



РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕРГОЛОГОВ И КЛИНИЧЕСКИХ ИММУНОЛОГОВ

РОССИЙСКИЙ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ № 1 (том 1), 2016

Материалы Всероссийской конференции

«АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ:
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
В ПРАКТИКУ ВРАЧА»

25–26 февраля 2016, Москва



 ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА

www.rusalljournal.ru



РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕРГОЛОГОВ
И КЛИНИЧЕСКИХ ИММУНОЛОГОВ (РААКИ)

Материалы Всероссийской конференции
«АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ:
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
В ПРАКТИКУ ВРАЧА»

(25–26 февраля 2016, Москва)

УДК: 612.017.3

ПЕРСПЕКТИВЫ IN VITRO ДИАГНОСТИКИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ В УЗБЕКИСТАНЕ

Абдуллаева Дилафруз Гайратовна

Ташкентский институт усовершенствования врачей, Ташкент, Узбекистан

PROSPECTS OF FOOD ALLERGY IN VITRO DIAGNOSTICS IN UZBEKISTAN

Abdullaeva Dilafruz

Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education, Tashkent, Uzbekistan

В настоящее время в мире отмечается тенденция к увеличению частоты аллергических заболеваний. В среднем до 30% населения планеты страдает различными формами аллергической патологии [1,2].

Каждая страна отличается климато-географическими условиями, характером питания, способами приготовления пищи и пищевыми привычками населения. Следует дифференцировать собственно пищевую аллергию от неаллергической гиперчувствительности, которая также широко распространена [3].

Белки натурального латекса и некоторые фрукты, овощи (банан, томаты, картофель, морковь, арбуз) содержат гомологичные белки, что может приводить к возникновению «латекс-фрукт» синдрома у сенсibilизированных пациентов, который проявляется в виде крапивницы, дерматитов, анафилаксии и желудочно-кишечных расстройств. Доказана способность главных белков латекса индуцировать перекрёстные реакции с пищевыми продуктами (бананы, киви, авокадо, дыня, инжир, томаты, картофель, яйца, яблоки, груши и др.), что получило название «латекс-фрукт синдром» [4-6].

На сегодняшний день основным методом этиотропной терапии пищевой аллергии является диетотерапия. Главный принцип построения диеты при пищевой аллергии – элиминационный. Отсутствие единых диагностических критериев, многообразие клинических проявлений пищевой непереносимости, развитие перекрёстных аллергических реакций зачастую приводит к ошибочному диагнозу и неоправданным ограничениям в диете [7].

Некоторые аллергены вызывают чувствительность без клинических проявлений, своевременная диагностика и знание структуры белков и принадлежность аллергена к белковому семейству, так же, как и стабильность во время нагревания и расщепления, могут помочь врачам и пациентам в создании диетического рациона, поскольку эти свойства могут влиять на чувствительность к разной пище и силу клинических реакций.

Целью исследования являлось установление возможных маркеров развития пищевой толерантности у детей и взрослых с пищевой аллергией.

Материалы и методы исследования. Нами было проведено собственное исследование, направленное на выявление аллергенспецифические IgE к латексу, пищевым, респираторным, эпидермальным, грибковым аллергенам у больных аллергическими заболеваниями с помощью иммуноблот панелей аллергенов RIDA gLine компании R-Biopharm (Германия). Данный тест позволяет количественно измерять концентрацию аллергенспецифических IgE (МЕ/мл) в сыворотке крови методом иммунного анализа, результаты выражаются также в RAST-классов. Учитывая наличие клинических проявлений, положительной считали концентрацию аллергенспецифических IgE выше 0,35 МЕ/мл (1 RAST класс).

Были обследованы 40 (средний возраст $26,5 \pm 1,2$ года) пациентов с пищевой аллергией и атопическим дерматитом, аллергическим ринитом и бронхиальной астмой из 100 (у которых пищевая непереносимость) в республиканском научно-специализированном аллергологическом центре и областных аллергологических отделений республики.

Результаты и обсуждение. Из них у 15% пациентов в сыворотке крови выявлены аллергенспецифические IgE к латексу концентрацией более 0,35 МЕ/мл. У 42,5% пациентов отмечалась сенсibilизация к орехам (арахис, лесной орех, миндаль, бразильский орех, кокос, грецкий орех), пыльцам деревьев (ольха, вяз, орешник, ива, тополь, береза, буковое дерево, клен, дуб) и трав (подорожник, полынь, амброзия).

Аллергия к белкам коровьего молока была выявлена у 15% пациентов (детей), на куриное яйцо у 12,5%. Моноаллелтная сенсibilизация (только к одному пищевому аллергену) была выявлена у 5% пациентов. У остальных пациентов была отмечена полисенсibilизация к различным пищевым аллергенам.

Овощи и фрукты играют важную роль в развитии пищевой аллергии у детей старшего возраста и взрослых. В качестве основных антигенов в данном случае выступают, как правило, определенные белки фруктов, овощей и орехов, аллергическая реакция к которым часто обусловлена предварительной сенсibilизацией к пыльце некоторых растений. Пациентов с аллергией к этим продуктам наиболее часто беспокоят зуд, покалывание, чувство жжения слизистой оболочки щек, десен, верхнего неба и губ в сочетании с появлением микропапул и везикул в ротовой полости. В редких случаях возможно развитие анафилактического шока. Важно отметить, что часто аллергические реакции возникают в ответ на употребление свежих овощей и фруктов; термическая обработка или консервирование устраняет их аллергенные свойства. Пищевые антигены содержат эпитопы, присутствующие в структуре профилина, и общие с эпитопами некоторых видов пыльцы (деревьев, трав, злаковых), поэтому аллергические реакции на фрукты и овощи, хотя и могут появляться всякий раз, когда потребляются данные пищевые продукты, но протекают значительно тяжелее в сезон цветения соответствующих растений.

Среди наиболее распространённых аллергенов в условиях жаркого климата можно выделить фрукты семейства Rosaceae: персики (7,5), яблоки (10%), клубнику (5%), абрикосы (7,5%), Аллергия на яблоки у 25% пациентов сочеталась с аллергией на пыльцу березы, наверное, из-за сходства их аллергенов и выражалась в виде аллергического ринита, бронхиальной астмы, редко у 2,5% пациентов отмечались симптомы поражения ротовой полости и глотки.

Среди пищевых аллергенов важное значение имеют белки злаков. У детей наиболее часто встречается аллергия к пшенице (32,5%), гречихе (30%), рису (27,5%), реже к овсу (17,5%), . Непереносимость злаков может проявляться как в виде пищевой аллергии, так и глютеновой энтеропатии (целиакии), что зачастую вызывает трудности диагностики и лечения. Аллергенспецифические IgE-антитела к глютену выявили у 30% детей-аллергиков, которая характеризовалась симптомами со стороны пищеварительной системы и кожи. Следует отметить, что из белков пшеничной муки наиболее антигенными свойствами обладают альфа-, бета-, гамма-, омега-глиадин, глютенины, проламины [5].

Существует перекрёстная реактивность среди моркови, сельдерея, яблока, вишни, грецкого ореха, арахиса, гречихи с пыльцой берёзы, который называется «пыльца-фрукт» синдромом. Сельдерей может вызывать как орофарингеальные проявления, так и системные реакции: крапивницу, астму или анафилактический шок. У 5% пациентов с крапивницей неясной этиологии выявили антитела к сельдерее.

Среди больных пищевой аллергией выявили аллергенспецифические IgE к грецкому ореху (12,5%), арахису (5%), кунжуту (12,5%). Арахис используется в приготовлении тортов, конфет, мороженого и напитков, является скрытым аллергеном. При кулинарной обработке аллергенные свойства усиливаются, два основных аллергена арахиса являются термостабильными и резистентными к действию пищеварительных ферментов. Возможно развитие аллергических реакций при вдыхании мелких частиц арахиса, реакции бывают быстрой и острой. Аллергия к арахису и другим бобовым (soя, фасоль) и деревьям орехов часто начинаются в детстве и сохраняются долго, даже в зрелом возрасте [4].

Исходя из вышесказанного, можно отметить актуальность и перспективность использования пищевых иммуноблот панелей аллергенов для составления плана элиминационных мероприятий и разработки диетических мер, учитывая компонентный состав и свойства пищевых продуктов, их аллергенные свойства, а также климатические особенности питания больных аллергическими заболеваниями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Баранов А.А., Балаболкин И.И. Детская аллергология. Руководство для врачей. М., «ГЭОТАР-Медиа». 2006, 668 с.
2. Гущин И.С., Ильина Н.И., Польшнер С.А. Аллергический ринит. Пособие для врачей. М. 2002, 72 с.

3. Ревякина В.А. Пищевая аллергия, гастроинтестинальные проявления. Лечащий врач 2013, №4
4. Колхир П.В. Доказательная аллергология-иммунология. М. «Практическая медицина» 2010, 528 с.
5. Brehler R., Theissen U. «Latex-fruits syndrome»: frequency of cross-reacting IgE antibodies. Allergy.1997. v.52, p.404-410.
6. Holme S.A. Asthma, latex hypersensitivity and potatoes. Contact.Dermatit.2000, v.43, p.54.
7. Борисова И.В., Смирнова С.В. Тактика этиотропной терапии пищевой аллергии у детей. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012, №3, с.58-62

УДК: 616.248

ВЕГЕТАТИВНЫЕ И ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Н.С. Аксенова¹, Д.Д. Панков¹, Т.Б. Панкова¹, Т.Г. Федоскова^{1,2}

*¹ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И.Пирогова, Москва*

²ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

NEUROPSYCHIATRIC AND VEGETATIVE ASPECTS OF THE PREVENTION OF THE FORMATION OF BRONCHIAL ASTHMA

Aksyenova N.S.¹, Pankov D.D.¹, Pankova T.B.¹, Fedoskova T.G.^{1,2}

¹Russian national research medical University named after Pirogov, Moscow

²State Scientific Research Center - Institute of Immunology, Moscow

Резюме. В формировании и развитии БА принимают участие множество факторов, одним из которых является психоэмоциональный фактор. Целью работы явилось выявление черт характера и вариантов акцентуированной типологии личности, предрасполагающие к возникновению указанной патологии. Проведено психоневрологическое обследование 126 пациентов в возрасте от 10 до 17 лет с верифицированной атопической БА различной степени тяжести течения. По результатам анкетирования с помощью экспресс теста невротизация выявлена у 80% детей, акцентуация личности выявлена у 46% мальчиков и 72% девочек. У детей без акцентуации отмечено наличия невротизации – 78%, дистимии – 73%, повышенной возбудимости – 26,6%.

Отмечено также наличие вегетативной дистонии (симпатикотония –36,7%, и парасимпатикотония–23,8%). У 12,2% выявлено значительное ослабление реактивности вегетативной нервной системы. Сочетание психоэмоциональных и вегетативных расстройств, возможно, свидетельствует о нарушении функционирования лимбической системы головного мозга.

Полученные данные свидетельствуют о наличии невротического состояния и акцентуация личности у обследованных детей в большинстве случаев, преимущественно у детей со средней тяжестью течения БА, что необходимо учитывать при разработке методов профилактики основного заболевания.

Введение. Распространенность бронхиальной астмы (БА) в России составляет 6% [1]. В формировании и развитии заболевания принимают участие множество факторов, одним из которых является психоэмоциональный фактор [2,3]. Однако в настоящее время не конкретизированы психологические особенности, являющиеся факторами риска формирования указанной аллергопатологии.

Цель работы. Выявление черт характера и вариантов акцентуированной типологии личности, предрасполагающие к возникновению бронхиальной астмы.

Материалы и методы. Обследовано 126 пациентов в возрасте от 10 до 17 лет с верифицированной атопической бронхиальной астмой, персистирующей, легкой и средней степени тяжести. Из них девочек – 57 (45,3%), мальчиков – 69 (54,7%). Обследование включало, наряду с педиатрическим и неврологическим осмотром, проведение экспресс теста «характер личности Панкова-Бородулиной», исследование вегетативной нервной системы (ВНС) по данным мониторинга артериального давления (с функциональными нагрузочными пробами), расчетом индекса Кердо, минутного объема крови, широкий спектр функциональных и ультразвуковых методов обследования, необходимых для уточнения соматических, гемодинамических и неврологических особенностей статуса пациентов.

Психологическое тестирование было направлено на выявление признаков невротизации и акцентуации личности. В остальных случаях фиксировалось наличие превалирования определенных черт личности, выраженность которых была больше в процентном отношении остальных, но не достигала уровня, характерного для акцентуации.

Результаты и обсуждение. По результатам анкетирования с помощью экспресс теста невротизация выявлена у 80% детей, акцентуация личности выявлена у 46% мальчиков и 72% девочек.

При обследовании мальчиков отмечены следующие особенности: при средне-тяжелой степени БА невротизация и акцентуация личности выявлена у 56 %, при легкой степени тяжести - у 40 %. На втором месте по частоте при средне-тяжелом течении выявлены признаки дистимии – 35%, при легкой степени тяжести – истеричность (повышенная возбудимость)–26%.

При обследовании девочек со средне-тяжелым течением БА, акцентуация личности выявлена у 81%, при легкой степени тяжести течения заболевания - у 61%. При этом чаще всего у них выявлялись признаки дистимии–47%. На втором месте по частоте отмечено наличие невротизации–41%, а также истеричности (возбудимости) – 29%.

У детей, которым акцентуация не была установлена, отмечено превалирование определенных черт личности: невротизация – 78%, дистимия – 73%, повышенная возбудимость – 26,6%.

При исследовании вегетативного статуса больше, чем у половины пациентов, отмечено наличие вегетативной дистонии, которая у 36,7% проявлялась в виде симпатикотонии, у 23,8% – парасимпатикотонии. При этом преобладание симпатикотонии было достоверным ($p < 0,017$). У 12,2% обследуемых обнаружено значительное ослабление реактивности ВНС, что позволяет предполагать, как минимум, нарушение фазовой активности ВНС, а также возможное снижение обратимости неблагополучия, связанного с вегетативно-компенсаторными процессами, что является особенно неудовлетворительным прогностическим признаком[2].

Можно предположить, что сочетание психоэмоциональных и вегетативных расстройств, свидетельствует об активной вовлеченности в происходящие патологические процессы лимбической системы головного мозга.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии невротического состояния и акцентуация личности у обследованных детей в подавляющем большинстве случаев. Имеются признаки того, что в группах со средней тяжестью течения заболевания эти особенности встречались чаще, чем в группах с легкой тяжестью течения БА.

При этом и у мальчиков, и у девочек отмечено наличие вариантов акцентуации – дистимии и истеричности. Наличие именно этих двух форм акцентуации или превалирующих черт характера личности может оказаться не случайным.

Пациентов с дистимией отличает повышенная тревожность, нервозность, наличие постоянных опасений, в том числе и касающихся перспективы оздоровления, которые, таким образом, «программируют» организм на нежелательное развитие БА, что может приводить к такому варианту развития динамических процессов на уровне лимбической системы, который опасен вероятностью частых обострений заболевания и усилением их тяжести, особенно при повышенной нервозности, что и было отмечено в ходе выполнения данного исследования.

При истерии отмечается избыточная реактивность динамических процессов на уровне лимбической системы. Пациентов отличает повышенная внушаемость и самовнушаемость. В связи с этим их эмоциональное и соматическое состояние весьма лабильно, особенно на фоне невротизирующих переживаний, что при наличии хронического заболевания может приводить к развитию и декомпенсации БА.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости учета акцентуации личности и превалирующих черт характера истерической и дистимической направленности, особенно в случае присутствия невротического расстройства, при разработке методов профилактики БА, которые, в том числе, могут включать применение медикаментозных средств, направленные на восстановление функции лимбической системы головного мозга, а также проведение психотерапии по показаниям.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ильина Н.И., Богова А.В. Эпидемиология атопии. Физиология и патология иммунной системы. 2004, №2, с.4-10.
2. Панков Д.Д., Ковригина Е.С., Федоскова Т.Г. К вопросу о фундаментальных и методологических аспектах реабилитологии как научной и практической отрасли. Вестник практической психологии образования. 2012, №3, с.32-36
3. Панков, Д.Д., Федоскова Т.Г., Аксенова Н.С., Панкова Т.Б. К вопросу о неврологической и соматической основе состояния у больных с аллергопатологией. Сборник трудов XIII Международного конгресса “Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии” М. 2015, с.96-97

УДК: 612.017.11

ЗАВИСИМОСТЬ ПРОЦЕССОВ ИММУНОГЕНЕЗА ОТ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕФЕКТОВ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ПРИ X-СЦЕПЛЕННОЙ АГАММАГЛОБУЛИНЕМИИ

И.И. Андреева, Л.П. Сизякина.

*ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»,
г. Ростов-на-Дону*

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE GENETIC DEFECT OF HUMORAL IMMUNITY AND IMMUNOGENESIS IN PATIENTS WITH X-LINKED AGAMMAGLOBULINEMIA

Andreeva I.I., Sizyakina L.P.

State Medical University, Rostov-on-Don

Следствием генетического дефекта бета-тирозинкиназы при наследственной X-сцепленной агаммаглобулинемии (X-АГГ) является отсутствие эффекторных механизмов гуморального иммунитета [1,2]. Анализ функционирования других звеньев иммунной системы при генетической неполноценности одного из ее компонентов представляет несомненный интерес [3-5]. При этом вопрос сопряженных с генетическим дефектом антителообразования изменений основных этапов иммуногенеза остается открытым.

Цель исследования. Анализ процессов распознавания, активации, регуляции и дифференцировки иммунокомпетентных клеток при X-АГГ.

Под наблюдением находилось 10 пациентов (мужчины) в возрасте от 10 до 26 лет, с диагнозом X-АГГ, болезнь Брутона. Анализировались результаты иммунологического тестирования при первичном обращении сразу после верификации диагноза, до начала заместительной терапии. Контрольную группу составили 10 практически здоровых доноров крови в возрасте 20-32 лет. Методом проточной лазерной цитофлуориметрии с использованием проточного цитометра Cytomics FC 500 (Beckman Coulter) и моноклональных антител производства Beckman Coulter, eBioscience исследовали экспрессию антигенраспознающих и антигенпрезентирующих (CD282+, CD284+, HLADR), активационных (CD25+, CD95+) рецепторов, внутриклеточное содержание сигнальных и эффекторных белков (Foxp3, ИФН- γ , ИЛ-4, GrB) лимфоцитов и моноцитов периферической крови. Содержание в сыворотке крови цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10, ИФН- γ , ИЛ-4) и антимикробных пептидов (альфа-дефензины HNP1-3) определяли методом иммуноферментного анализа с применением тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест», «Orgentec», «НВТ». Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ Statistica 7.0.

Выявлено, что у пациентов с болезнью Брутона отсутствуют изменения в экспрессии паттернраспознающих рецепторов на мембранах клеток моноцитарного ряда: количество TLR 2 (CD14+CD282+ 71,33±2,89%) и TLR4 (CD14+CD284+ 18,50±2,12%) находится в пределах группы сравнения (64,0±8,0% и 20,0±4,0% соответственно). Однако регистрируется заметное снижение в циркуляции CD14+HLADR+-клеток (52,80±5,25%, в контроле 85,0±5,0%), что можно расценивать как нарушение антигенпредставляющей функции макрофагальной системы.

Анализ процессов активации демонстрирует усиление экспрессии ранних, CD25+ - 3,4±1,0% (в контроле 2,15±0,17%) и поздних, HLADR - 12,0±2,4% (в контроле 8,04±0,14%) активационных маркеров на общей популяции Т-клеток, а также на CD8+-субпопуляции (CD8+CD25+ - 0,9±0,01%, в контроле - 0,16±0,03%; CD8+HLADR+ - 2,50±0,41%, в контроле - 1,3±0,07%). При этом экспрессия CD95R на CD3+-клетках существенно снижена - 0,7±0,2% (в контроле 5,1±0,2%), что отражает принципиальное угнетение готовности Т-лимфоцитов к апоптозу.

Установлено изменение дифференцировки Т-клеток в сторону эффекторной цитотоксической субпопуляции (CD3+CD8+ - 40,80±3,44%, в контроле - 21,8±1,6%), что влечет за собой инверсию иммунорегуляторного индекса: 1,09±0,08, в контроле - 2,0±0,2.

Изменение направленности дифференцировки сопряжено с существенным усилением функционального потенциала клеточного звена адаптивного иммунитета – количество CD3+CD8+-лимфоцитов, содержащих гранулы цитолитического фермента Гранзима В, значительно превышает показатели группы сравнения: 32,60±3,84% и 9,38±2,21% соответственно. Об усилении функциональной активности иммунокомпетентных клеток свидетельствует гиперпродукция сывороточных провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 (14,0±6,04 пг/мл), ИЛ-6 (6,34±1,99 пг/мл), ФНО-α (5,89±1,11 пг/мл), ИФН-γ (27,05±6,75 пг/мл) (в контроле соответственно 1,6±0,9 пг/мл; 2,0±1,3 пг/мл; 1,14±0,16 пг/мл и 6,2±3,3 пг/мл). При этом следует отметить существенный сдвиг индекса соотношения ИФН-γ и ИЛ-4 в сторону основного медиатора клеточно-опосредованных иммунных реакций: К ИФН-γ/ИЛ-4 - 12,4±4,3, в контроле - 3,3±1,5.

Также следует отметить существенную активацию внеклеточной секреции антимикробных пептидов клетками системы врожденного иммунитета: уровень дефензинов в сыворотке крови (HNP1-3) 572,5±20 нг/мл, что в несколько раз выше контрольных значений (75±25 нг/мл).

Оценка процессов регуляции, основанная на учете количества циркулирующих клеток с фенотипом CD4+CD25+Foxp3, выявила трехкратное снижение Treg. - 0,40±0,01%, в контроле 1,3±0,3%.

Отмеченные изменения свидетельствуют о том, что отсутствие зрелых В-клеток и процесса антителогенеза сопровождается компенсаторным усилением количественных и функциональных параметров клеточных механизмов адаптивного иммунитета при вовлечении иммунорегуляторных механизмов, поддерживающих их высокий активационный потенциал.

Таким образом, генетический дефект гуморального звена при X-АГГ приводит к нарушению всех этапов иммуногенеза, что проявляется угнетением процессов распознавания и апоптоза, усилением активации и эффекторных свойств за счет изменения процессов регуляции и направленности дифференцировки клеток иммунной системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Клиническая иммунология и аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Под редакцией: акад. РАН Р.М. Хаитова, проф. Н.И. Ильиной. М.«Фармус Принт Медиа». 2015, с.18-21.
2. Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х., Латышева Е.А. и соавт. Первичные иммунодефициты у взрослых: проблемы диагностики и лечения. Опыт применения оригинального препарата внутривенного иммуноглобулина интратекта. Рос.аллергол.журн. 2011, №6,с. 58-67.
3. Лунцов А.В., Скороходкина О.В., Нурхаметова Д.Ф. Инфекционный синдром у больных с первичными иммунодефицитами и возможности его коррекции. Практическая медицина. 2015, № 4, с. 72-75.
4. Сизякина Л.П. , Андреева И.И. Особенности адаптивного иммунного ответа пациентов с общей вариабельной недостаточностью. Цитокины и воспаление. 2013, №4, с. 76-79.
5. Сизякина Л.П., Андреева И.И. Дискордантность параметров адаптивного и врожденного иммунного ответа при заместительной терапии у больных X-сцепленной агаммаглобулинемией. Иммунология. 2014, №2, с. 89-91

УДК: 616.248

РАЗРАБОТКА ПРИНЦИПОВ И МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С КОМОРБИДНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

И.И. Антипова, Т.Н. Зарипова

*Филиал «Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии ФГБУ Сибирский Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» Томск, Россия
(634050, г. Томск, ул. Р.Люксембург 1. e-mail: pulmo@niikf.tomsk.ru)*

THE DEVELOPMENT OF PRINCIPLES AND METHODS OF MEDICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND COMORBID DISEASES

Antipova I.I., Zaripova T.N.

*Branch «Tomsk Scientific Research Institute of Balneology and Physiotherapy of Federal State Budgetary Institute Siberian Federal Scientific and Clinical Center of Federal Medical and Biological Agency» Tomsk, Russia
(634050, Tomsk, R. Luxemburg St. 1. e-mail: pulmo@niikf.tomsk.ru)*

Бронхиальная астма (БА) продолжает оставаться наиболее распространенным, тяжелым заболеванием, для сдерживания прогрессирования которого, необходимо достижение контролируемого течения болезни [1,2]. Однако результаты отечественных и Европейских эпидемиологических исследований [3,4] свидетельствуют о том, что контролируемое течение болезни имеет лишь 28-55% пациентов. Среди большого круга причин, ограничивающих достижение контроля, называется наличие сопутствующих заболеваний [3, 5]. Последние могут иметь общие звенья патогенеза с БА, отягощать ее течение, ускорять прогрессирование. Наиболее частой коморбидной патологией у больных БА считаются аллергические риниты (АР), артериальная гипертензия (АГ), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) [6-8].

Целью данного исследования является разработка принципов и методов медицинской реабилитации больных бронхиальной астмы с коморбидной патологией с использованием природных факторов.

Для достижения поставленной цели были сформулированы ряд принципов, которые послужили основой для разработки конкретных методик медицинской реабилитации больных БА имеющих сочетанную патологию (ГЭРБ, АГ, АР). Это:

Проведение параллельного лечения основного и сопутствующего заболевания;

Назначение физических факторов на фоне приема больными базисной медикаментозной терапии по поводу БА;

Модификация ранее известных методик физиолечения с учетом наличия сопутствующей патологии;

Включение в лечебно-реабилитационный комплекс процедур, обладающих синергизмом лечебных эффектов;

Оценка результатов проводимой реабилитации с помощью интегральных расчетных данных, учитывающих динамику течения основного и коморбидного заболевания.

В качестве основного компонента лечебно-реабилитационного комплекса была выбрана пелоидотерапия, природного средства с высоким противовоспалительным потенциалом, оказывающий выраженное воздействие на состояние местного и системного иммунитета. С учетом наличия коморбидного заболевания, методика пелоидотерапии, ранее применяемая нами при бронхитах, ХОБЛ, пневмониях [9] была модернизирована. В частности при сочетании БА с ГЭРБ – проводилась терапия аппликациями пелоидов один день - на заднюю поверхность грудной клетки, второй - на область эпигастрия с захватом левого и правого подреберья. При сочетании БА с АГ - один день аппликации накладывались на воротниковую область, второй – на заднюю поверхность грудной клетки. При сочетании БА с АР – один день - на заднюю поверхность грудной клетки, второй – в виде «перчаток» и «носок».

Для усиления лечебного действия пелоидов в лечебно-реабилитационный комплекс включали физические факторы с противовоспалительным, антиспастическим, противоотечным, иммуномодулирующим, адаптогенным действием. При сочетании БА и ГЭРБ назначалось бегущее магнитное поле (БеМП) от аппарата АЛМАГ - 01, один день на область спины, второй - на область эпигастрия. При сочетании БА и АГ – ультратон – или СКЭНАР терапия, один день на область спины, второй – на воротниковую область и волосистую часть головы. При сочетании БА с АР – ультратонтерапия, назначаемая один день на область спины, второй на область подошв и ладоней. Кроме того, комплексное лечение физическими факторами оптимизировалось включение краткосрочного курса элиминационной терапии: лечебное голодание, промывание полости носа, очистительные клизмы.

Комплексное лечение включало ручной массаж грудной клетки, ингаляции физиологического раствора, лечение проводилось на фоне базисной медикаментозной терапии БА и АГ, назначенной ранее. Повышения суточных доз базисных препаратов или назначения медикаментозной терапии по поводу ГЭРБ и АР не было.

Выявлено, что назначение вышеуказанных лечебно-реабилитационных комплексов позволяет существенно сократить частоту и выраженность как клинических проявлений БА, так и сочетанных с ней патологий. При этом значения интегрального показателя – индекса здоровья (ИЗ) - возрастали после лечения в среднем на 12-14% по сравнению с исходным уровнем ($p=0,01$). Высокое качество лечения, оцениваемое нами по количеству пациентов, выписанных со «значительным улучшением» и «улучшением», было достигнуто среди больных БА с АР в 80%

случаев, БА с ГЭРБ - 62,3% и БА с АГ - 64,3%. Полный контроль над БА (согласно критериям GINA, 2014) был достигнут у 83,1% больных БА с ГЭРБ (прирост на 71,8% - с 11,3 до 83,1%, $p=0,0001$), у 70,0% больных БА с АР (прирост на 59,9% - с 10,1 до 70,0%, $p=0,0001$), у 69,2% больных БА с АГ (прирост на 46,2% - с 23,0 до 69,2%, $p=0,01$). Ни одного больного (из 151 обследованных) с неконтролируемой БА после лечения не было, в то время как до лечения среди больных БА с ГЭРБ неконтролируемое течение диагностировано у 5,7% ($n=53$) обследуемых, среди больных БА с АР у 16,6% ($n=30$) и у 22,05% ($n=15$) больных БА с АГ.

Достигнутый эффект был достаточно длительным и сохранялся у больных БА с ГЭРБ в среднем $9,7 \pm 4,2$ мес., БА с АР - $9,7 \pm 1,9$ мес., БА с АГ - $12,2 \pm 0,8$ мес. Частота обострений за последующий год наблюдения сокращалась в 2-3 раза относительно года до лечения.

Таким образом, учет коморбидной патологии при составлении реабилитационного комплекса, предусматривающего проведение лечения физическими факторами, как основного, так и сопутствующего заболевания, позволяет существенно улучшить течение БА за счет достижения полного клинического контроля над заболеванием согласно критериям GINA (2014) и снижения частоты обострений у большей части больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Черняк Б.А., Ворожева И.И. Контролируемое течение бронхиальной астмы как основная цель терапии в повседневной клинической практике. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2008, №2, с.34-39.
2. Ненашева Н.М. Контроль над бронхиальной астмой и возможности его достижения. Пульмонология. 2008, №3, с.91-96
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014) / Пер с англ. Под ред. А.С. Белевского. М. Российское респираторное общество. 2015, 148с.
4. Куликов Е.С., Огородова Л.М., Петровский Ф.И. и соавт. Эффективность стратегии достижения и поддержания контроля над бронхиальной астмой в условиях реальной клинической практике: данные многоцентрового исследования СТРЕЛА-АСТ. Пульмонология. 2010, №1, с. 80-86.
5. Федосеев Г.Б. Трофимов В.И. Бронхиальная астма . С.Пб.-2006, 307с.
6. Польшнер С.А. Роль иммунных и морфофункциональных нарушений в формировании и прогноза аллергического ринита: Автореф. дис... док. мед. Наук. М. 2008, 42 с.
7. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь в сочетании с бронхиальной астмой. Общность патогенеза и тактика лечения. Новости медицины и фармации. 2010, №323, с.26-28.
8. Козырев А.Г. Клинико-функциональные и биохимические характеристики больных бронхиальной астмой с системной артериальной гипертензией: Автореф. дис... канд. мед. наук. С.Пб. 2001, 28 с.
9. Зарипова Т.Н., Антипова И.И., Смирнова И.Н. Пелоиды в терапии воспалительных заболеваний легких. Томск. STT. 2001, 128с.

УДК: 612.017.1

ИЗУЧЕНИЕ СПОСОБНОСТИ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ ФАГОЦИТИРОВАТЬ CANDIDA ALBICANS

*И.И. Бадыков, А.В. Шестакова, Б.К. Кадыралиев, А.П. Годовалов
ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет
имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь*

STUDY OF THE ABILITY OF PERIPHERAL BLOOD CELLS OF PATIENTS WITH INFECTIVE ENDOCARDITIS TO ENGLOBE CANDIDA ALBICANS

*Badykov I.I., Shestakova A.V., Kadyraliev B.K., Godovalov A.P.
Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm*

Введение. В настоящее время, в силу ряда причин, инфекционный эндокардит становится все более значимой проблемой кардиологии. В развитии данной патологии ключевую роль среди массы факторов играют бактериемия, травма эндокарда и изменения иммунного реагирования [1, 2]. Грибковый эндокардит чаще встречается у наркоманов, пациентов с искусственными клапанами сердца и больных со сниженным иммунитетом. Основные возбудители – представители родов *Candida* и *Aspergillus*. У больных с грибковым эндокардитом, развившимся на фоне длительного лечения антибиотиками или другими препаратами, вводимыми внутривенно, *S. albicans* фигурировала в качестве этиологического агента в 52% случаев [3].

С момента фиксации микробов и развития воспаления эндотелия эндокарда происходит сенсибилизация организма антигенами возбудителя и формируются ответные иммунные реакции [4]. Особое патогенетическое значение имеет активация гуморального иммунного ответа, сопровождающаяся появлением антител, с которыми связано образование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), обнаруживаемых примерно у 90% больных [5]. Однако существует некоторый недостаток знаний иммунопатогенеза системного воспалительного ответа при инфекционном эндокардите, что препятствует разработке новых подходов к терапии и профилактике осложнений в раннем послеоперационном периоде протезирования клапанов сердца у таких пациентов.

Цель исследования. Изучить фагоцитарную активность клеток периферической крови пациентов с инфекционным эндокардитом в отношении *Candida albicans*.

Материалы и методы. Для изучения фагоцитарной активности клеток периферической крови 11 пациентов с инфекционным эндокардитом и 10 здоровых добровольцев использовали методику [6]. В качестве объекта фагоцитоза была выбрана *Candida albicans*. Для статистического анализа

полученных данных использовали t-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение. В ходе проведенных исследований было установлено, что при инфекционном эндокардите наблюдается увеличение фагоцитарной активности клеток периферической крови в отношении *Candida albicans*. Так, число не фагоцитирующих лейкоцитов у пациентов составило $71,9 \pm 3,6\%$, а у практически здоровых добровольцев – $92,4 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$). При инфекционном эндокардите статистически значимо увеличено количество лейкоцитов, фагоцитирующих от 1 до 3 клеток *Candida albicans*. Число активно-фагоцитирующих клеток в группе пациентов было $11,6 \pm 5,6\%$, в контрольной группе – $0,6 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$). При оценке абсолютных параметров суммарной фагоцитарной активности лейкоцитов выявлены аналогичные закономерности.

