиск и отдельных SNP, вовлеченных в развитие туберкулеза. Однако, эти данные зачастую носят противоречивый характер.

Рассмотрим несколько SNPs, которые также наиболее часто упоминались в проанализированной нами литературе в ассоциации с туберкулезом.

Полиморфизм TLR-1 rs4833095 (743 A/G генотип) связан с устойчивостью к туберкулезу в различных этнических группах. Этот полиморфизм, расположен во внеклеточном домене и приводит к замене аспарагина на серин. Предполагается, что эта замена влияет на механизм сборки TLR и ухудшает его способность образовывать гетеродимеры с TLR2, что приводит к снижению иммунитета. TLR1 rs4833095 находится в сильном неравновесном сцеплении с TLR 1 rs5743618. и определить, как эти два SNPs способствуют восприимчивости к ТБ, пока довольно трудно. Изучение НЕК293 клеток показало, что генотип GG rs5743618 приводит к снижению экспрессии NF- κ B. В то время как наличие любого из rs4833095 аллеля не влияет на уровень NF- κ B. Предполагается, что этот полиморфизм влияет на экспрессию TLR1 на клеточной мембране, так как он участвует в транспорте PRR на поверхности клеток, в то время как rs5743618 влияет на передачу сигнала в TLR1. Сильное неравновесное сцепление этих двух SNP означает, что экспрессия и сигнализация TLR1 подвергаются регуляции, что может оказать существенное влияние на иммунную систему и требует дальнейшего исследования взаимодействия генов. Это представляется интересным в свете того факта, что rs5743618 пока не продемонстрировал никаких ассоциаций с восприимчивостью к туберкулезу в этнических подгруппах.

Полиморфизм TLR-1 (1805T/G генотип) является не синонимичным полиморфизмом расположенным в трансмембранной области TLR1 и ведет к замене изолейцина на серин. Исследования показали, что эта замена влияет на функционирование TLR1 и приводит к изменению характера воспаления. Предполагается, что и этот SNP может влиять на функции TLR в любой популяции. Более того, лица, с генотипом 1805TT производят существенно больше ИЛ-6, чем носители 1805GG. Также показано, что у носителей TLR-1 1805 GG нарушена экспрессия TLR1 на мембране, что приводит к снижению функции TLR1/2. Рядом исследований показано, что данный полиморфизм является фактором риска развития лепры, болезни Крона. Что касается туберкулеза, то этот SNP, как фактор риска, был выявлен у лиц африканской и латиноамериканской популяции.

Многими исследованиями показано, что наличие полиморфизмов в TLR-2 и TLR-4 определяют характер воспалительного ответа на бактериальные компоненты, и таким образом могут повлиять на врожденный иммунный ответ и восприимчивость к ТБ.

Полиморфизм TLR2 rs3804100, находится в позиции 450 внеклеточного домена TLR2 и не ведет к замене серина. На сегодняшний день исследован не в полной мере и его функциональные последствия не определены. Некоторыми исследователями показано, что СС генотип этого полиморфизма связан с латентной туберкулезной инфекцией, а не с активной формой болезни, а также с повышенным количеством в крови естественных киллеров, что может способствовать развитию системных симптомов или поражению плевры.

Полиморфизм TLR4 rs4986791 (1196 С/Т генотип) ведет замене треонина на изолейцин во внеклеточном домене и изменяет область корцептора, влияющего на способность TLR4 отвечать на ЛПС. Отдельные авторы выявили ассоциацию этого полиморфизма с риском развития туберкулеза в отдельных группах азиатской популяции, однако, пока экстраполировать эту информацию на всю популяцию пока не представляется возможным.

Полиморфизм TLR6 rs 5743810 является несинонимическим полиморфизмом, приводящим к замене пролина на серин во внеклеточном домене и, предположительно, влияет на распознавание и снижает сигнальный ответ. Общая тенденция для РС SNP, что аллель Т и

генотипы ТС и ТТ иметь защитный эффект против развития туберкулеза. Показано, что Т аллель этого полиморфизма снижает NF-Кб сигнализацию и приводит к снижению уровня ИЛ-6, при этом отмечено увеличение продукции ИФН, обеспечивая таким образом защиту от туберкулеза.

Из множества описанных выше полиморфизмов интересными для дальнейшего изучения нам представляются TLR2 rs5743708 (2258G/A генотип) и TLR1 rs4833095 (743A/G генотип). Первый является полиморфизмом «способствующим» развитию заболевания, а второй «препятствующим» патологическому процессу посредством влияния на функциональную активность рецепторов врожденного иммунитета.

Однако процесс накопления информации в данном направлении только начинается. И сейчас мы можем сказать, что больше вопросов, чем ответов. Например, большой интерес представляет вопрос вклада генетических полиморфизмов TLRs в предрасположенность к туберкулезному процессу вообще и к различным его формам, в том числе к мультирезистентным, в различных этнических группах и популяциях.

Литература

1. Басов А.А., Барышев М.Г., Быков И.М., Павлюченко И.И., Джимаков С.С., Сепиашвили Р.И. «Воздействие воды с модифицированным изотопным составом на интенсивность свободнорадикальных процессов в эксперименте на лабораторных животных. *Аллергология и иммунология* 13(4): 314–320, 2012.
2. Борисова А.М., Сепиашвили Р.И. «Иммунодефицитные состояния при хронических неспецифических заболеваниях легких.» *Аллергология и иммунология* 5(2): 300, 2004.
3. Малашиха Ю.А., Сепиашвили Р.И., Надареишвили З.Г., Малашиха Н.Ю. «Проблемы неврологической и иммунологической памяти и перспективы реабилитации (основы и концепция).» *Int. J. Immunorehabilitation* № 2: 53, 1996.
4. Мачарадзе Д.Ш., Сепиашвили Р.И. «Эпидемиология бронхиальной астмы у детей по данным литературы и программы ISAAC.» *Астма* 1(1): 44, 2000.
5. Мачарадзе Д.Ш., Шанидзе М.А., Джишкарариани И.Р., Беридзе В.Д., Чихладзе М.В., Сепиашвили Р.И. «Распространенность аллергических заболеваний у детей по данным литературы и ISAAC.» *Астма* 6(1-2): 11, 2005.
6. Нестерова И.В., Балмасова И.П., Козлов В.А., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. «Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции у лиц с рецидивирующими вирусными инфекциями: клинико-иммунологические черты и особенности серотинергической регуляции.» *Цитокины и воспаление* 5(2): 3–14, 2006.
7. Сепиашвили Р.И. «Иммунореабилитация: определение и современная концепция.» *Int. J. Immunorehabilitation* № 10: 5, 1998.
8. Сепиашвили Р.И. «Иммунореабилитология на рубеже веков.» *Int. J. Immunorehabilitation* 2(1): 5, 2000.
9. Сепиашвили Р.И. «Иммуноотропные препараты: классификация, проблемы и перспективы.» *Аллергология и иммунология* 2(1): 39, 2001.
10. Сепиашвили Р.И. «Физиология иммунной системы» (М.: Изд-во «Медицина-Здоровье») 352 с., 2015.
11. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе.» *Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова* 91(8): 927, 2005.
12. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Иммунные синапсы: от теории к клинической практике.» *Молекулярная медицина* № 1: 14–22, 2008.
13. Сепиашвили Р.И., Малашиха Ю.А. «Мозг – один из центральных органов иммунной системы. *Int. J. Immunorehab.* №1: 3, 1995.
14. Сепиашвили Р.И., Мачарадзе Д.Ш., Славянская Т.А., Тарасова С.В. «Распространенность симптомов астмы и атопии среди детей СВАО г. Москвы по критериям ISAAC и объективным данным.» *Int. J. Immunorehab.* № 10: 168, 1998.
15. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И. «Роль цитокинов в иммунопатологии.» *Аллергология и иммунология* 5(1): 42, 2004.
16. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И., Вишняков М.Н. «Иммунореабилитация больных ревматоидным артритом на амбулаторном и санаторно-курортном этапах лечения.» *Int. J. Immunorehabilitation* № 11: 144, 1999.
17. Basov A.A., Baryshev M.G., Dzhimak S.S., Bykov I.M., Sepiashvili R.I., Pavlyuchenko I.I. "The effect of consumption of water with modified isotope content on the parameters of free radical oxidation in vivo." *Fiziologichnyi zhurnal (Ukraine)* 59(6): 50–57, 2013.
18. Bellamy R. "Susceptibility to mycobacterial infections: the importance of host genetics." *Genes Immun.* 4: 4–11, 2003.
19. Hawn T.R., Misch E.A., Dunstan S.J., Thwaites G.E., Lans N.T.N., et al. "A common human TLR1 polymorphism regulates the innate immune response to lipopeptides." *Eur J Immunol.* 37: 2280–2289, 2007.
20. Miao R., Li J., Sun Z., Xu F., Shen H. "Meta-analysis on the association of TIRAP S180L variant and tuberculosis susceptibility." *Tuberculosis (Edinb)* 91: 268–272, 2011.
21. Reiling N., Holscher C., Fehrenbach A. et al. "Cutting edge: Toll-like receptor (TLR)2- and TLR4-mediated pathogen recognition in resistance to airborne infection with *Mycobacterium tuberculosis*." *J Immunol.* 169: 3480–3484, 2002.
22. Russell D.G., VanderVen B.C., Lee W. et al. "Mycobacterium tuberculosis wears what it eats." *Cell Host Microbe* 8: 68–76, 2010.

23. Tobin D.M., Roca F.J., Oh S.F., McFarland R., Vickery T.W., et al. "Host genotype-specific therapies can optimize the inflammatory response to mycobacterial infections." *Cell* **148**: 434–446, 2012.
24. Tobin D.M., Vary J.C., Jr., Ray J.P., Walsh G.S., Dunstan S.J., et al. "The *Ita4h* locus modulates susceptibility to mycobacterial infection in zebrafish and humans." *Cell* **140**: 717–730, 2010.
25. Zhang Y., Jiang T., Yang X., Xue Y., Wang C, et al. Toll-Like Receptor -1, -2, and -6 Polymorphisms and Pulmonary Tuberculosis Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis." *PLoS ONE* **8**(5): 2013 e63357. doi:10.1371/journal.pone.0063357

Genes Polymorphism of Toll-Like Receptors as Predictors of Tuberculosis Development and Its Course

E.Zh. Bitanova

S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

Polymorphisms in genes of the innate immune factors have a decisive influence on the occurrence, development and outcome of infectious disease. As the analysis of the literature showed the results of studies of the susceptibility to tuberculosis in different populations are diverse and sometimes contradictory. Their systematization allowed identifying several gene polymorphisms of TLR, looking for further study and possible use as predictors of the development and course of tubercular process. We have considered that polymorphisms of TLR2 rs5743708 (2258G / A genotype) and TLR1 rs4833095 (743A / G genotype) are interesting for further study. The first is the polymorphism of "promoting" the development of the disease. The second can be attributed to "hindering" the pathological process by influencing the functional activity of receptors of innate immunity. Researches of the contribution of TLRs genetic polymorphisms in susceptibility to tuberculosis process in general and to its various forms, including MDR can be very useful for individualization of treatment.

Key words: genetic polymorphisms, SNP, TLR receptors, tuberculosis.

Календарь конференций

28 июня – 1 июля 2017

Тбилиси, Грузия

V ЕВРОПЕЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО АСТМЕ И ХОБЛ

ОРГКОМИТЕТ КОНГРЕССА



Fax

E-mail

ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ПО ИММУНОПАТОЛОГИИ

(7-495) 735-1414

(7-495) 735-1441

info@wipocis.org

WWW.WIPOCIS.ORG

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ IX ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС ПО АЛЛЕРГИИ, АСТМЕ И ХОБЛ X СЪЕЗД АЛЛЕРГОЛОГОВ И ИММУНОЛОГОВ СНГ

Санкт-Петербург, Россия

1–4 июля 2016

НОВЫЙ МЕТОДИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ТЕЧЕНИЯ И ПРОВЕДЕНИЮ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ, КОИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСАМИ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА И ГЕПАТИТА «С»

И.П. Балмасова^{1,2}, Е.С. Малова¹, М.С. Аристанбекова², Р.И. Сепиашвили¹

¹Российский университет дружбы народов, ²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Коинфицирование вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ) и гепатита С (ВГС) относится к довольно часто регистрируемым патологическим состояниям, тем более, что оба заболевания относятся к категории так называемых "bystander infections" – инфекциям, в патогенез которых входит присоединение вторичного инфекционного процесса. В этих случаях реакция организма-хозяина и его иммунной системы на первый и второй патоген принципиально отличаются друг от друга. Под наблюдением находились 106 больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, при этом у 45 больных развитие хронического гепатита С произошло раньше, чем ВИЧ-инфекции, а у 61 человека раньше развивалась ВИЧ-инфекция. Было установлено, что величины вирусной нагрузки ВИЧ и ВГС в полной мере зависели от того, какой инфекционный агент раньше попадал в организм человека. Во всех случаях для первого патогена вирусная нагрузка как ВИЧ, так и ВГС была достоверно ниже, чем для второго патогена. Получила объяснение и противоречивость данных литературы по поводу влияния коинфицирования на степень прогрессирования фиброза печени у больных хроническим гепатитом С. В тех случаях, когда ВГС выступал в качестве первого патогена, число больных с прогрессирующим течением фиброзного процесса было в 2 раза ниже, чем в тех случаях, когда ВГС выполнял роль второго патогена. Сказывался порядок инфицирования и на эффективности противовирусной терапии коинфицированных больных. Оказалось, что эффективность стандартной противовирусной терапии пегилированным интерфероном α и рибавирином довольно высока только в тех случаях, когда инфицирование ВГС было вторичным. В то же время при первичном инфицировании ВГС степень прогрессирования фиброза печени зависела от характера антиретровирусной терапии. Если лечение ВИЧ-инфекции проводилось с использованием только ингибиторов обратной транскриптазы в различных сочетаниях, прогрессирование фиброза печени регистрировалось во много раз чаще, чем при антиретровирусной терапии с одновременным использованием ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы или интегразы.

Таким образом, при коинфицировании ВИЧ и ВГС и для прогнозирования течения заболеваний и для их лечения большое значение приобретает порядок инфицирования указанными патогенами.

ИММУНОТЕРАПИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

Н.А. Авдонкина¹, Т.А. Славянская^{1,2}, И.А. Балдуева³, С.В. Сальникова²

¹Российский университет дружбы народов, ²Институт иммунофизиологии, Москва; ³НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает девятое место среди всех злокачественных новообразований в мире. Терапевтические подходы к лечению РМП в настоящее время претерпевают значительные изменения. РМП, особенно инвазивный, обладает высокой иммуногенностью, что предполагает перспективу использования различных методов противоопухолевой иммунотерапии (ПИТ) при данном заболевании. На протяжении последних сорока лет внутрипузырная БЦЖ-ИТ была стандартом лечения мышечно-неинвазивного РМП. Новые стратегии лечения РМП на современном этапе основаны на применении цитокинов, разнообразных таргетных препаратов и адоптивной терапии. Использование при РМП цитокинов, включая ИЛ-12, ИЛ-15, моноклональных антител – МКА (против CTLA-4, PD-1 и PDL-1) и агонистов TLR обеспечивает достаточно выраженный клинический эффект и формирование опухоле-

специфического иммунного ответа. Интравезикальный метод доставки препаратов не только обеспечивает их прямой доступ к опухоли, но и уменьшает токсичность и развитие системных побочных эффектов. Будущие исследования в области лечения РМП связаны с разработкой персонифицированных клеточных противоопухолевых вакцин на основе дендритных клеток. Перспективными для разработки новых потенциальных терапевтических средств и подходов для ПИТ являются: МКА против CD-73, CD-40 и ИЛ-10; блокаторы контрольных точек иммунитета; агонисты Toll-подобных рецепторов; сочетание нескольких методов ПИТ, либо сочетание ПИТ с химиотерапевтическими агентами для деактивации иммуносупрессорных механизмов в опухоли. Тем не менее, несмотря на определенные успехи, в этой области, остается еще много нерешенных проблем, которые представляют долгосрочные задачи для клиницистов и исследователей с целью дальнейшего изучения существующих методов и разработки инновационных решений в самом ближайшем будущем.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТЕРАНОСТИКИ

С.М. Деев

Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия

В настоящее время в России в условиях резкого ухудшения экологии и постоянного роста стрессовых воздействий все большее количество населения подвергается риску заболеть раком. Необходимы новые подходы и лекарственные средства для лечения онкологических заболеваний как на ранних стадиях, когда лечение особенно эффективно, так и на поздних стадиях, когда из-за метастазирования применение хирургических методов уже не дает положительных результатов. Благодаря последним достижениям фундаментальной науки стало возможным определять молекулярный профиль заболевания и адресно воздействовать на конкретные молекулярные мишени. Развитие молекулярной медицины диктует необходимость разработки новых способов, обеспечивающих высокочувствительную детекцию и высокоизбирательную терапию злокачественных новообразований. Значительная мутационная изменчивость опухолевых клеток, в том числе в ходе лечения, приводит к изменению молекулярного профиля опухоли и возникновению лекарственной резистентности. Поэтому крайне важной и актуальной задачей является введение в арсенал современной онкологии широкого набора соединений с разным механизмом воздействия на раковые клетки. Точная диагностика патогенных молекулярных мишеней и адресное воздействие на них должны обеспечивать высокую селективность противоопухолевой терапии. Этим практическим задачам отвечает новая дисциплина – тераностика (терапия+диагностика), которая объединяет диагностику заболевания и персонифицированное лечение пациента с улучшенной эффективностью и безопасностью. При этом особое внимание уделяется оптимизации физиологических характеристик создаваемых конструкций с целью увеличения времени циркуляции в кровяном русле, минимизации нежелательного накопления в почках, печени и других органах.

В докладе рассмотрен ряд мультифункциональных соединений для тераностики опухолей с определенным молекулярным профилем, сконструированных и охарактеризованных в лаборатории авторов.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки РФ (проект RFMEFI57814X0051).

ФЕНОМЕН ТРЕНИРОВАННОГО ИММУНИТЕТА И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ

О.В. Калужин

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Вызванное предварительными контактами с патогенами, а точнее с их молекулярными паттернами, повышение врожденной иммунной защиты в отношении широкого спектра патогенов получило название «тренированного иммунитета». Раскрыты молекулярные механизмы и ключевые иммунофенотипические проявления феномена тренированного иммунитета, в свете которого рассматриваются адаптивные характеристики компонентов врожденного иммунитета. Это не только модернизирует наши представления о фундаментальных основах противоинойфекционной защиты, но и способствует дальнейшему прогрессу в разработке и более рациональному выбору и применению иммуномодулирующих средств. Индукция памяти в рамках врожденного иммунного ответа объясняет механизмы и стойкость иммунокорректирующих эффектов некоторых неспецифических иммуномодуляторов, включающих в себя лиганды рецепторов врожденного иммунитета и/или стимулирующих проведение сигналов через эти рецепторы.

ОСОБЕННОСТИ СПОНТАННОЙ И ИНДУЦИРОВАННОЙ РЕСТРУКТУРИЗАЦИИ ЯДЕРНОГО ХРОМАТИНА НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

А.А. Евглевский, И.В. Нестерова*, Г.А. Чудилова, Л.В. Ломтатидзе, С.В. Ковалева

**Российский университет дружбы народов, Москва; Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия*

В настоящее время важное значение приобретают исследования уровня реструктуризации ядерного хроматина (РХ) нейтрофильных гранулоцитов (НГ), являющейся интегральным показателем их функциональной активности. Материалом служили образцы крови и выделенной взвеси НГ 47 здоровых добровольцев в возрасте 18–46 лет. Для определения РХ НГ использовали цитофлуориметрию, электронную микроскопию (ЭМ) в сочетании с компьютерной морфометрией (КМ) и метод поляризационной микроскопии. РХ НГ изучали до и после индукции клеток в системе *in vitro* *Staph. aureus* штамм 209, ГМДП, Г-КСФ, и ИФНγ. Дополнительно были проведены топологические исследования уровня РХ НГ здоровых людей сочетающиеся с определением относительной экспрессии генов ци-

токинов ИЛ-8, ИЛ-1 β и ФНО α , которое осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени после индукции с помощью ГМДП и ИФН γ в системе *in vitro*.

Флуориметрическое исследование показало, что хроматин НГ здоровых людей функционирует в составе двух фракций, отличающихся по степени РХ, при этом объем хроматина с низкой реструктуризацией составляет 319 $\pm$ 4,2, а с высокой – только 159 $\pm$ 1,8. По данным ЭМ ядра НГ имеют деление хроматина на компактный и диффузный. При этом, по данным КМ объемная плотность хроматина с малым уровнем РХ НГ составляет 0,68 $\pm$ 0,018, а реструктурированного – 0,23 $\pm$ 0,003. Топологическое исследование хроматина свидетельствует, что НГ периферической крови не подвергавшиеся индуцирующему влиянию обнаруживают уровень спонтанной РХ в 0,43 $\pm$ 0,02 при коэффициенте вариации (CV) равном 12,7%, аналогичный показатель для выделенной взвеси НГ был на 16% выше и составил 0,50 $\pm$ 0,03 при CV=12% ($p>0,05$). После индукции *Staph. aureus* уровень индуцированной РХ НГ повысился на 26% и составил 0,63 $\pm$ 0,02 при CV 13%, ($p<0,001$). Использование в качестве индуктора ГМДП привело к увеличению индуцированной РХ НГ взвеси на 14% и составило 0,57 $\pm$ 0,02 при CV=9% ($p<0,05$). Результаты индукции РХ Г-КСФ были аналогичны индуцирующему влиянию *Staph. aureus*. При индукции с помощью ИФН γ уровень РХ НГ взвеси также повышался и составил 0,77 $\pm$ 0,05, при CV=13% ($p<0,001$). Было также установлено, что у здоровых людей при индукции НГ в системе *in vitro*, с помощью ГМДП и ИФН γ происходит достоверное увеличение индуцированной реструктуризации хроматина НГ, сопровождающееся увеличением экспрессии генов ИЛ-8, ИЛ-1 β и ФНО α относительно не индуцированного контроля. Корреляционная связь (КС) между уровнем экспрессии генов изученных цитокинов с уровнем РХ НГ у здоровых людей всегда носил прямой характер, а ее уровень колебался от умеренно до сильного.

НГ здоровых людей имеют низкий уровень спонтанной РХ, при этом использование различных индукторов в системе *in vitro* приводит к достоверному увеличению уровня индуцированной РХ и сопровождается достоверным увеличением экспрессии генов цитокинов ИЛ-8, ИЛ-1 β и ФНО α .

АЛГОРИТМ ОЦЕНКИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИНСЕКТНЫХ АЛЛЕРГЕНОВ

Т.Г. Федоскова, Д.В. Шабанов, В.Н. Федосеева, А.И. Мартынов, О.В. Миславский, А.К. Маковецкая
Институт иммунологии, Москва, Россия

В ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА РФ разработан алгоритм для изучения специфической активности инсектных аллергенов в системе *in vitro* на модели клеток-мишеней аллергических реакций.

Алгоритм включает следующие методические исследования:

- определение специфических IgE в сыворотках крови пациентов к инсектным аллергенам
- определение уровня выделения гистамина при воздействии инсектными аллергенами на клетки-мишени (базофилы). В работе показано необходимость использования контроля на специфическое IgE связывания с высокоафинным Fc рецептором базофилов
- клеточный аллерген стимуляционный тест для количественного определения уровня выделения сульфидолей-котриенов из базофилов
- базофильный активационный тест для определения процента активированных базофилов на поверхности, маркером которых является CD63.
- тест «для диагностики *in vitro*» для обнаружения активированных базофилов, с использованием маркера CD203.

Использование указанных в алгоритме методов оценки специфической активности инсектных аллергенов обеспечило проведение исследования специфической аллергореактивности суммарной аллергенной фракции (САФ) из яда пчелы медоносной – препарата отечественной разработки. Представленный алгоритм оценки специфической активности инсектных аллергенов позволяет прогнозировать интенсивность выраженности аллергических реакций, выявлять состояние «готовности» базофилов к дегрануляции и медиаторному ответу на специфический аллерген.

Проведенное исследование специфической активности САФ из яда пчелы медоносной в системе *in vitro* на модели клеток-мишеней аллергических реакций с использованием представленных в работе методов показало эффективность полученного аллергена из яда пчелы при проведении лабораторной диагностики.

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АУТОИММУННОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Е.П. Колеватых, Е.И. Короткова, Н.П. Трофимова, Ю.А. Поярков, И.В. Зайцева
Кировская государственная медицинская академия, Киров, Россия

Проблема пищевой аллергии сохраняется в настоящее время. Рост аутоиммунной патологии отмечается во всех странах. При диагностике аутоиммунных заболеваний необходимо определение всего спектра аутоантител, характерного для данного процесса, так как некоторые аутоантитела присутствуют в крови преимущественно в острой фазе и исчезают при ремиссии. Цель работы заключалась в оценке количества аутоантител в сыворотке крови пациентов с пищевой аллергией. Под наблюдением находились 50 человек в возрасте 20–25 лет. Все пациенты были разделены на две группы: 25 человек с пищевой аллергией (I группа), 25 – без патологии (II группа). С целью подтверждения пищевой аллергии проводили определение общего и специфических иммуноглобулинов Е методом иммуноферментного анализа (ИФА). Для установления уровня аутоантител применяли реакцию непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) и ИФА. Результаты систематизировали в программе «STATISTICA 10». Исследовали антитела к тиреоглобулину (АТГ), к митохондриям (АМА), к гладкой мускулатуре (АГМ), антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), антипариетальные антитела (АПК). В крови обследуемых обеих групп обна-

ружены АТГ (85 и 74% соответственно). Однако у пациентов с пищевой аллергией величина аутоантител к тиреотропному гормону составила 60–70 МЕ/мл, что превышает референтные показатели (0–51 МЕ/мл). Также среди представителей I группы были установлены пограничные значения антимитохондриальных антител (20–25 МЕ/мл) и антител к гладкой мускулатуре в титре 1:40 при отсутствии соответствующих антител во II группе. Следовательно, у пациентов с пищевой аллергией чаще определяли аутоантитела к тиреоглобулину, митохондриям и гладкой мускулатуре. По-видимому, случаи отсутствия эффекта от блокаторов гистаминовых рецепторов можно объяснить развитием аутоиммунных реакций. Поэтому в алгоритм лечения данных пациентов целесообразно добавить патогенетическую терапию, направленную на супрессию аутоиммунных процессов.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АТОПИИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ВТОРИЧНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Л.П. Сизякина, Е.М. Пенечко, И.В. Диденко

Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону, Россия

Более 20% людей страдает atopическими аллергическими заболеваниями, обусловленными наличием IgE-антител к аллергенам окружающей среды. (Н.И. Ильина, 2015). Одной из важнейших причин особенностей течения аллергопатологии является нередкое сочетание аллергии и синдрома вторичной иммунной недостаточности (ВИН), характеризующейся обратимыми (как правило) нарушениями функционирования иммунной системы, значительно осложняющими течение аллергических заболеваний (Л.П. Сизякина, Е.М. Пенечко, 2015). Анализ клинического течения atopического дерматита (АтД) показал, что индекс SCORAD у детей, страдающих АтД и ВИН, был выше в 1,4 раза, чем у детей с АтД без признаков ВИН (38,2±2,3 балла и 27,7±2,2 балла соответственно). Отмечено, что у детей без ВИН АтД обострялся 3,1±0,5 раза в год, что было в 2 раза меньше, чем у детей с сопутствующим синдромом ВИН – 6,2±0,3 раза в год. Продолжительность обострений АтД в течение года у больных с ВИН также была больше (в 2,1 раза), чем у пациентов без признаков ВИН – 6,8±0,4 мес. и 3,2±0,2 мес. соответственно. Анализ суммарной длительности ремиссий АтД в год показал, что у детей с ВИН она составила 5,2±0,2 мес., а у детей без ВИН – 8,8±0,3 мес., т. е. у детей с ВИН ремиссии сокращались в 1,7 раза. У всех больных с сезонным аллергическим ринитом (АР) и ВИН наблюдались рецидивы воспалительных заболеваний от 5 до 8 раз в год (100%), длительность каждого эпизода составляла от 3 до 8 дней. Сравнительный анализ клинико-аллергологических показателей пациентов с АР без признаков ВИН и с ВИН выявил более тяжелое течение АР на фоне ВИН, проявляющееся снижением обоняния (100%), интенсивным зудом в носу и носоглотке (100%), ринореей (76,2%), заложенностью носа (23,8%), чиханием (64,9%), одышкой (30%). Помимо назальных, у 54,05% отмечались конъюнктивальные симптомы и общеклинические проявления: головная боль (100%), нарушение сна (36,5%), утомляемость (68,3%), раздражительность (78,1%). Потребность в антигистаминных препаратах была у 100% пациентов, в назальных глюкокортикостероидах (ГКС) – у 86,5%. Таким образом, ВИН не только осложняет течение аллергических заболеваний, но и способствует генерализации сопутствующих воспалительных очагов инфекции, развитию осложнений, торпидности к традиционным методам лечения, инвалидизации и увеличению летальности.

КОРРЕКЦИЯ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ АКТИНОЛИЗАТОМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ РИНОСИНУСИТОМ

М.О. Бустонов, С.Р. Раупов, С.У. Рахмонов, М.М. Собиров, С.С. Лугмонов

Национальный медицинский центр, Душанбе, Таджикистан

Особенностями лечебного воздействия актинолизата, является его способность активизировать стимуляцию выработки интерферонов, Т-лимфоцитов, что в итоге повышает иммунную резистентность организма. Хронический риносинусит (ХРС), является хронической очаговой инфекцией, обращения по поводу которого, в поликлинические учреждения мегаполиса, составляет 31,5% случаев (А.И. Крюков с соавт., 2013). В сообщении представлены данные лечения 32 больных от 24 до 53 лет (19 мужчин и 13 женщин) с обострением ХРС грибково-бактериальной этиологии. У пациентов с ХРС, в плазме крови отмечались пониженные уровни IgA и IgM, уровень IgG в пределах нормы. Стандартное лечение, получали все пациенты (антибактериальная терапия, пункция и зондирование ОНП, топические ГКС, муколитики, ирригационная терапия). В опытной группе, больным наряду со стандартным лечением назначали актинолизат (3 мл внутримышечно через 72 часа, на курс N10). Применение актинолизата, у пациентов ХРС, приводило к клиническому выздоровлению на 2 дня раньше. Концентрации сывороточных иммуноглобулинов после лечения повышались: IgA – в 3,8 раза; IgM – 4; IgG – 1,8. Соответственно, нарастали и уровни субпопуляций Т-лимфоцитов – CD3, CD4, CD8, в среднем в 2,2 раза. Таким образом, с целью коррекции иммунодефицитных нарушений (Р.И. Сепиашвили 2000, 2003, 2004, 2015), рекомендовать применение актинолизата в лечении пациентов с ХРС грибково-бактериальной этиологии.

