



ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО



РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕРГОЛОГОВ
И КЛИНИЧЕСКИХ ИММУНОЛОГОВ (РААКИ)



«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР «ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ»
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА

ТРУДЫ

XIII Международного конгресса

«СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

ИММУНОЛОГИИ, АЛЛЕРГОЛОГИИ

И ИММУНОФАРМАКОЛОГИИ»

(18-20 февраля 2015 г., Москва)





ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО



**РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕРГОЛОГОВ
И КЛИНИЧЕСКИХ ИММУНОЛОГОВ (РААКИ)**



**ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
«ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ»
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА**

**ТРУДЫ
XIII Международного Конгресса
«СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ
ИММУНОЛОГИИ, АЛЛЕРГОЛОГИИ
И ИММУНОФАРМАКОЛОГИИ»**

(18-20 февраля 2015 г., Москва)

SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY

PRESENT AND FUTURE

Giovanni Passalacqua, MD

Allergy and Respiratory Diseases

IRCCS S. Martino Hospital – IST – University of Genoa

(e-mail passalacqua@unige.it)

Correspondence:

Giovanni Passalacqua, MD

Allergy and Respiratory Diseases, IRCCS S Martino, IST, University of Genoa

s.Martino Hospital, L.go R Benzi 10, Padiglione Maragliano

16132 Genoa, Italy

Fax +39 010 5553963 TEL +39 010 3538608

Email: passalacqua@unige.it

The subcutaneous administration of specific immunotherapy (SCIT) remained for many decades the only available administration route. SCIT is effective and safe, when properly prescribed and administered, but some risk of severe side effects remain. This aspect lead to the search for safe routes, among which, the sublingual (SLIT), rapidly achieved credibility, and was introduced in the official documents as a viable alternative to the classic injection route (1, 2). Presently, SLIT is commercialized and routinely used in Europe and many other countries, and some products have been recently approved also in the USA. According to the more recent World Allergy (WAO) Position Paper (3), there are 77 randomized placebo controlled trials published, of which only 8 displayed negative results, 5 further trials were published after 2013. Some studies clearly showed a dose-dependent effect of SLIT (4, 5), and several meta-analyses are also available (6).

Provided that SLIT, in general, is effective, attempts to ameliorate it have been constantly made. One of the most relevant novelties was the introduction of the chemically modified allergens



(allergoids). The chemical modification usually produce polymerized allergoids, which therefore profoundly differ from the native proteins. A new technique allowed to obtain a monomeric allergoid, which retains the capacity of interacting with antigen presenting cells, with a decreased capacity to bind specific IgE. The monomeric allergoid (LAIS, Lofarma spa, Milan, Italy) confirmed a satisfactory clinical effectiveness in clinical trials (7, 8). According to the immunological knowledge, it also retained a relevant safety profile, so that it was used firstly in children below the age of 5 years (9).

The mechanisms of action of SLIT and SCIT are similar, and converge in the stimulation of T regulatory cells which, in turn, downregulate the Th2 actions (10). It is also true that the mucosal administration involve the role of local antigen-presenting cells (dendritic cells). Nowadays, SLIT is recognized superior in safety as compared to SCIT. After more than 25 years no fatality was reported. Adverse events are usually local (mouth/tongue itching/swelling, nausea, stomach ache) and spontaneously disappear within few days. The rate of occurrence of side effects does not differ between adults and children (11)..

SLIT remains an important clinical option, and a fruitful model to investigate the interactions between mucosal surfaces and allergen. Owing to the fact that a direct mucosal presentation of the allergen keeps relevant, SLIT has been investigated also for non respiratory allergens and for food desensitization. As well, adjuvants have been associated to the sublingual administration- Finally, there is a relevant place in therapy of SLIT in food allergy, as optimistically shown (3).

REFERENCES

- 1) World Health Organization Position Paper. Allergen immunotherapy : therapeutical vaccines for allergic diseases. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ eds. Allergy 1998; 53 (supp.): 1-33
- 2) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Bousquet J and Van Cauwenberge P eds. J Allergy Clin Immunol 2001; 108(5 supp) : S146-150.
- 3) Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. World Allergy Organ J. 2014 28; 7: 6

-
- 4) Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass-allergen tablets: a randomised controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(4):802-9.
 - 5) Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jager S, Montagut A, Andre C, de Beaumont O, Melac M. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Oct 10;
 - 6) Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy*. 2011; 66: 740-52
 - 7) Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, Riccio A, Pronzato C, Mela GS, Canonica GW. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis. *Lancet*. 1998 Feb 28;351(9103):629-32
 - 8) Marogna M, Colombo F, Cerra C, Bruno M, Massolo A, Canonica GW, Falagiani P, Passalacqua G. The clinical efficacy of a sublingual monomeric allergoid at different maintenance doses: a randomized controlled trial. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010 Jul-Sep;23(3):937-45.
 - 9) Agostinis F, Tellarini L, Canonica GW, Falagiani P, Passalacqua G. Safety of sublingual immunotherapy with a monomeric allergoid in very young children. *Allergy*. 2005 Jan;60(1):133.
 - 10) Fujita H, Soyka MB, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy*. 2012 Jan 5;2(1):2. doi: 10.1186/2045-7022-2-2. Mech
 - 11) Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Canonica GW, Casale TB, Cox L, Durham SR, Larenas-Linnemann D, Ledford D, Pawankar R, Potter P, Rosario N, Wallace D, Lockey RF. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jul;132(1):93-8

СУБЛИНГВАЛЬНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ. НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

*Джованни Пассалаква, доктор медицинских наук
Научно-исследовательский клинический институт Госпиталья Мартино
при Университете г. Генуя, Италия
Факс +39 010 5553963 Тел +39 010 3538608
E. mail: passalacqua@unige.it*

Подкожное введение препаратов при специфической иммунотерапии (ПкИТ) на протяжении многих лет оставалось единственно возможным способом введения. ПкИТ относится к эффективным и безопасным способам, если она предписана и проводится надлежащим образом. Однако имеются некоторые риски серьезных побочных эффектов. Данный аспект привел к поиску новых, безопасных способов введения, среди которых особое место отводится сублингвальной терапии (СЛИТ), быстро завоевавшей доверие и рекомендованной официальными документами в качестве жизнеспособной альтернативы классическому способу введения (1, 2).

В настоящее время налажен серийный выпуск препаратов для СЛИТ, которые по стандартной методике используются в Европе и во многих других странах, и, некоторые из которых, недавно были одобрены в США. В соответствии с положениями Меморандума (3), недавно выпущенного Всемирной аллергологической организацией, опубликованы результаты 77 рандомизированных плацебо контролируемых исследований, из которых только 8 показали отрицательные результаты, результаты еще 5 исследований были опубликованы в конце 2013 года. Некоторые исследования четко показали доза зависимый эффект СЛИТ (4, 5), в наличии имеются также несколько мета анализов (6).

Принимая во внимание, что СЛИТ, в целом, является эффективным методом, постоянно предпринимаются попытки по его усовершенствованию. Одним из самых выдающихся достижений явилось создание химически модифицированных аллергенов (аллергоидов). Химическая модификация обычно приводит к возникновению полимеризованного аллергоида, который серьезно отличается от нативного протеина. Новая технология позволила получить мономерный аллергоид, который сохраняет способность взаимодействия с антиген презентирующими клетками при усилении способности связывания специфичных IgE. Мономерный аллергоид (ЛАЙС, Лофарма Спа, Милан, Италия) показал хорошую клиническую эффективность при клинических испытаниях (7, 8). Опыт применения в иммунологической практике, где препарат продемонстрировал свою безопасность, позволил впервые использовать его для лечения детей в возрасте младше 5 лет (9).

Механизмы действия СЛИТ и ПкИТ являются аналогичными, и сводятся, в конечном счете, к стимуляции Т регуляторных клеток, которые, в свою очередь, снижают Th2 ответ (10). Следует отметить еще и то, что мукозальное введение включает в действие локальные антиген презентирующие клетки (дендритные клетки). На сегодняшний день СЛИТ – это самый безопасный метод по сравнению с ПкИТ. Более чем за 25 лет не было получено сведений ни об одном случае смертности. Побочные эффекты обычно локального характера (рот/язык, зуд/отек, рвота, боль в желудке), которые спонтанно проходят в течение нескольких дней. Частота проявления побочных эффектов не отличается у взрослых и детей. (11).

Механизмы СЛИТ продолжают привлекать внимание клиницистов, оставаясь важной моделью для исследований взаимодействий мукозальных поверхностей и аллергенов. Учитывая, что имеет место быть прямая мукозальная презентация аллергена, СЛИТ

исследовалась на предмет применения при лечении не респираторной аллергии и пищевой непереносимости. Изучалась возможность использования адъювантов в сублингвальной терапии. По оптимистическим прогнозам СЛИТ может быть использована для лечения пищевой аллергии. (3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. World Health Organization Position Paper. Allergen immunotherapy : therapeutical vaccines for allergic diseases. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ eds. Allergy 1998; 53 (supp.): 1-33
2. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Bousquet J and Van Cauwenberge P eds. J. Allergy Clin Immunol 2001; 108(5 supp): S146-150.
3. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. World Allergy Organ J. 2014 28; 7: 6
4. Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass-allergen tablets: a randomised controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2006;117(4):802-9.
5. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jager S, Montagut A, Andre C, de Beaumont O, Melac M. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2007 Oct 10
6. Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Sematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). Allergy. 201; 66: 740-52
7. Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, Riccio A, Pronzato C, Mela GS, Canonica GW. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in miteinduced rhinoconjunctivitis. Lancet. 1998 Feb 28;351(9103):629-32
8. Marogna M, Colombo F, Cerra C, Bruno M, Massolo A, Canonica GW, Falagiani P, Passalacqua G. The clinical efficacy of a sublingual monomeric allergoid at different maintenance doses: a randomized controlled trial. Int J Immunopathol Pharmacol. 2010 Jul-Sep;23(3):937-45.
9. Agostinis F, Tellarini L, Canonica GW, Falagiani P, Passalacqua G. Safety of sublingual immunotherapy with a monomeric allergoid in very young children. Allergy. 2005 Jan;60(1):133.
10. Fujita H, Soyka MB, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. Clin Transl Allergy. 2012 Jan 5; 2(1):2. doi: 10.1186/2045-7022-2-2. Mech
11. Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Canonica GW, Casale TB, Cox L, Durham SR, Larenas-Linnemann D, Ledford D, Pawankar R, Potter P, Rosario N, Wallace D, Lockey RF. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language. J Allergy Clin Immunol. 2013 Jul;132(1):93-8

МОНОЦИТЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Агафонова Е.В., Велижнинская Т.А.

Казанский государственный медицинский университет

MONOCYTES OF PERIPHERAL BLOOD AT CHRONIC INFLAMMATORY PATHOLOGY IN CHILD'S AGE

Agafonova E.V., Velizhinskaya T.A.

Kazan state medical university

Персистенция бактериальных патогенов при инфекционно-воспалительных процессах в паренхиме почек сопровождается возникновением как локального воспаления, так и синдрома системного воспалительного ответа с комплексом метаболических и иммунных нарушений [1]. Характер и развитие хронической воспалительной патологии (ХВП) значительным образом определяют клетки макрофагальной системы, прежде всего моноциты крови (М), тканевые макрофаги и воспалительные дендритные клетки [2]. Трансмиграция и реализация гетерогенности при привлечении М в очаг воспаления на уровне макрофагов и дендритных клеток во многом определяет полярность иммунного ответа и исход воспалительной реакции [3]. Кроме того, имеются различные подклассы М (гетерогенность популяции), обладающие различными функциями [2,3]. Исследования популяций М в условиях хронического воспаления у детей ограничены единичными исследованиями [4,5]. В связи с вышеизложенным цель исследования – изучение М периферической крови у детей в условиях хронического воспаления.

В качестве модели ХВП обследованы дети с вторичным хроническим пиелонефритом (ХП, N=62) с непрерывно-рецидивирующим течением заболевания. Возраст детей составил 3-14 лет, длительность заболевания от 3 до 8 лет. В контроле обследована группа здоровых детей сопоставимых по полу и возрасту (N=29). Цитофлюориметрический анализ выполнен на проточном лазерном цитометре FACSCalibur (Becton Dickinson, США). По экспрессии рецепторов CD14 и CD16 М были разделены на две субпопуляции: CD14++CD16– “классические”, CD14+CD16+ ”провоспалительные”, а также выделялись субпопуляции CD14+HLADR+, CD14+11b+. Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы «Statistica 6.0».

В группе детей с ХП имело место увеличение субпопуляции CD14+CD16+(8,06 %, 257,3 $\times 10^6$ /л; $p < 0,05$, $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля), которая обладает ограниченной способностью к респираторному взрыву и фагоцитозу, однако активно продуцирует провоспалительные цитокины (TNF α , IL-1 β , IL-6) [2,3]. Содержание CD14++CD16– М у детей с ХП достоверно снижалось (52,3 %, 166,9 $\times 10^6$ /л; $p < 0,05$, $p < 0,05$). Имела место взаимосвязь между CD14++CD16– и абсолютным содержанием М ($r = 0,58$, $p < 0,05$). Регистрируемая у детей с ХП моноцитопения (319,6 $\times 10^6$ /л; $p < 0,05$) определялась, таким образом, снижением CD14++CD16–М, которые в условиях хронического воспаления рекрутируются для пополнения, преимущественно, пула тканевых макрофагов [3,4]. Подтверждением являются данные о последовательной трансмиграции субпопуляций М в органы-мишени при инфекциях мочевыводящих путей - на этапе острого воспаления рекрутируется CD14+CD16+, на этапе хронического - субпопуляция CD14++CD16– М [4]. В группе детей с ХП регистрировалось снижение М, экспрессирующих антигены гистосовместимости II класса (CD14+HLADR+ 246,31 $\times 10^6$ /л; $p < 0,05$). Уменьшение HLADR+М свидетельствует о нарушении экспрессии ко-стимуляторных молекул и дефектности антигенпрезентирующей

функции [2,3,4]. Вместе с тем данный факт, противоречит регистрируемому нарастанию субпопуляции CD14+CD16+ М, которая наряду с высокой провоспалительной активностью, характеризуется более высокой экспрессией HLADR антигенов [2,3]. Объяснение данному факту может вытекать из того, что при ряде иммунопатологических состояний М CD14+CD16+ проявляют регуляторную/супрессорную активность, обусловленную продукцией IL-10, на фоне снижения продукции IFN- γ [5]. Возможно, дихотомия регуляторной активности М обусловлена особенностями их активации, при этом М с супрессорными функциями характеризуются снижением экспрессии антигенов гистосовместимости II класса. В подтверждение этому нами регистрировались корреляции - CD14+HLADR%+-CD14+16+ ($r=-0,48$, $p<0,05$), CD14+HLADR+ $\times 10^6$ /л - CD14+16+ $\times 10^6$ /л ($r=-0,58$; $p<0,001$), что указывает на возможную роль субпопуляции CD14+16+ в супрессии иммунного ответа при длительном течении ХВП у детей. При ХП у детей нами выявило снижение субпопуляции CD14+CD11b+(52,3 %, 166,9 $\times 10^6$ /л; $p<0,05$, $p<0,05$). Повышенная экспрессия адгезионных молекул эндотелием кровеносных сосудов приводит к притоку и связыванию циркулирующих М (по нашим данным преимущественно субпопуляции “классических” М) в очаге воспаления [2,3]. По видимому, снижение М, экспрессирующих интегриновые рецепторы связано с истощением фракции М за счет притока их в тубулоинтерстициальную ткань в условиях хронического воспаления. В условиях ХВП М поглощают за счет фагоцитоза недоокисленные продукты и токсичные молекулы, при этом для осуществления данной функции критичным является экспрессия на клетке рецепторов для компонентов комплемента (CD 35, CD 21), и особенно CD 11b/CD 18[2]. Также субпопуляция “провоспалительных” М, повышение которой выявлено у детей с ХВП, характеризуется пониженной экспрессией CD11b , CD33, CD 64 рецепторов [2,3]. Депрессия фагоцитоза в популяции М у детей ассоциируется, таким образом, как с рекрутированием субпопуляции CD14++CD16- на которых экспрессируется “значительное-+++” количество 11b рецепторов[3], так и с нарастанием субпопуляции CD14+CD16+, на которых экспрессируется “малое-+” количество CD 11b рецепторов[3]. Таким образом, дисбаланс субпопуляций М при ХВП у детей определяется нарастанием в периферическом кровотоке фракции М CD14+CD16+ и снижением доли CD14++CD16-, за счет их повышенной трансмиграции в очаг локального воспаления. Изменение субпопуляционного профиля М определяет депрессию антигенпредставляющей и фагоцитарной функций, что способствует отрицательной регуляции воспаления и прогрессированию патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Игнатова М.С., Лебеденкова М.В., Длин В.В., Турпитко О.Ю. Хронические болезни почек в детском возрасте // Нефрология и диализ. – 2009. - №4. – С. 315–320.
2. Auffray C, Sieweke MH, Geissmann F. Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol.* - 2009. - V.27. - P.669-692.
3. Molly A. Ingersoll, Andrew M. Platt, Stephane Potteaux, Gwendalyn J. Randolph. Monocyte trafficking in acute and chronic inflammation// *Trends Immunol.* -2011.- V 32(10).-P.470–477
4. Santiago Partida-Sanchez, Hanna Cortado, Dennis Horvath, Rollin Li, Emilio Flaño, Sheryl Justice. Nonclassical monocyte-derived macrophages are essential for preventing pyelonephritis upon urinary tract infection in mice // *The Journal of Immunology.* -2013,.-V.190.-P.130.14
5. Skrzeczynnska J., Kobylarz K., Hartwich Z., Zembala M., Pryjma J. CD14+16+ monocytes in the course of sepsis in neonates and small children // *Scand.J.Immunol.* -2002.-Vol.55.-P.629-638.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ПОЛЛИНОЗОМ

Антонова Т.И.¹, Рукуйжа М.С.¹, Шепеленко К.К.¹, Малышева И.В.¹, Арестова Н.Е.²

*¹ Центр восстановительного лечения для детей с аллергическими заболеваниями,
Санкт-Петербург*

² СПб ГБУЗ “Городская поликлиника №118”, Санкт-Петербург

ALLERGEN IMMUNOTHERAPY EXPERIENCE WITH CHILDREN WITH HAY FEVER

Antonova T.¹, Rukuyzha M.¹, Shepelenko K.¹, Malysheva I.¹, Arestova N.²

¹ Medical rehabilitation center for children with allergic diseases, St. Petersburg

² City clinic №118, St. Petersburg.

Введение.

За последние десятилетия отмечается значительный рост распространенности аллергических заболеваний пыльцевой этиологии во всем мире [3,4,5,6,7]. Число больных поллинозом (П) в разных странах составляет от 1,6 до 24%, а в России доходит до 25% [1-7].

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) имеет принципиальное преимущество перед всеми другими методами терапии аллергии, заключающееся в том, что она видоизменяет характер реагирования организма на аллерген, а течение заболевания сопровождается уменьшением объема медикаментозной терапии (МТ), формированием длительной ремиссии заболевания [1-7].

Цель исследования: сравнить клиническую эффективность (КЭ) и безопасность АСИТ при сублингвальном и парентеральном применении аллергенов у детей с П.

Материалы и методы.

Оценивались результаты АСИТ терапии с 2009 по июнь 2014 года.

В исследовании приняли участие 62 ч. (42 - муж, 20 - жен), от 5 до 17 лет с клиническими симптомами (КС) аллергии к пыльце деревьев (ринит, конъюнктивит, бронхиальная астма (БА) и их сочетание), с положительными результатами аллергологического обследования: по результатам кожного прик-тестирования (КПТ) волдырь ≥ 3 мм в диаметре к пыльце берёзы, ольхи, лещины. Для диагностики использованы skin-prick тест «Allergopharma», Германия.

Пациенты с учётом КС, результатов КПТ разделены на 2 группы. 1 группе назначена парентеральная АСИТ (пАСИТ) стандартизированной, адьювантной смесью экстрактов аллергенов пыльцы деревьев (берёза, ольха, граб, орешник — Фосталь, производство Франция). 2 группа детей получала сублингвальную АСИТ (сАСИТ) со стандартизированным аллергеном пыльцы берёзы (Сталораль, производство Франция).

Оценку КЭ АСИТ проводили ежегодно по схеме: 4 балла — КС нет, потребности в МТ нет, 3 балла — КС и потребность в Н1-гистаминоблокаторах (Н1ГБ) и/или деконгестантах эпизодическая, 2 балла — от умеренной до сильной степени КС, постоянно топические кортикостероиды (ТКС), эпизодически Н1ГБ, деконгестанты, 1 балл — сильной степени КС, постоянно Н1ГБ и ТКС; по потребности деконгестанты.

Сравнение двух препаратов для проведения АСИТ (отличающихся по составу) основано на принципе перекрёстной реактивности внутригрупповых аллергенов.

Результаты и обсуждение.

При отборе пациентов для проведения круглогодичной и сезонной АСИТ отмечалось преобладание детей с риноконъюнктивальным синдромом (РКС). При сочетании РКС с БА лечение получали только пациенты с легким течением БА без базовой терапии. Выбор конкретного метода лечения определялся индивидуально лечащим врачом и пациентом. Терапия проводилась по рекомендуемым стандартным схемам.

По результатам КПТ у детей с пылевой аллергией, у 81% выявлена поливалентная сенсibilизация (сочетание разных видов пыльцы с бытовыми или эпидермальными аллергенами).

При сравнении стажа заболевания и начала лечения АСИТ было выявлено, что всего 1 ч. (1,6%) начал лечение в первый год после дебюта П, 13ч. (21%) - в первые 3 года П, 25ч. (40%) - через 4-5 лет, 23ч (37%) - через 6 и более лет.

В обеих исследуемых группах на фоне АСИТ наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения КС П и БА и снижения объема МТ. Если до начала АСИТ 94% (57 ч.) получали преимущественно Н1ГБ, 82% (50ч.) - ТКС и 18% (11ч.) - топические кромоны и деконгестанты, то уже после 1 курса отмечается значительное уменьшение применения МТ. К концу 3 курса АСИТ Н1ГБ и ТКС использовались эпизодически (снижение объема МТ в 3 раза).

Эффективность круглогодичной пАСИТ стандартизированными аллергенами пыльцы деревьев у пациентов I группы после первого года лечения составила 2,5 балла. После второго года АСИТ средняя сумма баллов составила 2,9, после третьего – 3,5.

У пациентов II группы, которым проводили предсезонную и сезонную сАСИТ аллергенами пыльцы березы, положительные результаты лечения после первого года терапии - 2,2 балла, после второго курса – 2,8 балла, после третьего курса — 3,4 балла.

Во время наблюдения за пациентами I группы был зафиксирован 1 случай (1,6%) системной нежелательной реакции (СНР) в виде бронхообструктивного синдрома легкой степени, купирован 1 дозой сальбутамола ДАИ, введением супрастина 1 мл в/м (хлоропирамин 20мг/мл). У 2-х пациентов (3,2%) 2 группы также однократно зарегистрирована СНР в виде крапивницы легкой степени, купирована введением супрастина 1 мл в/м (хлоропирамин 20мг/мл). Патологических местных реакций не зафиксировано.

Нежелательные явления (НЯ) не привели к прекращению лечения. Низкая частота возникновения НЯ свидетельствует о безопасности применяемых препаратов.

Заключение.

Применение пАСИТ и сАСИТ стандартизированными аллергенами в одинаковой степени приводит к достижению положительного результата и является одинаково эффективными и безопасными методами лечения у детей.

КЭ пАСИТ и сАСИТ повышается у больных П, в том числе в сочетании с БА, при проведении нескольких курсов лечения.

Преимуществами сАСИТ являются: неинвазивность, удобство применения для пациента; терапия не требует регулярного посещения аллерголога. Метод пАСИТ позволяет врачу лично контролировать каждое введение препарата, и, таким образом, исключить возможные ошибки пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Коростовцев, Д.С. Специфическая гипосенсибилизация при атопических заболеваниях в детском возрасте: Метод, реком. / Д.С. Коростовцев, И.В. Макарова // Под ред. профессора И.М. Воронцова. С.Пб., 1995. -36 с.
2. Аллерген-специфическая иммунотерапия (гипосенсибилизация) / И.С. Гушин // Лечащий врач. 2001. - №3. - С. 4-12.
3. Борисюк С.Б. Поллинозы в Оренбургской области: автореф. дис. канд. мед.наук. — Оренбург, 2003. — 38 с.
4. Латышева, Е.А. Особенности терапевтических подходов при сезонных аллергических заболеваниях / Е.А. Латышева, О.М. Курбанова // Лечащий врач. -2005. №3. - С. 16-19.
5. Архипова Е.И., Оконенко Т.И. Характеристика заболеваемости населения Великого Новгорода с учетом уровня загрязнения атмосферного воздуха // Экология человека. — 2007. — №5. — С. 11-14.
6. Богова А.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет // Российский аллергологический журнал. — 2008. — №6. — С. 3-14.
7. Van Cauwenberge, P.B. Epidemiology of allergic rhinitis / P.B. van Cauwenberge, G. Ciprangi, J.S.J. Vermeiren. The USB Institute of Allergy. -2001.-27 p.
8. Privet pollen (*Ligustrum* sp.) as Potential cause of pollinosis in the city of Cordoba, south west Spain / P. Carinanos, P. Alcazar, C. Galan, E. Dominguez // Allergy. - 2002. - Vol. 57. - P. 92-97

ИММУНОПАТОЛОГИЯ ОСТЕОАРТРОЗА

*Асфандиярова Н.С., Трунина Т.П.
ГБОУ ВПО РязГМУ МЗ РФ, Рязань*

IMMUNOPATHOLOGY OF OSTEOARTHRITIS

*Asfandiyarova N.S., Trunina T.P.
Ryazan State Medical University, Ryazan*

Среди заболеваний, ассоциированных с возрастом (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, заболевания опорно-двигательного аппарата и пр.) остеоартрозу отводится важное место ввиду широкого его распространения, выраженного болевого синдрома, отсутствия значительного эффекта от проводимой терапии, снижения качества жизни.

Остеоартроз (ОА) является мультифакториальным заболеванием, генез которого и до настоящего времени остается неясным, возможно, следует обратить внимание на роль иммунологических факторов, значение которых мало изучено.

Основной целью настоящего исследования явилось изучение показателей клеточного иммунитета у больных остеоартрозом.

Материал и методы

Для решения поставленной задачи обследовано 36 больных ОА (все жен, средний возраст 68 ± 2 года, ИМТ $31,0 \pm 4,6$ кг/м²). Нарушение углеводного обмена выявлено у 22,2% пациентов ОА, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – у всех обследованных. Диагноз ОА устанавливался в соответствии с критериями Л. И. Беневоленской и соавт. (1993), R. D. Althman (1995). Контрольную группу составили 10 больных ССЗ, аналогичного пола и возраста (все жен, средний возраст 67 ± 2 года, ИМТ $32,2 \pm 3,9$ кг/м²), не предъявляющих жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата и 10 практически здоровых лиц (все жен, средний возраст 32 ± 2 года, ИМТ $27,0 \pm 3,1$ кг/м²).

О состоянии системы клеточного иммунитета свидетельствовала функциональная пролиферативная активность лимфоцитов в ответ на ФГА, инсулин, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), антигены хряща. Сенсибилизацию лимфоцитов к митогену и антигенам определяли с помощью реакции бласттрансформации лимфоцитов периферической крови (морфологический метод оценки реакции). Определялась прямая реакция на инсулин, ИФР-1, антигены хряща и супрессированная простагландин синтезирующими клетками (ПГСК) и клетками с рецепторами к гистамину (КРГ). В качестве антигенов использовали человеческий инсулин (Humulin Regular, “Lilly”, Франция), диналан (Dynalan R3 IGF-1, Dynamic Development Laboratories Co., Ltd.) и алфлутоп (Биотехнос С.А., Румыния).

Для определения пролиферативной активности лимфоцитов к культуре клеток добавлялся ФГА (ФГА Р, “Difco” USA) в пороговой дозе 5 мкг на культуру клеток. Для выявления аутоиммунных клеточных реакций в культуру лимфоцитов добавляли инсулин в дозе 0,08 ЕД, диналан – 0,1 мкг, алфлутоп – 0,01 мг. Контролем служила культура, в которую был добавлен физиологический раствор. Значение индекса стимуляции более 1,5 свидетельствовало о наличии сенсибилизации лимфоцитов к антигену; при добавлении к клеткам одного инсулина, ИФР-1 или алфлута реакция расценивалась как прямая, явная. В тех случаях, когда сенсибилизацию лимфоцитов к ним выявляли после ингибирования функциональной активности ПГСК или КРГ, обладающих супрессорной активностью, реакция оценивалась как непрямая, косвенная. Для выявления такой реакции в культуру клеток, помимо антигена добавляли ингибитор



циклооксигеназы – индометацин (SOPHARMA AD, Болгария, 0,0025 мг на культуру клеток) или блокатор H_2 -гистаминовых рецепторов – циметидин (Гедеон Рихтер, Венгрия, 0,02 мг на культуру клеток). Чтобы исключить стимулирующее влияние индометацина и циметидина для контроля их также вносили в культуру клеток в тех же дозах и объеме, но без антигена. Клетки культивировались при температуре 37° в течение 72 час (с ФГА) и 96 час (с антигенами).

Исследование было двойным, слепым, рандомизированным. Полученные результаты обработаны с помощью методов вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента и χ^2 . Результаты исследования представлены в виде их средних значений $\pm$ среднеквадратичное отклонение. Различие между группами считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты

Установлено снижение пролиферативной активности в ответ на ФГА в группе больных ОА и ССЗ, по сравнению с контрольной группой, включающей практически здоровых лиц ($p < 0,05$).

Сенсибилизация лимфоцитов к инсулину выявлена у 21 больного ОА: явная 7/25, супрессированная ПГСК – 9/25, супрессированная КРГ – 5/19, что практически не отличается от аналогичных показателей больных ССЗ ($p > 0,05$), но значительно выше, чем в группе практически здоровых лиц. Супрессированная аутоиммунная реакция ассоциирована с метаболическими нарушениями.

Сенсибилизация лимфоцитов к ИФР-1 обнаружена у 3/13 больных ОА небольшие различия с группой больных ССЗ и практически здоровых лиц не достигают статистически значимых величин ($p > 0,05$).

Сенсибилизация лимфоцитов к антигена хряща выявлена у 10/25 больных ОА, при этом, аутоиммунная реакция чаще встречалась при синовите: 6/8 vs. 4/16 ($p < 0,05$). У больных ССЗ гиперчувствительность замедленного типа на антигены хряща встречалась у половины больных, при этом, у всех она выявлялась после подавления функциональной активности КРГ или ПГСК, что свидетельствует о супрессии их *in vivo*. В группе практически здоровых лиц аутоиммунная реакция на антигены хряща отсутствовала ($p < 0,05$, по сравнению с группой больных ОА и ССЗ).

Обсуждение

Последние годы появляется все больше свидетельств того, что в генезе деструктивно-дегенеративных изменений суставов принимают участие не только нарушение обмена веществ, но и система иммунитета. В настоящее время опубликованы работы о роли цитокинов, в частности, интерлейкинов - 1, 6, 17, фактора некроза опухоли - альфа, адипокинов в развитии патологического процесса при ОА (1), что свидетельствует о непосредственном участии врожденного иммунитета в развитии остеоартроза. Не исключено, что остеоартроз по сути является остеоартритом (2).

Вместе с тем, участие приобретенного иммунитета в генезе заболевания не обсуждалось. Ранее нами было показано значение супрессированной *in vivo* сенсибилизации лимфоцитов к инсулину в развитии инсулинорезистентности и ассоциированной с ней гиперинсулинемии (3), занимающих важное место в развитии дегенеративно-дистрофических изменений суставов. У 2/3 наших пациентов, выявлены такого рода изменения, что свидетельствует в пользу того, что иммунная система, косвенно, принимая участие в развитии метаболического синдрома, играет роль в развитии остеоартроза. С другой стороны, обнаружение сенсибилизации лимфоцитов к антигенам хряща, также может свидетельствовать об их участии в развитии заболевания. Чем обусловлено развитие гиперчувствительности замедленного типа к антигенам хряща, остается

неясным. Не исключена возможность попадания в кровоток антигенов при деструкции хряща, и развития аутоиммунной реакции. Это предположение подтверждается и более высокой частотой сенсibilизации лимфоцитов к антигенам при синовите. Наличие сенсibilизации лимфоцитов к антигенам хряща у больных ССЗ предполагает наличие дегенеративно-дистрофических изменений суставов у этой группы пациентов. Трудно предположить, что ОА у этой группы нет, так как возраст и метаболические нарушения (ожирение) у пациентов ССЗ имеются.

Реакция системы клеточного иммунитета к ИФР-1, играющего роль в развитии онкологических заболеваний при ОА не отличается от показателей обеих контрольных групп.

Таким образом, изменения в системе клеточного иммунитета, а именно сенсibilизация лимфоцитов к инсулину и антигенам хряща, принимает участие в развитии патологического процесса при остеоартрозе.

Выводы

У подавляющего числа больных остеоартрозом выявляется сенсibilизация лимфоцитов к инсулину, ассоциированная с метаболическими нарушениями.

Сенсibilизация лимфоцитов к антигена хряща выявлена у 10/25 больных остеоартрозом, при этом, аутоиммунная реакция чаще встречалась при синовите.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Fernandes J.S., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology*. 2002; 39: 237-246.
2. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not steoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(1):16-21.
3. Asfandiyarova NS Cell-mediated immunity to insulin: a new criterion for differentiation of diabetes mellitus? *Med Hypotheses*. 2012; 78: 402-406.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И КРОВИ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

*Бархина Т.Г., Гущин М.Ю., Польнер С.А., Гуменюк С.А.
ФГБУ НИИ морфологии человека РАМН, Москва
ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России», Москва*

MORPHO-FUNCTIONAL CHARACTERISTIC OF A CONDITION OF THE RESPIRATORY SYSTEM AND BLOOD IN ALLERGIC RHINITIS AND BRONCHIAL ASTHMA

*Barkhina T.G., Gushchin M. Yu., Polner S.A., Gumenyuk S.A.
FGBU Institute of Human Morphology RAMS, Moscow
FGBU «Institute of Immunology of Russia» Moscow*

Вряде работ обобщены результаты проведенных в России эпидемиологических исследований по изучению распространенности бронхиальной астмы (БА) у различной категории пациентов и в разных степенях тяжести заболевания [2,3]. Учитывая тенденцию БА к омоложению, более раннему дебюту и увеличению осложнений болезни исследование различных аспектов данной проблемы вызывает у клиницистов и ученых все больший интерес.

В предыдущих публикациях было установлено, что клинические проявления БА в различных возрастных группах имеют как сходные, так и альтернативные проявления [1,4]. Была подчеркнута важная роль изучения мукоцилиарной недостаточности (МЦН) при различных заболеваниях респираторного тракта (при аллергических и неаллергических ринитах и БА), т.к. данному параметру не всегда уделяется должное внимание исследователей и клиницистов. Установлено, что правильное понимание механизмов развития МЦН и индивидуальный подход к каждому пациенту может позволить адекватно определить лечебную тактику и выбирать комплексную терапию, направленную на коррекцию МЦН [5,7,8,]. Ранее нами было показано, что функциональные и морфологические изменения эпителия возникают гораздо раньше, чем появляются клинические проявления [1,4].

Установлено, что при БА наблюдаются морфофункциональные сдвиги не только в клетках дыхательных путей (ДП), но и в органах других систем, а также в периферической крови. Учитывая первичность воздействия причинно-значимых аллергенов на эпителий верхних ДП, а изучение этих воздействий в большей степени наблюдается в нижних ДП, мы предприняли попытку разграничить изучение этих воздействий. Это было необходимо, так как слизистая оболочка носа и прилегающие к ней образования имеют существенные различия со слизистыми оболочками бронхов и бронхиол. Общность механизмов развития гиперреактивности (ГР) верхних и нижних ДП описана для пациентов разных возрастов при любых степенях тяжести заболевания и подтверждена клиническими и морфологическими методами изучения [5,6]. Нам было необходимо уточнить, в каких именно областях носа имеются самые чувствительные локусы, чаще всего подвергающиеся аллергическим воздействиям. Также важно уточнить и характеристику аллергического повреждения, а также дифференциально-диагностические критерии при различных ринитах, фактически предшествующих БА.

Нос человека выполняет несколько важных функций: дыхательную, обонятельную, защитную и резонаторную функции. В связи с этими функциями и возрастает его значимость в первичности аллергической реакции. В норме через нос должен проходить весь вдыхаемый и выдыхаемый воздух. 50% общего сопротивления воздухообмену дыхательной системы

приходится на верхние ДП, при этом 47% относится к сопротивлению полости носа [9]. Именно поэтому повреждения при аллергической агрессии больше сказывается на этом отделе дыхательной системы, т.к. на его слизистую оболочку приходится наибольшее напряжение.

У больных аллергическим ринитом и БА и особенно при их сочетаниях тканевая назальная и бронхиальная гиперреактивность находятся в прямой зависимости от степени тяжести и длительности заболевания [5,6,11,12,13]. Однако, клеточные и субклеточные изменения при этом касаются разных популяций и имеют некоторые характерные особенности, что частично подтверждено в эксперименте. Именно поэтому данные исследования в этом направлении остаются актуальными.

Целью нашей работы является анализ корреляции клинических, аллергологических и морфологических критериев повреждений ДП (верхних и нижних отделов) при БА и оценка полученных данных в экспериментальном моделировании.

Были исследованы соскобы слизистой оболочки из полости носа, бронхоальвеолярные смывы и биопсии у пациентов с БА. Материал был исследован с помощью методов световой и сканирующей (СЭМ) и трансмиссионной (ТЭМ) электронной микроскопии. У ряда пациентов из периферической крови выделена суспензия лейкоцитов, обогащенная базофилами; изучены эритроциты и тромбоциты.

При изучении цитологических образцов и полутонких срезов в верхних отделах ДП наиболее чувствительными оказались участки слизистой оболочки нижней носовой раковины. В первую очередь страдают эпителиальные клетки, особенно реснитчатые (РК), в которых повреждаются реснички и апикальная часть эпителия; несколько разноплановая картина наблюдается в бокаловидных клетках (БК), что в значительной степени связано со всей секреторной системой. Кстати говоря, от меры созревания муцина и его экструзии зависит и дальнейшее развития заболевания. При АР, фактически любого происхождения, в сосудах МЦР обнаружен полиморфизм изменений эндотелиальных клеток от резкого их истончения до значительного утолщения и отека как самих клеток, так и периваскулярных пространств, встречается чередование «светлых» и «темных» эндотелиоцитов, свидетельствующих о нестабильности сосудов МЦР и о серьезных изменениях в проницаемости клеточных мембран. Однако при изучении поверхности слизистой ДП при АР и БА имеет место тенденция к однотипным изменениям, что наряду с клиническими показателями подтверждает общую закономерность гиперреактивности этих отделов. В отдельных участках эпителия наблюдается настолько мощная экструзия секрета БК, что гранулы муцина покрывают плотным слоем эти поврежденные зоны. Эти изменения в большей степени характерны именно для верхних отделов ДП.

Нами установлено, что исследование повреждения эпителия слизистых оболочек носа и бронхов показывает аналогичные изменения РК, которые наблюдаются на всем протяжении дыхательного тракта с различной степенью выраженности. Это зависит в первую очередь от возраста больного и степени тяжести заболевания. В РК отмечены 3 основных ультраструктурных признака: деформация, пространственные нарушения направления ресничек; субмикроскопические признаки внутриклеточного отека; деструкция органелл, ответственных за белковый, липидный, водно-солевой обмен. Эти признаки представлены в слизистой оболочке носа при любой степени тяжести, а в бронхах при средней и тяжелой степенях. У молодых пациентов преобладают секреторные процессы, которые мы рассматриваем как компенсаторные функции, с возрастом же на фоне сокращения компенсаторных возможностей организма изменения сдвигаются в сторону ослабления секреторных процессов наряду с уменьшением количества макрофагов и тучных клеток. БК подвергаются более значительным изменениям в верхних ДП с определенными характерными признаками в различных отделах носовой полости. Ультраструктурные изменения в БК отличаются

значительной гетерогенностью: отечность, гипертрофия и гиперплазия БК; перерастянность секреторными гранулами, нарушение целостности апикальных мембран; при ТЭМ отмечены гетерогенные по электронной плотности гранулы муцина, нарушения целостности апикальных мембран, значительные повреждения ядер, признаки готовности клеток к апоптозу. Выявлены признаки альтерации не только эпителиального слоя, но и клеточных элементов СПСО. Слизистая оболочка подвергается тотальному изменению: утолщение и расслоение базальной мембраны, увеличение количества макрофагов с измененной ультраструктурой, эозинофилов, нейтрофилов и отдельных базофилов, дегрануляция тучных клеток, а также изменения в сосудах микроциркуляторного русла (СМЦР). Ультраструктурные изменения СМЦР при тяжелой БА показаны и в других публикациях [7,16,17].

Утолщение и расслоение компонентов базальной мембраны и реакция клеток СПСО, в особенности СМЦР при БА, являются характерными чертами БА с учетом комплексного изменения ряда клеточных популяций. Хотя изменения именно базальной мембраны долгое время считались основным патогноматичным признаком БА [6,10,12,13,15]. Эти данные ранее были обнаружены с помощью световой микроскопии в нижних ДП [6,10,18]. Нами продемонстрированы подобные изменения в верхних ДП с помощью методов электронной микроскопии. В СПСО носа и бронхов выявляются СМЦР со значительными изменениями во всех структурных компонентах, в просвете которых обнаруживаются агрегированные формы эритроцитов, тромбоцитов и гранулоцитов, непосредственно контактирующих с эндотелиальными клетками. Более того, у пациентов разного возраста при изучении с помощью СЭМ в периферической крови, наблюдаются сходные изменения агрегации форменных элементов. Ультраструктурные изменения в системе микроциркуляции от мелких сосудов до форменных элементов крови приводит к самым различным гипоксическим повреждениям мембран разных клеток, усугубляющих аллергическую реакцию [14,16,19]. Весь комплекс изменений свидетельствует о серьезных перестройках в морфологии ДП в ответ на аллергическую агрессию, что приводит к нарушениям в самих ДП и периферической крови, свидетельствуя о системной реакции.

При наличии сопутствующей патологии (внебольничная пневмония, риносинуситы) наблюдалась постоянная агрегация эритроцитов с преобладанием их патологических форм с отслойкой плазмалеммы. При тяжелом течении заболевания наблюдались «тени» эритроцитов с полным отделением их мембраны, что свидетельствует о повышенном гемолизе, который усугубляет уже имеющуюся гипоксию тканей, что в целом приводит к системной и дыхательной недостаточности и толерантности к проводимой противоастматической терапии.

Подобные изменения СМЦР в слизистых оболочках ДП, а также форменных элементов крови получены при экспериментальном моделировании аутоиммунного процесса.

Таким образом, изучение клеточно-гуморальных закономерностей бронхиальной астмы, ее осложнений и сопутствующих патологических состояний у пациентов различных возрастных групп; сравнительный анализ повреждений слизистых оболочек верхних и нижних отделов ДП, изменения в клетках периферической крови дает возможность расширить и дополнить концепцию клинико-морфологической детерминации аллергопатологии дыхательной системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бархина Т.Г., Гущин М.Ю., Гуменюк С.А., Польнер С.А., Голованова В.Е.. Морфофункциональные особенности мукоцилиарной системы дыхательных путей при аллергическом рините и бронхиальной астме. // Вестник Тверского Г.-У.: Серия «Биология и экология», 2013, вып.29, № 2. С.29-40.