Основной вклад в фагоцитирование *Candida albicans* при инфекционном эндокардите вносят нейтрофильные лейкоциты – $92,2 \pm 3,2\%$. У пациентов с инфекционным эндокардитом увеличено количество нейтрофилов, поглощающих от 1 до 3 клеток *Candida albicans*, снижено количество не фагоцитирующих нейтрофилов. Фагоцитарное число при инфекционном эндокардите составило $1,9 \pm 0,4$, а в контрольной группе – $1,1 \pm 0,05$ ($p < 0,05$). Кроме этого, статистически значимо больше при эндокардите активно-фагоцитирующих *Candida albicans* нейтрофилов – $8,8 \pm 2,2\%$ (в контрольной группе – $0,6 \pm 0,5\%$; $p < 0,05$).

Роль мононуклеарных клеток при поглощении *Candida albicans* у пациентов с инфекционным эндокардитом существенно меньше. Так, у них моноциты, фагоцитировали не более 2 клеток *Candida albicans*. Фагоцитарное число статистически значимо не отличалось от такового в контрольной группе ($1,0 \pm 0,03$ и $1,2 \pm 0,1$ соответственно; $p < 0,05$). Активно-фагоцитирующих моноцитов при инфекционном эндокардите выявлено не было. Подобная активность моноцитов, вероятно, связана с нарушением биосинтеза сфинголипидов мембраны клеток при инфекционном эндокардите [7].

Заключение. Таким образом, при инфекционном эндокардите наблюдается активация процесса фагоцитоза *Candida albicans* клетками периферической крови, что в определенной степени отражает напряженность иммунного ответа. Существенный вклад в фагоцитарную активность вносят нейтрофильные лейкоциты, в то время как роль мононуклеарных клеток минимальна.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит: современное течение. Клиницист. 2011, №3, с. 4-9.
2. Que Y.A., Haefliger J.A., Piroth L. et al. Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis. J. exp. med. 2005, v. 201, p. 1627-1635.

3. Белов Б.С., Тарасова Г.М. Инфекционный эндокардит: этиология, патогенез, клиническая картина. *Совр. ревматол.* 2008, №2, с. 32-38.
4. Тюрин В. П., Дорофеев Е. В. Диагностика и дифференциальный диагноз инфекционного эндокардита. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.* 2012, № 4, с. 36-40.
5. Habib G. Infective endocarditis: what's new? *European Society of Cardiology (ESC) Guidelines 2009 on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis.* *Presse Med.* 2010, v. 39, p. 704-709.
6. Каплин В.Н., Кузнецов В.Ф., Обернебесова Т.П. Методические аспекты изучения фагоцитоза. Тезисы I съезда иммунологов России. Новосибирск. 1992, с. 200-201.
7. Tafesse F.G., Rashidfarrokhi A., Schmidt F.I. et al. Disruption of sphingolipid biosynthesis blocks phagocytosis of *Candida albicans*. *PLoS Pathog.* 2015, v. 11, p. e1005188.

УДК: 612.017.3

ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ АУТОАНТИТЕЛ К ИНСУЛИНОВЫМ РЕЦЕПТОРАМ ПРИ ИНСУЛИНОЗАВИСИМОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

В.А. Батурин¹, Ю.В. Быков^{1,4}, Г.И. Мамцева², Е.В. Грудина³, Т.И. Углова⁴

¹ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

²ООО НПО «Иммунотэкс», Ставрополь

³ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии, Ставрополь

⁴ГБУЗ «Городская детская клиническая больница им. Г.К.Филиппского», Ставрополь

INCREASING THE LEVEL OF ANTIBODIES TO INSULIN RECEPTORS FOR TREATING INSULIN-DEPENDANT DIABETES SUBJECT TO THE ILLNESS STAGE

Baturin V.A.¹, Bykov Yu.V.^{1,4}, Mamtseva G.I.², Grudina E.V.³, Uglova T.I.⁴

¹SBEE Stavropol State Medical University with the Health Ministry of Russia

²LLC NPO Immunoteks, Stavropol, Russia

³LLC Center for Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Stavropol, Russia

⁴SBHI City Clinical Children's Hospital named after G. K. Filippsky, Stavropol, Russia

Введение. Инсулинозависимый сахарный диабет (ИЗСД) или сахарный диабет (СД) I типа, является наиболее распространенной формой диабета у детей и подростков (на его долю приходится до 90% от общего числа всех больных диабетом) [1], с особенно быстрым ростом заболеваемости среди детей раннего возраста [2]. Известно, что ранее начало развития СД I типа в детском возрасте имеет аутоиммунные механизмы, связанные с разрушением β -клеток, и аутоиммунным воспалительным ответом в панкреатических островках («инсулит»). У детей, в отличие от взрослых, СД отличается не только остротой и тяжелой картиной клинических проявлений, но и большей частотой связанных с заболеванием HLA аллелей и наличием аутоантител [3]. Есть данные, что риск дальнейшего прогрессирования СД в детском возрасте возрастает с увеличением числа обнаруженных аутоантител [4].

Современными исследованиями показано, что при повреждении β -клеток поджелудочной железы наблюдается снижение инсулинсвязывающей активности инсулиновых рецепторов [5]. В связи с этим представлялось интересным оценить изменение уровней аутоантител к инсулиновым рецепторам у детей больных СД I типа.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе детского эндокринологического отделения. В группу исследования вошли 19 детей с диагнозом: «Впервые выявленный инсулинозависимый СД (I тип). Стадия декомпенсации. Кетоацидоз». Из них 12 девочек и 7

мальчиков, в возрасте от 3 до 16 лет. Все дети были госпитализированы в связи с выраженными проявлениями кетоацидоза на фоне дебюта ИЗСД. Для всех детей была характерна типичная клиника заболевания: полиурия, полидипсия, снижение массы тела, гипергликемия от 13 до 26 ммоль/л, кетонурия.

В группу сравнения входили условно здоровые дети – 27 человек, среди них 12 девочек и 15 мальчиков в возрасте от 5 до 15 лет, проходившие обследование. В день поступления в стационар у всех детей с ИЗСД бралась венозная кровь (до начала терапии). У условно здоровых детей (группа сравнения), обратившиеся в детскую поликлинику для обследования, также производился забор венозной крови.

Уровень IgG антител к инсулиновым рецепторам определяли при помощи методики твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием тест-системы, разработанной в ООО НПО «Иммунотэкс» (Россия). Статистический анализ проводился с применением критерия Манна-Уитни, различия между группами оценивались как достоверные при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В исследуемой группе больных с ИЗСД средний уровень аутоантител к инсулиновым рецепторам в плазме крови составил - 17,4 Ед/мл (min - 2,0 Ед/мл, max – 37,6 Ед/мл). В группе сравнения среднее значение содержания аутоантител в плазме крови было значительно ниже - 2,85 Ед/мл (min - 0,2 Ед/мл, max - 10,2 Ед/мл) ($p < 0,01$). При этом повышение уровня аутоантител определялось в исследуемой группе, как у мальчиков, так и у девочек, вне зависимости от возраста.

В исследуемой группе у 6 детей (31%) уровень IgG не выходил за границу 10 Ед/мл – «норма» установленная для здоровых взрослых доноров. Соответственно у 13 больных с ИЗСД (62%) уровень антител превышал эту границу «нормы». При этом у 5 пациентов (26%) содержание аутоантител были в пределах 10 – 20 Ед/мл, у 5 (26%) - в пределах 20 - 30 Ед/мл, у 3 детей (17%) показатели были в пределах 30 - 40 Ед/мл.

Таким образом, установлено достоверное увеличение IgG аутоантител к инсулиновым рецепторам у детей с впервые выявленным ИЗСД по сравнению со здоровыми детьми. Полученные данные согласуются с наблюдениями Ludwig с соавторами (1987) [6], которые также обнаружили что у детей с СД I типа отмечено повышенное количество антител IgG к инсулиновым рецепторам, что, по мнению авторов, может играть определенную роль в патогенезе СД в детском возрасте. Выраженное повышение аутоантител к инсулиновым рецепторам обнаруживается при СД II типа [7]. Отмечают, что для доклинических проявлений СД II типа характерна повышенная экспрессия скелетными мышцами определенных изоформ инсулиновых рецепторов, что отражает своего рода компенсаторную реакцию в ответ на нарастающую относительную инсулиновую недостаточность [8]. Это в свою очередь определяет увеличение содержания в плазме крови аутоантител к инсулиновым рецепторам. Аутоантитела к инсулиновым рецепторам чаще, как

предполагают, являются блокирующими [9]. Поэтому высокие титры аутоантител к инсулиновым рецепторам, видимо, могут быть показателем неблагоприятного течения ИЗСД у детей.

Заключение. У детей больных ИЗСД, по сравнению с группой здоровых, повышен уровень аутоантител к инсулиновым рецепторам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Soni A., Ng S. M., World J. Diabetes. 2014, v. 5, p.877-881.
2. Patterson C. C., Dahlquist G. G., Gyürüs E. et al. Lancet. 2009, v. 373, p.2027–2033.
3. Pipeleers D., In't Veld P., Pipeleers-Marichal M., Gorus F. Novartis Foundation Symp. 2008, v.292, p.19–24.
4. Yu L., Robles D.T., Abiru N. et al. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 2000, v. 4, p.1701–1706.
5. Гурина А. Е., Микаелян Н. П., Терентьев А. А. Здоровье и образование в XXI веке. 2014, №16, с. 22-23.
6. Ludwig S. M., Faiman C., Dean H. J. Diabetes., 1987, v. 4, p. 420-425.
7. Полетаев А. Б. Всероссийский междисциплинарный журнал. TERRA MEDICA. 2013, № 1, с. 22-26.
8. Häring H.U., Kellerer M., Mosthaf L., Diabetologia., 1994, v 2, p.149–154.
9. Полетаев А. Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). «Миклош». 2010, 218 с.

УДК: 616.5-002

ФЕТОПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КАК ФАКТОР РИСКА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

*Э.Б. Белан, А.С. Касьянова, Т.Л. Садчикова, А.А. Панина, А.И. Садчикова
ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России»*

FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY AS THE RISK FACTOR OF THE ATOPIC DERMATITIS IN TODDLERS

*EB Belan, AS Kasyanova, TL Sadchikova, AA Panina, AI Sadchikova
Volgograd State Medical University, Volgograd*

Атопический дерматит (АтД) является наиболее частой формой хронической патологии у детей и встречается у 15-30% из них; максимальный уровень заболеваемости при этом наблюдается к 3-летнему возрасту [1]. Необходимость прогнозирования развития АтД при рождении ребенка диктуется необходимостью своевременного решения вопроса о профилактических мерах для ребенка. Однако на сегодняшний день, высокочувствительный и высокоспецифичный предиктор развития заболевания, к сожалению, не известен. Вместе с тем, данные о таких факторах не только вносят вклад в наши представления о патогенезе развития аллергических заболеваний, но и могут помочь в определении целей потенциальных превентивных мероприятий, а также быть использованы для разработки многофакторных предиктивных моделей [2]. Фетоплацентарная недостаточность (ФПН) – это синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями в плаценте и нарушениями компенсаторно-приспособительных механизмов, обеспечивающих нормальный рост и развитие плода, а также адаптацию организма женщины к беременности. Патологические процессы, возникающие при ФПН, могут влиять на развитие иммунной системы плода и способствовать развитию иммунопатологических состояний [3,4].

Цель работы. Изучение связи развития АтД у детей до 3-летнего возраста, родившихся от беременности, осложненной фетоплацентарной недостаточностью.

Материалы и методы. Настоящая работа выполнена в дизайне ретроспективного исследования. В исследовании использованы данные 460 детей, достигших 3-летнего возраста и обратившихся в ГУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника №2» г. Волгограда. Из 460 детей, включенных в исследование, 234 имели диагноз АтД, у 226 - данные за наличие заболевания отсутствовали. Сведения о развитии ребенка получены из истории развития новорожденных (форма 097/у), истории развития ребенка (форма № 112у) и амбулаторной карты (форма 025-12-/у-

04). Сведения о течении беременности у матери получены из индивидуальных карт беременных (форма 113) (по месту жительства) и истории родов (ф 096/у) (по месту родов).

Критерии включения: возраст – старше 3 лет; наличие всех форм учетной документации для каждой пары «ребенок-мать».

Критерии невключения: отсутствие в анамнезе указаний на симптомы, позволяющие предположить наличие АтД у ребенка (при отсутствии диагноза); наличие у детей других хронических заболеваний.

Данные о влиянии ФПН на вероятность развития АтД у ребенка к 3-летнему возрасту анализировали дифференцированно в зависимости от наличия аллергических заболеваний у матери, а также в зависимости от осложненности беременности гестозом. Для каждой позиции было определено отношение шансов (OR, odds ratio) с 95% доверительным интервалом (CI, confidence interval) [5].

Результаты и обсуждение. Помимо общих неспецифических изменений в системе «мать-плод» на фоне ФПН, данная форма патологии (с учетом зрения влияния на развитие иммунной системы ребенка) рассматривается как фактор, способствующий увеличению антигенной нагрузки на плод и облегчающий действие наследственных проаллергенных факторов у него. Кроме того недавно описана роль ФПН в формировании атопического генотипа плода за счет индукции эпигенетических факторов наследственности [6].

При анализе данных 234 детей с диагностированным АтД и 226, не имеющих аллергодерматозов, в зависимости от наличия ФПН во время беременности были получены следующие данные.

Беременность, осложненную ФПН, имели 134/460 матерей, при этом АтД к 3-летнему возрасту развился у 34,2% детей таких матерей (80/234) vs 23,9%(54/226), если беременность не осложнялась ФПН ($p=0,02$) (ОШ 1,65[95% ДИ 1,08;2,54]).

Вместе с тем, различные данные о влиянии ФПН на развитие АтД у ребенка получены в зависимости от наличия аллергических заболеваний у матери. Так, отсутствие указаний на их наличие не ассоциировалось с увеличением риска развития АтД у ребенка даже в случае осложнения беременности ФПН. В то же время сочетание атопического фенотипа матери и осложненного ФПН течения беременности приводило к трехкратному повышению риска развития АтД (ОШ 3,35[95% ДИ 1,2;9,7]) по сравнению с детьми, матери которых страдали аллергическими заболеваниями, но не имели ФПН во время беременности.

При этом, если у женщины имело место сочетание ФПН и гестоза, то риск развития АтД у ребенка увеличивался в 2,3 раза по сравнению с теми случаями, когда у матери имела место только ФПН (ОШ 2,3[95% CI 1,1;5,1]) и в 5,2 раза по сравнению со случаями, когда ни ФПН, ни гестоз во время беременности не развивались (ОШ 5,2[95% CI 2,3;12,1]). При этом достоверный риск развития заболевания имел место вне зависимости от наличия аллергических заболеваний у матери (соответственно, ОШ 1,7[95% CI 1,06;9,4] и ОШ 7,3[95% CI 2,4;13,3])

Таким образом, ФПН во время беременности увеличивает риск реализации атопического генотипа матери с развитием АтД у детей раннего возраста. Сочетание ФПН с гестозом является самостоятельным фактором риска АтД у ребенка и увеличивает вероятность его развития вне зависимости от атопического фенотипа матери.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Baron S.E., Cohen S.N., Archer C.B. Guidance on the diagnosis and clinical management of atopic eczema. *Clin Exp Dermatology*. 2012, № 37, p. 7-12.
2. Белан Э.Б., Веровский В.Е. Прогнозирование развития бронхиальной астмы у детей с атопическим дерматитом. *Вестник ВолГМУ*. 2006, № 2, с.38-41.
3. Евсюкова И.И., Ильчукова О.В., Зубжицкая Л.Б., Кветной И.М. Механизмы «программирования» ранней пищевой сенсибилизации у ребенка при развитии в условиях хронической плацентарной недостаточности». *Вопросы практической педиатрии*. 2011, т.6, №4, с.17-21
4. Kamemura N, Tada H, Shimojo N, Morita Y, Kohno Y, Ichioka T, et al. Intrauterine sensitization of allergen-specific IgE analyzed by a highly sensitive new allergen microarray. *J Allergy Clin Immunol*. 2012, v.130, №1, p.113–215.
5. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. М. «Медиа Сфера». 1998, 352 с
6. Богданова С.В., Ильенко Л.И., Сидоров И.И. и соавт. Профилактика и прогнозирование пищевой аллергии у детей в антенатальном и постнатальном периодах. *Рос.вестн. перинатологии и педиатрии*. 2014, №1, с. 34-39.

УДК: 616-022.8

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОЛЛИНОЗА И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

Н.Д. Дустбабаева

Республиканский Специализированный аллергологический центр, г. Ташкент, Узбекистан

REGIONAL FEATURES OF POLLEN DISEASE COURSE AND EVALUATE THE EFFECTIVENESS OF ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY

Dustbabaeva N.D.

Republican Specialized Allergy Center, Tashkent, Uzbekistan

В Узбекистане при условиях климатогеографического благополучия, длительного сезона вегетации и цветения отмечена высокая распространенность пылевой сенсibilизаций, что подтверждается высоким удельным весом больных аллергическим ринитом, бронхиальной астмой среди жителей Узбекистана. Реактивность организма больных проживающих в разных регионах и принадлежащих к различным этническим группам населения, отличается друг от друга. Этим выясняется то, что реакция организма не одинакова даже на одноименные аллергены в разных регионах. Известно о существовании перекрестных аллергических реакции между аллергенами пыльцы растений и аллергенами ряда пищевых продуктов растительного происхождения, которые чаще манифестируют в виде орального аллергического синдрома [1,2]. Число таких пациентов, по данным отдельных авторов составляет около 60% всех страдающих аллергией к пыльце растений [3].

В связи с этим изучение перекрестной сенсibilизации у больных с аллергическим ринитом на региональном уровне и проведение аллергенспецифической иммунотерапий, которая считается единственной патогенетической терапией IgE-опосредуемых аллергических болезней, изменяющая характер реагирования организма на аллерген [4-6], является актуальной и социально-значимой для повышения качества жизни пациентов с аллергическими заболеваниями. По литературным данным в некоторых исследованиях были получены результаты об уменьшении симптомов орального аллергического синдрома при проведении АСИТ перекрестно реагирующими аллергенами пыльцы [7-11].

В связи с наличием общих антигенных детерминант у пылевых и пищевых аллергенов, можно ожидать, что проведение АСИТ пылевыми аллергенами больным с комбинированными проявлениями поллиноза и перекрестной сенсibilизацией может оказывать влияние и на течение пищевой аллергии.

В развитии атопии важнейшая роль принадлежит реактинзависимому типу аллергических реакций, которая развивается по Th 2-го типа зависимого ответа и контролируется путем цитокиновых взаимодействий (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13, ИФН и др). Исследование продукции цитокинов позволяет не только изучить состояние иммунной системы, но и оценить эффективность лечения по соотношению процессов активации Th1-го и 2-го типов [12,13].

Цель исследования: изучение региональной особенности течения сочетанных проявлении поллиноза перекрестно с пищевой аллергией и оценка эффективности слАСИТ.

Материалы и методы. В соответствии с поставленной целью в исследование включены 59 больных, из которых 26 пациентов с поллинозом и 33 пациента с поллинозом и пищевой аллергией в возрасте 18-35 лет. Специфическое аллергологическое исследование включало в себя изучение аллергоанамнеза, проведение кожного тестирования с диагностическими стандартизированными экстрактами пыльцевых аллергенов (г.Ставрополь), количественное определение аллерген-специфических IgE в сыворотке крови из панели к 20 наиболее часто встречающимся в Узбекистане ингаляционным, пищевым аллергенам методом иммуноблотинга с использованием аллергопанелей производства R-Biofarm (Германия), сканирование аллергопанелей и учет результатов осуществлялось с помощью прибора RIDAX-Screen. Для количественного определения общего IgE использовали IgE ИФА-Бест-стрип (производство ЗАО Вектор-Бест, Новосибирск). Концентрацию цитокинов- интерлейкины – ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13 ИФН определяли методом иммуноферментного анализа. Использованы реактивы «ООО Цитокин» Санкт-Петербургского научно исследовательского института особо чистых биопрепаратов. Динамику сывороточного уровня иммунологических параметров оценивали дифференцированно в группах с хорошим /отличным и удовлетворительным /неудовлетворительным эффектом после полного курса АСИТ сублингвальными аллергенами (слАСИТ).

Сублингвальная специфическая иммунотерапия проведена 59 пациентам, у которых подтверждена 100 % сенсibilизация к аллергенам семейства злаковых, маревых, сложноцветных положительным прик-тестом, повышенным уровнем аллерген-специфических IgE. У всех больных мониторинг уровня иммунологических параметров включающий определение наиболее значимых цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13, ИФН проводили до начала и после окончания курса слАСИТ. Отбирали пациентов страдающих поллинозом не менее двух лет, а также тех, кто ранее не получал слАСИТ.

Критерий исключения: наличие противопоказаний к проведению слАСИТ; ранее проведенная слАСИТ; иммуномодулирующая терапия в течении последних 6 месяцев; наличие неаллергической патологии ЛОР-органов.

В течении 2х лет больные принимали стандартизированные лечебные аллерговакцины.

Смесь трав:

Arrhenatherum elatius – французский райграс высокий

Dactylis glomerata – ежа сборная

Festuca sp.- овсяница

Pheleum pratense- райграс плевел

Secale cereale- рожь

Смесь полыни:

Artemisia absinthium – полынь горькая

слАСИТ проводилась двухфазно:

1-я фаза: иницирующая - введение увеличивающихся концентраций аллергена вплоть до достижения максимально допустимой дозы;

2-я фаза: поддерживающая - максимально допустимая доза вводилась в течение нескольких лет в более длительные интервалы времени.

При проведении слАСИТ аллергенами пыльцы растений минимальная концентрация аллергена составляет 1 PNU, максимальная -10 000 PNU .

слАСИТ начинали с самой низкой концентрации и дозы и продолжали до наивысшей концентрации и допустимой дозы.

Каждую концентрацию препарата начинали применять с одной капли в день, каждый последующий день количество капель увеличивали на одну. После достижения 10 капель (10-й день) на следующий день сразу же назначали одну каплю препарата следующей, более высокой концентрации.

Интервалы между приемами аллергена с разными концентрациями не допускались.

Препарат принимали одной дневной дозой (утром или вечером) не менее чем за 30 мин до приема пищи под язык на 1-2 минуты и затем проглатывали.

В течение 2-х лет пациенты принимали по 10 капель аллергена в концентрации 10 тыс. ЕСК (10 000 PNU) 3 раза в неделю. При хорошей переносимости лечения пациенты принимали максимальную дозу аллергена и в сезон цветения, при возникновении местных или общих реакций количество капель или в редких случаях концентрация аллергена снижались.

Одного флакона с наивысшей концентрацией аллергена хватало на 16 приемов, что составляет 90 тыс. PNU.

Таким образом, суммарная доза аллергена, полученного при сублингвальном использовании 1 набора, составляет 183 333 PNU, что примерно в 30 раз выше, чем при использовании инъекционного метода АСИТ (средняя суммарная доза равна 6 тыс. PNU).

Мониторинг аллергенспецифической иммунотерапии осуществлялся на протяжении всего времени ее проведения с регистрацией возможного возникновения побочных эффектов и оценкой динамики исследуемых иммунологических показателей до и после слАСИТ.

В течение периода цветения причинно-значимых трав, деревьев пациенты ежедневно оценивали признаки ринита, конъюнктивита, бронхиальные симптомы. Эти признаки основывались на следующих симптомах: признаки ринита – зуд, чихание, ринорея, заложенность носа; конъюнктивит – покраснение глаз, зуд глаз, слезотечение, отек век; бронхиальные симптомы – кашель, мокрота, одышка, свистящее дыхание. Оценка клинической эффективности слАСИТ у наблюдаемых больных осуществлялась на основании жалоб в соответствии с существующими критериями. При этом учитывались состояние больного, выраженность клинической симптоматики поллиноза в период полликации и потребность в лекарственных препаратах. Оценку проводили по четырехбалльной шкале: 0- нет симптомов, 1- легкая степень тяжести (симптомы есть, но они не беспокоят), 2- средней степени тяжести (симптомы беспокоят умеренно), 3- тяжелой степени (симптомы сильно беспокоят, нарушают социальную и профессиональную деятельность, обычно есть необходимость в назначении жизненно важных препаратов).

Результаты и их обсуждение. У всех пациентов, включенных в исследование, доказан IgE – зависимый механизм заболевания и выявлена пыльцевая и пищевая сенсibilизация. Концентрация общего IgE у пациентов с аллергическим ринитом составляла 173,0МЕ/мл у пациентов в сочетании аллергического ринита и пищевой аллергии и была достоверно выше здоровых (36,4 ,7 МЕ/мл).

Достоверно чаще выявлялась сенсibilизация к пыльце семейства сложноцветных – полыни (60,2%) и подсолнечнику (53,4%). Сенсibilизация к пыльце сложноцветных характеризовалась чаще очень высокой (на 4+ по данным кожных проб) степенью, чем умеренной и слабой степенью ($p<0,05$). В сенсibilизации к аллергенам пыльцы семейства злаковых отмечался высокий удельный вес к пыльце растений костер (52,5%), овсяницы (50,8%) и по интенсивности спектра, сенсibilизация выявлялась практически одинаково часто. Сенсibilизация к аллергенам пыльцы семейства маревых- лебеде отмечена лишь 35,6% случаев со средней и умеренной степенью интенсивности кожных проявлений.

Результаты изучения аллергенспецифических IgEантител у больных поллинозом отразили высокую частоту их выявления в 116 случаях у больных с поллинозом, отмечающих в анамнезе пищевую аллергию (на одного пациента число положительных результатов составило 4,0 случая), и в 31 случаях у пациентов с изолированной клиникой поллиноза (на одного пациента число положительных результатов составило 1,0 случай).

Частота выявления положительных результатов IgE аллергенспецифических антител на овощи и фрукты: наибольший удельный вес отмечен на семейство розоцветных (38,2 %): клубника (16,4%), персик (11,6%) и яблоко (10,2 %); на семейство тыквенных (24,5 %): арбуз(12,9%) и дыня (11,6%); на семейство пасленовых (27,2%): томат (16,3%) и баклажан (10,9%); на семейство злаковых(10,1%).

Обобщая данные результаты мы выявили, что регионально в Республике Узбекистан наиболее часто встречается сенсibilизация к семейству розоцветных и частота положительных результатов

IgE аллергенспецифических антител у пациентов, имевших сочетания клинических проявлений аллергического ринита и пищевой аллергии была 3-4 раза выше (р.

В результате сублингвальной иммунотерапий пыльцевыми аллергенами у пациентов отмечалось статистически значимое уменьшение клинических проявлений аллергического ринита. У всех больных уменьшилась потребность в симптоматической терапии (прием антигистаминных препаратов, использование интраназальных кортикостероидов), что проявилось в уменьшении количества дней использования этих препаратов. После проведенной слАСИТ клинические проявления поллиноза уменьшились у 86% больных, балльная оценка симптомов улучшилась в среднем на 76,7%. Большинство пациентов без проблем могли находиться даже в теплую погоду не только на улице, но и за городом на даче. Кроме того, отмечалось снижение чувствительности и к тем пыльцевым аллергенам, которыми не лечились (и по жалобам, и по результатам исследования специфического IgE).

У 13 (65%) больных с сочетанным поллинозом и пищевой аллергией, получавших слАСИТ пыльцевыми аллергенами и имевших пищевую сенсibilизацию, отмечено повышение переносимости причинно-значимых перекрестно реагирующих пищевых продуктов в виде уменьшения симптомов пищевой аллергии в случае нарушения диеты, в том числе в период цветения причинно-значимых растений.

При анализе влияния слАСИТ пыльцевыми аллергенами на переносимость определенных пищевых продуктов растительного происхождения, в подгруппе пациентов с пищевой аллергией и поллинозом, было выявлено, что повышение переносимости овощей отмечено у 5 из 13 пациентов (чаще к томату, реже к баклажану и кукурузе), фруктов семейства розоцветные – 4 из 13, плодов семейства тыквенных – 3 из 13 больных.

У всех пациентов состояние иммунологического статуса до и после лечения оценивалось по уровню цитокинов и IgE. До лечения у больных отмечался повышенный уровень IL-4,5,10,13, а IFN-снижен, что согласуется с литературными данными о поляризации иммунного ответа в сторону T-хелперов 2-го типа. [14,15]. Наиболее высокие показатели регистрировались для IL-4, IL-5. Наличие IL-13, который делит рецептор с IL-4, критично для экспрессии Th 2 го фенотипа, ведет к образованию специфических IgE антител. Полученные результаты указывают на тесную связь между изученными цитокинами и специфическими IgE-антителами. После двухгодичного курса слАСИТ цитокиновый профиль изменился: достоверно снизились IL-4, IL-5, IL-13 и повысился IFN. Отмечено снижение IL-4 в 12,4 раза, IL-5 в 3,4 раза, IL-13 в 1,25 раза и рост IFN в 1,44 раза, IFN ингибирует B-клеточный ответ на IL-4, подавляет продукцию IgE, что было подтверждено полученными данными.

Итак, АСИТ представляет собой единственный метод лечения IgE-зависимых заболеваний, позволяющий изменить естественное развитие атопического процесса. Механизмы АСИТ множественны и динамичны и в идеале приводят к такой перестройке иммунологической реактивности больного, при которой индуцируется толерантность к разрешающей дозе аллергена, приводя к фенотипической коррекции иммунного ответа от Th 2 к Th 1 – типа.

Заключение. Сублингвальная иммунотерапия у больных поллинозом является высокоэффективной и безопасной. Сублингвальная иммунотерапия увеличивает безопасность лечения и является хорошей заменой инъекционного метода, имея при этом ряд преимуществ: уменьшение побочных реакций; высокая эффективность; удешевление за счет отмены инъекционных процедур; удобный режим использования аллерговакцины, безболезненность, экономия времени, уменьшение походов к врачу.

Давая заключение, можно вывести следующее: регионально в Узбекистане часто встречается сенсibilизация к семейству сложноцветных – полыни (60,2%) и подсолнечнику (53,4%). Сенсibilизация к пыльце сложноцветных характеризовалась чаще очень высокой (на 4+ по данным кожных проб) степенью, чем умеренной и слабой степенью ($p < 0,05$). Из семейства злаковых отмечался высокий удельный вес к пыльце растений: костер (52,5%), овсяницы (50,8%) и по интенсивности спектра, сенсibilизация выявлялась практически одинаково часто. Сенсibilизация к аллергенам пыльцы семейства маревых-лебеде отмечена лишь 35,6% случаев со средней и умеренной степенью интенсивности кожных проявлений.

Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о возможности достижения толерантности к пищевым аллергенам растительного происхождения проведением аллерговакцинации пыльцевыми аллергенами при наличии у пациентов с поллинозом перекрестных аллергических реакции между пищевыми и пыльцевыми аллергенами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Балаболкин И.И., Корюкина И.П., Ксензова Л.Д. Поллинозы у детей. М. «Медицинская книга». 2004.
2. Лусс Л.В. Пищевая аллергия: проблемы диагностики и терапии. Лечащий врач. 2003, № 3, с.12-20.
3. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М.Хаитова, Н.И.Ильиной. М. «ГЕОТАР-Медиа». 2009, 65с.
4. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food Allergy Recent Advances in Pathophysiology and Treatment. ANNU. Rev. Med. 2008, v.19.
5. Nucera E., Schiavino D. Buonomo A., Pollastrini E et al. Sublingual –oral rush desensitization to mixed cow and sheep milk a case report. J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2008, v.18, p.219-222
6. Астафьева Н.Г. Роль мотивации пациента в проведении специфической вакцинации аллергии. Пульмонология. 2004, №1, с.99-104.
7. Гушин И.С., Курбачева О.М. Аллергенспецифическая иммунотерапия atopических заболеваний: Пособие для врачей. М. 2002, 32 с.
8. Ross R.N., Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis; an analysis. Clin Ther. 2000, v.22, p.342-350.

9. Ross R.N., Nelson H.S., Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of asthma: a meta-analysis of prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Clin. Ther.* 2000, v.22, p.329-341.
10. Abramson M.I., Puy R. M., Weiner J. M. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003 CD 001186
11. Bucher X., Pichler W.J., Dahinden C.A., Helbling F. Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut. *Allergy.* 2004, v.59, p.1272-1276.
12. Hansen K.S., Khinchi M.S., Skov P.S. et al. Food allergy to apple and specific immunotherapy with birch pollen. *Mol. Nutr. Food Res.* 2004, v.48, p. 441-448
13. Scott H.S. Food allergens. *e Medicine Allergology and Immunology.* 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/135959-overview>

УДК: 612.017.1

КОМБИНИРОВАННОЕ РАДИАЦИОННОЕ ПОРАЖЕНИЕ И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС: ИММУННАЯ ДИСФУНКЦИЯ В СТРУКТУРЕ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ

Н.С. Зайцева, Л.П. Сизякина

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону

COMBINED RADIATION INJURY AND OCCUPATIONAL STRESS: IMMUNE DYSFUNCTION IN THE STRUCTURE OF THE REMOTE CONSEQUENCES

Zaitseva N.S., Sizyakina L.P.

Rostov state medical University, Rostov-on-Don

Оценка последствий радиационного облучения для здоровья человека представляется крайне сложной проблемой. Формирование отдаленных эффектов облучения, возможности их прогнозирования и минимизация в группах повышенного риска в значительной мере зависят от состояния иммунной системы [1]. В условиях радиационного воздействия, а также событий раннего и отдаленного периода после аварии помимо радиации организм подвергается воздействию других факторов нерадиационной природы. Психогенный стресс – один из наиболее мощных в этом ряду [2- 4]. Сложности оценки отдаленных последствий этих событий на человеческом контингенте заключаются в неоднородности групп обследуемых и неоднозначности психотравмирующего события [2,5]. В контексте вышеизложенного, представляет интерес наблюдение за военнослужащими, офицерами, участвовавшими ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС и в боевых действиях, у которых под влиянием жизнеугрожающей ситуации дебютировала психосоматическая патология.