МИКРОБИОЦЕНОЗ КИШЕЧНИКА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ РИНОСИНУСИТАХ

М.О. Бустонов, М.И. Махмудназаров, С.У. Рахмонов, М.К. Икромов, К.Н. Азизов

Национальный медицинский центр, Душанбе, Таджикистан

Микрофлора кишечника является важнейшим компонентом поддержания гомеостаза организма. Лимфоидные структуры кишечника участвуют в поддержании общего иммуногенеза организма, через общую систему мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани (МАЛТ) (Н.А. Арефьева, Л.Ф. Азнабаева, В.В. Сперанский, 1997). Коррекция дисбиотических изменений введением больших доз пробиотиков вызывает макрофагальную реакцию (А.И. Хавкин,

Н.С. Жихарева, 2004) Являясь высокочувствительным системным маркером, микрофлора кишечника, при изменении состояния гомеостаза организма, отвечает количественными и видовыми сдвигами флоры (В.М. Бондаренко., Т.В. Мацулевич, 2007). Цель работы – изучение видового и количественного состава микробиоценоза кишечника больных хроническим риносинуситом (ХРС) грибково-бактериальной этиологии. Обследованы 44 больных с ХРС грибково-бактериальной этиологии (женщин и мужчин) в возрасте от 24 до 56 лет. Состав просветной микрофлоры определяли с применением классических бактериологических методов с указанием количественного и видового состава. Подсчитывая колониеобразующие единицы на 1 г фекалий определяли количество бактерий (lgKOE/г). При исследовании результатов бактериологических посевов кала в 90% случаев выделялись *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp., количество которых было сниженным, в среднем количестве 1×10^5 КОЕ. На этом фоне отмечалось уменьшение *Escheriha coli* с типичными свойствами и *Escheriha coli* со сниженными ферментативными свойствами от 20% до 30% – 2×10^6 – 2×10^7 ; увеличение *Klebsiella* spp. 40% – 1×10^8 КОЕ; увеличение *Escheriha coli* с лактозонегативными свойствами 30% – 1×10^9 КОЕ; увеличение *Candida* spp. 20% – 4×10^5 – 1×10^9 КОЕ; увеличение *Pseudomonas aeruginosa* 10% – 7×10^6 КОЕ; увеличение *Staphylococcus* spp. 10% – 1×10^5 КОЕ. Нормальный микробиоценоз кишечника не выявлен ни у одного пациента, у 20% выявлена I степень дисбиотических изменений, у 60% – II степень, у 20% – III степень. В спектр микроорганизмов входило от 3 до 9 родов.

Таким образом, наиболее характерные ассоциации микроорганизмов при дисбиотических нарушениях представлены представителями нормофлоры, условно – и патогенными микроорганизмами, что соответствует II и III степени дисбиоза у пациентов с ХРС грибково-бактериального генеза.

К ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Э.Б. Белан, Т.Л. Садчикова, А.А. Панина, А.А. Желтова, А.И. Садчикова

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Возможности аллергенспецифической терапии (АСИТ) базируются на индукции множественных динамических изменений в функционировании иммунной системы, многие из которых остаются не до конца выясненными, но, возможно, влияют на эффективность лечения. В ходе когортного проспективного исследования 30 детям в возрасте 7–13 лет со среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом с поливалентной сенсibilизацией без сопутствующей патологии проведен полный курс традиционной АСИТ с мониторингом относительного количества эозинофилов периферической крови и сывороточного уровня IL 4, 5, 13 и эотаксина на 0, 7, 30 и 90 день (данные приведены в виде медианы с интерквартильным размахом). Динамика уровня цитокинов оценивалась ретроспективно в зависимости от хорошего/отличного (I группа) или удовлетворительного (II группа) результата лечения. Уровень IL-13 исходно был неопределяемым у 8/30 (26,7%) детей и увеличился вне зависимости от итога лечения к 90 дню с 2,0 [0–4,6] до 6,5 [0–7,8] пг/мл ($p=0,032$) в I группе и с 1,8 [0–5] до 5,45 [4,1–5,9] пг/мл ($p=0,016$) – во II. Динамика функционально близкого к нему IL-4 имела место только в I группе и характеризовалась снижением с 4,5 [0–15] до 2,0 [0–6,1] пг/мл ($p=0,001$) к 90 дню. Несмотря на то, что уровень IL-5, неопределяемый исходно у 18/30 (60,0%) пациентов, достиг достоверно более высоких значений только к 90 дню и только в I группе, к 7 дню во II группе имела место бессимптомная эозинофилия ($7,5 \pm 0,71\%$), сохранявшаяся к 30 дню с нормализацией показателя к 90 (4,3 $\pm$ 1,61%, $p<0,05$). Данный факт, возможно, объясняется ассоциацией хорошего/отличного эффекта с динамикой продукции эотаксина, являющегося хемоаттрактантом для эозинофилов. Она усиливалась к 7 дню лечения в I группе с 500 [449–569] до 507 [500–668] пг/мл ($p=0,003$) и снижением к 30 дню 485 [363–500] ($p<0,001$). Возможно, стабильный уровень эотаксина недостаточен для отвлечения эозинофилов из сосудистого русла, что клинически проявляется в виде синдрома эозинофилии. Таким образом, мониторинг цитокиновых показателей и количества эозинофилов в крови на ранних этапах АСИТ может способствовать прогнозу эффективности лечения.

ОСОБЕННОСТИ СЕЗОННОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА В МОНГОЛИИ

Б. Сангидорж, А.Н. Ронжина, Н.С. Татаурщикова

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Особенности сезонного аллергического ринита в Монголии имеют ярко выраженные региональные характеристики. Среди ключевых факторов, определяющих распространенность и клинические проявления сезонного аллергического ринита, наряду с экологическими условиями, разнообразием флоры, степенью аллергенности пыльцы чрезвычайно важным является состояние мукозального иммунитета. Ведущую роль в сенсibilизации больных поллинозом в Монголии играет пыльца сложноцветных, род полынь (*Artemisia siversiana* и *Artemisia macrocephala*). Более 70% пациентов сезонным аллергическим ринитом имеют аллергию к пыльце полыни. Около 20% пациентов сезонным аллергическим ринитом имеют сенсibilизацию к пыльце злаковых трав. Уровень заболеваемости сезонным аллергическим ринитом наиболее высок в возрасте с 31 до 40 лет. Выявлена относительно небольшая доля (21%) пациентов с выраженными нарушениями в системе мукозального иммунитета среди пациентов сезонным аллергическим ринитом, проживающих в Монголии. В странах Европы, России, Китая эта статистика является гораздо более неблагоприятной, составляя до 40 и более процентов пациентов. Учитывая большую часть населения, проживающего вне городов Монголии, и отсутствие у большинства из них (79%) выраженных изменений со стороны мукозального иммунитета, необходима оптимизация лечебно-диагностических подходов. Оптимальным методом профилактики являются медицинские осмотры в неблагоприятных аэроаллергологических зонах на предмет раннего выявления патологии и своевременного лечения поллинозов. Лечебным методом первой линии выбора является сублингвальная иммунотерапия стандартизированными лечебными аллергенами.

ПОЛЛИНОЗЫ В МОНГОЛИИ ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭПИДЕМОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКА И ПРОИЗВОДСТВО РЕГИОНАЛЬНЫХ ПЫЛЬЦЕВЫХ АЛЛЕРГЕНОВ

Б. Сангидорж¹, Т. Цэвэгдорж¹, Ч. Батэрдэнэ²

¹Центральная аллергологическая лаборатория национального дерматологического центра при Министерстве здравоохранения Монголии; ²Центр развития здравоохранения Монголии

В работе дана наиболее полная на современном этапе флористическая сводка аллергенных растений крупнейшего региона Центральной Азии – Монголии. В ней с охватом всех природных зон, поясов, ботанико-географических округов и крупных урбанизированных территорий осуществлены комплексное исследование, систематизация и обобщение данных по аллергенным растениям и пыльцевым комплексам. Установлен таксономический состав аллергенных растений Монголии, насчитывающий 203 вида, выявлены закономерности их пространственных изменений в пределах природных зон, ботанико-географических округов и урбанизированных экосистем. Основной причиной роста аллергических болезней является ухудшение экологических условий. Целью работы является комплексный эколого-биологический анализ и выявление закономерностей пространственно-временной динамики аллергенной флоры и ее пыльцевых комплексов в условиях естественных и урбанизированных экосистем Монголии. Основным объектом наших исследований были аллергенные растения и их пыльцевые зерна. Сбор пыльцов аллергенных растений часть работы совместной российско-монгольской комплексной биологической экспедиции АНМ и РАН в 1984–2015 годы. Фенологические наблюдения проведены по методике З.Г. Беспаловой и И.В. Борисовой (1960 г) у 43 наиболее широко распространенных видов растений и составлен календарь цветения. Собрана пыльца 43 видов растений, в количестве от 5–10 и до 450 граммов. Всего проведен сбор 6750 граммов пыльцы. Монголия занимает площадь 1.566.500 км² и расположена в центре Азиатской части Евразии. Характерной ее особенностью является высокое положение над уровнем моря с преобладанием средне- и низкорного рельефа. Средняя высота горных систем составляет 1.580 м. Самая высокая точка (4.374 м) зафиксирована на горе Найрамдал-ула в Монгольском Алтае, самая низкая (530 м) – в северо-восточной Монголии, вблизи оз. Хух-Нур. На территории Монголии известны 2.883 вида сосудистых растений. Среди них наибольшее число аллергенных видов содержат семейства (по мере убывания видов): *Poaceae* (54 вида), *Asteraceae* (26), *Chenopodiaceae* (21), *Rosaceae* (17), *Polygonaceae* (14), *Salicaceae* (11) и др. По праву самой сильной аллергенноопасной группой считается род полыней *Artemisia* из семейства астровых *Asteraceae*. Во флоре Монголии данный род представлен 96 видами, из которых нами детально изучено 10 видов. Аллергенноопасный период в Монголии сильно растянут и длится с середины апреля до начала сентября, то есть более 4 месяцев. Пыльца растений, вызывающая поллиноз у людей, постоянно формирует условия возникновения и индукции аллергенной реакции, так как она всегда находится в почве, и в определенных условиях пыльца растений (пыльцевой дождь) поднимается и распространяется в атмосфере, вызывая поллиноз у людей. В эксперименте на морских свинках изучены аллергенные свойства и сенсибилизирующая активность пыльцы полыни Сиверса, тополя гибридного, березы кустарниковой и ивы козьей, собранной на территории Монголии. Показана способность пыльцы вызывать выработку специфических циркулирующих в крови гомоцитотропных антител, выявляемых в тестах пассивной кожной анафилаксии, дегрануляции тучных клеток и реакции общей анафилаксии. Уровень повышенной чувствительности немедленного типа был наиболее выраженным к пыльце тополя гибридного (в РПКА 5,0±0,9 см² и 3,3±1,0 см² соответственно). Аллергены из пыльцы, собранной на территории Монголии высоко специфичны, обладают алергодиагностической способностью, могут быть рекомендованы к промышленному производству. В Монголии производятся 10 наименований пыльцевых аллергенов для диагностики поллинозов. В результате применения этих аллергенов в практике для диагностики было доказано, что в Монголии широко распространены поллинозы, вызываемые пыльцой (полыни, мари, житняка, костра, мятлика, ячменя, березы, ивы, тополя, лиственницы и древесных растений) и в настоящее время продолжают исследования поллинозов. Наши наблюдения за больными с поллинозом показывают, что сенсибилизация к пыльце полыни Сиверса отличается у 73,25% пациентов, к пыльце житняка гербентого – у 13,71%, к пыльце мари белой – у 4,46%, к пыльце мятлика лугового – у 1,96%, к пыльце ячменя короткоостистого – у 1,77%, к пыльце кострабездостого – у 0,04%, к пыльце березы плосколистной – у 0,1%, к пыльце тополя гибридного – у 3,21%, к пыльце ивы – у 1,44%, к пыльце лиственницы сибирской – у 0,03%, к пыльце кохии стелющейся – у 0,04%. У нескольких групп больных поллинозом выявлена, характерная для Монголии поливалентная сенсибилизация, 29% больных имели повышенную чувствительность к 2–6 аллергенам, из них 20,5% к 2 аллергенам, 6,05% – к 3 аллергенам, 1,6% – к 4, 0,7% – к 5 аллергенам, к 6 аллергенам чувствительность отмечена у 0,3% больных. У 70,1% обследованных мы наблюдали моносенсибилизацию в основном только к пыльце полыни. Среди обследованных больных часто встречалось сочетание повышенной чувствительности к двум различным семействам: полыни–злаки, полыни–ивовые, полыни–березовой, полыни–маревые. Также положительные пробы на сочетание сенсибилизации к представителям и трех семейств: полынь–мятлик–ивы, полынь–житняк–марь, полынь–марь–березы, полынь–житняк–тополь, полынь–ива–лиственница. В течение 1987–2014 гг. нами обнаружено 7736 первичных больных поллинозом в том числе 5884 (76,1%) горожане, 1852 (23,9%) – сельские жители.

Провели распределение больных поллинозом по полу, возрасту и социальной принадлежности. Результаты опросов 3673 больных, страдающих аллергией, вызванной пыльцой полыни, позволили нам получить следующие данные: мужчин – 37,3%, женщин – 62,7%. В возрасте до 15 лет 505 (13,7%) больных, 16–20 лет – 383 (10,4%) больных, 21–30 лет – 973 (26,5%) больных, 31–40 лет – 1038 (28,2%) больных, 41–50 лет – 547 (15%) больных, 51–60 лет – 148 (4%) больных, 61 годы старше – 79 (2,2%) больных. Отсюда видно, что уровень заболеваемости у лиц в возрасте 31–40 лет наиболее высок. Время активизации аллергических заболеваний по сезонам года выглядит сле-

дующим образом: 6,1% (226) больных приходится на начало и середину марта до апреля, 11% (429) больных приходится на начало апреля, у 8,8% (325) больных – на конец апреля и мая. У 6,9% (252) больных – начало июня, у 16% (582) больных – июль. Наибольшая обращаемость отмечается в августе – 38,3%. Самое большое содержание пыльцы древесных растений в поверхностных слоях почвы обнаружено в горно-таежных районах (Хэнтэйском и Прихубсугульском – от 47,3 до 73%), при этом в составе пыльцевых спектров преимущественно обнаружена пыльца кедра и ели сибирской (последняя преимущественно в Хэнтэе). В условиях Монголии значительную роль в этиологии поллинозов имеют представители злаковых и маревых, а также полыней.

ИНФЕКЦИЯ *HELICOBACTER PYLORI* СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЕЙ В ПОПУЛЯЦИИ ЛАТВИИ

Jelizaveta Žavoronkova¹, Aiga Rūdule², Dace Rudzīte^{1,2}, Daiga Šantare, Raul Murillo³, Jin Young-Park³, Rolando Herrero³, Ilva Daugule¹, Mārcis Leja^{1,2}

¹Медицинский факультет, Латвийский университет; ²Рижская восточная университетская Клиническая больница «Гайлзесерс», Латвия; ³Международное агентство по изучению рака, Лион, Франция; ⁴Центр заболеваний органов пищеварения «GASTRO», Рига, Латвия

H. pylori одна из наиболее распространенных инфекций, которая играет роль в патогенезе различных желудочно-кишечных заболеваний. В настоящее время активно изучается возможная связь между инфекцией *H. pylori* и аллергическими заболеваниями. Цель этого исследования была проанализировать связь между инфекцией *H. pylori* и астмой или аллергией в анамнезе у жителей Латвии.

Исследование было проведено, как часть исследования GISTAR, включив данные с 01.01.2010–31.05.2015. Из государственного регистра жителей случайно были выбраны 2633 человека (от 40 до 64 лет), которые ответили на вопросы интервью (личные и социально-демографические данные, история заболеваний) и согласились сдать образец крови для определения IgG антител к *H. pylori*. Положительность на *H. pylori* была сравнена среди пациентов с астмой или другой аллергией и пациентов без астмы. Статистические методы: тест χ^2 .

В исследовании участвовало 1229 человека (средний возраст 54,2 года, медиана возраста 52,00). Положительность *H. pylori* была 68,3% (840/1229), серопревалентность значительно не отличалась между женщинами и мужчинами – 66,3% (423/638) и 70,6% (417/591) соответственно. Аллергии в анамнезе отметили 16,3% (200/1229) индивиду. *H. pylori* сероположительность значительно не отличалась среди пациентов с и без аллергии (66,0% (132/200) и 68,6% (698/1017)); среди пациентов с и без астмы (69,1% (56/81) и 68,2% (778/1141)), а так же среди пациентов с астмой диагностированной в детстве (<18 лет) и позднее (75,0% (12/16) и 67,7% (44/65)). Терапия по эрадикации *H. pylori* чаще была проведена пациентам с аллергией в анамнезе, чем без нее: 20,0% (38/190) и 13,4% (131/974), $p=0,05$. Аллергию наблюдали реже у пациентов с ≥ 2 братьями/сестрами, чем у пациентов без или одним братом/сестрой: 18,3% (150/819) и 12,6% (50/397), $p=0,01$.

В исследуемой популяции Латвии наблюдаема противоположная превалентность *H. pylori* и аллергии. *H. pylori* сероположительность значительно не отличалась среди пациентов с аллергическими заболеваниями и без них, предполагая, что *H. pylori* инфекция *per se* напрямую не связана с развитием аллергии. Большее количество братьев/сестер в семье может косвенно свидетельствовать о более частых инфекциях в детстве, что может иметь иммуномодулирующую роль.

ЧАСТОТА СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К РАЗЛИЧНЫМ ГРУППАМ ПЫЛЬЦЕВЫХ АЛЛЕРГЕНОВ У БОЛЬНЫХ С ПОЛЛИНОЗАМИ ЮЖНЫХ ОБЛАСТЕЙ УКРАИНЫ

А.В. Касьяненко, С.Ф. Гончарук, Ю.И. Бажора

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Проанализированы результаты аллергологического обследования 512 больных поллинозами в возрасте от 5 до 70 лет, проживающих в степной зоне южных областей Украины (Одесская, Николаевская, Херсонская). Определяли сенсibilизацию к трем различным группам пыльцевых аллергенов, их мажорным и минорным компонентам с помощью технологии ImmunoCAP (Phadia): деревья – t215 (rBet v1), t221 (rBet v2, rBet v4); rBet v1 PR-10; луговые и злаковые травы – g213 (rPhlp1, rPhlp5b), g214 (rPhlp7, rPhlp12); сорные травы – w1, w6, w230 (nAmb a1), w231 (nArt v1), w233 (nArt v3 LTP). Реакция на все три группы аллергенов выявлена у 45 (8,8%) человек. Сенсibilизация к двум группам аллергенов отмечается у 176 (34,4%) пациентов. При этом преобладает сочетание реакции к пыльце деревьев и сорных трав – у 93 (18,2%) больных, тогда как сочетание реакции на пыльцу луговых и сорных трав отмечается у 64 (12,5%), а сочетание реакции на пыльцу деревьев и луговых трав обнаружено только у 19 (3,7%) человек. Среди 291 (56,8%) пациента с наличием сенсibilизации лишь к одной из групп аллергенов уверенно лидирует реакция на сорные травы – 194 (37,9%), тогда как реакция на цветение деревьев отмечается у 65 (12,7%), а луговых и злаковых трав только у 32 (6,3%) человек. Существенно преобладает реакция на мажорные компоненты аллергенов – 454 (88,7%) обследованных, тогда как сочетание реакции на мажорные и минорные компоненты аллергенов выявлено у 39 (7,6%), а реакция на минорные компоненты аллергенов лишь у 9 (1,8%) человек. Таким образом, наиболее значимой группой аллергенов в южных областях Украины является пыльца сорных трав, на которую реагирует большинство пациентов – 396 (77,3%), тогда как реакция на цветение деревьев выявлена у 222 (43,4%), а цветение луговых и злаковых трав только у 150 (29,3%). У большинства больных отмечается сенсibilизация лишь к одной группе пыльцевых аллергенов. Незначительное количество обследованных, реагирующих только на минорные компоненты аллергенов, обуславливает необходимость активного использования аллерген-специфической иммунотерапии.

ПОКАЗАТЕЛИ ЭКСПРЕССИИ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

А.В. Галанина, Я.Ю. Иллек, Т.Н. Рыбакова, Е.А. Федяева, Е.В. Суслова

Кировская государственная медицинская академия, Киров, Россия

Изучение роли и функции TOLL-подобных рецепторов при аллергодерматозах проводятся сравнительно недавно, их активация была отмечена при некоторых заболеваниях кожи инфекционного генеза. Целью нашей работы было изучение экспрессии сигнальных рецепторов (TLR 2 и TLR 6) на лейкоцитарных клетках периферической крови у детей с распространенным атопическим дерматитом средней степени тяжести. В настоящее время изучается роль TLR, ответственных за формирование противомикробной резистентности в патогенезе (АД). Комплексный подход оценки системы TLR включает изучение в том числе их плотности и экспрессии на нейтрофилах, моноцитах, лимфоцитах периферической крови. Под наблюдением находилось 67 детей в возрасте от 5 до 10 лет с распространенным среднетяжелым АД. Изучение TLR2 и TLR6 проводилось на проточном цитофлуориметре производства фирмы «Beckman Coulter Inc.». Результаты, полученные в ходе исследований, показали, что в периоде обострения распространенного АД у детей отмечалось повышение плотности экспрессии TLR2 на лимфоцитах, в то время как в периоде ремиссии регистрировалось повышение плотности экспрессии TLR2 на лимфоцитах и увеличение относительного количества нейтрофилов с экспрессией TLR2, увеличение относительного количества нейтрофилов с экспрессией TLR6 и повышение плотности экспрессии TLR-6 на нейтрофилах. В процессе исследований были получены свидетельства того, что иммунный ответ при АД зависит от функциональной активности TLR2 и TLR6. Несмотря на то, что точная роль TLRs в патофизиологии АД окончательно не ясна и находится на этапе изучения, значение дисфункции TLR2 и TLR6 в патогенезе этого дерматоза очевидно. Дисфункция в TLRs-сигналах у пациентов с АД может являться причиной рецидивов стафилококковой инфекции. В связи с этим влияние на функциональную активность TLR2 и TLR6 у больных аллергодерматозами может способствовать профилактике осложнений бактериальной природы.

ИММУНОПАТОЛОГИЯ И ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

В.А. Жарин

ГУ «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных сил Республики Беларусь», Минск, Беларусь

По результатам скрининг-анкетирования выявлено, что у более 50% опрошенных медицинских работников использование современных дезинфицирующих средств вызывает аллергические проявления в виде зуда, отека Квинке, бронхоспазма, кашля, першения в горле, высыпаний на коже, ее шелушения, а также аллергические заболевания (поллиноз, конъюнктивит, экзему, бронхиальную астму, холодовую аллергию). Экспозиционно-элиминационный синдром – уменьшение или исчезновение признаков аллергии вне контакта с работой – отметили приблизительно 79% человек. Аллергические проявления отмечаются преимущественно у сотрудников отделений хирургического профиля, реанимации, акушерства и гинекологии, процедурных кабинетов. В общесоматических отделениях основная масса респондентов с аллергическими реакциями – это постовые медицинские сестры, которые чаще контактируют с дезсредствами. Данные эпидемиологические исследования по изучению влияния антисептических средств на организм путем опроса 784 лиц показали актуальность вопроса сохранения профпригодности у 53% медицинских работников в возрасте 18–60 лет. Часто встречались аллергические проявления к медикаментам (59,3%), в частности, антибиотикам, витаминным препаратам. Указаний на остальные медикаменты было значительно меньше. Повышенную чувствительность к бытовым аллергенам проявили 27,1% опрошенных, пищевым – 10,4% и пылевым – 3,2%. В структуре профессиональных заболеваний у стоматологов преобладают аллергозы (66,7% больных). Особенности профессиональной аллергопатологии стоматологов являются: частое сочетание гиперчувствительности немедленного и замедленного типа, поливалентный и полисиндромный характер поражения (62,5% больных), несвоевременное выявление аллергических заболеваний, приведшее к раннему выходу на инвалидность у 8,3% лиц. Для разработки оздоровительных и профилактических мероприятий, направленных на снижение профессионального риска и заболеваемости медработников необходимо изучение особенностей условий труда различных профессиональных групп работников здравоохранения.

ИНТЕНСИВНОСТЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В КРОВИ И РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

К.А. Попов, И.М. Быков, Е.А. Алексеенко, Т.Г. Маеренкова

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Известно, что существенную роль в патогенезе атопического дерматита (АД), играет повреждение мембранных структур клеток. Наиболее агрессивным фактором в повреждении билипидного слоя мембран является свободнорадикальное окисление (СРО), интенсификация которого, в совокупности со снижением антиокислительного потенциала приводит к развитию окислительного стресса, являющегося типовым патологическим процессом и сопровождающего развитие и течение многих заболеваний. Учитывая вышеизложенное, а также актуальность поиска и разработки неинвазивных методов лабораторной диагностики, целью работы являлось изучение активности СРО в плазме крови и смешанной слюне пациентов с АД в стадии обострения (n=25). Контрольную группу составили относительно здоровые доноры крови и ротовой жидкости (n=25). Об интенсивности СРО судили по показателям люминол-зависимой H₂O₂-индуцированной хемилюминесценции. В крови и ротовой жидкости регистрировали такие

показатели как максимум вспышки хемилюминесценции (МВХЛ) и площадь вспышки хемилюминесценции (ПХЛ) с помощью люминотестера LT-01 ("Horus", Joint Venture Soviet-Swedish Company). Кроме того определяли содержание ТБК-реактивных продуктов, отражающих накопление продуктов окислительной модификации биомолекул. В ходе проведенных исследований было установлено значительное увеличение показателей хемилюминесценции. В плазме крови МВХЛ и ПХЛ возрастали в 1,97 и 5,02 раза ($p < 0,05$). В смешанной слюне достоверно не изменялась МВХЛ, но в 1,2 раза ($p < 0,05$) увеличивалась ПХЛ. Содержание ТБК-реактивных продуктов возрастало в эритроцитах на 22,07% ($p < 0,05$) и в смешанной слюне – на 14,59% ($p < 0,05$). Полученные результаты отражают нарастание окислительных процессов в организме исследуемых больных на системном и местном уровнях, что подчеркивает перспективность саливадиагностики в оценке антиоксидантно-прооксидантного статуса организма. Кроме того полученные данные указывают на существенную роль СРО в патогенезе АД и поиск новых подходов к метаболической коррекции.

МЕДИКО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В СИСТЕМЕ ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ НА ТЕРРИТОРИЯХ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ

Н.В. Зайцева, О.Ю. Устинова

Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками, Пермь, Россия

Установлено, что хроническое аэрогенное воздействие химических веществ техногенного происхождения (ХВТП) раздражающего, сенсибилизирующего и иммуноотоксического действия в концентрациях, превышающих гигиенические нормативы качества атмосферного воздуха, инициирует развитие цитотоксических и иммунопатологических реакций на уровне респираторного тракта, сочетающихся с системным угнетением факторов неспецифической резистентности и Т-зависимого иммунного ответа на фоне повышения активности В-лимфоцитов, НК-клеток и дисфункции интерлейкинов. Общерезорбтивный эффект ХВТП обуславливает формирование функциональных расстройств ВНС, ЦНС, эндокринной системы и гепатоцеллюлярных нарушений, что усугубляет тяжесть иммунопатологических реакций, процессов гиперсекреции и бронхоспазма. Наличие генетической предрасположенности к нарушению метаболизма ХВТП (патологические аллели CYP2D6, CYP1A1, полиморфность гена SULT1A1) служит дополнительным фактором риска кумуляции ХВТП в организме. Клиническая манифестация аллергических заболеваний органов дыхания, ассоциированных с воздействием ХВТП, характеризуется более ранним развитием и тяжестью течения патологического процесса с облигатным формированием атопического дерматита, билиарной дисфункции, синдрома вегетативных расстройств, задержки психоэмоционального и психомоторного развития детей, что требует разработки новых подходов к профилактике и терапии. На основании результатов многолетних исследований разработана и научно обоснована система оказания специализированной лечебно-профилактической помощи детям, основой которой является комплекс 24 медико-профилактических технологий, базирующихся на изучении патогенетических закономерностей развития аллергических заболеваний органов дыхания, ассоциированных с воздействием ХВТП. Внедрение в практику специализированных медико-профилактических технологий показало их клиническую и экономическую эффективность.

МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-8 И -9 – БИОМАРКЕРЫ АЛЛЕРГОПАТОЛОГИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА, ВЫЗВАННОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ ЗУБОПРОТЕЗНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Д.К. Новиков, И.Ю. Карпук, А.Н. Угалев

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Проведена оценка роли системы металлопротеиназ в патогенезе аллергии на зубопротезные материалы для расширения представления о патогенетических механизмах ее формирования для разработки критериев развития аллергии на зубопротезные материалы. Иммуноферментным методом изучено содержание матриксных металлопротеиназ (ММП)-8 и -9 в ротовой жидкости у 40 пациентов с аллергией на зубопротезные материалы, подтвержденной в реакции алергенспецифического повреждения лейкоцитов (РАПЛ). Представлены результаты сравнительного иммуноферментного исследования содержания матриксных ММП-8 и -9 в ротовой жидкости людей с различными конструкционными материалами реставраций зубов и зубных рядов. Система протеолиза, включающая в себя семейство матриксных металлопротеиназ, характеризуется увеличением активности ММП-8 и -9 в слюне пациентов с непереносимостью зубопротезных материалов соответственно 33,3 мг/мл и 37,3 мг/мл (в контрольной группе – 9 мг/мл и 14 мг/мл). Выявлено, что ММП-8 и -9 в ротовой жидкости может служить маркером аллергии на зубопротезные материалы на что указывает корреляционный анализ полученных данных между результатами РАПЛ и уровнями ММП-8 и ММП-9 выявивший следующие зависимости: 1) прямую сильную корреляцию РАПЛ ($ZnCl_2$ 0,01%) и уровнями ММП-8 ($R=0,76$; $p=0,001$) и ММП-9 ($R=0,8$; $p=0,001$); 2) прямую умеренную корреляцию РАПЛ ($CrCl_3$ 0,01%) и уровнями ММП-8 ($R=0,49$; $p=0,0019$) и ММП-9 ($R=0,34$; $p=0,04$); 3) прямую умеренную корреляцию РАПЛ ($NiCl_2$ 0,01%) и уровнями ММП-8 ($R=0,52$; $p=0,001$) и ММП-9 ($R=0,57$; $p=0,001$); 4) прямую умеренную корреляцию РАПЛ ($CoCl_2$ 0,005%) и уровнями ММП-8 ($R=0,53$; $p=0,005$) и ММП-9 ($R=0,36$; $p=0,02$).

Изучение качественных и количественных характеристик ММП в ротовой жидкости позволит разработать новые подходы к диагностике, прогнозированию и научному обоснованию выбора наиболее информативных критериев оценки индивидуальной предрасположенности к развитию аллергии на зубопротезные материалы.