2. Богова А.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет. Рос. Аллергол. Журн. 2008, №6, С. 3-13.
3. Чигаева Е.В., Сизякина Л.П., Сарычев А.М., Анисимова Л.А., Харитонов М.В. Распространенность аллергопатологии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. РАЖ, 2013, № 2, ч. 2. С.311-312.
4. Гущин М.Ю., Голованова В.Е., Бархина Т.Г., Польшер С.А. Морфологические изменения слизистых оболочек полости носа при аллергическом рините и бронхиальной астме. Доктор.ру. 2011, №3, С.22-27.
5. Гущин И.С. Патофизиология аллергии. Российская ринология, 2004, №1, с.6-22.
6. Геренг Е.А., Суходоло И.В., Огородова Л.М и др. Морфологические маркеры ремоделирования слизистой оболочки бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. // Пульмонология. – 2009. - №4. – С. 11-15.
7. Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И. и др. Ультраструктурные характеристики капилляров слизистой оболочки бронхов при различных клинических фенотипах тяжелой бронхиальной астмы. // Бюллетень СО РАМН – 2010.-Т.30.-№6.-С.105-109.
8. Емельянов А.В., Тренделева Т.Е., Краснощекова О.И. Исследование взаимосвязи нижних и верхних дыхательных путей у больных аллергическим ринитом и бронхиальной астмой. // Аллергология. -2001.- С. 3
9. Исхаки Ю.Б., Жаворонков А.А., Ростовщиков А.С. (под ред.) Дыхательные пути в высокогорье. Душанбе: Ирфон, 1989. – 128 с.
10. Непомнящих Г.И., Трубникова Н.В., Волкова Д.В. и др. Патоморфология слизистой оболочки бронхов при бронхиальной астме с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью// Сибирский научный вестник. 2007 Вып. X., С.24-27.
11. Польшер С.А. Роль иммунных и морфо-функциональных нарушений в формировании и прогнозе аллергического ринита и бронхиальной астмы. Современные подходы к диагностике и терапии. Дис. ... докт. мед. наук. – М., 2008. – С.307.
12. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Петрова М.А. (под ред.) Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика , 2011, СПб.: Норммедиздат, 2011. - 344 с.
13. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Краткое издание, 2012, 640 с.
14. Audino.P, La Grutta S., Cibella F. et al. Rhinitis as a risk factor for depressive mood in pre-adolescents: a new approach to this relationship. *Pediatric Allergy and Immunol* 2014; 25: 360-365.
15. Baraldo S.et al. Airway remodeling is present in children with asthma regardless of eosinophilic inflammation. *ERJ*, 2009, P888, p144s.- 2004.- V.24(6).- P.1098-103.
16. Bozzo C., Fenu G., Stomeo F. et al. Cytomorphologic and ultrastructural study of nasal mucosa by means of brushing: a comparison between asymptomatic and rhinitic subjects. // *Rhinology*.- 2005.- V.43.- P.261-265.
17. Chilvers M. A., Rutman A., O’Callaghan C. Functional analysis of cilia and ciliated epithelial ultrastructure in healthy children and young adults // *Thorax*. 2003; 58: 333–338.
18. Kirtsreesakul V., Somjareonwattana P., Ruttanaphol S. The correlation between nasal symptom and mucociliary clearance in allergic rhinitis // *Laryngoscope*. 2009, Aug; 119 (8): 1458–1462.
19. Semenza G.L. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology // *Annu Rev Pathol*. – 2014- v.9: P. 47-71.

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К КЛЕЩАМ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ В РЕГИОНЕ МОСКВЫ И МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Бержец В.М., Хлгатьян С.В., Емельянова О.Ю., Коренева Е.А.,

Радикова О.В., Васильева А.В.

*ФГБУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»
РАМН, Москва.*

STUDY OF THE STRUCTURE OF HOUSE DUST MITE SENSIBILIZATION IN THE MOSCOW AND THE MOSCOW REGION.

V.M. Berzhets, S.V. Khlgtatian, O. Yu. Emel'yanova, E.A. Koreneva,

O.V. Radikova, A.V. Vasilieva.

Mechnikov Research Institute of Vaccine & Sera, Moscow, Russia

В настоящее время доказано, что важным сенсibilизирующим компонентом жилища человека, инициирующим формирование атопических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, являются пироглифидные клещи рода *Dermatophagoides* [1, 2].

Для изучения распространенности и структуры сенсibilизации к клещам домашней пыли нами были исследованы сыворотки пациентов, проживающих в регионе Москвы и Московской области. За период 2009-2014 гг. было обследовано 3240 пациентов в возрасте от полутора лет до 21 года из числа обратившихся в КПО ФГБУ «НИИВС им.И.И. Мечникова» РАМН с жалобами на кожные и респираторные проявления аллергического характера.

Для изучения содержания специфических IgE-антител в сыворотках крови пациентов мы использовали метод *AllergyScreen (R-Biopharm AG, Германия)*, позволяющий проводить качественное и количественное определение антител. Тест *AllergyScreen* основан на принципе иммуноблотинга. Специфические аллергены, входящие в состав панели, нанесены на поверхность нитроцеллюлозных мембран (стрипов). Оценка результата производится с помощью прибора *RIDA-X-Screen*. Ошибка метода 0,3%.

В исследуемых сыворотках определяли уровень специфических IgE-антител к аллергенам клещей рода *Dermatophagoides*, к пыльцевым и эпидермальным аллергенам, а также четырем видам наиболее распространенных плесневых грибов. Уровень специфических IgE-антител определяли в международных единицах (ед/мл) и в классах реакции:

- 1 класс – низкий (пороговый) уровень – 0,35-0,69 ед/мл;
- 2 класс – умеренно увеличенный уровень – 0,7 – 3,49 ед/мл;
- 3 класс – значительно увеличенный уровень – 3,5-17,49 ед/мл;
- 4 класс – высокий уровень - 17,50-49,9 ед/мл;
- 5 класс – очень высокий уровень -50,0-100,0 ед/мл;
- 6 класс – исключительно высокий уровень более 100 ед/мл.

Нами было исследовано 3240 сывороток больных с клиническими проявлениями атопии. Специфические IgE-антитела к клещам рода *Dermatophagoides* выявлены в 384

образцах (12%). У большинства пациентов в крови присутствовали антитела и к *D. farina*, и к *D. pteronyssinus*. Анализ концентрации специфических IgE-антител выявил следующее процентное распределение сывороток по классам реакции:

- 1 класс – 22% (84 сыворотки)
- 2 класс – 37% (141 сыворотка)
- 3 класс – 29% (111 сывороток)
- 4 класс – 9% (36 сывороток)
- 5-6 класс – 3% (13 сывороток)

Как видно из представленных данных, у 88% пациентов уровень сенсибилизации к клещам домашней пыли не превышал третий класс реакции, при этом содержание специфических IgE-антител в сыворотках варьировало от низкого уровня (0,35 ед/мл) до значительно увеличенного (17,49 ед/мл). Высокий и очень высокий уровень антител наблюдался только у 12% больных. Возможно, это связано с умеренным содержанием клещей домашней пыли в жилищах большинства пациентов и, следовательно, невысокой аллергенной нагрузкой.

Подавляющее большинство сывороток пациентов с сенсибилизацией к клещам домашней пыли содержало антитела одновременно к нескольким видам аллергенов (333 образца, 87%). Однако не во всех сыворотках выявлялись специфические антитела одновременно к двум видам клещей рода *Dermatophagoides*. Показано, что сенсибилизация только к *D. farina* встречалась у 99-ти пациентов (23%), а к *D. pteronyssinus* – у 36-ти пациентов (9%). Для данной группы сывороток характерно низкое содержание специфических IgE-антител в подавляющем большинстве образцов (82%) - от 0,35 до 3,49 ед/мл (1-2 класс реакции по *RIDA-X-Screen*). Хотелось бы отметить, что высокий уровень специфических антител (4-6 класса) к *D. pteronyssinus* регистрировался в среднем 1,5-2 раза чаще, чем к *D. farina*.

Моноенсибилизация к одному виду клеща домашней пыли выявлялась у небольшого количества пациентов: у 15-ти - к *D. farina* (4%), у 3-х - к *D. pteronyssinus* (0,7%). Уровень специфических IgE-антител не превышал 1-2 класс реакции по *RIDA-X-Screen*. Сенсибилизация только к обоим видам анализируемых клещей обнаружена у 33-х человек (8%), причем уровень специфических антител в сыворотках этой группы значительно выше, чем в группах с моноенсибилизацией к одному из видов клещей. В 48% образцов данной группы содержание специфических IgE антител достигает 18,65 - 27,27 ед/мл (3-4 класс по *RIDA-X-Screen*).

Изучение структуры сочетанной сенсибилизации пациентов с клещевой аллергией к другим видам аллергенов представляет большой интерес, т.к. во многом это определяет тактику ведения пациента, а также прогноз дальнейшего развития атопического заболевания.

Для пациентов с поливалентной сенсибилизацией была характерна высокая концентрация специфических IgE-антител (4-6 класс реакции по *RIDA-X-Screen*) к 1-2 видам антигенов в сочетании с пороговой к другим видам. Около 12% сывороток данной группы имели антитела с высокой специфической активностью для всех видов антигенов.

Специфические IgE-антитела к пылевым аллергенам (береза, лещина, смесь злаков, полынь, подорожник) выявлены в сыворотках 272 пациентов (81% в данной группе). Причем, 65% имели высокоспецифические антитела и к клещевым, и к пылевым аллергенам (4-6 класс реакции *RIDA-X-Screen*). В 203-х сыворотках (61%) обнаружены антитела к эпидермальным антигенам (кошка, собака, кролик, хомяк, лошадь, морская свинка). Наиболее часто встречается сочетанная сенсибилизация к аллергенам кошки (у 89% пациентов в данной группе), собаки (у 45%), к другим видам животных - в среднем у 10-15% пациентов.

В сыворотках 144 пациентов (43%) выявлены специфические антитела к плесневым грибам – *Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus* и *Alternaria alternata*. Наиболее часто встречается сочетанная сенсibilизация к *Alternaria alternata* (у 66% пациентов в данной группе) и *Cladosporium herbarum* (у 66%). Следует отметить, что в данной группе в 2 раза реже встречается сочетание высоких титров специфических антител к клещам домашней пыли и плесневым грибам.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что распространенность сенсibilизации к клещам рода *Dermatophagoides* не высока. Ее уровень у большинства пациентов не превышает 2-3 класс реакции (по *RIDA-X-Screen*). Как правило, встречается сочетанная сенсibilизация к клещам домашней пыли и к нескольким видам других аэроаллергенов. Высокая специфичность сывороток наиболее характерна для пациентов с сенсibilизацией к клещам рода *Dermatophagoides* и пыльце растений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Arbes S.J., Cohn R.D., Yin M., et al. House dust mite allergen in US beds: results from the First National Survey of Lead and Allergens in Housing In Process Citation. // J. Allergy Clin. Immunol.-United States.-Feb.2003.-V.III (2). P.408-414.
2. World Allergy Organization Guidelines for prevention of allergy and allergic asthma.//Allergy Clin. Immunol. Int.-2004.-Vol.16.-№5.-P. 176-183.
3. Бланк К.И. Применение методов ИФА и иммуноблоттинга в аллергодиагностике in vitro.// Материалы ЗАО «Аналитика», 2014.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ФРАКЦИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ГОРЕЧАВКИ ХОЛОДНОЙ (GENTIANA ALGIDA PALL)

Будаева Е.Р., Хобракова В.Б.

Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ

IMMUNOMODULATORY ACTIVITY OF FRACTIONS ISOLATED FROM GENTIANA ALGIDA PALL

Budaeva E.R., Khobrakova V.B.

Institute of General and Experimental Biology, Siberian Division, Russian Academy of Sciences, Ulan-Ude

Иммуномодуляторы на сегодняшний день занимают прочные позиции в лечении заболеваний, связанных со снижением активности иммунного ответа организма. В связи с этим проводятся многочисленные исследования по поиску наиболее безопасных, с минимальными побочными эффектами иммунопротекторных средств, которыми являются фитопрепараты. Их действие характеризуется низкой токсичностью, они обладают мягким действием и влияют только на измененные звенья иммунной системы [4].

Ранее нами была установлена иммуномодулирующая активность сухого экстракта горечавки холодной (*Gentiana algida* Pall.) при экспериментальном иммунодефиците [1]. В настоящем исследовании представляет интерес изучить влияние фракций, выделенных из данного растения. Извлечения из горечавки холодной обладают противовоспалительными, антибактериальными свойствами [3,6,8,9]. Надземная часть растения содержит флавоноиды и иридоиды, которые обуславливают антиоксидантное, противовоспалительное, иммуномодулирующее действие [2,4,7,11].

Целью настоящего исследования явилось определение иммуномодулирующего действия фракций, выделенных из надземной части горечавки холодной (*Gentiana algida* Pall) в отношении гуморального звена иммунного ответа при азатиоприновой иммуносупрессии.

Эксперименты были проведены на мышах-самцах линии СВА массой 18-20 г. Объектами исследования явились фракции, выделенные из горечавки холодной: полисахаридная (ПФ), этилацетатная фракция (ЭАФ), хлороформная фракция (ХФ) и бутанольная фракция (БФ). Действие фракций на показатели гуморального звена иммунитета было изучено на животных, находящихся в состоянии иммунодепрессии, вызванной азатиоприном в дозе 50 мг/кг перорально 1 раз в сутки в течение 5 дней (контрольная группа). Исследуемые фракции вводили опытным группам животных на фоне азатиоприна перорально в виде водного раствора в следующих дозах: ПФ - 30 мг/кг, ЭАФ – 20 мг/кг, ХФ - 10 мг/кг, БФ - 70 мг/кг 1 раз в сутки в течение 14 дней. Интактная группа животных получала очищенную воду по аналогичной схеме.

Состояние гуморального иммунитета оценивали по количеству антителообразующих клеток (АОК), определяемых методом локального гемолиза по A.J.Cunningham (1965) [10]. Статистическую обработку результатов проводили стандартными методами вариационной статистики с использованием параметрического критерия t Стьюдента [5].

На основании проведенных исследований установлено, что ЭАФ, ПФ, ХФ, БФ восстанавливают показатели гуморального иммунного ответа в условиях азатиоприновой

иммуносупрессии, что выражается в увеличении абсолютного числа АОК в 2,78; 2,49; 2,05; 1,89 раза и при расчете на 10^6 спленоцитов в 2,63; 2,42; 1,51; 1,34 раза соответственно по сравнению с контролем.

По степени убывания иммуномодулирующей активности в отношении гуморального звена иммунного ответа испытываемые фракции располагаются следующим образом: ЭАФ > ПФ > ХФ > БФ.

Таким образом, можно заключить, что этилацетатная фракция, содержащая, преимущественно, флавоноиды, и полисахаридная фракция, выделенные из горечавки холодной, обладают выраженной иммуномодулирующей активностью, что аргументирует целесообразность их дальнейшего изучения с целью создания новых эффективных иммуномодуляторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Будаева Е.Р., Хобракова В.Б. Иммуномодулирующее действие сухого экстракта горечавки холодной // Труды Межд. Форума «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы. – Казань, 2014. — С. 48-49.
2. Корнопольцева Т.В., Танхаева Л.М., Асеева Т.А. Методика количественного определения суммы флавоноидов в надземной части *Gentiana algida* // Сибирский медицинский журнал. - Иркутск, 2007. – Т. 72. - № 5. – С. 92-93.
3. Корнопольцева Т.В., Хоцаев Ж.Ц., Асеева Т.А., Танхаева Л.М. Противовоспалительная и антимикробная активность *Gentiana algida* Pall и *Leucanthemum sibiricum* Dc // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2007. – Т. 73. - № 6. – С. 82-85.
4. Лазарева Д.Н., Плечев В.В., Моругова Т.В., Самигуллина Л.И. Растения, стимулирующие иммунитет // Уфа, 2005. – 96 с.
5. Лакин Г.Ф. Биометрия // М., 1990. – 352 с.
6. Мондодоев А.Г., Кохан С.Т., Коновалов П.П., Шантанова Л.Н., Ахметьянов Л.А. Влияние сухого экстракта горечавки холодной на течение экспериментальной пневмонии // Казанский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 71-74.
7. Тожибоев М.М., Ботиров Э.Х., Усманова Г.А. Ксантоны и флавоноиды *Gentiana algida* Pall // Химия растительного сырья. – 2010. - № 3. – С. 129-133.
8. Хоцаев Ж.Ц. Противовоспалительная активность сухого экстракта горечавки холодной. *Gentiana algida* Pall. // Разработка и внедрение новых методов и средств традиционной медицины. – М., 2001. – С. 202 – 204.
9. Хоцаев Ж.Ц., Баханова Е.М., Дашинамжилов Ж.Б. Антимикробная активность экстракта горечавки холодной // Сб. научных тр. ВСГТУ / Серия: Химия и биологически активные вещества. – Улан-Удэ, 2002. – С. 119 – 120.
10. Cunningham A.J. A method of increased sensitivity for detecting single antibodyforming cells // Nature. - 1965. - Vol.207. - № 5001. - P.1106-1107.
11. Lee W., Ku S.-K., Bae J.-S. Vascular barrier protective effects of orientin and isoorientin in LPS-induced inflammation in vitro and in vivo // Vascular Pharmacology. – 2014. – Vol. 62. - № 1, P. 3-14.

ИЗУЧЕНИЕ АДЕКВАТНОСТИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ОБШИРНЫХ РЕЗЕКЦИЯХ ПЕЧЕНИ ПО МОНИТОРИНГУ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

Бунятян К.А., Инвиева Е.В., Винницкий Л.И., Шиганова А.М.

Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского, Москва, Россия

STUDY OF ADEQUANCY OF ANESTHESIA PROTECTION IN EXTENSIVE LIVER RESECTIONS BY MONITORING OF IMMUNOLOGICAL PARAMETERS OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE

Bunyatyán K.A., Inviyaeva E.V., Vinnitsky L.I., Shiganova A.M.

Russian Research Centre of surgery named by academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russia.

Для оценки системного воспалительного ответа после различных оперативных вмешательств нами мониторируются про-и противовоспалительные цитокины, как наиболее яркие иммунологические маркеры воспалительной реакции организма. Изучение динамики иммунологических показателей, включая цитокины, дает представление об особенностях операционной травмы, оценки тяжести повреждения органов, а также адекватности проведенной анестезии.

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики изменения маркеров воспаления - цитокинов у больных, перенесших обширные резекции печени.

Операции на печени, сопровождаются значительной кровопотерей, нестабильностью гемодинамики на этапах мобилизации печени и диссекции, длительностью периода ишемии с последующей реперфузией печени. В связи с этим анестезиологическое обеспечение операций в этой области в наибольшей степени требует соблюдения требований концепции безопасности пациента, которая заключается не только в использовании препаратов с учетом их фармакокинетики и фармакодинамики, но и в их влиянии на иммунитет. Задачей исследования явилась оценка изменения маркеров воспаления (цитокинов) с позиций безопасности и эффективности анестезий при резекциях печени на основе ингаляционного анестетика Севорана (ИА) и тотальной внутривенной анестезии на основе Пропофола (ТВА). Предстояло проанализировать динамику показателей ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, TNF- α при обеих методиках анестезии на этапах хирургического вмешательства.

Уровень цитокинов определяли с помощью проточного цитометра “FACScan” (США) с использованием наборов “CBA Human Inflammatory cytokine” на следующих этапах: 1) после индукции в анестезию; 2) начало диссекции; 3) снятие зажима с печеночно-дуоденальной связки; 4) конец операции.

В рамках исследования прооперирован 51 пациент: 29 (57 %) женщин, 22 (43 %) мужчин, находящихся в отделении хирургии печени, желчных путей и поджелудочной железы. Из них 18 больным (35%) были проведены правосторонние резекции печени, 3 больным (6%) расширенные правосторонние резекции, 3 (6%) пациентам выполнялись левосторонние гемигепатэктомии, 25 пациентам (49%) атипичные и центральные резекции печени, 2 больным (5%) выполнены перицистэктомии по поводу множественных кист печени. Средний возраст пациентов составил $57,9 \pm 9,2$ лет. Пациенты были разделены на 2 группы: в первой

группе (n=26) проводилась многокомпонентная сбалансированная анестезия на основе ингаляционного анестетика Севорана (Abbott Laboratories), MAC = 1,5-2,0; во второй группе (n=25) - многокомпонентная сбалансированная анестезия на основе постоянной инфузии шприцевым насосом Asena (Alaris Medical UK Ltd., UK) раствора Пропофола 1% в дозе 4-12 мг/кг.

Для сравнения полученных числовых данных применялся критерий Стьюдента. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 7.0 (StatSoft Inc. USA). Различия признавались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Интраоперационная концентрация провоспалительных ИЛ-6 при резекциях печени повышалась к концу операции в среднем при обеих методиках анестезии в 7 раз при ИА с $4,3 \pm 1,5$ пг/мл до $32,5 \pm 4,8$ пг/мл, при ТВА с $4,3 \pm 1,4$ пг/мл до $27,6 \pm 5,2$ пг/мл; концентрация ИЛ-8 в группе ИА повышалась в 3,5 раза с $13,2 \pm 2$ пг/мл до $45,9 \pm 4,7$ пг/мл, в группе ТВА – в 3 раза с $11,7 \pm 2,9$ до $36,8 \pm 6,7$ пг/мл, статистически значимой разницы между показателями обеих групп не получено.

Исходные показатели ИЛ-6, ИЛ-8 находились в области референсных значений в обеих группах пациентов. Их статистически значимое повышение происходило на этапах диссекции, снятия зажима с печеночно-двенадцатиперстной связки (только при больших резекциях печени), окончанию операции, что свидетельствует о высокой травматичности оперативного вмешательства с развитием выраженной системной воспалительной реакции. При этом при ИА показатели провоспалительных цитокинов были несколько больше, чем при ТВА.

Исходные показатели противовоспалительного ИЛ-10 также находились в области референсных значений в обеих группах пациентов. Концентрация противовоспалительного ИЛ-10 повышалась к концу операции в обеих группах больных (при ИА с $2,8 \pm 1,0$ пг/мл до $163,2 \pm 18,3$ пг/мл, при ТВА с $2,5 \pm 1,0$ пг/мл до $56,3 \pm 7,2$ пг/мл). Таким образом, в группе ИА концентрация ИЛ-10 в 3 раза превосходила уровень данного показателя в группе ТВА. Разница между внутригрупповыми и межгрупповыми показателями статистически достоверна, $p \leq 0,05$. Вероятно, можно говорить о более выраженном противовоспалительном эффекте ИА, что имеет большое преимущество для пациентов с онкологическим процессом и иммуносупрессией после перенесенных повторных курсов полихимиотерапии.

Влияние анестетиков на выраженность системной воспалительной реакции зависит не только от уровня показателей провоспалительных цитокинов, но и от синтеза противовоспалительных цитокинов. Существенное значение имеет дисбаланс между эндогенным синтезом про- и противовоспалительных цитокинов. В обеих группах перед началом оперативного вмешательства соотношение ИЛ-10 к ИЛ-8 составило 1:4, таким образом, очевидно преобладание провоспалительных цитокинов в обеих группах пациентов. К концу операции в группе ИА соотношение составило 3:1, а при ТВА-1,5:1. Дисбаланс противовоспалительных цитокинов более выражен при ИА, а при ТВА, напротив, соотношение обеих фракций цитокинов равное. Таким образом, при применении ИА, более выражен противовоспалительный эффект, что в дальнейшем может предотвратить развитие системной воспалительной реакции. Концентрация ИЛ-12, TNF- α на этапах операции практически не менялась при обеих методиках анестезии. Вероятно, для развития реакции этих цитокинов требуется более длительное время.

Таким образом, динамика маркеров воспаления - цитокинов наблюдается на всех этапах исследования, что свидетельствует о значительной травматичности этих этапов операции и формировании каскада системной воспалительной реакции.

Применение ингаляционного анестетика Севорана вызывает более значимое повышение противоспалительного цитокина ИЛ-10 по сравнению с тотальной внутривенной анестезией на основе Пропофола, и дисбаланс в сторону его увеличения проявляется в менее выраженной системной воспалительной реакции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бережная Н.И. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы. // Цитокины и воспаление.-2006, т.6, №2, с.26-36
2. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса. Научно-практический журнал «Цитокины и воспаление». 2007; 4, с.3-10
3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины, С.-Пб; 2008, 550с.
4. Шевченко Ю.Л., Гороховатский Ю.И., Азизова О.А., Замятин М.Н. Системный воспалительный ответ при экстремальной хирургической агрессии.-М.: РАЕН, 2009, 273с.
5. Kanaoka Y., Yagi T., Sadomori H. et al. Analysis of Host Response to Hepatectomy by Simultaneous Measurement of Cytokines in the Portal Vein, Caval Vein and Radial Artery. The Journal of International Medical Research. 2002; 30: 496-505.
6. Kaplanski G., Marin V., Montero-Julian F. et. al. IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation// Trends immunol., 2003, Vol.24, P.25-29

ВЗАИМОСВЯЗЬ МУТАЦИЙ ФИЛАГГРИНА И СПЕКТРА СЕНСИБИЛИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ.

Варламов Е.Е.¹, Комова Е.Г.², Тагирова М. К.¹, Иванов М.К.², Окунева Т.С.¹,

Сухоруков В.С.¹, Пампура А.Н.¹

¹ ОСП НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

² ЗАО Вектор-Бест, Новосибирск, Россия

THE RELATIONSHIP OF MUTATIONS FILAGGRIN AND SENSITIZATION AT CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

Varlamov E.E.¹, Komova E.G.², Ivanov M.K.², Tagirova M. K.¹, Okuneva T.S.¹,

Suhorukov B.S.¹, Pampura A.N.¹

¹Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University

²Joint-stock company Vector-Best, Novosibirsk, Russia

Введение

Атопический дерматит (АтД) является хроническим рецидивирующим заболеванием кожи, сопровождающееся зудом, сухостью кожи, экзематозным воспалением. Несмотря на то, что на сегодня разработаны достаточно подробные рекомендации по ведению больных с АтД, у части пациентов (5–10%) отмечается непрерывно рецидивирующее течение болезни [1]. В этой связи особую актуальность приобретает изучение механизмов патогенеза АтД с целью разработки новых подходов к профилактике обострений.

Одним из факторов патогенеза АтД, является нарушение функции кожного барьера [2]. Важнейшим фактором обеспечивающим целостность кожного барьера является белок филаггрин. Мутация гена филаггрина и как следствие дефект эпидермального барьера способствует проникновению аллергенов через кожу, облегчая их взаимодействие с локальными антиген-презентирующими клетками и последующее развитие сенсibilизации [3,4].

К настоящему времени в многочисленных исследованиях показана взаимосвязь мутаций филаггрина с развитием атопического дерматита [5,6]. Однако многие аспекты влияния мутаций филаггрина на течение атопического дерматита на настоящий момент еще не изучены, что аргументировало цель настоящего исследования: определить взаимосвязь мутаций гена филаггрина со спектром сенсibilизации у детей с атопическим дерматитом.

Методы

В исследование было включено 58 детей с атопическим дерматитом (30 мальчиков, 28 девочек), в возрасте от 3 месяцев до 15 лет, Me – 5,0 [Q1 – 2,0; Q3 – 8,5] наблюдавшиеся в 2011-2013 гг. в отделении аллергологии и клинической иммунологии Московского научного клинического института ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Диагноз атопического дерматита выставлялся в соответствии с общепринятыми диагностическими критериями [7]. Тяжесть АтД оценивали при помощи индекса SCORAD [8].

Поклиническим показанием пациентам выполняли кожные скарификационные аллергопробы и определяли в сыворотке крови концентрацию специфических иммуноглобулинов Е к

бытовым, пищевым, эпидермальным аллергенам, (ImmunoCap 100, Phadia AB). Спектр тестируемых аллергенов у каждого пациента подбирался индивидуально на основании анамнеза и особенностей клинических манифестаций.

ДНК от исследуемых пациентов была выделена из цельной крови с использованием коммерческого набора для выделения ДНК Agencourt® Genfind™ V2 (Beckman Coulter, США). Реакцию ПЦР проводили на амплификаторе с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени «CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System» («Bio-Rad», США). Для анализа были выбраны следующие мутации: 2282 del CAGT, R501X, R2447X, S3247X.

Все статистические расчеты проведены с использованием STATISTICA 8.0. Различия считали статистически значимыми при уровне $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Обострение атопического дерматита на момент включения в исследования отмечалось у 52 детей, значение индекса SCORAD составило 56,5 [38,2; 70,1] балла. Мутации гена филаггрина были выявлены у 19 (32,8%) детей. С наибольшей частотой встречалась мутация 2282del4 – у 17 детей. Мутации R3247X, R2447X и R501X выявлены у 1, 2 и 2 детей, соответственно. Трое пациентов являлись носителями одновременно 2-х мутаций - 2282del4 и R3247X, 2282del4 и R2447X, R2447X и R501X.

Сенсибилизация к пищевым аллергенам была выявлена у 42 (72,4%) детей, к эпидермальным аллергенам сенсибилизация - у 17 (29,3%) детей, к аллергенам клеща домашней пыли – у 33 (56,9%) детей. Сенсибилизация к нескольким группам аллергенов отмечалось у 37 (63,8%) пациентов.

Частота встречаемости сенсибилизации (по данным кожных проб и определения специфических IgE) к различным классам аллергенов у пациентов с наличием/отсутствием мутации. У пациентов с наличием мутаций филаггрина выявлена тенденция к увеличению частоты встречаемости сенсибилизации к аллергенам домашней пыли ($p=0,06$), по частоте выявления сенсибилизации к другим классам аллергенов группы не различались.

При сравнении групп пациентов по концентрации специфических IgE к аллергену клеща домашней пыли, эпидермису кошки, молоку куриному яйцу, пшенице, говядине, картофелю, яблоку, сенсибилизация к аллергену кошки в группе с наличием мутации встречалась статистически значимо чаще ($p=0,044$). По частоте выявления специфических IgE к аллергенам домашней пыли и пищевым аллергенам другим аллергенам группы не различались.

Установлено, что у детей с наличием мутации гена филаггрина уровень специфических IgE к эпидермису кошки статистически значимо выше ($p=0,033$), по уровню специфических IgE к другим аллергенам группы не различались.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что дефект кожного барьера вследствие нарушения функции филаггрина, влияет не только на формирование сенсибилизации к ингаляционным аллергенам, в том числе аллергену эпидермиса кошки, но и на степень ее выраженности. При ведении детей с тяжелым атопическим дерматитом особое внимание стоит уделять мероприятиям, направленным на элиминацию аллергенов домашней пыли, и особенно аллергена эпидермиса кошки. Полученные данные обосновывают проведение клинико-эпидемиологических исследований анализирующих взаимосвязь мутаций гена филаггрина с формированием гиперчувствительности к ингаляционным аллергенам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Novak N., Leung D.Y. Advances in atopic dermatitis. *Curr. Opin. Immunol* 2011; 23: 6: 778-783.
2. Nomura T., Sandilands A., Akiyama M. et al. Unique mutations in the filaggrin gene in Japanese patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 2: 434-440.
3. Nemoto-Hasebe I., Akiyama M., Nomura T. et al. Clinical Severity Correlates with Impaired Barrier in Filaggrin-Related Eczema. *Journal of Investigative Dermatology* 2009; 129: 3: 682-689.
4. Киндеева Е.Т., Варламов Е.Е., Пампура А.Н. Функциональное состояние кожного барьера у детей с атопическим дерматитом. *Российский аллергологический журнал* 2013; 1: 52-57.
5. Weidinger S. Rodriguez E., Stahl C. et al. Filaggrin Mutations Strongly Predispose to Early-Onset and Extrinsic Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology* 2007; 127: 3: 724-726.
6. Brown S., Relton C.L., Liao H. et al. Filaggrin null mutations and childhood atopic eczema: A population-based case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 4: 940-946.
7. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm. Venerol. (Stock.)* 1980; 92: 44-47.
8. Eichenfield L.F., Hanifin C.J., Luger T.A. et al. Consensus Conference on Pediatric Atopic Dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol* 2003; 49: 6: 1088-1095.

РЕГУЛЯТОРНЫЕ В КЛЕТКИ (BREG) МЫШЕЙ ЛИНИЙ CBA И CBA/N

Гаврилова М.В., Снегирева Н.А., Сидорова Е.В.

ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» РАМН, Москва

REGULATORY B CELLS OF CBA AND CBA/N MICE

Gavrilova M.V., Snegireva N.A., Sidorova E.V.

Mechnikov Institute of Vaccine and Sera of RAMS, Moscow

Основной функцией В клеток является синтез антител (АТ). Однако в последние годы обнаружены В клетки, участвующие в регуляции иммунного ответа и получившие название В регуляторы (Breg). Главную роль в них играют В-1 лимфоциты. Существуют различные популяции Breg. Основным источником являются Breg селезенки и брюшной полости, синтезирующие только IL-10 и обладающие уникальным фенотипом CD1dhiCD5+CD19hi. Breg обнаружены при хронических воспалительных процессах, аутоиммунных нарушениях, контактной гиперчувствительности, индукции иммунологической толерантности, опухолевых заболеваниях и т.д. [1-6].

В настоящей работе исследовали содержание и свойства Breg у мышей конгенных линий - CBA и CBA/N. У хид-мышей CBA/N отсутствуют В-1 лимфоциты. О наличии Breg у них ничего неизвестно.

Материалы и методы

В опытах использовали мышей линий CBA и CBA/N.

Breg выявляли с помощью проточной цитофлуориметрии на Beckman Coulter EPICS XL, используя АТ: к CD5(53-7.3, BD Pharmingen), меченные FITC, АТ к CD1d(1B1, eBioscience), меченные фикоэритрином (PE) и АТ к CD19 меченные PerCP-Cy5.5(1D3, BD Pharmingen). Результаты анализировали с помощью SYSTEMII (Beckman Coulter, USA).

Breg выделяли из клеток селезенки и перитонеальной полости мышей линии CBA с помощью Regulatory B cell isolation kit (Miltenyi Biotec, USA). Вкратце: из клеток селезенки или перитонеальной полости методом иммуномагнитной сепарации выделяли В лимфоциты и активировали их 10 мкг/мл LPS в среде RPMI 1640 с 10% ЭТС и всеми необходимыми добавками 18-20 часов при 37°C в CO₂ инкубаторе. Затем в культуру добавляли 50 нг/мл форбол-12-миристат-13-ацетата (PMA) и 500 нг/мл иономицина и продолжали инкубацию еще 5 час. Активированные клетки обрабатывали АТ к IL-10, мечеными PE, и выделяли Breg при помощи магнитных бус, покрытых анти-PE АТ. В качестве контроля использовали неактивированные клетки селезенки и перитонеальной полости.

Функциональную активность Breg оценивали, определяя число иммуноглобулин-образующих клеток (ИГОК) методом ELISPOT.

Результаты и обсуждение

Было установлено, что в лимфоцитарной зоне селезенки мышей линии CBA (70-80%) количество клеток, несущих маркеры CD5, CD1d и CD19, составляло 48%, 60% и 42%, соответственно. В популяции CD19+ клеток ~ 2,3% лимфоцитов экспрессировали маркеры CD5 и CD1d (~0,8% клеток селезенки).



В лимфоцитарной зоне перитонеальной полости мышей СВА (40%) содержание клеток, несущих маркеры CD5, CD1d и CD19, составляло 12%, 64% и 65%, соответственно. Среди CD19+ клеток было найдено ~3% CD5+CD1d+ лимфоцитов, что составило ~ 0,8% клеток перитонеальной полости.

Аналогичные исследования были проведены на xid-мышьях линии СВА/Н. Лимфоцитарная зона селезенки у них составляла 60-70%. Содержание клеток, несущих маркеры CD5, CD1d и CD19 равнялось ~59%, 56% и 26%, соответственно. Среди CD19+ клеток было выявлено ~4% клеток, несущих маркеры CD5 и CD1d, что составляло ~ 0,6% клеток селезенки.

В лимфоцитарной зоне перитонеальной полости мышей СВА/Н (~20%) содержание клеток, несущих маркеры CD5, CD1d и CD19, составляло 44%, 47% и 25%, соответственно. Среди CD19+ клеток было выявлено ~7% клеток, несущих маркеры CD5 и CD1d, т.е. ~ 0,35% клеток перитонеальной полости.

Таким образом, Breg присутствуют в селезенке и перитонеальной полости как нормальных мышей СВА, так и xid-мышей СВА/Н линии, составляя не более 1% всех клеток. Число Breg в селезенке мышей линии СВА отличается от такового мышей СВА/Н незначительно (больше в 1,3 раза); количество перитонеальных Breg у мышей СВА ~ в 2 раза больше.

Для изучения Breg необходимо выделять их в чистом виде. Мы выделяли Breg, синтезирующих IL-10, из нормальных и активированных клеток мышей СВА с помощью Regulatory B cell isolation kit. По данным цитометрического анализа Breg из неактивированных клеток перитонеальной полости и селезенки мышей СВА содержали, соответственно, 16% и 3.5% В клеток, синтезирующих IL-10. Для Breg из активированных клеток соответствующие показатели составляли 84% и 70%. Таким образом, в выделенных фракциях чистота Breg не превышает 84%, т.е. в них содержится значительное количество клеток, не являющихся Breg.

Исследование функциональной активности обогащенных Breg культур показало значительное увеличение числа продуцентов IgM, IgG и IgA. Так для неактивированных Breg селезенки число IgM-, IgG- и IgA-ИГОК составляло 74400 ± 5656 , 808 ± 54 и 4692 ± 109 на млн клеток, а для активированных - 260800 ± 2263 , 1804 ± 93 и 2369 ± 769 на млн клеток, соответственно. Основное количество ИГОК составляли IgM-продуценты (93% для неактивированных и 99% для активированных Breg).

Большой интерес представляет вопрос о том, продуцируют ли Breg иммуноглобулины одновременно с IL-10. Полученные данные не позволяют дать однозначный ответ, поскольку в выделенных фракциях содержится достаточно большое число клеток, не являющихся Breg. Для выяснения этого вопроса требуются дальнейшие исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Mizoguchi A., Mizoguchi E., Takedatsu H., Blumberg R. S., Bhan A.K., Chronic intestinal inflammatory condition generates IL-10-producing regulatory B cell subset characterized by CD1d upregulation.// Immunity. 2002. Vol. 16. P.219–230.
2. Matsushita T., Yanaba K., Bouaziz J.D., Fujimoto M., Tedder T.F. Regulatory B cells inhibit EAE initiation in mice while other B cells promote disease progression.// The Journal of Clinical Investigation. 2008. Vol. 118 P. 3420-3430.

-
3. Koichi Yanaba, Jean-David Bouaziz, Karen M. Haas,¹ Jonathan C. Poe,¹ Fujimoto M., Tedder T.F. A Regulatory B Cell Subpopulation Controls T Cell-Dependent Inflammatory Responses // *Immunity* .2008. Vol.28. P. 639–650.
 4. Sun J.B., Flach C.F., Czerkinsky C., Holmgren J. B lymphocytes promote expansion of regulatory T cells in oral tolerance: powerful induction by antigen coupled to cholera toxin B subunit. // *J. Immunol.* 2008. Vol.181. P. 8278–87.
 5. Horikawa M., Minard-Colin V., Matsushita T., Tedder T. F. Regulatory B cell production of IL-10 inhibits lymphoma depletion during CD20 immunotherapy in mice. // *J Clin Invest.* 2011. Vol.121(11). P. 4268–4280.
 6. Hussain S., Delovitch T.L. Intravenous transfusion of BCR-activated B cells protects NOD mice from type 1 diabetes in an IL-10-dependent manner. // *J Immunol.* 2007. Vol.179. P.7225–7232.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЕЙ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Галимова Е.С., Нуртдинова Г.М., Борисова А.И.,

Бакирова Э.Р., Хазиманова А.А., Малкина О. Н.

*ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России
(г.Уфа)*

Кафедра пропедевтики внутренних болезней.

THE FEATURES OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN PATIENTS WITH URTICARIA AND BRONCHIAL ASTHMA.

Galimova E.S., Nurtidinova G.M., Borisova A.I.,

Bakirova E.R., Hazimanova A.A., Malkina O.N.

Bashkir State Medical University (Russia, Ufa)

Department of Internal diseases Propaedeutics.

Актуальность.

Нервная система, в первую очередь ее вегетативный отдел, является главным регулятором интегративных реакций организма, обеспечивающих функциональную связь систем и органов, сохранность метаболических процессов, взаимодействие с окружающей средой. Нарушение вегетативной регуляции приводит к возникновению синдрома вегетососудистой дистонии [1, 2, 3,7].

В последние десятилетия, в связи с глобальной распространенностью и интенсивным ростом аллергических заболеваний, аллергия стала одной из актуальных медико-социальных проблем. Аллергические болезни многие годы занимают ведущее место среди других форм патологии [4]. Результаты изучения заболеваемости и распространенности аллергических заболеваний в разных странах показывают, что в настоящее время эти болезни поражают до 20-40% населения. По разным регионам России число больных бронхиальной астмой и аллергодерматозами за последние 14 лет увеличилось на 65% и продолжает неуклонно расти [6]. Сложный патогенез бронхиальной астмы и хронической крапивницы, наряду с другими факторами, включает в себя дисбаланс звеньев автономной нервной системы [5].

Поэтому исследование функционального состояния вегетативной нервной системы и определение тактики терапии в соответствии с полученными данными представляет большой практический интерес у пациентов аллергологического профиля.

Целью данной работы является выявление особенностей функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) у пациентов с хронической крапивницей и бронхиальной астмой.

Методы исследования.

В процессе исследования мы использовали методы анкетирования и объективной оценки функционального состояния ВНС.

Для выявления признаков вегетативных изменений применялись:

- «Вопросник для выявления признаков вегетативных изменений», заполняемый обследуемыми пациентами;

- «Схема исследования для выявления признаков вегетативных нарушений», заполняемая исследующим [1].

Оценка функции и определения преобладающего типа вегетативной нервной системы проводилась по следующим показателям:

Вегетативный индекс (ВИ) Кердо, исследование минутного объема крови (МОК) непрямым способом Лиллье-Штрандера и Цандера.

Вегетативная реактивность – оценка замедления ЧСС при воздействии на рефлекторные зоны: глазосердечный рефлекс Даньини-Ашнера и солярный рефлекс (Тома, РУ).

Коэффициент Хильдебранта:

$$Q = \frac{\text{ЧСС}}{\text{ЧД}}$$

где ЧСС – число сердечных сокращений в 1 мин; ЧД – число дыханий в 1 мин. Коэффициент 2,8-4,9 свидетельствует о нормальных межсистемных соотношениях.

Результаты и обсуждение.

Были проанализированы результаты обследования 59 пациентов с диагнозом хроническая крапивница (n=19), из них женщин – 13 (68,4%), мужчин – 6 (31,6%), и бронхиальная астма (n=40), мужчин – 16 (40%) и 24 женщины (60%) в возрасте от 18 до 61 года, госпитализированных в аллергологическое отделение МБУЗ ГKB № 21 г. Уфы. Средний возраст всей выборки составил 44,2±13,9 лет, в группе больных хронической крапивницей 47,9±11,1 лет, в группе пациентов с бронхиальной астмой - 37,3±16,6 лет соответственно.

Математическая обработка результатов анкетирования показала следующие результаты: у 84,2% (n=16) пациентов с хронической крапивницей и у 100% (n=40) пациентов с бронхиальной астмой выявлен синдром вегетативной дисфункции (СВД).

При анализе данных вегетативных показателей (ВИ и МОК) установлено, что в обеих группах исследования преобладают пациенты с повышенным парасимпатическим тонусом. Доля таких больных составила 57,9 % (n=11) в группе хронической крапивницей и 63% (n=25) в группе бронхиальной астмой.

Полученные при изучении глазосердечного рефлекса Даньини-Ашнера и солярного рефлекса данные свидетельствуют о повышенной вегетативной реактивности у всех пациентов, вошедших в исследование. Так замедление пульса, рассчитанное по формуле Галю, в группе больных хронической крапивницей с преобладанием парасимпатического тонуса составило 0,965±8,2 ударов в минуту (рефлекс Даньини-Ашнера) и 3,025±8,0 ударов в минуту (солярный рефлекс). В группе с преобладанием симпатического тонуса данный показатель составил 6,687±8,8 и 3,9±5,4 ударов в минуту соответственно. У пациентов с бронхиальной астмой, имеющих парасимпатикотонию результаты урежения ЧСС: -2,6±10,3 ударов в минуту (глазосердечный рефлекс) и 6,9±4,7 ударов в минуту (солярный рефлекс), у пациентов с симпатикотонией: 4,2±3,0 и 1,8±4,6 ударов в минуту соответственно.

Коэффициент Хильдебранта был в пределах нормы у всех пациентов, как с хронической крапивницей (3,2±1,0), так и с бронхиальной астмой (3,56±1,97).

Выводы.

Полученные данные свидетельствуют о наличии синдрома вегетативной дисфункции у 84,2% пациентов с хронической крапивницей и у 100% пациентов с бронхиальной астмой. В обеих группах исследования преобладают пациенты с парасимпатикотонией. У всех пациентов установлена повышенная вегетативная реактивность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Вейн А.М., Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение, М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 752 с.
2. Горячкина Л.А., Кашкин К.П. Клиническая аллергология и иммунология. М: Миклош, 2009, - 430 с.
3. Ефимова Н.А. Функциональное состояние печени при крапивнице: Дис. канд. мед. Наук. Красноярск. 2004 – 158с.
4. Рябиков Д.А. Особенности реагирования вегетативной нервной системы в приступный период бронхиальной астмы у детей: Дис. канд. мед. Наук. Тюмень. 2007 – 151с.
5. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации, М.: Фармус Принт Медиа, 2014. –126 с.
6. Lauretzen M. et al. Persisting oligemia of rax cerebral cortex in the wake of spreading depression. – Ann. Neurology. – 1988. – 12. P.469-474.
7. Bazele clinice pentru practica medicala

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НАЗАЛЬНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА Е С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА ЩЕТОЧНОЙ БИОПСИИ СЛИЗИСТОЙ С ПОВЕРХНОСТИ НИЖНИХ НОСОВЫХ РАКОВИН

Григорьева И.Н.^{1,2}, Манина И.В.¹, Голубцова Н.В.³, Сергеев А.Ю.^{1,4}.

