

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ АСПИРИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ АСТМЫ

Суздальцева Т.В., Суздальцева Н.А.

«ЛДЦ Иммунологии и Аллергологии», г. Самара

## PATHOGENIC VARIANTS OF ASPIRIN-EXACERBATED ASTHMA

Suzdaltseva T.V., Suzdaltseva N.A.

Center of Immunology and Allergology, Samara

На сегодняшний день не вызывает сомнения правомочность выделения особого неаллергического варианта бронхиальной астмы – «аспирин-индуцированной астмы» (АИА), имеющего характерную клиническую картину [1]. Долгое время оставался непонятным факт значительного повышения уровня IgE без признаков сенсибилизации к аллергенам у части больных с АИА.

**Цель работы.** Установить характерные особенности состояния иммунной системы больных АИА в зависимости от ведущего патогенетического механизма развития заболевания.

**Материал и методы исследования.** Обследование 100 больных с АИА проводилось на базе «Центра аспириновой патологии» (Самара, Россия). Среди обследованных было 83% лиц в возрасте от 35 до 50 лет, из них 67% – женщины. Пациенты со смешанным вариантом (аспирин-индуцированный и атопический) заболевания в опытную группу не включались. Иммунологическое обследование больных проводилось с помощью метода лазерной проточной непрямой цитофлуориметрии, твердофазного иммуноферментного анализа. Аллергологическое обследование включало, наряду с общепринятыми клиническими методами, тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов с лекарственными аллергенами, а также определение аллерген-специфических IgE хемилюминисцентным методом.

**Результаты исследования и обсуждение.** Уровень IgE был повышен в 40% случаев. Исследуемые были разделены на 2 группы:

- 1 – с повышенным уровнем IgE;
- 2- с нормальным уровнем IgE.

При анализе клинической картины заболевания отмечено, что у больных АИА с высоким уровнем IgE течение БА было более тяжёлым, часто возникала необходимость в назначении кор-

тикостероидов, отмечалась большая частота рецидивирования полипоза носа и полипотомий, чаще обнаруживались другие патологические синдромы (грибковые заболевания, рецидивирующие ОРВИ, хронический тонзиллит, доброкачественные новообразования, хроническая анемия, нарушения жирового обмена). У большинства пациентов с высоким уровнем IgE наблюдались клинические проявления бронхиальной обструкции (приступообразный кашель, приступы удушья) каждую ночь. Выраженность назальных симптомов у этих пациентов была также больше, чем у больных с нормальным уровнем IgE.

По результатам лабораторного обследования больных, у пациентов с высоким уровнем IgE среднее значение показателя более чем в 2,5 раза превышало величину соответствующего нормированного параметра. Ряд изменений в иммунной системе имел сходный характер как в обоих анализируемых вариантах, так и в целом по группе АИА. К этому ряду относились следующие иммунологические сдвиги: повышенное содержание CD4+8+ -клеток, CD56+ -клеток, абсолютного содержания CD 8+ -лимфоцитов, уровня IgM и фибронектина. Вместе с тем, отмечены и своеобразные черты нарушений в иммунной системе при 1 и 2 вариантах АИА. Во-первых, обращал на себя внимание тот факт, что средние значения относительного числа CD4+ -лимфоцитов и CD8+ -лимфоцитов были достоверно ( $p < 0,05$ ) сниженными, а относительного количества В-лимфоцитов, NK -клеток, абсолютного содержания HLA-DR+CD3+ - лимфоцитов и NK-клеток – достоверно ( $p < 0,05$ ) повышенным только при варианте АИА с высоким уровнем IgE. При этом же варианте наблюдалось существенное повышение по сравнению с контрольной группой содержания IFN-gamma (в 2,5 раза), TNF-alpha (в 2,4 раза), IL-6 (в 2,7 раза), ЦИК (в 1,3 раза). При 2 варианте АИА относительное и абсолют-