Целью нашего исследования была оценка состояния основных звеньев иммунной системы в отдаленном периоде комбинированного воздействия радиационного облучения и психоэмоционального стресса боевых действий. Обследовано 113 офицеров в отставке страдающих артериальной гипертензией, сопоставимые по возрасту (возраст $61,4 \pm 7,3$ года) и длительности основного заболевания. В 1-ю группу вошли 19 офицеров в отставке, у которых дебют артериальной гипертензии впервые произошел во время участия в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС (в условиях запрещенной для свободного доступа территории) (1986 год) с последующим участием в боевых действиях. 2-ю группу составили 62 пациента, у которых артериальная гипертензия дебютировала на фоне психоэмоционального стресса во время участия в боевых действиях на территории Северного Кавказа (1994-2001 годы). Третья группа (n=32) – офицеры в отставке, страдающие эссенциальной артериальной гипертензией и не участвовавшие в боевых действиях, и не имевшие радиационного контакта в анамнезе. Обследование проводилось в отсутствие обострения инфекционной и соматической патологии. Группа контроля – практически здоровые доноры. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием набора

прикладных программ MS Office 2010, Statistica 6,0 for Windows. При оценке иммунного статуса у офицеров запаса, имевших в анамнезе сочетанное воздействие боевого психоэмоционального стресса и радиационного поражения, отмечена значительная редукция процессов созревания Т лимфоцитов ($CD3^+$ - $60 \pm 5,7\%$), сопровождающаяся снижением количества клеток, находящихся в поздней стадии активации ($CD3+HLA-DR$ - $1,4 \pm 0,4\%$), и снижением их готовности к апоптозу ($CD3+CD95^+$ - $3,24 \pm 0,72\%$). Преобладали процессы ранней активации Т-лимфоцитов-хелперов ($CD4+CD25^+$ - $2,3 \pm 0,74\%$). Определялась нарастание цитотоксической активности лимфоцитов за счет увеличения количества клеток, секретирующих гранзим ($CD8+Gr^+$ - $30 \pm 5,4\%$). Выявлено значительное нарастание количества клеток натуральных киллеров ($CD16^+$ - $22 \pm 3,8\%$), обладающих цитотоксической активностью ($CD16+Gr^+$ - $21 \pm 6,12\%$). В гуморальном звене иммунной системы на фоне нормального содержания В-лимфоцитов ($CD19^+$ - $7 \pm 0,88\%$) отмечено повышение уровня IgA ($2,73 \pm 0,18$ г/л). Угнетение микробицидной активности фагоцитов (НСТ спонтанный $67 \pm 7,3$ у.е.) сопровождалась снижением их адаптационного потенциала (НСТ стимулированный $144 \pm 10,2$ у.е.), что привело к инверсии коэффициента стимуляции до 1,41. Во второй группе наблюдения в отдаленном периоде психоэмоционального стресса при оценке иммунного статуса на фоне сохранения процессов созревания Т-лимфоцитов ($CD3^+$ - $73 \pm 2,1\%$) и их дифференцировки отмечалось значительное нарастание процессов их поздней активации ($CD3+HLA-DR$ - $3,5 \pm 0,56\%$) в сравнении с остальными группами наблюдения ($p < 0,05$). Также выявлено нарастание процессов ранней активации Т-лимфоцитов-хелперов ($CD4+CD25^+$ - $1,9 \pm 0,33\%$) и поздних активационных маркеров цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD8+HLA-DR$ - $2,15 \pm 0,4\%$). В гуморальном звене зарегистрированы изменения, аналогичные основной группе наблюдения ($CD19^+$ - $1 \pm 0,9\%$ и IgA - $2,52 \pm 0,15$ г/л). Спонтанная микробицидная активность фагоцитов была сохранена (НСТ спонтанный $97 \pm 7,3$ у.е.) при редукции их адаптационного потенциала (НСТ стимулированный $149 \pm 11,25$ у.е.).

Вывод: сочетанное влияние радиационного поражения и психоэмоционального стресса в отдаленном периоде наблюдения определяет наличие иммунной дисфункции у данной категории пациентов и требует индивидуализации иммунокорректирующей терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Апчел В.Я., Цыган В.Н. Стресс и стрессустойчивость человека. СПб. 1999, 86 с.
2. Беловолова Р.А. Посттравматические нарушения механизмов неспецифической резистентности, клеточных и гуморальных факторов иммунитета и их коррекция.: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 1992, 36с.
3. Зайцева Н.С., Багмет А.Д., Топольскова А.И. Маркеры активации стресс-лимитирующих систем у ветеранов боевых действий. Медицина труда и промышленная экология. 2015, № 9, с. 54.
4. Зайцева Н.С., Сизякина Л.П. Состояние врожденного и адаптивного иммунитета у комбатантов. Цитокины и воспаление. 2014, № 3, с. 9–99.
5. Стрельникова Ю.Ю. Типы адаптационного стрессового реагирования и изменений личности комбатантов в отдаленном периоде возвращения к мирной жизни. Вестник Российской ВМА. 2014, №2, с. 145 – 153.

УДК: 612.017.11

РОЛЬ ОПСОНИЗАЦИИ МИКРООРГАНИЗМОВ ПРЕПАРАТОМ ИММУНОГЛОБУЛИНА В ПРОЯВЛЕНИИ МИКРОБИЦИДНОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕЙКОЦИТАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

А.А. Зинченко, А.П. Годовалов

ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь

ROLE OF MICROORGANISMS OPSONIZATION BY IMMUNOGLOBULIN IN THE MICROBICIDAL ACTIVITY OF PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES

Zinchenko A.A., Godovalov A.P.

Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm

Введение. Развитие фундаментальной и прикладной иммунологии сопровождается интенсивным внедрением в практику здравоохранения методов иммунокоррекции. В настоящее время врачи достаточно широко используют иммуноотропные препараты различных фармакологических групп и механизмов действия. Среди многочисленных видов иммунокорректирующей терапии следует отметить использование препаратов иммуноглобулинов. Активность таких препаратов выражается в опсонизации разнообразных объектов как микробного, так и организменного происхождения [1].

Цель исследования – изучить влияние препарата иммуноглобулина на микробицидную активность лейкоцитов периферической крови здоровых добровольцев *in vitro*.

Материалы и методы. В исследование включены 10 практически здоровых добровольцев. Кровь получали утром, натощак. Пробы крови были разделены на три порции. Первую порцию крови смешивали с бактериями и сразу же использовали для посева на питательные среды (контрольная проба). Вторую порцию крови смешивали с опсонизированными, а третью – с не опсонизированными микроорганизмами. Опсонизацию микроорганизмов осуществляли коммерческим препаратом “Октогам”, содержащим иммуноглобулин класса G с широким спектром специфических антител. Рабочая концентрация препарата по иммуноглобулину класса G была 20 мг/мл [2, 3]. Опсонизацию микроорганизмов осуществляли в течение 1 часа при температуре 37°C. Микробицидную активность тестировали после инкубации крови с микроорганизмами в течение 3 часов при температуре 37°C. В работе использованы штаммы *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Candida albicans*. Посев образцов осуществляли на среды Эндо и Сабуро, желточно-солевой агар для дифференцированного подсчета выросших колоний. Для статистического анализа полученных данных использовали t-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. В ходе проведенных исследований было установлено, что препарат иммуноглобулина существенно усиливает микробицидную активность лейкоцитов периферической крови в отношении *S. aureus*. Не выявлено существенного изменения числа жизнеспособных не опсонизированных *S. aureus* за 180 минут контакта с кровью. В 0 минуту контакта число бактерий составило $1264,0 \pm 230,3$ КОЕ, а в 180 - $821,2 \pm 113,7$ КОЕ ($p > 0,05$). После инкубации взвеси бактерий с препаратом иммуноглобулина, количество жизнеспособных *S. aureus* составило $262,7 \pm 116,5$ КОЕ ($p < 0,05$ к контрольной пробе в 0 минуту).

Количество *E. coli*, которые предварительно не инкубировали с препаратом иммуноглобулина, после контакта с кровью, статистически значимо снизилось с $1915,7 \pm 575,8$ КОЕ в 0 минуту контакта, до $577,5 \pm 290,1$ КОЕ в 180 минуту ($p < 0,05$). После инкубации *E. coli* с препаратом иммуноглобулина, количество жизнеспособных бактерий составило $166,25 \pm 80,77$ ($p < 0,05$ к контрольной пробе в 0 минуту).

Установлена тенденция снижения числа жизнеспособных не опсонизированных *C. albicans* после контакта с кровью с $237,2 \pm 141,3$ КОЕ в 0 минуту, до $65,50 \pm 28,55$ КОЕ в 180 минуту ($p > 0,05$). Инкубирование взвеси *C. albicans* с препаратом иммуноглобулина стимулирует микробицидную активность лейкоцитов и снижает число живых клеток до $21,7 \pm 12,0$ КОЕ ($p < 0,05$).

Фагоцитарная система считается основным из клеточных эффекторных звеньев антибактериальной защиты, осуществляющих как прямую микробицидную, так и цитокинсинтезирующую функцию [4]. Микробицидная активность фагоцитирующей системы реализуется в отношении и грамположительных, и грамотрицательных бактерий, дрожжеподобных грибов. При этом не все захваченные клетки погибают, ряд видов могут не только сохраняться в фагоцитах, но и в ряде случаев размножаться там [4]. Результаты настоящего исследования указывают на существенный вклад опсонизации в повышение микробицидной активности лейкоцитов периферической крови.

Заключение. Таким образом, полученные результаты указывают, что препарат иммуноглобулина существенно увеличивает микробицидную активность лейкоцитов периферической крови против *S. aureus* и *E. coli*. При опсонизации *C. albicans* выявлена тенденция усиления микробицидной активности клеток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Gilardin L., Bayry J., Kaveri S.V. Intravenous immunoglobulin as clinical immune-modulating therapy. *CMAJ*. 2015, v.187, p. 257-264.
2. Дерябин Д.Г., Каримов И.Ф. Особенности реагирования рекомбинантных люминесцирующих бактерий с различными Лух-оперонами в фагоцитарной системе. *Вестник ОГУ*. 2007, №12, с. 4-7.
3. Шестакова А.В., Кадыралиев Б.К., Годовалов А.П., Быкова Л.П. Опсонизация *Candida albicans* иммуноглобулином для внутривенного введения. *Мед. иммунол.* 2015, №S, с.434.
4. Лященко В.А. Макрофаги в инфекционном процессе. *Иммунология*. 1995, №4, с. 48-52.

УДК: 616.05-6.3

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ АЛЛЕРГЕН СПЕЦИФИЧЕСКИХ IGE У ВЗРОСЛЫХ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

*Н.С. Ираклионова, Э.Б. Белан, М.В. Леглер, Т.Л. Садчикова, А.А. Панина, С.А. Осипов
ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград*

THE DETECTION RATE OF SPECIFIC IGE IN ADULTS WITH FOOD ALLERGY

*Iraklionova N.S., Belan E.B., Legler M.V., Sadchikova T.L., Panina A.A., Osipov S.A.
The Volgograd State Medical University, Volgograd*

Введение. Пищевая аллергия (ПА) остается одной из проблем здравоохранения. По данным эпидемиологических исследований, распространенность истинной ПА в развитых странах у детей первого года жизни составляет 6-8%, у подростков 2-4%, у взрослых около 1,5%, однако имеются основания полагать, что реальная частота её встречаемости выше в несколько раз [1]. Это обусловлено как множественностью механизмов ПА, так и недостаточной информативностью имеющихся диагностических тестов, трудностями в выполнении провокационного теста.

Одним из наиболее распространенных механизмов ПА является гиперчувствительность немедленного типа [2]. Несмотря на существующие ограничения определения аллерген-специфических IgE при диагностике ПА у взрослых, метод остается одним из наиболее часто используемых в данной ситуации.

Целью настоящего исследования явился анализ этиологической структуры IgE-опосредованной ПА у взрослых пациентов г. Волгограда.

Материалы и методы. Работа выполнена в дизайне ретроспективного исследования. В ходе исследования проанализированы данные 352 пациентов в возрасте старше 18 лет, имеющих в анамнезе указания на повторные эпизоды пищевой непереносимости (средний возраст $38,2 \pm 16,23$ лет), обратившихся в ГУЗ «КДП №2» г. Волгограда.

Критерии включения: 1) клиничко-anamnesticheskie данные о пищевой непереносимости; 2) возраст 18-81год; 3) подтвержденная сенсibilizatsiya к пищевым аллергенам (определяемый уровень аллерген-специфических IgE в сыворотке крови и/или положительные результаты кожного тестирования хотя бы с одним из предполагаемых аллергенов).

Комплекс аллергенов для определения аллерген-специфических IgE формировался индивидуально из числа возможных причин симптомов. Не проводилось тестирование с аллергенами, для которых в анамнезе имелись четкие указания на их значимость и/или были

получены положительные результаты кожного тестирования. Количество определений и частота положительных результатов оценивались относительно общего количества определений в группе.

Результаты исследования. Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, наиболее частой причиной ПА у взрослых являются овощи, фрукты, ягоды, орехи, рыба и морепродукты [3].

Несмотря на то, что пшеничная мука традиционно не рассматривается в качестве частой причины ПА у взрослых, в ходе исследования было выявлено, что одним из наиболее частых продуктов, к которым определялись аллерген-специфические IgE (17,9%, 63/352). Это имело место в 38,1% (24/63) случаев, что составило 6,8% от общего числа больных. Также высокая частота сенсibilизации была отмечена к гречневой крупе (13,1%, 46/352), аллерген-специфические IgE к которой были выявлены в 28,3% (13/46) случаев (3,7% от общего числа больных).

Анализ сенсibilизации к овощам показал, что одним из наиболее значимых продуктов данной группы является капуста, связь симптомов с которой обсуждалась у 10,5% больных (37/352) и в половине случаев (45,9%, 17/37; 4,8% от общего количества) были получены положительные результаты тестирования. Вместе с тем обращает внимание факт наличия пыльцевой сенсibilизации у подавляющего числа больных данной группы (35/37; 94,6%). Также следует отметить гиперчувствительность к помидору, аллерген-специфические IgE к которому были определены у 26 пациентов (7,4%), при этом анализ подтвердился в 30,8% (8/26; 2,3% от общего количества больных).

Наиболее значимым среди фруктов оказался персик (11,9%, 42/352), аллерген-специфические IgE к которому были определены в 23,8% (10/42) случаев (2,8% от общего количества больных). Стоит обратить внимание на сенсibilизацию к банану и дыне, которая обсуждалась у 34 (9,7%) и 31 (8,8%) пациентов и нашла подтверждение в 35,3% (12/34) и 35,5% (11/31) случаев, соответственно.

Несмотря на то, что роль орехов в качестве возможной причины ПА у взрослых считается существенной, на возможную связь с симптомами указывали не более 4% (22/352) больных; при этом уровень аллерген-специфических IgE к грецкому ореху определялся в 75% (6/8) случаев, а к арахису – в 35,7% (5/14), составив, таким образом, 1,7 и 1,4% от общего числа больных, соответственно.

В качестве частой причины ПА у взрослых традиционно рассматривается рыба. В нашем исследовании определение аллерген-специфических IgE к различным видам рыб было выполнено у 36,4% (128/352) больных. При этом наиболее часто назначалось определение уровня аллерген-специфических IgE к лещу (10,5%, 37/352) и лососю (7,4%, 26/352). При этом определяемый уровень аллерген-специфических IgE имел место не более, чем в 40% случаев.

При анализе значимости продуктов животного происхождения в качестве возможной причины аллергических симптомов были получены следующие данные. Сенсibilизация к яичному белку

определялась с частотой 41,4% (24/58), к желтку – 37,9% (11/29), к курице – 28,3% (13/46), к говядине – 34,0% (17/50), к свинине – 42,6% (20/47), что составляет 6,8%, 3,1%, 3,7%, 4,8%. 6,7% от общего числа больных, соответственно.

Редкое направление больных на определение специфических IgE к лесным ягодам (ежевика, брусника, черника), некоторым видам рыб (сельдь атлантическая, сом), креветкам, бобовым (не более 2%), вероятно, обусловлено нерегулярным употреблением в пищу данных продуктов и самостоятельным установлением связи между их употреблением и последующим развитием симптомов.

Выводы. Для взрослых пациентов г. Волгограда наиболее значимыми аллергенами являются пшеничная мука (6,8%), капуста (4,8%), помидор (2,3%), персик (2,8%), банан (3,4%), дыня (3,1%), лещ (3,4%), лосось (1,1%), свинина (5,7%), говядина (4,8%), белок (6,8%) и желток (3,1%) куриного яйца. Редко выявляется сенсibilизация к лесным ягодам, бобовым и некоторым видам рыб.

Данные, полученные в ходе исследования, позволяют оптимизировать диагностический поиск у взрослых больных с пищевой непереносимостью при отсутствии четких клинико-анамнестических данных о связи с конкретным продуктом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Jazwiec-Kanyion B. Food allergy – results of an epidemiologic study in school children. *Przegl. Lek.* 2003, v.6, p. 70-72.
2. Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология: национальное руководство под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. М. «ГЭОТАР-Медиа». 2009, 656 с.
3. Bergmann M.M. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy and Clin. Immunol.: in practice.* 2013, v.1, p. 22-28.

УКД: 616.211-0202

ПАРАМЕТРЫ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИ ПЕРСИСТИРУЮЩИМ РИНИТЕ И ПРОГНОЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ.

Ф.Х. Ирсалиева, Н.Д. Дустбабаева, В.Ш. Алиева

Республиканский специализированный аллергологический центр Ташкент, Узбекистан

IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS AND PERSISTENT FORECAST EFFICIENCY ALLERGEN IMMUNOTHERAPY

Irsaliev F.Kh., Dusbabaeva N.D., Alieva V.Sh.

Republican Specialized Allergy Center, Tashkent, Uzbekistan

Ключевые слова: Аллергенспецифическая иммунотерапия, персистирующий аллергический ринит, интерлейкин-4, интерлейкин-5, интерлейкин-6, интерлейкин-8.

Основным методом лечения аллергических заболеваний, в основе которых лежит аллергическая реакции I типа, в том числе поллинозов, является аллерген-специфическая иммунотерапия. Цель. Изучить динамику параметров иммунологического статуса у больных с персистирующим аллергическим ринитом (ПАР) при аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). Материалы и методы. В исследование включены 62 пациента с ПАР, получившие полный курс АСИТ. Сывороточный уровень IL-4, -5, -6, -8, определяли на 0-, 30- и 90-й дни от начала лечения и оценивали ретроспективно в зависимости от результатов лечения. Результаты. Отличный/хороший эффект терапии отмечен у 39 из 62 (62,9%) пациентов (1-я группа), удовлетворительный - у 23 из 62 (37,1%) пациентов (2-я группа). Пациенты с неэффективной АСИТ имели исходные более низкие показатели CD3+, CD4+, CD8+, CD95+ и IgG. Клинически эффективная АСИТ характеризовалась снижением уровня IL-6. Повышение уровня IL-8 отмечено в обеих группах пациентов, однако удовлетворительный эффект лечения сопровождался более ранним наступлением прироста содержания интерлейкина и большей продолжительностью сохранения прироста. IL-4 был снижен у пациентов с хорошим результатом лечения и оставался без изменения во 2-й группе. Содержание IL-5 возросло в обеих группах. Заключение. Эффективность АСИТ у пациентов с ПАР характеризуется высоким исходным уровнем иммунологических параметров CD3+; CD4+; CD8+ и IgG и изменением концентрации в крови IL-4, -6, -8 на ранних стадиях лечения.

Основным методом лечения аллергических заболеваний, в основе которых лежит аллергическая реакции I типа, в том числе поллинозов, является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) [1,2]. Это наиболее биологически оправданный метод лечения аллергии, направленный

на переключение IgE – ответа на «бессимптомный» способ узнавания и инактивации аллергена посредством искусственного повышения антигенной нагрузки [3].

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) представляет единственный метод лечения IgE–опосредованных заболеваний, способный изменить естественное развитие атопического процесса. Вместе с тем информация о ранних изменениях иммунологической реактивности в ходе АСИТ помимо вклада в понимание механизмов ее эффективности может способствовать прогнозированию результатов терапии, выбору наиболее оптимального ее варианта или, наоборот, быть предиктором нецелесообразности метода лечения для конкретного больного.

Цель настоящего исследования определялась изучением особенностей изменения содержания в сыворотке крови иммунологических показателей у больных персистирующим аллергическим ринитом (ПАР) при проведении АСИТ.

Материалы и методы. Исследование выполнено в дизайне когортного проспективного наблюдения 62 пациентов в возрасте 18-40 лет, страдающих среднетяжелым ПАР, в процессе АСИТ.

Критерии включения: наличии подтвержденного диагноза ПАР согласно международным стандартам ARIA (2001) с длительностью обострений не менее 120 дней в году; возраст 18-40 лет ($30,5 \pm 2,8$ лет); клиническая (в том числе фармакологическая ремиссия заболевания на момент включения в исследование); подтвержденная сенсibilизация к пыльцевым и/или бытовым аллергенам; наличие информированного согласия родителей.

Критерии исключения: наличие противопоказаний для АСИТ; ранее проведенная АСИТ; иммуномодулирующая терапия в течение последних 6 мес; наличие неаллергической патологии ЛОР органов.

Эффективность терапии оценивалась по пятибалльной шкале Duchaine (1955) после окончания полного курса АСИТ как «отличная» при полном исчезновении симптомов или незначительных назальных явлениях и носовом дискомфорте при контакте с аллергеном; как «хороший» результат лечения расценивали сохранение эпизодических симптомов АР; как «удовлетворительный» эффект – сохранение симптомов персистирующего АР, но менее выраженных, чем до лечения; как «неудовлетворительный» - исход лечения, при котором состояние больного не изменилось или ухудшилось.

Мониторинг уровня иммунологических параметров проводили до начала иммунокорректирующей терапии и после окончания курса АСИТ. Оно включало определение путем иммунофенотипирования мембранных антигенов лимфоцитов периферической крови (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD23+, CD95+) с использованием моноклональных антител (АО «Сорбент»). Для количественного определения общего IgE использовали «IgE-ИФА-Бест-стрип» производства ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск. Концентрацию цитокинов - интерлейкина-4,6,8 (IL-4,6,8) определяли методом иммуноферментного анализа. Используются

реактивы ООО «Цитокин» С-Петербургского Научно - Исследовательского Института Особо Чистых Биопрепаратов. Динамику сывороточного уровня иммунологических параметров оценивали дифференцированно в группах с хорошим/отличным и удовлетворительным/неудовлетворительным эффектом полного курса АСИТ.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета программ «STATISTICA6.0». количественная характеристика признака при нормальном распределении осуществлялась с помощью средней арифметической величины (M) и среднеквадратического отклонения (s); при распределении, отличном от нормального, использовали медианное значение показателя с интерквартильным размахом (Me(Q2-Q3)); для оценки достоверности различий между группами использовали критерии Уитни-Манна (для несвязанных групп) и Вилкоксона (для связанных групп).

Результаты и их обсуждение. АСИТ представляет собой единственный метод лечения IgE-зависимых заболеваний, позволяющий изменить естественное развитие атопического процесса. Механизмы АСИТ множественны и динамичны и в идеале приводят к такой перестройке иммунологической реактивности больного, при которой индуцируется толерантность к разрешающей дозе аллергена. Клинически успешная АСИТ ассоциируется с индукцией Th 1-профиля CD 4+-лимфоцитов (уровень A); индукцией иммунологической толерантности, определяемой по относительному снижению аллерген-специфической реактивности и подавлению CD 4+, CD 25+- регуляторных Т-лимфоцитов (уровень A). Эффективность АСИТ не зависит от снижения уровня аллерген-специфических IgE (уровень A), а нарастание титра аллерген-специфических IgG не является предиктором продолжительности АСИТ и степени ее эффективности (уровень A). Вместе с тем подавляющее большинство исследователей описывают только конечные изменения показателей иммунного статуса, индуцированные длительным введением дозы аллергена, существенно превышающей таковую при естественной экспозицией. Тем не менее следует учитывать, что характер иммунологической реактивности больного на фоне АСИТ зависит от ряда факторов, в том числе от введенной дозы аллергена, и меняется в процессе лечения [4]. Следует иметь в виду также возможность различной чувствительности больных к низким дозам аллергена и другие факторы, которые могут определять характер иммунологической реактивности на АСИТ, а впоследствии влиять на ее эффективность.

Прогноз неэффективности аллерген-специфической иммунотерапии – важный момент для повышения качества лечения больных поллинозами и разработки критериев, возможных методов и курсов продолжения аллерген-специфической иммунотерапии.

Анализ клинических симптомов ПАР после окончания полного курса АСИТ показал, что “хороший” или “отличный” эффект лечения был достигнут у 62,9 % (у 39 из 62) пациентов, а у 37,1% (у 23 из 62) он был квалифицирован как “удовлетворительный”.

Клинико-аллергологическое обследование больных с эффективной и неэффективной АСИТ показало ряд факторов, оказывающих отрицательное влияние на результаты лечения. Данные

по сравнительной характеристике эффективности и неэффективности АСИТ следующие: пациенты с неэффективной АСИТ были старше ($p < 0,05$), имели тяжелое течение заболевания ($p < 0,05$), большую интенсивность клинических проявлений ($p < 0,05$), частоту и длительность ($p < 0,05$) периодов обострения, большую частоту причинно-значимых аллергенов и степень сенсибилизации, меньшую суммарную дозу (в PNU) и более низкие исходные иммунологические параметры. Также пациенты с неэффективной АСИТ имели исходные более низкие показатели CD3+, CD4+, CD8+, CD95+ и IgG ($< 0,01$).

Как показали данные проведенного нами анализа, для обследованных пациентов значимыми предикторами неэффективности АСИТ являются мужской пол, повышающий риск формирования неэффективности АСИТ в 1,42 раза; возраст старше 30 лет - в 1,16 раз, сезоны обострений: весна-лето-осень - в 1,69 раз, весна-осень - в 1,4 раза, весна- в 1,3 раза; число причинно-значимых аллергенов более 5 - в 2,01 раз; суммарная доза аллерген-специфической терапии менее 4000 PNU - в 2,48 раз; CD3+ менее 45% - в 2,0 раза; CD4+ менее 25% - в 2,67 раза; CD8+ менее 20% - в 4,0 раза и IgG менее 10, г/л - в 4,4 раза.

Под влиянием первого курса АСИТ, признанным неэффективным, можно отметить достоверное снижение чувствительности назальных дыхательных путей к специфическому аллергену. Так, у пациентов отмечено снижение интенсивности заложенности носа на 50,8% (с 2,91 до 1,43 балла); снижение чиханье - на 62,2% (с 2,91 до 1,1 балла); снижение конъюнктивальных проявлений - на 71,2% (2,83 до 0,82 балла) и респираторных проявлений - на 62,0% (с 3 до 1,14 балла).

При этом прежде всего было обращено внимание на различную динамику показателей, отражающих течение воспалительного процесса. Динамика содержания IL-6. отражает усиление его экспрессии в первые дни лечения с существенным снижением в группе с хорошим/отличным эффектом к 30-му дню ($p = 0,01$). Менее эффективная АСИТ характеризовалась медленным снижением уровня цитокина на протяжении всего наблюдения с достижением минимальных значений только к 90-му дню терапии ($p < 0,05$).

Еще одним цитокином с выраженными провоспалительными свойствами является IL-8. Его роль при топической патологии заключается, в первую очередь, в регуляции поздней фазы аллергической реакции, но значение в механизмах эффективности АСИТ практически не охарактеризовано. По данным Jacobi и соавторов, известно, что введение этиологически значимого аллергена больным сезонным аллергическим ринитом вне периода палинации не приводит к изменению синтеза IL-8 в течение суток [5]. Однако другими авторами показано, что полный курс АСИТ сопровождался выраженным (3-4-кратным) усилением синтеза цитокина [6], что позволяет сделать предположение об участии IL-8 в регуляции дополнительных механизмов АСИТ.

Результатами нашего исследования продемонстрировано повышение уровня цитокинов при проведении АСИТ. В группе с хорошим результатом лечения оно наблюдалось к 30-му дню терапии с сохранением достигнутого уровня в течение последующих двух месяцев. Низкая

эффективность лечения ассоциировалась с более медленным и более продолжительным (до 90-го дня) повышением сывороточного содержания этого цитокина. Это согласуется с высказанным предположением о том, что низкая чувствительность к высоким разведениям аллергена может быть причиной недостаточной активации иммунной системы на ранних этапах лечения, что в последствии приводит к снижению его эффективности, а также с описанной динамикой других цитокинов, регулирующих воспалительный процесс на ранних этапах проведения АСИТ (IL-6) [7,8].

Неожиданные результаты были получены для проаллергических цитокинов - IL-4 и IL-5. Несмотря на то, что для эффективной АСИТ описано снижение продукции цитокинов к концу полного курса лечения [2]. Известно, что различные дозы аллергена по-разному влияют на формирование Th-фенотипа иммунного ответа. В частности, известно, что низкие дозы аллергена промотируют Th2 - вариант, а высокие дозы, характерные для поздних этапов АСИТ, способствуют синтезу Th1 – спектра цитокинов [9]. В нашем исследовании хороший/отличный эффект терапии сопровождался достоверным снижением уровня IL4 в процессе лечения к 90-му дню ($p=0,017$), что соответствует существующим представлениям о механизмах АСИТ, и оставался неизменным во второй группе. Значительно большая частота случаев с неопределяемым уровнем IL4 отмечена в группе пациентов с недостаточным лечебным эффектом (64,6% против 20,4%). Возможно, меньшие активационные способности иммунной системы могут явиться причиной недостаточной эффективности АСИТ. Несмотря на то что IL13 по структурно-функциональным характеристикам близок к IL4, его динамика имела противоположный характер (увеличение его уровня к 90-му дню наблюдения в обеих группах ($p=0.04$)), что требует дальнейшего изучения. Данные о динамике изменения IL5 в процессе АСИТ носят неоднозначный характер [10-12]. В нашем исследовании исходный уровень IL5 у большинства больных был неопределяемым. К моменту достижения максимально лечебной дозы аллергена в группе с хорошим эффектом достигнуто достоверное ($p=0.02$) усиление продукции цитокина. Несмотря на то, что недостаточная эффективность лечения ассоциировалась с отсутствием достоверных изменений показателя, к этому моменту определяемые количества цитокина имели 73,9% (17 из 23) больных. Возможно, в данном случае усиление синтеза IL5 не отражает активацию аллергического воспаления, а может трактоваться как неспецифическая реакция организма на возросшую (максимальную) аллергенную нагрузку к этому сроку. Это согласуется с данными Moverari о том, что у больных с сенсibilизацией к пыльце растений происхождение АСИТ в период палинации этиологически-значимых растений приводит к усилению эксперсии IL4 и IL5 [12].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что у больных поллинозом в исходе отмечалась иммунологическая недостаточность T-клеточного звена, характеризуемая снижением как абсолютного, так и относительного содержания CD3-лимфоцитов, также редукцией субпопуляции, экспрессирующих на мембране клеток CD4, CD8-, CD16-антигены. Изменения в эффекторном звене функционирования иммунной системы являются следствием сохраняющегося

дисбаланса процессов пролиферации и апоптоза: на фоне низкой готовности иммунокомпетентных клеток к апоптозу имела место высокая аллергенспецифическая пролиферация лимфоцитов.

Эффективность АСИТ у пациентов с респираторными аллергиями зависит от исходной способности иммунной системы к активации низкими дозами аллергена, достаточно быстрой супрессии индуцированных ими провоспалительных цитокинов, а также активного функционирования системы противовоспалительных цитокинов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Canonica W., Baena-Cagna C.E., Bousquet J. et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. *Allergy*. 2007, v.62, p.317-324
2. Ciprandi G., Marseglia G.L., Tosca M.A. Allergen-specific immunotherapy: an update on immunological mechanisms of action. *Monaldi Arch. Chest. Dis*. 2006, v.65(1), p. 34-37.
3. Гуцин И.С. Физиология иммунитета и аллергия// Физиология и патология иммунной системы. 2004.-№9.-с.17-20.
4. Fujisawa T., Nagao M., Hosoki Yu. Et al. Biomarkers for allergen immunotherapy in cedar pollinosis. *Allergy Int*. 2009,v.58, No. 2, p.163-170.
5. Jacobi H., Poulsen L.K., Reimert C.M. etc. IL-8 and the activation of eosinophils and neutrophils following nasal allergen challenge. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 1998, v. 116, p.53-59.
6. Andersson T.N., Ekman G. J., Gronlund H. et al. A noveladjuvant-allergen complex, CBP – r Fel d 1, induces up-regulation of CD86 expression and enhances cytokine release by human dendritic cells in vitro. *Immunology*. 2004, v. 113 (2), p.253-259.
7. Toshiyuki Tazaki, Kenji Minoguchi, Takuya Yokoe et al. Allergen rush immunotherapy increases interleukin (IL)-12 production and IL-12 receptor β 2 chain expression in patients with allergic asthma. *Cell Immunol*. 2004, v.228 (1), p. 20-26.
8. Grzela K., Grzela T., Lazarczyk M. et al. Influence of allergen-specific immunotherapy on IL-4-dependent IL-12 production by monocytes. *Int.J.Mol.Med*. 2002, v.10, № , p. 481-484.
9. Arshad S.H. Primary prevention of asthma and allergy. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2005, v. 116, p. 3-144.
10. Park H.S. Clinical and immunologic changes after allergen immunotherapy with Hop Japanese pollen. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2001, v.86, No. 4, p. 444-448.
11. Silny W. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of children and youngsters suffering from atopic dermatitis. Part III. Serum concentrations of selected immunologic parameters. *Wiadomosci lekarskie* 2005, v.58 (5-6), p. 287-294.
12. Moverare R. Allergen-specific increase in IL – and IL-5 secretion from peripheral blood mononuclear cells during birch-pollen immunotherapy. *Allergy*. 2007, v. 53, Issue 3, p. 275-281.

УДК:616.5-002

КОЖА КАК УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ОРГАН ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ЦИТОКИНОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ, АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ И АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

В.В. Климов, О.А. Найдина, З.В. Салахутдинова, И.Е. Грахова
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

THE SKIN AS A VERSATILE ORGAN TO INVESTIGATE CYTOKINES IN BRONCHIAL ASTHMA, ALLERGIC RHINITIS AND ATOPIC DERMATITIS

Klimov V.V., Naidina O.A., Salahutdinova Z.V., Grahova I.E.
Siberian State Medical University, Tomsk

Кожа является универсальным органом для проведения кожных аллергологических проб, важных в диагностике всех атопических аллергических болезней [1].