¹ Институт Аллергологии и Клинической Иммунологии, г. Москва, РФ

² Центральная Районная Больница, г. Балашиха, РФ

³ Российский Онкологический Научный Центр имени Н.Н. Блохина, г. Москва, РФ

⁴ Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, г. Москва, РФ

THE EFFICACY OF NASAL IGE DETECTION BY MUCOSAL BRUSH BIOPSY TESTING OF THE INFERIOR TURBINATES

I.N.Grigoireva^{1,2}, I.V.Manina¹, N.V.Golubtsova³, A. Yu. Sergeev⁴

¹ Institute of Allergology and Clinical Immunology, Moscow, Russian Federation

² Central Regional Hospital, Balashikha, Russian Federation

³ Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation.

⁴ I.M. Sechenov I MSMU, Moscow, Russian Federation

В настоящее время отмечается рост числа аллергических заболеваний у детей и у взрослых [1, 2]. Этот факт ведет к необходимости внедрения новых современных малоинвазивных методов обследования на раннем этапе развития атопического заболевания. Рекомендованными методами диагностики аллергического ринита в Российской Федерации являются общий анализ крови, цитологическое исследование секрета из полости носа на наличие эозинофилии, кожные тесты с аллергенами, определение уровня общего и аллергенспецифических иммуноглобулинов Е в сыворотке крови, провокационные назальные тесты.

Скарификационные/прик кожные тесты по данным некоторых авторов являются наиболее чувствительным методом [3, 4, 5]. Однако проведение как скарификационных тестов, так и назальных провокационных тестов может быть выполнено только аллергологом при наличии возможности оказания реанимационных мероприятий. Также существует и ряд противопоказаний (острый воспалительный процесс, эмоциональная неустойчивость и другие). Цитологическое исследование секрета из полости является доступным к проведению у специалистов смежных дисциплин, но точность его низка. В качестве дополнительного метода диагностики предложено исследование IgE в назальном секрете, в том числе при подозрении на локальный аллергический ринит [6].

Ранее исследование IgE в назальном секрете проводили с помощью методов назального смыва или аспирата. W.Reisacher предложил метод щеточной биопсии с поверхности нижней носовой раковины [7].

Мы предположили, что эффективность различных способов забора материала может быть разной. В связи с этим проведено сравнение показателей назального IgE при заборе анализов с помощью:

1. назального аспирата,
2. назального смыва,
3. щеточной биопсии слизистой с поверхности нижних носовых раковин

В исследовании приняли участие 12 пациентов с клиническими симптомами ринита. Все пациенты прошли стандартное обследование (развернутый общий анализ крови, общий и специфические IgE, кожные скарификационные тесты, риноцитограмма). У 6 пациентов из 12 был подтвержден диагноз аллергический ринит.

Определение назального IgE провели методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы «Алкор-Био» (Россия). Забор аспирата из носа проводили в стерильную сухую пробирку после предварительной анемизации. Использования метода провокации с гистамином не проводили из-за риска побочных эффектов. Назальный смыв получали с помощью промывания полости носа физиологическим раствором в количестве 2 мл. Для проведения щеточной биопсии слизистой использовали стандартные щетки для биопсии тканей. Постановка ИФА проводилась по стандартному протоколу. Измерение оптической плотности раствора в лунках производили на фотометре вертикального сканирования.

В результате исследования было определено, что лучшие показатели уровня назального IgE были получены с помощью щеточной биопсии. Так, уровень назального IgE в случае забора материала данным методом был равен $14,95 \pm 5,09$ МЕ/мл, в случае назального лаважа – $5,03 \pm 6,73$ МЕ/мл, а назального аспирата – $3,94 \pm 1,39$ МЕ/мл. Известно, что в случае проведения забора материала методом щеточной биопсии слизистой мы получаем назальный секрет, эпителиальные клетки, тучные клетки и клетки Лангерганса [8].

При определении назального IgE методом щеточной биопсии слизистой у 3 пациентов с неподтвержденным диагнозом аллергического ринита был получен результат более 12 МЕ/мл. Этим пациентам было рекомендовано повторное тестирование на назальный IgE с предварительным исключением топических кортикостероидов не менее чем за 2 недели до исследования.

Все это делает метод забора материала с помощью щеточной биопсии более пригодным для дальнейшего использования, в том числе и для определения специфических IgE при подозрении на локальный аллергический ринит и в сложных случаях диагностики аллергических заболеваний.

Также преимуществом данного метода является то, что его можно применять у пациентов разных возрастных групп и в любой фазе заболевания. Оптимизация разработанной методики уже проводится с учетом необходимости дальнейшего ее расширения и применения для диагностики назальных специфических IgE.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Манина И.В., Рыжих А.М., Стась Л.И. и др. Динамика показателей иммунной системы у пациентов с IgE-зависимым заболеванием на фоне специфической иммунотерапии Российский Биотерапевтический Журнал. 2012, № 1.- с. 47-52.
2. Maziak W, Behrens T, Brasky TM et al. Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Munster, Germany Allergy. 2003, V.58. p. 572–579.
3. Михайленко А.А., Майоров Р.В., Нусинов Е.В. Аллергодиагностика in vivo и in vitro: что предпочтительнее при аллергических заболеваниях дыхательных путей. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2010, №4. с. 82-85.
4. Shyur SD, Jan RL, Webster JR et al. Determination of multiple allergen-specific IgE by microfluidic immunoassay cartridge in clinical settings Pediatric Allergy and Immunology. 2010. - V. 21. p. 623-33.

-
5. Новиков Д.К., Сергеев Ю.В. Иммунодиагностика: неиспользуемые возможности и достоверность получаемой информации. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 1999, № 1. с. 8-14.
 6. Garas George, Jones Nick. Is there a role for measurement of nasal IgE antibodies in diagnosis of Alternaria-induced rhinitis in children? Allergology and Immunopathology (Madrid). 2012, V. 40. p. 69-70.
 7. WR Reisacher. Mucosal brush biopsy testing of the inferior turbinate to detect local, antigen-specific immunoglobulin E. Int Forum Allergy Rhinol. 2012, v. 2(1): 69-74.
 8. Reisacher W.R., Blemberg M.G. Prevalence of antigen-specific IgE on mucosal brush biopsy of the inferior turbinates in patients with nonallergic rhinitis International Forum of Allergy and Rhinology. 2014, V.4(4). p. 292-296.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ 3 КУРСОВ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПЫЛЬЦОЙ ДЕРЕВЬЕВ У ДЕТЕЙ С ПОЛЛИНОЗОМ

Емелина Ю.Н., Вахлова И.В.

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург

ГБУЗ Областная детская клиническая больница №1

CLINICAL EFFICACY OF THREE COURSES ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY POLLEN TREES IN CHILDREN

Emelina J., Vahlova I.

Ural State Medical University, Ekaterinburg

Regional Children's Clinical Hospital № 1

Введение.

Распространенность аллергического ринита (АР) среди взрослого населения Свердловской области составляет 6,1-17,1%, преобладает пыльцевая сенсibilизация (68%). Распространенность бронхиальной астмы (БА) – 3,6-6,5%, преобладает атопический фенотип БА (70,8-81%) [1]. Эпидемиологическое исследование, проведенное среди детского населения дошкольного возраста, показало, что распространенность АР в этой возрастной группе составляет 8,6% [2]. Особенностью течения пыльцевой аллергии у детей, проживающих на территории Свердловской области, является высокая частота сочетанных форм аллергических заболеваний (АЗ) и поливалентная сенсibilизация [3]. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) – единственный метод лечебного воздействия, направленный на все звенья патогенеза поллиноза, применяемый с целью снижения проявлений респираторной аллергии в период естественной экспозиции аллергена и уменьшения объема фармакотерапии [4]. Между тем, объективизация динамики клинических проявлений для оценки эффективности иммунотерапии (ИТ) у детей является актуальным вопросом в повседневной практике аллерголога на сегодняшний день.

Цель: оценить клиническую эффективность 3 курсов АСИТ пыльцевыми аллерговакцинами у детей, имеющих проявления респираторной аллергии к пыльце деревьев, проживающих на территории Свердловской области.

Материалы и методы: под наблюдением находилось 98 детей в возрасте 5-17 лет с ежегодными аллергическими проявлениями в апреле-мае на протяжении 2-13 сезонов цветения, получивших 3 курса АСИТ пыльцевыми аллергенами.

Выраженность проявлений аллергического риноконъюнктивита (АРК) оценивалась с помощью визуально-аналоговой шкалы (RTSS) по 4-х бальной системе по каждому симптому. У детей с БА оценка степени контроля над заболеванием проводилась с помощью опросников АСТ (Asthma Control Test) (2002, by QualityMetric Incorporated) и С-АСТ (Childhood Asthma Control Test) (Russian 2006, by GlaxoSmithKline).

Статистическая обработка данных проводилась параметрическими методами с использованием пакета прикладных программ STATISTICA-6.

Результаты и обсуждение.

Средний возраст детей составил $10,2 \pm 0,4$ лет, преобладали мальчики 74,5%. Из особенностей течения респираторной аллергии выявлена ранняя манифестация РКС $5,1 \pm 0,3$ лет и БОС $6,6 \pm 1,1$ лет. Также отмечено, что у 100,0% детей проявления аллергического ринита (АР) сочетались с конъюнктивальными симптомами. У большинства детей (93,9%) к началу наблюдения проявления аллергического риноконъюнктивита (АРК) сочетались с поражением нижних отделов дыхательной системы, из них: у 21,7% – в виде гиперреактивности дыхательных путей (ГРДП) и у 78,3% – в виде БА. У 22,4% детей респираторная аллергия сочеталась с проявлениями атопического дерматита (АД), а у 21,4% – с проявлениями перекрестной пищевой аллергии в виде орального аллергического синдрома (ОАС). При анализе тяжести течения АР выявлено преобладание среднетяжелого (52,0%) и тяжелого течения (40,8%). У 34,7% детей с БА отмечено легкое интермиттирующее течение, у 61,1% – легкое персистирующее и только у 4,2% - среднетяжелое персистирующее течение заболевания.

При обследовании сенсибилизации по результатам скарификационных кожных проб моновалентная сенсибилизация к пыльце деревьев выявлена только у 3,5% обследованных детей, практически половина детей (48,2%) имела поливалентную сенсибилизацию к 4 группам аллергенов: пыльцевым, бытовым, эпидермальным и пищевым аллергенам.

При оценке динамики проявлений АРК во время цветения причинно-значимых растений после 1 курса ИТ выявлено, что у 96,9% детей отмечено снижение общего балла выраженности РКС, усредненный суммарный балл выраженности РКС достоверно уменьшился с $12,9 \pm 0,4$ до $5,9 \pm 0,4$ ($p < 0,001$). После 3 курсов АСИТ снижение общего балла выраженности РКС было отмечено у 91,2% детей, усредненный показатель составил $6,5 \pm 0,5$ ($p < 0,001$ в сравнении с исходным). На фоне 3-х курсов ИТ достоверно уменьшилась выраженность ринореи, чихания, зуда в носу, заложенности носа, зуда глаз и зуда носоглотки у большинства детей.

В периоде палинации уже после 1 курса ИТ отмечено достоверное увеличение усредненного суммарного балла АСТ в сравнении с исходными значениями с $16,3 \pm 0,2$ до $22,9 \pm 0,3$ ($p < 0,001$), значительное увеличение количества детей с полным контролем над заболеванием (отсутствие бронхиальных симптомов и суммарный балл АСТ > 25) с 0 до 58,3% ($p < 0,01$) и снижение количества детей с неконтролируемым течением заболевания (наличие признаков обострения БА и суммарный балл АСТ < 20 баллов) с 98,6% до 19,4% ($p < 0,01$). После 3-х курсов АСИТ пыльцевыми аллергенами усредненный суммарный балл АСТ увеличился до $23,2 \pm 0,4$ ($p < 0,001$ в сравнении с исходным), количество детей с полным контролем над БА составило 42,6 % ($p < 0,01$), а количество детей с неконтролируемым течением заболевания уменьшилось до 8,5% ($p < 0,01$).

Заключение.

1. У детей с проявлениями поллиноза к пыльце деревьев уже после 1 курса АСИТ выявлено значительное увеличение контроля над БА и снижение выраженности РКС в периоде цветения причинно-значимых растений.

2. Показана хорошая клиническая эффективность 3-х курсов ИТ пыльцевыми аллерговакцинами в виде достоверного увеличения усредненного балла АСТ-теста, увеличения количества детей с полным контролем над БА, снижения количества детей с отсутствием контроля над БА и снижения выраженности проявлений АРК.

3. Использование стандартизированных опросников позволяет объективизировать динамику клинических проявлений на фоне проведения ИТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бельтюков Е.К., Братухин К.П. Распространенность аллергического ринита и бронхиальной астмы в г. Лесной Свердловской области// Российский иммунологический журнал. 2013. Том 7 (16). № 2-3. С. 214.
2. Волкова Н.А., Бельтюков Е.К., Тузанкина И.А. Распространенность аллергических заболеваний у детей на Среднем Урале// Российский иммунологический журнал. 2013. Том 7 (16). № 2-3. С. 215.
3. Емелина Ю.Н., Вахлова И.В. Особенности течения поллиноза, вызванного пылью деревьев, у детей, проживающих на территории Свердловской области// Российский иммунологический журнал. 2014. Том 8 (17). № 2 (1). С. 54-56.
4. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации/ Под ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И. – М.: Фармарус Принт Медиа, 2014. – 126с.

УРОВЕНЬ АНТИМИКРОБНОГО ПЕПТИДА LL-37 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ.

Ермолаева Е.И., Виноградова Т.В., Пампура А.Н.

*Научно-исследовательский клинический институт педиатрии
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, г.Москва*

LL-37 SERUM LEVELS IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

Ermolaeva E.I., Vinogradova T.V., Pampura A.N.

*Research and Clinical Institute for pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow*

Введение.

В патогенезе и течении тяжёлых форм атопического дерматита (АтД) участвуют антимикробные пептиды (АМП), которые являются одной из древнейших систем защиты организма от микробных агентов и вовлечены в процессы аллергического воспаления. Среди АМП наиболее хорошо изучены кателицидины [1,2,3,4], которые обнаруживаются как в эпителиальных тканях, так и в сыворотке крови. Данные об уровне LL-37 в сыворотке крови у детей с АД противоречивы, поскольку уровень LL-37 пропорционален как аллергическому воспалению кожи, так и травматическому её повреждению. Необходимость дифференцированной оценки уровня LL-37 в зависимости от преобладания того или иного типа повреждения кожи определила цель настоящей работы.

Цель работы: определить уровень антимикробного пептида LL-37 в сыворотке крови у детей с различной характеристикой воспалительного процесса при АтД.

Методы.

В исследование включено 70 детей с АтД различной степени тяжести. Тяжесть клинических проявлений АтД оценивали по индексу SCORAD [5]. Лёгкие клинические проявления АтД (SCORAD до 20 баллов) диагностированы у 17% детей; среднетяжелые (SCORAD 20-40 баллов) - у 29%; тяжелый АтД (SCORAD более 40 баллов) был у 53% детей. Количественное определение уровня LL-37 было проведено в сыворотке крови иммуноферментным анализом (Human LL-37 ELISA test kit, Hycult biotech, Нидерланды). Диапазон количественного определения LL-37 составлял 0,14 – 100 нг/мл.

Результаты.

Уровень LL-37 не зависели от показателя индекса SCORAD у детей с АтД. Учитывая, что на уровни LL-37 оказывают влияние различные факторы (повреждение и воспаление кожи, травматизация вследствие расчесов), о которых косвенно можно судить по объективным показателям индекса SCORAD (площадь поражения кожи, интенсивность эритемы, наличие отёка, корок и/или мокнутия, экскориаций, лихенификации), был проведен анализ уровня данного АМП для каждого из перечисленных составляющих индекса SCORAD в отдельности.

Уровень кателицидина LL-37 был пропорционален площади высыпаний. Так, при ограниченном (площадь поражения до 10%) и распространенном (площадь 10-50%) АтД уровень LL-37 не различался – 24,00 [20,47; 37,97] нг/мл и 24,14 [21,18; 35,67] нг/мл, соответственно. При диффузном АтД (более 50%) средний уровень LL-37 был достоверно выше – 37,58 [29,84; 45,4] нг/мл.



Уровень кателицидина LL-37 был достоверно выше при более интенсивных эксфолиациях, чем при их отсутствии: при отсутствии эксфолиаций – 22,94 [17,33; 26,33] нг/мл, при их интенсивности в 2 балла - 35,15 [23,29; 41,79] нг/мл ($p=0,0204$).

Уровень LL-37 возрастал в соответствии с увеличением интенсивности мокнутия/корок: 0 баллов – 24,04 [19,34; 31,80] нг/мл; 1 балл – 24,5 [19,95; 38,19] нг/мл; 2 балла - 38,24 [26,47; 45,40] нг/мл. При максимальной выраженности мокнутия/корок (3 балла) уровень LL-37 резко снижался – 22,87 [20,68; 24,00] нг/мл, что, возможно, отражает декомпенсацию его участия в механическом компоненте повреждения кожи при АД.

Уровень LL-37 увеличивалась пропорционально лихенификации кожи. При отсутствии лихенификации уровень LL-37 ниже (21,78 [19,06; 26,82] нг/мл), чем при её интенсивности в 2 балла (29,84 [22,23; 40,18] нг/мл) и 3 балла (40,01 [32,53; 42,41] нг/мл) ($p=0,028$ и $p=0,023$, соответственно). Выявленная зависимость может отражать относительно большую вовлечённость LL-37 в механизмы хронического аллергического воспаления при АД по сравнению с его участием в процессах, обусловленных механическим повреждением кожи.

Заключение.

Выявлена взаимосвязь уровня LL-37 в сыворотке крови с объективными показателями составляющих индекс SCORAD (площадь поражения, корки/мокнутие, эксфолиации, лихенификация). Можно предположить, что хроническое аллергическое воспаление у детей с АД, проявляющееся лихенификацией, в определенной степени связано с повышенным уровнем LL-37 в сыворотке.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ballardini N, Johansson C, Lilja G, Lindh M, Linde Y, Scheynius A, Agerberth B. Enhanced expression of the antimicrobial peptide LL-37 in lesional skin of adults with atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2009 Jul;161(1):40-7.
2. Crack LR, Jones L, Malavige GN, Patel V, Ogg GS. Human antimicrobial peptides LL-37 and human β -defensin-2 reduce viral replication in keratinocytes infected with varicella zoster virus. *Clin Exp Dermatol*. 2012 Jul;37 (5):534-43.
3. Zaiou M, Gallo RL. Cathelicidins, essential gene-encoded mammalian antibiotics. *J Mol Med* 2002;80:549–561.
4. Ganz T, Selsted ME, Szklarek D, Harwig SS, Daher K, Bainton DF, Lehrer RI. Defensins. Natural peptide antibiotics of human neutrophils. *J Clin Invest*. 1985;76:1427–35.
5. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis; the SCORAD index. *Dermatology* 1993; 186: 23–31.

АНАФИЛАКСИЯ К РЫБЕ/МОРЕПРОДУКТАМ У ДЕТЕЙ

Есакова Н.В., Пампура А.Н., Окунева Т.С.

ОСП - «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии», ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», отделение аллергологии и клинической иммунологии, Москва, Россия

ANAPHYLAXIS TO FISH/SEAFOOD IN CHILDREN.

Esakova N.V., Pampura A.N., Okuneva T.S.

Allergy and Clinical Immunology Department, Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Введение.

За последние 40 лет употребление в пищу морепродуктов повсеместно увеличилось, что привело к повышению распространенности аллергии к данным продуктам [1,2]. По результатам ретроспективных исследований, проведенных в США, Австралии и Гонконге, частота анафилактических реакций среди детей, сенсibilизированных к рыбе/морепродуктам, составляет 12,5%-26% [2,3,4]. В Российской Федерации до настоящего времени подобные работы не проводились, что обосновало цель настоящего исследования – установить клинико-иммунологические особенности пациентов с анафилаксией к рыбе/морепродуктам.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе отделения аллергологии и клинической иммунологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» за период с 2011 по 2014 гг. В исследование включено 70 детей с диагнозом пищевая анафилаксия, который был выставлен ретроспективно на основании клинических критериев диагностики, изложенных в согласительном документе Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии [1]. Тяжесть анафилаксии оценивалась по стандартным критериям [1].

Все дети были анкетированы посредством разработанного авторами опросника. Всем пациентам проводилось аллергологическое обследование, включающее определение концентрации специфических IgE-антител иммунофлуоресцентным методом (ImmunoCAP 100 Phadia AB, Швеция). Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 8.0 фирмы StatSoft. Inc. (США).

Результаты исследования.

В исследование включено 70 детей (29 девочек и 41 мальчик) в возрасте от 8 месяцев до 18 лет, Me=6 лет [Q1-3; Q3-10], с диагнозом пищевая анафилаксия. У 33% (n=23) детей имели место анафилактические реакции при употреблении рыбы/морепродуктов (карп, треска, лосось, креветки). Средний возраст детей на момент дебюта анафилаксии к данному аллергену составил 2 года, Me=2 [Q1-1,75; Q3-3].

Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям была выявлена у 65% (n=15) детей с пищевой анафилаксией к рыбе/морепродуктам. У 39% пациентов анафилактические реакции развивались при первом в жизни употреблении рыбы/морепродуктов. Более чем у 1/5 пациентов (22%) отмечались повторные эпизоды анафилактических реакций к данному аллергену, при этом у 16 (70%) детей имела место поливалентная пищевая анафилаксия (куриное яйцо, гречка, арахис, орехи деревьев, фрукты).



При аллергологическом обследовании детей с пищевой анафилаксией к рыбе/морепродуктам, сенсibilизация к данным аллергенам была выявлена у всех пациентов, средний уровень специфических IgE антител составил 34,5 kU/L (Me=34,5 kU/L [Q1-15,4; Q3-100]). Концентрация специфических IgE-антител к рыбе/морепродуктам не коррелировала со степенью тяжести анафилактических реакций ($p>0,05$, по методу Спирмена).

У большинства пациентов симптомы развивались после обычного употребления в пищу рыбы/морепродуктов, у 26% (n=6) пациентов при ингаляционном (запах, приготовление пищи) попадании аллергена, у 3-х (13%) детей симптомы анафилаксии возникали даже при кожном контакте с данным аллергеном.

При развитии анафилактических реакций к рыбе/морепродуктам наиболее часто выявлялись симптомы со стороны кожи/слизистых (100%) (n=23), органов дыхательной системы (96%) (n=22) и сердечно-сосудистой системы (48%) (n=11). Частота симптомов со стороны центральной нервной системы составила 43% (n=10), симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта имели место у 26% (n=6) пациентов.

У 17 детей (74%) симптомы анафилаксии развивались в течение первых 15 минут, после воздействия аллергена, в 5 случаях (21%) - 15-30 минут и лишь у 1 (4%) пациента время развития анафилактической реакции составило более 1 часа. При анализе степени тяжести анафилаксии к рыбе/морепродуктам обращал на себя внимание высокий процент тяжелых анафилактических реакций у этой группы пациентов, который составил 39% (n=9). Средняя и легкая степени тяжести анафилаксии к данному аллергену встречались у 48% (n=11) и 13% (n=3) пациентов соответственно.

Диагноз анафилаксии до поступления в наше отделение был выставлен лишь 2-м пациентам, а в остальных 92% случаев данный диагноз, несмотря на его принципиальную значимость не устанавливался. При купировании симптомов анафилаксии адреналин был введен лишь 1 ребенку, тогда как антигистаминные и глюкокортикостероидные препараты использовались медицинским персоналом и родителями пациентов в лечении анафилактических реакций у 96% и 58% детей, соответственно.

Заключение.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что одной из значимых причин для развития пищевой анафилаксии является аллергия к рыбе/морепродуктам, при этом анафилактические реакции могут развиваться уже при первом употреблении данного аллергена.

Элиминационные мероприятия при ведении детей с анафилаксией к рыбе/морепродуктам должны включать не только полное исключение причинно-значимого продукта (в том числе в следовых количествах) из рациона питания ребенка, но и предотвращение любой возможной экспозиции (ингаляции, кожный контакт) данного аллергена.

При интерпретации результатов аллергообследования детей с анафилактическими реакциями к рыбе/морепродуктам необходимо учитывать, что степень тяжести анафилактических реакций не зависит от уровня специфических IgE антител к релевантному аллергену, а частота тяжелых анафилактических реакций у данной группы пациентов достаточно высока.

Учитывая, что в Российской Федерации диагноз анафилаксии выставляется крайне редко, с целью оптимизации диагностического и лечебного процессов у детей с пищевой анафилаксией, необходим комплексный подход, включающий совместную деятельность педиатров и аллергологов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Muraro, A. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy /A. Muraro, T. Werfel, K. Hoffmann-Sommergruber, G. Roberts et al. //Allergy. – 2014. - Vol.69. - №8. - P.1008-1025.
2. Turner, P. Seafood allergy in children: a descriptive study /P. Turner, I. Ng, A. Kemp et al. //Ann. Allergy Asthma Immunol. - 2011. - Vol.106. - №6. - P.494-501.
3. Huang, F. Anaphylaxis in a New York City pediatric emergency department: Triggers, treatments, and outcomes /F. Huang, K. Chawla, K.M. Järvinen et al. //J. Allergy Clin. Immunol. – 2012. - Vol.129. - №1. - P.162-168.
4. Taylor-Black, S. The prevalence and characteristics of food allergy in urban minority children /S. Taylor-Black, J. Wang //Ann. Allergy. Asthma Immunol. - 2012. - Vol.109. - №6. - P.431-437.

РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ: КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ

*Жукова Д.Г. *, Феденко Е.С. **, Юдин А.А. **

**ФГБУЗ Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва.*

***ФГБУ «ГНЦ Институт Иммунологии» ФМБА, Москва.*

PERIOPERATIVE DRUG HYPERSENSITIVITY REACTIONS: CLINICAL FEATURES, DIAGNOSTICS, RISK ASSESSMENT.

*Zhukova D.G. *, Fedenko E.S. **, Yudin A.A. **

**Central clinical hospital of the Russian Academy of sciences, Moscow, Russia.*

***Institute of Immunology, Moscow, Russia.*

В последние годы все больший интерес у аллергологов-иммунологов и анестезиологов вызывают неблагоприятные побочные реакции гиперчувствительности на лекарственные средства (РГЛС), возникающие в периоперационном периоде [1-3]. Все РГЛС имеют в своей основе иммунологический и неиммунологический механизмы и подразделяются на немедленные и замедленные реакции. Клинически РГЛС могут проявляться в виде анафилаксии, изолированных кожных проявлений (экзантемы, крапивницы и ангиоотека, контактного дерматита, буллезных дерматозов, эпидермального некролиза), а также системных проявлений со стороны различных органов и систем. Данные мировой литературы свидетельствуют о том, что частота анафилаксии вследствие общей анестезии варьирует от 1 случая на 5 000 до 1 случая на 20 000 операций с цифрами смертности 9%.

Отсутствие единых критериев и стандартов диагностики лекарственной аллергии для прогнозирования возможных РГЛС в периоперационном периоде обосновывают разработку специализированного протокола обследования таких пациентов.

Настоящее исследование проведено с целью изучения структуры и клинических вариантов РГЛС в периоперационном периоде, разработки алгоритма их диагностики и прогнозирования.

Представлен протокол аллергологического обследования, включающий клинко-лабораторные методы и обоснована последовательность аллергологических методов обследования: тестаторможения естественной эмиграции лейкоцитов (ТТЕЭЛ), сублингвального и дозирующего провокационного теста с оценкой эозинофилии в периферической крови и определением базового уровня триптазы (для оценки гиперчувствительности к анестетикам, антибиотикам, нестероидным противовоспалительным средствам - НПВС); patch-, prick- и внутрикожных тестов (для оценки гиперчувствительности к средствам для наркоза, миорелаксантам, опиоидным анальгетикам, декстрану, повидон-йоду, хлоргексидину, гепарину, рентгеноконтрастным веществам, ванкомицину), prick-теста с аллергеном латекса. Последовательность проведения исследования соответствовала правилу «достижения успеха»: тестирование прекращали, если на соответствующем этапе получали положительный результат (то есть наличие реакции); со следующим ЛС возможно было продолжение тестирования не ранее, чем через 7 дней.

Концентрации рабочих растворов для проведения кожных тестов с ЛС, не вызывающие местных реакций, отработаны на группе из 20 здоровых добровольцев.

В соответствии с предложенным протоколом в период 2010-2013 гг. в ЦКБ РАН (Москва) обследованы 53 пациента с РГЛС в периоперационном периоде через 6-12 недель после полного разрешения симптомов реакции. Среди 53 пациентов у 40 (75,47%) в анамнезе были РГЛС немедленного типа, из них в виде анафилаксии – у 20 (37,74%) и в виде изолированных кожных проявлений – у 20 (37,74%); у 13 (24,52%) – отсроченные РГЛС в виде распространенной экзантемы – у 10 (18,87%) и аллергического контактного дерматита – у 3 (5,66%). Группу контроля составляли 20 здоровых добровольцев, которые были обследованы в соответствии с протоколом для исключения ложноположительных реакций.

Результаты проанализированы статистически с доверительной вероятностью $p < 0,05\%$

При постановке представленных тестов здоровым добровольцам не отмечено ложноположительных результатов и случаев неспецифической гистаминолиберации.

В острый период РГЛС уровень триптазы исследовали у 20 пациентов с проявлениями анафилаксии: лишь у 3 из 20 пациентов было выявлено значимое повышение уровня триптазы.

Среди 53 пациентов с РГЛС в периоперационном периоде – у 6 была установлена сенсibilизация к атопическим аллергенам. У всех атопиков РГЛС протекали по немедленному типу. Статистически значимых различий степени тяжести клинических проявлений немедленных РГЛС у атопиков и пациентов без атопии не выявлено.

Среди 40 пациентов с РГЛС немедленного типа положительные тесты хотя бы с 1 из подозреваемых ЛС были получены у 28 пациентов (70%), у остальных 12 (30%) - не получено положительных результатов тестирования ни с одним из «подозреваемых» виновных ЛС. Клинические проявления РГЛС немедленного типа в периоперационном периоде у пациентов, показавших положительные результаты тестов хотя бы с 1 из подозреваемых ЛС, были серьезнее, чем у остальных пациентов с отрицательными результатами тестов со всеми ЛС.

У большинства пациентов с немедленными РГЛС положительные результаты тестов были получены с миорелаксантами и антибиотиками – по 9 человек (22,5%) соответственно, у 4 (10%) – с анестетиками (лидокаином), у 3 (7,5%) - с рентгеноконтрастными средствами (амидотризоатом) и у 3 (7,5%) - с НПВС (у 2 – с кеторолаком, у 1 – с кетопрофеном). Среди пациентов с положительными результатами тестов с антибиотиками у 5 (12,5%) больных оказался положительный результат с цефалоспорином: у 3 - с цефтриаксоном, у 2 - с цефазолином; у 6 пациентов (15%) - с фторхинолонами: у 5 – с ципрофлоксацином, у 1 – с левофлоксацином; у 1 (2,5%) - с ванкомицином. У 3 пациентов тесты оказались положительными одновременно с двумя антибиотиками: у 1 - с ципрофлоксацином и цефтриаксоном, у 1 – с ципрофлоксацином и цефазолином, у 1 – с левофлоксацином и ванкомицином. У 5 из 9 пациентов (12,5%) оказались положительные внутрикожные тесты одновременно с суксаметонием и атрокурием (что свидетельствует о наличии перекрестной сенсibilизации между деполаризующими и неполяризующими миорелаксантами), у 2 – с суксаметонием и у 2 - с атрокурием. Клинические проявления немедленных РГ на миорелаксанты, анестетики и рентгеноконтрастные вещества были тяжелее, чем на антибиотики.

Из 13 пациентов с РГЛС замедленного типа в периоперационном периоде положительные тесты хотя бы с 1 подозреваемым ЛС были получены у 6 пациентов (46,15%), у остальных 7 (53,75%) – тесты оказались отрицательными со всеми ЛС, использовавшимися в периоперационном периоде.

У пациентов с замедленными РГЛС были получены положительные patch-тесты с повидон-йодом (3 пациентов - 23,08%), положительный patch-тест с рентгеноконтрастным веществом (йодиксанолом) – у 1 (7,69%), положительные ТТЕЭЛ были получены у 1 пациента с ципрофлоксацином, у 1 - с кеторолаком.

У пациентов с РГЛС замедленного типа, в отличие от пациентов с немедленными РГЛС, не получено положительных результатов тестов с миорелаксантами и местными анестетиками, однако получены положительные patch-тесты с повидон-йодом. Тесты с наркозными средствами, опиоидными анальгетиками, гепарином, декстраном и аллергеном латекса были отрицательными у всех пациентов с РГЛС замедленного и немедленного типа.

Т. о., предложенный протокол аллергологического обследования может служить инструментом диагностики и прогнозирования РГЛС в периоперационном периоде, позволяет выявить виновное ЛС в 70% наиболее тяжелых РГЛС немедленного типа и в 46% случаев замедленных РГЛС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Kroigaard M, Garvey LH, Gillberg L, et al. Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007, vol. 51, p. 655–670.
2. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011, v. 21(6), p. 442-453.
3. Manfredi G., Pezzuto F., Balestrini A., et al. Perioperative Anaphylactic Risk Score For Risk-Oriented Premedication *Translational Medicine* 2013; vol. 7(3), p.12-17.

ДИНАМИКА ОТНОШЕНИЯ К УЧАСТИЮ В КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ АНТИ-ВИЧ/СПИД-ВАКЦИН В ПОПУЛЯЦИИ И РАЗВИТИЕ ПОДХОДОВ К ФОРМИРОВАНИЮ КОГОРТ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

*Жукова Е.В.¹, Лебедева Н.Н.¹, Орлова-Морозова Е.А.¹, Серков И.Л.¹, Каминский Г.Д.¹,
Пронин А.Ю.¹, Ефименко С.В.², Гудима Г.О.³, Решетников А.В.², Хаитов Р.М.³*

¹Московский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями;

²НИИ «Социологии медицины, экономики здравоохранения и медицинского страхования»
ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России;

³ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России.

DYNAMICS OF WILLINGNESS TO PARTICIPATE IN CLINICAL TRIALS OF HIV/AIDS VACCINES AND DEVELOPMENT OF APPROACHES TO COHORT FORMATION

*Zhukova E.V.¹, Lebedeva N.N.¹, Orlova-Morozova E.A.¹, Serkov I.L.¹, Kaminski G.D.¹, Pronin A.Yu.¹,
Efimenko S.A.², Gudima G.O.³, Reshetnikov A.V.², Khaitov R.M.³*

¹Moscow Regional Center of AIDS and Infection Diseases Prophylactics;

²Institute of sociology of medicine, public health economy and medical insurance, 1st MMU by I.M.Sechenov
MPH of Russia;

³FSBI «National Research Center «Institute of Immunology» FMBA of Russia.

Эпидемия ВИЧ-инфекции в России остается одной из наиболее острых проблем, представляющих угрозу здоровью населения и наносящих значительный экономический ущерб. Практически не существует групп населения, для которых можно было бы полностью исключить возможность заражения ВИЧ. В последнее десятилетие основным путем передачи ВИЧ является гетеросексуальный половой путь. Сохраняется значимость гомосексуального пути передачи и заражения при парентеральном употреблении психоактивных веществ. На сегодняшний день в нашей стране проживает более 740 тысяч ВИЧ-инфицированных. Антиретровирусная терапия (АРТ) способствует улучшению качества жизни ВИЧ-инфицированных пациентов, однако антиретровирусные препараты не являются средством профилактики ВИЧ-инфекции. Несмотря на широкое применение АРТ, с каждым годом число ВИЧ-инфицированных в России увеличивается, а в некоторых регионах достигает 1% от всего населения [1].

Наиболее перспективным средством профилактики ВИЧ-инфекции признается анти-ВИЧ/СПИД-вакцина и ее разработка остается актуальной задачей мировой и отечественной биомедицинской науки. В «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России разработана кандидатная анти-ВИЧ/СПИД-вакцина ВИЧРЕПОЛ, которая вошла в международный рейтинг-лист наиболее перспективных вакцин против ВИЧ-инфекции. Вакцина ВИЧРЕПОЛ успешно прошла I фазу клинических испытаний и находится на этапе подготовки ко II фазе клинических испытаний [2-4].

Формирование когорты добровольцев является одним из наиболее трудных и ответственных аспектов клинических испытаний анти-ВИЧ/СПИД-вакцин. Привлечение добровольцев осложняется низкой мотивацией здоровых ВИЧ-неинфицированных людей для участия в испытаниях анти-ВИЧ/СПИД-вакцин, а также настороженным отношением значительной части населения к ВИЧ-инфекции и всему, что с ней связано, в том числе и к участию в клинических испытаниях [2, 5, 6].



Важной частью процесса формирования когорты является отбор потенциальных добровольцев. Качественно проведенный отбор позволяет сформировать когорту с высоким уровнем стабильности, что в дальнейшем обеспечит проведение клинических испытаний в установленные сроки. Для повышения эффективности отбора потенциальных добровольцев разработана подробная анкета, которая позволяет достаточно точно оценить готовность к участию в клинических испытаниях. Также разработаны методические рекомендации «Принципы обследования и отбора потенциальных добровольцев для участия в клинических испытаниях профилактических кандидатных вакцин против ВИЧ/СПИДа» [7]. Методические рекомендации утверждены в ФМБА России 3.06.2014, рег. № 54-2014.

Основными группами населения, среди которых отбор потенциальных добровольцев представляется обоснованным, являются: ВИЧ-неинфицированные партнеры из дискордантных пар (пары, в которых один партнер ВИЧ-инфицирован, а другой – нет); лица, уязвимые к ВИЧ – гомо- и бисексуалы с ВИЧ-отрицательным статусом; лица, заинтересованные в проблеме, но без видимых рисков инфицирования [8].

Привлечение к исследованию ВИЧ-неинфицированных партнеров из гетеросексуальных дискордантных пар наиболее перспективно. Основная мотивация к участию в клинических испытаниях в данном случае обусловлена стремлением помочь ВИЧ-инфицированному партнеру (поиск новых средств противодействия ВИЧ-инфекции), а также желанием защититься от ВИЧ-инфекции в условиях постоянного контакта с ВИЧ-инфицированным партнером. Кроме того, ВИЧ-неинфицированные партнеры в дискордантных парах систематически наблюдаются в специализированных учреждениях здравоохранения, что существенно облегчает их обследование в процессе клинических испытаний.

В ходе проведенного анкетирования (90 участников) установлено, что степень информированности о ВИЧ-инфекции, путях ее передачи и мерах профилактики среди партнеров в дискордантных парах недостаточна. Получены косвенные свидетельства о том, что доверие к постоянному партнеру может явиться дополнительным фактором риска инфицирования. В течение первого года совместного проживания в дискордантных парах вероятность заражения здорового партнера составляет 90%.

Наличие партнера с ВИЧ-инфекцией зачастую воспринимается как ситуация неопределенности и ожидания, осложняющаяся дефицитом информации и непрогнозируемым исходом, то есть это одна из наиболее трудных психологических ситуаций в жизни, самой распространенной эмоциональной реакцией на которую является страх. Дискордантная пара — это устойчивая замкнутая система. Поведение партнеров в этой паре всегда взаимосвязано и взаимообусловлено. Достаточно одному из партнеров изменить свое отношение к проблеме и поведение, как обязательно изменится отношение и поведение другого. Получение ВИЧ-инфицированным партнером своевременной медицинской помощи позволяет ВИЧ-неинфицированному партнеру объективнее оценить ситуацию, лучше понять проблему ВИЧ-инфекции, быть заинтересованным в возможности дополнительной защиты от ВИЧ-инфекции и, как следствие, быть заинтересованным в участии в клинических испытаниях анти-ВИЧ-вакцин.

По мере развития эпидемии ВИЧ-инфекции появляется все больше дискордантных пар, ВИЧ-неинфицированные партнеры в которых систематически наблюдаются в специализированных медицинских учреждениях по профилактике и борьбе со СПИДом. Например, если в 2004 году в Московском областном центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (МО ЦПБ СПИД ИЗ) наблюдалось всего 11 ВИЧ-неинфицированных партнеров из дискордантных пар, то спустя 10 лет их количество возросло до 1900 человек. До 2007 года ежегодный прирост числа наблюдаемых дискордантных пар составлял 85-90 человек, в настоящее время ежегодно прирост составляет 300-350 человек.

Необходимо отметить, что среди данной группы мотивация к возможному участию в клинических испытаниях с течением времени претерпела некоторые изменения. При опросе 5-летней давности в числе основных мотивов участия были названы:

- Желание помочь близкому ВИЧ-инфицированному человеку – 41%
- Личный вклад в развитие научного знания о ВИЧ – 35%
- Приобретение иммунитета против ВИЧ – 18%
- Бесплатное медицинское обслуживание – 4%
- Другое – 2%
- В настоящее время приоритеты изменились:
- Приобретение иммунитета против ВИЧ – 38,8%
- Желание помочь близкому ВИЧ-инфицированному человеку – 30%
- Личный вклад в развитие научного знания о ВИЧ – 6,6%
- Бесплатное медицинское обслуживание – 2,2%
- Другое – 22,4%

Наличие в дискордантной паре ребенка является для ВИЧ-неинфицированных партнеров дополнительным аргументом для участия в клинических испытаниях анти-ВИЧ/СПИД-вакцин.

Необходимо отметить, что с течением времени в дискордантных парах увеличивается частота незащищенных половых контактов. Основной процент таких случаев приходится на пары, где инфицирована женщина. При этом интерес к вакцинации в таких дискордантных парах снижается.

По результатам собеседования и консультирования дискордантных пар необходимо также отметить заинтересованность ВИЧ-инфицированных пациентов в участии в испытаниях терапевтических свойств вакцины «ВИЧРЕПОЛ». Таким образом, создается основа когорты для клинических исследований в области терапевтической вакцинации. Однако для подобных исследований потребуется тщательная проработка критериев включения/исключения, связанная, в частности, с такими параметрами, как динамика вирусной нагрузки, состояние иммунной системы, прием антиретровирусных препаратов.

Привлечение к исследованию ВИЧ-неинфицированных лиц из уязвимых групп – гомо- и бисексуалов, систематически обследующихся и наблюдающихся в специализированных медицинских учреждениях по профилактике и борьбе со СПИДом, также возможно. В силу различных социально-экономических и (в большей степени) морально-этических аспектов, данная группа лиц мигрирует из территорий с небольшой численностью населения в крупные города. На долю мигрантов в Московской области приходится до 10-15% всех случаев ВИЧ-инфекции среди этой уязвимой группы. Соответственно, с каждым годом растет и число ВИЧ-неинфицированных лиц из устойчивых пар гомосексуалов, наблюдающихся в МО ЦПБ СПИД ИЗ. В силу закрытости группы и негативного отношения в обществе профилактические программы среди них менее эффективны, чем среди других групп населения. При этом необходимо отметить, что именно эта группа практикует наиболее рискованное поведение в плане заражения ВИЧ-инфекцией. Потенциальные добровольцы из этой группы, как правило, имеют высшее образование и более информированы о проблеме ВИЧ-инфекции, соответственно, имеется большая возможность удержания их в когорте и, в дальнейшем, в клинических испытаниях. В ГКУЗ МО ЦПБ СПИД ИЗ наблюдается таких 25 человек.

Также отбор потенциальных добровольцев возможен из группы лиц, заинтересованных в проблеме, но без видимых рисков инфицирования. Как правило, это ВИЧ-неинфицированные лица, менее уязвимые к ВИЧ-инфекции, имеющие ВИЧ-инфицированных близких знакомых или родственников и обследующиеся периодически в ГКУЗ МО ЦПБ СПИД ИЗ. Это люди в возрастной группе старше 30 лет, благодаря систематическому консультированию в Центре-СПИД получившие объективную информацию по проблеме. У данной группы минимизировано негативное отношение к ВИЧ-инфицированным людям, отсутствует стигма, имеется заинтересованность в создании новых методов лечения и профилактики ВИЧ-инфекции, что позволяет сформировать из этой группы когорту добровольцев с хорошим уровнем стабильности.

В уязвимой группе ВИЧ-неинфицированных лиц, внутривенно употребляющих психоактивные вещества (ПАВ), набор потенциальных добровольцев возможен. Однако эта группа характеризуется низкой приверженностью в силу поведенческих особенностей, поэтому удержать их в когорте и в клиническом исследовании будет сложно.

Принимая во внимание все вышеизложенное, при отборе для участия в клинических испытаниях профилактической анти-ВИЧ/СПИД-вакцины необходимо обязательно учитывать поведенческие, социальные и психологические характеристики потенциальных добровольцев и изменение этих характеристик с течением времени. В процессе отбора необходимо соблюдать соответствующие законодательные нормы - должна сообщаться полная и объективная информация об исследовании, участие должно быть добровольным, возможные риски участия должны быть разъяснены потенциальным добровольцам и поняты ими.