ное количество NK-клеток и CD3+56+ - лимфоцитов было достоверно ( $p < 0,01$ ) снижено, при этом количество «двойных негативных» Т-лимфоцитов – увеличенным в 1,4 раза (по сравнению с контрольной группой). Проведён анализ взаимосвязи некоторых изучаемых иммунологических показателей у больных АИА. Сходных (по направлению) с контрольной группой корреляций при АИА выявлено 3: между относительным количеством Т-лимфоцитов и CD4+ -клеток ( $r = +0,609$ ,  $r = +0,611$ , соответственно), содержанием HLA-DR+CD3+ -лимфоцитов и количеством В-лимфоцитов ( $r = +0,59$ ,  $r = +0,630$ , соответственно), уровнем IgG и IgM ( $r = +0,58$ ,  $r = +0,72$ , соответственно). Следует отметить, что при АИА относительное количество CD4+8+ -клеток положительно коррелировало с уровнем IgE ( $r = -0,81$  и  $r = -0,78$ , соответственно). У больных с высоким уровнем IgE установлена прямая взаимосвязь между уровнем IgE и относительным числом NK - клеток ( $r = +0,76$ ) и обратная взаимосвязь между уровнем IgE и содержанием мелатонина ( $r = -0,75$ ). Несмотря на то, что полученные нами ранее данные (5) по содержанию IgE в крови у пациентов с АИА, а именно: нормальный средний уровень IgE, не зависимо от степени тяжести заболевания, согласовывались с представлениями о АИА как неаллергическом процессе, было обращено внимание на разнонаправленный характер изменений указанного параметра среди обследованных больных. О высоком уровне IgE при аспирин- индуцированном варианте БА сообщили также Menz G. et.al. в 1998г. [3]. По мнению авторов, повышенный уровень аллерген- неспецифического IgE, а также обнаруженное ими увеличение содержания CD25+-лимфоцитов и повышенная IL-4 продукция указывают на то, что IgE- механизм вовлечён в патогенез АИА. Принимая во внимание тот факт, что уровень IgE является одним из маркеров пути дифференцировки Th-лимфоцитов, представлялось интересным исследование особенностей функционирования иммунной системы больных АИА с учётом уровня IgE. Результаты проведенного исследования указали на наличие очевидных различий в состоянии иммунной системы больных с высоким и нормальным уровнем IgE, что дало основание для выделения двух патогенетических вариантов АИА. Для варианта с нормальным уровнем IgE было характерно снижение содержания NK-клеток и CD3+56+- лимфоцитов при, в среднем, повышенном количестве CD4-8- - клеток в периферической крови. Повышение уровня IgE у больных АИА сопровождалось особенностями клинической картины заболевания, увеличени-

ем количества NK- клеток и общего числа CD56+ -лимфоцитов, повышением относительного и абсолютного содержания «активных» Т-лимфоцитов, снижением относительного количества CD4+-клеток и CD8+-клеток, высоким уровнем ЦИК и цитокинов Th-1 профиля (TNF-alpha, IL-6, INF-gamma), что, в целом, свидетельствовало о большей выраженности и ином характере иммунопатологического процесса. Следует обратить внимание на тот факт, что у обследованных нами ранее пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией, имеющих высокий уровень IgE, было также значительно увеличено содержание NK- клеток, CD56+ -клеток, CD4-8- -лимфоцитов и уровень TNF-alpha, что свидетельствует об иммунопатогенетической общности АИА и персистирующей герпетической инфекции. В ряде научных исследований также показано увеличение содержания провоспалительных цитокинов у больных с неаллергической БА [3,4]. Причём, уровень их не коррелировал с выраженностью эозинофилии, в отличие от атопической БА, при которой уровень TNF-alpha был сильно взаимосвязан с количеством эозинофилов в крови и мокроте. Примечательно, что как при аллергическом, так и при аспирин- индуцированном вариантах БА наблюдалось существенное увеличение содержания CD4-8- -клеток, CD4+8+- клеток и CD3-19- -лимфоцитов, что, по-видимому, связано с особой ролью этих клеток к патогенезу эозинофильного воспаления. В ряде работ приведены сходные с нашими факты, свидетельствующие о повышении содержания NK- клеток и CD8+ -лимфоцитов [4] при АИА. В то же время, другие исследователи указывают либо на отсутствие достоверных изменений перечисленных выше параметров, либо – на наличие других дефектов в иммунной системе у пациентов с АИА, в том числе: повышенное содержание в крови CD45+ -клеток, Т-лимфоцитов, CD4+ - клеток, CD25+ -лимфоцитов, снижение количества T-gamma-delta- клеток [2]. Существенные расхождения имеются также и по результатам исследования продукции цитокинов. В отдельных работах приведены данные о повышенной продукции IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, TNF-alpha, INF-gamma, CSF-GM, как при аспирин-индуцированном, так и при атопическом вариантах БА. Другие авторы [3] указывали на наличие диссоциации в синтезе цитокинов при АИА, а именно: повышенную продукцию IL-5 и INF-gamma при нормальном уровне IL-4. Таким образом, разнонаправленный характер изменения уровня IgE и наличие соответствующих клинических особенностей течения АИА легли в основу создания нового методологического под-