В регуляции иммунных ответов на аллергены как в норме, так и при атопиях большое значение имеют иммунорегуляторные Т-клетки: естественные (Treg), индуцибельные (Th3, Tr1, iTreg) и адаптивные (Th1, Th2, Th17, Th22) – которые реализуют свою функциональную активность через цитокины [2-5]. Классической парадигмой персистирующего атопического воспаления при астме, аллергическом рините и атопическом дерматите традиционно считается процесс, обусловленный поляризацией группы цитокинов, относящихся к профилю Th2 [2]. Однако источниками любых цитокинов являются не только адаптивные хелперные лимфоциты (Th), включая Th1, Th2, Th17, Th22, дендритные клетки, макрофаги, но и недавно охарактеризованные врождённые лимфоидные клетки (innate lymphoid cells – ILC) нескольких субпопуляций: ILC1, ILC2, ILC17, ILC22 и другие [6,7]. Это усложняет понимание иммунопатогенеза атопий и требует новых подходов в исследованиях атопических болезней.

Целью настоящей работы была оценка содержания IL17 и IL22 как ключевых цитокинов Th17 и Th22 в кожных экссудатах при бронхиальной астме, круглогодичном и сезонном аллергических ринитах и атопическом дерматите.

Обследовано 125 пациентов (59 мужчин и 66 женщин) в возрасте от 18 до 55 лет с бронхиальной астмой (n=15), круглогодичным (n=46) и сезонным (n=20) аллергическим ринитом и атопическим дерматитом (n=44) в периоде ремиссии. Диагностика патологий включала сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, структурировалась согласно принятых классификаций. Тщательное внимание уделялось аллергологическому анамнезу пациентов и наследственности по атопическим заболеваниям. Контрольную группу составили 10 практически здоровых доноров-добровольцев

в возрасте от 17 до 24 лет. В момент обследования доноры были клинически здоровы, без хронических заболеваний, им не проводились профилактические прививки и не назначались иммуностимулирующие препараты в течение последнего 1 месяца. Они не имели отягощенного семейного, аллергологического и иммунологического анамнеза.

Материалом для исследования уровня цитокинов были использованы бесклеточные фракции кожного экссудата, полученные с помощью камеры [8]. В работе применялись «кожное окно» и камера – модель, которая позволяла исследовать цитокины на локальном уровне [8]. После дезинфекции спиртом в средней трети внутренней поверхности предплечья стерильным скальпелем удаляли верхний слой эпидермиса на участке кожи, площадью 0,5×0,5 см, до появления характерного блеска без затрагивания более глубоких слоёв кожи. На скарифицированный участок кожи помещали пластиковую камеру объемом 1,2 мл, предварительно заполненную стерильной средой 199. Камеру надежно фиксировали на коже с помощью гипоаллергенного лейкопластыря и круговой обвязки предплечья бинтом. Через 6 часов камеру снимали, ее содержимое собирали и переносили в пробирку. После центрифугирования получался бесклеточный экссудат - супернатант, который в дальнейшем использовался для определения цитокинов. Содержание цитокинов определялось иммуноферментным способом и выражалось в пг/г белка в экссудате. Для презентации количественных данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения, использовались критерии описательной статистики: Me (медиана), Q1 (1-й квартиль (25%)) и Q3 (3-й квартиль (75%)).

При анализе полученных результатов наиболее демонстративными и достоверными оказались показатели при круглогодичном аллергическом рините и атопическом дерматите, хотя данные при бронхиальной астме и сезонном рините отражали однонаправленную тенденцию.

При круглогодичном аллергическом рините в экссудатах «кожного окна» выявлено статистически значимое снижение IL-17 (1,1 (0,8-1,5) пг/г белка) и повышение IL-22 (1,8 (1,6-2,3) пг/г белка) по отношению к контролю. Полученные данные могут свидетельствовать о дисбалансе локально действующих адаптивных и врождённых иммунорегуляторных субпопуляций лимфоцитов с активацией Th22 и ILC22 и инактивацией Th17 и ILC17 как компенсаторной реакции организма на персистирующее аллергическое воспаление [4].

При атопическом дерматите зарегистрировано статистически значимое снижение по отношению к контролю ($p < 0,05$) содержания IL17 (5,5 (4,2-8,1) пг/г) и повышение IL22 (11,3 (9,8-12,1) пг/г). Полученные данные также могут свидетельствовать, но на более высоком количественном уровне о дисбалансе локально действующих адаптивных и врождённых иммунорегуляторных клеток с активацией Th22 и ILC22 и инактивацией Th17 и ILC17 [6].

Таким образом, содержание IL17 и IL22 в кожных экссудатах при атопических аллергических болезнях тонко отражает разнонаправленный характер функционирования данных цитокинов, повторяя колебания классических ключевых цитокинов Th1 и Th2 при данных патологиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ильина, Н.И., Феденко, Е.С. Кожные проявления аллергии /Физиология и патология иммунной системы. 2004, № 2, с.125-135.
2. Asano, K., Izuhara, K. Innate Lymphoid Cells Open a New Window on Allergic Diseases/ Allergology International. 2015, v.64, p..217-218.
3. Bieber, T. Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2008, v.358, p.1483-1494.
4. Farahani, R., Sherkat, R., Hakemi, G.M. et al. Cytokines (Interleukin-9, IL-17, IL-22, IL-25 and IL-33) and Asthma. Adv Biomed Res. 2014, v.3, p.127-131.
5. Li, Y.-Y, Zhang, H.-L., Yan, G.-G.E.N.T. Serum IL-17 and IL-22 Level Changes in Allergic Rhinitis Patients and its Relationship with Disease Severity/ Heilongjiang Med. J. - 2015. - N 8. - P.
6. Tsvetkova-Vicheva, V., Konova, E., Lukanov, T. et al. Interleukin-17 Producing T Cells could be a Marker for Patients with Allergic Rhinitis/ IMAJ. - 2014. - V.16. P. 358-362.
7. Walker, J. A., Barlow, J. L. & McKenzie, A. N. J. Innate lymphoid cells — how did we miss them? /Nature Rev. Immunol. - 2013. - V. 13. - P. 75–87.
8. Климов, В.В., Найдина, О.А., Кошовкина и др. Содержание цитокинов «кожного окна» при круглогодичном аллергическом рините и атопическом дерматите/ Российский иммунологический журнал. 2014, № 2, с.75-77.

УДК: 612.017.3

О ПРОГНОСТИЧЕСКОМ ПОДХОДЕ К ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

А.К. Маковецкая¹, В.Н. Федосеева², Т.Г. Федоскова²,

О.В. Миславский¹, Н.В. Стомахина²

*¹ФГБУ «НИИ Экологии человека и гигиены окружающей среды им.А.Н. Сысина»
Минздрав России*

²ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России

ABOUT THE PREDICTIVE APPROACH TO ASSESSMENT OF THE STATE OF HYPERSENSITIVITY WHEN EXPOSED TO ADVERSE ENVIRONMENTAL FACTORS

A.K. Makovetskaya¹, V.N. Fedoseeva², T.G. Fedoskova², O.V. Mislavskiy², N.V. Stomakhina²

¹Research Institute of human Ecology and environmental hygiene named A.N. Sysin, Moscow

²State Scientific Research Center - Institute of Immunology, Moscow

Резюме. Гиперчувствительность к загрязнителям окружающей среды до проявления симптомов аллергического заболевания рассматривается как фактор риска развития болезни. Диагностика этого состояния с использованием теста активации базофилов методом проточной цитометрии может иметь важное прогностическое значение с позиции снижения риска развития аллергопатологии.

Введение. В различных регионах мира, в том числе и в нашей стране, возникают так называемые аллергоопасные ситуации, связанные со скоплением на той или иной территории загрязнителей окружающей среды, обладающих свойством аллергенности [1,2]. В результате контакта с аллергеном происходит процесс сенсибилизации организма к аллергенному фактору, формируется состояние гиперчувствительности у определенных контингентов населения. Гиперчувствительность к неблагоприятным факторам окружающей среды до проявления симптомов аллергического заболевания рассматривается как фактор риска развития болезни [2]. В эколого-гигиенических исследованиях чрезвычайно важно рассмотрение в совокупности механизмов неблагоприятного действия на организм факторов окружающей среды и их количественных параметров, формирующих состояния гиперчувствительности. Последнее является важным критерием биологической активности вещества, так как известно, что нередко аллергенный показатель является лимитирующим при гигиеническом нормировании химических веществ в воде, воздухе, почве [2]. Таким образом, диагностика состояния гиперчувствительности в ответ на контакт с загрязнителями окружающей среды может иметь важное прогностическое значение с позиции снижения риска развития аллергопатологии.

Материалы и методы. В группу исследования вошли 11 человек, не имеющих клинических симптомов аллергопатологии и имеющих постоянный контакт со средствами бытовой химии.

В настоящей работе для диагностики реакции гиперчувствительности был использован тест для оценки активации базофилов специфическими аллергенами (цитометрический аллерген-стимулирующий клеточный тест) методом проточной цитометрии Flow Cast® (BD FACSCalibur). FLOW-CAST – метод делает возможным определение непосредственного ответа базофилов на аллерген *in vitro*. В 2002г. DeWeck A.L., Sanz M.L. показали, что при активации базофилов с помощью аллергена на их поверхности происходит экспрессия CD63-антигена [3,4]. При тесте FLOW-CAST используют двойную метку, выделяют лейкоциты и инкубируют их со стимулирующим буфером и аллергеном, добавляют анти-IgE - моноклональные антитела (МАТ) с флюоресцентной меткой FITC для идентификации базофилов, после чего добавляют анти-CD63-МАТ и, пользуясь методом проточной цитофлюориметрии на поверхности базофилов определяют экспрессию маркера дегрануляции CD63-антигена [4]. Если в организме нет антител против добавленного аллергена, связанных с базофилами пациента, то реакция антиген-антитело не возникнет, и таким образом не будет иметь место активация клеток, а, следовательно, и экспрессия CD63.

Образцы крови стимулировались аллергенами бытовой химии.

Результаты и обсуждение. Обнаружено, что у 54,5% обследованных лиц процент CD63-неспецифически активированных клеток был на уровне 16-65 %, что дает основание предполагать наличие состояния гиперчувствительности на средства бытовой химии. При этом процент CD63 – активированных клеток в IgE-специфическом контроле варьировал в диапазоне 15-56%, а процент CD63-активированных клеток на средства бытовой химии находился в диапазоне 0 – 2,7%, что свидетельствует, что данная группа аллергенов не вызывает у обследованных состояния специфической сенсибилизации и указывает на отсутствие у данных пациентов состояния аллергической IgE-зависимой гиперчувствительности.

Заключение. Таким образом, тест активации базофилов методом проточной цитометрии может использоваться в качестве прогностического метода выявления состояния гиперчувствительности организма в ответ на неблагоприятное воздействие загрязнителей окружающей среды как фактора риска последующего развития аллергопатологии. Предложенный метод может иметь прямой выход на практику эколого-гигиенических исследований рисков формирования гиперчувствительности к загрязнителям окружающей среды, профилактику формирования состояния гиперчувствительности среди населения, проживающего в зонах с высокой аллергенной нагрузкой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. А. Д. Адо. Общая аллергология. М. «Медицина». 1978, 424 с.
2. В.Н. Федосеева, Ю.А. Рахманин. Экологические аспекты гиперреактивности организма к факторам окружающей среды. М. 2012, 188 с.
3. Sabbah A., Drouet M., Sainte-Laudy J.et al. Apport de la cytometrie en flux dans le diagnostic allergologique. *Allergie Immunol.* 1995, v. 29, p. 15-21.
4. Sanz M.L., Gamboa P.M., De Weck A.L. Clinical evaluation of *in vitro* tests in diagnosis of immediate allergic reactions to betalactam antibiotics. *ACI International.* 2002, v.14, p.185-193.

УДК: 616.514

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ОСТРОЙ КРАПИВНИЦЕ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

С.В. Мальцев, Л.П. Сизякина, А.А. Лебеденко, О.Е. Семерник
Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону

IMMUNOLOGICAL DISORDERS IN ACUTE URTICARIA IN CHILDREN OF PRESCHOOL AGE

Maltsev S.V., Sizyakina L.P., Lebedenko A.A., Semernik O.E.
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Актуальность темы. Распространенность крапивницы в детской популяции составляет до 6,7% [1].

Крапивница является полиэтиологическим заболеванием, при этом поддержание гомеостаза организма осуществляется за счет тесной кооперации различных отделов иммунной системы. В то же время, вопрос зависимости развития острой крапивницы от иммунологических механизмов детского организма остается дискуссионным [2-5].

Для решения вопроса значимости участия иммунологических механизмов в генезе крапивницы у детей дошкольного возраста было проведено настоящее исследование. Для реализации поставленной цели обследовано 57 детей в возрасте от 1 до 6 лет, средний возраст обследуемых – 3,59±1,7 года. По половому признаку обследованные дети ранжированы следующим образом: мальчики – 28 человек (49,12%), девочки – 29 (50,83%).

Методы исследования включали анализ анамнестических данных, клиническое обследование ребенка с определением степени тяжести крапивницы по Zuberbieg с соавторами [6], определение содержания общего IgE, лактоферрина, γ -интерферона (γ -ИФН), интерлейкинов 4 и 6 (ИЛ-4, ИЛ-6) методом иммуноферментного анализа сыворотки крови, содержания IgM, IgG, IgA – методом Манчини, содержания Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-киллеров/супрессоров, НК-лимфоцитов, активированных лимфоцитов методом иммунофлуоресценции, содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом спектрофотометрии, проведение теста с нитросиним тетразолием. Статистическую обработку материала проводили с помощью пакета программы Statistica 7.0.

Результаты. Установлено, что в группе детей до 6 лет элементы острой крапивницы наиболее часто локализовались на коже всей поверхности тела (38%), щек (34%), груди и верхних

конечностей (по 19%) [$0,05 < p < 0,1$]. В 81,08% случаев острой крапивницы элементы сыпи носили уртикарный характер ($p < 0,05$).

Оценивая степень тяжести течения острой крапивницы, выяснено, что в группе детей до 6 лет она распределилась следующим образом: легкая – 18,92%, среднетяжелая – 70,27%, тяжелая – 10,81% ($p < 0,05$), при этом в 43,24% случаев она сопровождалась развитием ангионевротического отека ($0,05 < p < 0,1$).

В иммунном статусе детей со среднетяжелым вариантом течения острой крапивницы отмечается нормальное содержание CD3-клеток ($68,0 \pm 9,27\%$) [$p < 0,05$], что свидетельствует о нормальном процессе созревания Т-лимфоцитов, при этом процесс их дифференцировки нарушен: изменено соотношение CD4/ CD8 в сторону последних ($34,9 \pm 9,8\%$ и $29,5 \pm 6,1\%$, соответственно) [$p < 0,05$]. Содержание CD19-клеток и Ig A, IgM, IgG практически не отличается от донорских ($20,1 \pm 0,68\%$; $1,07 \pm 0,59$ г/л; $1,11 \pm 0,29$ г/л; $9,32 \pm 0,97$ г/л, соответственно) [$p < 0,05$]. В то же время содержание общих IgE и ЦИК незначительно повышено ($142,28 \pm 21,36$ МЕ/мл; $65,68 \pm 2,28$ у.е., соответственно) [$p < 0,05$]. В нейтрофильном звене отмечена редукция микробиоцидной активности ($1,41 \pm 0,27$ ед.) [$p < 0,05$]. Содержание провоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-6) и противовоспалительных цитокинов (γ -ИФН) находится в пределах референсных значений ($3,08 \pm 0,35$ пг/мл; $7,05 \pm 0,13$ пг/мл и $15,11 \pm 0,43$ пг/мл, соответственно) [$p < 0,05$]. Уровень лактоферрина был незначительно повышен и составил $1702,98 \pm 118,5$ нг/мл [$p < 0,05$].

В иммунном статусе детей с тяжелым вариантом течения острой крапивницы отмечается нормальное содержание CD3-клеток ($64,3 \pm 1,54\%$) [$p < 0,05$], что свидетельствует о ненарушенном процессе созревания Т-лимфоцитов, при этом процесс их дифференцировки нарушен: изменено соотношение CD4/ CD8 в сторону последних ($35,16 \pm 1,12\%$ и $24,5 \pm 5,75\%$, соответственно) [$p < 0,05$]. Показатели гуморального иммунитета свидетельствуют о его активации: содержание CD19-клеток, Ig A, IgM, IgG отличается от донорских в сторону увеличения ($26,5 \pm 1,48\%$; $1,35 \pm 0,75$ г/л; $1,25 \pm 0,28$ г/л; $11,16 \pm 1,91$ г/л, соответственно) [$p < 0,05$]. В то же время содержание общего IgE и ЦИК также повышено ($306,45 \pm 38,9$ МЕ/мл; $75,17 \pm 5,26$ у.е., соответственно) [$p < 0,05$]. В нейтрофильном звене отмечена значительная редукция микробиоцидной активности ($1,38 \pm 0,12$ ед.) [$p < 0,05$]. Содержание провоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-6) и противовоспалительных цитокинов (γ -ИФН) находилось в пределах референсных значений ($7,68 \pm 0,86$ пг/мл; $7,67 \pm 0,83$ пг/мл и $13,78 \pm 0,73$ пг/мл, соответственно) [$p < 0,05$]. Уровень лактоферрина был значительно повышен и составил $3135,98 \pm 419,18$ нг/мл [$p < 0,05$].

Выводы. Сопоставительный анализ параметров функционирования клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у детей дошкольного возраста с острой крапивницей выявил усиление цитотоксической активности CD8-клеток и редукцию микробиоцидной активности при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания. В гуморальном звене иммунитета следует отметить гиперпродукцию иммуноглобулинов А, М, G на фоне повышенного количества В-лимфоцитов только при тяжелом течении крапивницы, в то время, как содержание провоспалительных и

противовоспалительных цитокинов значительно не отличается от референсных значений. При этом содержание общих IgE и ЦИК имеет более высокие значения в группе детей дошкольного возраста с тяжелым течением острой крапивницы; уровень лактоферрина, как показателя острой фазы воспаления, значительно выше также в группе с тяжелым течением острой крапивницы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Горячкина Л.А., Ненашева Н.М., Борзова Е.Ю. Крапивница. Лечащий врач. 2003, №9, с. 43 – 45.
2. Образцов А.А. Крапивница у детей: вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения: Диссертация канд. мед. наук. М. 2006, 197 с.
3. Сизякина Л.П., Андреева И.И. Справочник по клинической иммунологии. Ростов-на-Дону, 2005, 448 с.
4. Lin Y.R., Liu T.H., Wu T.K. et al. Predictive factors of the duration of a first-attack acute urticaria in children. Am J Emerg Med. 2011, v.29, p.883–9.
5. Mathur A.N., Mathes E.F.. Urticaria mimickers in children. Dermatol Ther. 2013, v. 26, p.467-75.
6. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C. et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy. 2009, v.64, p.1417-26.

УДК: 612.017.11

ДЕФИЦИТ IGA У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

*Р.Я. Мешкова, Е.В. Слабкая, Л.В. Сазоненкова, Н.В. Ковригина,
С.А. Аксенова, Ю.А. Вавиленкова*

Смоленский государственный медицинский университет, г. Смоленск

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF SELECTIVE IGA DEFICIENCY IN YOUNG CHILDREN

*Meshkova R.J., Slabkaja E.V., Sazonenkova L.V., Kovrigina N.V.,
Aksenova. S.A., Vavilenkova J.A.*

Smolensk State Medical University, Russia, Smolensk

Селективная недостаточность IgA – это врожденный или первичный иммунодефицит (ПИД), относящийся к классу дефицитов антител. Несмотря на чрезвычайную распространенность этой патологии (1:400 – 1:600) ее молекулярно-генетические основы до конца не изучены. Предполагают, что гены, ответственные за данный ПИД, локализуются в 6 или 8 хромосоме. Описаны аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный тип наследования, но чаще регистрируются спорадические варианты, когда мутации возникают в процессе эмбрионального развития плода [1-4].

Верификация селективной недостаточности IgA основывается на лабораторном определении иммуноглобулинов в сыворотке крови. Диагноз подтверждается при снижении IgA от 0 до 0,05 г/л у детей в возрасте от 1 месяца до 4-х лет, и от 0 до 0,07 г/л у пациентов старше 4-х лет при нормальных показателях других сывороточных иммуноглобулинов и В-лимфоцитов [5].

Однако, при уменьшении концентрации IgA в сыворотке крови ниже возрастной нормы, но при отсутствии выше указанного критического снижения, можно констатировать синдром гипо-IgA. В этом случае показатели IgA сыворотки крови определяются в пределах от 0,05 до 0,2 г/л у детей от 1 месяца до 4-х лет и от 0,07 до 0,2 г/л у детей старше 4-х лет и взрослых. Эти пациенты также попадают в группу часто болеющих, отличаются предрасположенностью к затяжному течению заболеваний и формированию хронических воспалительных процессов.

Понятно, что своевременная диагностика и диспансерное наблюдение указанных пациентов улучшает прогноз, позволяет снизить риск формирования хронических очагов инфекции и развития осложнений [1, 6].

Цель исследования. С учетом выше изложенного целью настоящего исследования явилось изучение особенностей клинического течения 2-х форм дефицита IgA (селективной недостаточности IgA и гипо-IgA-синдрома) у часто болеющих детей.

Материалы и методы. С января 2013 по июль 2015 года включительно в стационаре Смоленского областного центра иммуноаллергологии обследовано 896 детей, выявлено 164 ребенка (18,3 %) с дефицитом IgA. Определение сывороточных иммуноглобулинов проводили методом ИФА с использованием тест-систем Vector Best (Новосибирск). В зависимости от степени снижения сывороточного IgA дети, включенные в исследование, были разделены на 2 группы:

I группа – селективная недостаточность IgA – 87 детей (53 % всех включенных в исследование), из них 51,7 % составили мальчики, 48,3 % - девочки;

II группа – гипо-IgA-синдром – 77 детей (47 % детей, включенных в исследование); 59,7 % - мальчики, 40,3 % - девочки.

Особенности клинического течения дефицита IgA оценивали по данным анамнеза и объективного осмотра. Статистическую обработку полученных данных проводили с определением критерия t Стьюдента. Все экспериментальные и клинические процедуры выполнялись в полном соответствии с международными этическими нормами научных исследований.

Результаты и обсуждение. В обеих группах, несмотря на достаточно раннюю манифестацию (в 1,5 – 2 года жизни), постановка клинического диагноза значительно запаздывает и приходится на возраст после 3-х лет. Так в I группе клиническая манифестация отмечена в возрасте $20,29 \pm 2,13$ мес., а постановка диагноза – в $42,76 \pm 3,26$ мес. жизни ($p < 0,001$); во II группе – в $23,52 \pm 2,92$ мес. и $43,96 \pm 4,10$ мес. соответственно ($p < 0,001$). При этом достоверных различий между группами не выявлено.

В клинической картине дефицита IgA преобладал инфекционный синдром в виде рецидивирующих ОРВИ. При селективной недостаточности IgA рецидивирующие вирусные инфекции имели место у 59,8 % детей, а при гипо-IgA-синдроме заметно реже – у 35,1 % детей. На 2-м месте – повторные бронхиты: в I группе у 40,2 %, во II группе у 27,3 % детей. Однако пневмонии у детей I группы диагностированы реже, в 9,2 % случаев, в то время как во II группе – у 13 % детей. При селективной недостаточности IgA этот показатель меньше, вероятно, в силу более пристального внимания к этой группе часто болеющих детей и более адекватной симптоматической и иммунотерапии при острых респираторных инфекциях.

При более глубоком дефиците IgA в анамнезе выявлены повторные отиты (у 11,5 %), тонзиллиты (у 8,0 %), стоматиты (у 5,7 %), синуситы (у 4,6 % детей); две последние клинические формы вообще отсутствовали при гипо-IgA-синдроме, а отиты и тонзиллиты встречались в 7,8 % и 9,1 % случаев соответственно.

В целом бактериальные инфекции дыхательных путей у детей с селективной недостаточностью IgA встречались у 69 детей, т.е. в 79,3 % случаев, а при гипо-IgA-синдроме реже – у 57,1 % детей.

У детей I группы чаще, чем во II-ой имело место инфицирование персистирующими вирусными инфекциями (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ 6 типа) с разной степенью активности. В I группе этот показатель составил 16,1 %, а во II-ой – 9,1 %.

Интересным фактом являются рецидивирующие фурункулы и ячмени, которые при селективной недостаточности IgA выявлены в 4 раза реже, чем при гипо-IgA-синдроме: у 1,1 и 3,9 % детей соответственно.

Результаты исследования свидетельствуют о высокой распространенности аллергопатологии во всех исследуемых группах детей. Как при селективной недостаточности IgA, так и при гипо-IgA-синдроме аллергические заболевания (пищевая аллергия, аллергический ринит, бронхиальная астма) диагностированы у каждого третьего ребенка: у 32,2 % детей I-ой и у 26,6 % детей II группы.

Кишечный синдром (дисфункция гепатобилиарной системы, лямблиоз, синдром мальабсорбции, рецидивирующие энтериты) у детей с селективной недостаточностью IgA диагностирован в 1,5 раза чаще, чем при гипо-IgA-синдроме: у 23,0 % и 9,1 % детей соответственно.

Вдвое чаще, у каждого пятого ребенка с селективной недостаточностью IgA, отмечена гиперплазия периферических лимфоидных образований. Так в I группе эта патология выявлена у 23,0 %, а во II-ой – у 10,4 % детей.

Выводы.

Диагностика дефицита IgA у часто болеющих детей осуществляется значительно позже его клинической манифестации, в среднем после 3-х лет жизни.

Как селективная недостаточность IgA, так и гипо-IgA-синдром, не имеют патогномоничных симптомов.

Рецидивирующие инфекции дыхательных путей у детей с селективной недостаточностью IgA развиваются чаще, чем при гипо-IgA-синдроме.

В клинической картине исследуемых вариантов дефицита IgA наряду с инфекционным синдромом частым клиническим проявлением является аллергопатология.

Для часто болеющих детей с селективной недостаточностью IgA характерны гиперплазия лимфоузлов и / или миндалин, патология желудочно-кишечного тракта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М. «ГЕОТАР-Медиа». 2009, 656 с.
2. Кондратенко И.В., Бологов А.А., Ковальчук Л.В. Первичные иммунодефициты: молекулярно-генетические механизмы и принципы диагностики. Методическое пособие. – Российский государственный медицинский университет. Москва. 2008, 35 с.
3. Латышева Е.А. Первичные иммунодефициты – не редкая болезнь, а трудный диагноз. Росс. аллергол. журн. 2013, №1, с. 58 – 61.
4. Marodi L., Notarangelo L.D. Immunological and genetic bases of new primary immunodeficiencies. NAT REV IMMUNOL. 2007, v.7, p.851 - 861.
5. Leman Y. Selective IgA Deficiency. Clin. Immunol. 2010, v3, p.10 – 16.
6. Прима: педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике (консенсус). Руководители проекта: В.А. Ревякина, Н.И. Ильина, Н.А. Геппе. М. «Медиа Сфера». 2015, 56с.

УДК: 612.017.1

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ АПИКАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТИТА

Л.А. Мозговая, И.И. Задорина, А.П. Годовалов, Л.П. Быкова
ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет
им. акад. Е.А Вагнера» Минздрава России, Пермь

SOME CLINICO-IMMUNOLOGICAL FEATURES OF APICAL PERIODONTITIS

Mozgovaya L.A., Zadorina I.I., Godovalov A.P., Bykova L.P.
Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm

Роль микробиоты в этиологии апикального периодонтита достаточно известна; к ней причастен широкий спектр микроорганизмов, содержащихся в корневых каналах (КК) зубов, однако их взаимодействие с организмом-хозяином изучены недостаточно [1, 2].

Микроорганизмы, проникая в апикальный периодонт, приводят к запуску целого каскада реакций на клеточном, микроциркуляторном, иммунном уровнях, следствием чего является деструкция апикального периодонта и прилегающей к нему кости [3]. Что касается иммунной системы, то её вклад будет состоять в первоочередной активации реактантов острой фазы воспаления и процесса фагоцитоза при участии факторов адаптивного иммунитета [4]. Известно, что в патологическом очаге бактерии фагоцитируются макрофагами, которые в свою очередь вырабатывают провоспалительные цитокины. Одним из таких цитокинов является интерлейкин-6, который стимулирует синтез белков острой фазы. Кроме того, синергичная экспрессия С-реактивного белка и интерлейкина-6 в апикальном периодонте способствует локальному повреждению ткани, обеспечивая в последующем развитие системного воспаления [5, 6].

Цель исследования – определить влияние микроорганизмов, выделенных из корневых каналов зубов, на выраженность клинико-рентгенологических симптомов и продукцию С-реактивного белка в периапикальных тканях при хроническом периодонтите.

Материалы и методы. Проведено исследование отделяемого из 44 корневых каналов зубов, полученного от 34 пациентов в возрасте 18-65 лет с хроническими формами апикального периодонтита. Материал из корневого канала зуба получали при помощи бумажного штифта, диаметр которого позволяет забрать материал из наиболее узкой части канала. Для микробиологического исследования использовали тиогликолевую среду, а также среды Эндо, Сабуро, Вильсон-Блер, Блаурокк, МРС, желточно-солевой, шоколадный и кровяной агары. После

инкубации осуществляли учет выросших колоний, оценивали тинкториальные и культурально-биохимические свойства микроорганизмов.

Концентрацию С-реактивного белка в образцах содержимого КК зубов и периапикальной области определяли методом иммуноферментного анализа, уровень альбумина – в реакции с бромкрезоловым зеленым путем использования соответствующих наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Клинико-рентгенологические симптомы оценивали по максимальному диаметру и площади очага деструкции костной ткани в апикальном периодонте по Н.А. Прилуковой [7].

Для статистической обработки использовали *t*-критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Микрофлора КК зубов была представлена только одним бактериальным видом в 19% случаев, в том числе выделены: коагулазоотрицательные стафилококки (33%), представители семейства *Enterobacteriaceae* (25%), коагулазопозитивные стафилококки (17%) и *Lactobacillus spp.* (17%), *Streptococcus spp.* (8%). Ассоциации микроорганизмов у пациентов с апикальным периодонтитом присутствовали в содержимом КК зубов в 81% случаев. Наиболее часто в их составе встречались анаэробные микроорганизмы (40,6%), коагулазоотрицательные стафилококки (17,4%), представители рода *Streptococcus* (14,8%) и *Enterococcus* (11,8%). Среди анаэробных микроорганизмов преобладали *Lactobacillus spp.* (42,8%), кокковые формы (41%). Выделенные стрептококки в основном представлены *Streptococcus pyogenes* (56,5%). Интересно заметить, что *Staphylococcus aureus* в составе ассоциаций был выделен лишь в 15% случаев обнаружения коагулазопозитивных кокков. Их основная масса примерно поровну была представлена *Staphylococcus hyicus* (46%) и *intermedius* (39%). Кроме этого, в формировании ассоциаций принимали участие грамотрицательные энтеробактерии (8%), а также *Neisseria spp.* (7%), *Corynebacterium spp.* (3%), *Candida spp.* (2%).

Одновременно обнаружено, что на присутствие микроорганизмов в содержимом КК зубов иммунная система отреагировала выработкой С-реактивного белка. Высокая концентрация которого в патологическом очаге зарегистрирована в присутствии *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium spp.*, анаэробных микроорганизмов и коагулазопозитивных стафилококков.

Концентрация альбумина в периапикальном очаге была намного выше, чем в слюне и сыворотке крови у пациентов с хроническим периодонтитом [8, 9]. Причиной этого, вероятно, является инфицированность корневых каналов зубов бактериями, которые, обеспечивая свои потребности в протеинах, способствуют увеличению выхода плазмы крови непосредственно в очаг воспаления [10, 11]. Наибольшая концентрация альбумина отмечена нами при выделении анаэробных микроорганизмов (218,8±56,3 мг/мл), *Corynebacterium spp.* (157,7±37,9 мг/мл) и *Streptococcus pyogenes* (120,4±14,4 мг/мл), минимальная – *Neisseria spp.* (65,3±16,2 мг/мл) ($p < 0,05$).

При проведении клинико-микробиологических параллелей обнаружена зависимость размеров очага деструкции костной ткани от видовой численности микрофлоры, выделенной

из КК зубов. Так, в случае присутствия в очаге повреждения нескольких микробов-ассоциантов наблюдается статистически значимое увеличение максимального диаметра и площади очага деструкции костной ткани в апикальном периодонте ($p < 0,05$). Следует также отметить, что увеличение численности микробов в ассоциации даже до двух видов уже вызывает статистически значимое увеличение площади очага поражения к очагам, сформированным одним возбудителем ($p < 0,05$).

При оценке индекса PAI [12] различия в зависимости от численности бактериальных видов в КК зубов не выявлено, что указывает на стабильность патологического процесса, вызванного как одним, так и несколькими микроорганизмами.

Разные виды микроорганизмов, выделенные из КК, характеризовали индивидуальные деструктивные изменения костной ткани. Так, выраженным разрушительным действием обладали представители семейства *Enterobacteriaceae*, которые, как известно, обладают мощным спектром факторов патогенности и токсичности; представители рода *Corynebacterium*, что по данным Takada *et al.* может быть связано с наличием у данных микроорганизмов трипсин-подобной активности [13]. А в случае выделения только сапрофитной микрофлоры размеры очага деструкции были минимальными. Очевидно, что деструктивный потенциал отдельных родов и видов микроорганизмов обеспечивается мощной активацией иммунной системы под влиянием факторов патогенности этих бактерий. В свою очередь, избыточно активированная иммунная система приводит к повышению функционирования остеокластов, которые расширяют очаг повреждения [4].