Важными условиями, при которых возможно перевести потенциальных добровольцев в участников исследования, являются следующие:

- для каждого потенциального добровольца ситуация, приведшая его к участию в клинических испытаниях, чрезвычайно значима;
- ожидания от участия в исследовании носят оптимистичный характер.

В настоящее время когорты потенциальных добровольцев для участия в клинических испытаниях профилактической анти-ВИЧ/СПИД-вакцины ВИЧРЕПОЛ составляет 216 человек (мужчины – 152 (70%), женщины – 64 (30%), средний возраст – 26 лет). Когорта имеет перспективы к расширению и обладает хорошим уровнем стабильности – 15%. Когорта может также быть включена в клинические испытания еще одной группы препаратов для профилактики ВИЧ-инфекции – микробицидов.

Заключение

В процессе «старения» эпидемии ВИЧ-инфекции в Московской области отношение к проблеме ВИЧ-инфекции в популяции изменилось в сторону большей информированности. Люди стали понимать, что уязвимость к ВИЧ-инфекции соотносится со способностями человека контролировать обстоятельства своей жизни и адекватно реагировать на возникающие риски. Однако число ВИЧ-инфицированных продолжает расти, несмотря на применение антиретровирусной терапии и распространение информационно-образовательных профилактических программ. Создание безопасной, эффективной и доступной анти-ВИЧ/СПИД-вакцины является в этих условиях чрезвычайно важной задачей. Необходимо тщательно подходить к отбору потенциальных добровольцев, чтобы впоследствии когорты участников клинических испытаний оказалась устойчивой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень. Федеральный научнометодический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. – М.: 2014. – 52 с.
2. Хаитов Р.М., Решетников А.В., Сидорович И.Г., Карамов Э.В., Гудима Г.О. Клинические испытания первой отечественной анти-ВИЧ/СПИД-вакцины. 2009, М., «ГЭОТАР-Медиа», 671 с.
3. Гудима Г.О., Сидорович И.Г., Карамов Э.В., Хаитов Р.М. Современные стратегии биомедицинской профилактики ВИЧ-инфекции/СПИДа. Часть 1. Анти-ВИЧ/СПИД-вакцины и антиретровирусная терапия. Иммунология, 2013, т.34, №1, с.4-9.
4. Гудима Г.О., Сидорович И.Г., Карамов Э.В., Хаитов Р.М. Современные стратегии биомедицинской профилактики ВИЧ-инфекции/СПИДа. Часть 2. Доконтактная профилактика и комбинированные стратегии. Иммунология, 2013, т.34, №2, с.68-72.
5. Решетников А.В., Хаитов Р.М., Ефименко С.А., Гудима Г.О., Сидорович И.Г., Карамов Э.В., Богачанская Н.Н., Павлов С.В. Клинические исследования анти-ВИЧ/СПИД-вакцин: социологическая оценка формирования когорт добровольцев. Социология медицины, 2012, №2, стр.19-24.
6. Решетников А.В., Хаитов Р.М., Ефименко С.А., Гудима Г.О., Сидорович И.Г., Карамов Э.В., Богачанская Н.Н., Павлов С.В. Медико-социологическое исследование готовности населения Российской Федерации к вакцинации против ВИЧ-инфекции/СПИДа. Социология медицины, 2011, №2, с.37-40.
7. Хаитов Р.М., Сидорович И.Г., Николаева И.А., Гудима Г.О., Карамов Э.В. Принципы обследования и отбора потенциальных добровольцев для участия в клинических испытаниях профилактических кандидатных вакцин против ВИЧ/СПИДа. Методические рекомендации. – 2014. – ФМБА. – №54
8. Жукова Е.В., Пронин А.Ю., Каминский Г.Д., Орлова-Морозова Е.А., Гудима Г.О., Сидорович И.Г. Клинико-иммунологическая и медико-социальная характеристика лиц, подверженных высокому риску заражения ВИЧ-инфекцией. Российский аллергологический журнал, 2012, №5, вып.1, с.88-91.

ВКЛАД ИММУННОЙ ДИСФУНКЦИИ В ФОРМИРОВАНИЕ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У КОМБАТАНТОВ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ БОЕВОГО СТРЕССА

Зайцева Н.С., Сизякина Л.П.

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

THE CONTRIBUTION OF IMMUNE DYSFUNCTION IN THE FORMATION OF COMORBID PATHOLOGY AMONG COMBATANTS IN THE LONG TERM OF WAR STRESS.

Zaitseva N.S., Siziakina L.P.

The Rostov State Medical University, Russian Federation

Экстремальные условия боевой обстановки и вызванные ими последствия адаптационного реагирования являются причинами нарушений гомеостаза основных физиологических систем организма, приводящих к формированию психонейроэндокринных синдромов (Стрельникова Ю.Ю., 2014). В мобилизацию адаптационных механизмов закономерно вовлекается иммунная система, что сопровождается ее стимуляцией и одновременным истощением резервных возможностей с нарушением устойчивости к дополнительным экстремальным воздействиям (Апчел В.Я., Цыган В.Н., 1999). Известно, что экстремальное состояние представляет собой сложный комплекс последовательных иммунофизиологических реакций (Matalka K.Z., 2003; Овсянников В.Г., Бойченко Е.А., 2011), а патогенез постстрессовой иммунодепрессии по-прежнему остается актуальной проблемой для изучения (Steinman L., 2004; Сизякина Л.П., Андреева И.И., 2008).

Цель исследования – изучить степень иммунной дисфункции у комбатантов с коморбидной соматической патологией в отдаленном периоде участия в боевых действиях. Материалы и методы: обследованы ветераны боевых действий – участники вооруженного конфликта на территории Чеченской республики (1994 – 2001 гг), у которых в период боевых действий впервые была диагностирована артериальная гипертензия. Группу контроля составили военнослужащие – офицеры, страдающие артериальной гипертензией, не участвовавшие в вооруженном конфликте. Момент обследования соответствовал достижению пациентами пенсионного возраста гражданина РФ (средний возраст $59,3 \pm 0,7$ и $60,6 \pm 0,9$ лет). Состояние иммунного статуса оценивали по экспрессии CD 3+, CD 4+, CD 16+, CD 19+, внутриклеточному содержанию Foxp3 в CD 4+CD25+. Цитотоксическую активность лимфоцитов исследовали по выработке гранзима В в Т-цитотоксических лимфоцитах и NK клетках. Определение поверхностных маркеров проводили в иммунофлюоресцентном тесте на проточном цитофлюориметре Cytomics FC 500 (Becton Coulter, USA) с применением соответствующих моноклональных антител. Кислородзависимую метаболическую активность нейтрофилов оценивали в НСТ-тесте. Уровни сывороточных 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.

Стресс-индуцированная артериальная гипертензия у военнослужащих – участников боевых действий в 17 % случаях приобрела осложненное течение за счет развития острых нарушений мозгового кровообращения различной степени выраженности (4%) и инфаркта миокарда (12 %), транзиторные ишемические атаки диагностированы в 22 % случаев, симптомы хронической сердечной недостаточности выявлены у 25% пациентов, сахарный диабет отличался осложненными явлениями нейро- и ангиопатий (22%). Среди сопутствующей патологии лидирующие позиции занимает язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной

кишки, диагностированная в 30% у пациентов – участников боевых действий. Кроме того, за весь период в группе наблюдения было выявлено 8 опухолей различной локализации и зарегистрировано 6 летальных исходов. В контрольной группе военнослужащих запаса с артериальной гипертензией, не принимавших участие в боевых действиях, 3 стадия заболевания диагностирована в 10% случаях (нарушения мозгового кровообращения 4 %, острый инфаркт миокарда 5%). Сахарный диабет (у 12% пациентов) и язвенной поражение желудка и двенадцатиперстной кишки (у 7% пациентов) имели благоприятное и контролируемое течение. За время наблюдения (13,6±1,7 лет) зарегистрирован 1 случай опухоли и 2 летальных исхода.

Изучение состояния иммунного статуса у пациентов обеих групп выявило сохранность процессов созревания Т-клеточного звена, хотя в группе участников боевых действий количество CD3+ значительно превышало аналогичный показатель в группе контроля (CD3+ - 82,5±2,4% и 71±0,43%) , что также сопровождалось увеличением количества клеток, находящихся на поздней стадии активации (CD3+HLA-DR+ - 6,55±0,51% и 2,35±0,4%), и усилением готовности к апоптозу (CD3+CD95+ 3,25±0,1% и 3,25±0,1%). В основной группе обследования преобладали процессы поздней активации как Т-лимфоцитов – хелперов (CD4+HLA-DR+ - 3,35±0,27% и 1,1±0,21%), так и лимфоцитов, обладающих цитотоксической активностью (CD8+HLA-DR+ - 3,2±0,32% и 1,25±0,19%). Выявлена тенденция к повышению активности иммунокомпетентных Т-регуляторных клеток в основной группе (CD4+CD25+Foxp3+ - 1,8±0,14% и 0,95±0,1%). У военнослужащих, участвовавших в боевых действиях, сохранность процессов созревания В-лимфоцитов и нарастание их уровня в группе контроля (CD19+ - 6,5±1,25% и 12,5±0,5%) при сохранности показателей основных трех классов иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG в пределах репрезентативных значений (2,04±0,15 г/л, 1,1±0,08 г/л, 11,3±0,31 г/л в основной группе и 2,28±0,18 г/л, 1,1±0,9 г/л, 11,3±0,22 г/л в группе контроля, соответственно). Изучение фагоцитарной активности нейтрофилов в НСТ-тесте выявило снижение их адаптационных резервов у всех обследуемых пациентов, что привело к снижению коэффициента стимуляции в обеих группах (1,65±0,06 у. е. и 1,6±0,05 у. е.).

Таким образом, оценка иммунного статуса доказала наличие изменений адаптивного иммунитета в отдаленном периоде боевых действий у комбатантов в виде нарушения координации иммунных процессов, повышения процессов поздней активации Т лимфоцитов и нарастания их готовности к апоптозу. Отмечено сохранность процессов созревания и функциональной активности В лимфоцитов, а так же редукция микробицидной активности и адаптационных резервов фагоцитарного звена.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Апчел В.Я., Цыган В.Н. Стресс и стрессустойчивость человека. СПб.: 1999. - 86 с.
2. Сизязкина Л.П., Андреева И.И. Возможности и перспективы клинической иммунологии как междисциплинарной науки // Рос. аллерг. ж. – 2008. – №1. – С. 268–270.
3. 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.
4. Овсянников В.Г., Бойченко А.Е., Алексеев В.В. и др. Цитокиновая активность при заболеваниях, сопровождающихся острой болью // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2011. – №20 – 21. – С. 35 – 41.
5. Matalka K.Z. Neuroendocrine and cytokines-induced responses to minutes, hours, and days of mental stress // Neuro Endocrinol. Lett. – 2003. – Vol. 24(5). – P. 283-292.
6. Steinman L. Elaborate interactions between the immune and nervous systems // Nature Immunology. – 2004. – Vol.10. – P. 575-581.

ИММУННЫЙ АНАЛИЗ ТЯЖЕЛООБОЖЖЕННЫХ БОЛЬНЫХ, В ТОМ ЧИСЛЕ С СЕПТИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

*Земсков В. М., Алексеев А.А., Козлова М. Н., Шишкина Н. С., Гнатенко Д.А., Бахов Н.И.
ФГБУ «Институт хирургии им. А. В. Вишневского» МЗ России, Москва*

IMMUNOASSAY OF SEVERE BURN PATIENTS, INCLUDING THOSE WITH SEPTIC COMPLICATIONS

*Zemskov V. M., Alekseev A.A., Kozlova M. N., Shishkina N. S., Gnatenko D.A., Bakhov N.I.
Vishnevsky Institute of surgery of the Ministry of Health of Russia*

Поставлена задача расширить фенотипический анализ иммунного статуса пациентов за счет использования ряда перспективных с нашей точки зрения маркеров, часть из которых ранее не использовались при изучении ожогов (3).

Цель состояла в уточнении типа нарушения иммунной системы и поиске еще неизвестных ключевых звеньев этих нарушений для оптимальной разработки тактики иммунотропного лечения ожогов, профилактики их осложнений, диагностики и прогноза развития генерализованной инфекции (5). Были подобраны маркеры естественных киллеров (эффекторные и регуляторные субпопуляции), естественных Т-киллеров, Т-регуляторных лимфоцитов, иммунокомпетентных клеток с экспрессией L-селектинов, рецепторов комплемента, липополисахарида и эндотоксинов бактерий, аналогов рецепторов α -ФНО, активационных маркеров гранулоцитов и моноцитов, а также различных иммунных индексов, Т-лимфоцитов- высокодифференцированных клеток памяти (2). Исследовали также кислородный метаболизм фагоцитарных клеток с помощью оценки генерации вне- и внутриклеточных активных форм кислорода (4), анализ трех классов иммуноглобулинов, токсического повреждения нейтрофилов, острофазовых реактантов.

Обследовано 45 пациентов с ожогами, осложненными развитием сепсиса, 45 пациентов с ожогами без сепсиса и 16 здоровых разовых доноров, возраст пациентов в обеих группах составлял 18 - > 57 лет с общей площадью ожогов 10 - > 60 % поверхности тела (1). Результаты свидетельствуют, что распределение по возрасту в группах больных было достаточно близким, однако по площади общих и глубоких ожогов, особенно в диапазоне 30 - > 60% поверхности тела, группа больных с септическим осложнением была более тяжелой. По прогнозу ожоговой болезни, оцениваемого с помощью индексов Франка и Бо, и летальности, тяжесть течения ожоговой болезни и летальный исход были значительно меньше в группе ожоговых больных без развития сепсиса в сравнении с больными с ожогами, осложненными септическим процессом. В последней группе летальность в 22,24 раза выше, чем в группе больных без сепсиса.

В процессе обследования пациентов было обнаружено, что при ожогах происходит резкое нарушение количественного состава и функциональной активности лимфоидного и гуморального звеньев иммунитета, клеточного киллерного потенциала, активация гранулоцитов с экспрессией активационных маркеров и соответствующий глубокий дефицит моноцитарных клеток (свидетельствующий об их активации). У пациентов развивался также лейкоцитоз со сдвигом формулы крови влево, появление миелоцитов и юных форм нейтрофилов и развитием тяжелой эндогенной интоксикации с бактериальным компонентом, токсическим повреждением нейтрофилов. Возрастал кислородный метаболизм фагоцитов, вплоть до тяжелого оксидативного стресса, а его интенсивность была существенно выше у пациентов с площадью ожогов > 50% поверхности тела. Очень существенно, что подобные изменения оказывались значительно более выраженными у ожоговых больных с септическим

осложнением в сравнении с пациентами с ожогами без сепсиса. Ряд указанных иммунных маркеров в определенных числовых значениях (будет доложено в докладе) могут быть использованы в диагностике и прогнозе септических осложнений ожогов с очень высокой степенью вероятности. Разработанные иммунные формулы прогноза сепсиса позволяют диагностировать развитие генерализованной инфекции за 1-7 дней до постановки клинического диагноза сепсиса (3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Земсков А. М., Земсков В. М., Золоедов В. И. Доступные методы оценки и коррекции иммунных нарушений у больных. Клиническая и лабораторная диагностика, 1997, N3, 3-4.
2. Земсков А. М., Земсков В. М., Караулов А. В. Клиническая иммунология, Учебник для ВУЗов. Москва, Издат. «ГЭОТАР-Медиа», 2008, 426 с.
3. Алексеев А.А., Крутиков М.Г., Яковлев В.П., Ожоговая инфекция, «Вузовская книга», М, 2010.
4. Zemskov V. M., Barsukov A. A., Gnatenko D. A., Shishkina N. S., Kulikova A. N., Kozlova M. N., Fundamental and Applied Aspects of Analysis of the Oxygen Metabolisms of Phagocytic Cells, Biology Bulletin Reviews, 2014, Vol. 4, No. 2, pp. 101–111. Pleiades Publishing, Ltd., 2014.
5. Земсков В. М., Алексеев А. А., Крутиков М. Г, Лагвилава М. .Г, Козлова М. Н., Барсуков А. А., М. С. Соловьева, М. А. Ахмадов. Изменения иммунного статуса у пострадавших от ожогов, в том числе при массовых катастрофах, Вестник экспериментальной и клинической хирургии, 2013, том VI, №1, с. 9-18.

УРОВЕНЬ РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ В КРОВИ РАБОТНИКОВ АТОМНОГО ПРЕДПРИЯТИЯ, ПОДВЕРГШИХСЯ ДЛИТЕЛЬНОМУ ВНЕШНЕМУ И ВНУТРЕННЕМУ ОБЛУЧЕНИЮ С НИЗКОЙ МОЩНОСТЬЮ ДОЗЫ

Кириллова Е.Н., Захарова М.Л.

Федеральное государственное унитарное предприятие Южно-Уральский институт биофизики, Озерск, Челябинская обл., Россия

THE LEVEL OF REGULATORY PROTEINS IN THE BLOOD OF NUCLEAR WORKERS EXPOSED TO LONG-TERM EXTERNAL AND INTERNAL LOW DOSE RATE EXPOSURE

Kirillova E.N., Zakharova M.L.

Federal State Unitary Enterprise, Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Chelyabinsk region, Russian Federation

Новейшие достижения исследовательских технологий и успехи современной молекулярной биологии позволяют регистрировать ранее недоступные исследователям изменения в организме на радиационное воздействие как источник биологической сигнализации на разных уровнях интеграции [1]. Среди всех известных к настоящему времени секретируемых клетками регуляторных белков наиболее хорошо изученными и наиболее часто используемыми в диагностических целях являются факторы роста, мультифункциональные интерлейкины и их рецепторы. Понимание молекулярных механизмов, ответственных за митогенную активность трансформированных клеток, открывает новые пути контроля опухолевого роста. Наряду с изменением содержания иммунокомпетентных клеток установлено, что увеличение или снижение нормального уровня сывороточных белков, регулирующих функциональную активность клеток, свидетельствует о дисбалансе и нестабильности в иммунной системе [2]. Известна также стимулирующая и ингибирующая роль этих белков в пролиферации и дифференцировке злокачественных новообразований [3]. Радиационный фактор также может стать пусковым механизмом обострения и прогрессирования хронических заболеваний [4].

Биологическое действие низких уровней радиационного воздействия и его количественная оценка продолжают оставаться предметом дискуссий, а вопрос об их опасности для человека пока не решен [5, 6].

Цель исследования – оценка протеинового статуса (концентрация в крови белков разного механизма действия: регулирующих процессы пролиферации, дифференцировки, апоптоза клеток, поддерживающих иммунный гомеостаз, участвующих в противоопухолевом иммунитете) у работников атомного производства, подвергшихся длительному сочетанному (α - и γ -) облучению на протяжении всего периода профессиональной деятельности с малыми уровнями мощности дозы и суммарными аккумулированными дозами внешнего облучения от 0,08 до 0,78 Гр и содержанием плутония в организме от 0,09 до 0,92 кБк (41 чел).

Стаж работы обследованных лиц составил $38,1 \pm 1,0$ ($25 \div 50$) лет. Суммарные поглощенные дозы внутреннего облучения от ^{239}Pu при сочетанном воздействии составляли: на красный костный мозг – $0,57 \pm 0,08$ ($0,02 \div 1,68$) сГр, на легкое – $1,34 \pm 0,22$ ($0,11 \div 7,5$) сГр, на печень – $2,73 \pm 0,38$ ($0,10 \div 11,3$) сГр, на костную поверхность $10,05 \pm 1,43$ ($0,30 \div 42,2$) сГр.

Контрольная группа состояла из жителей г. Озерска, не подвергавшихся профессиональному радиационному воздействию или облучению в результате проживания на загрязненных радионуклидами территориях вследствие аварий (34 чел).

Сыворотка крови была выделена методом центрифугирования, перенесена в криопробирки и хранилась при температуре от -76°C до -82°C от 2 до 4 лет в фризерах Радиобиологического репозитория тканей человека ЮУрИБФ, созданного в рамках совместного российско-американского проекта при поддержке Федерального медико-биологического агентства и Министерства энергетики США. Биоматериал перед исследованием размораживали при комнатной температуре.

Для всех субъектов были получены медико-дозиметрические сведения, которые были внесены в электронную базу данных и в карту сведений о регистранте. С использованием наборов для метода ИФА (производство Швеция, США) в сыворотке крови исследовано содержание 7 регуляторных белков: ростовые факторы EGF (эпидермальный), TGF- β 1 (трансформирующий), Ang-1 (ангиопоэтин-1), рецептор эпидермального фактора роста HER-2, интерлейкины IL-15, IL-17, IL-18. Следует отметить, что концентрацию всех белков (кроме Ang A) определяли в образце сыворотки крови, полученной однократно, что повысило информативность данных о регуляторных белках, представленных в отчете.

При сопоставлении средне-групповых показателей у работников основных заводов и лиц контрольной группы в крови лиц, подвергшихся длительному облучению с низкими мощностями доз, выявлено статистически значимое увеличение уровня ростовых факторов EGF и Ang-1 ($p < 0,05$) и тенденция к снижению концентрации мультифункциональных интерлейкинов IL-17A и IL-18 ($p < 0,1$). При корреляционном анализе выявлена обратная зависимость содержания ростового фактора EGF в сыворотке крови с увеличением содержания плутония в организме ($r = -0,56$, $p < 0,0003$). Зависимость содержания в крови TGF- β 1 и других исследованных нами регуляторных белков от уровня радиационного воздействия не выявлена.

Однако, отмеченные у отдельных лиц высокие значения регуляторных белков, участвующих в процессах апоптоза, регулирующих пролиферацию и дифференцировку клеток, экспрессия которых специфична для разных патологических состояний и возрастает при действии радиации, свидетельствуют о прогностической значимости этих белков и целесообразности измерения их уровня в крови до клинической манифестации заболеваний. Регистрация индивидуальных отклонений уровня регуляторных белков в 2 и более раз выше или ниже границ нормы в крови лиц, подвергшихся длительному радиационному воздействию, свидетельствует о необходимости при профилактических осмотрах хотя бы 1 раз в 3 года исследовать протеиновый и иммунный статус, формировать группы риска для динамического персонализированного наблюдения с целью повышения вероятности ранней диагностики тяжелой соматической патологии, в том числе, своевременного выявления злокачественных новообразований.

В настоящее время облучение рассматривается не только как фактор повреждения, но и как воздействие, приводящее к активации клеток, экспрессии определенных генов, продукции белков, изменению процессов апоптоза [3, 6].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Пальцев М.А., Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Иммуногенетика человека и безопасность / М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2009. 256 с.
2. Evgenia N. Kirillova, Maria L. Zakharova, Klara N. Muksinova, Elena D. Drugova, Olga S. Pavlova and Svetlana N. Sokolova. Quantitative assessment of regulatory proteins information in blood as markers of radiation effects in the late period after occupational exposure // Health Physics. 2012. V. 103. № 1. P. 28-36.

-
3. Ярилин А.А. Радиация и иммунитет // Радиационная биология. Радиоэкология. 1997. Т. 37. Вып. 4. С. 597-603.
 4. Tatsukawa Y., Nakashima E., Yamada M. et al. Cardiovascular disease risk among Atomic Bomb Survivors exposure in Utero // Radiat. Res. 2008. V. 170. P. 269-274.
 5. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных / Под ред. С.П. Ярмоненко. М.: Высш. шк., 2004. 549 с.
 6. Гераськин С.А. Концепция биологического действия малых доз ионизирующего излучения на клетки // Радиационная биология. Радиоэкология. 1995. Т. 35. № 5. С. 571-580.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СМЕСИ КАРОТИНОИДОВ ИЗ МОРСКОЙ ЗВЕЗДЫ *PATIRIA PECTINIFERA* С АСТАКСАНТИНОМ

Кривошапко О.Н.¹, Климович А.А.¹, Попов А.М.^{1,2}, Цыбульский А.В.²,

Штода Ю.П.¹, Артюков А.А.¹, Козловская Э.П.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Россия, Владивосток

²Дальневосточный федеральный университет, Россия, г. Владивосток

COMPARATIVE EVALUATION ANTIALLERGIC ACTIVITY OF THE MIXTURE CAROTENOIDS FROM STARFISH *PATIRIA PECTINIFERA* WITH ASTAXANTIN

Krivoshapko O.N.¹, Klimovich A.A.¹, Popov A.M.^{1,2}, Tsybulsky A.V.²,

Shtoda Yu.P.¹, Artyukov A.A.¹, Kozlovskaya E.P.¹

¹G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences, Russia, Vladivostok

²Far Eastern Federal University, Russia, Vladivostok

В настоящее время одна из самых распространённых патологий – аллергические кожные заболевания. Довольно часто при поиске лекарственных средств лечения и профилактики предпочтение отдаётся препаратам на основе природных соединений, поскольку традиционные медицинские противоаллергические средства имеют ряд побочных эффектов. Среди вторичных метаболитов растений и морских организмов особые надежды возлагают на каротиноиды, обладающие широким спектром фармакологической активности.

Одним из самых изученных каротиноидов является астаксантин (АК), пигмент, найденный в тканях морских животных и водорослей. На сегодняшний момент этот каротиноид активно используется как БАД общеукрепляющего действия, регулирующий воспалительные реакции организма, выступая в качестве защитного агента клеточных мембран при окислительном стрессе разной этиологии.

В настоящее время нами найдены доступные источники получения АК. Наиболее перспективным источником АК является морская звезда *Patiria pectinifera*. Морская звезда является широко распространённым видом, обитающим в прибрежной зоне Дальнего Востока России. Астаксантин выделяют в виде смеси каротиноидов (СК). СК – это масляная субстанция, включающая каротиноиды подкласса ксантофиллов (АК, лютеин, зеаксантин). Содержание АК в смеси составляет более 50%. Этот факт создает предпосылки для всестороннего изучения полезных биофармацевтических свойств АК и других каротиноидов *P. pectinifera* и оптимизации их применения в медицинской и косметической практике.

Настоящая работа посвящена сравнительному исследованию противоаллергической эффективности АК и СК. Для оценки терапевтического действия АК и СК при кожных аллергических заболеваниях, нами была использована экспериментальная мышьяная модель аллергического контактного дерматита (АКД), индуцированного 2,4-динитрофторбензолом [1]. Препараты применялись в составе 1%-ных мазей на основе ланолин-вазелина (1:3, по весу).

АКД – классическая форма реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). ГЗТ возрастает по мере введения в обиход новых химических веществ, входящих в состав лекарств, косметических продуктов и средств бытовой химии, которые легко проникают

в клетки кожи, вызывая аллергическую реакцию. Иммунное воспаление тканей при ГЗТ вызывает субпопуляция Th-1 лимфоцитов, которые дифференцируются из CD4⁺ Т клеток, а клетками-исполнителями являются активированные ими макрофаги. Развитие ГЗТ зависит от целого ряда цитокинов, которые вырабатывают Th-1 лимфоциты и макрофаги, а также клетки эпидермиса и дермы, находящиеся в поражённом участке. Под действием указанных цитокинов у макрофагов появляется способность к адгезии на клетках эндотелия, начинается синтез и секреция нейтральных протеаз и биосинтез макрофагальных ферментов, генерирующих активные формы кислорода и азота, которые поражают собственные клетки организма. В итоге, формируется очаг иммунного воспаления, что клинически проявляется в виде покраснения, уплотнения поражённого участка и нередко возникновения очагов некрозов [2].

По уровню эритемы (покраснение и уплотнение участка воспалённых тканей), мы оценивали влияние АК и СК на степень патологического развития АКД. Как показали результаты проведенных экспериментов, СК проявляет приблизительно в 1,5 раза более высокую лечебную эффективность, чем АК. Эффект СК возможно связан с тем, что входящие в состав этого препарата липофильные компоненты растворяются в липидах и легко проникают внутрь клеточных мембран, стабилизируя, таким образом, их структуру и регулируя транспортные и биосинтетические функции. При этом согласно литературным данным [3, 4], АК отводится особая роль. Полярность и липофильность АК позволяет ему выступать в качестве скрепляющего мембрану компонента. Кроме этого АК, являясь одним из самых мощных природных антиоксидантов на нашей планете, может защищать мембраны клеток кожи от разрушения свободными радикалами при АКД.

В дальнейшем нам представилось интересным изучить влияние СК на течение воспалительного процесса при АКД путем измерения уровня основных провоспалительных цитокинов. Последние, как известно [2, 5], усиливают воспалительные реакции, обеспечивая хемотаксис иммунных клеток в очаг поражения, их активацию и увеличение, цитотоксической активности в сыворотке крови экспериментальных животных, а именно: гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), который отвечает за рост и развитие иммунных клеток; фактора некроза опухоли (TNF), участвующего в хемотаксисе макрофагов и лимфоцитов в поражённую зону и продукции молекул адгезии клетками эндотелия (например, E-селектина); интерлейкина – 2 (IL-2), способствующего пролиферации и активации Т-клеток. Кроме этого, мы измерили уровень противовоспалительных цитокинов: интерлейкинов – 4 и 10 (IL-4, 10), подавляющих цитотоксический ответ организма. IL-10 – важнейший регулятор иммунного ответа, уменьшающий активность макрофагов и Th1-клеток. IL-4 сам по себе считается провоспалительным цитокином, но при ГЗТ он проявляет себя как противовоспалительный агент.

Как показал эксперимент, при развитии АКД почти в полтора раза повышается уровень главных провоспалительных цитокинов: IL-2, TNF и GM-CSF. Применение СК способствовало значительному снижению их уровня в сыворотке крови. Следует отметить, что в группе пролеченной СК было обнаружено резкое увеличение содержания IL-10 и IL-4. Отмеченный факт может свидетельствовать о способности компонентов СК усиливать противовоспалительный ответ.

Как было показано ранее [6], противовоспалительное действие АК может быть связано с его способностью ингибировать активность ядерного фактора транскрипции NF-κB, который контролирует экспрессию различных генов, принимающих участие в иммунологическом ответе, а именно: TNF-α, IL-2, молекул адгезии (например, E-селектина), молекул главного комплекса гистосовместимости МНС-I и МНС-II, играющих важную роль в патогенезе кожных заболеваний.

Свой вклад в действие препарата СК вносят, входящие в его состав, лютеин и зеаксантин – это антиоксиданты с ярко выраженными противовоспалительными и фотозащитными свойствами. Можно предположить, что эти каротиноиды оказывают противовоспалительное действие, предотвращая синтез эндогенных ингибиторов матриксных металлопротеиназ. Последние играют центральную роль в обмене белков соединительной ткани: они способствуют обновлению тканей и необходимы для ранозаживления и удаления воспалительных агентов [7].

Таким образом, на экспериментальной модели АКД было показано, что мазь, содержащая в качестве активного начала СК, обладает более выраженной терапевтической активностью, чем мазь с АК. Механизм противоаллергической активности компонентов СК может быть связан с отмеченным для них ранее стабилизирующим и антиоксидантным действием. Нами было показано, что СК эффективно защищает активно функционирующие клетки кожи, обладая высокой цитокин-модулирующей активностью. Полученные нами данные говорят о перспективности дальнейших исследований препарата СК в качестве потенциального противоаллергического средства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Xiao-Ying Yuan, Wei Liu, Ping Zhang, Rui-Yan Wang, Jian-You Guo. Effects and mechanisms of aloperine on 2, 4-dinitrofluorobenzene-induced allergic contact dermatitis in BALB/c mice. *European Journal of Pharmacology*. – 2010. – V. 629. – С. 147–152.
2. <http://vmede.org/index.php?topic=119.0> Сообщество студентов Кировской ГМА, учебные материалы, подраздел «Патологическая анатомия», лекция 17 - «Реакция гиперчувствительности». Март 25, 2011.
3. Goto S., Kogure K., Abe K. Efficient radical trapping at the surface and inside the phospholipid membrane is responsible for highly potent antiperoxidative activity of the carotenoid astaxanthin / *Biophys. Acta*. – 2011. – V. 1512. – P. 251-258
4. Попов А. М. Кривошапко О. Н. Артюхов А. А. Перспективы клинического применения астаксантина и других оксигенированных каротиноидов. *Биофармацевтический журнал*. – 2013. – Т. 5. – С. 13-30.
5. http://www.rae.ru/ru/publishing/mono07_57.html Российская академия естествознания, «Инфекционный процесс», Глава 5. Типовые реакции иммунной системы на воздействие антигенов - аллергенов в норме и патологии. Москва 2006.
6. Marcelo P. Barros, Sandra C. Poppe and Eduardo F. Bondan. Neuroprotective Properties of the Marine Carotenoid Astaxanthin and Omega-3 Fatty Acids, and Perspectives for the Natural Combination of Both in Krill Oil. *Nutrients*. – 2014. – V. 6. – С. 1293-1317.
7. Александрова А. В. Роль матричных металлопротеиназ в заживлении ожоговых ран. *European student scientific journal*. – 2013. – № 2. – С. 3-62.

Работа поддержана Российским научным фондом (проект № 14-25-00037).

КАНДИДОЗ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК КАК БАНАЛЬНАЯ ОППОРТУНИСТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ

Кукушкина С.В.¹, Арзуманян В.Г.², Коробцова И.П.³

¹ Поликлиника МЦ УДП РФ, Москва

² НИИ Вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, Москва

³ Научно-исследовательский центр Клиника дерматологии, Москва

MUCOCUTANEOUS CANDIDOSIS AS A COMMON OPPORTUNISTIC INFECTION

Kukushkina S.V.¹, Arzumanyan V.G.², Korobtsova I.P.³, A. Yu. Sergeev^{4,2} V.Y. Sergeev

¹ Polyclinic of Presidential Medical Center, Moscow, Russia

² Mechnikov Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

³ Central Research Dermatology Clinic, Moscow, Russia

Растущая распространенность оппортунистических микозов отмечается не только в специализированных клиниках, занятых ведением больных с нейтропенией или ВИЧ-инфекцией, но также и в амбулаторно-поликлинической практике. На основании 25-летнего анализа заболеваемости в крупной многопрофильной поликлинике, ранее были показаны как общий прирост заболеваемости микозами в 2,5 раза, так и правомочность определения «поликлинические микозы» [1]. Среди микозов, наиболее часто выявляемых на амбулаторном приеме, наряду с дерматофитией все чаще выделяются инфекции, вызванные условно-патогенными грибами *Candida* и *Malassezia*, в той или иной мере отражающие иммунодефицитное состояние [2].

К наиболее частым вариантам оппортунистических микозов кожи относится кандидоз крупных и мелких складок, гладкой кожи, кандидные паронихии, а также хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек, в том числе в составе синдрома APCCED [3]. Среди форм поверхностного кандидоза в целом традиционно преобладает вульвовагинальный кандидоз (B37.3).

На основании запросов к базе данных автоматизированного учета обращаемости пациентов нами проведен анализ выявленных форм оппортунистических микозов кожи за 2005-2014 гг. Достаточная величина изучаемой выборки – контингента обслуживаемых в поликлинике лиц (около 30000 ежегодно), обеспечивает эпидемиологические данные высокой достоверностью, позволяя распространять заключения по ним на население г. Москвы и крупных мегаполисов [1]. В указанный период различные формы кандидоза были выявлены в 394 случаев (22,5 на 1000 контингента), преимущественно за счет вульвовагинального кандидоза. Разноцветный лишай за тот же период выявлялся 241 раз (16 на 1000 контингента).

За указанный период зарегистрированная распространенность вульвовагинального кандидоза возросла в 10 раз: с 1,2 до 10,8 на 1000 контингента, при этом прирост выявленных *Malassezia*-инфекций составил 1,5 раза: с 3,8 до 7 на 1000 в год. Эти данные свидетельствуют о росте регистрируемых и вновь выявленных случаев кандидоза и в целом – наиболее распространенных («банальных») оппортунистических микозов, у взрослого городского населения.

Поликлинические аспекты оппортунистических микозов могут быть связаны, в первую очередь, с длительным и бесконтрольным применением антибиотиков и кортикостероидов, некомпенсированными эндокринологическими заболеваниями. Типичными клиническими формами является кандидоз полости рта, пищевода, кожных складок и кишечника. Особо

следует отметить тот факт, что данные осложнения являются вторичными по отношению к основному заболеванию и не всегда фиксируются. Последнее обстоятельство напрямую влияет на учет заболеваемости микозами, и в ряде случаев доступные научным обобщениям исходные сведения о грибковых осложнениях недостоверны.

Высокая превалентность кандидоза слизистых оболочек в популяции и оппортунистическая природа заболевания вновь обращают внимание исследователей на иммунопатогенез и совершенствование методов диагностики и терапии данного заболевания. Среди факторов иммунитета при урогенитальном, и, в частности, вагинальном кандидозе, особо следует выделить те, которые непосредственно взаимодействуют с клетками оппортунистических дрожжей – это фагоцитирующие клетки, иммуноглобулины и антимикробные пептиды [4, 5]. В свою очередь, возбудители кандидоза и прежде всего *C. albicans* хорошо адаптированы к выживанию на слизистых оболочках и противодействию защитным факторам [6].

Мы провели исследование 45 женщин в 22–35 лет, разделенных на группы: с хроническим вульвовагинальным кандидозом в стадии обострения и ремиссии, с острым вульвовагинальным кандидозом и без типичных признаков кандидоза, определяя противогрибковую активность вагинального секрета путем инкубации культур *C. albicans* и высевов на плотную среду. Показатель активности выражали отношением клеток, убитых в процессе инкубации в течение 2 часов, к соответствующему контролю. Установлена сильная и достоверная корреляция противогрибковой активности вагинального секрета и с тяжести течения. При этом частота обнаружения иммуноглобулинов классов G и секреторных A к антигену *C. albicans* в изучаемом локусе варьировала и коррелировала с медианами обсемененности вагинального секрета. Абсолютные величины уровней IgG и sIgA, оцениваемые по интенсивности пятен в дот-блот анализе, не коррелировали ни с обилием дрожжевых клеток в вагинальном секрете, ни с высеvom, ни между собой. Не обнаружено корреляции между медианами противогрибковой активности секрета и эффективности фагоцитоза ($r = -0,117$). Таким образом, мы предположили, что наиболее значимым звеном местного иммунитета является совокупная активность растворимых противогрибковых компонентов вагинального секрета. При их дефиците, отмечающемся при хронических формах урогенитального кандидоза, макроорганизм вынужден активизировать альтернативные механизмы: местную фагоцитарную функцию и синтез специфических секреторных иммуноглобулинов. Оценка этих показателей позволяет нам составить примерный прогноз течения вагинального кандидоза в современной популяции.

Ранее проведенный анализ общей выборки женщин с вагинальным кандидозом (средний возраст 26,5 +/-6 лет) показал, что среди предрасполагающих к рецидивам кандидоза факторов до 6% отмечает беременность, 28% лечение с антибиотиками, 6% гормональную контрацепцию, 32% — другие причины. Об эпизодах лабиального герпеса в течение года сообщило 44, 9%. Приблизительно 19% отметили присутствие атопического состояния и 41, 2% — наличие разных аллергических реакций. Эти данные позволяют дать косвенную характеристику иммунологических расстройств у данных пациентов.

Как в России, так и за рубежом ожидается рост случаев урогенитального кандидоза, обусловленного устойчивыми видами и штаммами *Candida* spp. [7]. Решение этих проблем в масштабах повседневной практики едва ли может быть обеспечено системами сплошной и окончательной идентификации устойчивых вариантов возбудителей (секвенирование, MALDI-TOF), предлагаемыми отдельными исследователями в последние годы. С другой стороны, перспективным остается предварительная видовая диагностика на основе мультипраймерной ПЦР (*C. albicans*, *glabrata*, *crusei* в наборе «ТриКанАм»), предложенной российскими исследователями в ходе проекта Национальной академии микологии.

Таким образом, несмотря на то, что оппортунистические микозы кожи становятся ожидаемыми и «банальными» инфекциями в амбулаторно-поликлинической практике, существующие подходы к их диагностике и терапии далеки от совершенства и все еще требуют стандартизации. Современная стратегия совершенствования диагностики и терапии кандидоза слизистых оболочек может включать и разработку средств иммунокорригирующей терапии, и дополнение стандартных диагностических процедур доступными молекулярными методами с учетом резистентности возбудителей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Сергеев Ю.В., Бунин В.М., Иванов О.Л. и др. Поликлинические микозы. Кремлевская медицина 2010; 5:24-29.
2. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Факторы резистентности и иммунитет при грибковых инфекциях кожи и слизистых оболочек. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2004, № 1. С. 6-14.
3. Сергеев А.Ю. Иммунитет при кандидозе. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 1999; № 1. С. 81-86.
4. Арзуманян В.Г., Мальбахова Е. Т. , Комиссарова Л.М. Антимикробные пептиды как факторы местного иммунитета при вульвовагинальном кандидозе. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008; № 4. С. 46-49.
5. Yano J, Noverr MC, Fidel PL Jr. Cytokines in the host response to *Candida vaginitis*: Identifying a role for non-classical immune mediators, S100 alarmins. Cytokine. 2012, V. 58 (1). P. 118-28.
6. Караулов А.В., Лахтин М.В., Алёшкин В.А. и др. Контроль территории кандидами: прогностическая оценка поведения клинических изолятов в присутствии антимикробных факторов. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2011, № 1. С. 34-38.
7. Сергеев А.Ю., Маликов В.Е., Жариков Н.Е. Этиология вагинального кандидоза и проблема устойчивости к антимикотикам. Национальная академия микологии, серия «Медицинская микология», 2001; вып. 4.1–4.

ОСОБЕННОСТИ АУТОИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ВИБРАЦИИ НА РАБОЧИХ

Курчевенко С.И., Бодиенкова Г.М.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Восточно-Сибирский научный центр
экологии человека» СО РАМН, г. Ангарск.*

FEATURES OF AUTOIMMUNE RESPONSE WHEN EXPOSED TO VIBRATION AT WORK

Kurchevenko S.I., Bodienkova G.M.

Federal State Institution "East-Siberian Scientific Center of Human Ecology" SD RAMS, Angarsk.

Патогенез вибрационной болезни обусловлен сложным рефлекторно развивающимся комплексом изменений в функциональном состоянии различных отделов центральной нервной системе и вегетативно – гуморальными сдвигами. Сочетание вибрации и неблагоприятных производственных факторов (низкая температура, влажность, физическая нагрузка) способствует развитию у рабочих вибрационной болезни (ВБ) [3]. Клиническая картина и данные традиционных методов исследования не всегда отражают истинную тяжесть состояния, степень поражения ЦНС и дальнейший прогноз развития заболевания. Перспективным направлением в этом плане является изучение белков нервной ткани и антител к ним, представляющих собой уникальные продукты биосинтеза нейронов и глиальных клеток [2, 5].

В связи с чем, целью настоящей работы явилась выявить особенности изменений в содержании ауто-АТ к антигенам из нервной ткани у рабочих, контактирующих с вибрацией.

Обследовано всего 58 мужчин, подвергавшихся воздействию локальной вибрации. Из них: 39 стажированных рабочих без признаков нарушения здоровья от воздействия вибрации и 19 пациентов с установленным диагнозом вибрационная болезнь.

Методом ИФА оценивали сывороточное содержание АТ класса IgG, направленных к белкам: нейрофиламентному протеину-200 (NF-200), глиальному фибриллярному кислом белку (GFAP), S-100, основному белку миелина (ОБМ), вольтажзависимому Са-каналу (В-зав.Са-канал), глутаматным рецепторам (Глу-Р), ГАМК - рецепторам (ГАМК-Р), холинорецепторам (АХ-Р), бета 2 гликопротеину (б2ГП). Границы физиологического (нормального) уровня антител к используемым антигенам находятся в диапазоне от -20% до +10% от значений контрольной сыворотки. Среднюю индивидуальную иммунореактивность (СИР) каждого анализируемого образца сыворотки крови и отклонения (R) рассчитывали согласно инструкции к набору ЭЛИ-Н-Тест (МИЦ «Иммункулус») [4]. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ "STATISTICA 6.0".

В предыдущих исследованиях [1] нами показано, что у 58,3% обследованных пациентов с ВБ выявлена гиперчувствительность организма к антигенам из хрящевой ткани. Аутоантитела к энцефалитогенному протеину определены в 20 % случаев у практически здоровых работающих со стажем до 2 лет в контакте с вибрацией, в 51,7% случаев у высокостажированных рабочих и в 50% случаев рабочих с вегетативной полинейропатией конечностей. В продолжение исследований нами были определены уровни нейротропных ауто-АТ в сыворотке крови рабочих, подвергавшихся воздействию вибрации. Результаты анализа показали, что частота встречаемости выше границы физиологического (нормального) уровня антител к Сер-Р у стажированных рабочих без признаков нарушений здоровья от воздействия вибрации определены в 100% и у пациентов с ВБ в 94,7% случаев. Высокие уровни АТ к ОБМ обнаружены у 93,5% и 99,4%

обследованных соответственно, а АТ к б2ГП в 83,8% и в 73, 68% случаев. Следует отметить, что значения уровня АТ к ГАМК-Р выше нормы, свидетельствующих о нарушении процессов возбуждения / торможения, у пациентов с ВБ выявлены более чем в 2 раза чаще (26,3%), чем у стажированных рабочих, (12,9%). В то время как снижение АТ к GFAP как у стажированных рабочих, так и пациентов с ВБ установлено в 64,5% случаев. Что касается АТ к специфическому белку S-100, который является Са-зависимым регулятором множества клеточных функций (регуляция апоптоза, трофический фактор серотонинергических нейронов и др.), то снижение его уровня наблюдается у 90,32% обследованных в первой и 78,9% обследованных второй групп.