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В УПРАВЛЕНИИ АСТМОЙ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

Т.А. Славянская

Российский университет дружбы народов; Институт иммунофизиологии, Москва, Россия

Астма (БА) у пожилых людей (БАП) недостаточно диагностируется и является важной причиной заболеваемости и смертности. Пожилые люди (П) имеют несколько сопутствующих хронических заболеваний (ожирение, психологические проблемы, сердечные заболевания, ХОБЛ, курительщика, остеопороз, диабет, артрит, рак и др.), что существенно снижает качество их жизни и имеет последствия для контроля БА. Психологические особенности БАП влияют на эмоциональные реакции (беспокойство, агрессивность, депрессия, ипохондрия, истерия, психастения, эмоциональной неустойчивости), обуславливающие трудность социальной адаптации; защитные механизмы; стратегию выживания; межличностные отношения; свойства вегетативной нервной системы. Врачи первичного звена при лечении БАП должны быть осведомлены о возможности психологической дисфункции у БАП, особенно с плохим контролем. Существует огромный арсенал психотерапевтических (ПТ) и других немедикаментозных методов, используемых для коррекции ПТ расстройств. Для профилактики пограничных нервно-психических расстройств у БАП важным являются: динамическое наблюдение психолога/психиатра вместе с врачом аллергологом/пульмонологом, индивидуальные психологические консультации и образовательные программы. Корректирующие программы первичной психопрофилактики БАП должны включать: идентификацию риска развития психосоматических заболеваний, обучение навыкам саморегуляции для снятия эмоционального стресса, альтернативную терапию для лечения сопутствующих заболеваний, так как использование нескольких препаратов может мешать лечению БАП. Таким образом, междисциплинарный подход имеет важное значение в управлении БАП. Скрининг психических расстройств и ранняя диагностика нервно-вегетативных состояний у БАП, основанная на интеграции различных специалистов и широком внедрении в клиническую практику медицинских и психотерапевтических методов немедикаментозного лечения БА, обеспечит всестороннюю психологическую и медицинскую помощь пациентам с психосоматическими расстройствами, а также позволит проводить необходимые психолого-профилактические меры, и, при необходимости, разработать эффективное индивидуализированное комплексное лечение пациентов, принимая во внимание их психосоматические расстройства и сопутствующие заболевания.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

О.А. Свитич, Л.В. Ганковская, Л.С. Намазова-Баранова, М.А. Зайцева, Б.Г. Брагвадзе, А.А. Алексеева, В.А. Ганковский

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Научный центр здоровья детей, НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

В последнее время активно исследуется роль молекулярно-генетических механизмов в патогенезе бронхиальной астмы (БА). Наибольшую роль в защите слизистых оболочек играют такие факторы врожденного иммунитета, как распознающие структуры – Toll-подобные рецепторы (TLRs), так и противомикробные пептиды – β -дефензины (HBD1). Цель: провести анализ распределения полиморфизмов гена DEFB1 и изучение уровня экспрессии генов HBD1, TLR2, TLR4, TLR9 у больных БА. В исследовании принимали участие 48 пациентов в возрасте 3–7 лет с установленным диагнозом БА из ФГБНУ НЦЗД. Контрольная группа состояла из здоровых доноров ($n=70$). В качестве клинического материала использовали соскобы со слизистой оболочки полости носа. Для исследования из соскобов выделяли РНК и ДНК (Рибо-сорб, АмплиПРАЙМ, РФ). Для изучения полиморфизмов проводили ПЦР-РВ в присутствии TaqMan-зондов (Синтол, РФ). Результаты обрабатывали с помощью статистического критерия $\beta 2$. Для оценки экспрессии генов проводили реакцию обратной транскрипции и ПЦР-РВ в присутствии SYBR-green (Синтол, РФ). Уровень экспрессии генов исследован относительно экспрессии гена β -актина. Результаты обрабатывали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Анализ полученных данных показал, что генотипы AA (-20) и CC (-44) в 5'-нетранслируемой области гена DEFB1 ассоциированы с риском развития БА. Генотипы GG (-44) и AA (-52) являются протективными. Характер распределения частот аллелей гена DEFB1 в основной и контрольной группах имеет сходный характер. В исследуемой группе детей с БА обнаружено достоверное снижение уровня экспрессии гена HBD1 в 3 раза в сравнении со здоровыми донорами. Экспрессия гена TLR2 увеличена в 21 раз, а гена TLR9 в 9 раз. Также отмечается тенденция к повышению экспрессии гена TLR4 относительно контрольной группы. Выявленные полиморфные маркеры в гене DEFB1 могут быть ассоциированы со снижением выработки β -дефензина, что в свою очередь приводит к ослаблению противомикробной защиты на уровне слизистой оболочки респираторного тракта и повышенной бактериальной обсемененности. В ответ на контакт патогенов с клетками слизистой оболочки повышается экспрессия TLRs, что приводит к каскаду провоспалительных реакций и обострению основного заболевания.

АССОЦИАТИВНАЯ СВЯЗЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С СИСТЕМАМИ НАСЛЕДСТВЕННОГО ПОЛИМОРФИЗМА

И.В. Василевский *Белорусское научное общество аллергологов и иммунологов, Минск, Беларусь*

Цель: установить ассоциативную связь развития бронхиальной астмы (БА) с системами наследственного полиморфизма. Проведен структурный генетический анализ детей с БА и их родственников 1-й степени родства (члены 171 семьи: 184 ребенка с БА, 295 родителей и 26 сибсов без БА) по ряду систем наследственного полиморфизма, а также по комбинации маркеров разных систем с определением относительного риска развития БА у пробандов.

Сопоставление по анализируемым системам популяции больных БА и популяции здоровых лиц дает возможность выявить различия по распределению наследственных вариантов или их сочетаний, определяющих предрасположение к БА. По системе АВ0 в группе пробандов, а также в совместной группе пробандов и их родственников 1-й степени родства в сравнении с популяционным контролем нами обнаружено достоверное уменьшение доли лиц, имеющих фенотип группы крови 0(1). Достоверных отличий фенотипических частот у обследуемых лиц по системе Резус в сравнении с популяцией не обнаружено. Распределение фенотипов гаптоглобина (Hr) выявило высокодостоверное увеличение частоты фенотипов Hr 2-2 среди пробандов и их родственников 1-й степени родства, что согласуется с данными о роли фенотипа Hr 2-2 как генетического маркера силы иммунного ответа. Характерно, что у детей с БА в 3,3 раза чаще в сравнении с популяцией имеется комбинация фенотипа Hr 2-2 и принадлежность к В(3) группе крови. С учетом семейной выборки в целом идет накопление доли пациентов с БА и их родственников, имеющих фенотип Hr 2-2 и АВ(4) группу крови (в 2,4 раза выше популяционного показателя). Величина коэффициента относительного риска заболеть БА была максимальной у пробандов, имевших фенотип Hr 2-2 и В(3) группу крови – 3,62. У всех пациентов с Hr 2-2 и наличием эритроцитарного антигена В, т.е. группы крови В(3) и АВ(4) в целом, данный показатель составил 3,46. Относительный риск развития БА у лиц с фенотипом Hr 2-2 и О(1) группой крови был равным 0,92, а с фенотипом Hr 2-2 и принадлежностью к А(2) группе крови – 1,01, что существенно ниже вышеприведенных показателей. Можно предположить, что ген Hr² в гомозиготном состоянии вместе с геном В системы АВ0 входят в одну полигенную систему, контролирующую реализацию наследственной предрасположенности к БА.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ ФЕРМЕНТА N-АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

И.В. Василевский *Белорусское научное общество аллергологов и иммунологов, Минск, Беларусь*

Изучали наследственный полиморфизм фермента N-ацетилтрансферазы у пациентов с бронхиальной астмой (БА), как элемент выявления биохимической индивидуальности организма для обоснования наличия генетических маркеров развития БА. Наследственный полиморфизм фермента N-ацетилтрансферазы изучен у 134 пациентов с БА в сравнении с распределением фенотипов ацетилирования у 110 человек без признаков БА. Пациенты с БА имели атопическую форму заболевания, преимущественно средней степени тяжести. Распределение частот фенотипов ацетилирования (наследственный полиморфизм фермента N-ацетилтрансферазы) у пациентов с БА было следующим: медленный тип обнаружен у 58,2±4,3% обследованных, средний – у 8,9±2,4% и быстрый – у 32,8±4,1% пациентов с БА. В группе сравнения частоты фенотипов ацетилирования распределились следующим образом: медленный тип обнаружен у 37,3±4,6% обследованных, средний – у 14,5±3,4% и быстрый – у 48,2±4,8% лиц. На основании полученных результатов можно заключить, что для пациентов с бронхиальной астмой в более, чем половине случаев, характерным является принадлежность к медленным ацетиляторам и данный показатель высоко достоверен ($p<0,001$). При этом, в группе больных с БА уменьшено число лиц с быстрым фенотипом ацетилирования, хотя и менее статистически значимо ($p<0,02$). Таким образом, налицо различие генетической структуры по характеру наследственного полиморфизма фермента N-ацетилтрансферазы пациентов с БА в сравнении с популяционным контролем. Показатель относительного риска развития БА в группе пациентов с медленным фенотипом ацетилирования оказался равным 2,34, в то время как для среднего и быстрого фенотипов – 0,58 и 0,52 соответственно, т.е. в 4 и 4,5 раза меньше. С преобладанием среди пациентов с БА медленных ацетиляторов можно в определенной степени связать высокую частоту у них лекарственной аллергии (до 44% от числа всех обследованных) в связи с особенностями функционирования системы лекарственного метаболизма в печени, кумуляции и побочных эффектов лекарственных средств. Для проникновения в сущность БА, как мультифакториального заболевания, важным является поиск биохимических маркеров и наследственный полиморфизм фермента N-ацетилтрансферазы может быть весьма информативным.

ЭКСПРЕССИЯ И ЭФФЕКТОРНАЯ ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ TLR4 НА МОНОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

М.В. Хорева, А.Д. Смирнова, Л.В. Ганковская, Т.В. Латышева* *Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, *Институт иммунологии, Москва, Россия*

В настоящее время большое внимание уделяется изучению механизмов врожденного иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы. TLR – ключевые рецепторы врожденного иммунитета, они играют важную роль в активации клеток врожденного иммунитета и осуществляют связь между врожденным и приобретенным иммунитетом. Показано, что наряду с консервативными патоген-ассоциированными паттернами и лигандами эндогенного происхождения, некоторые аллергены могут взаимодействовать с TLR, например, аллергены клещей домашней пыли (Der p2) могут действовать через TLR4 и активировать нейтрофилы и моноциты. Целью данного исследования было оценить экспрессию и функциональную активность TLR4 на моноцитах периферической крови больных бронхиальной астмой. У больных атопической бронхиальной астмой ($n=15$) методом проточной цитофлуориметрии определяли количество CD14⁺ моноцитов периферической крови, экспрессирующих TLR4, и среднюю интенсивность флуоресценции TLR4 на моноцитах. Эффекторную функциональную активность TLR4 оценивали по стимулированной ЛПС выработке цитокинов (ФНО α , ИЛ-10) мононуклеарными клетками периферической крови. Контрольную группу составили здоровые доноры ($n=17$). Выявили, что у больных бронхиальной астмой в периферической крови статистически значимо повышено количество CD14⁺TLR4⁺ моноцитов (43,16±15,67%) и средняя интенсивность

флуоресценции TLR4 на моноцитах ($2,27 \pm 0,67$) по сравнению со значениями в группе здоровых доноров ($6,95 \pm 3,52\%$; $p=0,00041$; и $1,258 \pm 0,38$; $p=0,022$). При оценке эффекторной функциональной активности TLR4 выявили, что у больных бронхиальной астмой повышена спонтанная выработка ФНО α и ИЛ-10 мононуклеарными клетками периферической крови. Индуцированная ЛПС выработка цитокинов мононуклеарными клетками больных бронхиальной астмой также была повышена и составила для ФНО α – $1675,5 \pm 429,7$ пг/мл, для ИЛ-10 – $330,3 \pm 63,2$ пг/мл, у здоровых доноров – $696,6 \pm 240,5$ пг/мл ($p=0,049$) и $113,6 \pm 91,3$ пг/мл, ($p=0,014$), соответственно.

Таким образом, у больных бронхиальной астмой выявили статистически значимое повышение экспрессии и эффекторной функциональной активности TLR4 на моноцитах периферической крови, что свидетельствует о вовлечении TLR4 в патогенез бронхиальной астмы.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УЧАСТИЯ ЛЕЙКОТРИЕНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНФЕКЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Е.М. Костина, Е.А. Орлова Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза, Россия

В основе бронхиальной астмы (БА) лежит хроническое воспаление дыхательных путей, обусловленное иммунными и неиммунными механизмами. Роль лейкотриенов (ЛТ), особенно В4 недостаточно изучена в патогенезе БА. Проведено определение методом ИФА уровня лейкотриенов C4D4E4, В4 и цитокинов сыворотки крови (ИЛ-4, ИЛ-10, ИФН γ , ИЛ-18, ИЛ-8, ИЛ-17) у больных БА, осложненной инфекционным фактором (частыми ОРЗ/ОРВИ, пневмонией, бронхитом, тонзиллитом, синуситом, полипозным риносинуситом (ПРС)). В качестве групп контроля для сравнительной оценки уровня лейкотриенов обследованы пациенты с БА без ПРС ($n=20$) и здоровые доноры ($n=40$). У 2/3 пациентов наблюдалось сочетание БА с крапивницей и отеком Квинке, что отражает общность патогенетических механизмов патологии. Изучаемый вариант БА характеризовался тяжелым, неконтролируемым течением БА с частыми рецидивами, неоднократными курсами антибактериальных препаратов и полипэктомией. Контроль БА отсутствовал у всех пациентов. Более 50% пациентов получали высокие дозы ингаляционных стероидов. Выявлены значимые нарушения в системе цитокиновой иммунорегуляции, а именно: повышение ИЛ-4 (Ме – 5,50) пг/мл, ИЛ-10 (Ме – 5,45) пг/мл, ИФН γ (Ме – 93,85) пг/мл, ИЛ-8 (Ме – 30,30) пг/мл и ИЛ-18 (Ме – 102,40) пг/мл ($p<0,05$). Полученные результаты отражают сочетание атопических механизмов и инфекционного процесса у наблюдаемых больных. Отмечено повышение уровня ЛТ суммарных C4D4E4 (Ме – 1,70 нг/мл) и В4 (Ме – 15,85 нг/мл) ($p<0,05$). Наиболее значимо у данной группы пациентов был повышен уровень ЛТ В4 в 11,3 раза в сравнении со здоровыми и пациентами БА без ПРС ($p<0,05$). Наряду с мощным бронхоконстрикторным действием, значения ЛТ В4 отражают функциональное состояние нейтрофилов, что свидетельствует о значимой инфекционной, антигенной нагрузке у больных БА вследствие наличия очагов хронической инфекции. Таким образом, ЛТ C4D4E4 и В4 играют важную роль в поддержании воспаления и утяжелении течения БА.

КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ И ФЕНОТИПЫ ИНФЕКЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Е.М. Костина, Б.А. Молотиллов Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза, Россия

Коморбидные заболевания могут определять тяжесть клинических проявлений, влиять на формирование фенотипов и контроль бронхиальной астмы (БА). В исследование были включены пациенты в возрасте от 18 до 65 лет (всего 271 человек). Средний возраст составил $45,8 \pm 1,8$ лет. Мужчины – 101 (37,3%) человек, женщины – 170 (62,7%). Атопия к неинфекционным аллергенам являлась критерием исключения. У всех пациентов обострение БА было связано с ОРЗ/ОРВИ и очагами хронической инфекции. Результаты клинико-лабораторного, аллергологического и иммунологического обследования позволили выделить три клинико-патогенетических фенотипа БА: аллергический, неаллергический и смешанный. Аллергический фенотип БА характеризовался сенсibilизацией к аллергенам *Neisseria perflava* ($n=65$) и *Staphylococcus aureus* ($n=48$). В патогенезе БА преобладал IgE-опосредованный механизм с повышенным синтезом специфических IgE антител к бактериальным аллергенам, повышением уровня общего IgE и продукции цитокинов Th2 иммунного ответа (ИЛ-4, ИЛ-10). При данном фенотипе БА преобладала патология респираторного тракта. Астма имела более доброкачественное течение. При неаллергическом фенотипе БА ($n=85$) преобладали неспецифические реакции на триггерные факторы, отсутствовала атопия к бактериальным аллергенам и отмечено повышение продукция цитокинов Th1 иммунного ответа (ИФН γ). У 2/3 пациентов преобладала патология желудочно-кишечного тракта. При смешанном фенотипе БА ($n=73$) преобладающей патологией были полипозный риносинусит, отек Квинке, крапивница, экзема. Патогенез проявлялся сочетанием Th1 и Th2 типов иммунного реагирования. Кроме того, было выявлено повышение уровня лейкотриенов суммарных C4D4E4 и В4. Смешанный вариант БА отличался более тяжелым, неконтролируемым течением с применением высоких доз ингаляционных стероидов и значительным снижением функции внешнего дыхания.

АУТОРЕАКТИВНОСТЬ И БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПАХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

А.Ю. Конищева, В.Б. Гервасиева, Т.П. Оспельникова

НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – наиболее распространенные хронические заболевания респираторной системы. Этиопатогенетические особенности хронического воспаления, характеризующиеся общностью локальных морфологических изменений, в ряде случаев сопровождаются сходны-

ми клиническими проявлениями, сочетающимися в себе симптомы двух заболеваний. При этом критерии диагностики и механизмы развития данной микстпатологии далеки от разрешения и требуют активного изучения. Роль аутореактивности в прогрессировании хронического воспаления и формировании стойких нарушений бронхиальной проходимости представляет особый интерес.

Ранее мы выявили IgE и IgG4-аутоАТ к ряду АГ бронхолегочной ткани, ассоциированные с клиническим течением БА. Далее мы исследовали клинико-диагностическую значимость детекции IgE и IgG4-аутоАТ при БА, в том числе сочетанной с ХОБЛ, среди различных категорий 155 пациентов (средний возраст 49±17).

Показано, что уровень IgE-ответа ко всем исследуемым АГ возрастает при БА тяжелого течения, особенно у лиц с более чем 5-ти летним стажем заболевания ($p<0,005$). При этом, у пациентов с синдромом сочетания БА и ХОБЛ (СПБАХ) частота выявления (69%) и количественный уровень IgE-АТ к миозину максимально возрастали ($4,1\pm0,3$ МЕ/мл) в сравнении с БА ($2,3\pm0,053$ МЕ/мл) ($p<0,005$). Содержание IgG4-аутоАТ у больных БА и ХОБЛ было увеличено в сравнении со здоровыми лицами и снижалось по мере утяжеления заболевания, отражая нарушение регуляторных иммунологических механизмов в процессе хронизации воспаления. У больных БА показана обратная корреляция между IgE- и IgG4-аутоАТ ($r=-0,55$), при этом содержание IgG4-аутоАТ коррелировало с сывороточным уровнем ИЛ-10 ($r=+0,7$) и при СПБАХ синдроме было ассоциировано с избыточной спонтанной продукцией ИЛ-8 ($p<0,001$). В образцах индуцированной мокроты отмечалось увеличение спонтанной продукции ИЛ4 и ТФРβ, что отражает смешанный тип воспаления у данной категории пациентов. Среди пациентов с клинически контролируемым течением БА отмечено сниженное содержание IgE- и повышенный уровень IgG4-аутоАТ на фоне базисной терапии ИГКС, что может явиться иммунологическим критерием эффективности лечения.

Фенотип БА на фоне ожирения, характеризуется избыточным содержанием лептина и повышенным уровнем IgE-аутоАТ к кератину. Ожирение у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ ассоциировано с повышенным уровнем IgG4-аутоАТ к легочному эластину и увеличением системного содержания ИЛ-17А.

Согласно полученным данным, определение IgE и IgG4-АТ к АГ кератина, коллагена, эластана и миозина может быть использовано для клинико-иммунологического мониторинга течения БА и ХОБЛ, особенно при сочетанном фенотипе данных заболеваний, а также при наличии сопутствующего ожирения.

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ – БИОМАРКЕР ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Л.Л. Лазаренко, Е.Л. Лазуткина, В.С. Бардов

**Север-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург,
Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия**

Бронхиальная астма (БА) сопровождается системным ответом организма на воспаление в легочной ткани, а принимающие в нем участие медиаторы, включая про- и противовоспалительные цитокины, хемокины, лейкотриены, простагландины и другие, определяют механизмы развития заболевания. Цель: изучение спектра про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и БАЛ жидкости больных БА в зависимости от фактора сенситизации, степени тяжести и формы заболевания для разработки критериев оценки и прогнозирования характера течения заболевания. Обследовано 115 больных БА в возрасте от 19 до 67 лет (средний возраст $42\pm8,3$), 68 (59,1%) – женщин и 47 (40,9%) – мужчин. У 70 больных была аллергическая форма БА, у 45 – неаллергическая БА. У 41 пациента была диагностирована БА средней степени тяжести, у 42 – тяжелая степень тяжести и у 32 – стероидозависимая БА. Больным проводились кожные тесты со всеми стандартными аллергенами. Содержание провоспалительных (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНОα) и противовоспалительных (ИЛ-4) цитокинов в сыворотке крови и БАЛ жидкости определяли методом ИФА. Увеличение провоспалительных цитокинов коррелирует с тяжестью течения БА с компенсаторным ростом уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-4. У пациентов с неаллергической БА воспалительный процесс протекает активнее, чем у пациентов со смешанной БА. При стероидозависимой БА установлено сохранение высокого уровня ИЛ-8 вне зависимости от формы заболевания, что свидетельствует о развитии резистентности клеток-продуцентов к действию глюкокортикоидных гормонов. Клетки БАЛ жидкости больных со среднетяжелой БА активнее продуцировали провоспалительные цитокины (ФНОα), а у пациентов с тяжелой степенью – ИЛ-4. Клетки БАЛ жидкости больных с тяжелой БА, судя по результатам LPS-индуцированной цитокин-продуцирующей активности, прекоиндуцированы на усиление Th2-цитокинового профиля (ИЛ-4).

Изменение спектра про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови является молекулярным маркером тяжести течения БА. Цитокин-продуцирующая активность макрофагов и нейтрофилов БАЛ жидкости определяет характер течения воспаления *in situ*.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ СПИРОМЕТРИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Э.В. Чурюкина, М.В. Никонорова

**Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону; ЛПУП «Санаторий Родник»,
Пятигорск, Россия**

Спирометрия (СМ) – метод выбора оценки выраженности и обратимости бронхиальной обструкции (БО) в процессе диагностики и мониторинга бронхиальной астмы (БА). Цель: исследовать зависимость результатов СМ от условий и техники проведения (ТП). Проведен анализ историй 194 больных с atopической эозинофильной БА легкой и средней степени тяжести, 12–65 лет, их спирогамм, техники проведения (ТП) СМ, клинико-лабораторное, аллерго-иммунологическое обследование, использован автоматический спироанализатор «Vitalograph E2014459» на базе кафедры клинической иммунологии и аллергологии РостГМУ, Ростова-на-Дону. Выявлено: у 17(8,7%) пациен-

тов диагноз БА был выставлен на основании эпизода БО, у 10(5,1%) отсутствовали прирост ОФВ₁, маркеры БА – (гипердиагностика); у 23(11,9%) больных с характерными жалобами, анамнезом, клиникой диагноз БА выставлен не был; выявлена БО: 14(61,5%) – легкая (74,9±1,92%), 9(38,5%) – средней тяжести (65,7±2,43%) с обратимостью показателей после проведения пробы с бронхолитиком (ПБ) – (гиподиагностика); у 29(15,2%) прирост ОФВ₁>12% достигался после 4–6 маневров; у 23(11,9%) – отмечался прирост ОФВ₁ при значении ≥80% (+12–42% от исходного) – скрытый бронхоспазм. Вариабельность показателей зависела от: ТП ингаляции (нарушение у 48(24,8%)), после коррекции недостатков – воспроизводимость маневров достигалась с 1–2 раз; детренированности – 39(20,1%); возрастных факторов – 44(22,7%); комплаентности – 39(20,1%); времени (обучение ТП требовало 5–7 мин). При проведении ПБ выявлены: зависимость от ТП дыхательного маневра: у 48(24,7%) прирост ОФВ₁>12% регистрировался при исправлении дефекта исполнения; получение достоверного и должного прироста ОФВ₁ достигается через 10 мин, в последующие 15 и 20 мин результаты не увеличиваются (основание считать это время оптимальным). Рекомендуем корректировать: ТП дыхательных маневров (учитывать ошибки); хронометраж сеанса СМ (5–7 мин – обучение ТП, 2 мин – проведение оптимального числа маневров (до 8), 1–2 мин – обучение ТП перед ТБ, 30 сек – 4 ингаляции салбутамола, 10 мин – ожидание бронходилатационного ответа, 1–2 мин – проведение оптимального числа маневров (до 4–8)); алгоритм ведения больных с БА: визит №1 – Астма-школа (обучение ТП) – СМ – клинико-лабораторные обследования – визит № 2 (верификация диагноза).

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

Н.В. Беренштейн, Е.М. Костина, Г.Н. Тарасеева, Е.Ю. Трушина

Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза, Россия

Кардиоваскулярные коморбидные заболевания значимо ухудшают течение и контроль бронхиальной астмы (БА). Применение β₂-адреномиметиков короткого (БАКД) и длительного действия (БАДД) в составе комплексной терапии БА у таких пациентов осложняется развитием кардиотоксических эффектов. В оптимизации терапии БА у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями имеют важное значение селективные М-холинолитики (М-хл) пролонгированного действия. Под наблюдением находились 25 пациентов с диагнозом БА тяжелого, неконтролируемого течения. Диагноз БА, оценка контроля, объем противовоспалительной терапии проводился в соответствии с рекомендациями GINA 2014 г. Все пациенты получали ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в дозе 2000 мкг/сут в пересчете на беклометазон. 3 пациента дополнительно получали преднизолон перорально в суточной дозе 15 мкг. Среди сопутствующих заболеваний преобладали: АГ (n=10,40%), нарушение ритма (n=12,48%). При применении БАДД наблюдались значимые побочные эффекты: неконтролируемый тремор (n=5,20%), головные боли (n=3,12%), пароксизмы различных форм аритмий (n=8,32%). Исходно по всем функциональным характеристикам шкалы BDI у 2/3 больных наблюдались умеренные нарушения. По шкалам MRC степень нарушения составила 3,2 балла, CAT – 33,5. Пациентам была проведена замена БАДД на М-хл-гликопиррония бромид (сипри) в суточной дозе 50 мкг. Длительность наблюдения составила 12 недель. Оценку эффективности терапии проводили по результатам исследования функции внешнего дыхания, опросникам CAT, MRC, TDI. По результатам наблюдения улучшился контроль БА у 12(45%) пациентов. У 2(8%) удалось отменить пероральные ГКС. Все пациенты отметили хорошую переносимость гликопиррония бромида. Клиническое улучшение течения БА характеризовалось в уменьшении выраженности клинических симптомов, повышении показателей ФВД, значений опросников CAT – с 33,5 до 26,6; MRC – с 3,2 до 2,32. По TDI: более чем у половины больных прирост составил в среднем до +1, у оставшейся группы до +2, что говорит об эффективности терапии.

В условиях переносимости БАДД у больных БА тяжелого течения с сопутствующей кардиоваскулярной патологией возможна их замена на М-холинолитики, в частности, гликопиррония бромид, для улучшения контроля БА и уменьшения побочных эффектов бронхолитической терапии.

К ВОПРОСУ СОЧЕТАНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Е.Ю. Трушина, Е.М. Костина, Б.А. Молотиллов, Н.В. Беренштейн, В.А. Типикин

Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза, Россия

В международных согласительных документах (GINA, 2014 и GOLD, 2014) синдром перекреста бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) выделен в отдельную нозологическую форму заболевания. В литературе приводятся малые и большие критерии для диагностики данного феномена и проводятся дискуссионные обсуждения. Не является ли данное сочетание клиническим и функциональным проявлением естественного течения тяжелой БА, осложненной коморбидными заболеваниями, БА у курильщиков или фенотипа ХОБЛ-подобной астмы. Под наблюдением находились 17 больных с диагнозом сочетания БА и ХОБЛ. Группы сравнения: БА аллергической формы (n=18), БА неаллергической формы (n=17) и ХОБЛ (n=24). Всем больным проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, исследование функции внешнего дыхания (ФВД), определение оксида азота в выдыхаемом воздухе (NO_{ex}). Больные получали базисную противовоспалительную и бронхолитическую терапию в соответствии с клиническими рекомендациями. В результате исследования выявлено, что у больных с сочетанием БА и ХОБЛ показатели ФВД были ниже и статистически различались (ОФВ₁ – 53,1±0,1%) в сравнении с данными у пациентов только с БА или с ХОБЛ (p<0,05), не отмечено значимого прироста в тесте с бронхолитиком. Значение NO_{ex} в группе пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ составило 31,4±0,6 ppb, что было в 2 раза ниже в сравнении с пациентами с аллергической формой БА (p<0,05), достоверных различий в группах больных только с ХОБЛ и неаллергической формой БА получено не было. Все пациенты с сочетанием БА и

ХОБЛ имели тяжелое неконтролируемое течение заболевания с приемом высоких доз ингаляционных стероидов. Верификация фенотипов БА и ХОБЛ имеет принципиальное значение в связи с подбором терапии, особенно при решении вопроса о назначении стероидных препаратов. Пациентам с сочетанием БА и ХОБЛ и только с ХОБЛ в комплексную терапию был включен М-холинолитик гликопиррония бромид (Сибри) в суточной дозе 50 мкг. На фоне приема гликопиррония бромида у наблюдаемых пациентов улучшилось клиническое течение заболевания, уменьшилась частота обострений и повысились показатели ФВД. Необходимо продолжение исследований для разработки критериев постановки диагноза, поиска дополнительных маркеров сочетания БА и ХОБЛ и подбора оптимальной терапии.

АКУПUNCTУРА ПЫЛЬЦЕВОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ АТОПИЧЕСКОЙ ФОРМЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В.И. Бондарчук

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Россия

Разработка новых методов лечения пыльцевой сенсibilизации атопической формы бронхиальной астмы и внедрения в широкую клиническую практику представляется актуальной. Проведены исследования диагностического и лечебного характера у группы больных с пыльцевой сенсibilизацией атопической формы бронхиальной астмы. Всем пациентам проводилось клиническое, параклиническое обследование и рефлексодиагностика. Нами предложен, успешно апробирован и внедрен в широкую клиническую практику новый более физиологичный, высокоэффективный и экономичный метод корпоральной и аурикулярной акупунктуры. Для купирования приступа бронхиальной астмы и при курсовом лечении обычно использовали следующие корпоральные акупунктурные точки: E 36; VG 4, 12; V 11, 12; GI 11; VB 20; 31, 34, 37; MC 6, 7; RP 6, 9; VC 22; F 2; TR 5 и др.; аурикулярные акупунктурные точки: 13; 22; 55; 71; 78 и др. При наличии у больных сопутствующей патологии в рецептуру дополнительно включали соответствующие симптоматические акупунктурные точки. Сеансы обследования и лечения больных проводили, в основном, в утренние часы. Во время одной процедуры использовали от 3 до 8 точек акупунктуры. Время экспозиции акупунктурных игл составляло в среднем от 25 до 30 минут. При анализе клинических, параклинических и рефлексологических данных отмечено, что купирование приступа бронхиальной астмы у большинства больных отмечалось на 1–2 процедуре корпоральной и аурикулярной акупунктуры. Полностью исчезновение патологической симптоматики к концу курса лечения отмечено у 77% больных, улучшение – у 20% больных. У 3% больных была необходимость в проведении 1–2 курсов лечения. При этом регресс патологической симптоматики в контрольной группе больных и улучшение их клинического состояния происходило в более поздние сроки лечения. Проведение сеансов акупунктуры осуществляется асептично, безболезненно, является эффективным, переносится больными хорошо. Побочных отрицательных реакций у всех больных отмечено не было. Метод акупунктуры соответствует своему медицинскому назначению.

ГИПОКСИТЕРАПИЯ И ОКСИГЕНОТЕРАПИЯ В КОРРЕКЦИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

И.Х. Борукаева, А.Б. Иванов, К.Ю. Шагунов, Ф.В. Шаваева

Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик, Россия

У больных бронхиальной астмой комбинированное применение гипокситерапии и энтеральной оксигенотерапии оказало существенное влияние на иммунологическую реактивность больных бронхиальной астмой. После комбинированного метода отмечалось достоверное ($p < 0,01$) увеличение содержания Т-лимфоцитов CD3⁺. Важным результатом гипокситерапии и оксигенотерапии явилось увеличение содержания Т-лимфоцитов CD4⁺, что привело к нормализации клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Об улучшении клеточного звена иммунитета свидетельствовало достоверное ($p < 0,01$) возрастание содержания Т лимфоцитов CD8⁺ у больных легкой степени тяжести до $0,75 \times 10^9/\text{л}$, у больных средней степени тяжести – до $0,64 \times 10^9/\text{л}$. Содержание В-лимфоцитов CD22⁺ достоверно не изменилось, но произошло переключение синтеза IgE на синтез иммуноглобулинов других классов. Достоверное ($p < 0,01$) уменьшение содержания IgE в крови свидетельствовало о снижении сенсibilизации больных и уменьшении атопических проявлений. Учитывая, что увеличенное содержание IgE в крови у детей является генетически детерминированным, то данный эффект комбинированного метода весьма важен и существенен. После комбинированного метода достоверно возросло содержание IgA, IgM и IgG в крови, что можно рассматривать как усиление противомикробного и противовирусного звеньев иммунитета. Существенным результатом данного метода лечения было достоверное ($p < 0,01$) уменьшение в крови содержания циркулирующих иммунных комплексов.

Вышеперечисленные изменения привели к улучшению клинического течения бронхиальной астмы. После комбинированного метода уменьшилась частота приступов бронхообструкции, снизилась доза принимаемых противовоспалительных, антигистаминных и бронходилатирующих препаратов.