Заключение. Таким образом, существенную роль в воспалительном процессе при апикальном периодонтите играют условно-патогенные микроорганизмы; присутствие в корневых каналах зубов микробных ассоциаций приводит к усилению деструктивных процессов в патологическом очаге, что обусловлено как непосредственным повреждающим действием микроорганизмов, так и косвенным влиянием через факторы иммунной системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Мозговая Л.А., Задорина И.И., Быкова Л.П., Годовалов А.П. Микрофлора корневых каналов зубов в динамике лечения хронических форм апикального периодонтита. Саратовский научно-медицинский журнал. 2013, № 3, с. 447-449.
2. Kumar P.S., Leys E.J., Bryk J.M. et al. Changes in periodontal health status are associated with bacterial community shifts as assessed by quantitative 16s cloning and sequencing. J. Clin. Microbiol. 2006, v. 44, p. 3665-3673.
3. Seall G.J., Ng Y.-L., Spratt D. et al. An in vitro comparison of the bactericidal efficacy of lethal photosensitization or sodium hypochlorite irrigation on *Streptococcus intermedius* biofilms in root canals. Int. Endod. J. 2002, v. 35, p. 268-274.
4. Silva N., Abusleme L., Bravo D. et al. Host response mechanisms in periodontal diseases. J. Appl. Oral. Sci. 2015, v. 23, p. 329-355.

5. Garrido M., Dezerega A., Bordagaray M.J. et al. C-reactive protein expression is up-regulated in apical lesions of endodontic origin in association with interleukin-6. *J. Endod.* 2015, v. 41, p. 464-469.
6. Zhang J., Huang X., Lu B. et al. Can apical periodontitis affect serum levels of CRP, IL-2, and IL-6 as well as induce pathological changes in remote organs? *Clin. Oral. Investig.*, 2015, v. 10, Epub ahead of print.
7. Прилукова Н.А. Оптимизация лечения хронического апикального периодонтита и факторы, влияющие на его развитие. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Ижевск. 2013, 24 с.
8. Iwasaki M., Yoshihara A., Hirotsuki T. et al. Longitudinal study on the relationship between serum albumin and periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.* 2008, v. 35, p. 291-296.
9. Shaila M., Pai G.P., Shetty P. Salivary protein concentration, flow rate, buffer capacity and pH estimation: A comparative study among young and elderly subjects, both normal and with gingivitis and periodontitis. *J. Indian. Soc. Periodontol.* 2013, v. 17, p. 42-46.
10. Hollman R., Van Der Hoeven H.J. Inability of intact cells of *Treponema denticola* to degrade human serum proteins IgA, IgG and albumin. *J. Clin. Periodontol.* 1999, v. 26, p. 477-479.
11. Yakob M., Kari K., Tervahartiala T. et al. Associations of periodontal microorganisms with salivary proteins and MMP-8 in gingival crevicular fluid. *J. Clin. Periodontol.* 2012, v. 39, p. 256-263.
12. Соловьёва А.М. Совершенствование методов профилактики и лечения хронической очаговой одонтогенной инфекции. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. СПб. 2001, 35 с.
13. Takada K., Hirasawa M. Expression of trypsin-like activity by the genera *Corynebacterium* and *Actinomyces* in canine periodontitis. *J. Med. Microbiol.* 2000, v. 49, p. 621-625.

УДК: 616.5-002

КЛИНИЧЕСКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА НАРУШЕНИЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Е.М. Никифорова, М.А. Чужева

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград

THE CLINICO-MORPHOLOGICAL PATTERN OF THE VIOLATIONS OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

Nikiforova E.M., Chueva M.A.

Volgograd State Medical University, Volgograd

Введение : Атопический дерматит (АтД) – заболевание полиэтиологическое, в его развитии участвуют различные экзогенные и эндогенные факторы. Многие авторы отмечают взаимосвязь поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с проявлениями аллергодерматозов[1-3]. Стертость клинической картины заболеваний ЖКТ при АтД является одной из причин недостаточного внимания врачей к этой проблеме[4] В настоящее время недостаточно полно исследован характер морфологических изменений слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки, сопровождающий различные формы хронического гастрита и гастродуоденита (ХГ/ХГД) на фоне аллергодерматозов[5]. Все это и определило цели нашего исследования.

Материалы и методы.

Проводилось открытое простое сравнительное рандомизированное исследование, в которое было включено 126 детей от 8 до 17 лет. Все пациенты были разделены на 2 группы. На момент включения у больных 1-й группы был выставлен диагноз ХГ/ХГД и АтД (50,8%, n=64) (Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с атопическим дерматитом 2013) [6]. Во 2-ю группу вошли дети с диагнозом ХГ/ХГД 49,2% (n=62), согласно Сиднейской классификации гастритов (1996). Критериями включения в исследование послужили: возраст пациентов от 8 до 17 лет; установленный диагноз АтД. Критерии не включения: ранее обследование и терапия по гастроэнтерологической патологии; терапия глюкокортикостероидами. Критерии исключения: обнаружение при настоящем исследовании язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, а так же гастроэзофагеальнорефлюксной болезни.

Всем больным проведено инструментальное комплексное обследование, включающее фиброэзофагогастродуоденоскопию («PentaxFGV» (Япония)) с забором биопсийного материала слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки, взятого прицельно (3 фрагмента): антральный отдел, тело желудка и 12-перстная кишка. Все 3 фрагмента были использованы для гистологического

исследования с окраской гематоксилином - эозином и по Giemsa(для идентификации *H. pylori*). Описательные показатели (эритема, атрофия, зернистость, гиперплазия и эрозия) оценивались по степени выраженности: слабо выраженный, умеренный и выраженный. Производилась оценка слизистой антрального отдела желудка и 12-перстной кишки.

Результаты и обсуждения.

Боли в животе отмечались у всех детей и характеризовались ноющей, тупой, постоянной болью. При этом ранний болевой синдром характеризовался различной интенсивностью болей: слабая, умеренная, интенсивная, нестерпимая. Боли умеренного характера чаще отмечались у детей без атопического дерматита (100% (62/62)), несколько реже они фиксировались у детей с АтД, составляющими 1-ю группу (87,5% (56/64) ($p < 0,01$)). Интенсивные и нестерпимые боли в животе были менее характерны для обеих групп исследования.

Симптомы диспепсии распределились следующим образом: часто (несколько раз в месяц) тошнота беспокоила пациентов с АтД (46,9% (30/64)), тогда как детей без аллергологического фона почти в 2 раза реже (29,1% (18/62)) ($p < 0,01$). Часто изжогу отмечали больные с АтД (68,8% (44/64)), что в 3,5 раза чаще, чем у детей контрольной группы (19,4% (12/62)) ($p < 0,01$). Рвота несколько раз в год наблюдалась у детей 1-й группы (34,4% (22/64)), что в 3,5 раза чаще чем у детей 2-й группы (9,7% (6/62)) ($p > 0,05$).

Частым симптомом являлось нарушение стула. У пациентов с ХГ/ХГД (19,4% (12/62)) диарея отмечалась несколько раз в месяц, тогда как у детей с АтД диарея отмечалась несколько раз в год (25% (16/64)). Несколько раз в месяц на запоры жаловались пациенты с АтД (100% (64/64)), что в 1,4 раза чаще, чем у детей контрольной группы (70,9% (44/62)) ($p < 0,01$).

Проведенное эндоскопическое исследование выявило поражение антрального отдела желудка и луковицы 12-перстной кишки. В этих отделах эндоскопическая картина была представлена гиперемией, участками серовато-белого цвета с усилением сосудистого рисунка, пастозностью, рыхлостью, отечностью и сглаженностью складок. Дыхательный тест был положительный у всех пациентов ($n = 126$).

Для глубокой оценки состояния слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки использовалось морфологическое исследование биоптатов.

Сравнительный анализ результатов морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки тела желудка больных 1-й и 2-й групп показал примерно одинаковую частоту умеренной активности воспалительных изменений (56,3% (34/64) и 61,3% (38/62) соответственно ($p > 0,05$)). Нарушение микроциркуляции отмечалось у 40 детей 1-й группы (62,5%) и у 36 детей 2-й группы (52,1%). Следует отметить, что у больных 1-й группы (АтД) чаще, чем у пациентов 2-ой (ХГ/ХГД) группы ($p < 0,05$) выявлялась атрофия слизистой оболочки тела желудка (в 1-й группе 54,7% (34/64), во 2-й группе 3,2% (2/62)).

Сравнительный анализ результатов морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка больных 1-й и 2-й групп показал, что умеренная степень активности воспаления чаще встречалась у детей без аллергодерматоза (41,9% (26/62)), а при наличии атопического дерматита у 28,1% (17/64). Легкая степень активности воспаления в слизистой оболочке антрального отдела желудка преобладала у всех детей: в 1-й группе 71,9%

(45/64), во 2-й группе 58,1% (36/62). Нарушение микроциркуляции в 1,6 раз чаще отмечалось у 43 детей с АтД (1 группа) (67,2%), чем у детей контрольной группы (26 детей, 41,9%). Необходимо отметить, что у больных с атопическим дерматитом атрофические изменения отмечались у 54,8% (35/64), что в 1,5 раза чаще, чем у детей контрольной группы (35,9% (22/62)) ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ результатов морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки 12-перстной кишки показал, что умеренная активность воспалительного процесса достоверно чаще отмечалась у пациентов без аллергопатологии (54,8% (34/62)) по сравнению с детьми с АтД (1-я группа) (14,1% (9/64)) ($p < 0,01$). Во всех 2-х группах преобладала слабая активность воспаления. Нарушение микроциркуляции чаще отмечалось у больных 2-й группы, чем у детей 1-й группы (69,4% (43/62) и 9,4% (6/64) соответственно). Следует отметить, что у каждого второго больного с АтД отмечались явления атрофии слизистой оболочки 12-перстной кишки (46,9% (30/64)), тогда как в контрольной группе не выявлено.

При оценке состояния слизистой оболочки всех трех исследуемых отделов желудочно-кишечного тракта имела место насыщенность поверхностного слоя стромы эпителия мононуклеарами.

Выводы. Анализ полученных данных указывает на распространенность диспепсических явлений у детей с атопическим дерматитом и хроническим гастритом и/или гастроудоденитом на фоне выраженных морфологических изменений: воспалительные и атрофические изменения, нарушение микроциркуляции слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки. При этом насыщенность стромы слизистой оболочки тела желудка, антрального отдела и 12-перстной кишки мононуклеарами говорит о наличии хронического воспалительного процесса.

Учитывая полученные данные необходимо проводить терапию гастропатологии у детей с АтД.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Козлова Н. Н. Влияние *Helicobacter pylori*-инфекции на структуру и клинику неспецифических дерматозов: автореф. диссертации канд. мед. наук. Российский университет дружбы народов, Москва. 2008 год.
2. Малюжинская Н. В., Никифорова Е. М., Чуева М. А. Клинико-эндоскопическая и морфологическая картина нарушений верхних отделов желудочно-кишечного тракта при атопическом дерматите и хронической крапивнице у детей. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2014, с. 115 – 118.
3. Loden M., Maibach H.I. Treatment of dry skin syndrome. Springer-Berlin. 2012, p. 591.
4. Чуева М. А., Малюжинская Н. В., Никифорова Е. М. Особенности клинико-эндоскопических нарушений при патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта при атопическом дерматите у детей. Научные перспективы XXI века. Достижения и перспективы нового столетия. 2014.
5. Пальцев М. А., Аничков Н. М., Литвицкий П. Ф. Патология человека. Учебник для медицинских вузов (В 2-х тт.). М. Медицина, 2009.
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению атопического дерматита. – М.: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2013, 27с.

УДК: 613.262:634.11]-021.3-097.3-053

ПОЛОВЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К АЛЛЕРГЕНАМ ЯБЛОКА В ДОНЕЦКОМ РЕГИОНЕ

А.С. Прилуцкий, К.Е. Ткаченко

*Кафедра клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Донецкий национальный
медицинский университет им. М. Горького*

GENDER AND AGE PECULIARITIES OF SPECIFIC SENSITIZATION TO THE APPLE ALLERGENS

Prylutskyi O.S., Tkachenko K.E.

*Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology,
M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk*

В настоящее время в мире отмечается повсеместный рост распространенности аллергических заболеваний. Уже сейчас можно говорить о пандемии аллергопатологии. Так, около трети всего населения Земли страдает той или иной формой аллергии. Известно, что большая доля в структуре всей аллергических болезней принадлежит пищевой аллергии (ПА). При этом, наряду с другими, наиболее часто вызывают аллергические реакции различные фрукты [1]. По данным ряда источников сенсibilизацию к тем или иным фруктам имеют от 2 до 10% взрослого и детского населения во всем мире. Среди них около 10% сенсibilизированны к аллергенам яблока [1,2].

Поскольку яблоко принято относить к гипоаллергенным продуктам, его часто включают в пищевой рацион лиц, предрасположенных к аллергическим реакциям. Кроме того, всем известен широкий спектр полезных свойств данного фрукта. Однако на сегодняшний день практически отсутствуют сведения о возрастной и половой структуре сенсibilизации лиц с пищевой аллергией к яблоку. Безусловно, знание данных особенностей позволило бы практикующим врачам выбрать оптимальную диагностическую и лечебную тактику относительно данной патологии.

В связи с вышеизложенным, целью нашей работы явилось изучение половых и возрастных особенностей специфической сенсibilизации к общему аллергену яблока.

Материалы и методы. Нами исследовано 252 сыворотки крови больных, проживающих в Донецком регионе и предъявляющих жалобы на развитие аллергических реакций на различные продукты питания, проявляющиеся в виде атопического дерматита (АтД) и крапивницы. У каждого больного определялся уровень аллерген-специфического Ig E к яблоку (sIgE). Определение sIgE проводилось с помощью первых отечественных иммуноферментных тест-систем IV поколения (г.Донецк). Все обследованные лица были поделены на четыре возрастных категории: 36 человек

младше 2-х лет, 56 человек от 2-х до 5-ти лет, 51 человек от 5-ти до 10-ти лет и 109 человек старше 10-ти лет. Средний возраст в каждой группе составил соответственно: $1\pm 0,06$ лет, $3\pm 0,13$ года, $7\pm 0,25$ лет и $29\pm 1,90$ лет. Половое распределение было следующим: $61,11\pm 8,12\%$ мальчиков и $38,89\pm 8,12\%$ девочек в возрастной группе младше 2-х лет; $55,36\pm 6,64\%$ мальчиков и $44,64\pm 6,64\%$ девочек в группе от 2-х до 5-ти лет; $56,86\pm 6,94\%$ мальчиков и $43,14\pm 6,94\%$ девочек в возрастной группе от 5-ти до 10-ти лет; $43,12\pm 4,74\%$ лиц мужского пола и $56,88\pm 4,74\%$ лиц женского пола в возрастной группе старше 10-ти лет. Статистический анализ проводился с помощью лицензионной программы «MedStat» (г.Донецк). Выполнена оценка характера распределений показателей на нормальность, и, учитывая отличие их от нормального, были рассчитаны медиана и ошибка медианы ($M\pm m$). В каждой возрастной группе проводился расчет и сравнение частоты и уровней специфической сенсибилизации к яблоку в зависимости от пола и возраста, при этом были использованы критерий χ^2 , процедура Мараскуило-Ляха-Гурьянова, а также ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса и критерий Данна.

Результаты и обсуждения. В ходе проведенного исследования было установлено, что процент сенсибилизированных лиц к аллергенам яблока среди всех обследованных составляет $10,32\pm 1,92\%$. Частота сенсибилизации в различных возрастных группах распределилась следующим образом: $5,56\pm 3,81\%$ в группе до 2-х лет, $10,71\pm 4,13\%$ в группе от 2-х до 5-ти лет, $23,53\pm 5,94\%$ в группе от 5-ти до 10-ти лет и $5,50\pm 2,18\%$ в группе старше 10-ти лет. Множественные сравнения частот сенсибилизации в 4-х группах различного возраста с использованием критерия χ^2 (двусторонней критической области) показали наличие статистически значимого различия на уровне значимости $p=0,004$. Проведение процедуры Мараскуило-Ляха-Гурьянова позволило выявить достоверно более высокую частоту сенсибилизации в группе от 5-ти до 10-ти лет по сравнению с группой старше 10-ти лет ($p=0,036$). Наряду с этим достоверных различий в частотах сенсибилизации между лицами мужского и женского пола выявлено не было, как во всей выборке, так и в отдельных возрастных группах.

Средние уровни сенсибилизации (медиана \pm ошибка медианы) составили $0,18\pm 0,01$ МЕ/мл, $0,15\pm 0,05$ МЕ/мл, $0,13\pm 0,03$ МЕ/мл, $0,26\pm 0,04$ МЕ/мл в первой, второй, третьей и четвертой возрастных категориях соответственно. Ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса показал наличие статистически значимых различий в уровнях sIgE к яблоку в разных возрастных категориях ($p<0,001$). С помощью критерия Данна выявлены достоверно более высокие уровни sIgE к яблоку в группе младше 2-х лет по сравнению с группой от 5-ти до 10-ти лет ($p<0,05$), а также достоверно более высокие уровни sIgE к яблоку в группе старше 10-ти лет по сравнению с каждой из оставшихся 3-х групп ($p<0,01$). Половых различий в уровнях sIgE как внутри возрастных категорий, так и во всей выборке обнаружено не было.

Выводы:

1. Установлено, что частота аллергии к яблоку среди жителей Донецкого региона, страдающих пищевой аллергией, достаточно высокая и составляет $10,32\pm 1,92\%$.

2. Анализ повозрастного распределения уровней специфических IgE-антител к яблоку показал наличие достоверно более высокого уровня сенсibilизации с ПА в группе старше 10-ти лет по сравнению с группами до 2-х лет ($p<0,01$), от 2-х до 5-ти лет ($p<0,01$), и группой от 5-ти до 10-ти лет ($p<0,01$), а также достоверно более высокого уровня сенсibilизации в группе младше 2-х лет по сравнению с группой от 5-ти до 10-ти лет ($p<0,05$). Установлено, что частота сенсibilизации в возрастной группе от 5-ти до 10-ти лет достоверно выше, чем в группе от 10-ти лет и старше ($p=0,036$).

3. Анализ полового распределения уровней и частот специфической сенсibilизации к яблоку не выявил статистически значимых различий между лицами мужского и женского пола во всех возрастных категориях.

4. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности определения сенсibilизации к аллергенам яблока у лиц, страдающих ПА, для подбора индивидуальной диеты, и могут использоваться как в практической работе аллергологов-иммунологов, так и при проведении научных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Hassan A.K.G., Venkatesh Y.P. An overview of fruit allergy and the causative allergens. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2015, v.47, p.180-7.
2. Kiewning D., Schmitz-Eiberger M. Effects of long-term storage on Mal d 1 contents of four apple cultivars with initial low Mal d1 contents. *J Sci Food Agric.* 2014, v. 94, p.798-802.

УДК: 613.286-021.3:612.017.3

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К АЛЛЕРГЕНАМ ЯЙЦА КУРИНОГО У ЛИЦ С ОТЯГОЩЕННЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ АНАМНЕЗОМ

А.С. Прилуцкий, А.С. Мацегора

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
83003, г.Донецк, пр.Ильича, 16*

THE FREQUENCY OF SPECIFIC SENSITIZATION TO HEN'S EGG ALLERGENS IN PERSONS WITH ALLERGIC ANAMNESIS

Prilutskiy A.S., Matsehora A.S.

Donetsk National Medical University of Maxim Gorky

Введение. На сегодняшний день, пищевая аллергия (ПА) регистрируется у миллионов людей, принимая характер пандемии XXI века. Одной из довольно частых причин ПА является аллергия на антигены яйца куриного (от 1% до 2% детей) [1]. Так, в Японии более трети случаев пищевой аллергии (38,2%) приходится именно на аллергию к яйцу куриному [2]. Для больных с аллергией к яйцу довольно сложно полностью избежать потребления яиц, так как они содержатся во многих продуктах: практически во всех макаронных, хлебобулочных, колбасных и кондитерских изделиях, косметике, лекарственных препаратах и др. В то же время, этикетки на многих продуктах не содержат непосредственного упоминания о содержании в своем составе продукта куриного яйца, а вместо этого перечисляются названия его компонентов, непонятных для большинства потребителей (эмульгатор, лецитин, вителлин и пр.), что еще более усложняет данную проблему [3]. Кроме того, культуры вирусов и риккетсий для приготовления вакцин выращивают на курином эмбрионе, и готовые вакцины содержат незначительное количество протеинов яйца, которых однако, может быть достаточно для развития тяжелых анафилактических реакций у сенсibilизированных людей [4].

Международными консенсусами определено, что для эффективного лечения и профилактики аллергических заболеваний диагностика аллергии (в т.ч. пищевой) должна базироваться на выявлении аллерген-аллерген-специфических IgE, однако частота встречаемости, уровень и половые различия сенсibilизации к аллергенам яйца малоизучены [5].

В связи с вышесказанным, актуальность вопроса изучения сенсibilизации к протеинам яйца куриного не вызывает сомнений.

Цель работы — изучить уровень и частоту встречаемости сенсibilизации к аллергенам (белка, желтка) яйца, установить наличие половых различий сенсibilизации к исследуемым аллергенам.

Материалы и методы. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) исследовались уровни аллерген-специфических IgE у 277 пациентов, обратившихся за помощью на кафедру клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии при Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького в период с 2010 по октябрь 2015 года. Все обследованные имели отягощенный аллергический анамнез, наблюдались в связи с поллинозом и пищевой аллергией, проявлявшейся зачастую в виде атопического дерматита. Для исследования аллерген-специфического IgE использовались разработанные нами наборы высокочувствительного твёрдофазного иммуноферментного количественного анализа (г. Донецк). Исследовано 277 человек, из них мужского пола – 131, женского – 146. Для каждой из групп были рассчитаны частота и уровень сенсибилизации к яйцу.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием программы «MedStat». Проверку данных на нормальность распределения осуществляли с использованием критерия Шапиро-Уилка. Так как распределение данных отличалось от нормального на уровне значимости $p < 0,001$, то в исследовании применяли непараметрические критерии. Для определения статистической зависимости уровня аллерген-специфического IgE к белку и желтку среди лиц мужского и женского пола использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена, где r – коэффициент корреляции.

Результаты и обсуждение. При проведении исследования сывороток наших пациентов определены средние уровни специфической сенсибилизации к аллергенам белка ($0,31 \pm 0,15$ (г/мл)) и желтка ($0,24 \pm 0,31$ (г/мл)) яйца. Концентрации аллерген-специфических IgE к белку яйца оказались достоверно ($p < 0,001$) выше таковых к антигенам желтка.

Проверка значимости корреляционной связи методом ранговой корреляции Спирмена показала прямую сильную корреляционную связь ($r = 0,772$) между уровнями аллерген-специфических IgE к аллергенам белка и желтка, на уровне значимости $p < 0,01$.

Исследование частоты сенсибилизации к аллергенам яйца куриного показало довольно высокую частоту среди лиц с отягощенным аллергическим анамнезом: $54,51 \pm 4,98\%$ для белка и $29,85 \pm 4,58\%$ для желтка. При этом, частота сенсибилизации к антигенам белка яйца оказалась достоверно выше в сравнении с аналогичным показателем для желтка (критерий χ -квадрат, $p < 0,001$).

При сравнении частоты сенсибилизации к различным аллергенам яйца куриного среди мужчин и женщин получены следующие результаты. Частота сенсибилизации к аллергенам белка среди мужчин составила $54,20 \pm 4,98\%$, а среди женщин – $54,79 \pm 4,98\%$. В тоже время, частота сенсибилизации к аллергенам желтка среди мужчин и женщин составила соответственно $29,46 \pm 4,56$ и $30,00 \pm 4,58\%$. При этом множественные сравнения частот сенсибилизации исследуемых групп (мужчин и женщин) с использованием критерия χ -квадрат показали отсутствие статистически значимого различия между ними.

Таким образом, нами выявлены довольно высокие уровни и частота сенсibilизации к различным аллергенам яйца куриного среди лиц с отягощенным аллергическим анамнезом, причем частота сенсibilизации к антигенам, содержащимся в белке яйца, достоверно выше, чем к антигенам желтка. Полученные нами результаты согласуются с данными ряда авторов, которые указывают на менее выраженные аллергенные свойства желтка в сравнении с белком яйца [6,7,8].

Выводы:

1. Уровни аллерген-специфических IgE к аллергенам белка яйца ($0,31 \pm 0,15$ (г/мл)) достоверно выше соответствующих показателей при исследовании сенсibilизации к желтку ($0,24 \pm 0,31$ (г/мл)) яйца и имеют сильную прямую корреляционную связь между собой ($r=0,772$, $p<0,01$).
2. Установлена высокая частота встречаемости сенсibilизации к аллергенам яйца среди лиц с пищевой аллергией: $54,51 \pm 4,98\%$ для белка и $29,85 \pm 4,58\%$ для желтка, причем частота сенсibilизации к белку яйца оказалась наиболее высокой (критерий χ -квадрат, $p<0,001$).
3. Выявлено отсутствие разницы в частоте сенсibilизации к аллергенам куриного яйца среди мужчин и женщин.
4. Полученные результаты целесообразно учитывать при диагностике сенсibilизации к аллергенам белка и желтка яйца куриного как в практическом здравоохранении, так и при проведении научных исследований в области пищевой аллергии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Savage J. H., Matsui E.C., Skipak J.M. et al. The natural history of egg allergy //Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2007, №. 6, p.1413-1417.
2. Matsuo H., Yokooji T., Taogoshi T. Common food allergens and their IgE-binding epitopes. Allergy International. 2015, №. 4, p. 332-343.
3. Ando H., Moverare R, Kondo J. et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2008, №. 3, с. 583-588.
4. Сергеев Ю. В., Гусева Т. П., Пашкова А. М. Лечение пищевой аллергии. Леч. врач. 2006, №. 4, с. 33-39.
5. Прилуцкий А. С., Коваленко В. В. Уровни IgE-антител к яичному белку у детей с пищевой аллергией. Дети. 2010, №. 1, с. 0-34.
6. Sánchez J., Retrepo M.N., Moran J. et al. Alergia a la leche y al huevo: diagnóstico, manejo e implicaciones en América Latina. Biomédica. 2014, №. 1, p. 143-156.
7. Боткина А. С. Пищевая аллергия у детей: современный взгляд на проблему. Леч.врач. 2012, №. 6, с. 24-26.
8. Асирян Е.Г. Корреляционные связи между специфическими антителами к пищевым аллергенам у детей с атопическим дерматитом. Вестник ВГМУ. 2010. №9, с1-6.

УДК: 612.017.3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОПОСТАВЛЕНИЯ ДАННЫХ АЛЛЕРГОАНАМНЕЗА И ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ ИНСЕКТНОЙ АЛЛЕРГИИ

Л.Ф. Сафина, Е.В. Агафонова, Р.С. Фассахов, И.Д. Решетникова
ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии»
Роспотребнадзора

A COMPARISON OF DATA ALLERGIC HISTORY AND LABORATORY TESTS ON INSECT STING ALLERGY

Safina L.F., Agafonova E. V., Fassakhov R. S., Reshetnikova I. D.
Kazan Scientific-Research Institute of Epidemiology and Microbiology

В диагностике аллергии к яду перепончатокрылых насекомых ключевое значение имеет тщательно собранный анамнез, который позволяет выявить клинические симптомы и предположительно определить вид насекомого [1,2].

По рекомендации Европейской академии аллергологии диагностические процедуры, включающие в себя кожное тестирование, определение аллерген-специфических IgE и дополнительные методы обследования, должны проводиться у всех пациентов с перенесенной системной аллергической реакцией (САР) на укусы перепончатокрылыми насекомыми для выявления сенсibilизации. В связи с отсутствием зарегистрированных аллергенов яда перепончатокрылых насекомых для проведения кожного тестирования, особую значимость для аллерген-специфической диагностики приобретают методы аллергодиагностики *in vitro*. Доступным методом является иммуноферментный анализ (ИФА) в различных модификациях, однако у 10-20% пациентов с клиникой САР на ужаление не удается выявить аллерген-специфические IgE к яду насекомых. Среди новых методов лабораторной диагностики заслуживает внимания тест активации базофилов (ТАБ), основанный на количественном определении маркера активации базофилов CD63 методом проточной цитометрии. Определение экспрессии антигена активации CD63 на базофилах дает возможность выявить 1-й тип реакций гиперчувствительности к аллергену, даже если в периферической крови не выявляются аллерген-специфические IgE [3].

Целью исследования явился анализ результатов лабораторных тестов (определение уровня аллерген-специфических IgE и данных ТАБ) и сопоставление с данными аллергоанамнеза у пациентов с инсектной аллергией.

В соответствии с задачами исследования были определены шесть групп пациентов:

1. Пациенты с САР I, II, III степени на ужаление пчелой, n=19;
2. Пациенты с диагнозом анафилактический шок (АШ) на ужаление пчелой, n=20;

3. Пациенты с САР I, II, III степени на ужаление осой, n=23;
4. Пациенты с диагнозом АШ на ужаление осой, n=21;
5. Пациенты с САР I, II, III степени на ужаление неидентифицированным насекомым, n=10;
6. Пациенты с диагнозом АШ на ужаление неидентифицированным насекомым, n=9.

В соответствии с дизайном исследования всем пациентам с САР (n=102) проведено определение аллерген-специфических IgE с помощью тест – системы «Аллерго ИФА-специфические IgE» («АлкорБио», Россия) и выполнен тест активации базофилов (BASOTEST™, Glicotope Biotechnology, Германия) с аллергенами яда пчелы, осы и шершня (BUEHLMANN, Flou-CAST-Allergens, Швейцария).

В группе пациентов с САР I, II, III степени на ужаление пчелой (n=19) сенсibilизация только к яду пчелы выявлена в 13 (68,4%) случаях по данным определения аллерген-специфических IgE и в 15 (78,9%) случаях подтверждена по результатам ТАБ (p>0.05). В двух случаях (10,5%) диагностирована сенсibilизация к аллергенам яда осы. Двойная сенсibilизация к аллергенам яда пчелы и осы выявлена по результатам обследования аллерген-специфических IgE у 3 (15,8%) пациентов, а по результатам ТАБ - в 1 (5,2%) случае, различия достоверно не значимы (p>0.05). У одного пациента сенсibilизация не выявлена по результатам двух тестов.

В группе пациентов с диагнозом «АШ на ужаление пчелой» (n=20) по данным обследовании аллерген-специфических IgE сенсibilизация к аллергенам яда пчелы подтверждена у 13 (65%) пациентов, по данным ТАБ - у 16 (80%) (p>0.05). По результатам ТАБ двойная сенсibilизация к аллергенам яда пчелы и осы выявлена у 2 (10%) пациентов. У 1 (5%) пациента выявлена сенсibilизация к аллергенам осы, также у 1 (5%) – к аллергенам шершня.

В группе пациентов с САР I, II, III степени на ужаление осой (n=23) сенсibilизация только к аллергену яда осы по данным определения аллерген-специфических IgE выявлена у 8 (34,7%) пациентов, а согласно результатам ТАБ - в 19 (82,6%) случаях, различия достоверно значимы (p<0.05), что скорее связано с меньшим количеством выявляемых перекрестных сенсibilизаций по данным ТАБ. Двойная сенсibilизация определена при анализе аллерген-специфических IgE в 10 (43,4%) случаях, по данным ТАБ – в 1 (4,3%) случае (p<0.05). В 3 (13%) случаях у пациентов с клиникой САР на ужаление осой сенсibilизация была не выявлена при определении IgE-АТ, однако по результатам ТАБ у тех же пациентов определена сенсibilизация к аллергенам яда осы.

В группе пациентов с диагнозом «АШ на ужаление осой» (n=21) сенсibilизация к яду осы подтверждена при определении аллерген-специфических IgE в 6 (28,5%) случаях, а по данным ТАБ в 15 (71,4%) случаях (p<0.05). По данным ТАБ выявлена изолированная сенсibilизация к яду шершня в 2 (9,5%) случаях. При оценке результатов IgE-АТ в данной группе пациентов диагностировано 10 (47,6%) случаев двойной сенсibilизации. После проведения ТАБ в группе с диагнозом «АШ на ужаление осой» двойная сенсibilизация подтверждена в 4 (19%) случаях, а в группе пациентов с САР I, II, III степени только в 1 (4,3%) случае (p>0,05).

В группе пациентов с САР I, II, III степени на ужаление неидентифицированным насекомым (n=10) по данным определения аллерген-специфических IgE сенсibilизация к ядам осы выявлена в одном случае (10%) и в двух к аллергену яда шершня (20%), а по данным ТАБ – по 2 случая сенсibilизации к ядам осы (20%) и шершня (20%) ($p>0,05$). Двойная сенсibilизация определена по результатам определения антител изотопа IgE в 4 (40%) случаях, а по результатам - ТАБ в 3 (30%) случаях ($p>0,05$). У 3 (30%) пациентов сенсibilизация не выявлена по результатам двух тестов

В группе пациентов с диагнозом АШ на ужаление неидентифицированным насекомым (n=9) по уровню аллерген-специфических IgE выявлена сенсibilизация к ядам пчелы в 1 (11,1%) случае и по 2 случая изолированной сенсibilизации к ядам осы (22,2%) и шершня (22,2%), в одном случае сенсibilизация не выявлена. По результатам ТАБ подтверждена сенсibilизация к яду пчелы в 1 случае (11,1%), в 3 (33,3%) случаях к яду шершня, в 2 (22,2%) – к яду осы. Двойная сенсibilизация при определении аллерген-специфических IgE выявлена в 2 (22,2%) случаях к ядам пчелы и осы и в 1 (11,1%) случае к яду осы и шершня, что сопоставимо с данными ТАБ.

Сопоставление лабораторных результатов с данными аллергоанамнеза показало, что оптимальным диагностическим алгоритмом для выявления первичной сенсibilизации к ядам насекомых является использование данных аллергоанамнеза, определение аллерген-специфических IgE и проведение ТАБ (информативность составила 48,2% и 78,3% соответственно для IgE-АТ и ТАБ). Информативность диагностического алгоритма для аллерген-специфических IgE при ужалении пчелой составила 66,6% и была ниже, чем с использованием ТАБ – 79,4%, хотя различия достоверно не значимы ($p>0,05$). Диагностическая значимость алгоритма «аллергоанамнез - определение антител изотопа IgE» в выявлении сенсibilизации к осе (31,8%) была существенно ниже, по сравнению с определением аллерген-специфических IgE к пчеле (66,6%) ($p<0,05$).