Анализ медианных значений исследуемых АТ показал достоверное снижение уровня АТ к В-зав. Са-каналу у пациентов с ВБ по сравнению с группой стажированных рабочих ($p<0,05$), что может свидетельствовать о нарушении функции нервно-мышечных контактов. Возможные нарушения мнестических функций, а также нарушений эмоционально-мотивационной сферы доказывает снижение уровней АТ к АХ-Р у пациентов с ВБ по сравнению со стажированными рабочими ($p<0,05$). Полученные результаты согласуются и подтверждают результаты электроэнцефалографического (ЭЭГ) и электронейромиографического (ЭНМГ) обследования стажированных рабочих и пациентов с ВБ, свидетельствующие о взаимообусловленных изменениях в центральной и периферической нервной системе.

Таким образом, выявленные изменения уровней АТ у стажированных рабочих без признаков нарушения здоровья от воздействия вибрации могут свидетельствовать о начинающихся процессах в нервной ткани, а у пациентов с ВБ уже о сформировавшем патологическом процессе определенной локализации. Установленные особенности в изменении уровней АТ могут служить прогностическими и донозологическими критериями нарушений в нервной ткани.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРА:

1. Бодиенкова Г.М., Иванская Т.И., Лизарев А.В. Иммунопатогенез вибрационной болезни/ Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2006. №3. С.72-77.
2. Григорьев Е.В., Вавин Г.В., Гришанова Т.Г., Будаев А.В., Дербенева О.А. Нейронспецифические белки — маркеры энцефалопатии при тяжелой сочетанной травме / Медицина неотложных состояний» 2010. 2(27). С.23-33.
3. Катаманова Е.В., Бичев С.С., Нурбаева Д.Ж. Значение дисфункции структур головного мозга в патогенезе и формировании клинической картины вибрационной болезни / Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2012. №1(83). С.32-36.
4. Полетаев А.Б. Новые подходы к раннему выявлению патологических изменений в организме человека // Методические рекомендации. 2009. С. 2-13.
5. Шерстнев В. В., Грудень М. А, Скворцова В. И. и др. Нейротрофические факторы и аутоантитела к ним как молекулярные предикторы нарушений функций мозга // Вестн. РАМН. 2002. № 6. С. 48 – 52.

ОСОБЕННОСТИ ФАГОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУСИТОМ

Лаптева А.М., Коленчукова О.А., Смирнова С.В.

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»,
г. Красноярск*

FEATURES PHAGOCYTIC IMMUNITY IN PATIENTS WITH POLYPOID RHINOSINUSITIS

Lapteva A.M., Kolenchukova O.A., Smirnova S.V.

*Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of medical problems of the North»,
Krasnoyarsk*

Несмотря на возрастающее количество фундаментальных исследований и результаты многочисленных клинических наблюдений патогенез полипозного риносинусита до настоящего времени окончательно не ясен [1,2]. Способность нейтрофильных гранулоцитов образовывать нужное количество АФК может служить прогностическим критерием для оценки дальнейшего хода воспалительного процесса, а ответ на стандартный стимул может характеризовать активность защитных сил организма [5,7]. Существуют различные способы оценки образования АФК. Одним из наиболее чувствительных является хемилюминесцентный метод, особенно после открытия активаторов хемилюминесценции (ХЛ), из которых наиболее широко используются люминол и люцигенин [3,4,6,8].

Целью исследования является оценка функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в зависимости от активатора и индуктора респираторного взрыва у больных полипозным риносинуситом.

Объекты и методы исследования

Объектом исследования являлись 54 больных полипозным риносинуситом (ПРС) в возрасте от 25 до 45 лет. Тяжесть заболевания оценивалась с учетом выраженности клинических симптомов. Контрольную группу составили 71 практически здоровых людей аналогичного возрастного диапазона.

Функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов оценивали с помощью хемилюминесценции по методу De Sole P. et al. (1983).

Для всех полученных данных определяли медиану и 25 и 75 перцентили. Проверку гипотезы о статистической достоверности исследуемых параметров проводили с помощью критерия Манна-Уитни. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.).

Результаты исследования

Изучение параметров хемилюминесценции, активатором которой является люминол и регистрируется весь пул АФК, у больных ПРС выявило увеличение скорости максимального образования АФК при спонтанном и при индуцированной процессах, где в качестве стимуляторов участвуют зимозан и бактериальная культура. Так, происходит увеличение интенсивности хемилюминесценции при индукции зимозаном и бактериями *S. aureus* и площади под кривой при спонтанном и индуцированном хемилюминесцентном процессе, а так же повышается ИА при индукции бактериальной культурой относительно лиц контрольной группы.

Изучение параметров спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов крови позволило обнаружить у больных ПРС статистически значимое замедление реакции образования АФК, по сравнению с аналогичными параметрами здоровых людей. Так, при спонтанной ХЛ происходит снижение времени выхода на пик. Что свидетельствует о снижении скорости образования супероксидного анион радикала ($\bullet\text{O}_2^-$) и таким образом низкой активности NADPH-оксидазы. При этом количество выделенного супероксидного анион радикала достоверно увеличивается в спонтанном и индуцированном зимозаном процессе за счет увеличения площади под кривой хемилюминесценции относительно контрольной группы.

Таким образом, можно с уверенностью отметить, что при полипозном риносинусите формирование свободных форм кислорода в нейтрофильных гранулоцитах идет в большей степени по миелопероксидазному пути. При исследовании особенности функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в зависимости от индуктора респираторного взрыва было выявлено увеличение интенсивности образования нейтрофильными гранулоцитами АФК в группе больных ПРС в ответ на стимул в виде бактериальной культуры в люминол-зависимом процессе. В контрольной группе как в люминол- так и в люцигенин-зависимом процессе скорость и интенсивность образования АФК увеличивается при стимуляции зимозаном.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Завгородняя Е.Г. Цитокины и их место в диагностике и лечении целого ряда заболеваний ЛОР-органов//Вестник оториноларингологии.-№3.-2008.-С.74-76.
2. Ким И.А., Носуля Е.В. Функциональная активность мерцательного эпителия слизистой оболочки носовой полости при полипозном риносинусите//Российская ринология.-№1.-2007.-С.11-15.
3. Рудой Б.А., Грачева Т.А., Рассанов В.П., Медведев Н.П. Использование метода регистрации хемилюминесценции нейтрофилов для оценки сенсибилизации лабораторных животных, иммунизированных бруцеллезной вакциной // Иммунология.-2005.-№3.-С.191-193.
4. Тюрин-Кузьмин А.Ю. Ячейка для хемилюминесцентного анализа взаимодействия клеток крови с макроскопической твердой поверхностью//Клиническая лабораторная диагностика.-2007.-№6.-С.36-39.
5. Prestwich R. J., Errington F., Hatfield P., Roodman D. G. The immune system - is it relevant to cancer development, progression and treatment? // Clin. Oncol. (R. Coil. Radiol.). - 2008.-Vol. 20.-P. 101-112.
6. Schins R. P. F., Borm P. J. A., Van Schooten F. J Neutrophils and respiratory tract DNA damage and mutagenesis: a review //Mutagenesis.-2006.- Vol. 21.-P. 225-236.
7. Stewart T. J., Greenelch K. M, Lutsiak M. E., Abrams S. I. Immunological responses can have both pro- and antitumor effects: implications for immunotherapy // Expert. Rev. Mol. Med.-2007.-Vol. 9.- P. 1-20.
8. Yamashita S., Suzuki A., Yanagita T., Ueta E., Osaki T. Analysis of neutrophil proteins of patients with Behcet's disease by two-dimensional gel electrophoresis // Biol. Pharm. Bull. -2000.-Vol. 23.-P. 519-522.

СОСТОЯНИЕ АДАПТИВНОГО И ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ КРАПИВНИЦЕЙ

Мальцев С.В., Сизякина Л.П., Лебеденко А.А.

Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону

STATE OF THE ADAPTIVE AND INNATE IMMUNITY IN CHILDREN WITH ACUTE URTICARIA

Maltsev S.V., Sizyakina L.P., Lebedenko A.A.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Распространенность крапивницы в детской популяции достигает 6,7%. При этом крапивница представляет собой полиэтиологическое заболевание, протекающее на фоне выраженных изменений в иммунном статусе [1]. В то же время, вопрос зависимости степени тяжести острой крапивницы от иммунологических механизмов остается наиболее обсуждаемым [2, 3, 4, 5].

Целью нашего исследования явилось изучение иммунных механизмов, влияющих на тяжесть течения острой крапивницы у детей школьного возраста. Для реализации поставленной цели было обследовано 58 детей обоих полов в возрасте от 7 до 16 лет. В ходе исследования установлено, что степень тяжести течения острой крапивницы распределилась следующим образом: легкая – 32 ребенка (55%), тяжелая – 26 детей (45%). В контрольную группу включили 10 детей аналогичного возраста I группы здоровья.

Методы исследования включали анализ анамнестических данных, клиническое обследование ребенка с определением степени тяжести крапивницы по Zuberbier T. с соавт. [6], определение содержания общего IgE, лактоферрина, γ -ИФ, 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, NK-лимфоцитов, активированных лимфоцитов – методом иммунофлуоресценции, содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) – методом спектрофлуориметрии, проведение теста с нитросиним тетразолием. Статистическую обработку материала проводили с помощью пакета программы Statistica 7.0.

Результаты исследования. Анализируя клинические проявления в группе детей с легким течением острой крапивницы, установлено, что элементы острой крапивницы наиболее часто локализовались на коже щек (37,5%), верхних конечностей (18,75%), всей поверхности тела (56,25%), в 75% случаев элементы сыпи носили уртикарный характер, в 31,25% случаев крапивница осложнилась развитием ангиотека.

В иммунном статусе детей с легким вариантом течения острой крапивницы отмечается нормальное содержание CD3-клеток ($68,8 \pm 9,5\%$) [$p < 0,05$], что свидетельствует о том, что процесс созревания Т-лимфоцитов практически не нарушен, так же как и процесс их дифференцировки, о чем свидетельствует соотношение CD4/CD8 ($37,2 \pm 8,3\%$ и $27,5 \pm 6,5\%$, соответственно) [$p < 0,05$]. Существенных изменений в содержании В-лимфоцитов и Ig A, M, G практически не отличается от донорских ($19,8 \pm 0,96\%$; $1,32 \pm 0,5$ г/л; $1,14 \pm 0,29$ г/л; $10,49 \pm 1,21$ г/л, соответственно) [$p < 0,05$]. В то же время содержание общих IgE и ЦИК незначительно повышено ($130,27 \pm 17,99$ МЕ/мл; $79,67 \pm 2,06$ у.е., соответственно) [$p < 0,05$]. В нейтрофильном звене отмечена редукция микробиоцидной активности ($1,42 \pm 0,17$ ед.) [$p < 0,05$]. Содержание провоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-6) и противовоспалительных цитокинов (γ -ИФ) находилось в пределах референтных значений ($2,78 \pm 0,19$ пг/мл; $2,86 \pm 0,16$ пг/мл и $19,29 \pm 0,66$ пг/мл,

соответственно) [$p<0,05$]. Уровень лактоферрина был незначительно повышен и составил $2141,2\pm 171,3$ нг/мл [$p<0,05$].

Анализ клинических проявлений у детей с тяжелым течением острой крапивницы показал, что элементы сыпи наиболее часто локализовались на коже верхних и нижних конечностей (по 36,4% и 27,3%, соответственно), всей поверхности тела (63,6%), в 91% случаев тяжелого течения острой крапивницы элементы сыпи носили уртикарный характер, в 54,5% случаев крапивница осложнилась развитием ангиоотека.

В иммунном статусе пациентов с тяжелым вариантом острой крапивницы при нормальном содержании СД3-клеток ($70,8\pm 1,3\%$) [$p<0,05$] отмечается повышение количества лимфоцитов, обладающих цитотоксическими свойствами ($33,4\pm 1,4\%$) [$p<0,05$], количество СД16-клеток снижено ($6,9\pm 0,4\%$) [$p<0,05$]. При этом готовность к апоптозу лимфоцитов (СД4/95) практически не изменена ($1,5\pm 0,75\%$) [$p<0,05$], активационная потенция (СД25) снижена ($3,33\pm 0,98\%$) [$p<0,05$]. В гуморальном звене следует отметить повышенное содержание IgM ($1,3\pm 0,36$ г/л), высокое содержание IgE и ЦИК ($161,1\pm 23,6$ г/л; $99,2\pm 4,9$ г/л, соответственно) [$p<0,05$]. Микробицидная активность нейтрофилов снижена ($1,4\pm 0,24$ ед.) [$p<0,05$]. Содержание провоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6) по сравнению со значениями в группе с легким течением крапивницы было повышенным, а противовоспалительных (γ -ИФ) – пониженным ($3,09\pm 0,39$ пг/мл; $3,73\pm 0,31$ пг/мл и $15,3\pm 0,87$ пг/мл, соответственно) [$p<0,05$]. При этом уровень лактоферрина, как показателя острой фазы воспаления, был значительно выше, чем в группе с легким течением крапивницы и составил $3176,7\pm 316,4$ нг/мл [$p<0,05$].

Сопоставительный анализ параметров функционирования клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у детей школьного возраста с острой крапивницей выявил усиление цитотоксической активности СД8-клеток, свойственной тяжелому варианту, снижение процессов ранней активации и уменьшение количества СД16-клеток по сравнению с легким вариантом течения заболевания. В гуморальном звене следует отметить более низкое содержание γ -ИФ при тяжелом течении острой крапивницы, в то время, как содержание провоспалительных цитокинов значительно не отличается от варианта легкого течения заболевания.

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: Дисс. ... канд. мед. наук – Москва, 2006. – 197 с.
3. Сизякина Л.П., Андреева И.И. Справочник по клинической иммунологии. – Ростов-на-Дону, 2005. – 448 с.
4. Lin YR, Liu TH, Wu TK, et al. Predictive factors of the duration of a first-attack acute urticaria in children. Am J Emerg Med 2011;29: 883–9.
5. Urticaria mimickers in children. Mathur AN, Mathes EF - Dermatol Ther - Nov 2013; 26(6); 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;64:1417-26.

СВЯЗЬ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТАЮЩЕГО НАСЕЛЕНИЯ С ФАКТОРАМИ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ ПО ДАННЫМ ИММУНОЭКОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

*Мартынов А.И., Федоскова Т.В., Феофанова Т.В.
ФГБУ “ГНЦ Институт иммунологии” ФМБА России*

ASSESSMENT OF THE LINK BETWEEN THE HARMFUL EFFECTS AND THE NEGATIVE OUTCOME IN IMMUNO-ECOLOGICAL RESEARCH

*Martynov A.I., Fedoskova T.G., Feofanova T.V.
Institute of Immunology, Moscow, Russia*

В настоящее время примерно 30% трудоспособного населения России работает на производстве, где действует тот или иной производственный фактор. При этом до 40% заболеваний трудоспособного населения прямо или косвенно связано с неудовлетворительными условиями труда (Минздравсоцразвития РФ, доклад «О реализации государственной политики в области охраны труда в Российской Федерации в 2008 г.», 2009, цит. по [1]).

Негативному воздействию физических, химических и биологических факторов подвержены многие органы и системы человеческого организма, в частности, система иммунитета [2]. В связи с этим, с одной стороны, актуальным является поиск возможных механизмов действия этих факторов на иммунную систему человека, с другой стороны, – оценка возможной связи между состоянием здоровья работников производства и показателями их иммунного статуса (ПИС).

В рамках данного исследования нами был проведен: а) анализ корреляционных связей (КС) между ПИС работниц промышленного предприятия с учетом условий их труда; 2) оценка связи их состояния здоровья с ПИС. В качестве характеристики условий труда было выбрано наличие (отсутствие) контакта с производственным фактором (ПФ). В качестве количественной оценки действия ПФ был выбран стаж работы в условиях контакта с ПФ (стаж ПФ). В качестве индивидуальной характеристики состояния физического здоровья обследованных было взято число заболеваний (the number of diseases, ND), имевшихся у каждого из них к началу исследования [3]. Показатель ND включал как хронические заболевания, так и травмы, перенесенные операции и ежегодные острые респираторные вирусные инфекции. В качестве индивидуальной характеристики иммунной системы использовали показатели иммунного статуса, определяемые в сыворотке крови (leuk, lymph, CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 (в абсолютных количествах и в %), FAGn, FAGm, IGE, IGG, IGA, IGM, IRI) и слюне (IGG-sal, IGA-sal, s-IGA-sal). Влияние факторов окружающей среды (в данном случае ПФ) на ПИС определяли по наличию статистически значимой инверсии знаков КС между ПИС при сравнении их в группах с разными условиями труда. При расчетах использовали непараметрические методы статистики (критерий Манн-Уитни, метод ранговой корреляции Спирмена). В случаях, когда имела место одновременная корреляция трех показателей, проводили расчет частного коэффициента корреляции [4].

В исследование были включены 78 работниц промышленного предприятия, распределенные в две группы. В группу 1 вошли 56 женщин, не имеющих контакта с ПФ, в группу 2 – 22 женщины, работающие в условиях контакта с ПФ. Группы были сопоставимы по возрасту и по величине показателя ND (для возраста $r=0,42$, для ND $r=0,38$). Прямая связь показателей иммунного статуса и величины ND со стажем ПФ в группе 2 отсутствовала.



При сравнении КС между ПИС в двух группах были выявлены 13 случаев изменения знака корреляции на противоположный (инверсия знака) при переходе от группы 1 к группе 2. В 10 случаях из 13 (76,9%) один из показателей был характеристикой местного иммунитета (IGA-sal (4 раза), s-IGA-sal (6 раз)). Вторыми показателями в этих парах были абсолютные значения лимфоцитов, CD3-, CD4-, CD19-лимфоцитов и процент лимфоцитов. Во всех указанных случаях отрицательная КС в группе женщин без ПФ изменялась на положительную связь в группе женщин с ПФ. Уровень статистической значимости инверсии знака КС находился в интервале $0,0001 < p < 0,038$. Показатели местного иммунитета IGA-sal и s-IGA-sal имели статистически значимую положительную связь с возрастом в обеих группах. Значения соответствующих коэффициентов корреляции (R) находились в интервале 0,30-0,54 с $0,001 < p < 0,025$. Уровни IGA-sal и s-IGA-sal в группах статистически значимо не различались (для IGA-sal $p=0,53$, для s-IGA-sal $p=0,38$). Значимая статистическая связь показателей IGA-sal и s-IGA-sal со стажем ПФ в группе 2 отсутствовала.

При оценке связей показателя ND с показателями IGA-sal, s-IGA-sal и возрастом получены следующие результаты. Установлено, что в группе 1 эти связи отсутствовали (для связи ND и IGA-sal $p=0,90$, для связи ND и s-IGA-sal $p=0,89$, для связи ND и возраста $p=0,32$). В группе 2 существовали: тенденция статистически значимой связи показателя ND с возрастом ($R=0,41$, $p=0,057$), статистически значимая связь ND с показателем s-IgA-sal ($R=0,44$, $p=0,04$) и статистически значимая связь s-IgA-sal с возрастом ($R=0,48$, $p=0,025$). Так как в группе женщин с ПФ имела место одновременная корреляция трех показателей (ND, s-IgA-sal и возраста), то, дополнительно, была рассчитана частная корреляция (R_p) двух показателей ND и s-IgA-sal без влияния возраста: $R_p = 0,31$, с тенденцией статистической значимости $0,10 < p < 0,20$. Кроме того, была изучена связь показателя ND и стажа ПФ в группе 2. Установлено, что в этой группе имела место тенденция статистической значимости КС ND-стаж ПФ ($R=0,30$, $p=0,18$), тенденция статистической связи ND и возраста (см. выше) и статистически значимая связь между возрастом и стажем ПФ ($R=0,78$, $p=0,00003$). Расчет коэффициента частной корреляции для пары ND-стаж ПФ показал отсутствие статистической связи между состоянием физического здоровья работниц и длительностью контакта с ПФ ($R=-0,03$, $0,20 < p < 0,50$).

Таким образом, в группе работниц, имеющих контакт с производственным фактором, выявлены многочисленные изменения в характере взаимодействия (знаке корреляционной связи) показателей клеточного иммунитета, определяемых в сыворотке крови, с показателями местного иммунитета, определяемыми в слюне, по сравнению с таковым у работниц, не имеющих этого контакта. Эти изменения могут быть идентифицированы как часть гипотетического механизма воздействия ПФ на иммунную систему. При этом, индивидуальный показатель состояния физического здоровья, предложенный нами, демонстрировал тенденцию слабой положительной связи с указанными показателями местного иммунитета, чего не наблюдалось в группе работниц без контакта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. [http1. 1. http://www.proatom.ru/files/demografia.pdf](http://www.proatom.ru/files/demografia.pdf)
2. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Истамов Х. И. Экологическая иммунология. М.: Изд-во ВНИРО, 1995, 219 с.
3. Т.В. Феофанова, А.И. Мартынов, Т.Г.Федоскова. Регрессионная модель зависимости и прогноза заболеваемости на основе иммунного статуса и условий труда. Труды XII Всероссийского совещания по проблемам управления. ВСПУ-2014 Москва 16-19 июня 2014 г. С.6657-6663.
4. А.П. Кулаичев. Методы и средства комплексного анализа данных. 4-е изд., перераб. и доп. – М: ФОРУМ: ИНФРА-М, 2006. С.141-142.

ЗНАЧИМОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ СМЕСИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ПАРОДОНТИТОМ

Меленберг Т.В.

*НОУ ВПО «Медицинский институт «РЕАВИЗ», Самара
ООО ЛУЦ профессора Шумского, Самара*

THE SIGNIFICANCE OF APPLYING TRANSPLANT MIXTURE IN COMPLEX TREATMENT AND REHABILITATION OF PATIENTS WITH PERIODONTITIS.

Melenberg T.V.

*Medical Institute «REAVIZ», Samara
Medical Training Center Professor Shumsky, Samara*

Воспалительные заболевания пародонта - сложная проблема современной стоматологии [1, 2, 3, 4, 6]. Публикации многих авторов [7, 10, 11, 12] свидетельствуют о значительном росте числа хронических заболеваний обусловленных приобретенной вторичной иммунной недостаточностью, причины которой до конца не выяснены. К их числу относится и пародонтит. Вопрос о рациональном и эффективном лечении больных пародонтитом остается открытым, несмотря на значительно расширившийся арсенал медикаментозных и инструментальных средств диагностики и способов лечения [2, 5, 7, 8, 9].

Целью настоящего исследования явилась оценка применения трансплантационной смеси в комплексном лечении и реабилитации больных пародонтитом.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

Разработать трансплантационную смесь с высокими иммуностроительными свойствами;

Оценить возможность применения трансплантационной смеси в комплексном лечении и реабилитации больных пародонтитом.

Материалы и методы:

FR –центрифуга, костная мельница Bone-mill KM 3, многоканальный иммуноферментный анализатор «Dynatech MR3000», иммуноферментная тест-система «Цитокин» г. Санкт-Петербург. Для определения уровня иммуноглобулинов применяли метод радиальной иммунодиффузии по Манчини. Сравнивали 4 группы пациентов: в первой группе (42 пациента), остеопластика проведена без F.R.P., во второй (18 пациентов), остеопластика с F.R.P. (трансплантационная смесь), третья – 97 - консервативное лечение и четвертая, контрольная группа - 15 человек - интактный пародонт. В группы наблюдения включены пациенты некурящие, без серьезных соматических заболеваний в возрасте 35 - 55 лет. В последующем у 59 пациентов проведена операция дентальной имплантации. Всего установлено 113 имплантатов (Radix, Konmet, Semados), из них 37 у 19 человек первой группы, что составило 45,2% от числа пациентов в группе, 34 – у 11 пациентов второй группы - 61,1% и 42 имплантата у 29 пациентов 3 группы - 29,9% случаев. Изучены динамические изменения содержания Ig A, G, sIgA и ИЛ-1 α , - β , ИЛ-8, ФНО- α в ротовой жидкости. Обследования повторяли через: 3, 7, 12 - 14, 28 - 30, 84 - 90, 168 – 180 суток.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакетов прикладных программ SPSS 11.5 и Statistica 6.0.

Результаты исследований:

Разработана трансплантационная смесь (Патент РФ на изобретение № 2301684 от 27.06.2007г., соавт. Л.Т.Волова), которая используется при проведении костно-пластических операций на тканях пародонта. Основными компонентами смеси являются аллогенная лиофилизированная губчатая костная ткань (АЛГКТ) и F.R.P. – тромбоциты с высоким содержанием фибрина. АЛГКТ предварительно насыщали антисептическим препаратом при помощи низкочастотного ультразвука в течение 2’.

Благодаря применению данной трансплантационной смеси стало возможным проведение установки имплантатов при тонком и узком гребне альвеолярного отростка и одновременное увеличение его объема (Патент РФ на изобретение № 2269969 от 20.02.2006г., соавт. В.П.Болонкин, И.В.Болонкин, П.А.Рыбаков, Л.Т.Волова). Введение в состав смеси F.R.P. позволяет не только придать ей пластичность, ускорить процессы перестройки костного имплантата и усилить противоинфекционный эффект, но и повысить местный иммунитет полости рта. F.R.P. содержит в высокой концентрации факторы роста, которые являются цитокинами, а резкое повышение концентрации цитокинов в очаге инфекции способствует быстрому разрешению воспалительного процесса. Это подтверждено данными клинических и лабораторных исследований.

Установлено, что при проведении хирургического лечения удается достичь более длительной ремиссии процесса, и лучшие результаты получены именно при введении в состав костного имплантата F.R.P. - тромбоцитов с высоким содержанием фибрина (трансплантационная смесь).

Результаты коррелируют с динамикой клинических симптомов.

Выводы:

Разработанная трансплантационная смесь благодаря введению в ее состав F.R.P. – тромбоцитов с высоким содержанием фибрина обладает иммуностропной активностью, способствуя повышению местного иммунного ответа.

Трансплантационная смесь создает оптимальные условия для регенерации костной ткани и остеоинтеграции дентальных имплантатов, улучшает результаты комплексного лечения и реабилитации больных пародонтитом

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Аболмасов Н.Г., Аболмасов Н.Н., Гелетин П.Н., Соловьев А.А. Современные представления и размышления о комплексном лечении заболеваний пародонта // Российский стоматологический журнал, 2009. - № 5. – С. 26 – 32.
2. Атрушкевич В.Г. Остеопороз в клинике болезней пародонта. Часть 1. Этиопатогенез хронического генерализованного пародонтита и нарушения фосфорно-кальциевого обмена// Российский стоматологический журнал, 2007. - № 5. – С. 42 – 46.
3. Вейсгеймс Л.Д., Люмкис Е.В. Состояние вопроса о влиянии соматических заболеваний на клинику и лечение пародонтитов // Новое в стоматологии, 2005. - № 4. – С. 75 – 76.
4. Григорьян А.С., Грудянов А.И., Рабухина Н.А., Фролова О.А. Болезни пародонта. - М.: Мед. инф. Агенство, 2004. – 320 с.
5. Лепилин А.В., Осадчук М.А., Карабушина И.В., Карабушина Я.Г. Гистаминсекретирующие апудоциты желудка и тучные клетки десны при воспалительных заболеваниях пародонта у больных хроническим гастритом // Проблемы гастроэнтерологии: Материалы Всероссийской научно-практической конференции – Саратов, 2002. – С. 53 – 54.

-
6. Меленберг Т.В. Возможности пассивной иммунотерапии при лечении больных пародонтитом/ Монография. – Самара, 2013. – 212с.
 7. Пинегин Б.В. Современные представления о стимуляции антиинфекционного иммунитета с помощью иммуномодулирующих препаратов // Антибиотики и химиотерапия, 2000. - № 12. – С. 3 -8.
 8. Сафонова, А.В. Корреляционный анализ клинических и денситометрических показателей для оценки риска развития заболеваний пародонта у лиц мужского пола / А.В.Сафонова, И.В.Угаров, А.Н. Петрин // Российский стоматологический журнал. – 2010. - № 6. – С. 32 – 35.
 9. Цепов Л.М., Голева Н.А., Николаев А.И. Факторы определяющие сопротивляемость пародонта патогенным воздействиям// Пародонтология, 2008. - № 2. – С. 3 – 7.
 10. Хаитов Р.М. Иммунология. М., 2011. – 320 с.
 11. Hetz G. PAR-Therapie auch nach dem GMG! // DENTAL:SPIEGEL, 2004. – № 1. – S. 28 /
Терапия заболеваний пародонта по GMG // Новое в стоматологии, 2005. - № 1. – С. 30 – 35.
 12. Mellor, A.L. Creating immune privilege: active local suppression that benefits friend, but protects foes / A.L. Mellor, D.H. Munn // Nature Rev. Immunol. – 2008. – Vol. 8. – P. 74 – 80.

АНАЛИЗ МИКРОФЛОРЫ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ И АУТОИММУННОЙ КРАПИВНИЦЕЙ

*Молотиллов Б.А., Осипова М.В., Баранова Н.И.
ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России, Пенза*

ANALYSIS OF THE MICROFLORA OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT IN PATIENTS WITH CHRONIC IDIOPATHIC AND AUTOIMMUNE URTICARIA

Molotilov B.A., Osipova M.V., Baranova N.I.

*GBOU DPO «Penza institute of improvement of doctors» of the Ministry of Public Health and Social
Development of the Russian Federation»*

В этиологии и патогенезе хронической формы крапивницы значительная роль отводится различным инфекционным агентам (1). В ранее проведенных нами исследованиях на 61 пациенте (42 женщины и 19 мужчин) с хронической идиопатической крапивницей (ХИК) при тщательном клинико-лабораторном обследовании у всех больных были выявлены очаги хронической инфекции. Среди последних немаловажную роль играют инфекции верхних дыхательных путей (2). Ряд авторов подчеркивает роль хронической инфекции в инициации аутоиммунной формы хронической крапивницы (ХАК). Особую значимость, на наш взгляд, приобретают микроорганизмы, которые способны образовывать суперантигены (золотистый стафилококк, стрептококк и другие). Хорошо известно, что эти микроорганизмы вызывают активацию различных клеток, в том числе и тучных.

Вполне вероятно, что микроорганизмы из очагов хронической инфекции в одних случаях могут инициировать развитие ХАК, с другой стороны, они и сами могут вызывать дегрануляцию тучных клеток с последующим развитием воспалительной реакции в виде крапивницы (3).

В связи с этим целью нашей работы было сравнительное изучение характера микрофлоры из очагов хронической инфекции верхних дыхательных путей у больных с идиопатической и аутоиммунной крапивницей. При диагностике ХАК мы учитывали положительную пробу с аутосывороткой, наличие другой аутоиммунной патологии и наличие аутоантител к антигенам щитовидной железы.

Под наблюдением находилось 42 пациента с идиопатической крапивницей и 31 пациент с аутоиммунной крапивницей в возрасте от 18 до 65 лет. Исследования показали, что у больных с ХИК и ХАК чаще всего выделялись следующие микроорганизмы: *S.aureus*, *S.epidermidis*, *Str.viridans*, *N.perflava*, *Enterobacter*, *Candida albicans*. Однако по нашим предварительным данным, в группе больных с аутоиммунной крапивницей *S.aureus* определялся чаще (55%), чем у больных с ХИК (30%).

В настоящее время нами проводится изучение цитокинового профиля (γ -ИНФ, ИЛ-10, ИЛ-17 и др.) у больных обеих групп, а также изменение полиморфизма генов, характеризующие эти цитокины. Предполагается выявить более тонкие механизмы развития указанных фенотипов хронической крапивницы и повысить эффективность проводимого лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Клиническая аллергология и иммунология. Руководство практикующих врачей / Под ред. Л.А. Горячкиной и К.П. Кашкина. – М.: Миклош, 2009. – 432с.
2. Молотиллов Б.А., Алешкин В.А., Орлова Е.А., Баранова Н.И., Новикова Л.И. «Аспекты диагностики, патогенеза, течения и терапии сложных фенотипов хронической крапивницы», М.: «Медицинское Маркетинговое Агентство», 2014. – 104с.
3. Федосеева В.Н., Федоскова Т.Г. Молекулярные механизмы формирования инфекционно-обусловленных форм аллергии. // Росс.аллерг.ж. – 2013. – №2. – ч.2. – С.298-300.

ПРОФИЛИ ЦИТОКИНОВ, СОСТОЯНИЕ МИКРОБИЦИДНЫХ МЕХАНИЗМОВ У БОЛЬНЫХ С ОДОНТОГЕННЫМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ ЧЕЛЮСТЕЙ

Москалёв А.В., Фалсафи А.Р.М., Шумилова Н.А.,

Яременко А.И., Галкина О.В.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

PROFILES CYTOKINES, A CONDITION MICROBICIDAL MECHANISMS AT PATIENTS WITH ODONTOGENIC AN OSTEOMYELITIS OF JAWS

Moskalev A.V., Falsafi, A.R.M., Shumilova N.A.,

Yaremenko A. I., Galkina O.V.

The Military Medical Academy named by S.M. Kirov, St.-Petersburg

Введение.

Показано, что этиологической причиной одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваний у человека чаще всего являются неспорообразующие анаэробы родов *Bacteroides* (*B.fragilis*), *Prevotella* (*P. melaninogenica*), *Porphyromonas* (*P. saccharolytica*), *Fusobacterium* (*F.nucleatum*), *Peptococcus* (*P. asaccharolyticus*) и *Peptostreptococcus* (*P.anaerobius*) [1, 7]. Превалирующего влияния какого-либо одного из них на частоту возникновения одонтогенного остеомиелита челюстей (ООЧ) не выявлено [8, 9]. Поэтому важнейшее значение для определения стадии и прогноза дальнейшего развития ООЧ, выбора тактики и стратегии его терапии приобретают результаты исследования иммунного гомеостаза больных и, в первую очередь, показателей врожденного иммунитета.

Больные с ООЧ составляют 40-50% среди всех пациентов в специализированных челюстно-лицевых стационарах [2, 4]. Вопросы патогенеза, ранней диагностики, лечения и профилактики одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваний, остаются наиболее актуальными для современной хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии [2, 5]. Одним из направлений является разработка и внедрение в клиническую практику новых методов ранней диагностики и прогнозирования гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области, в том числе острого одонтогенного остеомиелита [1, 6].

В отличие от периферической крови, иммунологические показатели биологических жидкостей из инфекционного очага отражают выраженность местного воспаления и могут иметь диагностическое значение при локальных патологических процессах [9, 10]. Показано, что инфекция, развивающаяся на слизистых, коррелирует с уровнем мукозных антител лучше, чем с концентрацией антител в сыворотке крови, так как именно состав биологической жидкости из очага инфекции тесно связан с местными воспалительными реакциями [3, 10].

Актуальность исследования определяется распространенностью среди населения больных с одонтогенным остеомиелитом, трудоемкостью и дороговизной лечения, частыми рецидивами и осложнениями заболевания, переходом в хроническую форму, а также значительным интересом исследователей к вопросам лабораторной диагностики одонтогенных остеомиелитов.

Цель исследования.

Оценка некоторых показателей врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с одонтогенным остеомиелитом челюстей, как факторов, позволяющих выявить раннее воспаление



Материалы и методы.

Группу исследования составили 70 пациентов в возрасте от 23 до 67 лет (средний возраст 42 ± 5 лет) с острыми инфекционно-воспалительными одонтогенными заболеваниями челюстно-лицевой области с преимущественным поражением костной ткани. Все больные поступили в отделение челюстно-лицевой и пластической хирургии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в экстренном порядке с диагнозами: острый одонтогенный остеомиелит верхней или нижней челюсти и имели показания к хирургическому лечению для адекватного дренирования очага гнойного воспаления (удаление «причинного» зуба, внутриротовой разрез).

Контрольную группу составили 29 здоровых добровольцев в возрасте от 22 до 62 лет (средний возраст 41 ± 8 лет).

Для оценки состояния механизмов фагоцитоза у пациентов с ООЧ использовали результаты цитохимического варианта теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-теста) по Виксман М.Е., Маянскому А.И. (1979), характеризующего кислородзависимые микробицидные системы фагоцита и средние показатели цитохимического лизосомального катионного (ЛКТ) теста по Пигаревскому В.Е. и соавт. (1981), применяемого для изучения кислороднезависимых механизмов фагоцитоза.

Определение компонентов комплемента С3 и С5 человека проводили с помощью наборов реагентов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Продукцию цитокинов: фактора некроза опухолей-альфа (TNF- α), интерферона-гамма (IFN- γ), интерлейкинов (IL) - 1 β , 2, 6, 8, 10 исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), используя соответствующих наборы реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Местное иммунологическое обследование включало определение концентраций IL-8, TNF- α , IgE и тартрат резистентной кислой фосфатазы (TRAP) (фирма «IDS - immunodiagnosticsystems») в слюне, смывах из полости носа, оценивались при поступлении и через 7 дней после начала проведения терапии, концентрация TRAP – однократно до начала лечения методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

Результаты исследования обрабатывались с использованием «t» критерия Student для определения различий относительных и абсолютных величин. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение.

Скорее всего, основной причиной развития ООЧ являются изменения иммунного гомеостаза, связанные со снижением функциональных возможностей клеток моноцитарно-фагоцитарной системы, контролирующей аутомикрофлору [7, 8].

Полученные результаты свидетельствуют об имеющихся существенных уменьшениях резервной метаболической емкости нейтрофилов у больных с ООЧ. Особенно интересен показатель базального НСТ-теста, по которому нет достоверных различий с показателями контрольной группы. Это свидетельствует о том, что даже в базальных условиях у обследуемых больных имеется гиперактивация фагоцитов. К сожалению, этого недостаточно для эффективного развития микробицидных эффектов фагоцитов. Стимулированный НСТ-тест ярко подтверждает, что у больных с ООЧ снижена эффективность кислородзависимых механизмов фагоцитоза. Это свидетельствует как о снижении иницилирующей возможности фагоцита, так и о его возможных метаболических дефектах, т.е. неспособности нейтрофилов продуцировать достаточное количество активных форм кислорода (АФК), которые необходимы для нормального процесса фагоцитоза [1, 2]. Показатели ЛКТ-теста в оцениваемых группах

также отражали снижение эффективности кислороднезависимых механизмов фагоцитоза у больных с ООЧ.

Суммарную эффективность фагоцитоза отражает индекс завершенности фагоцитоза, подтверждающий снижение активности нейтрофилов осуществлять киллинг микроорганизмов. При анализе параметров фагоцитоза, несмотря на достоверные различия по ряду показателей, необходимо отметить имеющуюся неоднородность и глубину изменений. Процесс поглощения тест-культуры *S. aureus* сохранялся в пределах нормы у 78% лиц, а вот показатель завершенности их переваривания был снижен более чем в половине случаев. Т.е. снижение резервной метаболической емкости у больных не сопровождалось значительным угнетением процессов поглощения микроорганизмов.

Таким образом, установлено, что у больных с ООЧ значительно снижается функциональная активность фагоцитов, которая приводит к неэффективности как кислородзависимых, так и кислороднезависимых механизмов фагоцитоза. Существенный вклад в поддержании микробицидных эффектов нейтрофилов на высоком уровне вносят провоспалительные цитокины, а также компоненты комплемента С3а, играющие очень важную роль в поддержании воспаления и С3b в опсонизации микроорганизмов и без которых фагоцитоз в большинстве случаев остается незавершенным. Поэтому анализ спектра и динамики профиля сывороточных уровней цитокинов, белков системы комплемента при активном патологическом процессе, в том числе при локальном повреждении, представляет как теоретический, так и практический интерес.

Оценка профилей цитокинов также подтверждает, что у больных с ООЧ имеется локальное воспаление, однако это недостаточно для развития адекватного воспалительного процесса, необходимого для нейтрализации и элиминации патогена. Профили основных провоспалительных цитокинов у больных с ООЧ лишь незначительно превышают границы доверительной нормы или находятся в её пределах, что недостаточно для эффективного фагоцитоза. Интересен результат определения $IFN\gamma$, который хоть и достоверно, но незначительно превышает показатели контрольной группы, а ведь именно этот цитокин вместе с IL-12 определяет развитие клеточно-опосредованных механизмов иммунного ответа. Данное обстоятельство подтверждает наличие супрессивных механизмов, подавляющих развитие эффективного иммуно-воспалительного процесса. Профили основных компонентов комплемента также подтверждают недостаточную эффективность воспалительного процесса.

Таким образом, установлено снижение функциональных возможностей фагоцитов, связанное с недостаточной продукцией цитокинов, определяющих фазу острого воспаления (IL-1, IL-8, $IFN\gamma$), так и, в большей степени, цитокинов хронического воспаления (IL-6, IL-10), что в итоге повышает возможность развития ООЧ. Неэффективность иммунного ответа может быть связана и с отсутствием увеличения концентрации IL-2. Оценка активности Th1/Th2-ответа по индексу соотношения $IFN\gamma/IL-10$ показала отсутствие выраженности развития иммуно-воспалительного ответа, что в итоге, объясняет неэффективность механизмов фагоцитоза.

Выявленные факты требуют того, что при выборе тактики лечения таких больных в обязательном порядке необходимо использовать иммуномодулирующую терапию.

Для оценки состояния местного иммунного гомеостаза были проанализированы профили основных провоспалительных цитокинов в назальных смывах и слюне.

В назальных смывах и слюне здоровых лиц концентрация TNF- α достоверных различий не имела и составила от 0 до 2 пг/мл. Схожий цитокиновый состав ротовой жидкости и носовых смывов свидетельствует о возможности использования смывов из полости носа для оценки

местного течения воспалительных процессов челюстно-лицевой области в случае наличия примеси крови в слюне. Именно по этой причине не проводилось изучение уровня TNF- α в слюне исследуемой группы больных.

У 39% пациентов (27/70) с одонтогенным остеомиелитом исходная концентрация TNF- α в назальных смывах находилась в диапазоне от 100 до 293 пг/мл (средняя концентрация 230 ± 67 пг/мл). В назальных смывах остальных пациентов (43/70) концентрация цитокина не превышала 10 пг/мл. Через 7 дней после начала терапии у пациентов с исходно высокими значениями уровень данного цитокина снижался до 26 ± 12 пг/мл, что более чем в 8 раз ниже исходного уровня ($p < 0,05$). У остальных пациентов к окончанию курса терапии концентрация TNF- α была 0 пг/мл.

В контрольной группе уровень TRAP (маркера нарушения скорости ремоделирования костной ткани) был в интервале от 0,95 до 3,2 Е/л (среднее значение $1,8 \pm 0,5$ Е/л) и соответствовал уровню нормы (референтный интервал у мужчин – до 4,82 Е/л, у женщин – до 4,15 Е/л). В крови обследованных пациентов с одонтогенным остеомиелитом концентрация данного маркера ни в одном случае не выходила за пределы референтного интервала и составила от 1,2 до 3,9 Е/л (среднее значение $1,8 \pm 0,6$ Е/л). Достоверных различий в показателях TRAP крови в исследуемой группе больных и группе контроля выявлено не было.

TRAP – фермент, секретируемый остеокластами и попадающий в повышенном количестве в кровотоки при увеличении количества и возрастании активности остеокластов, его концентрация в крови коррелирует со скоростью резорбции кости [4, 7, 8]. Основной причиной повышения TRAP является остеопороз. Ни у одного из обследованных пациентов концентрация маркера резорбции костной ткани не выходила за пределы референтного интервала, что свидетельствует об отсутствии патогенетической взаимосвязи между одонтогенным остеомиелитом и нарушением костного метаболизма.

В ротовой жидкости и назальных смывах здоровых лиц концентрация IL-8 составила от 10 до 120 пг/мл (среднее значение $63,4 \pm 30,8$ пг/мл), и от 1,4 до 102 пг/мл (среднее значение $58,6 \pm 37,6$ пг/мл) соответственно. Достоверных различий в уровне IL-8 в слюне и назальных смывах выявлено не было ($p > 0,05$), что подтверждает теорию о единстве мукозной иммунной системы ротовой и носовой полостей.