Таким образом, комбинированное применение интервальной гипоксической тренировки и энтеральной оксигенотерапии оказалось эффективным методом коррекции иммунологического статуса при бронхиальной астме. В результате изменений всех звеньев иммунитета уменьшился хронический воспалительный процесс в бронхиальном дереве, снизилась сенсibilизация организма, уменьшился бронхоспазм и гиперсекреция бронхиального секрета. Комбинированный метод обладает конструктивным иммуномодулирующим эффектом, что дает научно-теоретическое обоснование данному методу лечения бронхиальной астмы.

ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ДИНАМИКЕ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ
А.С. Зенкина, О.Б. Приходько *Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия*

Целью работы явилось определение клинико-функциональных особенностей течения бронхиальной астмы (БА) во время беременности и в послеродовом периоде, в том числе, у пациенток с повторными беременностями и родами. Проведено наблюдение 112 больных БА в динамике беременности и послеродового периода на протяжении от 3 месяцев до 3,5 лет. Использованы клинико-анамнестические данные, интегральный мониторинг клинических синдромов, тестирование с помощью формализованного Теста по контролю над астмой (АСТТМ), исследование вентилиционной функции легких, суточный мониторинг показателей бронхиальной проходимости, оценка влияния родового стресса на адаптационные резервы и состояние естественной резистентности организма по показателям гемограммы. Динамика течения БА в гестационном периоде выглядела следующим образом: ухудшение течения наблюдалось у 44,6% больных, чаще при неаллергической и смешанной формах заболевания, без существенной динамики – у 39,3%, улучшение – у 16,1%, в основном, при легкой персистирующей аллергической астме. В послеродовом периоде у 35,7% пациенток отмечено улучшение состояния, у 42,8% – без динамики, у 21,5% – утяжеление симптомов заболевания, в основном, у пациенток со среднетяжелой и тяжелой БА. Ухудшение течения БА после родов отчасти связано с уменьшением объема базисной противовоспалительной терапии в связи с лактацией и низкой приверженностью терапии. Проанализированы клинико-функциональные особенности течения БА у 26 пациенток при повторных беременностях и родах, которые, в среднем, происходили через $5,9 \pm 1,5$ лет. При этом легкое течение БА было у 13 из них, среднетяжелое – у 11, тяжелое – у 2. Оценивая динамику течения заболевания во время повторных беременностей (улучшение, ухудшение, без перемен), следует отметить сохранение ее на прежнем уровне у 18 (69,2%) пациенток, утяжеление симптомов при последующей беременности – у 6 больных со среднетяжелой БА, тенденция к улучшению – у 2 больных с легкой БА. Отмечено влияние некоторых факторов на динамику течения БА во время гестации и в послеродовом периоде: тяжести заболевания, наличия внелегочных аллергических заболеваний, поливалентной сенсибилизации, хронической патологии ЛОР-органов, ОРВИ и степени приверженности базисной противовоспалительной терапии.

ИЗМЕНЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ КОНТРОЛЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

О.Б. Приходько, А.С. Зенкина, И.В. Кострова, С.А. Горячева, Е.И. Смородина
Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия

Проведен анализ морфологического исследования плаценты 92 больных бронхиальной астмой (БА). I группа – 56 пациенток с неконтролируемой БА, II группа – 36 больных с частично или полностью контролируемой БА, III группа – 26 беременных без бронхолегочной патологии (группа сравнения). Плацентарная недостаточность (ПН) у пациенток с БА, особенно, при отсутствии контроля, развивалась чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,001$): в 60,9% случаев, при этом, в 18,5% – суб- и декомпенсированная, в 11,9% случаев отмечено нарушение созревания плаценты. Частота компенсированной ПН была выше во II группе больных, чем в I ($p < 0,05$). В отличие от группы сравнения, у больных БА в 17 случаях имела место субкомпенсированная и декомпенсированная ПН. Развитие острой ПН у 9 больных БА можно объяснить оперативным вмешательством (кесарево сечение), когда развивается полнокровие всех звеньев кровеносного русла плаценты в сочетании с диффузным полнокровием и тромбозом межворсинчатого пространства. У больных с БА, в отличие от группы сравнения ($p < 0,01$), чаще отмечена патологическая незрелость плаценты. Все случаи замедленного и ускоренного созревания плаценты наблюдались у больных с неконтролируемой БА. В 3 из 11 случаев незрелости плаценты (среди больных БА) отмечено диссоциированное созревание, которое образуется в результате дисхронизации в формировании ворсин и отставания развития их капиллярного русла, что свидетельствует об осложненном течении беременности во II – III триместрах. В плаценте женщин всех групп чаще отмечались циркуляторные изменения ($p < 0,01$), реже – дистрофические и воспалительные. У пациенток с БА в плацентах преобладали циркуляторные изменения, в сочетании с воспалительными и дистрофическими только в I группе – в 15 (26,8%) случаях. Во II группе больных частота циркуляторных и дистрофических состояний плаценты приближалась к показателям III группы. Такие патологические реакции, как кровоизлияния, тромбозы, инфаркты и некрозы ворсин встречались с большей частотой при БА, чем в группе сравнения, при этом во II группе – в 2 раза реже. Циркуляторные нарушения чаще отмечались в плаценте больных БА I группы. Нарушения кровообращения в плаценте удлиняют процесс адаптации плода, способствуют развитию гипоксического состояния, появлению дистрофических и воспалительных процессов.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОГО ДОЛГОСРОЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ РОФЛУМИЛАСТА

Е.Г. Кулик, В.И. Павленко, С.В. Нарышкина
Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия

Известно, что развитие дисфункции эндотелия (ДЭ) является составной частью патогенеза хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Цель исследования: оценить влияние комплексной терапии с применением рофлумиласта на биомаркеры ДЭ у больных ХОБЛ при долгосрочном лечении. Обследовано 69 больных ХОБЛ тяжелого течения, категорий высокого риска, в возрасте от 43 до 72 лет, которые в зависимости от получаемой те-

рапии были разделены на 2 равноценные группы: в I группе (n=31) пациенты получали препараты стартовой фармакологической схемы ХОБЛ (GOLD, 2013), во II группе (n=38) – терапия была дополнена рофлумиластом (500 мкг 1 раз в день утром ежедневно в течение 1 месяца). Группу здоровых лиц составили 20 добровольцев, не имеющих в анамнезе заболеваний бронхо-легочной и сердечно-сосудистой систем. Помимо стандартного набора методов обследования всем пациентам проводилось исследование концентрации эндотелина-1 (ЭТ-1), гомоцистеина (Hc) и фактора Виллебранда (vWF) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа при поступлении и через 6 месяцев лечения. Статистический анализ осуществлялся с использованием программного пакета Statistica 6.0. Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Установлено, что к завершению этапа наблюдения происходило достоверное снижение исходных значений ЭТ-1, Hc, vWF в обеих группах больных с наибольшей динамикой во II группе, соответственно на 28,8% (p<0,001); 13,2% (p<0,05); 10,4% (p<0,05). При этом во II группе, по сравнению с I, был достоверно ниже уровень ЭТ-1 (p<0,01) и отмечалась тенденция к снижению концентрации Hc (на 10,4%) и vWF (на 8,3%). Следует отметить, что, несмотря на положительную динамику, значения изучаемых биомаркеров в группах больных уровня здоровых лиц не достигли, что указывает на сохраняющуюся ДЭ у пациентов ХОБЛ и необходимость продолжения лечения.

Таким образом, использование в комплексной терапии больных ХОБЛ тяжелого течения, категорий высокого риска ингибитора фосфодиэстеразы-4-рофлумиласта, расширяет возможности фармакотерапии ДЭ.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛЕГОЧНЫХ СИМПТОМОВ ЗАБОЛЕВАНИЙ КАК МАСКА ДРУГИХ БОЛЕЗНЕЙ

В.И. Соколова, Д.А. Сычев, М.Б. Бабарина, Х.А. Мержуева *Российская медицинская академия последипломного образования, Эндокринологический научный центр, Москва, Россия*

Многие заболевания, протекающие под маской пневмонии, имеют сходную симптоматику, поэтому поиск альтернативного диагноза приобретает решающее значение. В исследовании включены 22 пациента, из них – 15 женщин и 7 мужчин. Возраст больных составил от 26 до 82 лет (p<0,05). Ведущими жалобами были: сухой или малопродуктивный кашель, лихорадка, слабость, боль в поясничной области; и при поступлении диагноз рассматривался в рамках хронического бронхита или пневмонии. Тщательно анализировались анамнестические и данные физикального осмотра, результаты лабораторно-инструментального обследования. Проводили бактериологический посев мокроты и гнойно-некротического субстрата (пролежни (диско-диффузионный метод)). Выделенные возбудители (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *P. aeruginosa* и др.) проявили чувствительность к левофлоксацину (леволет), цефепиму, имипенему/цилостатину и др. антибиотикам. В отдельных случаях использовались онкомаркеры РЭА, СА 19-9 и др., а также КТ органов грудной и брюшной полости. Однако, по итогам обследования установлено: рак печени с метастазами в легкие, рак молочной железы с метастазами в плевру (плевральный выпот) и грудной отдел позвоночника, рак поджелудочной железы с проявлениями сахарного диабета и метастазами в легкие, рак легкого и рак почки, псевдотуморозный панкреатит с плевральным выпотом и асцитом, синдром Мейгса с плевральным выпотом и асцитом, рак Панкоста с плевральным выпотом и асцитом, рак легкого и сахарный диабет. У 3 пациентов выявлена бактериальная деструктивная пневмония (П): из них у одной пневмония протекала на фоне сахарного диабета I типа, у другой пациентки (П) – на фоне стероидного диабета (миастения), и еще у одной больной (П) – с деструкцией легочной ткани и выраженным ДВС-синдромом. У 2 пациентов установлена пневмококковая пневмония и лишь у одного – хронический гнойный бронхит (ХБ). У 2 имел место идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА), что подтверждено данными КТ грудной клетки: структура легких по типу «матового стекла», преимущественно в нижних отделах. Показатели ФВД у больных с ИФА выявили четкие нарушения вентиляционной функции легких по смешанному типу (ОФВ₁<30%). В остальных наблюдениях диагностированы: миастения (2 чел.), тиреотоксикоз (2 чел.) и гепатит С.

Таким образом, из 22 обследованных лишь у 6 больных с легочными проявлениями подтверждена пневмония и хронический бронхит, у остальных пациентов подтвержден альтернативный диагноз.

ИЗУЧЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ИНДУКТОРА ИНТЕРФЕРОНА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ БРОНХИТАХ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Д.Р. Аспетов, М.Н. Омарова, Б.Х. Жуматова, М.Д. Чажаева

Научный центр гигиены и эпидемиологии им. Хамзы Жуматова, Алматы, Казахстан

Заболевания органов дыхания (ЗОД) являются актуальной проблемой в клинической практике. Несмотря на достижения медицины и фармации больные с инфекционными поражениями респираторного тракта составляют основную часть пациентов, которые обращаются за помощью в лечебные учреждения. С другой стороны, важное значение имеет состояние организма, в частности, его сопротивляемость, зависящая от многих причин, от состояния окружающей среды и условий жизни. С учетом вышеизложенного нами проведено исследование терапевтической эффективности препарата – "Индуктор интерферона бактериальный жидкий" (ИИБЖ) при лечении ЗОД. Препарат разработан в НЦ гигиены и эпидемиологии им. Х. Жуматова, много лет успешно применяется при лечении заболеваний бактериально-вирусной этиологии. Препарат разработан на основе бактериальной субстанции, содержит иммуномодулирующие компоненты, способствуя выработке эндогенного α/β -, γ -интерферонов.

ИИБЖ назначался в утренние часы по 1,0 мл внутримышечно через день, на курс семь инъекций. Контрольная группа, получала то же патогенетическое лечение, но без иммунотерапии. В основной группе больных после первой инъекции ИИБЖ к исходу второго дня (26–27 часов) исчезли, либо значительно уменьшились, боли и резь в глазах, боли в горле прошли к исходу третьих суток. Ринорея уменьшилась на 3–4 день и больные реже использовали пре-

параты для ее купирования, в связи с чем у них улучшился ночной сон. На 2–3 день больные отмечали значительное улучшение общего самочувствия, кашель становился мягче, количество мокроты уменьшалось, она быстрее очищалась от гноя. Симптомы интоксикации уменьшались к третьему дню. Лабораторные показатели в контрольной группе составили: лейкоциты $5 \pm 2 \times 10^9/\text{л}$; нейтрофилы $40,2 \pm 0,5\%$; лимфоциты $28,0 \pm 2,0\%$; СОЭ 8 ± 1 мм/час; интерферон 0 ед/мл. В опытной группе больных аналогичные показатели были выше: лейкоциты $7,3 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$; нейтрофилы $47,2 \pm 0,5\%$; лимфоциты $36,7 \pm 3,0\%$; СОЭ $9,5 \pm 0,5$ мм/час; интерферон $3,2 \pm 0,5$ ед/мл, по всей видимости, в связи со стимулирующим действием ИИБЖ на синтез нейтрофилов в процессе неспецифического иммунного ответа. Таким образом, применение индуктора интерферона бактериального жидкого способствует предотвращению хронизации воспалительного процесса.

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

М.Н. Омарова, Д.Р. Аспетов, А.Т. Кенжебаева, Н.И. Ашуева, М.Д. Чажеева

Научный центр гигиены и эпидемиологии им. Хамзы Жумаева, Алматы, Казахстан

В возникновении заболеваний органов дыхания (ЗОД) огромное значение имеют неблагоприятные факторы внешней среды, преобладающие, в основном, в регионах с высокой антропогенной нагрузкой, такие как загрязненность воздуха, нахождение в нем болезнетворных микробов и вредных примесей.

В этой связи актуальной проблемой является изучение частоты и роли бактерий и их ассоциаций в возникновении воспалительных заболеваний ЗОД. Нами проведено изучение ведущих этиологических агентов при острых и хронических заболеваниях органов дыхания у амбулаторных больных и их антибиотикограммы. Возрастная структура больных, обследованных нами микробиологически, была представлена в большинстве случаев детьми дошкольного возраста (56,2%). Диагнозы больных, у которых исследованы мазки из зева были: хронические тонзиллиты в стадии обострения (54,7%), ринофарингиты (43,4%), трахеобронхиты (1,9%). В структуре амбулаторных больных с заболеваниями нижних дыхательных путей, у которых исследована мокрота, преобладали лица с диагнозами: хронический бронхит (50%), острый бронхит затяжного течения (29%), внебольничная пневмония (21%). Выявлена этиологическая неоднородность состава микрофлоры: превалирование грамположительных микроорганизмов ($n=168$): *Staphylococcus haemolyticus* $45,1 \pm 3,9\%$, *Staphylococcus aureus* $9,9 \pm 2,2$, *Staphylococcus epidermidis* $11,1 \pm 2,4\%$, *Streptococcus pneumoniae* $4,9 \pm 1,6\%$. Грамотрицательные бактерии (*Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*) составили 5,6%. Определение видового состава возбудителей показало, что в возникновении воспалительных заболеваний органов дыхания принимают участие как монокультуры, так и ассоциации различных микроорганизмов. Из 38 случаев выявления дрожжеподобных грибов рода *Candida* в пробах от 11 больных они встречались в виде монокультуры и в 27 пробах ($23,4 \pm 3,3\%$) в виде микст-форм в сочетании со стафилококками, стрептококками и с *Moraxella catarrhalis*. $3,7 \pm 1,4\%$. Установлена чувствительность штаммов стафилококков, выделенных у больных с ЗОД к таким цефалоспорином третьего поколения, как цефтриаксон и цефтазидим. Среди аминогликозидов стафилококки оказались более чувствительными к гентамицину и тобрамицину. Чувствительность штаммов стафилококков была ниже, чем у стрептококков к таким препаратам как фторхинолоны – Ципрофлоксацин, Офлоксацин, Спарфлоксацин и Моксифлоксацин.

ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ: ВЛИЯНИЕ НА ТЯЖЕСТЬ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА

Т.С. Зыбалова, В.Е. Ягур, Н.Ю. Достанко

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Изучено поражение органов дыхания при СКВ. Исследование основано на материалах электронной базы данных, включающей информацию о 212 больных СКВ (709 наблюдений в динамике), среди которых 192 женщины и 20 мужчин, возраст при первичном наблюдении от 16,1 до 68,3 лет ($M=33,2$; $SD=12,3$ лет). Изучали частоту патологии органов дыхания у пациентов СКВ, степень активности/тяжести СКВ по MexSLEDAI, коморбидности по модифицированному индексу Каплана–Фейнштейна по четырем параметрам (степень повышения диастолического АД, наличие заболевания сердца, поражения нервной системы, патологии органов дыхания), и рассчитывали индекс снижения функциональных резервов организма по формуле: $100 - (120 - X)$, где X – возраст в годах. Все рассчитанные показатели выражали в баллах от 1 до 3 (от низкого до высокого), а тяжесть состояния пациентов с СКВ (1–9) оценивали как сумму баллов по всем трем параметрам. Из патологии органов дыхания у пациентов с СКВ чаще всего были отмечены пульмониты (80 из 709 наблюдений, 11,3%), реже – плевриты (13 случаев), пневмонии (15), в том числе 2 случая с параневмоническим плевритом, 25 случаев пневмосклероза (диффузного или в 3 случаях очагового), в том числе 13 – в сочетании с эмфиземой легких, отдельные случаи бронхиальной астмы (3), хронического бронхита (9) и хронической обструктивной болезни легких (4), 1 случай абсцессов в легких на фоне септического состояния и 1 случай очагового туберкулеза легких вне обострения. Часть указанной патологии относится к проявлениям коморбидности, а пульмонит и плеврит скорее отражают активность основного заболевания. Тем не менее, во всех известных индексах, оценивающих активность СКВ, учитывается только плеврит, поэтому оценку коморбидности мы проводили с учетом наличия у пациента пульмонита и без него. Среднее значение тяжести состояния пациента с СКВ с учетом пульмонита составило $4,73$ (95%ДИ $4,39-5,06$), без него – $4,18$ (95%ДИ $4,06-4,29$), данные различия были статистически значимы (критерий Манна–Уитни, $p=0,004$).

Таким образом, при оценке активности СКВ необходимо учитывать наличие пульмонита.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ КОЖИ В СТРУКТУРЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

М.М. Шакиров, А.А. Таубаева, А.И. Баев, М.Х. Джусупгалиева

Научно-исследовательский кожно-венерологический институт, Алматы, Казахстан

В настоящее время аллергические заболевания кожи являются актуальной проблемой для практического здравоохранения вследствие их широкого распространения, склонности к хроническому, нередко рецидивирующему течению, торпидности к проводимой терапии, высокой распространенности и серьезного влияния на психическое и физическое здоровье населения. В указанной работе представлена структура дерматологической заболеваемости за 2015 год среди пациентов, получивших лечение в стационарных и амбулаторных условиях Научно-исследовательского кожно-венерологического института (НИКВИ) Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан.

Среди 42 нозологий дерматологического профиля, госпитализируемых в рамках Государственного объема медицинской бесплатной помощи (ГОМБП), на долю аллергических заболеваний кожи (аллергические контактные дерматиты, аллергический дерматит, токсикодермии, экзема, крапивница, атопический дерматит) приходилось 12,5% (205 из 1636, пролечившихся в стационаре НИКВИ в 2015 году). Количество пролеченных случаев аллергическими заболеваниями кожи за 2015 год на стационарном уровне среди различных групп дерматологической патологии было на втором месте; уступая пальму первенства папулезно-сквамозным заболеваниям кожи (псориаз, красный плоский лишай, *Pityriasis rosea* и др.) – 324 случая (19,8%). При этом стоит отметить, что в группе больных с аллергической патологией на коже по сравнению с другими, было значимо ($p < 0,05$) больше пациентов в возрасте 0–14 лет (42,9% – 88 случаев из 205). Несколько иная ситуация наблюдалась среди пациентов НИКВИ, получивших лечение в амбулаторных условиях в 2015 г., где спектр кожной патологии был значительно разнообразнее (не ограничивался 42 нозологиями, которые предусмотрены при стационарном лечении в рамках ГОМБП). Среди различных заболеваний (групп) дерматологического профиля абсолютное лидерство было за пациентами с аллергической патологией кожи – 1502 (33,4%) случаев; на втором месте – количество пациентов с болезнями сальных желез (вульгарные и розовые угри) – 968 (21,5%) случаев. Замыкали лидирующую «тройку» больные с микозами гладкой кожи (преимущественно отрубевидный лишай, эритразма, паховая эпидермофития, рубромикоз гладкой кожи) и стоп (онихомикоз) – 896 (19,9%) случаев. Как и в предыдущем случае, количество детей, больных аллергодерматозами значительно ($p < 0,05$) превышало количество детей, больных другой кожной патологией.

Таким образом, по результатам собственных исследований, в структуре дерматологической заболеваемости группа аллергических заболеваний кожи занимает лидирующее положение; заболеваемость аллергическими заболеваниями кожи высока среди детей.

ИНТЕГРАТИВНЫЙ ПОДХОД К ПРОБЛЕМЕ КОЖНОГО ЗУДА С ПОЗИЦИЙ АЛЛЕРГОЛОГА И ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГА

С.И. Бобко *Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия*

Зуд – один из наиболее частых симптомов в дерматовенерологии и аллергологии. Наряду с болью зуд существенно снижает качество жизни больных. У части больных отмечается хронификация (более 6 недель) и амплификация зуда. Частота хронического зуда в общей популяции составляет, по разным данным, от 8,4 до 13,9%. Зуд является симптомом не только кожных (атопический дерматит, крапивница), но и системных заболеваний внутренних органов (почечная, печеночная недостаточность, сахарный диабет), невропатологии и психопатологии, паранеоплазии, что обуславливает необходимость тщательной диагностики и вызывает сложности в терапии. В рекомендации по лечению хронического зуда включены антигистаминные препараты, ингибиторы тучных клеток, системные глюкокортикостероиды, агонисты опиоидных рецепторов, габапентин, антидепрессанты, антагонисты серотониновых рецепторов, циклоспорин А. К местным средствам относят локальные анестетики, топические глюкокортикостероиды, капсаицин, антагонисты каннабиоидных рецепторов, такролимус и пимекролимус, цинк, ментол и камфор, ингибиторы тучных клеток.

ИЗМЕНЕНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

К.А. Попов, И.М. Быков, А.Д. Башинский, Е.С. Воробьева

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Хронические системные дерматозы, в том числе псориаз, по-прежнему являются одной из наиболее актуальных и сложных проблем дерматологии. Этиология псориаза остается до конца неясной, но, как известно, развитие патологических процессов не ограничивается поражением кожи, а ведет к нарушениям функции различных органов и систем организма, а также к метаболическим изменениям на системном и местном уровнях, характеризуется сложностью патогенеза воспалительных процессов. Современные представления о развитии и течении большинства известных заболеваний тесно связаны с проблемой интенсификации свободнорадикальных процессов. Целью работы являлось изучение интенсивности свободнорадикального окисления (СРО) в плазме крови и ротовой жидкости больных псориазом в стадии обострения ($n=28$). Контрольную группу составили условно здоровые доноры ($n=25$). В плазме крови и смешанной слюне определяли показатели максимума вспышки хемилюминесценции (МВХЛ) и площади вспышки хемилюминесценции (ПХЛ) с помощью люминол-зависимой H_2O_2 -индуцированной хемилюминесценции на люминотестере LT-01. Также в биологическом материале пациентов определяли концентрацию веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРП) спектрофотометрическим методом с регистрацией дан-

ных при 450 и 532 нм. В ходе анализа полученных результатов было установлено существенное увеличение концентрации ТБКРП в эритроцитарной взвеси на 48,62% ($p<0,05$) и в смешанной слюне – на 24,71% ($p<0,05$). МВХЛ увеличивалась в 1,87 раза ($p<0,05$) в плазме крови и в 4,3 раза ($p<0,05$) в ротовой жидкости. ПХЛ также существенно возрастала в плазме крови на 16,13% ($p<0,05$), в ротовой жидкости – на 20, 30% ($p<0,05$). Результаты исследований показали основополагающее значение активизации СРО в развитии и течении псориаза, что перспективно в разработке критериев эффективности терапии и мониторинга состояния больных. Также интерес представляют полученные лабораторные показатели смешанной слюны, как неинвазивный метод лабораторной диагностики.

ИММУНОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА ИОНИЗИРОВАННОЙ ЖИДКОСТИ С ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ

О.В. Попова, К.М. Резников, Л.А. Новикова

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Для коррекции кожных высыпаний при акне средней степени тяжести используются средства для наружного применения и ионизированная жидкость с отрицательным окислительно-восстановительным потенциалом (ОВП) – католит, проявляющая иммуномоделирующие свойства, что приводит к длительной ремиссии и выздоровлению без применения системных антибиотиков. Основными средствами для лечения акне остаются антибактериальные препараты для приема внутрь, назначаемые на длительный срок. Кроме того, ввиду наличия иммунных нарушений, применяются иммуномодуляторы. Все эти средства являются синтезированными; при их совместном применении увеличивается фармаконагрузка и спектр противопоказаний, возрастает частота побочных реакций. Ионизированные жидкости с различным ОВП в настоящее время применяются в медицине, в частности, для лечения ран в хирургии. Под наблюдением находились 22 пациента с акне средней степени тяжести, возраст которых составлял от 12 до 30 лет. Наряду со стандартными средствами для наружной терапии внутрь назначалась ионизированная жидкость с отрицательным ОВП (–400–500, pH=8,9) – католит, которую получали с использованием аппарата «Карат-М» (ТУ 3468-001-51702726-2006) из бутилированной воды. Католит назначался по 3 мл/кг массы один раз в день в течение 14 дней. У обследуемых были рассмотрены показатели клеточного и гуморального иммунитета до и после исследования. Эффективность терапии оценивали с помощью подсчета элементов сыпи и определения дерматологического индекса акне (ДИА) и оценки иммунограммы. ДИА до лечения составлял в среднем $7,09\pm 0,27$ баллов. Показатель ДИА в результате терапии снизился на 74,36% и через 6 месяцев составлял $1,82\pm 0,16$ баллов. Иммуномодулирующее действие католита подтверждается позитивными изменениями иммунного статуса: количество В-лимфоцитов (CD19⁺) увеличилось на 14,4%, фагоцитирующих нейтрофилов – на 6,9%, Т-лимфоцитов-хелперов (CD4⁺) – на 13,1%, иммунорегуляторный индекс увеличился на 38,3%; снизилось количество лимфоцитов CD8⁺ – на 17,7%. Таким образом, включение в схему терапии акне ионизированной жидкости с отрицательным ОВП оптимизирует процесс лечения. Католит проявляет иммуномоделирующие свойства и может быть рекомендован к использованию для безопасной иммунокоррекции.

ЧАСТОТА АНТИТЕЛ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ АЛОПЕЦИЕЙ

Б.Г. Яровинский Южноуральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

Алопеция составляет до 2% в структуре заболеваемости у дерматологических больных. По данным литературы, у 20–50% пациентов с этой патологией имеются клинические проявления атопии. Наиболее часто она имеет место в пубертате. На сегодняшний день к причинам этой патологии относят разнообразные факторы – от дистресса до эндокринопатий. Вероятно, в разных возрастных категориях причины разные, но аутоиммунный аспект присутствует всегда. Из 2435 человек консультативного амбулаторного приема очаговая алопеция (ОА) выявлена у 184, тотальная (ТА) – у 97 пациентов, всего 281 человек – 12,5% приема. Длительность заболевания от 3 месяцев до 7 лет, 197 женщин и 84 мужчин в возрасте от 3 до 64 лет. В анамнезе у 41% больных атопическая патология. В венозной крови, взятой утром натощак, определяли IgE, анти-ТГ и анти-ТПО. Обследование проводилось методом иммуноферментного анализа Micro Reader 4 (США) наборами реактивов ЗАО «Вектор Бест». Общий IgE из 281 пациентов у 109 (39,5%) варьировал от 120 МЕ/мл до 2500 МЕ/мл, у 172 – в пределах нормы (0–100 МЕ/мл). Повышенный уровень антител к щитовидной железе – у 108 пациентов, анти-ТГ выявлены у 22 (8 мужчин и 14 женщины) в диапазоне от 75 до 140 МЕ/мл, анти-ТПО – у 94 (16 мужчин и 78 женщин) от 35 до 1000 МЕ/мл, антитела обоих классов – у 14. При повышенном уровне IgE анти-42 случаях ТА – положительный уровень IgE – 36 пациентов – 37%. Антитела к гормонам щитовидной железы 42 пациента – 44%, преобладали повышенные уровни анти-ТПО, что можно объяснить значительным количеством женщин. Гиперпродукция IgE и наличие антитиреоидных антител имеют практическое значение в патогенезе и направляют поиск методов реабилитации.

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.П. Рубан, В.Ф. Жерносек, И.В. Лазарчик, С.В. Федорович

Белорусское научное общество иммунологов и аллергологов, секция детской аллергологии, Минск, Беларусь

Окончательное представление обо всех вариантах, механизмах и генезе лекарственной гиперчувствительности (ЛГЧ) еще не скоро будет сформулировано. Тем не менее, имеет место существенный прорыв в понимании этой сложной междисциплинарной проблемы. Изменились схемы терапии фоновой патологии, подходы к дифференциальной диагностике, а также способы ведения пациентов с ЛГЧ. Проанализированы 6 описанных 30 лет назад слу-

чаев ЛГЧ с тяжелыми кожными реакциями и летальным исходом: у 2-х новорожденных детей за проявления ЛГЧ был принят врожденный буллезный эпидермолиз; у 4 других детей реакция в виде синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза (ССД-ТЭН) развилась на фоне терапии ОРИ пенициллином в комбинации с пиразолонами; терапия ЛГЧ заключалась в назначении преднизолона в дозе 2–5 мг/кг, инфузионной и симптоматической терапии. Анализ 8 случаев тяжелых вариантов ЛГЧ за период с 2008 г. по настоящее время показал, что у двоих детей развилась анафилаксия, у 6 пациентов – ССД-ТЭН. Анафилаксия в обоих случаях манифестировала на фоне приема цефтриаксона. Гипотензия у одного ребенка сочеталась с дыхательными расстройствами, у другого – с гастроинтестинальными проявлениями в виде спастических болей в животе. Оба ребенка имели фоновое иммунопатологическое состояние (соответственно бронхиальную астму и ревматоидный артрит). ССД-ТЭН развился на фоне приема: у троих детей с ОРИ – парацетамола и антибактериальных препаратов (амоксиклав, Котримоксазол); у одного – левомицетина лактирующей матерью; у 2 детей с ДЦП – антиконвульсантов (депакина и ламиктала). Еще 2 случая возможной ЛГЧ были отдифференцированы в пользу врожденного буллезного эпидермолиза и тромбоцитопенической пурпуры, развившейся на фоне инфекционного отягощения и совпавшей с вакцинацией. Ни один из представленных случаев не закончился летально. Все пациенты были госпитализированы в ОИТР. При анафилаксии препаратом выбора был эпинефрин и соответствующая посиндромная терапия. При ССД-ТЭН проведены пульс-терапия метипредом в дозе 30 мг/кг/с 3–5 дней, инфузии в/в иммуноглобулина, этиотропной и симптоматической терапии. Таким образом, за указанный период изменился спектр причинно-значимых лекарственных аллергенов и налицо прогресс в оказании эффективной терапии пациентам с тяжелыми вариантами ЛГЧ.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

А.А. Эюбова, Н.Г. Султанова, А.О. Джафарова

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Бронхиальная астма представляет собой серьезную медицинскую, социальную и экономическую проблему. Одной из причин тяжелого течения заболевания, частых обострений и торпидности к проводимой традиционной терапии являются развивающиеся нарушения в системе иммунитета. В последние годы активно изучается роль витамина D в формировании аллергического воспаления при бронхиальной астме у детей. С этой целью были обследованы 24 больных ребенка страдающих атопической формой бронхиальной астмы с различной степенью тяжести заболевания в возрасте от 3 до 17 лет. Диагноз верифицирован на основании данных аллергологического анамнеза, результатов клинико-функциональных и иммунологических, а также исследований пикфлоуметрии и спирометрии. Длительность заболевания составляла от 2 до 5 лет. Наследственный аллергоанамнез был отягощен у 2/3 обследованных больных преимущественно по материнской линии. Исследование спектра аллергенов выявило наличие полivalentной сенсибилизации с превалированием бытовых и пищевых аллергенов. Исследование иммунной системы и витамина D в сыворотке крови проводили в период обострения заболевания. Витамин D определяли методом ELISA на аппарате ROCH. В группе здоровых детей показатель 25(OH) D₃ был в пределах нормы (30–100 нг/мл). У наших больных он колебался в пределах 10,4–24,2 нг/мл что значительно ниже показателей нормы. Результаты исследования показали, что в приступный период бронхиальной астмы отмечалось увеличение содержания Ig E и снижение уровня показателей гуморальной системы иммунитета и витамина D в сыворотке крови больных детей.