Таким образом, при указании в анамнезе на ужаление пчелой и совпадении анамнеза с результатами аллергодиагностики *in vitro* (определение аллерген-специфических IgE и ТАБ) идентификация причинно-значимого насекомого может проводиться на основании определения только аллерген-специфических IgE или только оценки ТАБ. При указании на ужаление осой или неидентифицированным насекомым, а также в случаях, когда данные аллергоанамнеза не совпадают с данными определения аллерген-специфических IgE в сыворотке крови, оптимальным является использование ТАБ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Гушин И.С., Читаева В.Г. Аллергия к насекомым. Клиника, диагностика и лечение. М. «ФармарусПринт». 2003, 328 с.
2. Przybilla B, Rueff F. Insectstings: clinical features and management. Dtsch Arztebl Int. 2012, v. 109, p. 48-238.
3. Ebo D.G., Bridts C.H., Hagendorens M.M. et al. Basophil activation test by flowcytometer: present and future applications in allergology. Clin. Cytom. 2008, v. 74, p. 201-210

УДК: 612.017.3

ОЦЕНКА РИСКА АНАФИЛАКТИЧЕСКОГО ШОКА ПРИ ПОМОЩИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕСТА АКТИВАЦИИ БАЗОФИЛОВ И СЫВОРОТОЧНОЙ ТРИПТАЗЫ ПРИ АЛЛЕРГИИ НА УЖАЛЕНИЕ ПЕРЕПОНЧАТОКРЫЛЫМИ НАСЕКОМЫМИ

Л.Ф. Сафина, Р.С. Фассахов, Т.Д. Решетникова

*ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии»
Роспотребнадзора*

THE ANAPHYLACTIC SHOCK RISK GRADING TO HYMENOPTERA STINGS ALLERGY WITH BASOPHILIC ACTIVATION AND SERUM TRYPTASE TESTING

Safina L.F., Fassakhov R.S., Reshetnikova I.D.

Kazan Scientific-Research Institute of Epidemiology and Microbiology

В ряде современных исследований показана возможность прогнозирования анафилаксии при ужалениях перепончатокрылыми насекомыми. Основным результатом исследования был вывод о возможности использования базового уровня триптазы для прогнозирования риска развития тяжелых системных аллергических реакций (САР) на ужаление [1-3]. Наряду с этим, имеются данные, что предшествующие САР реакции при повторном ужалении могут явиться факторами риска развития тяжелой анафилактической реакции [4]. В последние годы особое внимание уделяется анализу возможностей теста активации базофилов (ТАБ), результаты которого могут быть использованы как для диагностики анафилаксии [5], так и для прогнозирования повышенного риска развития САР при проведении аллерген – специфической иммунотерапии ядами перепончатокрылых насекомых и, в том числе, для контроля эффективности лечения аллергенами [3,6]. В связи с этим выявление предикторов развития анафилактического шока (АШ) среди САР является актуальной задачей.

Целью исследования явилась оценка возможностей лабораторных тестов (ТАБ и определение уровня сывороточной триптазы) в прогнозе риска развития АШ на ужаления перепончатокрылыми насекомыми.

102 пациентам, перенесшим САР, и 30 здоровым добровольцам проведен ТАБ (BASOTEST™, Glicotope Biotechnology, Германия) с аллергенами яда пчелы, осы и шершня (BUENLMANN, Flou-CAST-Allergens, Швейцария). У этих же пациентов и 10 здоровых добровольцев определяли уровень сывороточной триптазы («UniCAP 100» Phadia, Швеция). Исследование проводилось после эпизода системной аллергической реакции на ужаление перепончатокрылыми насекомыми (диапазон составил от 2 до 364 нед).

Результаты исследований показали, что при сенсibilизации к яду пчелы BASOTEST имел более высокие значения в группе пациентов с АШ (Me=19,5 [15,77;30,4]), по сравнению с САР I, II, III степени (Me=10,35 [7,33; 15,64]) (p=0,001). Базальный уровень триптазы в группе пациентов с АШ (Me=8,7[5,89; 9,0]) был также достоверно выше по сравнению с группой САР I,II,III степени (Me=5,9 [4,8; 6,9])(p=0,05).

У пациентов с сенсibilизацией к яду осы результаты ТАБ были выше в группе пациентов с АШ (Me=11,9[8,29;18,35]) по сравнению с больными с САР I,II,III степени (Me=10,07 [7,12;12,54]) (p=0,054). Базальный уровень триптазы у пациентов с АШ (Me=8,6 [6,85; 9,1]) был также достоверно выше, чем у пациентов с САР I,II,III степени (Me=6,8 [4,3;7,9]) (p=0,001).

У пациентов с сенсibilизацией к яду шершня значения ВАТ имели тенденцию к повышению в группе больных с АШ (Me=17,45[13,49;21,4]), однако достоверных различий с группой больных с САР I,II,III степени (Me=10,8[7,4; 15,25]) не выявлено (p=0,018). Базальный уровень триптазы был достоверно выше в группе пациентов с АШ (Me=7,6[6,9;9,0]), по сравнению с группой САР I,II,III степени (Me=6,2[4,8;7,5]) (p=0,031).

Таким образом, уровень базальной триптазы был достоверно выше в группе пациентов с АШ, независимо от идентифицированного насекомого, что дает основание использовать этот показатель для прогнозирования риска развития тяжелых анафилактических реакций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ruëff F., Przybilla B., Biló M.B. et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase: a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2009, v. 124, p. 1047-1054.
2. Borer-Reinhold M., Yftberli G., Bitzenhofer M. et al. An increase in serum tryptase even below 11.4 ng/mL may indicate a mast cell-mediated hypersensitivity reaction: a prospective study in Hymenoptera venom allergic patients. 2011, v. 41, p. 1777-1783.
3. Golden D.B. New directions in diagnostic evaluation of insect allergy. *Curr Opin Allergy. Clin. Immunol.* 2014, v. 14, p. 9-334.
4. Bilo B.M., Rueff F., Mosbech H. et al. EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2005, v. 60, p. 1339-1349.
5. Gober L.M., Eckman J.A., Sterba P.M. et al. Expression of activation markers on basophils in a controlled model of anaphylaxis. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2007, v. 119, p. 1181-1188.6
6. Koznik M., Silar M., Bajrovic N. et al. High sensitivity of basophils predicts side-effects in venom immunotherapy. *Allergy.* 2005, v. 60, p. 1401-1406.

УДК: 616.211-002

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С СЕЗОННЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ В ПЕРИОД РЕМИССИИ

*Л.П. Сизякина, Э.В. Чурюкина, Н.И. Семенова, М.В. Харитоновна.
Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону*

IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS IN REMISSION

*Siziakina L.P., Turukina E.V., Semenova N.I., Kharitonova M.V.
Rostov state medical University Rostov-on-Don*

Актуальность. В последние годы сохраняется большой интерес к проблеме аллергического ринита (АР). Это обусловлено увеличением числа пациентов с данной патологией, сопровождающейся утяжелением течения, развитием полисенсibilизации, часторезистентностью к проводимой терапии, коморбидностью с другими аллергическими и ЛОР заболеваниями, значительно снижающей качество жизни пациентов [1,2]. АР – это заболевание, вызываемое аллергенами и характеризующееся IgE-зависимым воспалением слизистой оболочки полости носа. Проявляется классической симптоматикой: ринореей, чиханием, нарушением носового дыхания (зачастую и обоняния) [1,2]. У пациентов с АР присутствует также повышенная чувствительность к неспецифическим раздражающим воздействиям, в основе которой лежат генетически детерминированные особенности конституции, изменение рецепторной чувствительности к медиаторам и раздражающим стимулам, нарушение рефлекторных реакций, сосудистые и микроциркуляторные изменения [3]. Патогенетически значимым методом лечения АР считается аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) [1-3]. В настоящее время основной задачей при лечении аллергического ринита посредством АСИТ, является достижение толерантности к причинно-значимому аллергену, исключение и снижение обострений [1-3]. Изучение состояния факторов врождённого и адаптивного иммунитета при аллергическом рините, перестраивание иммунного ответа на новый тип, характерный для интенсивной антигенной стимуляции, может способствовать решению этой проблемы [4]. Понимание всей цепи этих изменений, позволит предотвратить прогрессирование болезни, развитие бронхиальной астмы, улучшить качество жизни пациента [4-6]. В связи с этим представляет интерес изучение клинико-иммунологических особенностей пациентов с данной патологией в разные стадии заболевания [5,6].

Материалы и методы. Работа проводилась на базе кафедры иммунологии и аллергологии ФПК и ППС РостГМУ.

В настоящем исследовании отражены результаты обследования пациентов вне обострения, в котором приняли участие 28 человек с верифицированным диагнозом сезонного аллергического

ринита (САР) в возрасте от 20 до 55 лет. Пациенты обследовались в стадию ремиссии САР (вне сезона палинации), в период отсутствия симптоматики. Пациентам было проведено общее клинико-лабораторное, иммунологическое и аллерген-специфическое обследование, по результатам которого установлена сенсibilизация к сорным и луговым травам и изменение индекса кожной чувствительности (ИКЧ) к причинно-значимым аллергенам ($3,77 \pm 0,9$) [5,6]. Иммунологическое обследование включало исследование иммунного статуса, отражающего основные параметры клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев врожденного и адаптивного иммунитета.

Результаты. При изучении параметров клеточного звена адаптивного иммунитета отмечалось достоверное снижение относительного содержания $CD3^+$ -лимфоцитов ($74,5 \pm 1,0\%$, контроль $72 \pm 7,1\%$), и $CD4^+$ -лимфоцитов ($43,0 \pm 2,0\%$, контроль $45,2 \pm 2,6\%$) $CD16^+$ -лимфоцитов ($10,6 \pm 0,9\%$, контроль $15,1 \pm 1,9\%$). Содержание $CD4^+ 25^+$ - лимфоцитов, маркирующих процессы ранней активации, а также – $CD95^+$ - лимфоцитов отражающих готовность к апоптозу у больных данной группы значительно не отличалось от контроля. При изучении врождённого иммунитета рассматривались Toll подобные рецепторы $CD14^+CD282^+$ (Toll 2) и $CD14^+CD284^+$ (Toll 4), которые определяли на моноцитах. $CD8^+$ Гранзим⁺ и $CD16^+$ Гранзим⁺ которые определяли внутриклеточно на цитотоксических лимфоцитах. Обращало внимание достоверное снижение $CD14^+CD282^+$ ($57,2 \pm 3,0\%$, контроль $64,0 \pm 8,0\%$) и повышение $CD14^+CD284^+$ ($35,4 \pm 4,5\%$ контроль $20,0 \pm 4,0\%$), а так же снижение $CD16^+$ Гранзим⁺ ($6,7 \pm 0,9\%$ контроль $10,21 \pm 1,1\%$) и повышение $CD8^+$ Гранзим⁺ ($22,9 \pm 1,543\%$, контроль $9,38 \pm 2,21$). Существенных изменений показателей $CD4^+CD24^+Foxp3^+$ ($1,3 \pm 0,1\%$, контроль $1,3 \pm 0,3\%$) не наблюдалось. Значение показателей гуморального звена иммунной системы несколько превышало контроль. $CD20^+$ $10,4 \pm 0,6\%$, контроль $8,3 \pm 0,72\%$, IgA - $2,0 \pm 0,08$ г/л контроль $1,4 \pm 0,27$ г/л, показатели IgM и IgG статистически значимых различий от контроля не имели, количество циркулирующих иммунных комплексов $9,1 \pm 14,2$ у.е. и $60,4 \pm 15$ у.е. соответственно. Кроме того, отмечалось достоверное снижение метаболической активности нейтрофилов в спонтанном и стимулированном НСТ тестах (НСТ «сп» - $92,0 \pm 2,3$ у.е., контроль $110,1 \pm 11,0$ у.е., НСТ- «ст» $138,3 \pm 6,7$ у.е., контроль $209 \pm 19,7$ у.е. $p < 0,05$), что отражалось в снижении коэффициента стимуляции (К $1,5 \pm 0,02$ у.е., контроль $1,9 \pm 0,1$ у.е.). У всех больных отмечалось достоверное увеличение общего IgE ($327,6 \pm 69,6$ нг/мл, контроль $109,4 \pm 10,2$ нг/мл, $p < 0,05$).

Выводы. В иммунном статусе больных, с САР в стадии отсутствия симптоматики (вне периода палинации) были зарегистрированы угнетение клеточного и фагоцитарного звена на фоне активации гуморального звена иммунной системы, дисбаланс врождённого иммунитета.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Гуцин И.С., Ильина Н.И., Польшер С.А. Аллергический ринит. Пособие для врачей. М., 2002. 72 с.
2. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. АСМОК. РААКИ. «Гэотар-Медиа». 2009, с. 245-250.

3. Аллергология. Клинические рекомендации. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И.Ильиной. М. «ГЭОТАР- Медиа». 2006, 227 с.
4. Сизякина Л.П., Ягубян Р.С. Эффективность специфической иммунотерапии у больных поллинозом, осложненном вторичной иммунной недостаточности. Рос.аллергол.журн. 2010, №1, с.225-226.
5. Сизякина Л.П., Чурюкина Э.В., Ягубян Р.С., Семенова Н.И. Особенности течения сезонного аллергического ринита с фенотипом иммунной недостаточности. Цитокины и воспаление. 2014, №3, с. 129-130.
6. Сизякина Л.П., Чурюкина Э.В., Семёнова Н.И., Ягубян Р.С. Особенности аллергенспецифической иммунотерапии у иммунокомпromетированных больных поллинозом. Доктор.Ру. 2014, №5, с. 13-17.

УДК: 612.112.94

МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В И Т-КЛЕТОК ПРИ СЕРОПОЗИТИВНОМ И СЕРОНЕГАТИВНОМ ВАРИАНТЕ ТЕЧЕНИЯ СУСТАВНОЙ ФОРМЫ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Л.П. Сизякина, М.В. Харитоновна

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону

INTERCELLULAR T AND B CELLS INTERACTIONS AND IN IN SEROPOSITIVE AND SERONEGATIVE VARIANT OF THE ARTICULAR FORM OF RHEUMATOID ARTHRITIS

L.P. Sizyakina, M.V. Kharitonova

Rostov state medical University, Rostov-on-Don

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1].

Развитие иммунопатологического процесса при РА сопровождается дефектом В-клеточной толерантности [2,3], активацией аутореактивных Т-клеток, экспрессией костимуляторных молекул, в том числе CD80/86 и CD40, что играет фундаментальную роль в развитии аутоиммунных патологических реакций и могут развиваться на самых ранних стадиях патологического процесса до клинической манифестации заболевания [4,5].

Цель работы. Определение степени экспрессии костимулирующей молекулы CD40 и соответствующего лиганда CD40L на лимфоцитах при различных вариантах течения РА.

Работу проводили на базе НУПК «Клиническая иммунология» ГБОУ ВПО Ростовского государственного медицинского университета. Обследовано 33 пациента с серопозитивным вариантом суставной формой, средний возраст 53 года и 14 пациентов с серонегативным вариантом суставной формой РА, средний возраст 58 лет, 2-3 степень активности, находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении клиники ГБУ ВПО РосГМУ. Контрольную группу составили 10 практически здоровых доноров в возрасте 40-50 лет. Иммунологические методы исследования включали определение мембранных антигенов В – клеток:

CD19+CD40+CD45+, CD19+CD86+CD45+, CD3+CD4+CD40L+CD45+, CD19+An+, в реакции непрямой иммунофлуорисценции, с учетом результатов на проточном лазерном цитофлуориметре марки «FC 500», производитель Beckman Coulter (США), с использованием соответствующих однопараметрических моноклональных антител производства Beckman

Coulter(США). В работе определяли сывороточные иммуноглобулины классов А,М,С методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчине, с использованием коммерческих наборов производства ФГУП «НПО «Микроген»» Минздрава России. Математическую обработку полученных данных проводили с применением программы «Statistica 7.0». Достоверность различий в группах оценивали с помощью непараметрических критериев, достоверным считали результаты при $p < 0.05$

При анализе содержания В-лимфоцитов в группе пациентов с суставной формой серопозитивного варианта течения РА выявлено статистически достоверное увеличение относительного количества В-лимфоцитов CD19+CD3-CD45+ ($10,2 \pm 0,8\%$ и $7,9 \pm 0,5\%$) по сравнению с контрольной группой и повышение синтеза сывороточных иммуноглобулинов классов IgA, IgM (IgA $2,2 \pm 0,10$ г\л и $1,13 \pm 0,01$ г\л, IgM- $1,4 \pm 0,06$ г\л и $1,07 \pm 0,02$ г\л соответственно).

Усилена экспрессии ко-стимулирующей молекулы на В-клетка CD19+CD40+CD45+ $9,3 \pm 0,7\%$ ($7,02 \pm 0,4\%$) и соответствующего лиганда к ней на Т-хелперах CD4+CD40L $0,8 \pm 0,2\%$ ($0,3 \pm 0,05\%$). Отмечено статистически достоверное усиление готовности лимфоцитов с фенотипом CD19+CD3-CD45+ к апоптозу CD19+An+CD45+ $0,8 \pm 0,10\%$ по сравнению с донорами $0,5 \pm 0,03\%$.

Анализируя параметры гуморального звена иммунной системы у исследуемых с серонегативным вариантом суставной формы РА по сравнению с группой контроля, было установлено статистически достоверное повышение относительного количества CD19+CD3-CD45+ ($10,8 \pm 1,2\%$ и $7,9 \pm 0,5\%$) лимфоцитов. Соответственно на наличие высокой степени активности гуморального звена иммунной системы, указывает также и значительное, статистически достоверное повышение содержания сывороточных иммуноглобулинов классов IgA $2,2 \pm 0,13$ г\л ($1,13 \pm 0,01$ г\л), IgM- $1,4 \pm 0,09$ г\л ($1,07 \pm 0,02$ г\л). При этом содержание IgG практически не меняется по сравнению с показателями контрольной группы, что указывает на существенное нарушение процессов межклеточной кооперации.

При исследовании поверхностных маркеров В-лимфоцитов было выявлено статистически достоверное увеличение экспрессии, по сравнению с группой контроля, ко-стимулирующей CD19+CD40+ $8,1 \pm 0,96\%$ ($7,0 \pm 0,42\%$) молекулы и повышением относительного количества CD40L $0,6 \pm 0,12\%$ ($0,3 \pm 0,05\%$) лиганда на CD3+CD4+CD45+ субпопуляции Т-лимфоцитов. Для В-звена иммунной системы при серонегативном варианте течения суставной формы РА, выявлено статистически достоверное повышение готовности клеток к апоптозу CD19+An+CD45+ $1,6 \pm 0,24\%$ ($0,50 \pm 0,03\%$). При сравнительном анализе особенностей иммунофенотипа В-лимфоцитов в группах с различными вариантами течения РА установлено, что интенсивнее активность апоптоза В-клеток в группе с серонегативным вариантом течения РА. При этом степень экспрессии CD40+ на В-лимфоцитах и CD40L на Т-лимфоцитах более выражена у пациентов с серопозитивным вариантом течения РА, что по-видимому, и обуславливает более агрессивный характер течения серопозитивного варианта РА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ревматология. Национальное руководство. Под редакцией Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М. «ГЭОТАР-Медиа». 2010, 720с.
2. Samuels J., Ng Y.S., Coupillaud C. et al. Impaired early B cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis. *J Exp Med.* 2005, v.01, p.1659-67
3. Насонов Е.Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2009, №13, с22.
4. Сизякина, Л.П., Андреева И.И. Справочник по клинической иммунологии. Ростов-на-Дону. «Феникс». 2005, 445 с.
5. Сизякина Л.П., Калашникова Т.А. Критерии прогноза эффективности терапии инфликсимабом пациентов с серопозитивным вариантом суставной формы ревматоидного артрита. Иммунология, аллергология, инфектология. 2011, №2, с.20-25.

УДК: 616.5-002

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

Л.П. Сизякина, Е.М. Пенечко

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону

THE EFFECT OF THE IMMUNOTROPIC THERAPY IN THE TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN IMMUNOCOMPROMISED CHILDREN

Sizyakina L.P., Penechko E.M.

State Medical University, Rostov-on-Don

В последние годы увеличилось количество больных тяжелыми, инвалидизирующими формами atopического дерматита (АтД) [1,2]. Его патогенез связан с патологическими иммунными реакциями, медиаторами которых являются цитокины, инициирующие и поддерживающие воспалительный процесс в коже [3-5]. Важным иммунопатогенетическим звеном при развитии этого заболевания является сдвиг Th1/Th2-цитокинного профиля в сторону Th2-реакций [4,5]. Особое внимание обращает на себя сочетание АтД с синдромом вторичной иммунной недостаточности (ВИН), характеризующейся обратимыми нарушениями функционирования иммунной системы, значительно осложняющими течение аллергических заболеваний [3,6]. 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 [3]. Снижение эффективности стандартной базисной терапии, а также наличие клинических и лабораторных признаков ВИН у больных с АтД выдвинули проблему разработки принципов назначения иммунокорректирующей терапии у таких пациентов.

Целью работы явилось изучение клинико-иммунологической характеристики детей младшей возрастной группы, больных АтД с сопутствующим синдромом ВИН, и оценка эффективности интерферона- альфа в комплексной терапии.

В исследование включены дети с atopическим дерматитом средней тяжести в возрасте от 1 года до 6 лет (30 человек), имеющие клинические проявления вторичной иммунной недостаточности (ВИН), проявляющиеся часто повторяющимися ОРВИ затяжного характера. Средняя частота респираторных заболеваний составила $6,8 \pm 1,2$ в год, при этом длительность одного эпизода ОРВИ составляла $13,3 \pm 1,2$ дня. В зависимости от проводимой терапии были выделены 2 подгруппы

посредством метода слепой выборки. I подгруппа получала только стандартную терапию, которая включала в себя элиминационную диету, H1-гистаминоблокатор второго поколения в возрастной дозировке, средства, гидратирующие кожу, стероидные противовоспалительные препараты. II подгруппа пациентов совместно со стандартной терапией получала виферон – суппозитории ректальные 2 раза в день с 12 часовым интервалом в течение 30 дней с постепенным двукратным снижением дозы каждые 10 дней.

Для решения поставленных задач нами были использованы следующие методики: 1) карта специального клинико-иммунологического обследования, согласно которой проводилось наблюдение до и после лечения, а также в динамике через 6 месяцев после проведенной терапии; 2) оценка степени тяжести АтД по системе SCORAD; 3) общий и клинико-биохимический анализ крови, общий анализ мочи; 4) оценка параметров иммунного статуса согласно методическим рекомендациям А. Н. Чередыева и Л. В. Ковальчука (1984г).

Для решения вопроса о том, влияет ли вторичная иммунная недостаточность, проявляющаяся частыми ОРВИ затяжного характера, на выраженность основных симптомов АтД, нами были сопоставлены клинические проявления АтД и иммунологические изменения у детей, страдающих АтД без признаков ВИН и у детей, страдающих АтД с сопутствующим синдромом ВИН. При сравнении клинических проявлений АтД выявлено, что индекс SCORAD у детей, страдающих АтД с сопутствующим синдромом ВИН, был выше в 1,4 раза ($p < 0,05$), чем у детей, страдающих АтД без признаков ВИН ($38,2 \pm 2,3$ балла и $27,7 \pm 2,2$ балла соответственно). Также отмечено, что у детей без признаков ВИН АтД обострялся $3,1 \pm 0,5$ раза в год, что было в 2 раза меньше, чем у детей с сопутствующим синдромом ВИН – $6,2 \pm 0,3$ раза в год ($p < 0,05$). При этом продолжительность обострений АтД в течение года у больных с сопутствующим синдромом ВИН также была больше (в 2,1 раза), чем у пациентов без признаков ВИН – $6,8 \pm 0,4$ мес. и $3,2 \pm 0,2$ мес. соответственно ($p < 0,05$). Анализируя суммарную длительность ремиссий АтД в год, можно отметить, что у детей с сопутствующим синдромом ВИН она составила $5,2 \pm 0,2$ мес., а у детей без признаков ВИН – $8,8 \pm 0,3$ мес., т.е. у детей, страдающих АтД с сопутствующим синдромом ВИН, ремиссии сокращались в 1,7 раза ($p < 0,05$). Отмечено, что изменения носили более выраженный характер у пациентов, страдающих АтД с сопутствующим синдромом ВИН. В отношении клеток, экспрессирующих $CD3^+CD95^+CD45^-$ - антигены, как по относительному, так и по абсолютному значению, отмечалось достоверное уменьшение числа $CD3^+CD95^+CD45^-$ лимфоцитов в подгруппе, получавшей совместно со стандартной терапией виферон ($4,6 \pm 1,3\%$ по сравнению с $7,5 \pm 1,5\%$). Существенно увеличилось как количество, так и цитотоксичность натуральных киллеров по сравнению с группой получавших только стандартную терапию. Увеличилось содержание Т хелперов 1 типа ($6,0 \pm 0,2\%$ по сравнению с $4,5 \pm 0,1\%$) и иммуноглобулина А ($0,9 \pm 0,02$ г/л по сравнению с $0,4 \pm 0,01$ г/л), уровень ИЛ-4 в сыворотке крови и при спонтанном культивировании лимфоцитов снижался ($4,1 \pm 0,3$ пг/мл и $8,6 \pm 0,9$ пг/мл), в то время как количественные показатели, характеризующие содержание ИФН- γ как в сыворотке крови, так и при спонтанном культивировании иммунокомпетентных клеток, достоверно увеличивались

($2,8 \pm 0,5$ пг/мл и $0,9 \pm 0,3$ пг/мл), как следствие, баланс иммунорегуляторных цитокинов стремился к нормальным показателям.

Таким образом, значимый эффект от проведенной терапии, выражающийся в достоверном снижении количества и длительности эпизодов ОРВИ, был получен в подгруппе пациентов, получавших совместно со стандартной терапией виферон ($3,5 \pm 0,3$ в год и $8,2 \pm 1,2$ дня), а добавление заместительной интерферонотерапии к стандартной терапии АтД приводило к более выраженному эффекту при лечении детей, страдающих АтД с сопутствующим синдромом ВИН. Применение заместительной интерферонотерапии (виферон) у детей младшей возрастной группы, страдающих АтД с сопутствующим синдромом ВИН, способствует более быстрому регрессу воспалительных элементов относительно подгруппы, получавших стандартную терапию. Отмечалось снижение Th2-лимфоцитов и увеличении Th1-лимфоцитов при спонтанном культивировании иммунокомпетентных клеток, а также увеличение содержания ИФН- γ и снижение ИЛ-4 в сыворотке крови и при спонтанном культивировании лимфоцитов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Балаболкин, И. И., Ксензова Л. Д. Применение антигистаминных препаратов нового поколения в лечении аллергических болезней у детей. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2014, № 3, с. 87-91.
2. Chang, O, Seongmin N, Shan J. Insight into newly discovered innate immune modulation in atopic dermatitis. *Experimental Dermatology*. 2013, v. 22, p. 6-9.
3. Сизякина, Л. П., Пенечко Е.М., Павленко Т.Я. Патогенез, клиника, диагностика и лечение атопического дерматита у детей. Методические рекомендации. Ростов-на-Дону. 2011, 56 с.
4. Lee, J., Noh G., Lee S. et al. Atopic dermatitis and cytokines: recent patents in immunoregulatory and therapeutic implications of cytokines in atopic dermatitis - part I: cytokines in atopic dermatitis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*.
5. Noh, G., Lee J. Atopic dermatitis and cytokines: the immunoregulatory and therapeutic implications of cytokines in atopic dermatitis--part II: negative regulation and cytokine therapy in atopic dermatitis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2012, vl. 6, p.248—261.
6. Лусс, Л. В. Коррекция иммунных нарушений при атопическом дерматите у детей *Consilium Medicum*. 2011, № 1, с.16-20.

УДК: 612.017.1

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА

Б.С. Текеева, Л.П. Сизякина, А.А. Яковлев

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону

THE EFFECTIVENESS OF BIOLOGIC THERAPY IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE

B.S. Tekeeva, L. P. Sizyakina, A.A. Yakovlev

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Антицитокиновая терапия уже нашла широкое применение в клинической практике в виде утвержденных протоколов для лечения таких заболеваний, как болезнь Крона, ревматоидный артрит, псориаз, псориатический артрит, т.е. при хронических иммунопатологических процессах на фоне постоянной гиперпродукции провоспалительных цитокинов [1]. Однако высокая стоимость и побочные эффекты ограничивают его применение. Основным побочным эффектом препарата является возможное учащение вирусных респираторных инфекций, а также возможная реактивация ранее перенесенного туберкулеза. Поэтому подбор больных для лечения этим препаратом требует особой тщательности [2]. Тем не менее терапия инфликсимабом при болезни Крона является терапией выбора.

Цель данного исследования - изучение основных параметров иммунного статуса у пациентов с болезнью Крона на фоне терапии инфликсимабом.

Материалы и методы. Проведено исследование 14 пациентов с БК с непрерывно-рецидивирующим течением, гормонорезистентной формой, высокой степени активности. В контрольную группу были включены 10 практически здоровых доноров. Возраст больных колебался от 22 до 58 лет (средний возраст $39 \pm 12,4$ лет), длительность болезни от 4 до 10 лет (средняя длительность $6,5 \pm 2,1$ лет).

Пациенты находились на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении Ростовского государственного медицинского университета. Выбранным пациентам проводилось комбинированное лечение препаратами 5-аминосалициловой кислоты, азатиоприном и инфликсимабом 5 мг/кг в/в на 0, 2 и 6 неделе, а затем по показаниям через каждые 8 недель.

Иммунологические методы исследования, проводимые до и после каждой инфузии инфликсимаба, включали определение количества $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD3^+CD(16^+56^+)$, $CD20^+$, $CD3^+CD25^+$, $CD3^+HLADR^+$, $CD95^+$ -лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии

на проточном цитофлуориметре Cytomics FC 500 (Becton Coulter, USA) с применением соответствующих моноклональных антител. Содержание иммуноглобулинов классов А, М, G определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием набора прикладных программ MS Office 2010, Statistica 6,0 for Windows.

Результаты и обсуждение. При исследовании параметров клеточного звена иммунной системы отмечено усиление процессов созревания Т-лимфоцитов в виде достоверного повышения относительного количества CD3⁺-лимфоцитов после I (83,2±1,9%), II (84,7±1,02%) и III (82±1,9%) инфузий по сравнению с показателями контрольной группы (65,4±2,2).

При изучении процессов дифференцировки лимфоцитов выявлено достоверное снижение CD3⁺CD4⁺- лимфоцитов, обладающих хелперно-индукторной активностью после трех инфузий инфликсимаба (исходное содержание - 49±5,2%), после трех инфузий - 46,5±4,2%. Отмечалось повышение в содержании CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов, обладающих супрессорно-цитотоксической активностью в период терапии, до инфузии (29,7±4,2%), после I (36,5±3,8%), II (32,5±4,8%) и III (33,7±3,0%). Количество CD3⁺CD(16+56)⁺-лимфоцитов имело умеренную тенденцию к снижению: до I инфузии (8±1,8%), после III инфузии (6,7±1,7%).

При исследовании активационных маркеров лимфоцитов выявлено преобладание процессов поздней активации, что отразилось в достоверном повышении относительного количества CD3⁺HLADR⁺-лимфоцитов в течение I–II недели наблюдения (11,7±1,1%) по сравнению с контрольной группой (8±0,06%).

В гуморальном звене иммунной системы у пациентов с БК отмечено исходно достоверное повышение IgA до 1,7±0,09 г/л, которое не изменялось в период лечения. Количество циркулирующих иммунных комплексов также было достоверно повышено исходно (до 114,2±16,3 у.е.) и имело тенденцию к снижению после III инфузии до 59±3,7 у.е.

Выводы: у пациентов с болезнью Крона высокой степени активности выявлена положительная динамика показателей в иммунном статусе на фоне терапии инфликсимабом. Установлено снижение лимфоцитов, обладающих хелперно-индукторной активностью, усиление процессов поздней активации и снижение содержания циркулирующих иммунных комплексов в течение всего периода наблюдения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Хаитов Р.М., Атауллаханова Р.И. Иммуноterapia. М. «ГЭОТАР – Медиа». 2014, с.106
2. Сизякина Л.П., Калашникова Т.А. Критерии прогноза эффективности терапии инфликсимабом пациентов с серопозитивным вариантом суставной формы ревматоидного артрита. Иммунопатология, аллергология, инфектология. М. 2011, № 2

УДК: 612.017.1

ОБОСНОВАНИЕ КРАТНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ИММУНОЦИТОТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С ИДИОПАТИЧЕСКИМ ПРИВЫЧНЫМ ВЫКИДЫШЕМ

*Н.К. Тетруашвили, Л.В. Кречетова, В.В. Вторушина, Л.В. Ванько, Е.Л. Голубева,
М.М. Зиганшина, Е.О. Степанова, Н.А. Хачатрян, М.А. Николаева
ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. В.И. Кулакова Минздравсоцразвития России, Москва*

RATIONALE FOR THE FREQUENCY OF IMMUNOCYTOTHERAPY IN WOMEN WITH UNEXPLAINED RECCURENT PREGNANCY LOSS

*Tetruashvili N.K., Krechetova L.V., Vtorushina V.V., Vanko L.V., Golubeva E.L.,
Ziganshina M.M., Stepanova E.O., Khachatryan N.A., Nikolaeva M.A.
Federal State Budget Institution "Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology"
Ministry of Healthcare of the Russian Federation*

Идиопатический привычный выкидыш (привычный выкидыш неясного генеза) – акушерская патология, обусловленная в 80% случаев нераспознанными иммунологическими нарушениями [1]. Одним из методов лечения данного синдрома является иммуноцитотерапия (ИЦТ) – иммунизация женщины аллогенными мононуклеарными клетками (МНК) полового партнера. Несмотря на долгий опыт клинического применения, отсутствует единое мнение о влиянии ИЦТ на иммунную систему, нет критериев оценки эффективности данной терапии, не существует единых рекомендаций о кратности проведения ИЦТ, основанных на сравнении последствий иммунизаций на параметры иммунной системы и клинические исходы. Целью исследования явилось изучение влияния кратности ИЦТ на уровень антиотцовских антилейкоцитарных антител (АОАТ) и блокирующего эффекта (БЭ) сыворотки в предгестационной подготовке женщин с идиопатическим привычным выкидышем (ПВ).

Материалы и методы. В исследование включены 143 женщины от 20 до 40 лет с двумя и более спонтанными потерями беременности ранних сроков от одного партнера в анамнезе, при отсутствии анатомических, генетических, аутоиммунных факторов потерь беременности. Контрольную группу составили 30 здоровых фертильных женщин.