хода к анализу результатов исследования и выделения 2 патогенетических вариантов АИА:

- 1 вариант – с повышенным уровнем IgE;
- 2 вариант – с нормальным уровнем IgE.

Полученные результаты позволяют высказать предположение о различном патогенезе иммунологических расстройств при выделяемых вариантах АИА.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Isola S., Gangemi S., Forestieri A. Acetylsalicylic acid (ASA) triad // Aspirin Intolerance and Related Syndromes: a Multidisciplinary Approach: International Symposium. – Rome, 1999. – p.43
2. Krejsek J., Král B., Vokurková D., Derner V.,

Tousková M., Paráková Z., Kopecký O. Decreased peripheral blood gamma delta T cells in patients with bronchial asthma // Allergy. – 1998 – Vol. 53, №2. – p. 73-77.

3. Menz G., Ying S., Durham S.R., Corrigan C.J., Robinson D.S., Hamid Q., Pfister R., Humbert M., Kay A.B. Molecular concepts of IgE-initiated inflammation in atopic and nonatopic asthma // Allergy. – 1998 – Vol. 53, №1. – p. 15-21

4. Nasser S.M., Pfister R., Christie P.E., Sousa A.R., Barker J., Schmitz-Schumann M., Lee T.H. Inflammatory cell populations in bronchial biopsies from aspirin-sensitive asthmatic subjects // Am J Respir Crit Care Med. – 1996 – Vol. 153, № 1. – p. 90-96

5. Souzdtseva T., Makarova T., Migacheva N., Kuznetsov S. Aspirin-induced asthma from the point of clinical immunology // The Immunologist 1997.-Vol.1- P. 21.

## ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ АНТАГОНИСТОВ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ПРОЦЕССЫ ВОСПАЛЕНИЯ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ В ЛЁГКИХ, ВВЕДЁННЫХ МЕТОДОМ «СУХОЙ» ИНСУФФЛЯЦИИ НА МОДЕЛИ МОДИФИЦИРОВАННОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

**Сырцова М.А.**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФА Минздрава России), г. Санкт-Петербург.

### EFFECT OF CERTAIN LEUKOTRIENE RECEPTOR ANTAGONISTS ON THE PROCESSES OF INFLAMMATION AND REMODELING IN THE LUNG INTRODUCED BY THE «DRY» INSUFFLATION OF THE MODIFIED ON A MODEL OF ASTHMA

**Syrzova M.A.,**

FSEI «Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy».

**Ф**ундаментальные исследования, проводимые в области иммуноопосредованных заболеваний, таких как бронхиальная астма, являются приоритетными и перспективными на сегодняшний момент. Бронхиальная астма (БА) является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, характеризующееся гиперреактивностью бронхов, частично или полностью обратимой обструкцией, гиперсекрецией и отёком слизистой оболочки бронхов, где триггерами выступают множественные факторы, часто сочетающиеся друг с другом, что обуславливает

трудности подбора лечения для каждого отдельного клинического случая [7]. Ведущим иммунологическим механизмом атопической БА является IgE-опосредованная аллергическая реакция немедленного типа, а воспаление дыхательных путей носит аллергический характер [5,7]. Доклинические исследования, проводимые на лабораторных животных, у которых моделируется аллерген-специфическая бронхиальная астма, где триггером выступают вещества различной природы, открывают возможности для применения новых способов терапии и уже известных лекар-