С целью коррекции низкого уровня витамина D использовали Тридроп в составе комплексного противовоспалительного лечения у 18 больных со среднетяжелой и у 6 больных тяжелой персистирующей атопической бронхиальной астмой. Тридроп назначали из расчета 3 капли/сутки на протяжении 20 дней. Под влиянием проводимой терапии у больных, получавших в комплексном лечении Тридроп, отмечалось более выраженное уменьшение частоты как дневных, так и ночных приступов бронхиальной астмы к концу курса лечения. У этих больных снизилась потребность в β₂-агонистах короткого действия, нормализовались показатели функции внешнего дыхания. Иммунологический мониторинг позволил выявить иммуномодулирующее действие Тридропа в группе больных со среднетяжелой бронхиальной астмой, проявляющееся нормализацией показателей иммунного статуса. Известно, что патогенез воспалительного процесса при заболеваниях дыхательной системы в значительной мере определяется иммунными механизмами. В тоже время иммунная система обеспечивает адаптацию организма к внешним воздействиям. Низкий адаптационный потенциал коррелировал с недостаточностью витамина D у наших больных. Учитывая взаимодействие метаболитов витамина D с рецепторами органов и тканей участвующих в реализации иммунных реакций, в том числе аллергических, необходимо в комплекс диагностических методов включать изучение уровня 25(OH) D₃ с последующей коррекцией его витамином D.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

О.А. Митковская Алматы, Казахстан

Проведено клиническое исследование иммуномодулирующей терапии препаратом полиоксидонием при заболеваниях верхних дыхательных путей у пациентов детского возраста. Мы изучили эффективность применения препарата полиоксидония у 40 пациентов в возрасте 5–15 лет с бронхиальной астмой (БА), имевших отягощенный фон: хронический назофарингит (18), риносинусит (12) и хронический тонзиллит (10). Диагноз БА был верифицирован у всех больных в аллергологическом отделении на основании анамнеза, клинических и иммунологических исследований. В группу наблюдения вошли больные с БА, персистирующим, среднетяжелым течением. В группу сравнения вошли 23 пациента с БА, имеющие частые респираторные эпизоды (до 5–7) в год. Всем больным до и после

лечения, а также через 6 мес. было проведено иммунологическое исследование. Пациенты были разделены на две группы: больным I группы (20) назначили традиционное лечение, II группе (20) в комплекс терапии включали полиоксидоний по схеме №5: в/в введение полиоксидония на 100 мл физ. р-ра 0,9% в зависимости от возраста 3–6 мг, схема повторяется 3 раза с перерывом недели (21 день). В I группе после лечения хороший эффект наблюдался у 46% и выражался в исчезновении признаков воспаления и стойким межприступным периодом в течение 3 месяцев. У 51% результат расценивался как удовлетворительный, с сохранением остаточных явлений синусита и тонзиллита. В этой группе больных после лечения общее содержание Т-лимфоцитов, комплексных Е-РОК было ниже нормального, уровни иммуноглобулинов не отличались от здоровых. Во II группе больных в комплекс терапии включали иммуномодулирующий препарат полиоксидоний, был достигнут хороший эффект в 63% случаев, с ремиссией в течение года у 79%. При этом отмечена следующая положительная динамика иммунологических показателей: увеличился уровень IgG, общее количество лимфоцитов, содержание CD5, CD4, CD8. Рекомендовано применение полиоксидония для иммунотерапии воспалительного процесса (бактерии, вирусы) дыхательных путей у пациентов детского возраста с респираторным аллергозом.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТРОЛИРУЕМОЙ И НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

А.А. Эюбова, Т.Т. Панахова *Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан*

Бронхиальная астма (БА) более распространена среди детей, чем среди взрослых. Главная цель ведения больного с БА – достижение полного контроля над симптомами. В исследовании участвовали 295 человек с верифицированным диагнозом БА (120 пациентов с НБА и 78 – с КБА). Среди обследуемых больных преобладали мальчики (в группе с КБА – 64,3%, в группе с НБА – 68,3%). Средние значения продолжительности заболевания составили: для НБА – 15,2±3,2 года, для КБА – 9,2±1,4. Изучение ФВД у обследуемых больных БА выявило генерализованный характер обструкции бронхов, причем у пациентов с НБА регистрировались достоверно более выраженные нарушения основных спирометрических (ЖЕЛ, ОФВ₁, индекс Тиффно), а также пикфлоуметрических (ПСВ и суточная вариабельность ПСВ) показателей в сравнении с группой больных КБА ($p \leq 0,05$). Динамика показателей после ингаляций КДБА среди больных с неконтролируемым течением заболевания указывала на незначительный вклад в бронхообструктивный синдром бронхоспастического компонента. В то же время рестриктивные изменения, которые проявлялись уменьшением статических объемов, были характерны для 1/3 обследуемых больных НБА и вероятно, были обусловлены ремоделированием бронхов. Среди коморбидных аллергических заболеваний выявлено статистически достоверно большее количество больных НБА (48,6% в сравнении с пациентами с КБА – 25%), имеющих аллергический ринит, и достоверно большее количество больных НБА (37,9% в сравнении с пациентами с КБА – 19,3%), имеющих атопический дерматит. Среди обследуемых больных БА повышенный уровень общего IgE отмечался у 234 (79,3%) человек. Общий IgE от 100 до 500 МЕ/мл определялся у 37,3% пациентов с НБА и у 38,7% с КБА. От 500 до 1000 МЕ/мл уровень общего IgE выявлялся у 28,6% больных НБА и у 16,0% с КБА. Следует отметить, что у 21,8% пациентов с НБА содержание общего IgE в сыворотке крови превышало 1000 МЕ/мл. Поливалентная сенсibilизация (грибковая, бактериальная, пищевая, бытовая, пыльцевая) была выявлена у 47,3% больных с неконтролируемым течением заболевания. Анализ пациентов с неконтролируемой и контролируемой бронхиальной астмой позволил идентифицировать патогенетические и клинические особенности течения заболевания и составить персонализированные схемы диагностики и фармакотерапии у этой категории больных.

ОСОБЕННОСТИ АКТИВАЦИИ БАЗОФИЛОВ У ДЕТЕЙ СО СПОНТАННОЙ И ИНДУЦИРОВАННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЕЙ

Н.А. Синельникова, Н.М. Калинина, Н.Д. Савенкова, Н.В. Бычкова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

В соответствии с классификацией хронической крапивницы (ХК) по Т. Zuberbier et. al. (2014) выделяют спонтанную и индуцированную (холодовая, замедленная крапивница от давления, тепловая, солнечная, деомографическая, вибрационная, холинергическая, аквагенная) крапивницу. Цель исследования – выявить особенности активации базофилов у детей со спонтанной и индуцированной хронической крапивницей. Обследованы 50 детей в возрасте от 9 месяцев до 18 лет (9,4 года±0,72 средний возраст) с ХК, из которых 26 (52%) детей от 0,9 до 18 лет (8,5 лет±0,9 средний возраст) со спонтанной крапивницей, 24 (48%) пациента от 3 до 18 лет (11,8 лет±0,9 средний возраст) с индуцированной крапивницей: холодовая (5), солнечная (4), дермографическая (6), холинергическая (6), аквагенная (3). Включение пациентов в группу спонтанной или индуцированной крапивницы проведено в соответствии с систематикой Т. Zuberbier et. al. (2014). Группу сравнения составили 15 здоровых детей от 10 месяцев до 18 лет (6,8 года±0,84 средний возраст). Спонтанную активацию базофилов определяли методом проточной цитометрии (FC 500, BECKMAN-COULTER) в цельной гепаринизированной крови с использованием набора Allergenicity kit (Cellular Analysis of Allergy, BECKMAN-COULTER). Применяя многоэтапное гейтирование, в каждой пробе оценивали относительное количество активированных базофилов с фенотипом CD3⁺CRTh2⁺CD203c⁺⁺. Референтный интервал спонтанной активации базофилов 0–8% у здоровых детей. У 26 детей со спонтанной крапивницей количество активированных базофилов не превышало референтных значений 5,9±1,4% и статистически не отличалось от группы здоровых детей 7,92±1,2% ($p > 0,05$). Из 24 детей с индуцированной крапивницей количество активированных базофилов повышено у 15 (62%) пациентов и составило 19,04±3,6%, что статистически достоверно отличалось

от группы детей со спонтанной крапивницей ($p=0,002$) и от группы здоровых детей ($p=0,01$). Заключение. В результате исследования установлено, что у детей с индуцированной крапивницей спонтанная активация базофилов выше, чем у здоровых детей и больных спонтанной крапивницей.

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА У ДЕТЕЙ СО СПОНТАННОЙ И ИНДУЦИРОВАННОЙ КРАПИВНИЦЕЙ

Н.А. Синельникова, Н.М. Калинина, Н.Д. Савенкова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Изучены особенности активации системы комплемента (C3a, C4, C1 ингибитор) в крови детей с различными типами хронической крапивницы. Обследовано 50 детей от 9 месяцев до 18 лет (9,4 года $\pm$ 0,72 средний возраст) с хронической крапивницей, из которых 26 (52%) пациентов от 0,9 до 18 лет (8,5 лет $\pm$ 0,9 средний возраст) со спонтанной крапивницей (СК), 24 (48%) пациента от 5 до 18 лет (11,8 лет $\pm$ 0,9 средний возраст) с индуцированной крапивницей (ИК): холодовая (5), солнечная (4), дермографическая (6), холинергическая (6), аквагенная (3). Включение пациентов в группу спонтанной или индуцированной крапивницы проведено в соответствии с систематикой Т. Zuberbier et.al. (2014). Группу сравнения составили 15 здоровых детей от 10 месяцев до 18 лет (средний возраст 6,8 года $\pm$ 0,84). Определение концентраций C3a, C4, C1 ингибитора в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа. При изучении C3a в группе пациентов со СК и ИК выявлено повышение C3a в обеих группах 314,0 $\pm$ 27,4 при СК и 329,82 $\pm$ 26,1 при ИК ($p>0,05$). Показатели C3a при СК 314,0 $\pm$ 27,4 и ИК 329,82 $\pm$ 26,1 в сравнении со здоровыми детьми 115,85 $\pm$ 12,1 выше ($p=0,0001$). Отмечено снижение C4 у детей со СК 203,6 $\pm$ 13,32 в сравнении C4 у детей с ИК 342,4 $\pm$ 54,5 и здоровыми 376,13 $\pm$ 29,5 ($p=0,01$). У детей со СК C1 ингибитор находился в пределах нормы 345,72 $\pm$ 27,4 и не отличался от группы сравнения здоровых детей ($p>0,05$); у пациентов с ИК достоверно повышен 477,95 $\pm$ 45,19 при сравнении с группой СК ($p=0,02$) и группой здоровых детей ($p=0,004$). Представленные данные указывают на роль системы комплемента в патогенезе хронической спонтанной и индуцированной крапивницы. Активация системы комплемента выше при индуцированной крапивнице.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

О.Д. Добрынина, В.В. Мещеряков

Сургутский государственный университет, Медицинский институт, Сургут, Россия

Цель: Раскрытие новых инструментов диагностики бронхиальной астмы (БА) у детей раннего и дошкольного возраста. Материалы и методы: Обследовано 103 ребенка с установленным диагнозом БА и практически здоровые дети ($n=50$), средний возраст 5,4 года. При изучении анамнестических данных разработана экспертная карта, выявляющая факторы направленного риска с оценкой индекса массы тела (ИМТ) в 1, 2 и 3 года. Клинические предикторы установлены при динамическом наблюдении за детьми на разных стадиях заболевания, включающее: клинический осмотр; исследование функции внешнего дыхания при помощи компьютерной бронхофонографии (КБФГ), бронходилатационный тест; определение оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе. Проведено сравнение результатов, полученных при проведении классической спирометрии и КБФГ. Статистическая обработка: метод Манна-Уитни; метод ранговой корреляции Спирмена; расчет чувствительности (Se), и специфичности (Sp); ROC анализ. Установлено, что дети, имеющие избыточные показатели массы тела при рождении, и в последующие годы сохраняют высокие темпы прибавки массы, приводящей к избыточной массе или ожирению в последующем. Повышение ИМТ выше 90–97 перцентиля в 1 и 2 года, может рассматриваться в качестве предиктора развития БА, установлена средняя положительная связь (коэффициент Спирмена 0,46 ($p\leq 0,01$)). Сравнительная характеристика двух методов выявления вентилиционных изменений, показала высокую чувствительность КБФГ (Se – 0,91; Sp – 0,81; AUC – 0,95 – отличное качество) против спирометрии – среднее качество, $p\leq 0,01$. Разработаны референсные значения для бронходилатационной пробы при КБФГ. Установлены нормативы NO у здоровых детей вне зависимости от возраста и различный уровень NO у детей с БА 2–6 лет – 7 (4–11), ppb и 7–18 лет – (4–11), ppb, $p\leq 0,01$. Что можно расценить, как наличие вирус индуцированного агента в качестве триггерного фактора. Таким образом, оценка ИМТ в 1 и 2 года, проведение КБФГ, измерение уровня NO в выдыхаемом воздухе позволяет верифицировать диагноз для детей дошкольного возраста.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Е.Г. Асирян, О.В. Матющенко, О.Н. Мацук

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Бронхиальная астма – это хроническое воспалительное заболевание бронхов, при котором наблюдается их обратимая обструкция, развивающаяся вследствие гиперреактивности, приводящая к повторяющимся эпизодам свистящего дыхания, кашля, одышки. Основой патогенеза бронхиальной астмы является нарушение функции иммунной системы, развивающееся вследствие недостаточности механизмов регуляции иммунного ответа. Цель работы выявление особенностей иммунного статуса у детей с атопической бронхиальной астмой. Обследовано 47 детей с атопической бронхиальной астмой в возрасте от 5 до 18 лет, контрольную группу составили 20 здоровых пациентов того же возраста. Фенотипирование клеток проводили на проточном цитометре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter Inc., США) с использованием моноклональных антител производства ОДО «НИКП РЕСАН», Беларусь. Для лизиса

эритроцитов использовали лизирующий раствор OptiLyse C. В ходе работы проводили определение субпопуляций лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺CD25⁺, CD19⁺, CD19⁺CD23⁺.

Количество CD3⁺ лимфоцитов у детей обследуемой группы составило 75,6% (68,9%; 77,3%), что не отличалось от показателей контрольной группы – 73,9% (72,05%; 77,0%). Средний уровень CD4⁺ клеток у детей с бронхиальной астмой составил 41,65% (36,4%; 43,45%), что достоверно не отличалось от уровня детей контрольной группы – 41,15% (37,85%; 47,25%). У 14 (29,8%) детей с бронхиальной астмой уровень CD4⁺ лимфоцитов был незначительно снижен. При определении CD4⁺CD25⁺ лимфоцитов у 23 (48,9%) пациентов уровень превышал референтные значения (<2% от Т-лимфоцитов) и составил 4,5% (2,8%; 7,9%), что достоверно выше уровня детей контрольной группы – 1,1% (0,6%; 1,3%). Увеличение уровня В-лимфоцитов (CD19⁺) выше референтных значений (9–16%) определялось у 17 (36,2%) детей и составил 19,6% (17,2%; 21,4%). Увеличение количества CD19⁺CD23⁺ клеток у детей с atopической бронхиальной астмой выше референтных значений (<2% от В-лимфоцитов) наблюдалось у 28 (59,6%) детей и соответствовал 20,8% (3,2%; 28,1%), что достоверно выше уровня детей контрольной группы – 1,8% (0,4%; 2,0%).

У детей с atopической бронхиальной астмой выявляется повышение уровня Т-лимфоцитов регуляторных с фенотипом CD4⁺CD25⁺, а также В-лимфоцитов с фенотипом CD19⁺CD23⁺. Показатели клеточного иммунитета следует анализировать в совокупности с клинической картиной, что может быть использовано для прогнозирования течения заболевания и оценки эффективности лечения.

ЗНАЧЕНИЕ ОБЩЕПРИНЯТЫХ МАРКЕРОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ПОДРОСТКОВ В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ СТАВРОПОЛЯ

С.С. Масальский, О.П. Уханова, А.С. Калмыкова, Л.Я. Климов, Л.Л. Автандилян

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

Задачей терапии при БА является контроль симптомов с учетом безопасности терапии. Цель исследования – определение информативности общепринятого комплекса (ОК) обследования при БА легкого и среднетяжелого течения. Проведено обследование 88 пациентов 8–17 лет с аллергической БА, поступивших в стадии обострения. Детям выполнен ОК и анкетирование в соответствии с возрастом. Обработка материала исследования осуществлялась с помощью пакета программ sofa start 1.4.6. По степени тяжести больные распределились на две группы (гр.): I гр. (легкая БА) – 70% (62 чел.), II гр. (БА средней тяжести) – 30% (26 чел.). ACQ5 в I гр. – Ме: 1,0, во II гр. – Ме: 2,4, различия значимы (U=139,0, z=2,6752, p=0,0075). AST25 в I гр. – Ме: 20, во II гр. – Ме: 15, различия значимы (U=179,0, z=3,929, p=0,0085). Эозинофилия крови значимо не отличалась в выборках Ме: I гр. – 3,0, II гр. – 4,0 (U=630,0, z=1,0261, p=0,21). Общий IgE в выборках колебался от 4 до 2000 МЕ/л, что соответствует полному диапазону возможностей определения. В группе I – Ме (Q1; Q3): 134 (83,5; 333,5) мкг/л, в группе II – Ме (Q1; Q3): 491 (180; 692) мкг/л, различия между группами значимы – U=189,5, z=2,625, p=0,0089, что говорит о увеличении IgE пропорционально тяжести. Специфический IgE в выборке отличался разнообразием, класс сенсibilизации не имел значения, статистических различий между количеством полисенсибилизированных пациентов не было ($\chi^2=28$, df=23, p=0,2166). Вероятно, анализ не учитывает продолжительность действия аллергена и перекрестную аллергию к минорным антигенам. Вариабельность ОФВ₁ в период приступа после применения бронхолитиков оказалась в двух группах статистически незначима (I гр. – Ме 8,0% и II гр. – 10%; U=392, z=1,571 p=0,12), за время курации недельная вариабельность (%) в группах значимо отличалась Ме в I и II группах – 18 и 29,5 соответственно, U=246, z=3,071, p=0,0021. Эти значения зависят от тяжести приступа и заболевания. Объективные маркеры контроля и тяжести состояния БА не валидизированы. В рамках системы ОМС больному проводится ОК в соответствии со стандартом обследования, который избыточен для поставленных задач. Терапия и степень тяжести во многом определяется субъективным восприятием больного (AST25, ASQ5) и дешевыми тестами самоконтроля.

ДИНАМИКА АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДА БЛАГОВЕЩЕНСКА НА ПРОТЯЖЕНИИ 10 ЛЕТ

А.Ф. Бабцева, Е.Б. Романцова, О.Б. Приходько

Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия

В последние десятилетия отмечается рост распространенности у детей хронической бронхолегочной патологии, среди которой лидирует бронхиальная астма (БА), с нарастающим ее омоложением. При изучении аллергической заболеваемости детского населения Благовещенска на протяжении 10 лет (2006–2015 гг.), отмечено ежегодное увеличение частоты БА в 2006–2010 гг. (с 6,2 до 10,6 на 1000 детей) с постепенным снижением в 2015 г. до 9,5 на 1000 детей. Отмечается высокий темп роста первичной заболеваемости (в 2,6 раза) БА и ее доли (в 1,6 раза) среди всех болезней органов дыхания. Высокие темпы роста общей заболеваемости БА (в 2,3 раза) на протяжении 2006–2010 гг. наблюдались среди детей 0–14 лет, с дальнейшим снижением ее до 8,5 на 1000 детей в 2015 году. При этом, первичная заболеваемость БА выросла в 3,6 раза в 2010 г. Среди подростков 15–17 лет наблюдалось увеличение общей заболеваемости на протяжении 10 лет в 1,3 раза, рост первичной заболеваемости – в 1,5 раза, среди юношей – в 2,5 раза. Выявлен рост заболеваемости аллергическим ринитом (АР) во всех возрастных группах, у детей 0–14 лет в 1,2 раза, у подростков – в 1,7 раза. Рост первичной заболеваемости был в 1,3 раза у детей и в 1,5 раза у подростков, у юношей – в 2,7 раза. Среди других аллергических заболеваний отмечалось увеличение частоты atopического дерматита (АД) с 2006 по 2010 гг. у детей 0–14 лет в 1,2 раза и снижение в 1,5 раза в 2015 году, наряду с уменьшением первичной заболеваемости в 1,6 раза. У подростков 15–17 лет частота общей и первичной заболеваемости за 2006–2010 гг. снизилась соответственно в 1,8 раза и 1,4 раза, но с 2010 по 2015 гг. вновь повышается в 1,4

раза и в 1,1 раза, все же оставаясь на более низких цифрах по сравнению с 2006 г. (в 1,4 раза и в 1,3 раза). В целом, среди детского населения в динамике отмечается нестабильность показателей частоты аллергических заболеваний при неуклонном росте БА у детей, АР у подростков, все же есть тенденция к снижению заболеваемости АД в равной степени у детей и подростков. Полученные данные заболеваемости детского населения региона позволяют решать ряд организационных, профилактических, реабилитационных задач педиатрии и смежных дисциплин.

ОЗОНОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ПЕРСИСТИРУЮЩИМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

Я.Ю. Иллек, А.В. Галанина, И.Б. Чаганов, Н.П. Леушина, И.Ю. Мищенко, Е.Ю. Тарасова

Кировская государственная медицинская академия, Киров, Россия

Под наблюдением находилось 60 детей в возрасте 5–10 лет (36 мальчиков и 24 девочки) с персистирующим среднетяжелым аллергическим ринитом (АР), которые были подразделены на две группы в зависимости от проводимой терапии. I группа больных АР (30 пациентов) получала комплексную общепринятую терапию, а II группа больных АР (30 пациентов) – комплексное лечение в сочетании с двумя курсами озонотерапии с интервалом между ними в три месяца. Для проведения озонотерапии у II группы больных АР использовали ультразвуковой низкочастотный оториноларингологический аппарат «Тонзиллор-ММ», с помощью которого осуществляли напыление озонированной 10% масляной эмульсии на слизистую оболочку носа (5 напылений по 10 секунд для каждой половины носа, ежедневно, в течение 10 дней). У обеих групп больных АР на фоне проводимой терапии отмечалось улучшение самочувствия, уменьшение и исчезновение клинических симптомов, нормализация риноскопической картины. При этом наступление полной клинической ремиссии у II группы больных АР регистрировалось на 3,7 суток раньше ($p < 0,001$), чем у I. При наступлении клинической ремиссии у I группы больных АР сохранялись выраженные изменения показателей иммунологической реактивности, тогда как у II группы больных АР отмечалось только увеличение абсолютного количества CD3-лимфоцитов в крови и повышение содержания IgE в сыворотке крови. У I группы детей с АР, получавших комплексную общепринятую терапию, спустя 3,9 месяца от начала клинической ремиссии появлялись признаки обострения заболевания. У II группы детей с АР, которым наряду с комплексным общепринятым лечением были проведены два курса озонотерапии, признаков обострения заболевания не регистрировалось в течение 9,3 месяцев от начала клинической ремиссии, т. е. продолжительность клинической ремиссии у них превышала в 2,4 раза ($p < 0,001$) её продолжительность у I группы больных АР, получавших комплексную общепринятую терапию.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НИЗКОАВИДНЫХ IGG К ЦМВИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С НЕВРОПАТОЛОГИЕЙ

И.В. Фрисман, О.А. Коршукова *Тихоокеанский государственный медицинский университет,*

Реабилитационный центр ООО «Панда-Мед», Владивосток, Россия

В настоящее время отмечается рост заболеваемости ЦМВИ. (Адиева А.А. и соавтр., 2009). Все больше возрастает интерес к ЦМВ-инфекции в формировании неврологической патологии у детей раннего возраста, так как она протекает тяжело и связана с риском смертельного исхода или инвалидности. Цель – провести клинко-лабораторное обследование IgG и их авидности у детей раннего возраста с невропатологией. На базе реабилитационного центра «Панда-Мед» Владивостока, за период 2013–2015 гг. проведено обследование 83 детей в возрасте от 6-ти месяцев до 3 лет с ЦМВ инфекцией и их матерей с применением вирусологических и иммунологических методов диагностики. При параллельном обследовании матерей с детьми в 100% случаев были выявлены серологические маркеры ЦМВИ: у 61 (73%) женщины обнаружены IgG с высоким индексом авидности ($>75\%$), у 22(27%) при отрицательных результатах ДНК ЦМВ крови выявлен низкий индекс авидности IgG ($<50\%$) на фоне отрицательных результатов специфических IgM и ДНК ЦМВ крови. Исследование показало, что ЦМВИ с низким индексом авидности IgG у детей могут проявляться в виде: неокклюзионных гидроцефалий, ДЦП, аутизма, а также различными задержками развития, реже в виде тяжелого менингоэнцефалита, эпилепсии. Наиболее часто у 37 (более 45%) выявлена хронически-персистирующая цитомегаловирусная и герпетическая инфекция с явлениями задержки двигательного и психоречевого развития, у 22% – энцефалопатии с проявлением пирамидной недостаточности, эпилепсии. В 19% случаев – аутизм. У 8% диагностирован острый менингоэнцефалит, обусловленный ассоциацией герпетических вирусов (ВПГ, Эпштейна–Барра). В 6% случаев – дети с менингитом и менингоэнцефалитом. Таким образом, определение низкоавидных IgG к ЦМВИ приобретает особое диагностическое значение в формировании грубой врожденной невропатологии у детей раннего возраста, что требует дальнейшего изучения.

КОРРЕЛЯЦИЯ ЧАСТОТЫ НОЧНЫХ ГИПОГЛИКЕМИЙ И УРОВНЯ ГЛИКОЛИЗИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1

С.М. Насирова, А.А. Сулейманлы *Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан*

Сахарный диабет является приоритетной медико-социальной проблемой национальных систем здравоохранения в большинстве стран мира. К острым осложнениям сахарного диабета относится гипогликемия – состояние, возникающее при понижении уровня глюкозы крови. К сожалению, на сегодняшний день неизвестна частота возникновения гипогликемических состояний у детей, больных сахарным диабетом типа I в азербайджанской популяции. Существует так называемая «биохимическая» гипогликемия, которая клинически бессимптомна и обнаруживается только при частом контроле гликемии. Постоянный контроль глюкозы крови в ночное время показывает, что «био-

химическая» гипогликемия часто встречается у детей и может сохраняться в течение нескольких часов без пробуждения ребёнка. Таким образом, сон может способствовать развитию острой гипогликемии, так как предвещающие симптомы (симптомы со стороны автономной иннервации) притуплены и проходят необнаруженными или отсутствуют. В ночные часы, когда ребенок наименее доступен для наблюдения, нельзя полагаться на то, что при развитии гипогликемии ребенок самостоятельно проснется. Постоянный контроль глюкозы крови в ночное время показывает, что бессимптомные гипогликемии чаще отмечаются в 3 часа ночи и могут продолжаться в течение нескольких часов без пробуждения ребёнка. В ряде случаев коматозное состояние развивается именно во сне (в ночные или ранние утренние часы) и может быть причиной смерти. Однако ночные гипогликемии могут происходить в разные часы, и их не всегда удастся зафиксировать.

Нами была изучена взаимосвязь частоты ночных гипогликемий и уровня гликолизированного гемоглобина у детей и подростков с сахарным диабетом типа I. Исследованы 122 пациента (56 девочек и 66 мальчиков) в возрасте от 3 до 18 лет. Исследован уровень гликолизированного гемоглобина у всех пациентов. Изучена частота проявлений ночных гипогликемий в зависимости от уровня гликолизированного гемоглобина. Для сравнения показателей у пациентов с различной частотой возникновения ночных гипогликемий все дети были разделены на две группы: I группа – пациенты с частотой возникновения ночных гипогликемий 1 раз в год и 1 раз в месяц ($n=95$), II группа – пациенты с частотой возникновения ночных гипогликемий – 1 раз в неделю и 1 раз в сутки ($n=27$). На основании анализа результатов наших исследований выявлена обратная корреляция уровня гликолизированного гемоглобина и частоты ночных гипогликемий: достоверно ниже – уровень гликогемоглобина ($7,796 \pm 0,567\%$ по сравнению $11,17 \pm 1,057\%$; $p < 0,01$). Таким образом, мы пришли к выводу, что мониторинг гликемии при сахарном диабете типа I у детей и подростков должен проводиться с учетом угрозы развития ночных гипогликемий, являющихся одним из грозных осложнений данного заболевания.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ

М.Н. Омарова, Е.Ж. Жаркинов, М.М. Калимолдин, А.С. Катчибаева, Л.С. Шарасулова

Научный центр гигиены и эпидемиологии им. Хамзы Жумаева, Алматы, Казахстан

Анализ литературных источников за последние годы показывает, что окружающая среда остается ведущим источником негативного влияния на здоровье человека. Загрязнение воздуха происходит главным образом за счет увеличения выбросов всех видов топлива, промышленных и транспортных средств, наблюдаемых как в городской, так и в сельской местности. В период 2010–2012 гг. нами исследованы две группы детей в возрасте 6–14 лет. Дети I группы проживали в с. Шелек Алматинской области, активно помогали родителям, которые были заняты в семейном подряде в производстве табака. II группа проживала в районе выращивания пшеницы в Зерендинском районе Акмолинской области. Они не участвовали в производственном процессе родителей, проживали в интернате. В табаководстве республики до настоящего времени широко применяется ручной труд: это процессы во время сбора, нанизывания, сушки, сортировки, упаковки сырья, которые приводят к длительному и непосредственному контакту кожи рук работающих с табаком. Выявлены существенные различия в физическом развитии в сравниваемых группах детей в изучаемых районах. У детей интерната Зерендинского района практически во всех наблюдаемых возрастных группах рост, масса тела и окружность грудной клетки выше, чем в группе детей с. Шелек. Причем это имеет место как у мальчиков, так и у девочек. Различия между сравниваемыми возрастными группами статистически достоверны $p \leq 0,05$. Таким образом, особенность настоящего момента заключается в том, что до сих пор в Республике Казахстан нет системы экологической безопасности, отсутствуют модели медицинской помощи населению, проживающему на экологически неблагополучных территориях.