Пациенткам с ПВ на 5-10 день менструального цикла с интервалом в один месяц внутривенно вводили взвесь МНК партнера в ладонную поверхность предплечья в 10-12 точек. Периферическую венозную кровь у женщин для анализа забирали до проведения ИЦТ и после каждого введения клеток на 18-22 день менструального цикла (через две недели после каждой ИЦТ). Во время наступившей беременности ИЦТ проводили в 5-6 недель и 8-9 недель согласно протоколу ведения беременности пациенток с ПВ [2]. Во время беременности кровь для анализа забирали в 5-6 недель (до ИЦТ), 8-9 недель (до ИЦТ) и 11-12 недель гестации.

Для определения АОАТ лимфоциты партнера инкубировали с женской сывороткой с последующим добавлением флуоресцентно-меченых моноклональных антител к CD3 и вторичных антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина G человека [3]. Уровень АОАТ в сыворотке женщины соответствовал доле мужских CD3⁺-лимфоцитов, покрытых антителами к Fc-фрагменту иммуноглобулина G, определяемых методом проточной цитометрии на приборе FACS Calibur (Beckton Dickinson, США).

БЭ сыворотки определяли по ингибированию экспрессии CD69 МНК при стимуляции митогеном *in vitro* в течение 72 часов в CO₂-инкубаторе методом проточной цитофлуориметрии на цитофлуориметре FACSscan (Becton-Dickinson, США). [4].

Результаты и обсуждение. Появление в сыворотке крови АОАТ - один из показателей формирования ответа иммунной системы на введение аллогенных клеток [5].

До проведения ИЦТ АОАТ у женщин с ПВ практически отсутствуют, что не отличается от данных в контрольной группе. Проведение 1-й ИЦТ приводит к значимому повышению уровня АОАТ по сравнению с исходным. Уровень АОАТ, достигнутый после 2-й процедуры ИЦТ, сохраняется одинаковым после 3 и 4 иммунизаций.

При проведении 2-кратной ИЦТ в предгестационной подготовке показано, что уровень АОАТ, достигнутый после 2-й процедуры ИЦТ, сохраняется стабильным у забеременевших в дальнейшем женщин на протяжении всего первого триместра. Отличий уровня АОАТ после 2-й ИЦТ вне беременности от уровней АОАТ на разных сроках первого триместра не выявлено [6]. Также нами выявлено, что сходная динамика и не отличающиеся уровни АОАТ были как у женщин с состоявшимся самопроизвольным выкидышем, так и у женщин с пролонгированной до доношенного срока беременностью.

По данным нескольких авторов предполагается, что с недостаточным образованием в организме женщины блокирующих факторов может быть связано самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках [7,8].

Нами был разработан способ оценки БЭ сыворотки по ее влиянию на экспрессию раннего маркера активации CD69 аутологичными лимфоцитами, стимулированными *in vitro* митогеном [4].

После 1-й процедуры ИЦТ выявлена тенденция к увеличению БЭ сыворотки, которое затем остается без изменений после 2-й и 3-й процедур и значительно увеличивается после 4-ой процедуры ИЦТ.

В группе женщин, у которых беременность не наступила в течение двухлетнего периода наблюдения, БЭ до ИЦТ был выше, чем у фертильных женщин, а после проведенной предгестационной аллоиммунизации произошло его дальнейшее увеличение.

У женщин с беременностью пролонгированной до доношенного срока после 2-х ИЦТ в предгестационной подготовке и 2-х ИЦТ в течение первого триместра, БЭ сыворотки до назначения аллоиммунизации вне беременности не отличался от БЭ сыворотки фертильных женщин, становился меньше после 1-ой процедуры ИЦТ, возвращался к исходным значениям после 2-й процедуры и оставался стабильным в первом триместре гестации. У женщин с

состоявшимся выкидышем в первом триместре наступившей беременности был отмечен низкий БЭ сыворотки [9].

Таким образом, можно сделать заключение о достаточности двух процедур ИЦТ в предгестационной подготовке. Это также подтверждают клинические исходы наступивших беременностей. Избыточная иммунизация не только не предотвращает неблагоприятные исходы беременностей, но и, возможно, приводит к снижению фертильности. Показано, что как низкий, так и высокий БЭ является неблагоприятным прогностическим фактором развития беременности: при низких показателях отмечены выкидыши в первом триместре, при избыточном - отсутствие наступления беременностей в течение 2-х лет. Также показано, что уровень АОАТ и БЭ, достигнутый после 2-х процедур предгестационной аллоиммунизации, сохраняется стабильным до конца первого триместра беременности при благоприятном ее исходе.

Полученные результаты исследования позволяют рекомендовать 2-х кратную иммунизацию МНК полового партнера, как терапевтическую процедуру у супружеских пар с идиопатическим привычным выкидышем в программе предгестационной подготовки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Recurrent pregnancy loss: causes, controversies and treatment/Ed. by Carp Howard J.A.: Informa UK Ltd. 2007, 290p.
2. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: метод. пособия и клин. рекомендации.-М: МЕДпресс-информ, 2011, 224с.
3. Ormerod M.G. Flow cytometry: a practical approach.-Oxford: University Press.-3rd ed. 2000, 76p.
4. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Николаева М.А., Зиганшина М.М., Сидельникова В.М., Кречетова Л.В. Патент РФ 2396566. Способ определения блокирующего эффекта аутологичной женской сыворотки. Заявка № 2009116174; Заяв. 29.04.2009; Опубл. 10.8.2010; Бюлл.№ 22.
5. Orgad S1, Loewenthal R, Gazit E et al. The prognostic value of anti-paternal antibodies and leukocyte immunizations on the proportion of live births in couples with consecutive recurrent miscarriages. Hum Reprod. 1999, v.14, p.2974-9.
6. Кречетова Л.В., Хачатрян Н.А., Тетруашвили Н.К. и соавт. Динамика выработки антиотцовских антилейкоцитарных антител при иммунизации аллогенными клетками женщин с привычным выкидышем. АиГ. 2015, №3.
7. Agrawal S., Pandey M.K., Pandey A. Prevalence of MLR blocking antibodies before and after immunotherapy. J. Hematother. Stem Cell Res. 2000, v.9, p.257-262.
8. Fülöp V., Padanyi A., Simsa P. et al. The significance of blocking antibodies in the monitoring of immunotherapy in immune abortions. J of Reprod. Immunol. 2010, v.86, p.87-88.
9. Кречетова Л.В., Николаева М.А., Ванько Л.В. и соавт. Блокирующий эффект аутологичной сыворотки женщин с привычным невынашиванием беременности. Акушерство и гинекология. 2013, №3, с.38-42.

УДК: 616-022.8

АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ – ОСНОВНОЙ ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ПОЛЛИНОЗА

Л.Н. Тисленко, Н.В. Фуга, Р.Я. Кац
Аллергологический центр «Клиника Тисленко», Красноярск

ALLERGEN SPECIFIC IMMUNOTHERAPY AS THE MAIN EFFECTIVE METHOD OF CURING POLLEN ALLERGY

Tislenko L.N., Fuga N.V., Kats R.Y.
Allergy centre "Clinika Tislenko", Krasnoyarsk

В различных странах мира поллинозом страдает от 3,2 до 19,6% населения. В России по результатам эпидемиологических исследований по отдельным регионам она составляет от 1,4 до 5,7%. [1-4]. Клинически поллиноз имеет различные проявления, но чаще в виде рино-конъюнктивального синдрома, реже бронхиальной астмы (БА) и еще реже кожного синдрома [5-8]. Данные симптомы возникают в летнее время года от 3-х недель до 6-ти месяцев и резко снижают качество жизни. У многих это усугубляется перекрестной пищевой аллергией круглогодично.

Лечение поллиноза включает элиминационные мероприятия, аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ) и фармакотерапию. Современные противоаллергические препараты частично контролируют симптомы поллиноза, но не влияют на формирование аллергического воспаления и не предотвращают его прогрессирование. Более 100 лет для лечения поллиноза успешно используется АСИТ. Эффективность этого метода доказана многочисленными контролируруемыми исследованиями [9-13]. Для АСИТ применяются аллергены короткого и пролонгированного действия. Используются различные методы введения (инъекционный и сублингвальный) В России традиционно использовались водно-солевые экстракты (ВСЭ) отечественного производства с коротким действием. Появление новых форм аллергенов и методов введения является поводом для проведения сравнительной оценки их эффективности. В 2009 г. в России был зарегистрирован препарат «Фосталь» (АО Сталлержен, Франция). Это адсорбированный на суспензии фосфата кальция ультрафильтрованный экстракт пыльцы деревьев для подкожной АСИТ.

Цель исследования. Сравнить клиническую эффективность и безопасность водно-солевых экстрактов пыльцы деревьев и препарата «Фосталь» методом подкожной АСИТ у больных поллинозом

Материалы и методы. В исследование было включено 56 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 50 лет, страдающих поллинозом с сенсибилизацией к пыльце деревьев. Средний

возраст больных составил $33,4 \pm 4,9$ года. Изолированный рино-конъюнктивальный синдром был у 49 человек, и у 7 человек он сочетался с пыльцевой бронхиальной астмой (БА). Давность заболевания составила от 3-х до 18 лет. Диагноз был подтвержден данными анамнеза, клинических проявлений, положительных кожных тестов и аллерген-специфических IgE к пыльце деревьев. Всем пациентам проводилось предварительное клиническое обследование (развернутый анализ крови, сахар крови, маркеры гепатита В и С, анализ мочи, флюорография грудной клетки и консультация гинеколога у женщин). АСИТ проводилась по стандартным протоколам. Лечение начиналось в ноябре. Перед инъекцией аллергена пациенты принимали 1 т антигистаминных препаратов. Всем пациентам выдавалась памятка по элиминационной диете.

Пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, длительности и тяжести заболевания. В 1-й группе (29 человек) проводилась АСИТ препаратом «Фосталь». Набор дозы осуществлялся по стандартной схеме до разведения 10 ИР/мл – 0,8мл. Из серого флакона 0,01 ИР/мл вводили только 0,1 и 0,4 мл. Затем проводился основной курс, который включал ежемесячные инъекции препаратом «Фосталь» в дозе 10ИР/мл 0.8 мл в течение последующих 3-х лет. В мае аллерген вводили в половинной дозе. Во 2-й группе (27 человек), проводилась АСИТ ВСЭ аллергенами из пыльцы березы, ольхи производства Ставропольского НПО «Аллерген» по классической схеме. Перед началом АСИТ определялась пороговая доза аллергена по алергометрическому титрованию. После основного курса АСИТ (2-2.5 месяца) пациенты получали поддерживающую дозу аллергена 1 раз в 23 дня до очередного основного курса. В мае поддерживающая доза аллергена не вводилась. Лечение продолжалось 3 года. Для оценки тяжести симптомов и объема лекарственной терапии пациенты заполняли анкету перед АСИТ и после каждого сезона палинации. Эффект оценивали по стандартным критериям: отличный – отсутствие симптомов или наличие минимальных, не требующих лекарственной терапии. Хороший – уменьшение сроков и интенсивности проявлений поллиноза, эпизодический прием лекарственных препаратов. Удовлетворительный - уменьшение сроков и интенсивности проявлений поллиноза, прием лекарственных препаратов, полностью снимающих симптомы. Неудовлетворительный – сроки и интенсивность проявлений без изменений, постоянный прием симптоматических средств. Эффективность АСИТ оценивалась объективно по данным критериям. Иногда она не совпадала с субъективной оценкой пациентов. Это касалось лиц, с тяжелыми проявлениями поллиноза, включая БА. Контролируемые симптомы поллиноза на фоне приема антигистаминных воспринимались ими как хороший результат.

Результаты и обсуждение. В 1-й группе уже после 1-го года лечения отличный и хороший эффекты были отмечены в 89,7% случаев. Полученный эффект сохранялся у пациентов на протяжении всего периода лечения и после 3-х лет составил 90,9%, у остальных был получен удовлетворительный эффект. Во 2-й группе отличный и хороший эффекты после 1-го курса были достигнуты в 85,2%, а после 3-го курса - в 88,9% случаев. У одного пациента после 2-х курсов АСИТ не было получено эффекта, и 3-й курс ему не проводился. В случае недостаточного

желаемого эффекта при лечении двумя аллергенами после 1-го курса АСИТ в следующий курс аллергены вводились в две руки, как разногрупповые. Это увеличивало концентрацию каждого аллергена и повышало эффективность.

В обеих группах во время лечения отмечались местные и системные реакции, классифицированные по тяжести в соответствии с рекомендациями ВОЗ [14]. Системные реакции были преимущественно легкие и в отдельных случаях средней тяжести. Несмотря на это, оснований для прекращения АСИТ не было. Эти реакции возникали в период набора дозы и редко во время основного/поддерживающего курса. В группе, получавших препарат «Фосталь», местные реакции отмечались у 5 пациентов (17,2%) на начальном этапе с дозы аллергена 0,2 мл 0,1 ИР/мл, которые проявлялись болью и папулой более 20 мм в диаметре в месте инъекции до 3-х дней. Системная реакция средней тяжести была у 1 больного. Через сутки после инъекции 0,4мл 10ИР/мл после повышенной физической и эмоциональной нагрузки появилась папула в месте инъекции, заложенность носа и тяжесть в груди. Симптомы были купированы, следующая доза уменьшена вдвое, и курс лечения был продолжен. В группе больных, получавших лечение ВСЭ аллергенов, местные реакции регистрировались у пациентов в 75% случаев, а системные – легкие в 16,2%, средние в 4,8% случаев. Если местные реакции сохранялись во время основного курса каждого года, то системные во 2-й год лечения уменьшились вдвое: легкие до 7%, средние до 2,9%, а в 3-ий год не регистрировались вовсе. Местная реакция в виде гиперемии и зуда обычно проходила в течение нескольких часов, реже через сутки. При этом следующая доза либо повторялась, либо делилась пополам и вводилась в две руки. Связи между местными и системными реакциями не наблюдалось.

Таким образом, при проведении АСИТ препаратом «Фосталь» и ВСЭ аллергенов из 56 человек у 55 был получен положительный эффект, т.е. в 98,2% случаев. Отличный и хороший эффект в обеих группах был сопоставим и составлял соответственно 90,9% и 88,9%. Относительно малые группы не позволяют достоверно высказаться по уровню эффективности того или иного лечебного аллергена. Однако у препарата «Фосталь» очевидны преимущества по удобству работы с ним для медработников и схемы лечения для пациентов. Отсутствие необходимости разведения аллергенов, проведения титрования, готовый стандартный препарат для введения сокращает временные затраты медперсонала, а меньшее количество нежелательных побочных эффектов свидетельствует о его большей безопасности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Емельянов А.В., Федосеев Г.Б., Сергеева Г.Р. и соавт. Распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита среди взрослого населения Санкт-Петербурга. Аллергология. 2002, №2, с.10-15.
2. Ильина Н.И. Эпидемиология аллергического ринита. Российская ринология. 1999, №1, с.23-24.

3. Черняк Б.А., Тяренкова С.В., Буйнова С.Н. Аллергические риниты в Восточной Сибири: распространенность, этиологическая характеристика и взаимосвязь с бронхиальной астмой в разных группах. Аллергология. 2002, №2, с3-9.
4. Eseverri J.L., Cozzo M., Marin A. M., Botey J. Epidemiology and chronology of allergic diseases and their risk factors. Allergol. Immunopathol (Madr). 1998, v. 26 , p. 90-97.
5. Астафьева Н.Г., Горячкина Л.А. Поллиноз -пыльцевая аллергия. Аллергология. 1998, №2, с.34-40.
6. Беклемишев Н.Д., Ермакова Р.К., Мошкевич В.С. Поллинозы. М. «Медицина». 1985, 240с.
7. Клиническая аллергология и иммунология: для практикующих врачей. Под ред. Л.А. Горячкиной, К. П. Кашкина. М. «Миклош». 2009, 432 с.
8. Колхер П.В. Доказательная аллергология-иммунология. М. «Практическая медицина». 2010, 528с.
9. Аллергенспецифическая иммунотерапия в клинической практике. Под ред. Н.Г. Астафьевой, Л.А. Горячкиной. М. 2007, 87с.
10. Гущин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. М. «Фармарус Принт Медиа». 2010, 228с.
11. Курбачева О.М., Павлова К.С., Ильина Н.И. и соавт. Эффективность проведения аллергенспецифической иммунотерапия препаратом « Фосталь» у больных поллинозом. Рос. Аллергол. Журн. 2009, №3, с.58-64
12. Abramson M., Puy R., Weiner J. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. Allergy. 1999, v.54, p. 1022- 1041.
13. Wallner M., Briza P., Thalhamer J., Ferreira F. Specific immunotherapy in pollen allergy. Curr. Opin. Mol. Ther. 2007, v. 9, p.160-167.
14. Malling H-J. Allergen immunotherapy efficacy in rhinitis and asthma. Allergy Clin. Immunol. Int. J. World Allergy Org. 2004, v. 16, p. 92-95.

УДК: 612.017.1

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЦИКЛОФЕРОНА НА МИКРОБИЦИДНУЮ АКТИВНОСТЬ ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

Е.В. Тюляндина, А.П. Годовалов

*ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет
имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь*

STUDY OF THE CYCLOFERON EFFECT ON MICROBICIDAL ACTIVITY OF PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES

Tiuliandina E.V., Godovalov A.P.

Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm

Введение. Известно, что при введении в организм человека циклоферон одновременно действует на возбудителя заболевания и стимулирует специфический и врожденный иммунитет. Такая полифункциональность действия во многом объясняет выявленный к настоящему времени универсально широкий спектр терапевтической эффективности циклоферона и уже определившиеся показания его клинического применения. Сам по себе факт соединения в одном препарате этиотропных, иммуномодулирующих и патогенетических свойств позволяет отнести его к новому поколению лекарственных средств, перспективных для дальнейшего клинического применения [1]. Достаточно детально изучено применение циклоферона при вирусных заболеваниях, таких как папилломовирусная и герпесвирусная инфекции [2], а также при инфекционно-воспалительных состояниях, вызванных бактериальной микрофлорой [3, 4]. Однако, в литературе мало сведений о механизмах влияния данного препарата на антибактериальную активность клеток иммунной системы [5].

Цель исследования – изучить влияние циклоферона на микробицидную активность лейкоцитов периферической крови здоровых добровольцев *in vitro*.

Материалы и методы. В исследование включены 10 практически здоровых добровольцев. Кровь получали утром, натощак. Пробы крови были разделены на три порции. Первую порцию крови смешивали с бактериями и сразу же использовали для посева на питательные среды (контрольная проба). Вторую порцию крови смешивали с 0,9% раствором хлорида натрия, а третью – с циклофероном в концентрации 0,0055 мг/мл [6]. Пробы крови инкубировали в течение 1 часа при температуре 37°C, после чего смешивали с бактериальной суспензией (концентрация 10⁵ КОЕ/мл). Инкубировали полученную смесь в течение 3 часов при температуре 37°C, затем высевали на питательные среды. В работе использованы штаммы *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Candida albicans*. Посев образцов осуществляли на среды Эндо и Сабуро, желточно-солевой

агар для дифференцированного подсчета выросших колоний. Для статистического анализа полученных данных использовали *t*-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. В ходе проведенных исследований было установлено, что циклоферон существенно усиливает микробицидную активность лейкоцитов периферической крови в отношении *S. aureus*. Не выявлено существенного изменения числа жизнеспособных *S. aureus* за 180 минут контакта с кровью, прединкубированной с физиологическим раствором. В 0 минуту контакта число бактерий составило $1218,6 \pm 239,0$ КОЕ, а в 180 - $768,9 \pm 121,9$ КОЕ ($p > 0,05$). После контакта с кровью, прединкубированной с циклофероном, количество жизнеспособных *S. aureus* составило $206,5 \pm 130,9$ КОЕ ($p < 0,05$ к контрольной пробе в 0 минуту).

Количество *E. coli* после контакта с не активированной циклофероном кровью статистически значимо снизилось с $2537,3 \pm 556,5$ КОЕ в 0 минуту контакта, до $761,7 \pm 360,5$ КОЕ в 180 минуту контакта ($p < 0,05$). После инкубации *E. coli* с кровью, активированной циклофероном, количество жизнеспособных бактерий составило $10,2 \pm 0,5$ КОЕ ($p < 0,05$).

Установлена тенденция снижения числа жизнеспособных *C. albicans* после контакта с кровью, инкубированной с физиологическим раствором с $228,7 \pm 124,9$ КОЕ в 0 минуту, до $79,6 \pm 28,8$ КОЕ в 180 минуту ($p > 0,05$). Внесение в пробы крови циклоферона существенно стимулирует микробицидную активность лейкоцитов и снижает число живых клеток до $16,2 \pm 7,0$ КОЕ ($p < 0,05$).

Согласно литературным данным, циклоферон повышает активность фагоцитов и синтез секреторного IgA. Кроме того, препарат активирует клеточный иммунитет, повышает функциональный ответ Т-лимфоцитов, стимулирует образование Т- и В-лимфоцитов, улучшая соотношение Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, увеличивает продукцию цитокинов (в частности – интерлейкина-2), активизирует выработку интерферона – естественного противовирусного агента организма [7]. Можно предположить, что усиление микробицидной активности, выявленное в настоящем исследовании, связано со стимуляцией циклофероном продукции интерферона- γ лейкоцитами периферической крови [8]. Как известно, этот цитокин способствует развитию популяции Th1-лимфоцитов, усиливающих фагоцитарную и микробицидную активность мононуклеарных клеток.

Заключение. Полученные результаты указывают, что циклоферон существенно увеличивает микробицидную активность лейкоцитов периферической крови против *S. aureus*, *E. coli* и *C. albicans*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ершов Ф.И., Коваленко А.Л., Романцов М.Г., Голубев С.Ю. Циклоферон. Клиническая фармакология и терапия. М. СПб. 1998, 109 с.
2. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Кутуева Ф.Р. и соавт. Использование циклоферона в терапии папилломавирусной инфекции. СПб., В. Новгород. «Тактик-Студио». 2007, 64 с.

3. Бортникова Ю.Ю., Горелов А.В. Клинико-иммунологическое обоснование применения индуктора интерферона в комплексной терапии острой внебольничной пневмонии у детей. *Вопр. практ. пед.* 2015, №1, с. 15-21.
4. Бухарин О.В., Кириллов Д.А., Шеенков Н.В., Кириллов В.А. Влияние циклоферона на биологические свойства бактериальных внутриклеточных патогенов. *Журн. микробиол.* 2005, № 3, с. 8-10.
5. Баженова Е.Д. Циклоферон: механизм действия, функции и применение в клинике. *Эксп. клин. фармакол.* 2012, № 7, с. 40-44.
6. Суханов Д.С., Романцов М.Г., Смагина А.Н. и соавт. Дозозависимая интерферониндуцирующая активность и фармакокинетика циклоферона у здоровых лиц. *Эксп. клин. фармакол.* 2012, №1, с. 23-26.
7. Кокорева С.П., Куприна Н.П., Семенченко Л.В. и соавт. Циклоферон как средство иммунореабилитации часто болеющих детей. *Врач.* 2007, № 6, с. 51-53.
8. Демидик С.Н. Комплексное лечение распространенного туберкулеза легких с применением циклоферона. *Журн. ГГМУ.* 2012, №2, с. 47-50.

УДК: 616.5-002

**ПОЛИМОРФИЗМ R753Q ТОЛЛ-ПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРА 2
У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ С ВЫРАЖЕННОЙ
КОЛОНИЗАЦИЕЙ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ЗЛОТИСТЫМ
СТАФИЛОКОККОМ**

Ю.А. Тюрин^{1,3}, И.Д. Решетникова¹, Л.Т. Баязитова²,

А.Ф. Шамсутдинов², А.А. Шарифуллина¹, А.А. Ризванов²

*¹ ФБУН Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии,
Роспотребнадзора*

² Казанский Федеральный Университет

³ Казанский государственный медицинский университет

**THE TOLL-LIKE RECEPTOR 2 R753Q POLYMORPHISM IN PATIENTS
WITH ATOPIC DERMATITIS WITH SEVERE DEGREE OF SKIN
COLONIZATION BY STAPHYLOCOCCUS AUREUS**

Tyurin Y.A.^{1,3}, Reshetnikova I.D.¹, Bayazitova L.T.²,

Shamsutdinov A.F.², Sharifullina A.A.¹, Rizvanov A.A.²

¹ Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Rosпотребнадзор, Kazan

² Kazan Federal University, Kazan

³ Kazan State Medical University, Kazan

Нарушение барьерной функции кожи – ключевой маркёр атопического дерматита, что признаётся большинством исследователей [1, 2].

В основе снижения барьерной функции кожи и активности её иммунных антимикробных факторов при атопическом дерматите могут быть многочисленные генные мутации, затрагивающие гены, контролирующие синтез цитокинов, свойства толл-подобных рецепторов и белков эпидермального дифференцировочного комплекса [1]. Установлено, что снижение барьерной функции кожи характеризуется развитием тяжёлых и устойчивых к терапии форм дерматита, усилением потока иммунологически активных аллергенов, содержащихся в компонентах эпидермиса, клещах и микроорганизмах, а также развитием местных микробных осложнений кожи при данной патологии [1, 3].

Цель исследования: определить встречаемость полиморфизма rs5743708 (миссенс мутация) гена клеточного толл-подобного рецептора 2 (TLR-2) в группе больных со среднетяжёлой и тяжёлой формой атопического дерматита (АтД), протекающего с различной степенью бактериальной колонизации кожи и слизистых таксонами *Staphylococcus aureus*.

Выраженная степень колонизации кожи стафилококковой микрофлорой – маркер нарушенного состояния защитного барьера кожи. Характер исследования выборочное «случай-контроль».

Материалы и методы. Полиморфизм rs5743708 (миссенс мутация) гена клеточного толл-подобного рецептора 2 (R753Q), определяли методом аллельспецифической полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением наборов «SNP-экспресс» производства НПО «Литех», Москва (Россия) по инструкции производителя. Амплификацию исследуемых фрагментов ДНК проводили на амплификаторе «Терцик», (ДНК-технология, Россия). Выделение геномной ДНК осуществляли из плазмы крови с помощью наборов «ДНК-экспресс» и ДНК-экспресс-кровь-плюс», НПО «Литех», Россия. Продукты амплификации анализировали методом горизонтального электрофореза в агарозном геле, используя для визуализации и фотосъёмки гелей транслюминатор и систему обработки изображений «БиоРад». Выделение геномной ДНК осуществляли из сыворотки, плазмы крови с помощью наборов «ДНК-экспресс» и ДНК-экспресс-кровь-плюс», НПО «Литех», Россия. Исследование проведено на оборудовании и реагентах Междисциплинарного центра коллективного пользования КФУ, Минобрнауки России (IDRFMEFI59414X0003).

В исследовании изучены образцы ДНК, полученные из сыворотки и плазмы крови двух групп исследуемых лиц: 1-я группа – 21 человек с АтД, 25 человек с АтД, сочетающимся с аллергическим ринитом (АР) или аллергической бронхиальной астмой (АБА). Возраст больных составил от 4,5 до 35 лет; 2-я группа (контрольная, 45 человек) – 35 человек, здоровые лица (медицинские работники), без аллергической патологии, в возрасте от 20 до 39 лет и условно здоровые дети в возрасте от 5 до 10 лет (10 человек). Исследование одобрено ЛЭК ФБУН КНИИЭМ, от 26.05.2015, протокол №2.

Статистическая обработка данных, включала проверку распределения генотипов на соответствие закону Харди-Вайнберга-Кастла по критерию χ^2 . Оценку значимости различий по частоте аллелей и генотипов между группами определяли с помощью критерии «Хи-квадрат» с поправкой Йетса, а для выявления ассоциации генотипов и аллелей с аллергической патологией были рассчитаны отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (confidence interval, CI). В качестве программного обеспечения использовали on-line калькуляторы (<http://medstatistic.ru/index.php>) и программу статистического анализа AnalystSoft Inc., StatPlus версия 2009.

Результаты. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов в исследованных группах соответствовало закону Харди-Вайнберга-Кастла, и было равновесным. У 1-й группы (АтД+АР или АтД+АБА) частота встречаемости протективного генотипа G/G обнаружена у 36 человек (79,0%), в контрольной группе здоровых лиц – 42 человек (94,4%), а полиморфный генотипа G/A обнаружен у 9 (21,0%) больных и у 2 (5,1%) здоровых лиц (p-value $\chi^2 < 0,01$). Таким образом, установлено, достоверное снижение распространённости в 1,2 раза протективного генотипа G/G и увеличение частоты полиморфного генотипа G/A в 3,9 раза среди больных АтД у которых, бактериологическими методами была выявлена в 98,0% (45 человек)

случаев различная степень колонизации кожи и слизистых носа таксонами *Staphylococcus aureus*. В контрольной группе транзиторные носители золотистого стафилококка выявлены в 5,0% случаев (2 человека - назальное бактерионосительство). Снижение встречаемости протективного генотипа G/G и увеличение полиморфного генотипа G/A может быть одним из значимых факторов риска стафилококковой колонизацией кожи и слизистых таксонами *Staphylococcus aureus* при АтД (OR=3,8, 95%CI: 1,4-10,1). Полиморфный генотип A/A в исследуемых выборках больных с АтД и в группе здоровых лиц в нашем исследовании не обнаружен. В целом у больных АтД частота аллеля G гена TLR2 составила 89,0% (41 человек), в контрольной группе – 96,0% (43 человека), а частота носителей полиморфного аллеля A (rs5743708) у больных – 11,0% (5 человек), в группе здоровых - 3,0% (1 человек) (p-value $\chi^2 < 0,05$). Таким образом, частота полиморфного аллеля A (rs5743708) гена TLR2 у больных с АтД в выбранной популяции со стафилококковой колонизацией кожи в 3,7 раз выше, чем в контрольной группе, что согласуется с исследованием, проведённым в Институте медицинской микробиологии и гигиены Университета Марбурга (Германия), где показано на европейской популяции, что данный аллель ассоциирован с тяжёлым течением АтД у больных и встречался в 9,2 раза чаще, чем в группе здоровых лиц [4].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Гималова Г.Ф., Карунас А.С., Хуснутдинова Э.К. Молекулярно-генетические аспекты атопического дерматита. Медицинская генетика. 2012, №12, с. 18-22.
2. Zang J, Pare P. D., Sandford A.J. Recent advances in asthma genetics. *Respire. Res.* 2008, v.9, p.1-8.
3. Hata, T. R., Gallo, R. L. Antimicrobial peptides, skin infections, and atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg.* 2008. v.27, p. 144-50.
4. Ahmad-Nejad P., Mrabet-Dahbi S., Breuer K, et al. The toll-like receptor 2 R753Q polymorphism defines a subgroup of patients with atopic dermatitis having severe phenotype. *Allergy Clin Immunol.* 2004, v.113, p. 565–567.

УДК: 615.065

АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ОБЩЕЙ СТРУКТУРЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ.

А.Р. Умерова², О.П. Островерхов², О.Р. Бузина¹, И.П. Dorfman²

¹ ГБУЗ АО Александрo-Мариинская областная клиническая больница

² ГБОУ ВПО Астраханский ГМУ Минздрава России, г. Астрахань

ANALYSIS OF THE INCIDENCE OF ALLERGIC REACTIONS IN THE GENERAL STRUCTURE OF UNDESIRABLE SIDE EFFECTS IN ASTRAKHAN REGION.

Umerova A.R.², Ostroverkhov O.P.², Buzina O.R.¹, Dorfman I.P.²

*GBUZ AO Alexandro-Mariinsky Regional Hospital, Medical University Astrakhan State Medical
University of Ministry of Health of Russia, Astrakhan*

Проблема безопасности фармакотерапии становится особенно актуальной в последнее время. Результаты фармакоэпидемиологических исследований, свидетельствуют о том, что недооценка и запоздалое ее решение чреваты развитием самых серьезных осложнений [1].

Особое место среди побочных реакций на лекарственные препараты занимает лекарственная аллергия[2]. Для того чтобы выявить частоту регистрации аллергических реакций в Астраханской области, группы лекарственных препаратов, наиболее часто ставшие причиной развития аллергических реакций, было проведено фармакоэпидемиологическое исследование методом спонтанных сообщений о нежелательных побочных реакциях (НПР) по данным центра мониторинга безопасности лекарственных средств по Астраханской области.

Проанализировано 451 сообщение о подозреваемой НПР или неэффективности лекарственного средства при проведении фармакотерапии пациентам, получавшим лечение в медицинских учреждениях Астраханской области в 2014 году.

На долю аллергических реакций приходится 245 карт, что составило 54,3% от общего числа, из них 77 (31,4%) мужчины, 138 (56,3%) женщин и 30 (12,3%) детей. Нарушение функции почек отмечено в 2 случаях (0,8%). В анамнезе отмечалась аллергическая реакция в 14 (6%) случаев.

При анализе структуры зарегистрированных аллергических реакций выяснилось, что наиболее частой причиной их развития были противомикробные препараты – 44% извещений. Из них группа «J04А Противотуберкулезные препараты» (по АТХ классификации) стала причиной НПР в 34 %. Аллергические реакции на препараты, применяемые для лечения сердечно-сосудистой системы,

зафиксированы в 16% случаев. С одинаковой частотой (10 %) регистрировались НПР на препараты из групп «А Пищеварительный тракт и обмен веществ» и «N Нервная система». Препараты из групп «В Кровь и система кроветворения» и «М Костно-мышечная система» вызывали НПР по 6 % соответственно. Частота извещений в которых сообщалось об аллергических реакциях на другие группы препаратов была незначительной. В 9% случаев развитие аллергических реакций возникло на фоне полипрагмазии.

Среди клинических проявлений аллергических реакций наиболее часто отмечены (23,3%) поражения кожных покровов в виде сыпи, 18,21% - крапивница, 16% - ангионевротический отек, 14,4% - зуд, 8,6% - гиперемия кожных покровов, 6,1% - токсикодермия, 2,7% - снижение, падение артериального давления, по 1,3% - першение в горле, лихорадка, озноб, одышка, затруднение дыхания, по 1 случаю (0,3%) – удушье, анафилактический шок, синдром Лайелла, ларингоспазм, эозинофилия, синдром красного человека. Развитие синдрома Лайелла отмечено на фоне приема ко-тримоксазола (бисептол). Анафилактический шок зарегистрирован при назначении калия и магния аспарагинат.