При поступлении в клинику у пациентов с одонтогенным остеомиелитом концентрация IL-8 в ротовой жидкости и назальных смывах достоверно превышала уровень данного цитокина пациентов контрольной группы, и была в пределах от 56 до 1910 пг/мл (среднее значение 476 ± 75 пг/мл), а после лечения достоверно снижалась в 7-10 раз и составила от 10,5 до 400 пг/мл (среднее значение $82,1 \pm 17$ пг/мл). Достоверных различий в уровне IL-8 в слюне и назальных смывах исследуемой группы больных выявлено не было ($p > 0,05$). Динамика IL-8 как в назальных смывах, так и слюне обследованных пациентов полностью отражает воспалительные реакции, протекающие на слизистых. Данный цитокин является мощным хемоаттрактантом, привлекающим нейтрофилы в зону воспаления, играющим важную роль в регуляции местного иммунитета. Повышение местного синтеза IL-8 усиливает приток клеток, участвующих в воспалительных процессах. Это приводит к усилению защитных реакций на слизистых и способствует скорейшей элиминации патогена [3, 5]. Повышенный уровень IL-8 через 7 дней после начала терапии свидетельствует о продолжении воспалительных реакций на слизистой оболочке и после исчезновения клинических признаков воспаления.

Заключение.

Проведенное исследование позволило установить, что течение ООЧ протекает на фоне выраженной иммуносупрессии, что подтверждают профили IL-10 и результаты комплексной

оценки микробицидных эффектов нейтрофилов. Незавершенность иммунновоспалительных процессов у таких больных отражают повышенные уровни IL-8 в назальных смывах на фоне отсутствия клинической симптоматики. Отсутствие достоверных различий в уровне TRAPy больных одонтогенным остеомиелитом в сравнении с группой здоровых лиц свидетельствует о том, что патогенетически заболевание не связано с нарушениями костного метаболизма.

В качестве материала для исследования местной воспалительной реакции у больных с остеомиелитом челюстей могут использоваться как слюна, так и назальные смывы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Губин, М.А. Итоги изучения осложнений острой одонтогенной инфекции у стоматологических больных / М.А. Губин, Ю.М. Харитонов // Рос. стоматол. журн. – 2005. – № 1. – С. 10–15.
2. Робустова, Т.Г. Новые тенденции в течении одонтогенных остеомиелитов челюстей / Т.Г. Робустова // Рос. стоматол. журн. – 2006. – № 5. – С. 32–34.
3. Соловьева, М.А. Уровень интерлейкина-8 в слезной жидкости отражает активность местного воспаления при туберкулезе глаз / М.А. Соловьева [и др] // Цитокины и воспаление. – 2011. – № 3 – С. 27–29.
4. Яременко, А.И. Лечение и профилактика инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у пациентов старших возрастных групп (Клинико-эксперим. исслед.): автореф. дис. ... докт. мед. наук. / А.И. Яременко – СПб., 2007. – 37 с.
5. Baltensperger, M. Is primary chronic osteomyelitis a uniform disease? Proposal of a classification based on a retrospective analysis of patients treated in the past 30 years / M. Baltensperger [et al] // J. Craniomaxillofac. Surg. – 2004. – Vol. 32, № 1. – P. 43–50.
6. Gutiérrez-Pérez, J.L. Orofacial infections of odontogenic origin / J.L. Gutiérrez-Pérez [et al] // Med. Oral. – 2004. – Vol. 9, № 4. – P. 280–287.
7. Heimdahl, A. Oral yeast infections in immunocompromised and seriously diseased patients / A. Heimdahl, C.E. Nord // Acta Odontol. Scand. – 1990. – Vol. 48, № 1. – P. 77–84.
8. Lam, D.K. Marble bone disease: a review of osteopetrosis and its oral health implications for dentists // D.K. Lam, G.K. Sándor, H.I. Holmes // J. Can. Dent. Assoc. – 2007. – Vol. 73, № 9. – P. 839–843.
9. Lavis, J.F. Osteomyelite chronique multifocale recurrenente. A propos d'un cas de la mandibule / J.F. Lavis [et al] // Arch. Pediatr. – 2002. – Vol. 9, № 12. – P. 1252–1255.
10. Springer, I.N. A new method of monitoring osteomyelitis / I.N. Springer [et al.] // Int J. Oral Maxillofac. Surg. – 2007. – Vol. 36, № 6. – P. 527–532.

ВЛИЯНИЕ ТРИГГЕРНЫХ ФАКТОРОВ НА СПЕКТР И СТРУКТУРУ АЛЛЕРГОПАТОЛОГИИ В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

Надей Е.В.

Омская государственная медицинская академия

EFFECT OF TRIGGER FACTORS ON THE SPECTRUM AND STRUCTURE OF ALLERGY IN THE OMSK REGION

Nadey EV

Omsk State Medical Academy

Распространенность аллергических заболеваний (АЗ) в России колеблется от 10 до 38,7%, самым распространенным из них является бронхиальная астма (БА) (заболеваемость варьирует от 2,6 до 20%), аллергический ринит (АР) (заболеваемость достигает 12,7 – 24%). Распространенность лекарственной аллергии составляет от 1 до 30%, атопического дерматита среди детей – 5,9%, крапивницы 15-25% [1, 2].

В Омской области наиболее часто встречаемые нозологические формы – БА (60-80%) и поллиноз (до 40%) [3].

Около 18-20% заболеваний населения связано с воздействием факторов окружающей среды [4], прослеживается корреляция между качеством среды обитания и заболеваемостью населения [5]. Риск возникновения заболеваний на загрязненных территориях выше, чем на условно чистых. К «болезням риска» относятся заболевания верхних дыхательных путей [4, 6, 7]. Уровень «ответной реакции» населения на техногенное загрязнение городской среды проявляется в увеличении заболеваемости взрослого и детского населения в техногенно-загрязненных микрорайонах [8, 9, 10]. Это обусловлено антропогенными воздействиями на окружающую среду, и зависит как от характера аллергенного окружения, так и от климатогеографических особенностей [1, 3, 5, 11, 12].

Подробная карта высотной зональности распространения пылевых аллергенов в зависимости от погодных условий и календаря цветения г. Омска разработана К.И. Нестеровой [15].

Фоном формирования АР в Омске служат высокая запыленность, загрязненность атмосферы ацетальдегидом, оксидом углерода, формальдегидом и бенз(а)пиреном, оксидом и диоксидом азота, аммиаком, ацетоном, бензолом, этилбензолом; диоксидом серы, сероводородом, фенолом, сажей, хлористым водородом, ксилолом, толуолом, способствующая нарушению целостности слизистой оболочки полости носа и высокой контаминации условно-патогенной микрофлорой [12].

Цель работы – определение взаимосвязи влияния антропогенных факторов на заболеваемость населения респираторными аллергиями.

Материалы и методы. Использованы открытые статистические отчеты мониторинга окружающей среды и заболеваемости в омской области. А также результаты аллергологического обследования 1000 человек, из них 464 мужчин и 536 женщин, в возрасте от 15-60 лет, с длительностью заболевания от 3-16 лет.

Результаты и их обсуждение. Омская область занимает территорию 141,1 тыс. кв. км (1/15 часть территории Западной Сибири). Численность населения Омской области на 1 января 2013 г. составила 1974,4 тыс. человек.

По природоохранным данным ежегодно в Омской области выбрасывают в атмосферу от стационарных источников 243,6 тыс. т загрязняющих веществ, в т. ч. в Омске - 200,9 тыс. т (82%). Выбросы от автотранспорта составляют 419,9 тыс. т, из них 255,3 тыс. т (61%) в Омске.

Одновременно отмечается рост общей заболеваемости населения Омской области, которая составила по обращаемости в 2013 г. у взрослых 196872 на 100 тыс. человек, что на 1,3% выше, чем в 2012 г. и выше российского (в РФ в 2012 г. – 160415,1 на 100 тыс. населения). В структуре общей заболеваемости населения преобладают болезни органов дыхания (18,9% среди взрослых и 40,1% среди детей) и аллергопатологии в частности [14].

За последние десятилетия в Омской области в 1,5 раза увеличилось количество больных БА (с 12050 до 18577) и поллинозом (с 5390 до 8139) [15]. Прослеживается зависимость количества пациентов от экологического неблагополучия административного округа с превышением показателя в 2-3 раза [16].

Исследование показало высокий процент сочетанной аллергопатологии у пациентов (n = 871; 87,1%). Сочетание поллиноза и атопической БА составило 18% (n = 205); атопической БА в сочетании или без с атопическим дерматитом и АР круглогодичной формы - 74% (n = 551).

Сенсибилизация к аллергенам пыльцы сорных (n = 262, 35,2%) и злаковых трав (n = 211, 28,3%), а по бытовым аллергенам выявлены региональные особенности по значимости аллергенов домашней пыли (n = 536, 72%) и сочетанию его с клещом домашней пыли (n = 438, 58,9%).

Выраженная поливалентная сенсибилизация у лиц, обращающихся к аллергологу подчеркивает, что в настоящее время вопросы ранней диагностики, лечения и профилактики аллергических заболеваний у взрослого, а особенно, детского населения выходят за рамки клинической терапии и представляют собой сложную медико-социальную проблему.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Гущин И.С. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия / И.С. Гущин, О.М. Курбачева. - М.: «Фармарус Принт Медиа», 2010. - 228 с.
2. Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология: национальное руководство / Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с.
3. Надей Е.В. Использование ингаляционных провокационных тестов для определения риска развития бронхиальной астмы у больных с аллергическим ринитом / Е.В. Надей, В.И. Савалкин, К.И. Нестерова // Российская ринология. - 2007. - № 2. - С. 20а-21.
4. Сетко Н. П. Методические основы диагностики ранних нарушений здоровья детей и подростков в условиях воздействия факторов среды обитания / Н. П. Сетко, А. Г. Сетко, Н. Г. Каримова // Здоровье населения и среда обитания. - 2011. - № 10. - С. 25-28.
5. Ляпин В. А. Гигиеническая оценка взаимосвязи загрязнения окружающей среды и заболеваемости детского населения крупного промышленного города / В. А. Ляпин, Ю. В. Ерофеев, Н. В. Дедюлина, Т. А. Нескин // Здоровье населения и среда обитания. - 2006. - №1. - С. 12-15.
6. Bharadwaj, L. Human Health Risk Assessment Approach for Urban Park Development / L. Bharadwaj, R. Machibroda // Arh. Hig. Rada Toksikol. 2008. -Vol. 59. - №3. -P. 213-221.
7. Ляпин В.А. Социально-гигиеническая характеристика среды жизнедеятельности детского населения / В.А. Ляпин, Ж.В. Гудинова // Сибирь - Восток. – 2003. – № 6 (66). – С. 27-30.
8. Величковский Б. Т. Жизнеспособность нации / Б. Т. Величковский. -М.: РАМН, 2009. - 178 с.

9. Влияние полиметаллических загрязнений объектов окружающей среды на изменение микроэлементного состава биосред у детей / Н. В. Зайцева, И. К. Савельев, А. К. Портнов [и др.] // Гигиена и санитария. - 2004. - №4. - С. 11-15.
10. Совалкин В.И. Роль изучения факторов местного иммунитета при патологии дыхательных путей / В.И. Совалкин, Е.И. Алтынова, К.И. Нестерова, А.В. Ломброзо // Фундаментальные исследования. - 2011. - № 10-1. - С. 151-154.
11. Нестерова К. И. Возрастные и региональные особенности микробного ландшафта слизистой носа и глотки / К. И. Нестерова, И. А. Нестеров // Материалы XVI съезда отоларингологов РФ. Сочи, 2001. - С. 627-630.
12. Надей Е.В. Ультразвуковой эндоназальный диагностический тест респираторных аллергозов / Е.В. Надей, К.И. Нестерова // патент на изобретение RUS 2193863 19.10.2000.
13. Стороженко А. Е. Состояние здоровья населения и деятельность системы здравоохранения Омской области в 2013 г / А. Е. Стороженко, Т. Г. Равдугина // Омск, 2013. - 178 с.
14. Экологические и фенологические факторы формирования сезонных аллергических заболеваний верхних дыхательных путей в условиях г. Омска / К. И. Нестерова [и др.] // Актуальные проблемы оториноларингологии и смежных дисциплин: сборник научно-практ. конф., посв. 75-летию со дня рождения Н. В. Мишенькина /под ред. Ю. А. Кротова, К. И. Нестеровой, А. И. Драчука. – Омск, 2005. – С. 15 - 16.
15. Овсянников Н. В. Загрязнение окружающей среды и заболеваемость бронхиальной астмой взрослого населения крупного промышленного города / Н. В. Овсянников, В. А. Ляпин, С. Н. Авдеев // Казанский медицинский журнал. - 2011. - Т. 92, № 4. - С. 577-581.
16. Казаковцев В. П. Гигиеническая оценка влияния социально-экономических факторов на формирование хронической патологии верхних дыхательных путей населения промышленного центра / В. П. Казаковцев, В. А. Ляпин // Фундаментальные исследования - 2012. - № 12-2. - С. 274-276.
17. Павлова К. С. Клинико-экономические аспекты аллерген-специфической иммунотерапии больных поллинозом / К. С. Павлова, О. М. Курбачева, И. С. Гущин // Российский. Аллергологический журнал. – 2004. - № 3. - С. 30-35.

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ СОЧЕТАННОЙ АЛЛЕРГОПАТОЛОГИИ В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

*Надей Е.В., Нестерова К.И., Нечаева Г.И., Совалкин В.И.
Омская государственная медицинская академия. Омск*

EXPECTED RESULTS ALLERGEN IMMUNOTHERAPY COMBINED ALLERGY IN THE OMSK REGION

*Nadey EV, Nesterova KI, Nechayev GI, Sovalkin VI
Omsk State Medical Academy. Omsk*

Аллергические заболевания выявляются более, чем у 30% населения России. Пыльцевой аллергией страдают 5 - 30% людей в общей популяции, в России 14 - 35% [4, 5, 6, 8]. Около 300 млн. человек страдают бронхиальной астмой (БА), ее распространенность в мире варьирует от 1 до 18%, а в России - от 2,6 до 20% [2, 3, 7]. Аллергическим ринитом (АР) в мире страдают около 10-25% населения, в России - 12,7 - 24% [6, 7].

Единственным методом лечения АЗ, воздействующим на все патогенетические звенья аллергического процесса, способным видоизменять характер реагирования иммунной системы на аллерген и влиять на течение болезни, является аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) [4, 7, 8].

Цель исследования: определение взаимосвязи отдельных клинических симптомов у пациентов с сочетанной формой аллергопатологии и прогнозирования степени их тяжести на фоне проведения АСИТ.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 1000 человек (536 женщин и 464 мужчин) в возрасте от 15-60 лет с длительностью заболевания от 3-16 лет. С atopической БА (720 пациентов); 205 пациентов с сочетанными формами поллиноза и atopической БА; изолированным поллинозом 75 пациентов; atopической БА в сочетании с круглогодичным АР - 701 человек.

Сопутствующая аллергическая патология выявлена у 871 пациентов (87,1%), из них: в виде круглогодичного АР у 701 пациента, atopического дерматита у 245, лекарственной аллергии у 179, крапивницы у 124, пищевой аллергии у 155.

Всем пациентам проведено кожное тестирование с использованием водно-солевых экстрактов (ВСЭ) пыльцевых, эпидермальных, бытовых, пищевых аллергенов (ОАО «Биомед», Россия).

На АСИТ с использованием ВСЭ аллергенов было взято 597 пациентов (группа наблюдения). Медикаментозное лечение проводилось 403 пациентам (группа сравнения): симптоматическое, базисная терапия в зависимости от формы и степени тяжести процесса.

Оценка эффективности АСИТ проводилась ежегодно по 4-х-бальной модифицированной схеме А.Д. Адо [1].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием методов вариационной статистики в программе Microsoft Excel - 2007. Для сравнения показателей между параметрами применяли критерий Хи-квадрат по таблице сопряженных признаков.



Различия сравниваемых параметров считали статистически значимыми при $\alpha < 0,05$. Для формирования сопряженных признаков мы использовали разработанную нами специальную программу.

Результаты и их обсуждение. По данным кожного тестирования (743 пациента) выявлены региональные особенности значимости аллергенов домашней пыли ($n = 570$, 76,7%) и клеща домашней пыли ($n = 435$, 58,5%), что учитывалось при подборе индивидуальных наборов аллергенов.

По результатам кожного тестирования с ВСЭ пыльцевых аллергенов из 577 человек 35,3% имели сенсибилизацию к аллергенам пыльцы деревьев, 40,7% - пыльцы злаковых трав, 61,0% - пыльцы сорных трав. Сочетание сенсибилизации к деревьям, злаковым и сорным травам выявлено в 32,4%, злаков и сорных трав - 30,1%, деревьев и сорных, а так же деревьев и злаков по 5,7% и 2,3% соответственно.

Из 720 больных, страдающих атопической БА и имеющих бытовую и/или эпидермальную сенсибилизацию, 645 (86,9%) имели АР.

К 2008 г. на учете у аллерголога-иммунолога состояло 426 пациентов, получавших круглогодичную схему АСИТ. Из них 260 человек - с бытовыми (клещ домашней пыли *Dermatophagoides pteronissinus* и домашняя пыль) и пыльцевыми (смесью ВСЭ аллергенов деревьев, злаковых, сорных трав) аллергенами.

Проведение парентеральной круглогодичной АСИТ позволило достичь положительного результата у 84,6% больных после 1-го курса лечения, у 90% после 2-го (отлично - 47,8%, хорошо - 43%) и до 94% после 3-го курса (отлично - 48,4%, хорошо - 46,5%).

При сравнении показателей по таблице сопряженных признаков отмечена высокая корреляция между симптомами АР, конъюнктивита и приступами удушья; кожными проявлениями и приступами удушья, а также зависимость симптомов зуда и сыпи между собой при атопическом дерматите в сочетании с БА. Эти зависимости, прослеженные в динамике в течение 3-х лет, продемонстрировали возможность прогнозирования их сочетания в определенной степени тяжести клинических проявлений.

Например, при оценке зависимости симптомов БА (параметр 6) и кожного зуда (параметр 7) при проведении 3-х летней АСИТ бытовыми аллергенами вероятность того, что пациент к концу 1-го года лечения придет с нулевой степенью и приступов удушья и зуда кожи составляет 33% (Хи-квадрат, $\alpha = 0,03$). Причем в начале 1-го года АСИТ возможны взаимосвязи различных степеней тяжести симптомов между собой в процентном соотношении. Зависимость параметров 6 и 7 к концу 2-го года АСИТ указывает, что вероятность нулевой степени приступов удушья и зуда кожи до 75%, а к концу 3-го года – до 97%. Уменьшение значений выраженности кожных проявлений дает основание предполагать первостепенное значение АСИТ для кожных симптомов. Уменьшение степени тяжести проявлений и их сочетание подчеркивает эффективность АСИТ для обеих нозологических форм.

У пациентов с атопическим дерматитом и атопической БА, не получавших АСИТ, прослеживается нарастание как степени тяжести проявлений, так и варианты их сочетания к 3-му году наблюдения. В начале 1-го года наблюдения возможны взаимосвязи различных степеней тяжести симптомов между собой в процентном соотношении у пациентов, получавших базисную терапию без АСИТ. Через 2 года наблюдения пациенты имеют положительный эффект от проводимой терапии, но сохраняют высокую вероятность нарастания степени выраженности клинических симптомов с течением времени. К концу 3-го года наблюдения, несмотря на проведение терапии для достижения контроля в отношении атопической БА и купирования обострений атопического дерматита, вероятность увеличения как степени

выраженности проявлений каждого из заболеваний, так и их вероятное соотношение по степени выраженности значительно увеличивается.

Заключение. Полученные данные подтверждают не только благоприятное влияние АСИТ на течение сопутствующей аллергопатологии, но и подчеркивают ее значимость у пациентов с сочетанными формами аллергопатологии при наличии поливалентной сенсibilизации. Использование сопряженных таблиц предоставляет возможность составлять вероятный прогноз степени выраженности симптомов аллергического заболевания во времени как на фоне АСИТ, так и в случае невозможности ее проведения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Адо А.Д. Общая аллергология / А.Д. Адо. М.: Медицина, 1978. – 428 с.
2. Анализ показателей заболеваемости распространенности бронхиальной астмы среди населения Омской области / Н.В. Овсянников и др. // Пульмонология. – 2012. - №1. – С. 78-81.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2011 г. Российское респираторное общество. М., 2012. – 107 с.
4. Гущин И.С. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия / И.С. Гущин, О.С. Курбачева. - М., Фармарус Принт Медиа, 2010. - С. 165.
5. Ильина Н.И. Аллергология в различных регионах России по результатам клинко-эпидемиологических исследований / Н.И. Ильина // Автореф. дис. д-ра мед. наук. - М., 1996. – 25 с.
6. Надей Е.В. Использование ингаляционных провокационных тестов для определения риска развития бронхиальной астмы у больных с аллергическим ринитом / Е.В. Надей, В.И. Совалкин, К.И. Нестерова // Российская ринология. - 2007. - №2. - С. 20а-21.
7. Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология, национальное руководство / Р. М. Хаитов, Н. И. Ильина. - М., «ГЭОТАР-Медиа», 2009. - С. 15-16.
8. Bharadwaj L. Human Health Risk Assessment Approach for Urban Park Development / L. Bharadwaj, R. Machibroda // Arh. Hig. Rada Toksikol. - 2008. -V. 59. - №3. - P. 213-221.

ВЛИЯНИЕ ТИМОЦИТОВ И КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА НА ОСТЕОГЕННУЮ ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ТИМУСА

Никольский И.С., Никольская В.В., Zubov Д.А., Чех Д.Л.

Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины, Киев

INFLUENCE OF THYMOCYTES AND BONE MARROW CELLS ON OSTEOGENIC DIFFERENTIATION OF THYMIC MESENCHYMAL STROMAL CELLS

Nikolsky I.S., Nikolskaya V.V., Zubov D.A., Cech D.L.,

Institute of Genetic and Regenerative Medicine, Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev

Взаимодействие гемопоэтических и мультипотентных стромальных клеток (МСК) интенсивно изучается со времени формирования представлений о костномозговом микроокружении для гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [1] и выдвижения Schofield [2] гипотезы о «нишах», где МСК, остеобласты и другие тканевые элементы обеспечивают dormant состояние ГСК, их самоподдержание и дифференцировку.

Микроокружение с участием МСК создается также и в тимусе [3]. На периферии МСК супрессируют трансплантационный иммунитет и стимулируют антителообразование *in vitro* [4] и *in vivo* [5].

Но осуществляется ли влияние в паре «МСК – гемопоэтические клетки» только в сторону последних или оно может распространяться и в обратном направлении? Можно предположить, что гемопоэтические клетки могут участвовать как индукторы линейной дифференцировки МСК, чем способствовать онтогенетическому жировому перерождению тимуса и костного мозга, а также жировой стромальной дистрофии и фиброзу воспаленной, инфильтрированной лимфоцитами, печени. Вполне вероятно, что вследствие результирующей дисфункции гемопоэтические клетки могут играть триггерную роль в отношении избыточной коллагенсинтезирующей активности МСК при коллагенозах.

Прямых данных о влиянии гемопоэтических клеток на МСК и их линейную дифференцировку крайне мало. Показано, что культивированные с МСК костного мозга LSK-клетки стимулируют формирование КОЕ остеобластов [6]. В отношении МСК тимуса (МСКт) известно лишь, что эти клетки способны к линейной дифференцировке [7], но влияние на процесс гемопоэтических клеток не исследовано.

Материал и методы.

МСКт получали из тимуса мышей линии C57BL методом эксплантатов. Клетки культивировали в 24-луночных планшетах в среде DMEM/F12 (1:1) с добавлением 10% ЭТС, 10 mM L-глутамин (почти все реактивы здесь и далее – Sigma, США) и по 100 ЕД/мл пенициллина и стрептомицина при 37°C в 5% атмосфере CO₂.

Остеогенную дифференцировку индуцировали добавлением в питательную среду 50 мкг/мл L-аскорбиновой кислоты, 10 mM β-глицерофосфата, 0, 1 мкМ дексаметазона. Для развития адипогенной дифференцировки МСК помещали в среду DMEM-HG с высоким содержанием глюкозы (4,5 г/л) с 10% лошадиной сыворотки (РАА, Германия), 10 mM L-глутамин, 0,5 мкМ дексаметазона, 5 мкг/мл инсулина и по 100 ЕД/мл пенициллина и стрептомицина. Окрашивание на соли кальция проводили 1% раствором ализаринового красного, а на липиды – 0,2% раствором масляного красного. Состояние культур оценивали морфологически. Для количественной

оценки интенсивности процессов дифференцировки МСКт красители экстрагировали 10% раствором уксусной кислоты или изопропиловым спиртом соответственно. Оптическую плотность растворов измеряли при 520 нм.

Результаты.

В лунки планшета вносили по 4×10^4 МСКт (8-12 пассажей). Через сутки на монослой МСКт вносили 106 тимоцитов или клеток костного мозга (ККМ), которые удаляли через сутки и еще через сутки к МСКт добавляли либо питательную среду, либо остеогенную или адипогенную дифференцировочную среду. В контроле были соответствующие культуры, в которые клетки не вносили. Через 10 дней культуры МСКт окрашивали, исследовали под микроскопом и определяли оптическую плотность сред, создающуюся экстрагированными красителями.

В остеогенной и адипогенной средах МСКт эффективно дифференцировались: оптическая плотность ализаринового красного – $0,344 \pm 0,013$ против $0,022 \pm 0,003$ в контроле ($p < 0,05$).

24-часовой контакт МСКт с тимоцитами, но не с ККМ, существенно стимулировал остеогенную дифференцировку клеток ($0,391 \pm 0,019$ против $0,344 \pm 0,013$; $p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что МСКт проявляют присущую для МСК из других источников, способность к линейной дифференцировке. Установлено также, что во взаимодействии «МСК - гемопоэтические клетки», влияние может распространяться в направлении от гемопоэтических клеток к МСК, что может иметь значение в физиологии и патологии иммунной системы, и что подтверждает характерную для межклеточных взаимодействий в иммунной системе двунаправленность сигналов [8].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Фриденштейн А.Я., Чертков И.Л. Клеточные основы иммунитета. - М.: Медгиз, 1969. – 240с.
2. Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell // Blood Cells. – 1978. – 4, № 1-2. – P. 7-25.
3. Banwell C.M., Partington K.M., Jenkinson E.J., et al. Studies on the role of IL-7 presentation by mesenchymal fibroblasts during early thymocyte development // Eur J Immunol. – 2000. – 30, № 8. – P. 2125-2129.
4. Чертков И.Л., Фриденштейн А.Я. Клеточные основы кроветворения. - М.: Медицина, 1977. — 272 с.
5. Никольский И.С., Никольская В.В., Савинова В.О. Влияние внутривенного введения мультипотентных стромальных клеток тимуса на иммунный ответ // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2012. - № 4. – С. 55-56.
6. Jung Y., Song J., Shiozawa Y., et al. Hematopoietic stem cells regulate mesenchymal stromal cell induction into osteoblasts thereby participating in the formation of the stem cell niche // Stem Cells. – 2008. – 26, № 8. – P. 2042-2051.
7. Osada M., Singh V.J., Wu K., et al. Label retention identifies a multipotent mesenchymal stem cell-like population in the postnatal thymus // PLoS One. – 2013. - 8, № 12. – e83024.
8. Ярилин А.А. Межклеточная кооперация при иммунном ответе. Выбор клеткой формы ответа // Иммунология. – 1999. - № 1. – С. 17-24.

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН ЗА 2001-2012 гг.

Нуртдинова Г.М., Гариева А.А., Загидуллин Ш.З., Галимова Е.С., Кучер О.И.
ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России
(г.Уфа)
Кафедра пропедевтики внутренних болезней.

DYNAMICS OF MORBIDITY OF THE POPULATION OF BRONCHIAL ASTMA AND ALLERGIC RHINITIS IN THE REPUBLIC BASHCORTOSTAN FROM 2001 TO 2012

Nurtdinova G.M., Garieva A.A., Zagidullin Sh.Z., Galimova E.S., Kucher O.I.
Bashkir State Medical University (Russia, Ufa)
Department of Internal diseases Propaedeutics.

В течение последних десятилетий во многих странах мира отмечается неуклонный рост числа больных аллергическими заболеваниями (АЗ), в том числе бронхиальной астмой (БА) и аллергическим ринитом (АР), которые существенно снижают качество жизни пациентов, являются причиной утраты трудоспособности и требуют больших затрат на лечение [1,4,5].

В настоящее время АР страдает до 40 % населения земного шара [5], причем независимо от региона проживания [2,5,6]. Наиболее тревожно увеличение заболевания бронхиальной астмой.

Бронхиальная астма – заболевание, характеризующееся высокой частотой сопутствующих болезней и коморбидных состояний. Зачастую именно наличие сопровождающего заболевания приводит к утяжелению и неконтролируемому течению БА. Первенство по частоте ассоциации с БА принадлежит риниту, и прежде всего аллергическому риниту [2,3]. И хотя этот факт хорошо известен, он по-прежнему недооценивается и врачами, и пациентами.

В условиях целой республики, как Башкортостан, планирование аллергологической помощи должно учитывать особенности распространения АЗ. Научно-обоснованные подходы к ее совершенствованию, разработка и внедрение в практику комплекса профилактических мер будут способствовать более раннему выявлению и эффективному своевременному лечению пациентов с АЗ. Для успешного решения проблемы высокой аллергологической заболеваемости на региональном уровне и развития аллергологической помощи населению Республики Башкортостан необходим анализ заболеваемости и Тенденций ее развития.

Цель: анализ заболеваемости бронхиальной астмой и аллергическим ринитом населения в Республике Башкортостан.

Материалы и методы: исследование на регионарном уровне проводилось по материалам Медико-аналитического центра МЗ РБ за период с 2001 по 2012гг.

Анализировались данные распространенности и заболеваемости всего населения и для трех возрастных групп населения: дети (0-14 лет), подростки (15-17 лет) и взрослые (18 лет и старше). Исследование проводилось по заболеваемости и распространенности БА И АР.

Результаты: установлено, что за период 2001-2012гг. показатель общей заболеваемости (распространенности) БА среди взрослого населения увеличился на 24,7% (в 1,25 раза) с 652,8 до 814,3 на 100 000 населения. Первичная заболеваемость БА выросла на 35% (в 1,35 раза) с 53,1 до 71,9 на 100 000 населения. Распространенность БА среди детей увеличилась на 12,7%

(в 1,13 раз) с 530,0 до 597,8 на 100 000 населения, а заболеваемость снизилась на 14,7% (1,17 раз) с 101,1 до 86,2 на 100 000 населения. Аналогичная картина наблюдалась среди подростков – рост распространенности БА на 43,4% (в 1,43 раз) с 621,5 до 891,4 на 100 000 населения, заболеваемости - на 16,3% (в 1,16 раз) с 66,8 до 77,7 на 100 000 населения и диспансеризации на 70% (в 1,7 раза) с 4,4 до 7,5 на 1000 населения.

За исследуемый период уровень заболеваемости АР среди взрослого населения увеличился на 23% с 282,9 до 348,1 на 100000 населения. Первичная заболеваемость возросла на 4% с 96,8 до 100,7 на 100000 населения. Показатель диспансеризации не изменился – 0,8 на 1000 населения. При изучении динамики показателей распространенности и первичной заболеваемости АР в РБ среди детей и подростков зарегистрированы пики подъема и снижения показателей. У детей максимальный темп прироста общей заболеваемости отмечен в 2006 году (+25,1%), впервые выявленных заболеваний – также в 2005 году (+69,8%). Максимальный темп убыли общей заболеваемости наблюдался в 2011 г (-19%), впервые выявленных заболеваний – в 2006 г (-33,9%), в общем за исследуемый период распространенность уменьшилась на 14%, показатели заболеваемости не изменились. У подростков максимальный темп прироста общей заболеваемости АР отмечен в 2006 году (+12,2%), впервые выявленных заболеваний – в 2010 году (+32,9%). Максимальный темп убыли общей заболеваемости наблюдался в 2002 г (-4,4%), впервые выявленных заболеваний – также в 2007 г (-8,7%). В динамике за исследуемый период показатели распространенности АР увеличились на 4,5%, а заболеваемость снизилась на 7%.

Выводы:

1. Результаты анализа эпидемиологической ситуации по аллергическим заболеваниям показывают, что в РБ наблюдается ее значительное увеличение во всех возрастных группах. Распространенность бронхиальной астмы в РБ составляет 0,776%, что сопоставимо с официальными данными о распространенности БА в России – 0,66%.

2. Динамика показателей распространенности и заболеваемости аллергическим ринитом увеличивается во всех возрастных группах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Аллергология и иммунопатология. Национальное руководство / Под ред. Р.М. Хаитова. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2009. – 649 с.
2. Горячкина Л.А., Кашкина К.П. Клиническая аллергология и иммунология. - М.: Миклош, 2009. – с.193-195, – 432 с.
3. Федоскина Т.Г., Ильина Н.И. Аллергические заболевания в клинической практике. – М.: Фармус Принт, 2004. – 24с.
4. Adams R.J., Fuhlbrigge A.L., Finkelstein J.A., Weiss S.T. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. //J Allergy Clin Immunol, 2002; 109: 636–642.
5. Celik G., Mungan D., Abadoglu O., Pinar N.M., Mısırlıgil Z. Direct cost assessments in subjects with seasonal allergic rhinitis living in Ankara, Turkey. //Allergy Asthma Proc, 2004; 25: 107–113.
6. Zanolini M.E., Pattaro C., Corsico A., Bugiani M., Carrozzi L., Casali L. et al. The role of climate on the geographic variability of asthma, allergic rhinitis and respiratory symptoms: results from the Italian Study of Asthma in Young Adults. //Allergy, 2004; 59: 306–314.

К ВОПРОСУ О НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ И СОМАТИЧЕСКОЙ ОСНОВЕ СОСТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ С АЛЛЕРГОПАТОЛОГИЕЙ

Панков Д.Д.¹, Федоскова Т.Г.², Аксенова Н.С.¹, Панкова Т.Б.¹

¹- ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

²- ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА, Москва, Россия

TO THE QUESTION ABOUT NEUROLOGICAL AND SOMATIC BASIS STATUS IN PATIENTS WITH ALLEGOPATHOLOGY

Pankov D.D.¹, Fedoskova T.G.², Aksenova N.S.¹, Pankova T.B.¹

¹- The Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Moscow, Russia

²- Institute of Immunology, Moscow, Russia

В рамках изучения этиологии и патогенеза аллергических заболеваний (АЗ) обращает на себя внимание, что в весьма сходных обстоятельствах, у одного и того же пациента выраженность аллергических проявлений может заметно различаться. Этот факт позволяет предполагать влияние на течение АЗ исходного соматического и нервно-психического состояния, тесно связанного с саногенетическими механизмами. Отталкиваясь от данного предположения, представляется весьма важным исследовать типологию соматической и нервно-психической основы у больных, страдающих аллергопатологией. Анализ этих сведений в проекции на течение заболевания может помочь в поиске новых тактических подходов к лечению и профилактике данной группы заболеваний, в том числе и неспецифическими методами. Особенно это может быть актуальным для раннего, доклинического распознавания рисков возникновения аллергопатологии у детей при профилактическом осмотре. Следует учитывать, что чем раньше в детстве дебютирует заболевание в виде острого аллергического воспаления, тем больше угроза перехода острого процесса в хроническую форму к этапу достижения ребенком взрослого состояния. Понятно, что социализация таких молодых людей осложнена, в том числе и потому, что они живут с чувством постоянной опасности обострения заболевания, оказывающей психотравмирующее воздействие. Не исключена и обратная взаимосвязь, когда ухудшение психоэмоционального состояния способствует декомпенсации течения аллергопатологии.

Цель работы: изучить психоневрологическую и соматическую основу больных с аллергопатологией с точки зрения перспективы разработки ее типологии.

Материал и методы. Обследовано 147 пациентов с АЗ различного генеза (аллергический ринит, бронхиальная астма, атопический дерматит). Все пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от пола и возраста. Обследование и лечение осуществлялось на базе ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова». Обследование включало: неврологический и терапевтический (педиатрический) осмотр, ЭЭГ, РеоЭГ, ЭхоЭГ, Дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов, исследование вегетативной нервной системы (ВНС) по данным мониторинга артериального давления с расчетом индекса Кердо, минутного объема крови, осуществлялось психологическое тестирование на предмет выявления признаков акцентуации личности тестом «Характер личности» Панкова-Бородулиной. Показатели частоты выявляемости полученных в подгруппах показателей были подвергнуты статистической обработки с использованием двухвыборочного t-теста и коэффициента корреляции.

Результаты: У 68,7% обследованных выявлены признаки дизрегуляции. При этом в некоторых подгруппах, например у девочек от 11 лет до 21 года, они были выявлены в 88,2% случаев. И хотя этот синдром диагностировался по совокупности признаков, была отмечена заметная его корреляция ($r = 0,6$) с вегетативными нарушениями.

Более чем у половины пациентов (у 62,6%) были выявлены венозные дисциркуляции. Они присутствовали во всех подгруппах с заметной частотой, а у мальчиков от 11 лет до 21 года выявлялись в 100% случаев. Данный сосудистый феномен встречался значительно чаще, чем артериальные дисциркуляции ($P < 0,03^{E-03}$), которые, кстати, были выявлены только у взрослой части обследованных. Кроме этого, была обнаружена положительная корреляция ($r = 0,6$) между венозными дисциркуляциями и артериальной гипотензией, выявлявшейся в среднем у 37,4% обследованных.

При этом следует отметить, что артериальная гипотензия встречалась достоверно чаще, чем артериальная гипертензия ($P < 0,003$). При этом последняя была выявлена только у взрослого контингента больных. Весьма высокой оказалась корреляционная связь ($r = 0,8$) между артериальной гипотензией и признаками нарушения электрогенеза в проекции на стволовые структуры головного мозга по данным ЭЭГ, что свидетельствовало в пользу вовлеченности центральных, регуляторных механизмов в формирование артериальной гипотензии.

Более чем у половины пациентов была объективизирована вегетативная дистония. При этом исследование корреляционных связей (r) выявило очень высокую ($r = -0,9$), но обратно пропорциональную (что физиологично) взаимосвязь между симпатикотонией и парасимпатикотонией. Симпатикотония встречалась чаще (у 36,7%), чем парасимпатикотония (у 23,8%), что подтверждалось статистически ($P < 0,017$). Имелась определенная корреляция ($r = 0,5$) между симпатикотонией и нарушением РВНС.

Почти у половины обследованных (49,7%) выявлялась акцентуация психологических особенностей личности. Этот показатель имел достаточно высокую, но обратно пропорциональную взаимосвязь ($r = -0,8$) с частотой выявления дизрегуляторного синдрома и ($r = -0,7$) с нарушением реактивности ВНС.

Таким образом, полученные в результате исследования данные позволяют высказать следующее предположение:

больные с аллергопатологией, вне зависимости от возраста и пола, могут иметь своеобразие на уровне соматического и психоневрологического статуса;

учитывая отсутствия признаков прогрессивности при сопоставлении частоты встречаемости большинства описанных симптомов в разных возрастных группах, можно полагать их преморбидное, конституциональное, а не приобретенное происхождение;

на данном этапе проделанной работы особое внимание к себе привлекает дизрегуляторный синдром, выраженность которого, в принципе, может влиять на течение основного заболевания;

учитывая присутствие многочисленных корреляционных связей между выявленными объективными симптомами, представляются перспективными усилия в направлении синдромологической типизации соматического и психоневрологического статуса пациентов с аллергопатологией.

СУБЛИНГВАЛЬНАЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Пастушенко Ю.В., Рахматуллина Н.М., Сибгатуллина Н.А., Ахмедзянова Д.Г., Закирова Г.Н.

ГБОУ ДПО Казанская Государственная Медицинская Академия

420012, г. Казань, ул. Муштари, 11

ГАОУЗ «Городская клиническая больница №7»

420103, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова 54 т.2213937

SUBLINGUAL ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN TREATMENT OF ALLERGIC RINITIS

Pastushenko Y.V., Rakhmatullina N.M., Sibgatullina N.A., Ahmedzyanova D.G., Zakirova G.N.

Kazan State Medical Academy

Mushtari st., 11, Kazan, Russian Federation 420012

City clinical hospital №7

Chuykova st., Kazan 54, Russian Federation 420103

На сегодняшний день ни один из лекарственных препаратов, применяемых для облегчения симптомов аллергического ринита, не может изменить реакцию организма на аллерген. Распространенность аллергического ринита ежегодно увеличивается. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) позволяет уменьшить выраженность симптомов аллергического заболевания, сокращает потребность в применении лекарственных препаратов, предупреждает развитие бронхиальной астмы. На сегодняшний день накоплен огромный опыт применения АСИТ. Существуют инъекционные и неинъекционные методы лечения. Один из неинъекционных методов АСИТ — сублингвальная АСИТ (СлАСИТ)

Цель работы.

Оценить эффективность и безопасность метода СлАСИТ у пациентов с аллергическим ринитом.

Материалы и методы.

Под наблюдением находилось 44 больных с аллергическим ринитом в возрасте от 18 до 45 лет. Диагноз устанавливался на основании анамнеза, кожных скарификационных проб с неинфекционными аллергенами, риноцитограммы, исследования сыворотки крови на специфический IgE. Тяжесть течения заболевания оценивалась по балльной системе, в которой учитывались следующие параметры: длительность заболевания, характер, частота, продолжительность симптомов и эффективность применения симптоматической терапии. В результате проведенного обследования у 44 больных была выявлена сенсibilизация к аллергенам пыльцы деревьев, из них у 16 больных наблюдалась сочетанная сенсibilизация пыльцевыми аллергенами (деревьями, луговыми и сорными травами). Всем пациентам в качестве препарата для проведения АСИТ был назначен Сталораль аллерген пыльцы березы (компания Сталержен, производство Франция).

Результаты.

Анализ полученных данных показал, что у пациентов на фоне применения сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии препаратом Сталораль, заложенность носа снижалась с $4,5 \pm 0,3$ до $1,5 \pm 0,4$ ($p < 0,05$), ринорея с $3,2 \pm 0,3$ до $1,7 \pm 0,4$ ($p < 0,05$), приступообразное чихание с $2,7$ до $1,2 \pm 0,3$ ($p < 0,05$). Частота приема антигистаминных препаратов и топических глюкокортикостероидных препаратов у 90% больных снизилась на 75%. Осложнений на фоне лечения не отмечалось.

Выводы.

Сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия является эффективным и безопасным методом терапии у пациентов с аллергическим ринитом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Гущин И. С., Ильина Н. И., Польшнер С. А. Аллергический ринит: Пособие для врачей. // ГНЦ - Институт иммунологии, РААКИ. Москва. - 2002. - 68 с.
2. А.А., Намазова А.С., Огородова Л.М., И.В. Сидоренко Аллергический ринит//Союз педиатров России, Москва.- 2014. – 19 с.
3. Адо А.Д. Частная аллергология. //М:Медицина. - 1976. - 512 с
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. //РААКИ. М.: «Фармарус Принт Медиа» - 2013. - 28 с.
5. Федеральные клинические рекомендации по аллергологии.//РААКИ. М.: «Фармарус Принт Медиа» - 2014. – 126 с.
6. Емельянов А.В., Дзюба О.Ф. Поллинозы//Методическое пособие с атласом. Москва.- 2005. – 76с.
7. Calderon MA., Frankland AW., Demoly P. Allergen immunotherapy and allergic rhinitis:false biliefs BMC Medisine. 2013 Dec 5;11:255. doi: 10.1186/1741-7015-11-255.
8. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ (eds). WHO Position Paper - Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Allergy 1998; 53(44) Suppl:1-42
9. Горячкина Л.А., Астафьева Н.Г. Специфическая иммунотерапия атопических заболеваний// РМЖ. - 2002. - т. 10, №16 — с. 721–724.
10. Курбачева О.М. Аллерген-специфическая иммунотерапия//Российский аллергологический журнал - 2004. - №2 — с.32-54
11. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии.// РААКИ. М.: «Фармарус Принт Медиа». – 2013. -14с.
12. Гущин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия// М.: Фармарус Принт Медиа. - 2010 -228с.
13. Гущин И.Г. Аллерген-специфическая иммунотерапия (гипосенсибилизация)// Лечащий врач.- 2001 - №3 - с. 4-12

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ «КОУРОХИТИН» КАК НОВОЕ ЭФФЕКТИВНОЕ СРЕДСТВО ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И ДРУГИХ КОЖНЫХ ПАТОЛОГИЙ

**Попов А.М.^{1,2}, Кривошапко О.Н.¹, Гафуров Ю.М.¹, Цыбульский А.В.², Штода Ю.П.¹,
Московкина Т.В.², Стоник В.А.¹**

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, 690022 Владивосток, пр. 100 лет Владивостоку, 159.

²Дальневосточный федеральный университет, 690000 Владивосток, ул. Октябрьская 27.