МАРКЕРЫ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ПОВЫШЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ НИТРАТОВ В ПИТЬЕВОЙ ВОДЕ

О.В. Долгих, Н.В. Зайцева, К.Г. Старкова ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Пермь, Россия

Исследование механизмов изменения иммунной реактивности, связанных с токсическим воздействием химических соединений, является актуальным в том числе и в аспекте развития аллергических заболеваний. Цель работы – оценка особенностей сенсibilизации у детей в условиях потребления питьевой воды с повышенным содержанием нитратов. Выполнено обследование 35 детей в возрасте от 3 до 7 лет (группа наблюдения), потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов при этом группу сравнения составили 43 ребенка из «условно чистого» района. Результаты исследований качества воды показывают повышенное содержание нитрат-ионов относительно территории сравнения в 2,8 раза ($p < 0,05$), при этом 13% проб не соответствовали установленным нормативам. В крови детей группы наблюдения выявлено более высокое содержание производных нитратов – N-нитрозаминов, в 3,5 раза относительно группы сравнения ($p < 0,05$). Кроме того, у обследованных детей показано достоверное возрастание по сравнению с возрастной нормой общей сенсibilизации, содержание IgE общего $308,1 \pm 139,2$ МЕ/мл при норме $< 50,0$ ($p < 0,05$). Уровень специфической сенсibilизации к N-нитрозодиметиламину был повышен в 20,7% случаев, хотя достоверных отличий от референтного диапазона выявить не удалось (IgG к N-нитрозодиметиламину $0,059 \pm 0,043$ у.е., референтный диапазон $0–0,1$ у.е.). Отмечено повышение уровня спонтанного синтеза неспецифических медиаторов лейкотриенов C4/D4/E4 у детей группы наблюдения в 2,1 раза (группа наблюдения $110,16 \pm 11,093$ пг/см³, группа сравнения $52,98 \pm 7,410$ пг/см³, референтный уровень < 150 пг/см³; $p < 0,05$). В условиях эксперимента при антигенной стимуляции клеток N-нитрозодиметиламином наблюдалась активация

высвобождения *de novo* лейкотриенов в основной группе в 1,4 раза при отсутствии подобного эффекта в группе сравнения (группа наблюдения $151,0 \pm 24,60$ пг/см³; группа сравнения $42,36 \pm 5,846$ пг/см³), а уровень индуцированной продукции был достоверно выше, чем контрольные показатели ($p < 0,05$).

Таким образом, проведенное исследование у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов, выявило у каждого пятого ребенка повышенный уровень специфических антител к нитрозаминам с одновременным с вовлечением процесс сенсибилизации неспецифического лейкотриенового механизма.

ИММУННЫЙ СТАТУС ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В АССОЦИИ С ГЕРПИНФЕКЦИЕЙ У ГРУДНИЧКОВ

Т. Цуркану, И. Палий

Кишиневский государственный университет, Кишинев, Молдова

Оценивали состояние иммунного статуса у грудничков с острой респираторной инфекцией (ОРИ) в ассоциации с герпесвирусной инфекцией. Группу исследованных детей составили 100 ребенка с тяжелым течением ОРИ, которые были госпитализированы в ГКБ № 1 в 2015 году. По возрасту дети были распределены на две группы: I – дети в возрасте 6–12 месяцев (37,1%); II – 12–24 месяцев (62,9%). Пациентам было проведено комплексное клинико-инструментальное обследование. Диагноз герпесвирусной инфекции был подтвержден методами ПЦР и ИФА. Гуморальный иммунитет определен методом Mancini, клеточный иммунитет с помощью специфических моноклональных антител. У всех пациентов установлен положительный эпидемиологический семейный анамнез по герпесвирусным инфекциям. Анализ результатов исследования проведен с помощью методов медицинской статистики. В 100% случаев установлено снижение уровня маркера CD8. У 2/3 грудничков обнаружено снижение уровня CD4, CD20, сывороточных фракций IgA и IgG.

ОРИ, протекающие на фоне герпесвирусной инфекции, характеризовались тяжелым течением: осложненные формы пневмоний с ДН I степени, кардиомиопатией и энцефалопатией инфекционно-токсического генеза, реактивным панкреатитом. Сочетание ОРИ с HSV-ЦМВ инфекциями вызывает дисбаланс иммунокомпетентных клеток, отличающихся функциональной гетерогенностью, что может привести к иммунопатологии.

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ В МОЛДОВЕ: СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Л.П. Андриеш, О.П. Скицко, А.И. Цуркану, В.К. Сакарэ, О.В. Ярмолук, И.И. Палий, С.С. Шука, И.С. Ротарь, Р.А. Селевестру, А. Грузински

Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемицану, Кишинев, Молдова

Иммунодефицитные заболевания (ИДЗ) являются основой роста заболеваемости и болезненности острой и хронической патологии. Структурные и/или функциональные дефекты иммунной системы ассоциированные с мутациями генов осложняют диагностику патологии и выбор метода лечения. В силу их клинического полиморфизма, сложности диагностики и роста заболеваемости. Неблагоприятная экологическая ситуация, в Молдове, сложившаяся в силу интенсивного и длительного применения пестицидов, актуализация медико-социальных проблем и рост общей заболеваемости могут быть важными региональными факторами в генезе ИДЗ. Отсутствие Национального регистра ИДС не позволяет осуществить нозологический мониторинг этой патологии. Целью настоящего исследования является изучение эпидемиологических, клинико-иммунологических и молекулярно-генетических особенностей ИДЗ в зоне с высоким антропогенной нагрузкой. Использовались скрининговые и современные методы исследования (клинические, инструментальные, функциональные, фенотипирование лимфоцитов с помощью РИФ с моноклональными антителами анти-CD, определение концентрации иммуноглобулинов классов M, G, A, E в сыворотке крови, генетический анализ генов Btk, CD40L, TACI, WAS, ATM, NBS, SH2DI, ELANE с использованием методом SSCP, PCR). Было проведено комплексное клинико-иммунологическое и частично генетическое обследование 118 пациентов с подозрением на ИДЗ в возрасте от 3-х дней до 19 лет. Особенностью клиники у этих детей было преобладание ассоциации нескольких нозологических форм (65,3%), чаще всего бронхопulмонарного тракта (72,9%), аллергические заболевания (27,1%), аномалии развития (20,2%) и гастроинтестинальные (22%). Тестирование иммунного статуса, продемонстрировало дисбаланс показателей как гуморального, так и клеточного иммунитета. Из общего количества больных установлено 3 случая первичного комбинированного иммунодефицита.

Таким образом, комплексное клинико-иммунологическое и молекулярно-генетическое обследование больных позволило установить первые случаи первичных иммунодефицитов в рамках скрининговых исследований часто болеющих детей в Молдове.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

И.С. Ротарь *Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемицану, Кишинев, Молдова*

Первичные иммунодефицитные заболевания (ПИЗ) представляют группу генетически обусловленных болезней с дисфункцией одного или нескольких защитных механизмов. Некоторые ПИЗ протекают в легкой форме и не диагностируются длительное время, в то время как другие могут закончиться летальным исходом в первые месяцы жизни. Ранняя диагностика ПИЗ и адекватное лечение являются условиями стабилизации состояния этих пациентов. Молекулярно-генетические исследования проводятся с целью выявления мутации в генах, кодирующих белки, вовлеченные в развитие иммунодефицита. Целью исследования было подтверждение генетически зависимых нозологических форм ПИЗ у населения Молдовы и разработка специфических условий для амплификации последователь-

ность экзонов генов вовлеченных в патологический процесс. Комплексное клинико-иммунологическое обследование пациентов с подозрением на ПИЗ позволяет аргументировать необходимость генетического подтверждения диагноза. Из крови изолируется генетический материал (ДНК) модифицированным методом SALT-OUT, после чего разрабатываются условия постановки ПЦР. Качество амплификации контролируется методом электрофореза в геле с агарозой (1,5%). В последующем реализуется анализ SSCP для определения аномального фрагмента и если она присутствовала, переходили к секвенированию интересующего фрагмента. В процессе исследования пациент с синдромом Вискотт–Ольдрича был обследован для подтверждения диагноза. Были разработаны условия реализации ПЦР. Для амплификаций 10-го экзона, была использована пара праймеров: F: TGAAAATCTCCAAACCAGAC и R: ACTCACCTTGCCCAACTTC, оба имели температуру отжига 59,4 градуса. Для проведения ПЦР были использованы следующие компоненты: деионизированная вода – 16,5 μ l, буфер – 2,5 μ l, $MgCl_2$ – 2,5 μ l, dNTP – 0,4 μ l, праймер микс (F+R) – 1,5 μ l, полимеразы – 0,125 μ l, ДНК – 1,5 μ l. Амплификация 40 циклами продемонстрировала положительные результаты и присутствие интересующейся последовательности размером 407 пб. Анализ SSCP подтвердил присутствие мутации в 10-ом экзоне классическая мутация (делеция G del) в 1326–1329 позиции. Таким образом, генетические исследования оказались важным и заключительным этапом в диагностике ПИЗ.

МЕНЕДЖМЕНТ ИМУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ И ПРИНЦИПЫ ЕГО РЕАЛИЗАЦИИ В МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

О.В. Ярмолук *НИИ фтизиопульмонологии, Кишинёв, Молдова*

Изучение этиопатогенетических механизмов развития иммунодефицитных состояний (ИДС) различных регионов является одной из приоритетных задач современной медицины. Частота их регистрации в различных странах сильно варьирует (от 5,13 во Франции, до 1,9 в Италии на 100 000 человек). Гетерогенность их клинических проявлений и эволюции, ассоциация с другими нозологическими формами создают большие трудности в ранней диагностике. В Молдове отсутствует Национальный регистр ИДС. Патоморфологическое исследование 2348 случаев летального исхода детей в одном учреждении за 10 летний период продемонстрировало 37 случаев первичных иммунодефицитов, что составляет 1,6% из общего числа смертей. Проведённые научно-практические конференции в Центрах здоровья показали низкую настороженность врачей по этому вопросу. В связи с этим целью работы было разработать менеджмент раннего выявления пациентов с подозрением на ИДС. В этом плане значения имеет повышение настороженности врачей первого уровня оказания медицинской помощи в отношении ИДС, особенно в регионах с высокой антропогенной нагрузкой. Среди критериев выделения больных с подозрением на ИДС выделить частоту и спектр перенесённых заболеваний, особенности их эволюции, состояние органов иммунной системы и др. Цель работы: изучение нозологической структуры патологий «маскирующие» иммунодефицитные состояния у детей Хынчешского района. Проведён ретроспективный анализ 803 медицинских карт маленьких пациентов в период с января 2010 г. по январь 2016 г. Пациентов отбирали по наличию двух и более признаков иммунодефицитов из 10 признаков предложенные ВОЗ. Ведущей патологией, определявшейся у детей, оказалась патология бронхолегочной системы с разной степенью течения (63,9%), на втором месте – кишечные инфекции и патология пищеварительной системы (12,7%), в 5,6% – отставание в развитии. Обращает на себя внимание тот факт что, дети после 14–15 лет имеют разную степень инвалидности и большая часть обследуемых (83%) в анамнезе имеют три и более тяжёлых патологий.

СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТИОЛОГИИ

Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

Целью исследования явилось изучение особенностей субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у больных хроническими гепатитами (ХГ), ассоциированными с HBV и HCV-инфекцией. Под наблюдением находилось 135 пациентов с хроническими вирусными гепатитами, у 66 человек, в соответствии с существующей классификацией, установлен ХГ В, у 69 пациентов – ХГ С. Контрольную группу составили 50 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой. Всем больным было проведено иммунофенотипирование лимфоцитов с использованием моноклональных антител CD3-FITC/CD19-PE, CD3-FITC/CD4-PE, CD3-FITC/CD8-PE, CD3-FITC/CD16+56-PE ("IO Test", США) методом проточной цитофлуориметрии на цитометре FACScan ("Becton Dickinson", США). При изучении экспрессии поверхностных антигенов на лимфоцитах крови в группах больных ХГ В и ХГ С отмечено достоверное снижение относительного и абсолютного содержания $CD3^+$, $CD4^+$, а также индекса $CD4/CD8$ по сравнению с контрольной группой. Так, показатель $CD4/CD8$ при ХГ В составил $1,28 \pm 0,47$; при ХГ С – $1,18 \pm 0,38$; в контрольной группе – $1,73 \pm 0,30$. При этом более выраженные изменения наблюдались в группе больных ХГ С. Достаточно низкая экспрессия молекул $CD4^+$ у пациентов с ХГ С свидетельствует о том, что при хронической HCV-инфекции $CD4^+$ Т-клеточный пролиферативный ответ на антиген HCV является достаточно слабым. Исследование экспрессии поверхностного антигена $CD8^+$ на лимфоцитах показало недостоверное ($p > 0,05$) повышение в группах больных ХГ В и ХГ С по сравнению с контролем. Экспрессия антигена $CD19^+$ была повышенной у 49 (74,2%) пациентов с ХГ В и у 59 (85,5%) больных ХГ С и статистически значимо отличалась от контрольного уровня. Повышенная экспрессия $CD19^+$ у больных исследуемых клинических групп свидетельствует об активном участии В-лимфоцитов в противовирусном иммунном ответе. При изучении субпопуляции натуральных киллеров выявлено достоверное снижение относительного и абсолютного содержания NK-

клеток у пациентов с ХГ В и ХГ С по сравнению с контролем, при этом более выраженное при ХГ С. Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют о недостаточности клеточного иммунного ответа у больных хроническими гепатитами, ассоциированными с HBV и HCV-инфекцией.

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДИСТОГО РУСЛА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ ПРИ ВИРУСНОМ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина *Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия*

Целью исследования явилось изучение особенностей функции эндотелия периферических артерий при вирусных циррозах печени (ЦП) различной степени тяжести. Под наблюдением находилось 68 пациентов с ЦП, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, без асцита (I группа) и 66 пациентов с вирусным ЦП с асцитом (II группа). Контрольную группу составили 50 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой. Для оценки функции эндотелия всем больным была проведена проба с постокклюзионной реактивной гиперемией (РГ) по классической методике, предложенной D.S. Celermajer, в модификации О.В. Ивановой (1997). В результате исследования установлено, что у больных ЦП без асцита дилататорная реакция гладкомышечных клеток плечевой артерии имела место при возобновлении кровотока после окклюзии у 35 (51,5%) пациентов, но при этом прирост диаметра плечевой артерии составил $8,27 \pm 1,73\%$, что достоверно меньше по сравнению с контролем ($24,21 \pm 1,32\%$; $p < 0,001$). Отсутствие реакции на пробу РГ отмечено в 8 (11,7%) случаях, а вазоконстрикторная реакция сосуда встречалась у 25 (36,8%) больных. В группе больных ЦП с наличием асцита дилататорная реакция гладкомышечных клеток плечевой артерии имела место при пробе РГ в 22 (33,3%) случаях, при этом прирост диаметра артерии составил $5,03 \pm 1,15\%$, что статистически значимо меньше как в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$), так и с I клинической группой ($p < 0,001$). Отсутствие реакции на пробу РГ при ЦП с асцитом наблюдалось у 7 (10,6%) пациентов, а вазоконстрикторные реакции встречались чаще, чем в I исследуемой группе – в 37 (56,1%) случаях. Необходимо отметить, что чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии у пациентов II группы оказалась исходно достоверно снижена как в сравнении с контролем, так и с группой больных ЦП вирусной этиологии без асцита; выявленные закономерности сохранялись к 5 минуте исследования.

Таким образом, у больных вирусным ЦП с асцитом в большей степени, чем при ЦП без асцита, регистрировался достоверно меньший дилатирующий ответ эндотелия при проведении пробы с РГ. Это может быть связано с нарушением эндотелийзависимых механизмов регуляции тонуса сосудов, а также с более выраженными структурно-функциональными изменениями стенки артерий мышечного типа.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ИНТЕРФЕРОНО- И ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА У ЖЕНЩИН

И.В. Нестерова*, Н.В. Колесникова, Г.А. Чудилова, Л.В. Ломтатидзе, С.В. Ковалева, В.А. Крутова, В.В. Малиновская**

**Российский университет дружбы народов, Москва; Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар; **НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия*

Актуальность исследования хронических заболеваний генитального тракта у женщин определяется их высокой распространенностью, неуклонным ростом заболеваемости, «омоложением» контингента больных, сложностью диагностики и лечения. Значимость иммунных механизмов в развитии, хронизации, прогрессировании инфекционно-воспалительных заболеваний обосновывает необходимость оценки состояния врожденного и адаптивного иммунитета у женщин с данной патологией для поиска новых терапевтических подходов, позволяющих уменьшить агрессивность воспаления и улучшить клинко-иммунологический статус пациенток.

Под нашим наблюдением находилось 30 женщин репродуктивного возраста с хроническими рецидивирующими вялотекущими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта (хронический метроэндометрит, хронический сальпингоофорит, хронический аднексит) вне периода видимого обострения. Контрольную группу составили 20 здоровых женщин. Иммунологическими методами оценивались субпопуляции Т-лимфоцитов, В-клетки, естественные киллерные клетки (ЕКК), функции нейтрофильных гранулоцитов (НГ), уровни сывороточных IgA, IgM, IgG и ИФН γ . У женщин с хроническими воспалительными заболеваниями генитального тракта, вне периода видимых острых клинических проявлений, выявлен дисбаланс функционирования иммунной системы (ИС). Так, установлено повышение абсолютного количества CD3 $^{+}$ CD4 $^{+}$, CD3 $^{+}$ CD8 $^{+}$ Т лимфоцитов, ЕКК, В лимфоцитов, при этом отмечался дефицит сывороточного ИФН γ , неадекватный ответ гуморального звена – уровни сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG не превышали контроля. Отмечено нарушение фагоцитарной функции НГ, проявляющееся снижением количества активно фагоцитирующих клеток с увеличенной способностью к захвату антигена на фоне неадекватно низкой работы НАДФ-оксидаз, что сопровождалось снижением переваривающей активности и резервных возможностей НГ. Выявленные нарушения функционирования ИС создают предпосылки для поддержания вялотекущего воспалительного процесса при кажущемся клиническом улучшении и повышают вероятность частых обострений хронического воспалительного заболевания под влиянием различных негативных факторов (стресс, переохлаждение, НПВП и т.д.).

Принимая во внимание выявленные наиболее значимые нарушения функционирования ИС (дефекты функционирования НГ, дефицит ИФН γ), разработана программа комбинированной интерфероно- и иммунотерапии, включающая для коррекции интерферонового статуса, системную терапию вифероном (рекомбинантный интерферон $\alpha 2$ в комбинации с антиоксидантами), начиная с 1 млн. МЕ со снижением дозы «шаг за шагом» каждые 2 недели в те-

чение 8 недель, и для модулирования функций НГ – липопид (глюкозаминилмурамилдипептид) – 10-дневный ежедневный курс 4 мг/сутки, далее со снижением дозы до 2 мг/сутки х 2 дня в неделю в течение 4 недель. Проведение программы интерфероно- и иммунотерапии позволило существенно скорректировать выявленный дисбаланс в ИС: восстановился адекватный уровень функционирования гуморального звена, что выразилось увеличением количества В-лимфоцитов и уровня IgA, восстановлением уровня сыровоточного ИФНγ. Кроме того, отмечен позитивный эффект влияния интерфероно- и иммунотерапии на систему НГ: увеличилось количество активно фагоцитирующих НГ, процессов захвата и киллинговой активности за счет полноценного включения в работу кислородзависимых микробицидных систем НГ, при этом активность НАДФ-оксидаз стала выше контрольных значений с восстановлением их резервных микробицидных возможностей. Позитивные изменения в ИС сопровождались положительными клиническими эффектами в виде нормализации клинического статуса: уменьшения количества обострений, увеличения длительности «истинной» клинической ремиссии и безрецидивного периода хронических заболеваний половых путей, восстановлению репродуктивных функций.

При хронических воспалительных заболеваниях генитального тракта вне периода видимых острых клинических проявлений, имеет место «относительная» ремиссия без видимых клинических проявлений, которая ассоциирована с существенными дефектами функционирования различных звеньев ИС, что требует проведения адекватной корригирующей интерфероно- иммунотерапии. Разработанная нами программа комбинированной интерфероно- и иммунотерапии (виферон и липопид) позволила добиться хорошей клинической и иммунологической эффективности у 96,6% пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями генитального тракта.

РОЛЬ СОРБЕНТА В ЭФФЕКТИВНОСТИ СОРБИРОВАННЫХ ИММУНОРЕАГЕНТОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ РАННЕЙ ФАЗЫ АДАПТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

Б.В. Каральник¹, М.Н. Омарова, Т.Г. Денисова¹, Г.Б. Жунусова¹, Т.И. Тугамбаев², С.Б. Закарян², Ю.С. Федосов¹

¹Научный центр гигиены и эпидемиологии им. Х. Жуматова, ²Научный центр карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева, Алматы, Казахстан

На эффективность сорбированных иммунореактивов, широко используемых в диагностике заболеваний, кроме серологически активных компонентов, могут влиять особенности сорбентов. Цель работы – изучить влияние особенностей суспензионных сорбентов на эффективность определения лимфоцитов с рецепторами для антигена (ЛфР) у иммунизированных бруцеллезными ветеринарными вакцинами животных и больных с подозрением на бруцеллез. Провели сравнение ранее полученных для определения ЛфР на эритроцитарном сорбенте (ЭС) и разработанных на синтетическом сорбенте (СС) бруцеллезных иммунореактивов из липополисахаридов (ЛПС) *Brucella melitensis* и *Brucella abortus*. Как СС использовали химически активированные (-COOH) полистироновые производства Sigma Aldrich, Германия и Magsphere, США бусы диаметром 2 мкм, которые нагружали ЛПС без посредников. Чувствительность иммунореактива на СС при определении ЛфР у вакцинированных *B. melitensis* и *B. abortus* кроликов и при диагностике больных такая же или выше, чем иммунореактива на ЭС. Иммунореактивы из ЛПС бруцелл, независимо от природы сорбента, выявляют ЛфР бруцелл как своего, так и другого, но с несколько меньшей чувствительностью, вида бруцелл, а также ЛфР *Yersinia enterocolitica* серовара О9. Перекрестная специфичность с другими сероварами *Y. enterocolitica* и с другими иерсиниями (*Y. pestis* и *Y. pseudotuberculosis*) не обнаружена. Следовательно, специфичность иммунореактивов определяется таксономической специфичностью бруцеллезных ЛПС. В опытах и при обследовании больных с подозрением на бруцеллез показано, что ЭС *per se* связывает 2,1–2,7% клеток из пула лимфоцитов, а СС с ними не взаимодействует. Таким образом, особенности сорбента влияют на точность определения ЛфР. Применение иммунореактивов на СС позволяет не проводить параллельный тест с контрольным реагентом и быстрее, практически в 3 раза, выполнять подсчет ЛфР в положительных пробах. Вывод. В работе обоснована целесообразность замены эритроцитарного на синтетический сорбент в иммунореактивах для определения ЛфР с целью ранней диагностики инфекционных заболеваний.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СПЕКТРА АУТОАНТИТЕЛ К НЕЙРОБЕЛКАМ ПРИ ОПИЙНОЙ НАРКОМАНИИ И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

В.А. Шаркова, И.А. Ковалев Тихоокеанский государственный медицинский университет; Краевой наркологический диспансер, Владивосток, Россия

У 60% ВИЧ-положительных основным фактором риска было указано употребление наркотиков. Пораженность на начало 2015 г. ВИЧ-инфекцией составила в РФ – 494 на 100 тыс. нас., в Приморском крае на 6% ниже. Пораженность опийной наркоманией в РФ – 172 на 100 тыс. нас., в Приморском крае на 8% выше. Все это ухудшает медицинский профиль здоровья общества в регионе. Цель исследования: определить диагностическую значимость уровня нейраутоантител в сыворотке крови больных опийной наркоманией коморбидной с ВИЧ-инфекцией. Уровень аутоантител (аАТ) к нейробелкам S100, ГФКП, ОБМ, ФРН определялся методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест системы ООО «Биофарм-тест» (Москва). Обследовано 169 пациентов. Выделены группа опийной наркомании (ОН) – 70 человек, группа опийной наркомании, сочетанной с ВИЧ-инфекцией (ОН с ВИЧ) – 63 человека и две контрольные группы: здоровых лиц – 18 человек и с ВИЧ-инфекцией без наркомании – 18 человек. Все мужчины в возрасте 22–38 лет. Оказалось, что статистическая достоверность различий уровня нейроантител в сыворотке крови контрольных групп не подтверждена. У ОН относительно здорового контроля уровень сыровоточных аАТ к белку S100 имеет тенденцию к снижению, к остальным нейробелкам – тенденцию к росту ($p > 0,05$). При этом уровень нейроантител в группе ОН с ВИЧ значительно отличался от содержания сыровоточных

нейро-аАТ здоровых людей (был ниже): $189,8 \pm 31,3$ усл. ед., $119,2 \pm 12,3$ усл. ед., $120,7 \pm 9,2$ усл. ед., $135,1 \pm 15,7$ усл. ед. против $203,8 \pm 29$ усл. ед., $136,2 \pm 13,1$ усл. ед., $138,5 \pm 13,4$ усл. ед., $145,3 \pm 10,8$ усл. ед., $p \leq 0,05$, соответственно аАТ ОН с ВИЧ к белкам S100, ГФКП, ОБМ, ФРН против против нейро-аАТ здорового контроля). Также отмечено статистически достоверное снижение уровня аАТ ко всем нейробелкам в той же группе ОН с ВИЧ по отношению к группе наркозависимых без ВИЧ-инфекции. Таким образом, аАТ к белкам S100, ГФКП, ОБМ, ФРН являются предикторами при выявлении лиц с опийной наркоманией, коморбидной с ВИЧ-инфекцией, имея значимо сниженные значения в сравнении со здоровыми лицами и наркозависимыми. Определение предикторов в отношении только больных опийной наркоманией требует проведения сравнительного анализа противовесов идиотипических аутоантител к белкам нервной ткани – антиидиотипических нейроаутоантител.

ЛЕЧЕНИЕ КРИПТОКОККОЗА У ИММУНОКОМПРОМЕНТИРОВАННОЙ БОЛЬНОЙ БЕЗ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Ю.Э. Мелёхина¹, А.В. Пятакова¹, Е.В. Фролова², Н.Н. Клишко¹ ¹Кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии, ²НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Криптококкоз (КК) – оппортунистическая инфекция, возникающая преимущественно у больных с ВИЧ-инфекцией. В работе представлен клинический случай развития КК лёгких на фоне длительной иммуносупрессии (ИС) у больной без ВИЧ-инфекции. Для диагностики инвазивных микозов использовали критерии EORTC (2008) и MSG Национального института аллергологии и инфекционных заболеваний, США. Больная К. в возрасте 61 г. поступила в клинику с жалобами на слабость, сухой кашель, снижение массы тела на 5 кг в течение 3 мес. Из анамнеза стало известно, что в 2009 г. был поставлен диагноз: системный васкулит с поражением почек, в связи с чем больной К. было проведено поэтапное лечение: преднизолон (сут. доза 35 мг с постепенным ее снижением до 15 мг, 1 год и 3 мес.), затем циклофосфамид (по 50 мг 2 р./нед., 1 год и 2 мес.) и азатиоприн (50 мг/сут., 7 мес.). Общая продолжительность ИС терапии составила около 2 лет. Через 11 мес. после проведенного лечения с помощью рентгенограммы были выявлены изменения в легких, поставлен предварительный диагноз «образование верхней доли левого лёгкого?» и больную направили в онкодиспансер. В эти же сроки была выполнена расширенная верхняя левосторонняя лобэктомия. При гистологии удаленной части легкого были выявлены дрожжевые грибы. Через 2 мес. при КТ у Больной К. были выявлены: кальцинат в S5 и очаговые изменения правого лёгкого, единичный очаг левого лёгкого. Изучение промывной жидкости бронхов (метод CryptoPlus) показало наличие в ней антигена *Cryptococcus neoformans*, а при гистологии (окраска ализариновым синим) обнаружены клетки округлой формы с капсулой, сходные с КК. При изучении иммунного статуса установлено снижение абсолютного числа лимфоцитов ($1,22 \times 10^9/\text{л}$) за счет Т-хелперов $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$ ($0,453 \times 10^9/\text{л}$ vs $0,580 \times 10^9/\text{л}$). Больной К. был поставлен диагноз «КК лёгких» и назначен флуконазол (400 мг/сут., 3 мес.). Через 7 мес. после проведения противогрибкового лечения у больной наступила ремиссия КК и препарат был отменен. Через 8 мес. больной К. был назначен азатиоприн (50 мг/сут., 7 мес.), на фоне которого выявлено достоверное снижение уровня Т-хелперов $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$ ($0,137 \times 10^9/\text{л}$ vs $0,580 \times 10^9/\text{л}$, $p \leq 0,005$) и естественных киллеров CD3-CD56^+ ($0,041 \times 10^9/\text{л}$ vs $0,120 \times 10^9/\text{л}$, $p \leq 0,005$). Учитывая высокий риск рецидива КК, для профилактики в программу комплексного лечения добавили флуконазол (200 мг/сутки, 3 месяца). При постановке иммунограммы через 4 мес. после лечения отмечали увеличение количества Т-хелперов $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$ ($0,366 \times 10^9/\text{л}$) и естественных киллеров CD3-CD56^+ ($0,135 \times 10^9/\text{л}$). У больной К. диагностировали ремиссию КК, которая сохраняется уже больше года. Таким образом, длительная ятрогенная ИС может сопровождаться развитием КК лёгких. При проведении лечения необходимо учитывать возможность появления рецидива.

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ОСТРЫМ И ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ «В» И «С» В АЛМАТЫ

И.Х. Шуратов, М.Н. Омарова, А.Б. Джумагалиева, А.Б. Сарсенова

Научный центр гигиены и эпидемиологии им. Х. Жуматова, Алматы, Казахстан

Из известных на сегодня пяти вирусов, вызывающих гепатиты у человека (ВГА, ВГВ, ВГС, ВГД, ВГЕ) наиболее опасными для населения являются вирус гепатита В (ВГВ) и вирус гепатита С (ВГС). Они поражают огромное количество людей, протекают в хронической форме, переходя в цирроз и рак печени. Вирусы гепатита В и С широко распространены среди населения во всем мире. По данным ВОЗ и СДС в мире 2 млрд людей имеют серологические признаки инфицирования ВГВ. Количество хронически инфицированных лиц превышает 350 млн человек и ежегодно от этой инфекции умирает 1,1 млн человек.

Нами проведен анализ эпидемиологических показателей заболеваемости острыми и хроническими вирусными гепатитами взрослого и детского населения, проживающего в Алматы в ретроспективе за 10 лет (2005–2014 гг.). Динамика заболеваемости ОГВ среди всего населения по Алматы имеет тенденцию снижения. В 2001 г. показатель составил $30,7^{0/0000}$ и в 2014 г. – $1,4^{0/0000}$, заболеваемость снизилась за 14 лет в 21,9 раза. Среди детей до 14 лет заболеваемость регистрировалась только в 2001–2004 гг. и колебалась в пределах от $0,45^{0/0000}$ до $2,5^{0/0000}$. Начиная с 2005 г. ОГВ в Алматы среди детей не регистрируется. Показатели заболеваемости ОГС колебались в пределах от $0,03$ до $2,23^{0/0000}$. Среди детского населения случаи ОГС в течение 2001–2014 гг. не зарегистрированы. В отличие от случаев острых гепатитов заболеваемость хроническими гепатитами В и С среди населения Алматы имеет тенденцию к повышению с момента начала регистрации в 2003 г. Показатель на 100 тыс. населения заболеваемости ХГВ в 2003 г. составил 3,2 и в 2012–2014 годы достиг значения в пределах 11,8–16,3^{0/0000}. Рост заболеваемости по сравнению с 2003 г. составил 3,7–5,1 раза. Заболеваемость ХГС в 2003 г. составила $2,9^{0/0000}$, к 2012–2014 гг. она достигла

17,6–18,6⁰/1000. Рост случаев ХГС за этот период составил 6,1–6,4 раза по сравнению с 2003 г. Хронические гепатиты В и С в основном распространены среди лиц в возрасте 20–29 лет, 30–39 лет и 40–49 лет. Эти возрастные группы представляют наиболее активную в профессиональном, социальном и физиолого-биологическом аспектах жизни группы лиц. При определенных условиях они могут явиться источником распространения вирусов. Необходимо своевременно выявить причины заболевания и принять меры по их устранению.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ИНФЕКЦИЕЙ *CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE*

С.В. Шаруба *Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь*

Последние научные данные свидетельствуют, что одним из микробных агентов, который может влиять на течение и эффективность лечения РА, является *Chlamydomphila pneumoniae* (*C. pneumoniae*) [1]. Цель. Выявить клинические особенности РА, ассоциированного с инфекцией *C. pneumoniae*. Наблюдалось 20 пациентов с диагнозом РА, ассоциированный с инфекцией *C. pneumoniae*. Из них 13 женщин и 7 мужчин. Диагноз РА был выставлен согласно критериям ACR 1987/EULAR 2010. Средний возраст пациентов 44,5 лет (37,4–51,6). Средняя длительность заболевания 3,6 лет (1,5–5,8). Из 20 пациентов 15 имели серопозитивный вариант и 5 – серонегативный вариант РА. Связь ревматоидного артрита с данной инфекцией подтверждалась методом обнаружения ДНК возбудителя в соскобах из полости рта, уретры, синовиальной жидкости, или определением специфических антител в крови методом ИФА. В полости рта *C. pneumoniae* была выявлена у 15 пациентов, в синовиальной жидкости – у 2, антитела IgA и IgG в диагностическом титре обнаружены у 2 пациентов и у 1 пациента возбудитель найден в материале из полости рта и в уретральном соскобе одновременно. У всех пациентов были исключены другие возможные артритогенные инфекции: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Yersinia* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., HSV, CMV, EBV. У 7 пациентов из 20 дебют артрита начинался после эпизода ОРВИ. Асимметричный артрит был обнаружен у 17 пациентов. Среди крупных суставов наиболее часто в патологический процесс вовлекались коленные суставы 14 (70%) и голеностопные 6 (30%). Редко поражались мелкие суставы стоп. Ни у одного пациента не были выявлены типичные деформации мелких суставов кистей. Ни у одного из пациентов длительно принимавших БПВП в адекватных режимах до обнаружения инфекции не удавалось достичь ремиссии заболевания. Заключение. Ревматоидный артрит, ассоциированный с инфекцией *C. pneumoniae* имеет отличительные клинические особенности, что важно для своевременной диагностики инфекции и выбора дальнейшей тактики лечения.