При анализе исходов всех зарегистрированных карт-извещений выявлено, что в 68,9 % НПР закончились выздоровлением без последствий. В 30,3 % случаев - отмечалось улучшение состояния. В 0,8 % извещений зарегистрировано состояние без изменений. Смертельных исходов не отмечено. В 36% случаев развитие аллергической реакции привело к госпитализации или ее продлению, в 2,5% было расценено как угроза жизни.

Для купирования вышеуказанных аллергических реакций лечащими врачами применялись следующие группы лекарственных препаратов: антигистаминные в 53,5% случаев (среди них хлоропирамин – 78,6%, клемастин – 5,2%, димедрол – 2,6%, цетиризин – 10,5%, лоратадин – 3,1%), глюкокортикостероиды в 28,8% случаев (преднизолон – 86,%, дексаметазон – 13,5%), другие группы лекарственных средств, применяемых для купирования аалергических реакций (16,6%) представлены следующими препаратами: натрия тиосульфат, кальция хлорид, кальция глюконат, сорбенты. Вазопрессоры (адреналин, дофамин) применялись в четырех случаях (1,1%) при падении артериального давления, развитии бронхоспазма, отеке гортани.

Степень достоверности причинно-следственной связи «лекарственное средство - НПР» определялась по алгоритму Наранжо[4]. «Определенная» причинно-следственная связь регистрировалась в 31,8 %, «вероятная» - в 51,2 %, «возможная» - в 14,8 %, «сомнительная» - в 1,5%, неклассифицируемая – в 0,7%случаев.

Таким образом, высокая частота развития аллергических реакций в структуре НПР показывает необходимость повышения мер профилактики развития лекарственной аллергии: тщательный учет аллергических реакций, сбор анамнеза, учет перекрестных антигенных свойств лекарственных препаратов, тщательное обследование больных перед проведением фармакотерапии, борьба с полипрагмазией[5,6]. Учитывая, что наиболее частой причиной развития аллергических реакций служат антимикробные препараты, следует наиболее внимательно относиться к назначению

этой группы лекарственных средств с оценкой показаний и противопоказаний их назначений, сопутствующих заболеваний и терапии, учитывая возможность перекрестного реагирования[3,7].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. М. «Медицина». 2008, 470 с.
2. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н., Белоусов Ю.Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств. М. ООО «Медицинское информационное агентство». 2008, 656 с.
3. Клиническая фармакология. Национальное руководство. Под ред. В. И. Петрова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепяхина, Ю. Б. Белоусова. М. «Геотар-Медиа». 2009, 965 с.
4. Костылева М.Н., Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н., Постников С.С. Оценка безопасности лекарственной терапии в клинической практике. Фармакоэкономика. 2014, № 1, с. 26-30.
5. Терещенко И.В., Грачева И.В., Каюшев П.Е.. Вынужденная постоянная полипрагмазия и риск побочных реакций у больных сахарным диабетом типа 2. Биомедицина. 2010, № 3, с. 152-154.
6. Сизова Ж.М., Ших Е.В., Байчоров И.Х., Дорофеева М.Н. Полипрагмазия и лекарственные взаимодействия при лечении коморбидных больных артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинической практике. Поликлиника. 2015, № 1, с. 13-18.
7. Akici A., Oktay S. Rational pharmacotherapy and pharmacovigilance. Curr. Drug Saf. 2007, v.2, p. 65-69.

УДК: 612.017.11

СОЗРЕВАНИЕ В-ЛИМФОЦИТОВ У ЖЕНЩИН С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА И НАЛИЧИЕМ МАРКЕРОВ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

М.В. Фролова, А.В. Кудряшова, Н.Ю. Сотникова
ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России, Иваново

THE MATURATION OF B LYMPHOCYTES IN WOMEN WITH INTRAUTERINE FETAL GROWTH RETARDATION AND WITH THE PRESENCE OF INFECTION PROCESSES MARKERS

M.V. Frolova, A.V. Kudryashova, N.Yu. Sotnikova.
«Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood. V. N. Gorodkova» Ivanovo

Задержка роста плода (ЗРП) является одной из наиболее распространенных патологий беременности. Известно, что при ЗРП происходят существенные изменения антителозависимых реакций иммунной системы, начиная с ранних сроков гестации, а в качестве одного из триггерных механизмов предполагают воздействие инфекционных агентов [1]. Целью исследования было выявить особенности дифференцировки, функциональной активности и апоптоза периферических В-лимфоцитов у женщин с ЗРП в зависимости от инфекционного фактора.

Материалы и методы. Обследованы 62 беременные женщины, в 32-36 нед гестации. В группу контроля вошли 20 женщин без акушерской патологии на всем протяжении беременности и родившие детей без ЗРП. Основную группу составили 43 женщины, с установленной на момент обследования ЗРП по совокупным данным бимануального осмотра, УЗ-исследования, доплерометрии. Всем женщинам с ЗРП проводилась терапия, направленная на улучшение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока. В результате ретроспективного анализа в основной группе были выделены подгруппы: 32 женщины, впоследствии родившие детей с ЗРП (ЗРП→ЗРП); 11 женщин, родивших детей без ЗРП (ЗРП→нормотрофия). Методом проточной цитофлюориметрии в периферической венозной крови определяли: в общей фракции лимфоцитов содержание CD19⁺ и CD20⁺ В-клеток; в популяции CD20⁺ В-лимфоцитов исследовали уровень В1 (CD5⁺), В2 (CD5⁻) клеток. В соответствии с последними данными литературы [2, 3] для оценки этапов дифференцировки В-лимфоцитов исследовали: в популяции CD20⁺ клеток относительное содержание CD27⁻CD10⁺ (незрелые), CD27⁻CD10⁻ (наивные зрелые), CD27⁺CD10⁺ (герменативные) клеток; в популяции CD19⁺ клеток относительное содержание IgD⁺ (зрелые), CD27⁻IgD⁺ (транзиторные), CD20⁻CD38⁺ (плазматические) клеток. Для оценки функциональной активности в популяции CD19⁺ клеток исследовали содержание активированных CD20⁺CD38⁺CD95⁺ клеток, BAFFR⁺ (CD268⁺) клеток; в популяции CD20⁺ лимфоцитов определяли

уровень IL-4⁺, IL-6⁺, IL-10⁺ клеток, а также В1 и В2 лимфоцитов, экспрессирующих IgM и IgG, CD95 и CD95L молекулы, и уровень AnnexinV⁺ клеток. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови оценивали содержание IgA, IgM, IgG, уровень IL-10, BAFF, а также наличие IgM к ВПГ и ЦМВ, IgA, M, G к хламидии трахоматис, IgA, IgG к уреоплазме уреалитикум, IgA, IgG к микоплазме хоминис.

Проведенные исследования показали, что все сравниваемые группы были сопоставимы по частоте выявления антител к исследованным возбудителям инфекционно-воспалительной патологии. Частота выявления IgM к ВПГ и ЦМВ составила 24 и 40% (соответственно) в контрольной группе, 24 и 38% в группе ЗРП→ЗРП, 20 и 27% в группе ЗРП→нормотрофия. Маркеры острой и хронической бактериальной инфекции выявлялись в 36 и 52% (соответственно) в контрольной группе, 36 и 48% в группе ЗРП→ЗРП, 33 и 53% в группе ЗРП→нормотрофия. Антитела к хламидии трахоматис, уреоплазме уреалитикум и микоплазме хоминис в контрольной группе выявлялись в 38, 29 и 20% (соответственно), в группе ЗРП→ЗРП в 21, 48 и 31%, в группе ЗРП→нормотрофия в 20, 33 и 33%. Таким образом, все сравниваемые группы не имели достоверных различий по частоте выявления маркеров острого и хронического инфекционного процесса ($p > 0,05$ во всех случаях).

Для уточнения возможного влияния инфекционного фактора на дифференцировку, функцию и апоптоз В-лимфоцитов проведен сравнительный анализ исследуемых параметров в зависимости от наличия маркеров инфицирования. Для этого внутри каждой группы женщин были выделены 3 подгруппы: без маркеров инфекций, с маркерами вирусной инфекции, с маркерами бактериальной инфекции. Статистический анализ не выявил достоверных различий по всем исследованным показателям внутри каждой группы женщин между подгруппами с наличием маркеров вирусного, бактериального инфицирования и без них.

Далее был проведен анализ данных между подгруппами: контроль без маркеров инфекции и ЗРП→ЗРП без маркеров инфекции; контроль с маркерами бактериальной инфекции и ЗРП→ЗРП с маркерами бактериальной инфекции; контроль с маркерами вирусной инфекции и ЗРП→ЗРП с маркерами вирусной инфекции. Независимо от наличия или отсутствия маркеров инфекции в подгруппах без инфекции, с вирусной инфекцией, с бактериальной инфекцией, подгруппы женщин ЗРП→ЗРП отличались от показателей в аналогичных подгруппах контрольной группы снижением уровня зрелых наивных В-лимфоцитов и ростом уровня IL-4⁺ и IL-6⁺ В-клеток ($p < 0,05$ между показателями в подгруппах без маркеров инфекции во всех случаях; $p < 0,02$, $p < 0,05$ и $p < 0,05$ между показателями в подгруппах с маркерами вирусной инфекции, $p < 0,02$ между показателями в подгруппах с маркерами бактериальной инфекции во всех случаях). При наличии маркеров как вирусной, так и бактериальной инфекции в группе ЗРП→ЗРП по сравнению с аналогичными подгруппами в контрольной группе в популяции В-лимфоцитов выявлено более высокое содержание BAFFR⁺ (CD268⁺) клеток, IgM⁺ и IgG⁺ В2 клеток, и более низкий уровень транзитных клеток, IL-10⁺ Vreg, CD95⁺ и AnnexinV⁺ В2 клеток ($p < 0,05$ между показателями в

группах с маркерами вирусной инфекции во всех случаях; $p < 0,02$ между показателями в группах с маркерами бактериальной инфекции во всех случаях).

В случае рождения детей с нормальной массой тела в группе женщин с ЗРП изменения в подгруппах без маркеров инфекции, с маркерами вирусной инфекции и с маркерами бактериальной инфекции по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе были менее выраженными и проявлялись сниженным сывороточным уровнем IgG в группе ЗРП→нормотрофия ($p < 0,02$ между показателями в подгруппах без маркеров инфекции, $p < 0,05$ между показателями в подгруппах с маркерами вирусной инфекции, $p < 0,05$ между показателями в подгруппах с маркерами бактериальной инфекции) и повышенным содержанием BAFFR⁺ ($p < 0,05$ во всех случаях). Только при наличии маркеров инфекции отмечалось достоверное снижение уровня IL-10⁺ клеток в популяции В-лимфоцитов в подгруппах группы ЗРП→нормотрофия относительно показателей аналогичных подгрупп группы контроля ($p < 0,02$ между показателями в группах с маркерами вирусной инфекции; $p < 0,05$ между показателями в группах с маркерами бактериальной инфекции), достоверное повышение уровня IgM⁺ В2 клеток ($p < 0,05$ между показателями в группах с маркерами вирусной инфекции) и IgG⁺ В2 клеток ($p < 0,05$ между показателями в группах с маркерами бактериальной инфекции).

Таким образом, состояние В-лимфоцитов при ЗРП характеризуется в основном усилением внутриклеточной продукции провоспалительных цитокинов и усилением экспрессии BAFFR, IgM и IgG молекул В2 клетками; угнетением внутриклеточной продукции IL-10 и апоптоза клеток. Позитивный эффект при лечении ЗРП, возможно, обусловлен менее выраженными изменениями дифференцировки и функциональной активности В-клеток в группе ЗРП→нормотрофия. Вероятно, основные изменения в функционировании В-клеток при ЗРП в большей степени обусловлены факторами беременности и особенностями ее патологического течения, и в меньшей степени инфекционной патологией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. А. В. Кудряшова и соавт. Роль иммунной системы в формировании задержки внутриутробного развития плода. Иваново. ОАО «Издательство «Иваново». 2009, № 1, 240 с.
2. A. Palanichamy et al. Novel human transitional B cell populations revealed by B cell depletion therapy. *Immunol.* 2009, v.182, p.5982–93.
3. E. Corsiero et al. Accumulation of Self-Reactive Naïve and Memory B Cell Reveals Sequential Defects in B Cell Tolerance Checkpoints in Sjögren's Syndrome. *PLoS One.* 2014, v.9, p. 12.

УДК: 616-056.3

МИКОГЕННАЯ КОНТАМИНАЦИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ПРИ АЛЛЕРГИИ

Халдеева Е.В., Лисовская С.А., Глушко Н.И., Паршаков В.Р.,

Решетникова И.Д., Фассахов Р.С.

ФБУН Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора

MYCOGENIC CONTAMINATION AS RISK FACTOR AT THE ALLERGY

Khaldeeva E.V., Glushko N.I., Lisovskaya S.A., Parshakov V.R.,

Reshetnikova I.D., Fassakhov R.S.

Kazan research institute of epidemiology and microbiology, Kazan, Russia

Микогенная контаминация жилых и общественных зданий является одним из факторов риска развития аллергических и инфекционных заболеваний человека. Наличие пораженных грибами строительных и отделочных материалов способствует контаминации воздуха спорами и летучими метаболитами грибов, что может негативно сказаться на здоровье людей, пребывающих в таких помещениях длительное время.

В последнее время, микологический мониторинг приобрел особую актуальность. Это обусловлено, в первую очередь, поисками причин «синдрома больного здания» (sick building syndrome), а также building-related illnesses. Одной из возможных причин «синдрома больного здания» считают микогенную контаминацию помещений, в частности, в виде биоаэрозоля, включающего в себя споры грибов, их метаболиты, в т.ч. микотоксины, летучие органические соединения, β -(1,3)-глюкан. Проведенные в ряде стран исследования подтверждают, что во многих зданиях и сооружениях зараженность помещений микроорганизмами превышает предельно допустимые уровни в несколько десятков и даже сотен раз, что представляет угрозу здоровью населения.

В последние годы отмечается увеличение числа случаев микогенной аллергии, вызывать которую способны более 80 видов грибов. Также выявлено негативное влияние на людей грибных метаболитов, особенно летучих микотоксинов, способных угнетать центральную нервную, а также дыхательную систему. Все больший интерес, помимо первичных патогенов, вызывают потенциально патогенные грибы, которые могут являться причиной микозов человека при наличии факторов, снижающих иммунные механизмы. Эти грибы, а также грибы-биодеструкторы могут проявлять патогенные, аллергенные и токсические свойства.

Исследования, проводимые лабораторией микологии КНИИЭМ на протяжении последних 15 лет, позволили выявить некоторые особенности в развитии грибковых сообществ в лечебных учреждениях и общественных зданиях, а также жилых помещениях.

Создание надлежащего санитарно-эпидемиологического режима лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) является одним из важнейших условий закрепления результатов успешного лечения. Наиболее рациональным является проведение микологического обследования ЛПУ перед вводом в эксплуатацию (после окончания строительства или ремонта) и последующий мониторинг не менее 2 раз в год. Следует отметить, что микологическая обстановка в ЛПУ непосредственно после завершения отделочных работ нередко характеризуется повышенным уровнем микогенной контаминации. Так, микологическое обследование четырех ЛПУ выявило в трех из них присутствие в воздухе и на стенах помещений значительного количества разнообразных видов грибов, в том числе, *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, *Trichoderma viride*, *Acremonium spp.*, *Penicillium spp.*, причем следует отметить чрезвычайно низкую чувствительность выявленной микобиоты к стандартным антисептикам. Для разработки эффективного способа противогрибковой обработки проведен расширенный поиск антимикотиков, в том числе, на основе полиалкиленгуанидинов (ПАГ), четвертичных аммониевых солей и т.п. По результатам исследования, наиболее эффективными оказались препараты на основе ПАГ, отечественного производства. Повторные обследования, проведенные после обработки помещений, а в одном случае - и системы вентиляции, показали значительное снижение уровня микогенной контаминации, что подтвердило эффективность выбранного препарата.

Санитарно-гигиеническое состояние социальных объектов, в т.ч. детских садов, школ, культовых сооружений, учреждений культуры, оказывает большое влияние на состояние здоровья людей, пребывающих в этих зданиях длительное время. Проведенные исследования показывают, что существенное ухудшение микологического состояния этих объектов чаще всего происходит вследствие протечек или нарушения тепло/гидроизоляции стен. Микологическое обследование 8 объектов (детского сада, концертного зала, дома ветеранов, консерватории, центра досуга, двух мечетей и собора) показало, что при общем благополучном состоянии этих объектов, в очагах биодеструкции отмечалось присутствие таких видов, как *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Acremoniella atra*, *Paecilomyces variotii*, *Trichoteceum roseum*, *Acremonium spp.*, *Trichoderma spp.*, *Gliocladium spp.* При этом в воздухе обследованных помещений преобладали *Penicillium spp.*, *Aspergillus spp.*, обладающие выраженными аллергенными свойствами.

Согласно данным ВОЗ, жители современных городов проводят в помещениях более 50% времени, а некоторые группы населения, такие как маленькие дети и люди пожилого возраста, находятся дома 90% времени и даже больше. В связи с этим, проблема качества микологической обстановки жилых помещений и ее влияние на здоровье человека требует серьезного внимания. Обследование воздуха жилых помещений с очагами грибковой биодеструкции выявило преобладание различных видов рода *Penicillium spp.* (100%), в том числе *P.chrysogenum* (53,3%), *P.tardum* (40%), *P.funiculosum* (20%). Грибы рода *Aspergillus* были обнаружены в 80% квартир, причем чаще всего отмечалось присутствие в воздухе *Aspergillus terreus* (43,3%) и *Aspergillus niger* (50%). Обследование очагов биоповреждения в жилых помещениях современной постройки (60

квартир, 300 проб) показало, что облигатной микобиотой, в основном, являются виды *Penicillium chrysogenum* (40%), *Rhizopus stolonifer* (46,7%), *Aspergillus niger* (50%), которые обнаруживаются в количестве $10^2 - 10^3$ КОЕ/ дм². Эти же виды выявляются и в очагах, но в несколько большем количестве (до 10^5 КОЕ/дм²). Кроме того, в очагах биодеструкции часто отмечаются *Acremonium spp.* (53,3%), *Alternaria alternata* (40%), *Penicillium funiculosum* (23,3%) и *Acremoniella spp.* (43,3%), в том числе *Acremoniella atra* (23,3%). Несколько реже в обследованных квартирах выявлялись виды *Aspergillus terreus* (20,0%), *Fusarium verticilloides* (13,3%), *Cladosporium spp.* (16,7%), *Chaetomium globosum* (6,7%), *Penicillium brevicompactum* (6,7%), *P.tardum* (15,2%), *P.expansum* (13%), а также *Fusarium spp.* (16,7%), в том числе *F.oxysporum* (6,7%).

Общими рекомендациями для борьбы с очагами грибковых поражений являются устранение причин замачивания, в частности, строительных дефектов; утепление и герметизация швов и откосов, просушивание и налаживание вентиляции в сочетании с противогрибковой обработкой помещения. Для такой обработки предлагается широкий спектр препаратов, характеристики которых (в т.ч. противогрибковая и бактерицидная активность, токсичность, способность сохраняться на поверхности) могут значительно различаться, что требует селективного подхода при разработке рекомендаций.

Полученные результаты свидетельствуют о присутствии в большинстве помещений жилых и общественных зданий грибов, обладающих выраженными аллергическими свойствами, что необходимо учитывать при выявлении причин возникновения и обострения аллергического заболевания.

УДК: 616.248

ОПТИМИЗАЦИЯ АЛГОРИТМА ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Э.В. Чурюкина, Л.П. Сизякина

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону

THE OPTIMIZATION ALGORITHM OF RESEARCH OF FUNCTION OF EXTERNAL RESPIRATION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Churyukina E.V., Sizyakina L.P.

Rostov state medical University, Rostov-on-Don

Спирометрия является методом выбора для оценки выраженности и обратимости бронхиальной обструкции (БО) при диагностике и мониторинговании бронхиальной астмы (БА) [1,2], позволяет выявить ограничение скорости воздушного потока на выдохе и повышенную вариабельность показателей функции внешнего дыхания (ФВД). Основными показателями, отражающими степень БО, являются объем форсированного дыхания за первую секунду (ОФВ1) и форсированная жизненная емкость (ФЖЕЛ). Повышенная вариабельность показателей ФВД определяется на основании выявления обратимости БО (т.е. повышение ОФВ1 на > 12% и на >200 мл) после ингаляции бронходилататора. Анализ проведенного исследования ФВД у пациентов с БА [3,4], выявил частое отсутствие корреляции верифицированного диагноза БА и его спирометрического подтверждения (т.е. гипердиагностику БА), и наоборот, у пациентов со спирометрическими маркерами БА диагноз выставлен не был (т.е. гиподиагностику БА). Учитывая, что спирометрия является широко распространенным, доступным и обязательным исследованием в диагностике БА, нами была поставлена цель и: проанализировать зависимость результатов спирометрии от особенностей условий и техники ее проведения. С этой целью был проведен анализ историй больных, их спирограмм и отслежена техника проведения спирометрии у 194 пациентов с atopической эозинофильной БА легкой и средней степени тяжести, обоих полов, в возрасте от 12 до 65 лет.

Материалы и методы. Работа проводилась на базе кафедры клинической иммунологии и аллергологии РостГМУ, г. Ростова-на-Дону. Для изучения ФВД использован автоматический спироанализатор «Vitalograph E2014459». Ежедневно проводилась калибровка прибора. В исследовании принимали участие пациенты, у которых был определен atopический эозинофильный фенотип БА на основании анамнеза, клиники, наследственной отягощенности, исследования клеточного состава индуцированной мокроты, эозинофилии крови и мокроты, NOex (с помощью

портативного ручного монитора оксида азота «NO Breath»). Проводилось общеклиническое и аллергологическое обследование больных.

Результаты и обсуждения. Было выявлено: 1) у 17 (8,7%) пациентов диагноз БА был выставлен на основании эпизода БО, при этом у 10 (5,1%) больных не был достигнут прирост ОФВ₁ при правильно проведенной методике, отсутствовали другие специфические маркеры БА (т.е. в 5% имела место гипердиагностика); 2) у 23 (11,9 %) пациентов с характерными жалобами, анамнезом, клиникой диагноз БА выставлен не был; при исследовании ФВД у этих больных была выявлена БО разной степени тяжести: 14 (61,5%) - легкая ($74,9 \pm 1,92\%$), 9 (38,5%) - средней тяжести ($65,7 \pm 2,43\%$) с обратимостью показателей после проведения пробы с бронхолитиком (т.е. в 12% - гиподиагностика); 3) у 29 (15,2%) больных прирост ОФВ₁ >12% был достигнут лишь после 4-6 маневров (т.е. вариабельность увеличивалась с увеличением числа попыток); 4) в ходе исследования мы обнаружили, что у 23 (11,9 %) пациентов отмечался значительный прирост ОФВ₁ при его изначальном значении 80% и более (+12-42% от исходного), что свидетельствует о наличии скрытого бронхоспазма.

При этом нами было отмечено, что вариабельность показателей ФВД зависела от ряда факторов [3,4]: 1) техники проведения ингаляции (нарушена была у 48 (24,8 %) пациентов), при этом после коррекции недостатков у данных пациентов воспроизводимость маневров достигалась с 1-2 раз; 2) от детренированности больных (более высокие показатели обнаруживались у лиц, занимавшихся спортом - 39 (20,1 %)); 3) возрастных факторов - 44 (22,7%) (с возрастом ухудшалась воспроизводимость); 4) комплаентности - 39 (20,1 %) (в том числе эмоциональное состояние пациента, владение русским языком, мотивация к проведению исследования и тд); 5) от времени, затраченного на исследование (с учетом обучения правильной технике проведения пробы, что обычно требовало 5-7 мин.).

При проведении пробы с бронходилататором были выявлены особенности: 1) зависимость от правильности выполнения дыхательного маневра: у 48 (24,7 %) больных прирост ОФВ₁ > 12% стал регистрироваться при исправлении дефекта исполнения; 2) получение достоверного и должного прироста ОФВ₁ достигается уже через 10 мин, в последующие 15 и 20 мин результаты не увеличиваются, что дает основание считать это время оптимальным. Анализ выявленных ошибок при проведении спирометрии у пациентов с БА [3,4] побудил нас предложить рекомендации: 1) корректировать проведение дыхательных маневров: учитывать возможные ошибки, как со стороны пациента (недостаточные вдох-выдох, неправильный захват загубника ртом, поза и тд), так и ошибки со стороны медперсонала (отсутствие клипсы на нос, ограничение 1-2 маневрами, нежелание тратить время на обучение пациента правильной технике и т.д.); 2) корректировать хронометраж проведения сеанса спирометрии (5-7 мин–обучение технике исполнения; 2 мин–проведение оптимального числа маневров (до 8); 1-2 мин–обучение технике перед тестом с бронхолитиком; 30 с–ингаляции сальбутамола; 10 мин – ожидание бронходилатационного ответа; 1-2 мин проведение оптимального числа маневров (до 4-8)). 3) Для оптимизации времени

исследования ФВД рекомендуем перед направлением на спирометрию пациенту пройти обучение технике дыхательных маневров и ингаляции в рамках Астма-школы, то есть изменить алгоритм ведения больных с БА: визит №1 – Астма-школа – спирометрия – клиничко-лабораторные обследования – визит №2 (верификация диагноза).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Чучалин А.Г. Респираторная медицина: Руководство. В 2-х т. М. «Гэотар-Медиа». 2007, 757с.
2. GINA, 2015 // <http://www.ginasthma.com>
3. Чурюкина Э.В., Сизякина Л.П. Возможности оптимизации спирометрической верификации диагноза бронхиальной астмы. Основные проблемы в современной медицине. Сб. научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. Волгоград. 2015, с.86-87
4. Чурюкина Э.В., Голошубова Е.А., Оптимизация алгоритма спирометрической верификации диагноза бронхиальной астмы. Рос.иммунол.жур. 2015, № 3, с.240-242.

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРСПЕКТИВЫ IN VITRO ДИАГНОСТИКИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ В УЗБЕКИСТАНЕ <i>Абдуллаева Дилафруз Гайратовна</i>	2
ВЕГЕТАТИВНЫЕ И ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ <i>Н.С. Аксенова, Д.Д. Панков, Т.Б. Панкова, Т.Г. Федоскова</i> ,	6
ЗАВИСИМОСТЬ ПРОЦЕССОВ ИММУНОГЕНЕЗА ОТ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕФЕКТОВ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ПРИ X-СЦЕПЛЕННОЙ АГАММАГЛОБУЛИНЕМИИ <i>И.И. Андреева, Л.П. Сизякина</i>	9
РАЗРАБОТКА ПРИНЦИПОВ И МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С КОМОРБИДНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ <i>И.И. Антипова, Т.Н. Зарипова</i>	12
ИЗУЧЕНИЕ СПОСОБНОСТИ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ ФАГОЦИТИРОВАТЬ <i>CANDIDA ALBICANS</i> <i>И.И. Бадыков, А.В. Шестакова, Б.К. Кадыралиев, А.П. Годовалов</i>	15
ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ АУТОАНТИТЕЛ К ИНСУЛИНОВЫМ РЕЦЕПТОРАМ ПРИ ИНСУЛИНОЗАВИСИМОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ <i>В.А. Батулин, Ю.В. Быков, Г.И. Мамцева, Е.В. Грудина, Т.И. Углова</i>	18
ФЕТОПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КАК ФАКТОР РИСКА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА <i>Э.Б. Белан, А.С. Касьянова, Т.Л. Садчикова, А.А. Панина, А.И. Садчикова</i>	21
РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОЛЛИНОЗА И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ <i>Н.Д. Дустбабаева</i>	24
КОМБИНИРОВАННОЕ РАДИАЦИОННОЕ ПОРАЖЕНИЕ И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС: ИММУННАЯ ДИСФУНКЦИЯ В СТРУКТУРЕ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ <i>Н.С. Зайцева, Л.П. Сизякина</i>	31
РОЛЬ ОПСОНИЗАЦИИ МИКРООРГАНИЗМОВ ПРЕПАРАТОМ ИММУНОГЛОБУЛИНА В ПРОЯВЛЕНИИ МИКРОБИЦИДНОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕЙКОЦИТАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ <i>А.А. Зинченко, А.П. Годовалов</i>	33
ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ АЛЛЕРГЕН СПЕЦИФИЧЕСКИХ IGE У ВЗРОСЛЫХ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ <i>Н.С. Ираклинова, Э.Б. Белан, М.В. Леглер, Т.Л. Садчикова, А.А. Панина, С.А. Осипов</i>	35
ПАРАМЕТРЫ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИ ПЕРСИСТИРУЮЩИМ РИНИТЕ И ПРОГНОЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ. <i>Ф.Х. Ирсадиева, Н.Д. Дустбабаева, В.Ш. Алиева</i>	38
КОЖА КАК УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ОРГАН ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ЦИТОКИНОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ, АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ И АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ <i>В.В. Климов, О.А. Найдина, З.В. Салахутдинова, И.Е. Грахова</i>	44
О ПРОГНОСТИЧЕСКОМ ПОДХОДЕ К ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ <i>А.К. Маковецкая, В.Н. Федосеева, Т.Г. Федоскова, О.В. Миславский, Н.В. Стомахина</i>	47

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ОСТРОЙ КРАПИВНИЦЕ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА <i>С.В. Мальцев, Л.П. Сизякина, А.А. Лебеденко, О.Е. Семерник</i>	49
ДЕФИЦИТ IGA У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ <i>Р.Я. Мешкова, Е.В. Слабкая, Л.В. Сазоненкова, Н.В. Ковригина, С.А. Аксенова, Ю.А. Вавиленкова</i>	52
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ АПИКАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТИТА <i>Л.А. Мозговая, И.И. Задорина, А.П. Годовалов, Л.П. Быкова</i>	55
КЛИНИЧЕСКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА НАРУШЕНИЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ <i>Е.М. Никифорова, М.А. Чуева</i>	59
ПОЛОВЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К АЛЛЕРГЕНАМ ЯБЛОКА В ДОНЕЦКОМ РЕГИОНЕ <i>А.С. Прилуцкий, К.Е. Ткаченко</i>	62
ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К АЛЛЕРГЕНАМ ЯЙЦА КУРИНОГО У ЛИЦ С ОТЯГОЩЕННЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ АНАМНЕЗОМ <i>А.С. Прилуцкий, А.С. Мацегора</i>	65
РЕЗУЛЬТАТЫ СОПОСТАВЛЕНИЯ ДАННЫХ АЛЛЕРГОАНАМНЕЗА И ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ ИНСЕКТНОЙ АЛЛЕРГИИ <i>Л.Ф. Сафина, Е.В. Агафонова, Р.С. Фассахов, И.Д. Решетникова</i>	68
ОЦЕНКА РИСКА АНАФИЛАКТИЧЕСКОГО ШОКА ПРИ ПОМОЩИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕСТА АКТИВАЦИИ БАЗОФИЛОВ И СЫВОРОТОЧНОЙ ТРИПТАЗЫ ПРИ АЛЛЕРГИИ НА УЖАЛЕНИЕ ПЕРЕПОНЧАТОКРЫЛЫМИ НАСЕКОМЫМИ <i>Л.Ф. Сафина, Р.С. Фассахов, Т.Д. Решетникова</i>	71
ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С СЕЗОННЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ В ПЕРИОД РЕМИССИИ <i>Л.П. Сизякина, Э.В. Чурюкина, Н.И. Семенова, М.В. Харитонова</i>	73
МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В И Т-КЛЕТОК ПРИ СЕРОПОЗИТИВНОМ И СЕРОНЕГАТИВНОМ ВАРИАНТЕ ТЕЧЕНИЯ СУСТАВНОЙ ФОРМЫ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА <i>Л.П. Сизякина, М.В. Харитонова</i>	76
ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ <i>Л.П. Сизякина, Е.М. Пенечко</i>	79
ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА <i>Б.С. Текеева, Л.П. Сизякина, А.А. Яковлев</i>	82
ОБОСНОВАНИЕ КРАТНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ИММУНОЦИТОТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С ИДИОПАТИЧЕСКИМ ПРИВЫЧНЫМ ВЫКИДЫШЕМ <i>Н.К. Тетруашвили, Л.В. Кречетова, В.В. Вторушина, Л.В. Ванько, Е.Л. Голубева, М.М. Зиганинина, Е.О. Степанова, Н.А. Хачатрян, М.А. Николаева</i>	84
АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ – ОСНОВНОЙ ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ПОЛЛИНОЗА <i>Л.Н. Тисленко, Н.В. Фуга, Р.Я. Кац</i>	87
ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЦИКЛОФЕРОНА НА МИКРОБИЦИДНУЮ АКТИВНОСТЬ ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ <i>Е.В. Тюляндина, А.П. Годовалов</i>	91

ПОЛИМОРФИЗМ R753Q ТОЛЛ-ПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРА 2 У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ С ВЫРАЖЕННОЙ КОЛОНИЗАЦИЕЙ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ЗОЛОТИСТЫМ СТАФИЛОКОККОМ <i>Ю.А. Тюрин,, И.Д. Решетникова, Л.Т. Баязитова, А.Ф. Шамсутдинов, А.А. Шарифуллина, А.А. Ризванов</i>	94
АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ОБЩЕЙ СТРУКТУРЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ. <i>А.Р. Умерова, О.П. Островерхов, О.Р. Бузина, И.П. Дорфман</i>	97
СОЗРЕВАНИЕ В-ЛИМФОЦИТОВ У ЖЕНЩИН С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА И НАЛИЧИЕМ МАРКЕРОВ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА <i>М.В. Фролова, А.В. Кудряшова, Н.Ю. Сотникова</i>	100
МИКОГЕННАЯ КОНТАМИНАЦИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ПРИ АЛЛЕРГИИ <i>Халдеева Е.В., Лисовская С.А., Глушко Н.И, Паршаков В.Р., Решетникова И.Д., Фассахов Р.С</i>	103
ОПТИМИЗАЦИЯ АЛГОРИТМА ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ <i>Э.В. Чурюкина, Л.П. Сизякина</i>	106

ДЛЯ ЗАМЕТОК