EXPERIMENTAL PREPARATION “KOUROCHITIN” AS NOVEL EFFECTIVE REMEDY OF ALLERGIC DERMATITIS AND OTHERS OF SKIN PATHOLOGIES

**Popov A.M.^{1,2}, Krivoshapko O.N.¹, Gafurov Yu.M.¹, Tsybulky A.V.², Shtoda Yu.P.¹,
Moskovkina T.V.², Stonik V.A.¹**

¹G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences, 690022 Vladivostok (Russia), av. 100 years of Vladivostok, 159.

²Far Eastern Federal University, 690000 Vladivostok (Russia), Otkjabrjskaya st., 27.

Проблема использования универсальных средств наружного применения, сочетающих различные виды фармакологической активности, постоянно привлекает внимание исследователей, разрабатывающих новые лекарственные препараты. Из огромного числа лекарственных средств можно выделить несколько групп по их терапевтическому действию на рану, а именно: противовоспалительное, противомикробное, противоаллергическое, ранозаживляющее, противоопухолевое и другие. Однако имеются полифункциональные средства, которые одновременно сочетают указанные выше фармакологические свойства. Последние представляют собой наиболее перспективные и ценные лекарственные средства. К препаратам такого рода можно отнести разработанное нами экспериментальное лечебное средство «Коурохитин», активным началом которого является хиназолиновый алкалоид триптантрин (ТП), а в качестве носителя последнего выступает хитозан.

ТП был выделен в качестве природного антибиотика из целого ряда высших растений, дрожжевидных грибов *Candida lypholitica* и морских микроорганизмов *Oceanibulbus indolifex* [1], а сравнительно недавно был найден в дрожжевых грибах рода *Malassezia*, которые являются частью естественного микробиома кожи человека [2, 3]. Кроме того, это соединение было синтезировано нами несколькими способами [4, 5]. Мы предполагаем, что ТП, как высоко активный противовоспалительный метаболит этих дрожжей, является естественным компонентом иммунной системы кожи человека и принимает активное участие в ее иммунологическом надзоре. В пользу данного предположения говорят многочисленные экспериментальные данные, которые изложены ниже.

ТП обладает качествами сильного противовоспалительного агента, являясь специфическим ингибитором циклоксигеназы (в дозе 1,5 мкМ подавляет ее активность на 50%) и 5-липоксигеназы – ферментов, экспрессия которых резко возрастает в период развития воспалительных процессов. В очень низких дозах ТП подавляет продукцию макрофагами как NO, так и простагландина E₂ и имеет двойной ингибирующий эффект на их провоспалительные ферменты [6]. В частности, ТП обладает высоким противовоспалительным потенциалом при дерматологических заболеваниях, ингибируя активность тимического стромального лимфопоэтина и других цитокинов, которые играют решающую роль в развитии кожных воспалительных заболеваний [7].

Важно подчеркнуть также, что ТП проявляет выраженное противомикробное действие в отношении различных видов стафилококка, а по эффективности сравним с β -лактамами антибиотиками [8, 9]. Кроме этого ТП, как специфический антифунгальный агент, ингибирует рост ряда дерматофитов, в особенности в *Trichophyton mentagrophytes*, вызывающих стригущий лишай [10].

В связи с тем, что ТП плохо растворим в биологических жидкостях, нами была разработана лекарственная форма препарата, названная «Коурохитин», состоящая из двух основных компонентов хитозана и ТП. Хитозан в качестве носителя гидрофобных фармацевтических средств наружного применения широко используется в медицинской практике, так как обладает антибактериальным, противогрибковым, противовирусным, ранозаживляющим и иммуномодулирующим эффектом, и при этом отличается низкой токсичностью [11].

Как показал эксперимент, ТП в составе экспериментального препарата наружного применения «Коурохитин» в оптимальных дозах ($0,01\% \pm 0,005\%$) обладает широким спектром терапевтического действия при моделировании различных кожных патологий.

На экспериментальных моделях термических, лоскутных, инфицированных и кислотных ран исследованы ранозаживляющие свойства хиназолинового алкалоида ТП, который вводили в составе ланолин-вазелиновой мази в чистом виде и в виде препарата «Коурохитин». Было показано, что именно препарат «Коурохитин» обладает самой высокой ранозаживляющей активностью в отношении указанных выше кожных патологий, и может найти применение в качестве ранозаживляющего средства [12].

На экспериментальной модели аллергического контактного дерматита (АКД), индуцированного 2,4-динитрофторбензолом, было определено, что двукратное местное применение препарата «Коурохитин» приводит к гораздо более значительному лечебному эффекту, чем при использовании препаратов сравнения («Синаflan», «Фуцидин» и «Метилурацил»), о чем свидетельствуют, зарегистрированные нами, как морфологические, так и биохимические показатели: резкое уменьшение эритемы и уровня провоспалительных цитокинов. Следует отметить, что при увеличении содержания ТП в препарате «Коурохитин» до 0,1% его терапевтическая эффективность заметно падает.

Изменения в уровне продукции цитокинов рассматриваются в качестве важного патогенетического механизма иммунозависимых заболеваний, одним из которых является АКД. В контексте современных тенденций иммунотерапии цитокины являются маркерами прогноза и течения этого заболевания, а также потенциальными терапевтическими мишенями. Для оценки влияния препарата «Коурохитин» на течение воспалительного процесса при АКД был измерен уровень провоспалительных цитокинов таких как: ИЛ-1, -2, -6, ГМ-КСФ, ТРФ β -1 и ИНФ- γ . Эти цитокины при АКД усиливают иммунный ответ и участвуют в воспалительных реакциях, обеспечивая хемотаксис иммунных клеток в очаг поражения, их активацию и увеличение цитотоксической активности. Мы также измерили уровень противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и 4, которые являются регуляторами роста и активации иммунных клеток.

Препарат «Коурохитин» резко снижает уровень основных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, как в сыворотке крови экспериментальных животных, так и в гомогенатах ушей. При этом он действует на данный показатель эффективнее, чем препараты сравнения. Наибольшую ингибирующую активность «Коурохитин» проявляет в отношении ИНФ- γ , который является активатором макрофагов, а так же в отношении содержания ИЛ-10, -4 и -6. Подобное действие можно объяснить тем, что ТП в составе препарата «Коурохитин» проявляет прямой иммуносупрессорный эффект, ослабляя активацию и дифференцировку Т-клеток.

Полученные результаты указывают на то, что экспериментальный мазевой препарат «Коурохитин» обладает высокой эффективностью при лечении ран разной этиологии и АКД. При этом механизм его лечебного действия может быть связан с выраженной противовоспалительной активностью его основного активного компонента – хиназолинового алкалоида ТП, обладающего высокой ингибирующей активностью в отношении синтеза цитокинов.

Таким образом, можно заключить, что экспериментальный препарат «Коурохитин» представляется сильным противовоспалительным средством, действие которого может быть использовано для лечения аллергических ран и других кожных патологий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Jahng Y. Progress in the studies on tryptanthrin, an alkaloid of history // Arch. Pharm. Res. 2013. V. 36(5). P. 517-535.
2. Vlachos C., Schulte B.M., Magiatis P., Adema G.J., Gaitanis G. Malassezia-derived indoles activate the aryl hydrocarbon receptor and inhibit Toll-like receptor-induced maturation in monocyte-derived dendritic cells // Br. Assoc. Dermatol. 2012. V. 167. P. 496–505.
3. Gaitanis G., Magiatis P., Hantschke M. et al. The Malassezia genus in skin and systemic diseases // Clin. Microbiol. Rev. 2012. V. 25. P. 106–141; Hay R.J. Malassezia, dandruff and seborrhoeic dermatitis: an overview // Br. J. Dermatol. 2011. V. 165 (Suppl. 2). P. 2–8.
4. Московкина Т.В., Калиновский А.И., Маханьков В.В. Получение производных триптантрина (коуропитина) по реакции замещенных изатинов с PO₃Cl₃ // Ж.ОрХ.. 2012. Т. 48. № 1. С. 128-131.
5. Московкина Т.В., Денисенко М.В., Калиновский А.И., Стоник В.А. // Ж.ОрХ.. 2013. Т. 49. № 12. С. 1760-1763.
6. Pergola C. et al. On the inhibition of 5-lipoxygenase product formation by tryptanthrin: mechanistic studies and efficacy in vivo // Brit. J. Pharm. 2012. V. 165. P. 765-776.
7. Han N.R., Moon P.D., Kim H.M., Jeong H.J. Tryptanthrin ameliorates atopic dermatitis through down-regulation of TSLP // Arch Biochem. Biophys. 2014. V. 542. P. 14-20.
8. Попов А.М., Недашковская О.И., Гафуров Ю.М., Московкина Т.В. Противомикробная активность препарата «Коурохитин» // Биофармацевтический журнал. 2011. Т. 3. № 3. С. 3-5.
9. Chiang Y.R, Li A., Leu Y.L., Fang J.Y., Lin Y.K. An in vitro study of the antimicrobial effects of indigo naturalis prepared from Strobilanthes formosanus Moore // Molecules. 2013. V. 18(11). P. 14381-14396.
10. Honda G., Tabata M., Tsuda M. The antimicrobial specificity of tryptanthrin // Planta Med. 1979. V. 37. P. 172—174.
11. Попов А.М., Гафуров Ю.М., Московкина Т.В., Качанов А.В., Кривошапко О.Н., Петровичева С.Е., Стоник В.А. «Коурохитин», потенциальное лекарственное средство, содержащее две активные субстанции // Доклады АН. 2009. Т. 426. № 1. С. 119-121.
12. Попов А.М., Штода Ю.П., Кривошапко О.Н., Гафуров Ю.М., Московкина Т.В. Ранозаживляющая активность разных мазевых форм хиназолинового алкалоида триптантрина // Биофармацевтический ж. 2012. Т. 4. № 2. С. 21-24.

ИНСЕКТНАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Продеус А.П.¹, Чурсина Е.М.¹, Федоскова Т.Г.², Чакина Е.В.³

¹Детская Городская Клиническая Больница №9 им. Г.Н. Сперанского, Москва

²ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

³ГБУЗ Детская Городская Поликлиника №94, Москва

INSECT ALLERGY IN CHILDREN. URGENCY OF THE PROBLEM

Prodeus A.P.¹, Chursina E.M.¹, Fedoskova T.G.², Chakina E.V.³

¹Children's City Clinical Hospital № 9 name G.N. Speranski, Moscow, Russia

²State Scientific Research Center - Institute of Immunology, Moscow, Russia

³GBUZ Children's City Clinical №94, Moscow

Проблема инсектной аллергии (ИА) в настоящее время представляется весьма актуальной в связи с высокой распространенностью насекомых в окружающей среде, непредсказуемостью контактов с ними, высокой частотой, остротой и тяжестью системных реакций, включая наиболее тяжелое проявление – анафилактический шок. Наиболее тяжелые реакции развиваются при ужалениях насекомыми, относящимися к отряду Перепончатокрылые. Аллергия к жалящим насекомым (ЖН) отмечается у 0,1–0,4% населения России, а в отдельных регионах – частота достигает 4-8% [2, 5]. ИА также способны вызывать виды насекомых, не имеющие способности к ужалению, так называемые «нежалящие» (НН) насекомые (комары, тараканы и др.). Распространенность ИА к НН составляет 1,7-17,5% [2]. Однако эти показатели отражают проблему распространенности среди взрослого контингента. Известно, что наибольшее число больных ИА составляют лица молодого возраста (до 20 лет)[5]. Однако в современной отечественной литературе практически отсутствуют данные по распространенности ИА среди детского населения, особенностям клинического течения указанного вида аллергии у детей, отсутствует общепринятая шкала оценки тяжести реакций, единый лечебно-диагностический алгоритм при указанных состояниях, факторы, способствующие формированию ИА у детей. При этом известно, что именно в детском возрасте наблюдается развитие более выраженных, чем у взрослых, местных и системных гиперергических реакций при ужалениях и укусах насекомыми, контакте с продуктами их жизнедеятельности. Тяжелые аллергические реакции на ужаления и укусы насекомых в раннем детском возрасте встречаются не часто, они отражены в литературе[7, 9]. По данным работы, проведенной на базе детской поликлиники по первичной обращаемости по основному заболеванию, известно, что из 100 детей при встрече с жалящими насекомыми – 7 имели гиперергическую аллергическую реакцию.

Следует также отметить, что в работах отечественных исследователей имеются указания на факт взаимосвязи формирования инсектной и пищевой аллергии [2]. У детей с ИА отмечено развитие гиперергических реакций при употреблении рыбы, а также морепродуктов, продуктов пчеловодства (мед, перга, прополис) [2,6]. Отечественными исследователями показано наличие у детей с выраженными клиническими симптомами аллергии к рыбе повышенного уровня специфических IgE (3-4 класс в ИФА) к аллергенам не только рыбы (щуки, семги), но и к аллергенам комара, таракана, а также мотыля, используемого в качестве корма для домашних рыб [3]. Отмечено также наличие повышенного уровня специфических IgE к аллергенам не только насекомых, но и аллергенам дафний, которых относят к классу ракообразных, часто входящих в состав сухого корма для аквариумных рыбок. Полученные результаты косвенно свидетельствуют о возможном риске возникновения клинических симптомов ИА

у указанной группы детей, учитывая, что аллергены перечисленных НН, пироглифидных клещей, ракообразных, относящихся к типу Членистоногие, имеют общую белковую природу – природу тропомиозина, обладающего свойством высокого перекрестного IgE-связывания. Как отмечают зарубежные и отечественные авторы [2,3,8], тропомиозин является главным аллергеном разных видов НН (хирономиды, тараканы, клопы), а также присутствует в аллергене спектре клещей домашней пыли и ракообразных.

Указание на возможность формирования перекрестной гиперчувствительности у детей с бытовой сенсibilизацией не только к аллергенам «нежалящих» насекомых, но и аллергенам ЖН, отражена в работе Чихладзе М.В. с соавт.[4], в которой, при обследовании детей с респираторной формой аллергии, авторами отмечено наличие повышенного уровня специфических IgE к аллергенам не только пироглифидных клещей, но и аллергенам яда перепончатокрылых.

Известно, что аллергены ракообразных и моллюсков довольно часто являются причиной аллергических реакций у детей [1, 4]. Аллерген Pen a 1, Mm36 kD, мышечный гликопротеин (тропомиозин), содержащийся в хитиновом покрове креветок, обладает наиболее выраженной сенсibilизирующей активностью [1]. При этом в исследованиях зарубежных авторов отмечено, что у 20% детей с бытовой сенсibilизацией, имеющих положительные результаты кожных проб с аллергенами их экстрактов тараканов, после употребления в пищу креветок отмечено возникновение и бронхоспазма и затрудненного носового дыхания [8].

Таким образом, изучение проблемы ИА у детей представляется весьма актуальным для практической аллергологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Геппе Н.А., Примаков Е.А., Субботина О.А. Пищевая аллергия на рыбу и морепродукты у детей с атопией// Лечащий врач.–2010.– №3.– с.13-16
2. Федоскова Т.Г., Луис Л.В. Инсектная аллергия–особенности течения, основные принципы диагностики и лечения. // Аллергология и иммунология.–2013.– №1.–С. 67-75.
3. Федоскова Т.Г., Пампура А.Н.Аллергия к рыбе и перекрестно-аллергические реакции на инсектные аллергены. // Материалы Научно-практической конференции «Вакцинология 2010», – Москва, 2010.– С. 115
4. Чихладзе М.В, Гамреклидзе С.Л. Верификация специфического аллергена у детей с аллергическими заболеваниями.// Аллергология и иммунология.–2010.–Т.11.–№2.– .82-84.
5. Швеи С.М. Аллергия к ядам перепончатокрылых насекомых: клиника, диагностика, лечение// Доктор. Ру.–2008.–№2.–С. 75-78
6. Юхтина Н.В., Ляпунов А.В., Рылеева И.В. Инсектная аллергия у детей// Вопросы современной педиатрии.–2003.–т.2.–№3.–С.92-94
7. Chipps В.Е. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect sting// Pediatrics.–1992.–V.90.–№2.–P.291-298.
8. Raloff J. Food allergy: analyzing fatal reactions//Science News.–1992.–V.142.–№6.–P.87-96
9. Walls R. S. Роль факторов окружающей среды в возникновении респираторной аллергии// Астма.–2009.–Т. 10.–№1.–С.42-43.

ФРАКТАЛКИН (CX3CL1) И ИНТЕРФЕРОН-Г-ИНДУЦИБЕЛЬНЫЙ БЕЛОК (CXCL10) У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (ЭАГ)

Радаева О.А.¹, Симбирцев А.С.²

¹ ФГБОУ ВПО «НИ МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск

² ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России, Санкт-Петербург

FRACTALKINE (CX3CL) AND INTERFERON-Г-INDUCED PROTEIN-10 (CXCL10) IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

¹Radaeva O.A., ²Simbirtsev A.S.

Mordovian State N.P. Ogariov University, Saransk

² State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg

Гипертензия является серьезной проблемой здравоохранения в промышленно развитых странах. Значимую роль в развитии играет эндотелиальная дисфункция и воспалительные процессы сосудистой стенки, в которые вовлечены такие хемокины как MCP-1, CCL2, CXCL10, CXCL8, CCL5, CX3CL1 [1]. Механизмы, включающие хемокины и их рецепторы в патогенез ЭАГ, являются сложными и не до конца изученными. По результатам ряда исследований [2, 5], система IFN- γ – TNF- α – ADAM 17, ADAM 10 – CX3CL1 при ЭАГ ассоциируется с изменением фенотипа гладкомышечных клеток, что способствует ремоделированию сосудистой стенки, повышенным синтезом активных форм кислорода и снижением биодоступности NO. Несмотря на значимые экспериментальные данные о роли CXCL10 и CX3CL1 в клеточно-молекулярных процессах долгосрочной консолидации гиппокамп-зависимой памяти, включая синаптическую пластичность и нейрогенез, этот аспект при ЭАГ достаточно не изучен. При этом субклинические поражения головного мозга отмечены у 44 % больных, что в 2 раза превышает распространенность поражения сердца и почек как органов-мишеней [4].

Цель – проанализировать влияние изменения сывороточных уровней CX3CL1, CXCL10 на риск развития сердечно-сосудистых осложнений и субклинического поражения головного мозга у больных ЭАГ.

Материалы и методы. В течение 7 лет проводились обследования 200 женщин и 100 мужчин с ЭАГ II стадии (возраст - $54,5 \pm 2,8$ лет) на момент начала исследования, сопоставимых по длительности заболевания, применяемой терапии. Уровень CX3CL1 определяли в начале исследования, а 100 женщинам и 100 мужчинам дополнительно в начале 6 года с изучением CXCL10, показатели фиксировались при развитии острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Контроль - 50 относительно здоровых женщин и 50 мужчин, сопоставимых по возрасту.

Количество CX3CL1, CXCL10 в сыворотке определяли иммуноферментным методом – тест-системы «Ray Biotech» (диапазон: 0,3-60 нг/мл) и «Bender MedSystems» (1-200 пг/мл) соответственно. Для анализа когнитивных функций (КФ) применяли шкалу оценки психического статуса MMSE, FAB и др.. Для статистической обработки использовали программу Statistica 6.0. Нормальность распределения показателей определяли по критерию Колмагорова – Смирнова, что обосновало использование для сравнения групп t-критерий Стьюдента. Данные представлены в виде среднего арифметического, стандартного отклонения. Для исследования зависимостей применяли корреляционный анализ Пирсона, при анализе четырехпольных таблиц критерий χ^2 и нормированное значение коэффициента Пирсона (C').

Результаты и обсуждение. У больных ЭАГ уровни CX3CL1, CXCL10 (820 (160) пг/мл и 18,2 (4,5) пг/мл) были выше контроля – 432 (85) пг/мл и 8,3 (1,9) пг/мл соответственно ($p < 0,001$). Не выявлено связи между повышением данных цитокинов в сыворотке и общей частотой повреждения органов-мишеней ($r = 0,43$, $p > 0,05$). При раздельном анализе частоты инфаркта миокарда (ИМ) и ОНМК определена следующая закономерность. При наибольшем изменении CX3CL1 (III квартиль [821-927] пг/мл и IV [92-1230] пг/мл) зарегистрировано 13 случаев ИМ, а во II квартиле - [710-820] пг/мл - только 3, что указывает на повышение риска развития ИМ при уровне фракталкина более 821 пг/мл в 4,5 раза (отношение рисков - 4,33 [1,27-14,7], $\chi^2 = 6,7$, $p < 0,05$). 12 случаев ОНМК не имели связи с CX3CL1 (I квартиль – 2 пациента, II – 4 больных, III – 3, IV - 3). Данная закономерность может быть связана с большей степенью выраженности CX3CL1R на коронарных сосудах при сопоставлении с сосудами головного мозга, что способствует как ремоделированию сосудистой стенки за счет изменения фенотипа гладкомышечных клеток, так и прогрессированию атеросклероза [5]. Наибольший риск развития ОНМК был выявлен у больных с ЭАГ, имеющих сывороточную концентрацию CXCL10 более 21,3 пг/мл (IV квартиль) – отношение рисков 9 [2,5-32], $\chi^2 = 14,9$, $p < 0,01$; $C' = 0,35$ (связь средняя).

При интерквартильном анализе больных с ЭАГ (без ОНМК за время наблюдения) в зависимости от уровня CX3CL1 зафиксирована его обратная связь со снижением когнитивных функций (КФ) пациента. В основном за счет изменений, характеризующих кратковременную память, что может объясняться значимым количеством CX3CL1R на зрелых нейронах гиппокампа, что предполагает гомеостатическую роль в механизмах обучения и памяти (Sheridan G.K., 2013). Также увеличение фракталкина соотносится с достоверно более редким субклиническим повреждением головного мозга, выявленным по результатам МРТ. У 21 пациента I квартиля - снижена КФ, у 24 по данным МРТ в режиме T2 умеренно выраженные признаки перивентрикулярного лейкоареоза ограниченного характера (I стадия дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ)), у 10 - признаки ДЭ II ст.; II квартиль – 20 лиц имеют снижение КФ, у 12 - ДЭ I ст., у 8 – ДЭ III ст.), III квартиль – у 5 человек изменение КФ, 5 – признаки ДЭ I ст., IV - 7 со снижением КФ, у 5 ДЭ I ст.. При уровне фракталкина ниже 821 пг/мл риск когнитивных нарушений возрастает в 4,5 раза [2,3-8,9], $\chi^2 = 27,3$, $p < 0,01$; $C' = 0,49$ (связь относительно сильная), а ДЭ в 5,4 раза [2,9-10,0], $\chi^2 = 44,5$, $p < 0,01$; $C' = 0,6$ (связь сильная).

В нашем исследовании у пациентов с ЭАГ не выявлено однонаправленного изменения CX3CL1, соотносящегося с CXCL10 (при сопоставлении показателя у пациентов в зависимости от уровня цитокина - I и II квартилей – $r = 0,72$, $p < 0,05$; а II и III, III и IV – $r = -0,44$, $p > 0,05$). Данная тенденция указывает на неоднозначные связи CXCL10 и CX3CL1 на фоне активности INF γ , который является потенциальным стимулятором синтеза этих факторов. При этом CXCL10 не влиял на изменение КФ у больных без ОНМК, но соотносился с выраженностью данного осложнения после перенесенного инсульта (оценивалось состояние на 30 сутки), с сохранением изменения гнозиса и праксиса, но не памяти. По экспериментальным данным, CXCL10 позиционируется как фактор, повышающий проницаемость ГЭБ при ОНМК, а также способствующий вовлечению в патологический процесс большей площади паренхимы мозга [3].

Выводы. Проведенные исследования позволяют говорить о том, что CX3CL1 при ЭАГ может выступать протективным фактором в отношении субклинического повреждения головного мозга, сопровождающегося снижением когнитивной функции. Кроме этого совместный анализ с CXCL10 позволит выделить пациентов с повышенным риском развития ОНМК, сопровождающимся выраженным нарушением познавательной активности. Дальнейшее изучение данных механизмов открывает перспективы внедрения новых методов диагностики, а возможно и терапии у больных ЭАГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Martynowicz H. The role of chemokines in hypertension / A. Janus, D. Nowacki, G. Mazur Adv // Clin Exp Med. - 2014 . – Vol. 23(3). - P. 319-25.
2. Rius C., Arterial and venous endothelia display differential functional fractalkine (CX3CL1) expression by angiotensin-II / L. Piqueras, H. González-Navarro, F. Albertos // Arterioscler. Thromb. Vasc. Boil. – 2013. - Vol. 33. – P. 96–104.
3. Seifert H.A., Pro-Inflammatory Interferon Gamma Signaling is Directly Associated with Stroke Induced Neurodegeneration / L.A. Collier, C.B. Chapman, S.A. Benkovic // J. Neuroimmune Pharmacol. – 2014. – Vol. 9(5). – P. 679-689.
4. Sharp S.I . Hypertension is a potential risk factor for vascular dementia: systematic review / D. Aarsland, S. Day, H. Sonnesyn // Int. J. Geriatr. Psychiatry. – 2011. Vol.26 (7). - P. 661-669.
5. Zhang J., Hypoxia-induced endothelial CX3CL1 triggers lung smooth muscle cell phenotypic switching and proliferative expansion / H. Hu, N.L. Palma, J.K. Harrison, K.K. Mubarak // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2012. – Vol.303. - №10. – P. 912-922.

Работа поддержана грантом Президента РФ МК-4454.2012.7

АПОПТОЗ И АКТИВНОСТЬ ЛИЗОСОМ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ФАГОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ДИСКОИДНОЙ И СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

*Романов В.А., Ерыгина Е.Н., Капрельянц Е.Ю., Романова Н.В.
ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава РФ, Ярославль*

APOPTOSIS AND LYSOSOMAL ACTIVITY OF PHAGOCYTES CIRCULATING IN PATIENTS WITH CUTANEOS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

*Romanov V.A., Erygina E.N., Kaprelyanc E.Y., Romanova N.V.
Yaroslavl state medical university, Yaroslavl*

Данные литературы [1] свидетельствуют об изменении маркеров апоптоза нейтрофилов (Нф) и о связи этих маркеров с кислородзависимым метаболизмом нейтрофильных гранулоцитов у больных системной красной волчанкой (СКВ). В гораздо меньшей степени изучены маркеры апоптоза и функциональное состояние моноцитов не только при СКВ, но и при ее кожной форме – дискоидной красной волчанке (ДКВ), а также зависимость программируемой гибели циркулирующих фагоцитов от активности протекающих в них процессов кислороднезависимого метаболизма.

Цель: изучение показателей апоптоза моноцитов (Мн) и нейтрофилов (Нф), а также их кислороднезависимого метаболизма у больных дискоидной красной волчанкой (ДКВ) и системной красной волчанкой (СКВ).

Обследовано 121 человек в возрасте от 20 до 60 лет (54 больных СКВ, 34 – ДКВ, 33 здоровых лица). Исследовали экспрессию CD95 антигена на Нф и Мн с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции, а также ДНК клеток по данным изучения сродства красителя акридинового оранжевого к дезоксирибонуклеопротеиду (ДНП) клеток микроцитотфлюориметрическим методом [4]. Функции циркулирующих фагоцитов оценивали с помощью спонтанного и индуцированного взвесью убитого стафилококка лизосомального теста (ЛТ) с акридином оранжевым [3]. Статистическая обработка данных проведена с помощью программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.); для исследования взаимосвязи изученных показателей применен корреляционный анализ по Спирмену [2].

Установлено, что при СКВ количество CD95⁺ положительных Мн было статистически достоверно выше ($79,6 \pm 4,32\%$), чем у здоровых лиц ($44,3 \pm 2,32\%$, $p \leq 0,05$). Аналогичные данные получены при исследовании Нф. Так, у больных СКВ количество CD95⁺ Нф ($54 \pm 2,16\%$) было выше показателей здоровых людей ($42,3 \pm 2,23\%$, $p \leq 0,05$). У больных ДКВ количество CD95⁺ Нф ($58 \pm 3,36\%$) превышало показатели здоровых лиц, тогда как аналогичный показатель Мн существенно не отличался от результатов здоровых лиц ($p > 0,05$).

Только при СКВ констатируется достоверное снижение ДНК в Мн в сравнении с данными пациентов с ДКВ и здоровых лиц ($5,56 \pm 2,45$ mV, у доноров - $8,36 \pm 1,55$ mV, $p \leq 0,05$, при ДКВ - $8,85 \pm 2,42$ mV, $p > 0,05$). С нарастанием активности СКВ установлено уменьшение содержания ДНК в Мн (с $5,28 \pm 1,67$ до $4,25 \pm 2,2$ mV, $p \leq 0,05$).

Показатели лизосомального теста Мн у больных СКВ ($4,12 \pm 1,06$) и ДКВ ($4,1 \pm 1,0$) существенно не отличались от показателей здоровых лиц ($4,02 \pm 1,3$) при всех сравнениях $p > 0,05$. Как при ДКВ, так и при СКВ, продемонстрировано снижение переваривающих функций Нф в спонтанном ЛТ (ДКВ – $4,92 \pm 1,62$, СКВ – $4,12 \pm 1,44$, контроль – $5,84 \pm 1,98$, $p \leq 0,05$). Показатели индуцированного стафилококком ЛТ не отличались у больных ДКВ, ДКВ и у здоровых лиц.

Анализ взаимосвязей исследованных показателей показал, что экспрессия CD95 Нф и Мн при ДКВ и СКВ не связана с спонтанной лизосомальной активностью. При ДКВ установлена обратная корреляционная связь ДНК Нф с индуцированной лизосомальной активностью Нф.

Полученные данные указывают на серьезные отклонения в генетическом аппарате, функциональном состоянии циркулирующих фагоцитов и их программируемой гибели при СКВ, ДКВ, что может играть важную роль в патогенезе этих заболеваний. Факт активации апоптоза Мн исключительно при СКВ на фоне отсутствия активации лизосом и снижения переваривающих функций Нф может быть использован в качестве дополнительного лабораторного теста для дифференциации СКВ и ДКВ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Взаимосвязь между показателями кислородзависимого метаболизма, апоптоза нейтрофилов и концентрацией половых гормонов у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией / М.В. Ильин, Е.Ю. Капрельянц, П.А. Мальцева, В.А. Романов, О.А. Хрусталева // Уральский медицинский журнал. - 2010.- №1(66).- С.88-91.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М., Практика, 1998.
3. Долгушин И.И., Бухарин О.В. Нейтрофилы и гомеостаз. Екатеринбург: УрО РАН, 2001.
4. Карнаухов В.Н. Люминесцентный анализ клеток. Пущино: 2002.

ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ, ДЕБЮТИРОВАВШЕМ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

*Русакова Н.В., Блашенцева С.А., Болгарова О.Г., Пуштов А.А.
НОУ ВПО «МИ»РЕАВИЗ», Самара.*

FEATURES OF THE HUMORAL IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH PRIMARY CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS DEBUTED IN CHILDHOOD.

*Rusakova N. V., Blashenceva S. A., Bolgarova O. G., Pushtov A. A.
LEU VPO «Institute of Medicine «REAVIZ»*

Гломерулярные заболевания являются одной из основных причин терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) во всем мире [2, 8]. Однако, клиническое течение и исходы этих заболеваний чрезвычайно вариабельны и трудно прогнозируемы [2].

По данным Сергеевой К.М.(1997), Mamlache E и соавт.(2004) происходит увеличение частоты ХГН среди всех заболеваний мочевыделительной системы у детей, поэтому задачи по оценке характера течения, прогноза заболевания и предотвращению развития хронической почечной недостаточности приобрели особую актуальность [6, 13, 18].

Одна из причин резистентности к терапии нефротического синдрома (НС) – недостаточная информированность об его иммуноморфологической основе [4, 13].

На протяжении последних десятилетий основное внимание уделялось таким иммунным факторам, как циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), антитела к базальным мембранам, которые рассматривались как индукторы воспаления. Кроме того, в механизме патогенеза выделяли неиммунные факторы прогрессирования: гиперфильтрацию, гиперлипидемию, гиперазотемию, повышение АД, гиперурикемию, дестабилизацию мембран и др. Вероятно, совокупность этих факторов и определяет скорость развития различных стадий ХБП [9, 12, 18, 21].

Роль иммунной системы при хроническом гломерулонефрите (ХГН) была показана в различных клинических и экспериментальных исследованиях. Однако, характер иммунного ответа у больных с ХГН еще полностью не определен. В одних исследованиях продемонстрированы изменения в динамике Т-лимфоцитов, особенно регуляторных Т-клеток [5], формирование Т-клеточного дефицита [20], в других вовлечение системы комплемента и В-лимфоцитов в патофизиологию заболевания [9,20].

Изучение иммунного ответа при первичных ХГН становится актуальным в связи с расширяющимися возможностями иммунной терапии, в том числе использования моноклональных антител [4, 10].

Поиски критериев прогрессирования гломерулярной патологии связаны с исследованиями иммунологического статуса пациента. Для оценки функциональной активности В-системы иммунитета Г. А. Маковецкой и соавт.(1991г.) исследовалась концентрация различных классов А, М, G –иммуноглобулинов в сыворотке крови, выявлен дисбаланс в данных факторах [15].

Наблюдения в динамике показали, что рецидиву нефротического синдрома закономерно предшествует увеличение в крови количества В-лимфоцитов с увеличением IgM и снижением IgG [16, 20].

Аналогичные данные получены в зарубежных исследованиях. По данным Chan МК (1987) уровни сывороточного IgG уменьшались во время обострения НС, а IgM, IgE и С3 увеличивались, а восстанавливались во время ремиссии заболевания. IgA был в пределах нормы. Замечена тенденция к позитивной корреляции IgE с общей дозой преднизолона, потребовавшейся для достижения ремиссии [3].

В исследовании Yen TS(1977г) и Akinsola A.(1984) статистически значимыми оказались повышение IgM и снижение IgG в сыворотке крови при НС по сравнению с нормальным контролем. Не было получено корреляции между селективностью протеинурии и сывороточным уровнем IgA, IgM, IgG и комплемента. Таким образом, исследователями сделан вывод, что эти изменения связаны с базовым иммунологическим дефектом, нежели с тяжестью гломерулярного повреждения [1, 11].

Показателем прогрессирования заболевания может быть накопление ЦИК. В наблюдении Г. А. Маковецкой и соавт. при быстром прогрессировании ГН у детей наблюдалось накопление ЦИК [15, 17].

Нами проанализированы истории болезней 15 пациентов с первичным ХГН, дебютировавшим в детском возрасте (дебют с 5 до 18 лет, катамнез от 1 до 18 лет). У всех больных изучены уровни IgG, IgA, IgM и показатель ЦИК. Хотя средние значения IgG, IgA, IgM у всех обследуемых оказались в пределах возрастной нормы (10,3, 1,9 и 1,9 соответственно), наблюдается большой диапазон колебания данных параметров от дефицита до гиперактивации. Полученные данные позволили установить, что при обострении заболевания отмечается тенденция к повышению уровней IgG (среднее значение 18,9) и IgM (среднее значение 1,9). Уменьшение скорости клубочковой фильтрации коррелирует как со снижением IgG и IgM, так и с повышением IgG и IgM у ряда больных с длительным катамнезом. Увеличение СКФ, или гиперфильтрация, коррелирует со снижением IgG и IgM. Достижение II– III стадии хронической болезни почек (ХБП) коррелирует с повышением IgG (среднее значение 19,1) и IgM (среднее значение 1,9) в отличие от I стадии ХБП, где уровни IgG и IgM оказываются на нижней границе нормы. Уровень ЦИК у всех обследованных оказался в пределах нормы. Отмечена также корреляция повышения уровня IgA с выраженностью гематурии.

Таким образом, для понимания патофизиологии гломерулонефритов необходимы долгосрочные наблюдения. Характеристика профиля иммунного ответа может помочь в поиске специфической и индивидуализированной терапии, ведущей к клиническому улучшению и лучшему прогнозу. Гиперактивация В-звена иммунитета свидетельствует о высокой готовности больных к прогрессированию иммунологического воспаления в клубочках почек. На основании комплексной оценки клинико-лабораторных, иммунологических и морфологических данных, включая иммунофлюоресцентную и электронную микроскопию, у больных ХГН можно спрогнозировать характер прогрессирования и исход данной патологии и заложить прочный фундамент рациональной фармакотерапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Akinsola A, Mbanefo CO, Iyun AO. Serum immunoglobulins and complement in nephrotic syndrome. Afr J Med Med Sci. 1984 Mar-Jun;13 (1-2):41-6.
2. Caliskan Y, Kiryluk K. Novel Biomarkers in Glomerular Disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2014 Mar; 21 (2):205-216.
3. Chan MK, Chan KW, Jones B. Immunoglobulins (IgG, IgA, IgM, IgE) and complement components (C3, C4) in nephrotic syndrome due to minimal change and other forms of glomerulonephritis, a clue for steroid therapy? Nephron. 1987; 47 (2):125-30.

4. Hogan J, Mohan P, Appel GB.. Diagnostic tests and treatment options in glomerular disease: 2014 update. *Am J Kidney Dis.* 2014 Apr;63(4): 56-66
5. José G. VAN DEN BERG and Jan J. WEENING. Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Sci (Lond).* 2004 Aug;107(2):125-36.
6. Klahr S., Morrissey J.J. The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease. *Kidney Int* 2000; 57; Suppl. 75: 7-14.
7. Mamlache E., Gherghiceanu M. Ultrastructural defects of the glomerular basement membranes associated with primary glomerular nephropathies. *H Ultrasmict. Pathol*, 2004, -Vol, 28, P. 103-108.
8. Moranne O, Watier L, Rossert J, Stengel B; GN-Progress Study Group. Primary glomerulonephritis: an update on renal survival and determinants of progression. *QJM.* 2008 Mar;101(3):215-24.
9. Pereira Wde F, Brito-Melo GE, Guimarães FT, Carvalho TG, Mateo EC, Simões e Silva AC. The role of the immune system in idiopathic nephrotic syndrome: a review of clinical and experimental studies. *Inflamm Res.* 2014 Jan;63 (1):1-12.
10. Tanna A, Tam FW, Pusey CD. B-cell-targeted therapy in adult glomerulonephritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2013 Dec;13(12):1691-706.
11. Yen TS, Hsieh BS, Lin KT, Chuang CY, Chen WY. Humoral components of immunological response in nephrotic syndrome. *Zhonghua Min Guo Wei Sheng Wu Xue Za Zhi.* 1977 Jun;10 (1-2):21-7.
12. Игнатова М.С, Коровина Н. А. Диагностика и лечение нефропатий у детей. М., 2007г., С. 90-96.
13. Йегер Л. Клиническая иммунология и аллергология. Т. 3. М.: Медицина, 1986. С341 – 342.
14. Макарова Ю. А.. Ретроспективная оценка течения хронического гломерулонефрита, дебютировавшего в детском возрасте. Диссертация кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург, 2006
15. Маковецкая Г. А., Гасилина Е. С., Русакова Н. В., Романова Т. А. Избранные главы детской нефрологии. Самара., 1991г., 175с
16. Маковецкая Г.А., Кириченко Л. А. Особенности иммунного статуса при современной фармакотерапии нефротического синдрома у детей. Фармакологическая регуляция почек. Куйбышев, 1981. С 25-26.
17. Маковецкая Г.А., Русакова Н.В., Гасилина Е.С. Клинико-патогенетические подходы к профилактике прогрессирования нефропатий у детей. Самара, 2003г. с.55-61.
18. Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М, Л.В. Козловская Л.В. Клинические аспекты активности нефрита. Диагностика и лечение болезней почек., 2008г.,с. 172- 183.
19. Сергеева ТВ, Алексеевских Ю. Г. Характер и значение тубулоинтерстициальных изменений при первичном гломерулонефрите у детей. *Педиатрия*, 1997г. - № 2, с. 49-52.
20. Тареев Е. М.. Иммунология нефритов. Клиническая нефрология. М., Медицина, 1983г, с 118-130.
21. Шилов Е. М. Гломерулонефрит. Нефрология. М, 2007г, с194-198.

БИОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АЛЬБУМИНА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ИНТЕРФЕРОНОВ

Сагакянц А.Б.

Россия, г. Ростов-на-Дону, ФГАОУ «Южный федеральный университет», Академия биологии и биотехнологии, кафедра биохимии и микробиологии

BIOCHEMICAL PROPERTIES OF ALBUMIN AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF INTERFERONS

Sagakyants A.B.

Russia, Rostov-on-Don, Southern Federal University, Academy of Biology and Biotechnology, department of biochemistry and microbiology

Сывороточный альбумин (СА) – сложная, полифункциональная система, выполняющая коммуникативные функции в живых системах. Уникальная конформационная подвижность молекулы СА, его полифункциональность и участие в поддержании ряда важнейших составляющих гомеостаза в многоклеточном организме – все это делают альбумин объектом пристального изучения для решения актуальных задач фундаментальной и прикладной биомедицины [1].

СА оказывает существенное влияние на окислительно-восстановительный потенциал организма, обладая про- и антиоксидантными свойствами, а также участвуя в тиоловом обмене [7]. Важнейшей функцией СА является участие молекулы в транспорте самого широкого спектра соединений эндо- и экзогенного происхождения, причем показана уникальная способность СА обеспечивать трансэндотелиальный переход в системе «кровь-ГТБ (ГЭБ)», а также связанная с транспортом веществ дезинтоксикационная функция белка [4, 6]. Особо необходимо указать на то, что многие лекарственные препараты (ЛП) образуют комплексы с альбумином. СА способствует изменению фармакокинетических свойств ЛП, регулирует перераспределение присоединенных к белку соединений, изменяет активность и биодоступность веществ. Особенности организации, обмена в организме и распределения, а также за счет взаимодействия с рядом рецепторов молекула СА характеризуется длительным периодом полужизни в циркуляторном русле - около 19 дней [4, 6].

Все процессы перераспределения в организме СА опосредуются несколькими рецепторами - gp18, gp30, gp60, кубулин (cubulin), мегалин (megalin) и неонатальный Fc рецептор (FcRn). Показано участие данных рецепторов в обеспечении функциональной активности СА и присоединенных к молекуле веществ.

Среди многообразия выделенных к настоящему времени цитокинов, интерфероны образуют автономную группу, общим свойством которых является наличие выраженной противовирусной активности. Однако, аналогично другим цитокинам, данные молекулы участвуют в регуляции иммунных процессов, что, в сочетании с указанными общими свойствами, делает интерфероны важными факторами врожденного, а в случае $\text{INF}\gamma$ – еще и адаптивного иммунитета, а также отражается на возможности использования их в качестве лекарственных агентов.

Обращает на себя внимание тот факт, что интерфероны относятся к дистресс-ассоциированным паттернам (ДАМП), или аларминам, сигналам опасности, появляющимися в организме в результате воздействия повреждающих факторов экзогенной (физико-химической,

биологической природы) и эндогенной (продукты нарушенного или измененного метаболизма, продукты некротической гибели клеток) природы, запускающие сложные ответные реакции организма на повреждение [3, 5].

Реализация активационных функций аларминов (ДАМП) зависит от разных факторов – как от типа деструктивного процесса, силы и выраженности патогенетического фактора, от характера их химической модификации, так и от скорости высвобождения и распределения этих соединений во внутренней среде организма.

Проведенные в ЮФУ исследования молекулы СА выявили целый ряд интересных как с фундаментальной, так и с прикладной стороны особенностей данной молекулы. Показана способность СА осуществлять трансэндотелиальные переходы в системе «плазма крови-мозг», интенсивность которых определяется целым рядом свойств ГЭБ, модулируемых функциональным состоянием организма в условиях действия различных факторов, в частности, в условиях гипероксии [2]. Выявлено взаимодействие СА и интерферона альфа (ИФН- α 2) как в опытах *in vivo* (в условиях вестибулярного и гипокинетического стресса), так и опытах *in vitro* (при различных условиях инкубации). Отмечено наличие определенных закономерностей подобного взаимодействия и влияние на их характер ряда физико-химических параметров среды, при этом наблюдается изменение функциональной активности молекулы СА в результате взаимодействия с ИФН- α 2.

На основании данных результатов, было проделано дополнительное исследование возможной модулирующей активности СА по отношению к функциональным свойствам ИФН- α 2, в частности на способность последней индуцировать продукцию ряда цитокинов (ЦК) клетками периферической крови доноров в опытах *ex vivo*. В результате отмечено, что интенсивность спонтанной и митоген-активируемой продукции ЦК клетками периферической крови зависит от наличия в инкубационной среде ИФН- α 2, либо прединкубированного комплекса «СА-ИФН- α 2», в последнем случае отмечено более выраженное изменение продукции ЦК. Наиболее выраженное изменение коэффициента стимуляции клеток крови по продукции ЦК наблюдается в том случае, когда комплекс «СА-ИФН- α 2» прединкубировался в ацетатном буфере, pH 3,4.

На основании проведенных экспериментов и литературных данных можно предположить, что при развитии патологических процессов, сопровождающихся ацидозом интерстиция, формируются условия, обеспечивающие эффективное взаимодействие не только СА и FcRn, но и СА и ИФН- α 2. Данный тип взаимодействий может определять функциональную активность реагирующих молекул, особенности которой требуют дальнейшего исследования.