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА И УДАЛЕНИЕ ЭПИФИЗА НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АУТОИММУННОМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Э.Б. Арушанян, К.В. Ломоносова, С.С. Наумов, А.М. Хабичева

Государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

Терапия ревматизма традиционными препаратами (нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикоиды) часто сопровождается нежелательными побочными реакциями. Это побуждает к поиску новых подходов к лечению заболевания. На такую роль мог бы претендовать эпифизарный гормон мелатонин, обладающий, с одной стороны, противовоспалительной и анальгезирующей активностью, а с другой – низкой токсичностью. На крысах выполнены две серии экспериментов. У всех животных с помощью адьюванта Фрейнда моделировали ревматоидный артрит. После этого в первой серии опытов все животные хронически получали внутрибрюшинные инъекции физиологического раствора (контроль) или мелатонина (0,1 мг на кг). Во второй половине серии адьювант вводили двум группам крыс – с хирургически удаленным эпифизом и с ложной операцией (контроль). Посредством адекватных поведенческих методов («открытое поле», приподнятый крестообразный лабиринт, темно-светлая камера) оценивали локомоторную и психоэмоциональную активность животных, а также гематологические показатели (С-реактивный белок, ревматоидный фактор, уровень циркулирующих иммунных комплексов и лейкоцитоз). Как установлено, экспериментальный ревматоидный артрит сопровождается поведенческими нарушениями в виде ограничения локомоции и повышения тревожности. Этому сопровождалось статистически значимое по сравнению с контролем, увеличение всех регистрируемых гематологических показателей. Повторное введение мелатонина сопровождалось тенденцией к нормализации поведения и достоверным ограничением гематологических сдвигов. На фоне эпифизэктомии установлены обратно направленные эффекты: в сравнении с ложной операцией у крыс с удаленным эпифизом отчетливо возрастала степень поведенческих нарушений, а также гематологических показателей аутоиммунного процесса. Полученные результаты могут определяться иммуномодуляторными свойствами мелатонина и позволяют рассматривать препараты эпифизарного мелатонина после проведения плацебо контролируемых клинических испытаний в качестве возможного вспомогательного средства в комплексной терапии ревматизма и ревматоидной патологии.

СОСТОЯНИЕ ЖЕЛУДОЧНОЙ МИКРОБИОТЫ И УРОВЕНЬ ИММУНОГЛОБУЛИНА Е ПРИ ПОЛИПОЗЕ ЖЕЛУДКА

Л.В. Матвеева, Р.Х. Капкаева, Л.М. Мосина, Л.С. Мишанина

Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск, Россия

Цель работы – исследовать состояние микробиоты желудка и сывороточный уровень иммуноглобулина Е (IgE) при полипозе желудка. При информированном согласии обследовали 40 клинически здоровых лиц (контрольная группа) и 40 больных полипозом желудка. 5 мл крови забирались натощак из локтевой вены, сыворотка выделялась

центрифугированием. При иммуноферментном анализе определяли сывороточный уровень IgE. Количество микроорганизмов в слизистой оболочке желудка (СОЖ) у обследованных рассчитывали при посеве гастробиоптатов с пристеночной слизи на питательные среды и выражали в lg КОЕ/г. Сывороточный уровень IgE у больных составил $73,8 \pm 6,7$ МЕ/мл, что превысило значения здоровых лиц на 297% ($p < 0,001$). При полипозе желудка *Staphylococcus epidermidis* и *Streptococcus* spp. высевались с одинаковой частотой – у 85%, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) – у 65% больных. Встречаемость *Candida* spp. составила 42,5%, типичных *Escherichia coli* – 40%, *Lactobacillus* spp. – 32,5%, *Staphylococcus aureus* – 27,5%, *Micrococcus* spp. – 22,5%, *Bifidobacterium* spp. – 20%, *Actinomyces* spp., *Neisseria* spp. – 12,5%, при гистологическом исследовании биоптатов определились признаки атрофического гастрита антрального отдела желудка. Выраженность изменений нормобиоты СОЖ была более значима при аденоматозных полипах. При полипозе желудка наибольшие практически количества определились у *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus epidermidis*, превышающих значения контрольной группы ($p < 0,01$) на 87 и 74,5%. Количество *H. pylori*, *Candida* spp. было больше ($p < 0,001$) значений здоровых лиц на 120,5, 167,8%. *Staphylococcus aureus* высевались в количестве, превышающем значения здоровых лиц в 14,3 раза ($p < 0,001$). Количество *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. было меньше ($p < 0,01$) данных контрольной группы на 37,7 и 63,5%, а количество *Micrococcus* spp., *Neisseria* spp. и *Actinomyces* spp. было больше ($p < 0,05–0,001$) – на 45,7, 207,1 и 225%. I степень дисбактериоза гастродуоденальной зоны установлена у 45%, II степень – у 20% больных. Увеличение у больных полипозом желудка сывороточной концентрации IgE на фоне дисбактериоза гастродуоденальной зоны и атрофии СОЖ может быть признаком сенсибилизации организма; причинно-следственные связи этого явления требуют дальнейшего изучения.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА В ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОМ ОТДЕЛЕ ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

И.А. Нарычева, В.И. Дикун *Московский городской центр реабилитации больных со спинномозговой травмой и последствиями ДЦП, Москва, Россия*

Цель: изучение неврологического и психического статуса у пациентов с люмбагией на фоне дисплазии соединительной ткани. Исследовано 100 пациентов (50 мужчин и 50 женщин) в возрасте 24–60 лет средней возраст – 42 года с люмбагией на фоне ДСТ. Неврологически выявлялась люмбагия с анталгическим сколиозом, болями при движении в поясничной области и картиной протрузий дисков и грыжами дисков поясничного и крестцового отдела позвоночника. Однако наличие анатомических изменений позвоночника не давало постоянного болевого синдрома. При уточнении причин возникновения и обострения было выявлено наличие повышенной тревоги и депрессии в этот период. Выявленные данные согласуются с нашими предыдущими исследованиями данной группы пациентов. Именно психические реакции на стресс являются причиной проявления их многочисленной симптоматики, что делает их постоянными посетителями кардиологов, гастроэнтерологов и участковых врачей. Особенностью этой группы больных была их малая откликаемость на стандартные схемы обезболивающих препаратов. Для улучшения результатов и сокращения сроков лечения помимо обычной терапии мы дополнили схему лечения специальной системой гимнастики, растяжками и комплексом гомеопатических антиспастических препаратов и препаратов, снимающих тревогу и эмоциональное напряжение. Результаты: подобное лечение позволило сократить дозы гастротоксичных анальгетиков и существенно сократить срок снятия болевого синдрома. Выводы: психические аспекты этиологии люмбагий на фоне дисплазии соединительной ткани играют существенную роль в появлении и рецидивах болей у этой группы больных. Введение в схему лечения антистрессовой и антиспастической гомеопатической терапии позволяет существенно сократить сроки лечения и повысить её эффективность.

ИЗУЧЕНИЕ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К КОМПОНЕНТАМ ЭНДОПРОТЕЗА ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

О.В. Бердюгина *Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия*

Известно, что одной из причин, вызывающих нестабильность эндопротеза тазобедренного сустава, является резорбция костной ткани. Результаты исследований показали, что на компоненты эндопротеза в результате их взаимодействия с организмом развивается аллергическая реакция. В частности, металлы, входящие в состав (прежде всего – титан), сверхвысокомолекулярный полиэтилен и компоненты костного цемента (монометилметакрилат) могут проявлять свойства гаптенов. Целью исследования стало изучение сенсибилизации к компонентам эндопротеза тазобедренного сустава на основе исследования динамики лабораторных показателей. Исследовали кровь 108 больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями тазобедренного сустава после первичного эндопротезирования в сроки до 6 лет. Клинические исследования, кроме общепринятых, включали сбор анамнеза о предшествовавших аллергических реакциях на лекарства, продукты питания и жизнедеятельности, а также выполненных ранее операциях с внедрением любого вида металлоконструкций. Лабораторные исследования включали определение основных субпопуляций лимфоцитов с оценкой функциональной активности, уровня сывороточных иммуноглобулинов, изучение фагоцитоза, проведение реакции Уанье с компонентами эндопротеза. Исследования показали, что в анамнезе у 15 больных (27,8% от числа пациентов с остеорезорбцией) отмечались аллергические реакции и у 13 человек из этой же группы (24,1%) до эндопротезирования проводились операции с использованием металлоконструкций в области поврежденного сустава (фиксацией пластинами, гвоздями, стержнями различных модификаций). Таким образом, в 45,8% случаях встречалось или первое, или второе. Исследования *in vitro* по оценке сенсибилизации к солям титана, ванадия, никеля, костному цементу до операции показали, что положительная ре-

акция на соли металлов и костный цемент выявлена у 3,5% больных из группы с благоприятным исходом ($rs=0,86$, $p<0,01$). Через 3,5 года наблюдения положительная реакция на соли титана обнаружена уже в большем количестве случаев – у 58,6% пациентов. В группе с неблагоприятным исходом лечения до операции значения лейкоцитарного индекса алергизации и количество эозинофилов были в 1,5 раза ($p<0,01$), а уровень Ig E – в 1,3 раза ($p<0,01$) выше, чем у больных с благоприятным исходом эндопротезирования. Через 2 года наблюдения у них же сенсибилизация к титану отмечалась в 100% случаев. Разработаны способы прогнозирования остеорезорбции с использованием результатов лабораторного исследования крови (Патент РФ №2128341, №2173465).

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ ВЛИЯНИЯ ТОКСИЧНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ ПРЕПАРАТОВ В LAI-ТЕСТЕ

С.В. Пэдуре¹, Г.Г. Пэдуре², О.В. Маринеску², Л.П. Андриеш³ ¹*El Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain;* ²*Медико-территориальная ассоциация «Centru», Кишинев, Молдова;* ³*Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемицану, Кишинев, Молдова*

Наличие у каждого лекарственного препарата определенной химической структуры обеспечивает его взаимодействие с тем или иным типом рецепторов и развитие как основного (лекарственного), так и побочного эффектов. Последние могут быть обусловлены биотрансформацией эндогенных медиаторных веществ, влиянию на гуморальные регуляторные механизмы, цитотоксическим действием и др. Общими факторами, предрасполагающими к появлению побочных эффектов являются назначение лекарств в предельно высоких терапевтических дозах, дозирование без учета индивидуальных особенностей организма больного, длительное их применение, одновременное назначение большого числа лекарственных средств и др. Целью работы было определение чувствительности лимфоцитов к разным группам фармакотерапевтических средств (анестетики, урсодезоксихолиновые и др.) в модифицированном нами LAI-тесте. Оценивали процент измененных клеток с характеристикой ядра, цитоплазмы, наличия базофильной зернистости и др. Интенсивность реакции оценивали в крестах. Была изучена активность более 5000 медпрепаратов. Анализ результатов тестирования двух групп лекарственных средств (стоматологические анестетики – мепивакаин, септоност, артикаин, артикаина гидрохлорид и лидокаин и урсодезоксихолиновые – урсолizin, урсодезоксихолевая кислота) показали высокую степень токсичности в 40% случаях для мепивакаина, 45% – для септоноста, 62% – для убистизина и 65% для лидокаина. Во второй группе, урсодезоксихолиновые, выраженную токсичность продемонстрировали все тестируемые средства (урсолizin, урсосан, урсофальк). Поскольку все перечисленные лекарственные средства показали выраженные побочные действия при употреблении в клинических условиях, считаем аргументированным тестирование чувствительности клеток крови пациентов в LAI-тесте к перечисленным препаратам.

ОСОБЕННОСТИ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ КЛЕТОК УРОТЕЛИАЛЬНОЙ КАРЦИНОМЫ

Н.А. Авдонкина¹, И.А. Балдуева³, Т.А. Славянская^{1,2}, С.В. Сальникова²

¹*Российский университет дружбы народов, Москва;* ²*Институт иммунофизиологии, Москва;* ³*НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия*

Неуклонный рост заболеваемости раком мочевого пузыря (РМП), а также большое количество его мутаций, предполагает достаточно высокую иммуногенность клеток опухоли и, соответственно, ее чувствительность к иммунотерапии. Разработка персонифицированных дендритноклеточных противоопухолевых вакцин (ПДПВ) против РМП является актуальной проблемой, которая охватывает множество аспектов, необходимых для ее стандартизации. Целью настоящего исследования являлось изучение особенностей культивирования клеток уротелиальной карциномы (КУК): оптимизация времени транспортировки и температурного режима при хранении образцов; подбор щадящего метода дезагрегации, а также оценка жизнеспособности КУК на разных стадиях – от транспортировки до получения опухолевой культуры. В работе использовали образцы опухоли от больных с мышечно-инвазивной и неинвазивной формами РМП, выделенные непосредственно после проведения хирургического вмешательства. Для оценки благоприятного температурного режима хранения, образцы опухоли от каждого пациента помещали в холодильные камеры с различным температурным режимом: 0°C; +4°C и +8°C. Для определения оптимального времени транспортировки, биоматериал помещали в холодильник при указанных температурных режимах. Оценка жизнеспособности проводили через каждые 24 часа в течение 6 дней. Для дезагрегации клеток применяли 2 метода: автоматический механический (с помощью Медимашин) и энзиматический (1 вариант: с 0,25% раствором трипсина; 2 вариант: 0,2% раствора коллагеназы II типа). Жизнеспособность на автоматическом счетчике оценивали с помощью подсчета клеток, окрашенных трипановым синим. Математическая обработка данных проводилась на основе пакета статистических программ SPSS 23.0. Проведенные сравнительные результаты исследования показали, что Жизнеспособность КУК в условиях 24-часовой экспозиции при температуре 00°C снизилась на 7,14±0,7%, при +40°C на 3,3±0,4%, при +80°C на 11,8±1,5% ($p<0,05$). В последующие дни наблюдения с 2-х по 6 сутки жизнеспособность снижалась на 9±1,9% и 66,7±4,7% соответственно. При других температурных режимах в те же сроки жизнеспособность была достоверно ниже ($p<0,05$). Жизнеспособность КУК при механической дезагрегации биоматериала РМП была достоверно выше 81,8±6% ($p<0,05$). по сравнению с ферментативным способом обработки опухоли, где выживаемость при 1 и 2 вариантах составила 28,4±3,3% и 55,6±4,9% соответственно.

Таким образом, отработаны оптимальные условия для сохранения жизнеспособности аутологичных КУК в процессе их культивирования с целью создания ПДПВ против РМП. Установлены параметры транспортировки и хранения биоматериала от больных РМП, нуждающихся в проведении иммунотерапии ПДПВ из отдаленных медицинских учреждений.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОГО МЕТОДА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

С.В. Сальникова^{2,3}, Т.А. Славянская^{1,2}, Л.П. Иванченко³, И.А. Балдуева⁴

¹Российский университет дружбы народов, Москва; ²Институт иммунофизиологии, Москва; ³Клиническая больница № 1 Управления делами Президента РФ, Москва; ⁴НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

Постоянный рост заболеваемости раком мочевого пузыря (РМП) требует усовершенствования методов ранней диагностики и разработки эффективных методов терапии. Для лечения РМП на современном этапе используют: хирургический метод, лучевую терапию, химиотерапию внутривезикулярную или системную, лучевую терапию местную или системную, иммунотерапию, либо сочетание этих методов. Однако, диагностика и адъювантная фотодинамическая терапия (ФДТ) с использованием света и препаратов-фотосенсибилизаторов (ФС) поверхностного переходного-клеточного (ППК) РМП, а также изучение ее влияния на иммунные процессы и противоопухолевый иммунитет, являются недостаточно изученными. В исследовании приняли участие 40 человек (31 мужчина и 9 женщин) в возрасте от 23 до 87 лет, страдающих ППК РМП. Всем пациентам до операции внутривенно вводили ФС, затем проводили фотодинамическую диагностику (ФДД) очагов поражения. Опухолевые очаги максимально под контролем свечения удаляли с помощью трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря (МП), а затем проводили прицельную фотодинамическую терапию (ФДТ) по оригинальной методике. По результатам иммунограммы до и на следующий день после проведения ФДТ оценивали состояние иммунитета. Контрольная группа состояла из 15 пациентов с РМП той же возрастной категории, для лечения которой использовали только ТУР. Клиническую эффективность комплексной терапии (КТ) РМП оценивали в динамике в течение 5 лет по результатам рецидивирования, прогрессирования опухоли и специфической выживаемости пациентов. В результате проведенного исследования выявлено, что 27 пациентов (I группа, 67,5%) имели одиночную, а 13 (II группа, 32,5%) – множественную опухоль РМП. При проведении КТ у пациентов I группы в 85% случаев наблюдали отсутствие рецидивов в течение первого года. Только у 4 человек (15%) отмечали рецидив заболевания через 3 и 6 месяцев (по 2 пациента на каждый срок наблюдения). Во II группе в течение года было выявлено 4 рецидива (30,8%) РМП через 3, 6, 9 и 12 месяцев (по 1 пациенту на каждый срок). У 80% пациентов обеих групп отсутствовали рецидивы. У 1 пациента наблюдали прогрессирование РМП, в связи с чем, ему была выполнена радикальная цистэктомия; 2 пациента (15,4%) имели явления цистита, что потребовало проведение дополнительного лечения. Специфическая выживаемость больных РМП при проведении КТ составила 92% по сравнению с 72% у пациентов, получавших ТУР ($p \leq 0,005$). Иммунные показатели крови в исследуемые сроки не показали значимых изменений. Таким образом, использование ФДТ в КТ ППК РМП по сравнению с традиционными методами лечения способствует снижению рецидивирования и прогрессирования болезни, повышению специфической выживаемости и качества жизни больных. Проведение ФДД помогает не только выявить характер опухолевого процесса до хирургического вмешательства, но и контролировать качество проведенного КТ.

ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С УРОТЕЛИАЛЬНОЙ КАРЦИНОМой

Т.А. Славянская^{1,2}, С.В. Сальникова², Н.А. Авдонкина¹, И.А. Балдуева³

¹Российский университет дружбы народов, ²Институт иммунофизиологии, Москва; ³НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

Выбор оптимального комплексного метода лечения различных клинических форм уротелиальной карциномы (УК) является актуальной проблемой. Внутривезикулярная инъекция цитокинов (IFN α -2b, 2b, IFN, IL-2, IL-12) используется для снижения токсичности БЦЖ. Внутривезикулярная инстилляция *in vitro* активированными макрофагами предложена в случаях мышечно-инвазивной УК или при рецидивах не мышечно-инвазивной УК. Выявлена высокая эффективность фотодинамической терапии при лечении не мышечно-инвазивной УК. Очень перспективным является определение уровней экспрессии Сурвивина, микроРНК 141 и 205, ИЛ-6, Тромбомодулина, рецептора хемокина CXCR7, MAGE A и карциноэмбрионального белка IMP3 в качестве независимых предикторов прогрессирования и рецидивирования УК. При комплексной терапии УК показана необходимость сочетанного применения различных методов лечения, включающих хирургическое, фотодинамическое и неспецифическую иммунотерапию БЦЖ, либо БЦЖ в сочетании с интерлейкинами или Toll-подобными рецепторами. Выявлена значимость таргетной терапии опухоли, направленной на основные патогенетические механизмы развития опухолевого процесса, и возможность ее проведения с другими видами лечения. Заслуживают внимания исследования в области изучения влияния блокады иммунных контрольных точек («чек-пойнт блокады») с помощью гуманизированных моноклональных антител к PDL1, CTLA4 и PD-1 при УК. В последнее время пристальное внимание уделено поиску новых подходов к специфической иммунотерапии и созданию противоопухолевых вакцин, предназначенных для специфической стимуляции клеточного звена иммунитета. В этом направлении весьма перспективным являются использование адаптивной иммунотерапии с аутологичными Т-клетками и разработка персонифицированных клеточных противоопухолевых вакцин на основе дендритных клеток и дальнейшее их использование при терапии УК. Тем не менее, недостаточная результативность полученных данных, умеренный уровень доказательной базы о клинической эффективности предлагаемых методов при УК, а также небольшое количество клинических данных, требуют проведения дальнейших исследований по разработке принципов и оптимизации схем лечения при разных формах УК и установлении их достоверной значимости.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Т.А. Славянская^{1,2}, Н.А. Авдонкина¹, С.В. Сальникова², Р.И. Сепиашвили^{1,2}, И.А. Балдуева³

¹Российский университет дружбы народов, ²Институт иммунофизиологии, Москва; ³НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

Рак мочевого пузыря (РМП) стоит на втором месте по распространенности среди злокачественных новообразований мочевыводящих путей. Ранняя диагностика и прогнозирование очень важны для выживания пациентов с РМП. Целью настоящего исследования является выбор оптимальных иммунологических и биологических маркеров (ИБМ) для РМП. Результаты поиска показали, что уровни экспрессии белков p53, p63 и p16; EGFR, VEGF, HER2/Neu; Ki 67, PCNA; Bcl-2, Bcl-X, CD-95; цитокератиновый профиль не имели прогностического значения и связи с болезненным состоянием пациента. В то же время установлено, что уровни экспрессии циклина D1, антиадгезионного гликопротеина теназина, матричной металлопротеиназы и их тканевых ингибиторов; пониженная экспрессия молекул адгезии ЕpCAM Е-кадгерина и b-катенина коррелировали с прогнозом заболевания. Показана значимость определения уровней экспрессии маркеров воспаления: IL-6, IL-8, СРБ; тромбомодулина, хемокинового рецептора CXCR7 для оценки состояния заболевания и прогнозирования его течения. Был установлен многообещающий маркер опухолевой прогрессии Сурвивин, который может быть потенциальной мишенью иммунотерапии. Показана возможность использования сверхэкспрессии раковотестикулярного антигена MAGE А и онкофетального протеина IMP3 в качестве независимых предикторов прогрессирования и рецидивирования уротелиальной карциномы. Перспективным является определение циркулирующих опухолевых клеток в крови и микроРНК, участвующих в транскрипционной и пост-транскрипционной регуляции генов экспрессии. Тем не менее, неоднородность ИБМ, умеренный уровень доказательной базы об их прогностической и диагностической значимости, а также недостаточное количество работ, требуют проведения дальнейших исследований для поиска новых и установления точного значения имеющихся ИБМ при РМП.

СОСТОЯНИЕ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ РАКЕ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ В РСО-АЛАНИЯ В 1994–2013 гг.

Ц.С. Хутиев, У.С. Беслекоев, А.О. Годзоева, В.В. Вахоцкий

Северо-Осетинская Государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

За 20 лет в Республиканском онкологическом диспансере (РОД) зарегистрировано 1824 больных раком ободочной кишки (РОК). Из них мужчин – 780 (42,8%) и женщин – 1044 (57,2%). Соотношение мужчин и женщин 1:1,3. Минимальная заболеваемость раком ободочной кишки за этот период времени составила 8,46 (1995 г.) и максимальная 17,97 (2010 г.), в среднем 12,98 на 100 тыс. населения. В 1994 году РОК в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями составил 9,0% и занимал 5-е ранговое место после рака кожи, легкого, молочной железы и желудка. Мужчин – 52,7%, женщин – 42,3%. Заболеваемость составила 13,5 на 100 тыс. населения. В 2013 г. РОК составил 6%, занимая 4-е ранговое место после рака кожи, легкого и молочной железы. Мужчин – 48,1%, женщин – 51,9%. Заболеваемость составила 14,2 на 100 тыс. населения. В 1994 году активной выявляемости больных не было. Диагноз морфологически верифицирован у 62,3% больных. В I–II стадии – 21,7%, III – 33,3% и IV – 45%. На конец отчетного года на учете состояло 214 (10,7 на 100 тыс. населения). 5 лет и более прожило 92 чел. (43%). Число умерших в отчетном году из числа учтенных составило 54 (25,2%). Из впервые взятых на учет на 1-м году с момента установления диагноза умерло 44 (63,7%). Соотношение между летальностью на первом году и долей больных, имеющих IV стадию заболевания, составило 1,42. В 2013 г. активно РОК выявлен всего у 2,2% больных. Диагноз гистологически верифицирован у 87%, на 24,7% больше показателя 1994 г. В I–II стадии выявлено 39%, в III – 32% и IV – 29%. На учете на конец отчетного года состояло 679 (14,2 на 100 тыс. населения) больных, что в 1,3 лучше показателя 1994 г. Продолжительность жизни 5 лет и более составила 53,9%, т. е. увеличилась на 10,9% по сравнению с 1994 (43%). На 1-м году с момента установления диагноза умерло 24 (4%), меньше показателя 1994 г. на 39,7%. Общий прирост заболеваемости составил 34,6. Среднегодовой темп прироста 1,6%. Анализ истории болезней 337 умерших от РОК свидетельствует, что в течение первого года умерло 45,7%, 1–3 года 26,4%, 3–5 лет – 5,9%, 5 и более лет – 22%. Заболеваемость РОК растет. Выявляемость больных в I–II стадии низкая. Запущенность (III–IV) – высокая. Выживаемость 5 лет и более остается низкой.

СОСТОЯНИЕ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РСО-АЛАНИЯ В 1990–2014 гг.

Ц.С. Хутиев, У.С. Беслекоев, И.К. Хутиева, Н.Ц. Хутиева

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

В 1990 г. Республиканским онкологическим диспансером (РОД) на учет взято 1393 больных злокачественными опухолями из них 19 (1,3%) с раком предстательной железы (РПЖ), занимая 9 место в структуре всех опухолей. В 2014 г. число взятых на учет больных достигло 2194 из которых 122 (5,5%) РПЖ, переместившись на 3 место у мужчин. Самое большое количество больных приходится на возрастную группу 75–79 лет (36,8%) в 1990 г. и 27,8% – в 2014 г. Все больные зарегистрированные в 1990 г. были старше 60 лет, а из больных 2014 г. до 60 лет было 9,8% и старше этого возраста – 90,2%. «Грубый» показатель заболеваемости в 2014 г. 34,4 (на 100 мужчин) в 5,8 раз и стандартизированный (мировой стандарт) 25,8 в 4,8 раза больше показателей 1990 г. Больных, выявленных

активно на профилактических осмотрах в 1990 г. не было. Диагноз морфологически верифицирован у 68,5% больных. В I и II стадии 14 (73,6%), в III и IV стадии 1 (5,3%). На учете на конец отчетного г. находилось 36 (12,1 на 100 тыс. мужчин), из которых 5 лет и более прожило 5 (13,8%). На 1 год с момента установления диагноза умерло 6 (31,5%). Число умерших в отчетном г. из числа всех учетных 13 (1,3%). В 2014 г. активно выявлено 5 (4,0%). Диагноз морфологически верифицирован у 117 (95,9%), т. е. улучшение на 27,5%. В I–II стадии 65 (53,2%), III стадии – 22 (18,0%), IV стадии – 35 (28,8%). Выявляемость больных в ранней стадии в 2014 г. снизилась на 20,4%, а запущенность увеличилась на 20,5% по сравнению с данными 1990 г. На учете на конец отчетного года находилось 541 (161,1 на 100 тыс. мужчин), что в 13,8 раз больше, а 5 лет и более прожили 155 (28,6%), на 14,8% больше показателей 1990 г. Число умерших в отчетном году из всех учетных 61 (5,3%) на 4,0% больше показателей 1990 г. В 2014 г. число больных, закончивших радикальное лечение составило 63 (51,6%) из них только хирургическое 19 (30,1%) и комбинированное или комплексное 44 (69,9%). В отчетных формах 1990 г. эти данные отсутствуют. В лечебно-диагностической помощи больных РПЖ немало проблем. Запущенность за 25 лет вместо снижения увеличилась в 1,7 раза. Выживаемость больных низкая. Без скрининга группы риска на РПЖ улучшить лечебно-диагностическую помощь больным не представляется возможным.

РАК ПРЯМОЙ КИШКИ: ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ, И ВЫЖИВАЕМОСТЬ В РСО-АЛАНИЯ В 1994–2013 гг.

Ц.С. Хутиев, У.С. Беслеков, А.О. Годзоева

Северо-Осетинская Государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

С 1994 по 2013 гг. в РСО–Алания зарегистрировано 1307 случаев рака прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса (РПК). Среди них мужчины составили 48,1%, а женщины – 51,9%. Соотношение мужчин и женщин 1:1,08. Стандартизованные показатели заболеваемости РПК в динамике по пятилетним интервалам соответствовали: в 1994–1998 гг. у мужчин – 7,33, у женщин – 5,41, среди обоих полов – 5,94 на 100 тыс. населения; в 1999–2003 гг. у мужчин – 5,51, у женщин – 5,27, среди обоих полов – 5,29 на 100 тыс. населения; в 2004–2008 гг. у мужчин – 7,54, у женщин – 5,59, среди обоих полов – 6,23 на 100 тыс. населения; в 2009–2013 гг. у мужчин – 9,38, у женщин – 5,6, среди обоих полов – 7,08 на 100 тыс. населения. Показатель заболеваемости среди обоих полов за 20 лет увеличился в 1,2 раза. Кумулятивный риск развития рака прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса у мужчин и женщин до 75 лет составил в 1994 г. соответственно 0,96% и 0,67%. В 2013 г. данный показатель увеличился у мужчин на 55,2%, а у женщин – на 35,8% и составил 1,49% и 0,91% соответственно. В 1994–1998 гг. активная выявляемость РПК составила 1,8%, а морфологическая верификация диагноза 96,5%. В I–II стадии – 33,7%, III – 32,9% и IV – 33,4%. В 2009–2013 гг. показатель активной выявляемости – 6,1%, что в 3,4 раза больше. Гистологическая верификация диагноза составила 96,9%. В I–II стадии – 50,7%, III – 25,9% и IV – 23,4%. В 1994 г. хирургическое лечение получило 30% больных, комбинированное или комплексное – 10%. В 2013 г. общее число больных получивших лечение составило 73,1%, из них хирургическое лечение – 41,9%, комбинированное или комплексное – 31,2%. Средний возраст среди всех больных с впервые установленным диагнозом рак прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса составил 66,9 лет. Люди трудоспособного возраста – 24,3%, пенсионного возраста – 75,7%. Наибольшее число – 21,3% в возрасте 70–74 лет. По историям болезней 267 умерших от РПК у 38,2% продолжительность жизни составила менее 1 года. У 15,7% прожили 5 лет и более. Заболеваемость раком прямой кишки за 20 лет выросла в 1,2 раза. Выявляемость в I–II стадии улучшилась, однако запущенность остается высокой. Продолжительность 5 лет и более низкая. Для улучшения показателей лечебно-диагностической помощи необходим скрининг в группе повышенного риска на РПК.

ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ В РСО-АЛАНИЯ В 1990–2013 гг.

Ц.С. Хутиев, У.С. Беслеков, И.К. Хутиева, Н.Ц. Хутиева, А.Р. Босиева

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

За 25 лет Республиканским онкологическим диспансером (РОД) на учет взято всего 43 080 больных. Мужчин – 45,6%, женщин – 54,4%. В 1990 г. в РОД зарегистрировано 1393 (218,6 на 100 тыс. населения). Мужчин – 49,0%, женщин – 51,0%. Активно выявлено – 9,1%. Диагноз морфологически верифицирован у 78,8%. Заболевание в I–II стадии – 56,9%, III – 26,6% и IV – 16,3%. На конец года на учете состояло 946,8 на 100 тыс. населения. 5 лет и более прожили 50,0%. Летальность из всех учетных – 15,9%, а на первом году с момента установления диагноза – 32,5%.

В 2013 г. в РОД зарегистрировано 2385 больных (337,7 на 100 тыс. населения). Мужчин – 43,7%, женщин – 56,2%. Темп прироста – 50%. Показатель активной выявляемости – 8,8%. Морфологическая верификация диагноза – 90,5%. Выявляемость больных I–II стадии – 57,9%, III – 20,8% и IV – 21,1%, существенной разницы с показателями 1990 г. нет. На конец отчетного года на учете состояло 1994 на 100 тыс. населения, в 2,1 раза больше, чем в 1990 г. Пять лет и более прожили 52,3% больных. Летальность в отчетном году из всех учетных – 9,2% на 6,7% снизилась по сравнению с 1990 г., а смертность на первом году с момента установления диагноза 24,8% снизилась на 7,7%.

Число больных, закончивших специальное лечение в 1990 г. 51,0% и 63,5% – в 2013 г., увеличилось на 12,5%. Только хирургическое лечение получили 38,9% в 1990 и 30,4% – в 2013 году, снизилось на 8,5%. Комбинированное или комплексное лечение – 28,2% в 1990 г. и 43,3% – в 2013 г. с улучшением показателя на 15,1%. Лучевое лечение – 31,5% в 1990 году и 20,4% – в 2013 году, а химиолучевое – 1,4% и 1,6% соответственно.

Анализ свидетельствует о росте заболеваемости раком в республике в 1,5 раза. Темп прироста – 50%. Активная выявляемость больных низкая, запущенность – высокая. В показателях ранней диагностики, запущенности и выживаемости 5 лет и более имеются существенные несоответствия. Состояние онкологической помощи неудовлетворительное. Необходим скрининг в группе риска на рак наиболее частой локализации. Нет серьезной первичной профилактики рака и противораковой пропаганды в Республике.

СОСТОЯНИЕ ЭКСТРЕННОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ОСТРОМ ЖИВОТЕ В РСО-АЛАНИЯ В 2007-2014 гг.

С.Ц. Хутиев, У.С. Беслекоев, Ц.С. Хутиев, И.К. Хутиева

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

Проанализировано состояние экстренной хирургической помощи при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости в РСО-Алания за 8 лет: с острой кишечной непроходимостью (ОКН), острым аппендицитом (ОА), язвой желудка и двенадцатиперстной кишки с прободением (ЯЖ и ДПК с Пр.), язва желудка и ДПК с кровотечением (ЯЖ и ДПК с Кр.), ущемленной грыжей (УГ), острым холециститом (ОХ), острым панкреатитом (ОП). Всего 34 307. В 2007 г. с ОКН было 253 больных, позже 24 часов – 40,3%. Прооперировано – 125, умерло – 11,2%, а из 102 прооперированных 42, умерло – 19,0%. В 2014 г. с ОКН поступил 321 больной, позже 24 часов – 57,9%. Прооперировано – 76, умерло – 3,9%, из 186 чел. 35 умерло – 5,7%.

В 2007 г. с ОА поступило 1188 больных, позже 24 часов 26,2%. Послеоперационная летальность 0,1%, и 0,3% соответственно. В 2014 г. с ОА было 810, позже 24 часов – 29,0%. Послеоперационная летальность 0,3%, и 0,8%.

В 2007 г. с ЯЖ и ДПК с прободением поступило 127 больных, позже 24 часов 29,1%. Послеоперационная летальность 8,6% и 27,0%. В 2014 г. с ЯЖ и ДПК с прободением было 61 больных, позже 24 часов – 22,9%. Двое умерли без операции. Послеоперационная летальность 13,5% и 42,8%. В 2007 г. с ЯЖ и ДПК с кровотечением было 323 больных, позже 24 часов – 42,4%. Из первых прооперировано 34, умерло – 26,4%, а из вторых прооперировано – 17, умерло – 23,5%. В 2014 г. с ЯЖ и ДПК с кровотечением поступило 168 больных, позже 24 часов – 58,3%. Прооперировано 4 и 2. Летальность не было. В 2007 г. с УГ поступило 375 больных, позже 24 часов – 32,5%. Послеоперационная летальность – 1,0% и 2,4%. В 2014 г. с УГ поступило – 103, все позже 24 часов. Летальность – 6,7%. В 2007 г. с ОХ поступило – 1206, позже 24 часов 45,7%. Прооперировано 693 и 373 больных. Летальность – 0,8% и 1,3%. В 2014 г. с ОХ было 79 больных, позже 24 часов – 49,4%. Прооперировано 303 и 170 больных, умерло 1,3% и 1,7%. В 2007 г. с ОП было 688 больных, позже 24 часов – 42,1%. Прооперировано – 59 и 31. Умерло – 13,5% и 12,9%. В 2014 г. с ОП поступило – 1020 больных, позже 24 часов – 53,2%. Прооперировано 34 и 21 больной. Умерло – 17,6% и 23,8%.

Итак, анализ показал, что случаи острых хирургических заболеваний в целом не снижаются. Высокий процент госпитализации больных позже 24 часов. Послеоперационная летальность при осложненной язвенной болезни остается высокой. Необходимо пропаганда ранней обращаемости больных к врачу. Алгоритм диагностики, лечения и профилактики в Республике должны быть едиными.

СОСТОЯНИЕ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА В РСО-АЛАНИЯ 1990-2014 гг.

Ц.С. Хутиев, У.С. Беслекоев, А.О. Годзоева, С.Ц. Хутиев

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

С 1990 по 2014 годы в РОД зарегистрировано 3127 случаев рака желудка (РЖ). Мужчины составили 56,5%, женщины – 43,5%. Соотношение мужчин и женщин 1,3:1. Минимальная заболеваемость РЖ составила 13,23 (2011 г.) и максимальная – 26,31 (1990 г.), в среднем – 18,37 на 100 тысяч населения. Усредненный стандартизованный показатель заболеваемости в 2010–2014 гг. по сравнению с 1990–1994 гг. снизился в 1,8 раза (на 43,4%), среди женщин – в 1,9 раза, а среди мужчин – в 1,7 раза. Среднегодовой темп убыли составил 2,63% среди обоих полов. Кумулятивный риск развития РЖ снизился в 2,2 раза среди мужского населения и в 2,08 раза среди женского. Итак, риск развития РЖ у мужчин до 75 лет в 2,24 раза выше. Средний возраст больных за 25 лет у мужчин 65–69 лет и женщины 70–74 лет. Лица трудоспособного возраста среди мужчин – 29,6%, а среди женщин – 16%. Активная выявляемость РЖ крайне низкая – 1,02%. Морфологическая верификация диагноза в 2014 г. составила 96,4%, что в 2,1 раза больше чем в 1990 г. Средний показатель I–II стадии за 25 лет – 21,2%, III стадии – 36,7% и IV стадии – 42,1%. В 2014 г. по сравнению с 1990 выявляемость на ранних стадиях снизилась в 1,4 раза. В 1990 г. хирургическое лечение получили 11,2%, комбинированное – 3,1% больных РЖ. В 2014 г. только хирургическое лечение – 9% и комбинированное – 27%. По официальным данным 5 лет и более в 1990 г. жили 35,7%, а в 2014 г. – 51,6%. По историям болезни у 466 умерших от РЖ средняя продолжительность жизни 5 лет составила 8,6% и менее года – 64,2%.

Таким образом, активная выявляемость РЖ ранней стадии низкая, запущенность – высокая. Процент оперативных вмешательств и выживаемость 5 лет и более низкие. Необходимо внедрение скрининговых программ в группах риска на РЖ. Своевременное и адекватное лечение предраковых заболеваний желудка.

ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ У ДЕТЕЙ В РСО-АЛАНИЯ

Ц.С. Хутиев, У.С. Беслекоев, И.К. Хутиева, Н.Ц. Хутиева, Ц.С. Хутиев, У.С. Беслекоев, И.К. Хутиева, Н.Ц. Хутиева

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

За 25 лет (1990–2014) в Республиканском онкологическом диспансере на учет взято 340 детей от 0 до 14 лет и с 2004 по 2014 гг. – 195 от 0 до 17 лет опухолями всех локализаций. Из 340 мальчиков – 55,0% и девочек – 45,0%. В

1990 г. всего 3 случая 1, 8, а в 2014 году – 13 (9,6 на 100 тыс. детского населения). В 1990–1994 гг. госпитализировано 14,7%, 1995–1999 гг. – 18,5%, 2000–2004 гг. – 22,0%, 2005–2009 гг. – 19,4% и 2010–2014 гг. – 25,2% детей.

С 1990–1994 гг. мальчиков 13,3%, 1995–1999 гг. – 18,7%, 2000–2004 гг. – 22,9%, 2005–2009 гг. – 20,3% и 2010–2014 гг. – 24,5%. Девочек соответственно: 16,3%, 18,3%, 20,9%, 18,3% и 26,1%. От 0 до 4 лет было 36,7%, мальчиков – 53,6% и девочек – 46,4%. В возрасте 5–9 лет 30,5%, мальчиков – 50,9% и девочек – 49,1%. В возрасте 10–14 лет 32,6%, мальчиков – 60,3% и девочек – 39,6%. Детей до 4 лет в 1,2 и 1,1 раза больше, чем 5–9 и 10–14 лет. По нашим данным, мальчики болеют чаще девочек. Активной выявляемости больных раком детей нет. Морфологическая верификация диагноза по отчетом РОД улучшилась с 75,6 до 82,2%, а продолжительность жизни 5 лет и более с 30,6% до 43,0%. Детей от 0–17 лет начали регистрировать в отчетных формах с 2004 года. С 2004–2014 гг. госпитализировано 195 больных, мальчиков – 52,3% и девочек – 47,6%. В первые 5 лет поступило 51,7%, мальчиков 50,4%, девочек – 49,5%, а в последние 5 лет – 48,2%, мальчиков – 54,2%, девочек – 45,7%. Активной выявляемости и в этой возрастной группе больных также нет. Морфологический диагноз подтвержден в среднем у 87,3%, а продолжительность жизни 5 лет и более составила в среднем 41,9%. Число детей с онкозаболеваниями растет. Активной выявляемости больных детей нет. Мальчики болеют несколько чаще девочек. Чаще встречаются врожденные опухоли у детей до 5 лет. Дети родителей с вредными привычками, неблагоприятным семейным анамнезом на рак, имеющие прямой контакт с канцерогенами, поздние дети находятся в группе риска и нуждаются в диспансеризации чаще с целью ранней диагностики и своевременного лечения. Состояние онкологической помощи детям пока не удовлетворительное.

ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО И ПУТИ ЕЁ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ В РСО-АЛАНИЯ

Ц.С. Хутиев, У.С. Беслекоев, Т.А. Кучиев, Н.Ц. Хутиева

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

В 1990 г. Республиканским онкологическим диспансером (РОД) взято на учет 1393 больной со злокачественными новообразованиями, из них 195 (14%) раком легкого (РЛ). В структуре онкологических заболеваний занимал второе место, после рака молочной железы. Мужчин – 83,1%, женщин – 16,9%. Соотношение мужчин и женщин 4,9:1. У мужчин РЛ на 1-ом месте, у женщин – на 8 месте. Самая высокая заболеваемость в возрастной группе 75–79 лет. В 2013 г. число больных увеличилось до 2385, из них 167 (7,0%) РЛ, переместившимся на третье место после рака молочной железы и рака кожи. Мужчин – 83,8%, женщин – 16,1%. Соотношение мужчин и женщин 5:1. У мужчин РЛ на 1-м месте, у женщин опустился на 13-е место. «Грубый» показатель заболеваемости в 2013 г. (23,7) по сравнению с 1990 (30,5) на 100 тыс. населения снизился в 1,2 раза, стандартизированный в 1,7 раза (13,2 против 23,4). Темп прироста заболеваемости по «грубому» показателю (–21,9%) и стандартизованному (–0,8%). Самая высокая заболеваемость в возрастной группе 70–74 года. Активная выявляемость РЛ низкая и в 2013 – 5,3% по сравнению с 1990 – 11,7% годом снизилась на 6,4%. Морфологическая верификация диагноза улучшилась (76,6% против 14 (7,1%), на 69,5%). Выявляемость больных в I–II стадии снизилась с 31,2% до 22,1%, на 9,1%, а запущенность III–IV – выросла с 68,7% до 77,8%, на 9,1%. Выживаемость больных 5 лет и более по официальным данным РОД 44,2 (2013 г.) и 17,5 (1990 г.) увеличилась в 2,5 раза, что не согласуется с высокой запущенностью, низкой ранней выявляемостью, высокой летальностью (50,5%) больных в течение первого года с момента установления диагноза, низким 5 (6,4%) радикальных операций. Показатели 5-летней выживаемости по нашим данным соответствуют 2,5%. Итак, заболеваемость РЛ снизилась за изучаемый период в 1,2 раза. По-видимому, есть определенная связь этого феномена с недознанием многих до ракового возраста. Массовая профилактическая ФГ с целью ранней диагностики РЛ не эффективна. Нет скрининга группы риска на РЛ и серьезной противораковой пропаганды. Первичная профилактика РЛ в Республике слабая.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ И ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РСО-АЛАНИЯ В 1990-2014 гг.

Ц.С. Хутиев, А.Р. Босиева, У.С. Беслекоев, И.К. Хутиева

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

За 25 лет в РОД поступило 5772 пациента РМЖ. «Грубый» показатель заболеваемости в 1990 г. 40,2, а 2014 г. 83,1 на 100 тысяч женского населения. Стандартизованный показатель – 32,1 и 52,1 соответственно. В 1990–1994 гг. усредненный «грубый» показатель заболеваемости – 48,0 и стандартизованный 37,0; 1995–1999 гг. – 58,9 и 42,7; 2000–2004 гг. – 63,4 и 42,5; 2005–2009 гг. – 66,4 и 44,2; 2010–2014 гг. – 79,0 и 53,0. За 25 лет умерло 3562 (61,7%). «Грубый» показатель смертности в 2014 г. – 38,2, в 1990 г. – 29,1 и стандартизованный – 17,3 и 12,3 соответственно.

Усредненный 5-летний «грубый» показатель смертности в 1990–1994 гг. – 35,7, стандартизованный – 16,5. В 1995–1999 гг. – 39,2 и 19,0; 2000–2004 гг. – 37,4 и 17,9; 2005–2009 гг. – 41,2 и 19,2; 2010–2014 гг. 40,5 и 18,6. В 1990 г. поступило 138 (19,4%) РМЖ, занимая первое место. Активно выявлено 13,7%. Диагноз морфологический верифицирован у 97,5%. В I–II стадии – 63%, III стадиях – 2,6%, IV–4,3%. На конец отчетного года на учет состояло 309,0 на 100 тыс. женского населения, из них 5 лет и более прожило 56,2%. Летальность – 9,4%. Из впервые взятых на учет в течение первого года умерло 10,9%. Из вновь взятых на учет специальное лечение получило 80,4%, только хирургическое – 6,3%, комбинированное или комплексное – 86,4%, только лучевое – 2,7% и химиолучевое – 4,5%. В 2014 г. поступило – 315 (23,7%) больных, первое место. Активно выявлено – 13,8%. Диагноз морфологически верифицирован у 97,5%. В I–II стадии – 61,9% в III – 27,5% и IV – 11%. На конец года на учет состояло 416,6

на 100 тыс. женского населения). Из них 5 лет и более прожило 58,7%. Летальность – 4,7%. Из вновь взятых на учет в течение первого года умерло 7,9%. Специальное лечение получило 64,2%. Только хирургическое – 4,4%, и комбинированное или комплексное – 95,5%. Заболеваемость и смертность от РМЖ выросли. Активная и ранняя выявляемость низкая. Высок процент запущенности. Необходим скрининг в группе риска на РМЖ. Одним из методов первичной профилактики РМЖ является отказ от ежегодной флюорографии девочек школьного и студенческого возраста.

ИММУНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА У ШАХТЕРОВ С ПЫЛЕВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЛЕГКИХ

Н.И. Панев *НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, Новокузнецк, Россия*

Изучены особенности иммунного статуса у шахтеров с пылевой патологией легких в сочетании с атеросклерозом. Обследованы 264 мужчины с ранее установленной пылевой патологией легких (ППЛ): 176 больных хроническим пылевым бронхитом и 88 – антракосиликозом. Контрольную группу составили 59 практически здоровых шахтеров. Всем проведено клинико-инструментальное обследование для выявления атеросклероза (ЭКГ, эхокардиография, велоэргометрия, холтеровское мониторирование ЭКГ, дуплексное и триплексное сканирование экстракраниальных и периферических артерий), иммунологическое обследование (количество CD3, CD4, CD8, CD16, CD20; концентрация сывороточных иммуноглобулинов (Ig) A, M, G, фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН) с частицами латекса; уровень циркулирующих иммунных комплексов, цитокинов: интерлейкинов-1, 2, 4, 6, фактора некроза опухолей (ФНО) и уровень белков острой фазы – гаптоглобина и С-реактивного белка (СРБ). Результаты. Были выделены две группы больных ППЛ: I – ППЛ в сочетании с атеросклерозом с поражением коронарных, экстракраниальных, периферических артерий или нескольких сосудистых бассейнов (201 человек) и II – ППЛ без атеросклероза (63 человека). Анализ показал, что у больных ППЛ в сочетании с атеросклерозом отмечается активация гуморального звена иммунитета с повышением относительного и абсолютного количества CD20, уровня сывороточного IgA, а также белков острой фазы воспаления (гаптоглобина и СРБ), свидетельствующие о наличии воспалительного процесса. Выявлено также увеличение синтеза цитокинов (интерлейкинов-2, 6 и ФНО), отражающее высокую активность иммуно-воспалительного процесса у больных ППЛ в сочетании с атеросклерозом. Заключение. Таким образом, у больных ППЛ в сочетании с атеросклерозом отмечены признаки воспалительного процесса с активацией гуморального звена иммунитета, увеличением синтеза цитокинов (интерлейкинов-2, 6, ФНО) и белков острой фазы (гаптоглобина и СРБ). Исследование показало, что воздействие аэрогенных частиц угольно-породной пыли на организм шахтеров вызывает хроническое системное воспаление с формированием пылевой патологии легких, а также способствует развитию атеросклероза с поражением коронарных, экстракраниальных и периферических артерий.

ЭКСПРЕССИЯ МЕМБРАННОГО МАРКЕРА CD62L ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫМИ КЛЕТКАМИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПОЗИЦИИ СТРОНЦИЕМ

О.В. Долгих, Н.В. Зайцева, Д.Г. Дианова, А.В. Кривцов

Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Пермь, Россия

Проведено изучение экспрессии CD62L⁺-рецептора иммунокомпетентными клетками мыши в условиях субхронической интоксикации стронцием (Sr²⁺). Эксперименты выполнены на 24 здоровых 8-10 недельных мышках линий Balb/c, разделенных на две группы: I – контрольная (n=8), II – опытная группа, животные с моделированной интоксикацией хлоридом стронция (n=16), которым в течение 45 дней проводили внутрижелудочное введение водного раствора SrCl₂ из расчета 1 мг/кг веса животных. Для оценки уровня экспрессии CD62L на спленоцитах и клетках периферической крови использован метод проточной цитометрии. Выделение взвеси спленоцитов производили стандартными методами щадящей гомогенизации лимфоидного органа с удалением эритроцитарной фракции путем осмотического лизиса. Для получения иммунокомпетентных клеток использовали метод позитивной иммуноселекции с помощью магнитных частиц, покрытых антителами крысы к CD62L мыши. Эксперименты проводились в соответствии с международными правилами "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals". Установлено, что большинство клеток периферической крови демонстрируют более высокую по сравнению с клетками селезенки экспрессию CD62L⁺-антигена. Исследование экспрессии CD62L на лимфоцитах периферической крови у мышей опытной группы не выявило статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой. Цитофлюориметрический анализ экспрессии CD62L-маркера на клетках спленоцитарной взвеси показал, что у мышей опытной группы статистически значимо (p<0,05) повышается количество CD62L⁺-клеток по сравнению с результатами, идентифицированными у интактных животных. Установлено, что при поступлении в организм животных Sr²⁺ статистически значимо (p<0,05) в 2 раза снижается коэффициент, характеризующий состояние готовности лимфоцита к реализации иммунного ответа (CD62L⁺кровь/CD62L⁺селезенка). Процентное содержание в периферической крови лимфоцитов, экспрессирующих поверхностный фенотип CD62L⁺, зависит от активационных процессов в периферических лимфоидных органах.

По результатам исследования нами выдвинута гипотеза, что угнетение активационных процессов фенотипически связано с шейдерованием селектинового рецептора, что приводит к относительному увеличению количества наивных иммуноцитов, а значит к угнетению их функционального потенциала и замедлению апоптоза.

СРЕДНЯЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ПРЕДСТОЯЩЕЙ ЖИЗНИ КАК ИНТЕГРАЛЬНЫЙ КРИТЕРИЙ ОЦЕНКИ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ

Л.Ж. Оракбай¹, М.Н. Омарова¹, Л.Ю. Черепанова¹, А.Н. Жумагулова²

¹Научный центр гигиены и эпидемиологии им. Хамзы Жуматова, Алматы; ²Управление департамента по защите прав потребителей Наурызбайского района, Казахстан

Определение средней продолжительности предстоящей жизни (СППЖ) является интегрированным показателем по возрастной смертности населения и объективным критерием общественного здоровья. Величина СППЖ в основном зависит от негативных и позитивных сдвигов в уровне смертности популяции в детском и трудоспособном возрасте. В половом аспекте наблюдаются существенные различия уровня СППЖ, который у женщин значительно выше, чем у мужчин, что объясняется высокой смертностью мужского населения в молодых возрастных группах при болезнях сердечнососудистой системы, травмах и отравлениях, болезнях органов дыхания и пищеварения. На уровень СППЖ влияют и социальные факторы, такие как условия среды обитания, уровня и доступности медицинской помощи, эффективности медико-профилактических мероприятий, направленных на охрану и укрепление здоровья населения. С помощью ускоренной методики расчета СППЖ, разработанной Mey W., Andreds M. (1986) и адаптированной казахстанскими учеными к применению для сравнительно небольших групп населения и территорий (Сакбаев О.С., Вагнер А.В., 1995; Алшымбаев К.С., 2009) нами рассчитаны показатели СППЖ для поколения новорожденных в сельской местности Восточно-Казахстанской (ВКО) и Южно-Казахстанской (ЮКО) областей Казахстана. Сопоставление и оценка уровня СППЖ показали, что в ЮКО средняя ожидаемая продолжительность жизни сельского населения выше, чем в ВКО и составила для лиц обоего пола 69,09 лет и 66,19 лет, для мужчин 65,53 года и 60,97 лет, для женщин 73,56 лет и 72,53 года соответственно. Расчет дефицита СППЖ от различных заболеваний показал, что наибольший вклад в сокращение СППЖ жителей села изучаемых регионов вносят сердечнососудистые заболевания. Дефицит СППЖ составил в ВКО для мужчин и женщин 8,63 года и 5,41 в год соответственно, а для жителей ЮКО – 8,73 года и 5,10 лет соответственно. Высокая смертность от травм и отравлений среди мужчин трудоспособного возраста в ВКО обуславливает высокий дефицит СППЖ от данной патологии – 4,32 года. В ЮКО аналогичный показатель ниже в 2,6 раза. Изучение показателей СППЖ для больных с определенной патологией в динамике позволит оценить эффективность мероприятий по снижению смертности от отдельных причин, имеющих высокий удельный вес среди населения в трудоспособном возрасте.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ЗАГРЯЗНЕННОСТИ ОБЪЕКТОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ ГЕЛЬМИНТАМИ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ЭНТЕРОБИОЗОМ НА ТЕРРИТОРИИ РАЙОНОВ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО БЕДСТВИЯ КАЗАХСТАНСКОЙ ЧАСТИ ПРИАРАЛЬЯ

И.Х. Шуратов, М.Н. Омарова, А.Б. Джумагалиева, Н.И. Ашуева, А.Б. Сарсенова

Научный центр гигиены и эпидемиологии им. Хамзы Жуматова, Алматы, Казахстан

Работа проводилась в районах зоны экологической катастрофы (г. Аральск, п. Айтеке би Кызылординской области, г. Шалкар Актыбинской области), зоны экологического кризиса (п. Жусалы, п. Жалагаш, п. Шиели Кызылординской области) и зоны экологического предкризисного состояния (п. Улытау Карагандинской области, п. Иргиз Актыбинской области, г. Арысь Южно-Казахстанской области). В качестве контрольного района был выбран п. Атасу Карагандинской области. В населенных пунктах из разных точек почвы и из открытых водоемов отбирали пробы почвы и воды. Ранжирование территорий по загрязненности гельминтами и заболеваемости населения энтеробиозом проводили по степени уменьшения значения показателей. При одинаковом экологическом статусе в зоне экологической катастрофы ранговые позиции изучаемых параметров совпадают или очень близки. В Аральске эти показатели близки (1 и 2), Шалхар по заболеваемости населения занимает 1 ранг, а по загрязненности территории паразитами – 3, причем в п. Атасу (контрольная территория) заболеваемость выше, чем в Айтеке би. В зонах экологического кризиса экологического предкризисного состояния ранговые позиции районов почти совпадают: Жалагаш (1 и 1), Жусалы (2 и 3), Шиели (3 и 2), Арысь (2 и 3), Иргиз (1 и 2). Несколько особняком выделяется Улытау: при высокой загрязненности внешней среды – 2,1% (ранг 1) заболеваемость – 43,50/0000 (ранг 4) очень низкая, что может быть связано с недостатками в выявлении загрязненности территории, а также в выявлении и регистрации заболевших энтеробиозом. Таким образом, анализ заболеваемости населения показал распространенность на исследуемых территориях паразитарных инвазий, особенно энтеробиоза, выявлена общая тенденция их снижения по районам: энтеробиоз – от 3,8 до 33,5 раз. Имеется прямая корреляционная связь между заболеваемостью населения энтеробиозом и загрязненностью объектов внешней среды гельминтами.

ЗАГРЯЗНЕНИЕ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ МЕГАПОЛИСА

Л.Ю. Черепанова, М.Н. Омарова, Л.Ж. Оракбай

Научный центр гигиены и эпидемиологии им. Хамзы Жуматова, Алматы, Казахстан

Экология самого крупного города Казахстана, города Алматы, за последние годы характеризуется крайне негативной динамикой. Основными загрязнителями атмосферного воздуха, определяющими экологический риск здоровью населения, являются диоксид азота (NO₂), диоксид серы (SO₂), оксид углерода (CO), формальдегид, бенз(а)пирен, свинец и взвешенные вещества (пыль, сажа), среднегодовые концентрации которых в приземном слое атмосферы превышают ПДК в 2–5 и более раз, особенно при неблагоприятных метеорологических условиях. В ат-

мосфере Жетысуского и Турксибского районов, расположенных в промышленной части мегаполиса вблизи крупных транспортных магистралей, наблюдается превышение ПДК оксида углерода в 1,2–1,6 раза, ПДК пыли – до 13,6 раза. ИЗА5 за период 2003–2014 гг. увеличился в 1,32 раза. В структуре первичной заболеваемости населения болезни органов дыхания стабильно занимают первое место и за период 2012–2014 гг. составили 40,53% от числа всех болезней. При этом средний уровень заболеваемости за период (29962,43±2117,90 на 100 тыс. населения) достоверно выше среднего по Казахстану в 1,34 раза. Отмечен рост таких нозологических форм, как неспецифический хронический бронхит – с 400,2 до 648,9 на 100 тыс. населения (темп прироста 62,1%) и бронхиальная астма – с 74,9 до 101,8 на 100 тыс. населения (темп прироста 35,9%). Средний уровень первичной заболеваемости населения мегаполиса данными болезнями за три года превысил аналогичный показатель по стране в 1,65 раза и 1,53 раза соответственно. В Жетысуском и Турксибском районах отмечено превышение заболеваемости населения неспецифическими заболеваниями органов дыхания по сравнению с городом в 1,23 раза. В структуре причин смерти населения болезни органов дыхания находятся на пятом месте (36,96±5,23 на 100 тыс. населения). В Жетысуском и Турксибском районах за анализируемый период болезни органов дыхания выходят на третье ранговое место, причем в Турксибском районе отмечается рост показателя и превышение аналогичных показателей в целом по городу в 1,5 раза.

Таким образом, ведущими эколого-гигиеническими факторами риска развития и распространения неспецифических болезней органов дыхания населения мегаполиса связано с ингаляционным воздействием атмосферного воздуха, загрязненного комплексом химических токсикантов различного класса опасности.

АЛЛЕРГИЯ И ЦЕРКАРИОЗ

А.П. Рубан, С.В. Федорович *Белорусское научное общество иммунологов и аллергологов с секцией детской аллергологии, Минск, Беларусь*

Проблема церкариоза является актуальной для Нарочанской курортной зоны Беларуси. При купании в водоеме, загрязненном церкариями шистосоматид, на внедрение паразитов в кожу развивается токсико-аллергическая реакция. В последние годы был принят ряд санитарно-гигиенических мер, повысивших осведомленность населения и гостей региона в вопросах профилактики и лечения церкариоза. С этим связывают снижение уровня заболеваемости (в 2006 году – 679 случаев церкариоза, 2012 – 91, 2013 – 19, 2014 – 15, а в 2015 – всего 12). Однако опрос отдыхающих и медперсонала курортной зоны показал, что заболеваемость многократно превышает официальные данные. Информированные о проблеме церкариоза пациенты, не обращаясь за медицинской помощью, занимаются самолечением. Для церкариоза характерно наличие зуда и сыпи, реже – гипертермии и сухого кашля. У 44% пациентов зуд появляется в воде или сразу после выхода из воды, у остальных – в течение суток. Зуд сохраняется в среднем 1,8 [0,5–14] суток. Через 2–5 [1–12] дней в местах зуда появляется папулезная сыпь 2–5 мм в диаметре с единичной везикулой в центре. Количество элементов сыпи зависит от глубины погружения в воду и длительности купания (от 2–4 элементов на голених до 200 по всей поверхности тела). В некоторых случаях имеет место уртикарная сыпь вплоть до отека кожи. Инволюция сыпи происходит на протяжении 5–30 суток в виде поэтапного образования эрозий, корочек и гиперпигментации. Местное население болеет реже или с минимальными клиническими проявлениями. Среди заболевших до 70% составляют дети. Таким образом, при наличии дерматоза пациент должен быть опрошен на предмет купания в пресноводных водоемах. Кожный синдром с наличием гипертермии и сухого кашля может быть признаком тканевой формы гельминтоза и требует более массивной терапии, включая этиотропную. Актуальной является разработка доступных лабораторных методов диагностики церкариоза для своевременного выявления инвазии, предотвращения органных поражений и хронизации процесса.

Календарь конференций

28 апреля – 1 мая 2017

Нью-Йорк, США

XXIII ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ В МЕДИЦИНЕ

ОРГКОМИТЕТ КОНГРЕССА



ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ПО ИММУНОПАТОЛОГИИ



(7-495) 735-1414

Fax

(7-495) 735-1441

E-mail

info@wipocis.org

WWW.WIPOCIS.ORG