В настоящее время проводятся работы, направленные на исследование характера взаимодействия альбумина с другим представителем семейства интерферонов – гамма-интерфероном, имеющим определенные отличительные особенности структурной и функциональной организации. Есть основания предполагать, что биохимические свойства альбумина, реализуемые в различных физико-химических условиях среды, будут изменять активность и данной молекулы.

Таким образом, было сформировано предположение, что СА обладает модулирующей активностью по отношению к важнейшим участникам реализации функциональной активности иммунной системе – цитокинам. Данная активность СА может иметь важное значение как в нормальных, так и при функциональных и патологических условиях. Обращает на себя

внимание тот факт, что наибольшая модулирующая активность СА по отношению к ИФН- $\alpha 2$, и, вероятно, к ИФН- γ отмечена в условиях ацидоза, что требует дальнейшего экспериментального поиска объяснения данного факта и его биологической роли.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Сагакянц А.Б., Синичкин А.А. Структурно-функциональная метастабильность альбумина как источник коммуникативной функции белка.// Материалы Международного симпозиума «Молекулярные механизмы регуляции функции клетки». Тюмень: Изд.-во «ВекторБук», 2005.- СС. 98-100
2. Синичкин А.А., Бардахчян Э.А., Сагакянц А.Б. Трансэндотелиальные переходы сывороточного альбумина, связанного с красителем Эванса синим, через гематоэнцефалический барьер у крыс при острой форме гипероксии// Известия Высших учебных заведений. Сев.-Кавказский регион. Естествен. науки, 2009.- №2.- СС. 96-98
3. Хаитов Р.М., Сагакянц А.Б. Фаго-иммуноциты И.И. Мечникова и медицина экстремальных состояний: прошлое и настоящее.// Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика.- Т.13, №11. - 2009- СС. 3-13
4. Fanali G., Alessandra di Masi, Trezza V., Marino M., Fasano M., Ascenzi P. Human serum albumin: From bench to bedside// Molecular Aspects of Medicine. – 33. – 2012. – p. 209–290
5. Maher S.G., Romero-Weaver A.L., Scarzello A.J., Gomero A.M. Interferon: cellular executioner or white knight?// Curr. Med. Chem. – 2007. – V. 14.- N 12. – P. 1279-1289
6. Peters, T., Jr. (Ed.). All about Albumin: Biochemistry, Genetics and Medical Applications. Academic Press, San Diego and London.- 1996.
7. Roche M., Rondeau Ph., Singh N.R., Tarnus E., Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin // FEBS Letters. – 582. – 2008. –p. 1783–1787.

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЕЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА (TLR2, TLR4, ФНОА) У НОВОРОЖДЕННЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ

Свитич О.А.¹, Шуленина Е.А.¹, Алиева А.И.², Рассказова Н.Д.¹, Ганковская Л.В.³

¹ФГБУ «НИИ ВС им. И.И. Мечникова» РАМН, Москва

²Дагестанская Государственная Медицинская Академия, Махачкала

³ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

THE STUDY OF GENE EXPRESSION OF INNATE IMMUNITY (TLR2, TLR4, ФНОА) IN NEONATES UNDERGOING ARTIFICIAL VENTILATION.

Svitich O.A.¹, Shuleniina E.A.¹, Alieva A.I.², Rasskazova N.D.¹, Gankovskaya L.V.³

¹FGBU «NII VS im. I.I. Mechnikova» RAMN, Moscow

²Dagestanskaja Gosudarstvennaja Medicinskaja Akademija, Mahachkala

³GBOU VPO RNIMU im.N.I. Pirogova Minzdrava Rossii, Moscow

В структуре причин перинатальной смертности в России, по данным Росстата, преобладают внутриутробная гипоксия и асфиксия при рождении — 51,6%, врожденные аномалии — 12,8% и респираторные нарушения — 11,8%. Среди причин смерти детей первой недели жизни доминируют респираторные расстройства, которые составляют 32,3%, из них в настоящее время привлекают внимание вентилятор-ассоциированные пневмонии (ВАП), развивающиеся на фоне искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [1, 2, 3].

Предрасположенность новорожденных к возникновению вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений может быть обусловлена не только особенностями госпитальных штаммов микроорганизмов, но и состоянием иммунной системы новорожденных детей [4]. Исследование показателей местного иммунитета (цитокинов и распознающих рецепторов врожденного иммунитета – Toll-подобных рецепторов - TLR) дыхательных путей в условиях колонизации нозокомиальной микрофлорой является актуальным и перспективным направлением современной иммунологии и педиатрии [5].

Целью данного исследования явилось определение уровней экспрессии генов TLR2, TLR4 и ФНОα эпителиальными клетками у новорожденных пневмонией.

Настоящая работа проводилась на базе НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова РАМН, ГБОУ ВПО РНИМУ им.Н.И. Пирогова Минздрава и ОРИТ новорожденных родильного дома РКБ г. Махачкала с 2012 по 2014 гг. Под наблюдением находилось 72 новорожденных с ВАП с массой тела при рождении от 1700 до 2550 г ($2001,2 \pm 192,2$) и гестационным возрастом от 24 до 38 недель ($31,58 \pm 0,34$). Новорожденные родились у женщин с отягощённым соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом (анемия, гестоз, угроза прерывания). Всем детям проводились реанимационные мероприятия, в том числе ИВЛ.

Для исследования экспрессии генов врожденного иммунитета (TLR2, TLR4 и ФНОα) из клинического материала (эпителиальные клетки верхних дыхательных путей) проводили выделение РНК с использованием набора «РИБОсорб» (ИЛС, РФ). Далее проводили ОТ-реакцию с использованием набора «ОТ-1» (Синтол, РФ). Для приготовления ПЦР-смеси в реакциях использовали Hot Start Taq DNA Polymerase (Синтол, РФ) а также наборы «Набор реактивов для проведения ПЦР-РВ в присутствии интеркалирующего красителя SYBR Green I (Буфер Б)» (Синтол, РФ). ПЦР проводили в амплификаторе для ПЦР-РВ PikoReal (Thermo, США). Системы для определения экспрессий исследуемых генов были отработаны ранее [6]. Определение уровня экспрессии генов проводилось относительно экспрессии гена GAP. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Excel. Для оценки

достоверности различий по экспрессии исследуемого гена применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. [7]. Различия между показателями в группах считались достоверными если $p < 0,05$.

У большинства новорожденных были выделены грамотрицательные микроорганизмы (92%), среди которых преобладали энтеробактерии (79%). Энтеробактерии чаще всего были представлены *Pseudomonas aeruginosa* (39%), *Escherichia coli* (28%) и *Klebsiella pneumoniae* (26%). Грампозитивные возбудители ВАП были представлены стафилококками, среди которых преобладали *Staphylococcus epidermidis*, обладающие гемолитическими свойствами (36%). При остром течении ВАП среди грамотрицательных штаммов преобладали *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*, а среди грампозитивных *Staphylococcus epidermidis*. При затяжном течении ВАП основным возбудителем являлась *Stenotrophomonas maltophilia*. У 7 из 19 новорожденных с аспирационным синдромом при рождении в этиологической структуре ВАП встречалось сочетание *Klebsiella pneumoniae* с микоплазмами. Изучение антибиотикограмм возбудителей ВАП показало, что большинство микроорганизмов были полирезистентными к антибиотикам.

Показатели врожденного иммунитета – Toll-подобные рецепторы (TLR2, TLR4) экспрессировались как на эпителиальных клетках верхних дыхательных путей как у здоровых новорожденных, так и у детей с ВАП. Следует отметить что у новорожденных с инфекционной патологией уровни экспрессии TLR2 были достоверно снижены в два раза, этот факт можно объяснить как генетическими особенностями организма ребенка, так и активностью факторов патогенности микроорганизмов. Для подтверждения последней гипотезы был проведен анализ ассоциации показателей врожденного иммунитета и наличием определенного возбудителя. Были выделены подгруппы детей с *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, коковой флорой и со смешанной инфекцией. Показано, что экспрессия гена TLR2 снижалась в 6,2 раза у пациентов с *Klebsiella pneumoniae* и в два и более раз при смешанной инфекции. Уровень экспрессии гена TLR4 был неоднозначен, наблюдалась недостоверное увеличение показателя в у основной группе относительно показателя в группе сравнения. Также наблюдалось незначительное увеличение уровня экспрессии гена ФНО α в 1,46 раз.

Таким образом, этиологическая структура ВАП у новорожденных, находящихся в отделении реанимации, представлена широким спектром возбудителей с высокой резистентностью к антибиотикам. Широкий спектр микроорганизмов и тяжелое течение заболевания может быть связано с иммунодефицитным состоянием у новорожденных с ВАП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Геппе, Н.А., Волков И.К. Перспективы развития и проблемы детской пульмонологии в России. Пульмонология, 2007, № 4, с. 56.
2. Романенко В.А., Романенко К.В. Интенсивная терапия острой дыхательной недостаточности у новорожденных. Пульмонология, 2002, № 1, с. 13.
3. Palmer, L.B. Smaldone G.C., Chen J.J. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. Crit. Care Med., 2008, Vol. 36, N 7, p. 2008-2013.
4. Володин Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии. М., ГЭОТАР-медиа, 2004. 448 с.
5. Макаров О.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., и др. Невынашивание беременности. Инфекция. Врожденный иммунитет. М., ГЭОТАР-медиа, 2007. 196с.
6. Ганковская О.А. Исследование ассоциации полиморфных маркеров генов TLR2 и TLR9 с преждевременными родами и внутриутробным инфицированием. Медицинская иммунология, 2010. Т.12., No 1-2. с. 87-94.
7. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М., «Практика», 1999, 459 р.



ОПЫТ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ С ПОМОЩЬЮ СИСТЕМЫ УДАЛЕННОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

Сергеев А.Ю.^{1,2}, Кудрявцева Е.В.², Сергеев В.Ю.³

¹ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва, РФ

² Институт Аллергологии и Клинической Иммунологии, г. Москва, РФ

³ МРОО Теледерматологии, Москва, РФ

EXPERIENCE OF MEDICAL AND SOCIAL REHABILITATION OF ATOPIC DERMATITIS PATIENTS WITH DISTANT CONSULTATION SYSTEM

A. Yu. Sergeev^{1,2}, E. V. Kudryavtseva², V. Yu. Sergeev³

¹ First Moscow Medical State University, Moscow, Russian Federation

² Institute of Allergology and Clinical Immunology, Moscow, Russian Federation

³ Interregional Teledermatology Society, Moscow, Russian Federation

Значительная распространенность и социальная значимость атопического дерматита указывает не только на ответственность общества перед популяцией больных, но и на ту ответственность, которую взрослые больные и родители детей-атопиков несут за контроль состояния своего здоровья и реализации «атопической программы» в виде обострений заболевания [1, 2, 3]. Это касается не только экономических и организационных проблем здравоохранения, но и качества жизни самих пациентов, их социальной адаптации и развития человеческого потенциала. Такая постановка вопроса становится возможной именно в наши дни, когда заболевание в целом хорошо изучено, имеются эффективные средства лечения и профилактики. При этом ответственность пациента не означает снятие ответственности с врачей или системы здравоохранения. Ответственность и инициатива, исходящие от пациента, а не врача, медицинского учреждения, оказывающего ему помощь или фармацевтической компании, производящей препараты для лечения атопического дерматита, позволят защитить интересы пациента, более эффективно контролировать качество оказания медицинской помощи и в результате – повысят эффективность лечения и профилактики заболевания [4].

Защита интересов больных с атопическим дерматитом – заболеванием, дебютирующим в раннем детстве и обычно требующем поддержки пациента с первых лет жизни – во всем мире в настоящее время осуществляется организациями защиты и поддержки больных. Такие общества, ассоциации и фонды существуют в разных странах и объединяют самих пациентов, их родителей, врачей, работников системы здравоохранения и социального обеспечения. В качестве примера крупного общества можно привести британское Национальное общество экземы (National Eczema Society), основанное в 1975 г., а также американскую Национальную ассоциацию изучения экземы и обучения пациентов (National Eczema Association for Science and Education).

В России в 2004 г. было основано Общество помощи больным атопическим дерматитом, проводившее встречи врачей, пациентов и родителей, разрабатывавшее курсы обучения при данном заболевании. Общество стало независимой организацией пациентов и для пациентов, участниками которой являлись также члены их семей, врачи, другие лица и организации, желающие содействовать работе Общества. Одной из основных задач Общества явилась просветительская деятельность, то есть распространение современной, объективной и достоверной информации о проблеме атопического дерматита в доступной форме для пациентов и членов их семей, врачей всех специальностей. Выполнение этой задачи

предоставляет пациентам и их семьям знания, достаточные для ответственного контроля заболевания и его лечения, вооружит их навыками эффективной профилактики обострений атопического дерматита и других проявлений аллергии. В то же время, опыт последних лет показывает, что традиционные методы обучения пациентов и их родителей: медицинскими сестрами, социальными работниками или общественными деятелями имеет ограничения по эффективности и охвату [5, 6].

Внедрение новых информационных технологий предоставило новые возможности для просветительской работы в области охраны здоровья. Интернет как открытое пространство позволяет интенсивный обмен и распространение информации, по масштабам сопоставимые с традиционными СМИ, но доступные значительно большему кругу лиц, предоставляющих эту информацию и дающее возможность обратной связи от тех лиц, кому эта информация адресована. Поэтому создание отечественного Интернет-проекта, посвященного проблемам атопического дерматита, явилось закономерным и обоснованным шагом, представляя одно из наиболее эффективных средств образования и просвещения пациентов и всего общества в области атопии.

Под эгидой Общества был создан общероссийский информационный ресурс для врачей и пациентов – портал www.atopic.ru. В 2014 г. portalу исполнилось 10 лет, за указанный период сайт посетило более 3 млн. уникальных пользователей из России (80,1%), стран СНГ (13,2%) и дальнего зарубежья (6,7%). В настоящее время портал функционирует при поддержке Института аллергологии и Межрегионального общества теледерматологии. Сайт состоит из разделов, предназначенных для врачей, родителей и взрослых пациентов. Интерес для врачей могут представлять книги и учебные пособия, размещенные свободно в электронном виде. Кроме того, на сайте постоянно поддерживаются онлайн-калькуляторы нозоспецифических индексов тяжести заболевания (SCORAD, EASI, ADSI) и качества жизни (DLQI, CDLQI, IDLQI), алгоритмы диагностических критериев. Врачи-добровольцы безвозмездно консультируют пациентов, причем, с учетом неоднородного патогенеза заболевания, к консультированию привлекаются не только аллергологи и дерматологи, но и педиатры, иммунологи и врачи других специальностей. Большое внимание уделяется обучению правильному уходу за кожей и поддержанию «бессимптомного статуса» и длительных ремиссий, обеспечению контролируемого самолечения больных-атопиков [4, 5]. Одним из наиболее посещаемых разделов сайта является форум, на котором за 10 лет накоплено более 76 тыс. сообщений и зарегистрировано более 466 тыс. участников дискуссии. Форум на основе системы Invision Power Board (США) организован в виде тематических разделов, посвященных методам лечения атопического дерматита, подходам к профилактике (уход за кожей, курортное лечение, фототерапия, диета), вопросам качества жизни и реабилитации, а также специальных разделов для родителей детей-атопиков, кормящих матерей и беременных. Мы предприняли запросы к базе данных форума и с помощью изучения семантического ядра установили, что наибольшее количество тем, обсуждений и комментариев классифицируется как связанные с лечением, причем до 1/3 сообщений приходится на методы и средства, не имеющие доказанной эффективности и не зарегистрированные как медицинские технологии или лекарственные средства. Средства и методы профилактики обсуждаются пациентами в 3,2 раза реже (2007 сообщений в разделе «Профилактика» против 6503 в разделе «Лечение»), что указывает на недооценку профилактических мероприятий. Проведенный нами анализ посещаемости разделов сайта в целом показывает, что форум посещает 73,8% пациентов, раздел вопросов врачу 11,4%, раздел тестов – 7,2%, а остальные изучают в основном страницы, посвященные популярному изложению современных представлений о заболевании и подходах к его лечению и популяции. В настоящее время планируется интеграция сервисов сайта с порталом www.dermatology.ru для привлечения более широких кругов специалистов-дерматологов к удаленному консультированию больных на добровольной и безвозмездной основе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Иванов О. Л., Львов А. Н., Косцова Т. Б. Школа для больных атопическим дерматитом: новая реабилитационная обучающая программа. Врач. 2007, № 2: с. 56-58.
2. Балаболкин И.И. Пищевая аллергия у детей: современные аспекты патогенеза и подходы к терапии и профилактике. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2013, № 3: 36-46.
3. De Bes J, Legierse CM, Prinsen CA, De Korte J. Patient education in chronic skin diseases: a systematic review. Acta Derm Venereol. 2011, V. 91(1), p. 12-7.
4. Сергеев Ю.В., Иванов О.Л., Новиков Д.К., Караулов А.В., Сергеев А.Ю. Атопический дерматит: современная диагностика и лечение. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2001, № 4: 28-48
5. Nicol NH, Ersser SJ. The role of the nurse educator in managing atopic dermatitis. Immunol Allergy Clin North Am. 2010 Aug;30(3):369-83.
6. Robinson J. Managing atopic eczema in childhood: the health visitor and school nurse role. Community Pract. 2008 Jun;81(6):25-8.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМАХ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ВАКЦИНЫ «ИММУНОВАК ВП-4»

*Серова Т.А., Краснопрошина Л.И., *Феофанова Т.В., Бишева И.В., Сходова С.А.*
ФГБУ «НИИВС им. И.И.Мечникова» РАМН,
*ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА, Москва, Россия

DYNAMICS OF PARAMETERS OF IMMUNE STATUS AT DIFFERENT SCHEMAS APPLYING THERAPEUTIC BACTERIAL VACCINE «IMMUNOVAK VP-4»

*Serova T.A., Krasnoproshina L.I., *Feofanova T.V., Bisheva I.V., Skhodova S.A.*
Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, RAMS;
*FSBO SSC Institute of immunology of Federal medical-biological Agency of Russia, Moscow

В настоящее время применение бактериальных терапевтических вакцин, содержащих лизаты наиболее распространенных условно-патогенных возбудителей гнойно-воспалительных процессов – *E. coli*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris* и др., является одним из приоритетных направлений иммунотерапии и профилактики заболеваний инфекционной этиологии (1).

Первая отечественная бактериальная терапевтическая поликомпонентная вакцина «Иммуновак ВП-4», созданная сотрудниками Института вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова, включает в себя лизаты четырех условно-патогенных микроорганизмов: *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *E. coli*. и используется для терапии и профилактики воспалительных заболеваний органов дыхания. Расширение спектра действия препарата в отношении различных этиологически значимых микроорганизмов в этом случае достигается за счет подбора антигенов, обеспечивающих широкий спектр перекрестных реакций с наиболее часто встречающимися патогенными представителями микрофлоры бронхо-легочного тракта и обладающих иммуномодулирующими свойствами. Клинические испытания подтвердили высокую эффективность ВП-4 у пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания, смешанной формой бронхиальной астмы, атопическом дерматите, пиодермии, генитальном герпесе, острых респираторных заболеваниях (2). Для взрослого контингента применяется две схемы применения препарата: инъекционное (5-10 подкожных введений) и комбинированное - назально-оральное введение вакцины (3).

Целью нашей работы являлось изучение динамики показателей системного иммунитета и специфических антител различных изотипов к антигенам *S. aureus* и *K. pneumoniae* в сыворотке, слюне и назальном секрете у больных 2-х групп с различными схемами введения вакцины.

Материалы и методы. Наблюдали 20 больных в возрасте 18-50 лет с хроническим рецидивирующим фурункулезом и хроническими очагами бактериальной инфекции ЛОР-органов (гнойные синуситы, рецидивирующие отиты, хронический тонзиллит), распределённых в две группы по типу введения вакцины. Первая (1) группа (11 чел) получала комбинированное назально-оральное введение ВП-4, вторая (2) группа (9 чел.) – инъекционное введение препарата согласно инструкции по применению. Дважды (до и через 0,5-1,5 месяца после последнего приема препарата) у больных оценивали параметры системного иммунитета (23 показателя) и уровень специфических антител к антигенам *S.aureus* и *Kl.pneumoniae* различных изотипов в сыворотке крови, слюне и назальном секрете (14 показателей). Антитела определяли методом твердофазного ИФА с помощью моноклональных антител против соответствующих классов иммуноглобулинов и выражали величиной обратного



титра, при котором значение оптической плотности равнялось значению 0,3. Определение популяций лимфоцитов проводили методом проточной цитофлюорометрии с использованием моноклональных антител с маркерами CD45+CD3+ – Т-клеток, CD45+CD3+CD4+ – Т-хелперов, CD45+CD3+CD8+ – Т-цитотоксических киллеров, CD45+CD3-CD16+CD56+ – натуральных киллеров, CD45+CD3-CD19+, CD21+, CD23+ – В-лимфоцитов различной степени зрелости, HLA-DR+ – активированных лимфоцитов. Общие иммуноглобулины сыворотки крови определяли с помощью радиальной иммунодиффузии в геле. Значимость различий величин в каждой группе до и после лечения оценивали по критерию Вилкоксона с уровнем значимости $p < 0,1$. Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха от 25 до 75%. Сравнение показателей в разных группах проводили по критерию Манн-Уитни с $p_{MU} < 0,05$ и точному критерию Фишера с $p_F < 0,05$.

Результаты. Группы больных были сопоставимы по полу ($p_F = 0,36$) и возрасту ($p_{MU} = 0,47$).

В результате вакцинотерапии в группе 1 было выявлено статистически значимое повышение в слюне уровня IgA-антител к обоим антигенам: стафилококковые антитела увеличились ($p = 0,07$) с Me=34,5 (9,0-92,5) до Me=41,5 (12,0-111,0), а антитела к *Kl. pneumoniae* ($p = 0,03$) – с Me=9,0 (1,0-11,0) до Me=16,0 (37,0-102,0). При этом показатели системного иммунитета до и после вакцинации статистически не различались.

В группе 2 наблюдали статистически достоверный рост специфических антител к обоим антигенам только в сыворотке крови: антитела к стафилококку G-изотипа возрастали ($p = 0,05$) с Me= 13421 (6675-25263) до Me=22579 (6772-2537), A-изотипа – ($p = 0,01$) с Me=1893 (1251-3284) до Me=4147 (1392-4533); антитела к *Kl. pneumoniae* G-изотипа возрастали ($p = 0,04$) с Me=114 (164,0-481,0) до Me=387 (256-6200), A-изотипа – ($p = 0,02$) с Me=115 (36-199) до Me=227 (174-808). При этом были выявлены статистически достоверные сдвиги в показателях клеточного иммунитета: сниженный уровень Т-цитотоксических киллеров повысился до нормальных значений с Me=24 (21-31) до Me=36 (30-41) при $p = 0,09$. В группе 1 этот показатель был ниже нормы и достоверно не повысился. Так же в группе 2 отмечалась тенденция к относительному повышению Т-клеток – Me возросла с 74,0% до 76,0% и снижению Т-хелперов – Me снизилась с 42,0% до 38,0%, ($p = 0,12$), при этом их значения входили в 50% интервал нормы.

Если до проведенного лечения группы статистически значимо не различались ни по одному показателю, то после они достоверно различались по двум показателям: уровню специфических антител в сыворотке к *S.aureus* ($p_{MU} = 0.012$) и к *K. pneumoniae* ($p_{MU} = 0.006$).

Проведенное исследование показало, что для получения комплексного эффекта применения вакцины ВП-4 необходимо разработать оптимальную схему сочетанного её применения – назально-орального с инъекционным, которое даст возможность одновременно достичь долгосрочного не только местного, но и системного иммунитета.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Егорова Н.Б., Курбатова Е.А., Грубер И.М., Семенова И.Б., Михайлова Н.А., Зверев В.В. Новый тип вакцин с комбинацией агонистов Toll-подобных рецепторов – TLRs 1/2,4,5/6,9. // ЖМЭИ, 2011, №4, с.44-48.
2. Сорокина Е.В., Масюкова С.А., Курбатова Е.А., Егорова Н.Б. Терапевтическая бактериальная вакцина ИММУНОВАК в комплексном лечении пациентов с хронической пиодермией. // ЖМЭИ, 2010, №4, с.31-37.3.
3. Лебединская О.А., Ахматова Н.К., Бородавский М.Б., Ильиных Е.А., Егорова Н.Б., Курбатова Е.А. и др. Морфофункциональные особенности формирования мукозального иммунитета под влиянием различных методов введения условно-патогенных микроорганизмов. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2012, №3(85), ч.2, с.288-295.

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ДЕФЕКТОМ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА

Сизякина Л.П., Андреева И.И., Антонова Е.А.

Государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону.

THE CYTOKINE PROFILE OF BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH PRIMARY HUMORAL DEFECT.

Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Antonova E.A.

Rostov State Medical University.

Первичные иммунодефициты (ПИД) с нарушением продукции антител, такие, как Х-сцепленная агаммаглобулинемия (Х-АГГ) и общевариабельная иммунная недостаточность (ОВИН), имеет сходную картину клинической манифестации, несмотря на различный генез дисфункции гуморального звена [1]. Наиболее типичными проявлениями являются бактериальные инфекции респираторного тракта, в ряде случаев доминирующими становятся аутоиммунные процессы [2]. Выявление причинно-следственных механизмов формирования различных клинических фенотипов при общем дефекте – недостаточности гуморального звена адаптивного иммунитета - представляет несомненный теоретический и практический интерес [3,4].

Цель исследования – выявить особенности цитокинового профиля сыворотки крови пациентов при инфекционном и аутоиммунном фенотипах клинической манифестации первичного дефекта гуморального звена.

Под наблюдением находилось 10 пациентов (мужчины) в возрасте 9 -25 лет, с диагнозом Х-сцепленная агаммаглобулинемия, болезнь Брутона. У семи человек наблюдались частые бактериальные инфекции ЛОР-органов и бронхолегочной системы, у троих пациентов ведущей была симптоматика ревматоидного артрита. С диагнозом ОВИН наблюдались 12 человек (7 женщины, 5 мужчин в возрасте 15-60 лет), девять человек с инфекционным фенотипом течения в виде поражения дыхательных путей, у троих человек была диагностирована болезнь Крона. Представлены 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. Уровень провоспалительных цитокинов - ИЛ- 1, ИЛ -6, ИЛ- 17, фактора некроза опухоли (ФНО- α), цитокинов с противовирусной (ИФН- α ,) и иммуномодулирующей (ИФН- γ , ИЛ-4) активностью, противовоспалительными свойствами (ИЛ- 10) в сыворотке крови определяли методом ИФА на диагностических тест-системах производства ЗАО «Вектор-Бест». Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ Statistica 7.0.

У больных с инфекционным фенотипом ОВИН изменения цитокинового профиля в сравнении с контрольными данными отразились в виде повышения содержания ИЛ-1 ($6,4 \pm 2,5$; $1,6 \pm 0,9$ пг/мл.), существенной активацией продукции ИФН- γ ($78 \pm 8,3$; $6,2 \pm 3,3$ пг/мл.). Параметры других цитокинов с провоспалительной активностью - ИЛ-6 ($2,6 \pm 1,1$; $2 \pm 1,3$ пг/мл.), ФНО- α ($2,9 \pm 1,5$; $1,2 \pm 0,9$ пг/мл.), так же как и противовоспалительной - ИЛ-4 ($2,1 \pm 1,5$; $1,9 \pm 0,2$ пг/мл.), ИЛ-10 ($4,4 \pm 1,5$; $5,1 \pm 3,2$ пг/мл.) и противовирусной - ИФН- α ($3,7 \pm 0,9$; $2,5 \pm 1,3$ пг/мл.) существенно не отличались от контроля. Содержание ИЛ-17 в сыворотке оказалось ниже уровня диагностической чувствительности тест-системы.

У пациентов с инфекционным фенотипом X-АГГ изменения в исследованном спектре цитокинов имели ту же направленность, что и больных ОВИН: отсутствие динамики уровней ИЛ-4 ($2,4 \pm 1,1$ пг/мл.), ИЛ-10 ($4,7 \pm 0,6$ пг/мл.), ИФН- α ($3,6 \pm 1,1$ пг/мл.), неопределяемое в сыворотке содержание ИЛ-17 и повышение ФНО- α ($7,1 \pm 2,5$ пг/мл.), ИЛ-1 ($12 \pm 3,1$ пг/мл.), ИФН- γ ($36 \pm 6,3$ пг/мл.). В то же время при X-АГГ цитокины макрофагального генеза (ИЛ-1, ФНО) увеличены вдвое в сравнении с больными ОВИН, а продукция ИФН- γ ниже, чем у больных ОВИН.

У пациентов с аутоиммунным фенотипом ОВИН без значимых изменений остается содержание в сыворотке крови ИЛ-10 ($6,7 \pm 0,9$ пг/мл.) и ИФН- α ($3,8 \pm 1,1$ пг/мл.) при тенденции к росту ИЛ-4 ($4,4 \pm 2,2$ пг/мл.) и увеличение сывороточного содержания всех тестируемых провоспалительных цитокинов. В большей степени увеличена продукция стимулирующего клеточноопосредованные реакции ИФН- γ ($93 \pm 5,9$ пг/мл.) и ответственного за процессы нейтрофильного аутовоспаления ИЛ-17 ($16 \pm 3,3$; в контроле $1,2 \pm 0,8$ пг/мл.), существенно увеличен уровень ИЛ-6 ($14 \pm 2,6$ пг/мл.) и ИЛ-1 ($11 \pm 3,1$ пг/мл.), количество ФНО повышено незначительно ($5,7 \pm 1,9$ пг/мл.).

Аутоиммунный вариант клинической манифестации X-АГГ характеризуется аналогичными ОВИН изменениями цитокинов сыворотки крови: не отличаются от контрольных цифр параметры ИЛ-10 ($4,5 \pm 0,7$ пг/мл.), ИФН- α ($3,4 \pm 0,6$ пг/мл.) при тенденции к росту ИЛ-4 ($4,2 \pm 1,8$ пг/мл.), повышено содержания провоспалительных медиаторов. При этом гиперпродукция ИЛ-17 ($15 \pm 5,1$ пг/мл.) выражена в той же степени, что и при ОВИН, а уровень ИЛ-6 ($36 \pm 8,1$ пг/мл.) и ФНО- α ($20 \pm 2,6$ пг/мл.) увеличен на более значимые величины, в отличие от ИФН- γ ($48 \pm 4,5$ пг/мл.) – его уровень продукции, повышенный в отношении контрольных значений, в два раза ниже, чем у пациентов с ОВИН.

Таким образом, у больных с различной природой первичной агаммаглобулинемии выявлены общие изменения цитокинового профиля, характерные для инфекционного или аутоиммунного фенотипа. При инфекционном фенотипе спектр активности провоспалительных цитокинов меньше, чем при аутоиммунном. Активация иммуномодулирующего цитокина Тх-1 профиля ИФН- γ более значима при аутоиммунном варианте. Маркер нейтрофильного воспаления ИЛ-17 активирован лишь при аутоиммунном фенотипе и одинаково повышен в обеих группах сравнения. Провоспалительная активность при X-АГГ с клинической манифестацией ревматоидного артрита помимо ИФН- γ поддержана ИЛ-6 и ФНО- α , тогда как у пациентов с ОВИН и болезнью Крона доминирует гиперпродукция ИФН- γ и ИЛ-1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ярцев М.Н., Яковлева К.П. Регистр первичных иммунодефицитных состояний Института иммунологии МЗ РФ. Физиол. и патол. иммунной системы. 2004, т. 8, № 2, с. 11-19.
2. Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х., Латышева Е.А., Дмитриева А.В., Юренкова А.А. Первичные иммунодефициты у взрослых: проблемы диагностики и лечения. Опыт применения оригинального препарата внутривенного иммуноглобулина интратекта. Российский Аллергологический Журнал. 2011. №6. С. 58-67.
3. Сизякина Л.П., Андреева И.И. Особенности адаптивного иммунного ответа пациентов с общей вариабельной недостаточностью. Цитокины и воспаление. 2013. Т. 12. №4. С. 76-79
4. Сизякина Л.П., Андреева И.И. Дискордантность параметров адаптивного и врожденного иммунного ответа при заместительной терапии у больных X-сцепленной агаммаглобулинемией. Иммунология. 2014. Т. 35. №2. С. 89-91

ЦИТОКИНЫ В ЖИДКИХ СРЕДАХ ГЛАЗА. МУЛЬТИПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ

*Слепова О.С., Куликова И.Г., Андриюшин А.А., Сорожкина Е.С., Макаров П.В.,
Денисова Е.В., Захарова Г.Ю., Кугушева А.Э., Ковалева Л.А., Кондратьева Ю. А.,
Еремеева Е.А., Ловпаче Д.Н., Арапов М.У.*
ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ

MEASUREMENT OF CYTOKINES BY MULTICYTOKINE ASSAY IN TEARS AND INTRAOCULAR FLUIDS.

*Slepova O.S., Kulikova I.G., Andryushin A.A., Sorozhkina E.S., Makarov P.V.,
Denisova E.V., Zaharova G.Y., Kugusheva A.E., Kovaleva L.A., Kondratieva Y.P.,
Eremeeva E.A., Lovpache D.N., Arapov M.U.*
Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases.

При заболеваниях глаз основным материалом иммунологических исследований на локальном уровне служат слезная (СЖ) и внутриглазные жидкости (ВГЖ). Однако, малый объем тест-проб создавал трудности, особенно при исследовании цитокинов. Реальная возможность решения проблемы появилась с внедрением мультиплексного анализа (1,2).

Цель: определение возрастных норм и оценка нарушений локального цитокинового статуса при различных формах офтальмопатологии .

Материалы и методы.

Исследовано: 712 проб СЖ от пациентов (645) с заболеваниями глаз различной локализации и этиологии и от здоровых (67) людей (детей 4-8 лет; взрослых – молодых и пожилых); 28 проб субретинальной жидкости (СРЖ) и 23 пробы влаги передней камеры глаза (ВПК), забор которых проводился во время операций. Определяли одновременно 16 цитокинов: IL1 β , IL2, IL4, IL5, IL6, IL8, IL10, IL12, IL17, IL18, TNF α , TNF β , IFN α , IFN γ , VEGF-A, TGF- β 1. Исследование проводилось на проточном цитометре BD FACSCanto II в программе BD FACS Diva, с помощью наборов CBA (BD Biosciences, USA); обработка данных – в программе FCAP Array (SoftFlow, USA).

Статистический анализ – по программе «БИОСТАДТ-1998».

Результаты.

Для определения нормы было проведено сравнительное исследование СЖ у здоровых людей разного возраста. В целом цитокиновый профиль СЖ в трех контрольных группах был сходен: частота выявления колебалась от 73 до 100% - у взрослых и от 21 до 100% - у детей. У детей некоторые цитокины выявлялись реже, чем у взрослых (IL4, IL10, интерфероны), и большинство – в более низкой концентрации. У пожилых доноров отмечена тенденция к повышению уровней IL8 и IFN γ . В целом это позволило заключить, что содержание цитокинов в нормальной СЖ с возрастом меняется, что необходимо учитывать при клинко - иммунологических исследованиях.

Существенные различия были обнаружены при сравнении уровней цитокинов в нормальной и патологической СЖ, а также в клинических группах между собой. Максимально частыми (по числу цитокинов из 16 исследованных) и выраженными (учитывались только статистически достоверные сдвиги от возрастной нормы) они были при воспалительной патологии роговицы. Явное повышение уровней целого комплекса про- и противовоспалительных цитокинов имело место при центральных язвах. Надо думать, что реализация нежелательных биологических эффектов этих цитокинов может вносить серьезный вклад в патогенез данного заболевания.



Снижение концентрации большинства из указанных цитокинов отмечалось после лечебной кератопластики (КП). Вместе с тем КП часто сопровождалась усилением хемотаксического фактора (IL8) и ослаблением иммуносупрессивного (TGF-β1), что должно настораживать при трансплантации.

Выраженным повышением в СЖ уровня большинства исследованных цитокинов (за исключением ростовых факторов) характеризовались увеиты.

Нарушения нормальной секреции цитокинов в СЖ встречались и при инволюционных, дистрофических заболеваниях глаз разной локализации.

При возрастных макулодистрофиях (ВМД) на начальной стадии (AREDS2) сдвиги от нормы обнаруживались редко, по единичным цитокинам, на продвинутой (AREDS3) – по большинству.

В проблеме первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) в последние годы обсуждается риск развития воспалительных, в частности – цитокиновых, реакций в ответ на длительное применение препаратов, снижающих ВГД (3). Мы обнаружили нарушения нормального цитокинового статуса СЖ уже на самых ранних стадиях, в т. ч. – при подозрении на ПОУГ, т.е. в начале лечения, и полагаем, что вопрос о причинах выявленных сдвигов требует более глубокого изучения.

Выраженные нарушения цитокинового статуса СЖ обнаружены у больных с опасными видами периферических витреохориоретинальных дистрофий (ПВХРД), особенно при возникновении тяжелых осложнений - регматогенных отслоек сетчатки (РОС). При хирургическом лечении (операции по поводу РОС, лазеркоагуляции ПВХРД) исследование цитокинов в СЖ оказалось информативным показателем характера течения послеоперационного (п/о) периода. Прогрессирование ПВХРД ассоциировалось прежде всего с повышенными уровнями VEGF и дефицитом TGFβ1 (до и/или после операции).

Исследование цитокинов во ВГЖ показало, что они могут оказать существенное влияние на развитие заболевания во внутренних структурах глаза. Так, уровни IFNγ в СРЖ при неудачных исходах операции по поводу РОС (сетчатка не прилегла) были значительно выше, а TGF-β1 - ниже, чем при удачных; прогрессирование ПВХРД в п/о периоде ассоциировалось с повышенным содержанием IFNγ, IFNα, VEGF-A, IL18.

Особый интерес представляет исследование цитокинов во ВПК глаза, т.к. именно она определяет феномен ИОПК. Мы выявили связь между повышенным содержанием во ВПК целого комплекса провоспалительных цитокинов и пониженным TGFβ1 и развитием системной органоспецифической сенсibilизации у больных, перенесших операции на глазах.

Таким образом, **результаты**, полученные с помощью мультиплексного анализа, позволили установить и дифференцировать роль цитокинов, присутствующих в биологических жидкостях глаза, в патогенезе различных форм офтальмопатологии и оценить информативность разных тест-проб как индикаторов заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Sack R.A., Conradi L., Krumholz D., Beaton A., Sathe S., Morris C. Membrane array characterization of 80 chemokines, cytokines, and growth factors in open- and closed-eye tears // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2005. – Vol. 46, No. 4. – P. 1228-1238.
2. Benito M.J., González-García M.J., Tesón M., García N., Fernández I., Calonge M., Enríquez-de-Salamanca A. Intra- and inter-day variation of cytokines and chemokines in tears of healthy subjects // Exp. Eye Res. – 2014. – Vol. 120. – P. 43-49.
3. Malvitte L., Montange T., Vejux A., Baudouin C., Bron A.M., Creuzot-Garcher C., Lizard G. Measurement of inflammatory cytokines by multicytokine assay in tears of patients with glaucoma topically treated with chronic drugs // Br. J. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 91, No. 1. – P. 29-32.

ПРИМЕНЕНИЕ РИБОМУНИЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Соболев А.В., Аак О.В.

*НИИ медицинской микологии имени П.Н. Кашкина СЗГМУ им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург*

RIBOMUNYL IN TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS

A.V. Sobolev, O.V. Aak

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St.Petersburg, Russia

Аллергический ринит (АР) является одним из распространенных заболеваний и встречается во всех возрастных группах, у мужчин и женщин. Заболеваемость может в отдельных странах составить до 40% .

В клинике НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина СЗГМУ им. И.И. Мечникова при проведении аллергологического обследования пациентов в возрасте 2-75 ($29,55 \pm 15,43$) с использованием 36-аллергенной MAST-панели (Hitachi, «Люминери») было выявлено 449 больных АР. В 55% случаев была выявлена сенсibilизация к аллергенам дерматофагоидных клещей, в 53 % - к эпителиальным аллергенам домашних животных, в 46 % - к домашней пыли, в 43 % - к пыльце деревьев, в 33 % - к пыльце трав и в 14 % - к аллергенам плесневых грибов. Таким образом, большинство больных АР подвергаются круглогодичной экспозиции причинных аллергенов. Спектр сенсibilизации также имел выраженные возрастные особенности. В группе детей с аллергическим ринитом, по сравнению с группой взрослых с аллергическим ринитом частота сенсibilизации к аллергенам собаки была выше в 1,4 раза, к аллергенам кошки – в 1,3 раза, тараканам – в 1,8 раза, дерматофагоидным клещам – более чем в 2 раза, к грибковым аллергенам – в 1,5-2 раза. Это указывает на обоснованность раннего аллергологического обследования.

Больные АР часто болеют вирусными инфекциями в течение всего года, не имея четкой сезонности. Бывает достаточно трудно в подобных ситуациях провести дифференциальный диагноз между симптомами аллергического ринита и вирусной инфекцией. При присоединении вирусной инфекции у лиц, страдающих АР, обостряются симптомы аллергии.

Респираторная инфекция у детей младшего возраста может, в ряде случаев, приводить к развитию атопии в более старшем возрасте. У больных аллергическими заболеваниями высок риск респираторного инфицирования.

У больных с атопией имеется дисбаланс Th1- и Th2-клеток с преобладанием активности последних. Это ведет к снижению продукции интерферона-гамма (ИФ- γ), необходимого в противовирусной защите. Недостаточность местного иммунитета может быть связана и со снижением уровня секреторного IgA, что часто наблюдается при респираторной аллергии.

При лечении АР необходимо проведение элиминационных мероприятий, направленных на прекращение контакта с аллергеном. При неэффективности элиминационных мероприятий начинают проводить медикаментозную терапию и аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ).

Течение АР при присоединении инфекции становится затяжным.

Особое внимание при лечении больных аллергическим ринитом, в особенности детей из группы ЧДБ уделяется проведению иммунокоррекции. Целесообразность использования



иммуномодуляторов при лечении респираторных инфекций определяется необходимостью активного раннего формирования специфического ответа, подготавливающего детей с В-клеточным иммунодефицитом, склонностью к заболеваниям ЛОР-органов к вхождению в детские коллективы. В распоряжении врача имеются как бактериальные лизаты (Бронхо-Ваксом и др.), так и очищенные препараты, содержащие как протеогликаны клеточных стенок, так и рибосомальную фракцию бактерий, приготовленные из возбудителей респираторных инфекций *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* (Рибомунил, Пьер Фабр, Франция).

Рибосомальные фракции бактерий обеспечивают такой же специфический иммунитет, как живая вакцина. Рибомунил влияет на Th1/Th2 баланс, стимулируя Th1 иммунный ответ, за счет активации синтеза интерлейкина ИЛ-12, фактора некроза опухоли ФНО- α , интерферона ИНФ- γ . Пероральный прием Рибомунилы приводит к контакту антигенов с макрофагами слизистой желудочно-кишечного тракта, активации лимфоцитов, миграции В-лимфоцитов из пейеровых бляшек в другие лимфоидные ткани, включая ткани лимфоидно-глоточного кольца. Рибомунил обладает специфическими иммуностимулирующими свойствами благодаря присутствию бактериальных протеогликанов и рибосомальной РНК. Препарат способен стимулировать как неспецифический иммунный ответ, так и образование специфических антител. Рибомунил может стимулировать активность макрофагов, нейтрофилов, дендритных клеток и натуральных киллеров, выделенных из крови человека. Кроме того, Рибомунил способен модулировать функцию нейтрофилов. Стимуляция специфического (адаптивного) иммунного ответа, связанного с активацией дендритных клеток, делает возможной индукцию Th1-ответа с последующим ослаблением Th2-ответа за счет образования ИЛ-12. ИЛ-12 служит сигналом, который помогает направить дифференцировку наивных Т-лимфоцитов CD4 в сторону фенотипа Th1.

Эффективность лечения Рибомунилом была подтверждена при лечении ребёнка 4 лет. Мальчик П. 4 лет обратился в клинику НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина с жалобами на частые простудные заболевания, кашель, заложенность и водянистые выделения из носа. При осмотре состояние удовлетворительное. Дыхание жесткое. При проведении иммунологического обследования было установлено, что снижены показатели клеточного иммунного ответа и неспецифической резистентности – снижена индуцированная продукция ИНФ- γ , снижена фагоцитарная и киллерная активность нейтрофилов, снижена индуцированная продукция ИНФ- α . Выявлена аллергия к аллергену к домашней пыли (+) и дерматофагоидным клещам (+). С целью иммунокоррекции был назначен Рибомунил по схеме: первый месяц 4 дня в неделю в течение 3 недель, далее 4 дня в месяц с 2-го по 6 месяц. На фоне проведенного лечения Рибомунилом самочувствие улучшилось. Кашель и водянистые выделения из носа прекратились. При иммунологическом обследовании было установлено, что по сравнению с предыдущими анализами повысилось число лейкоцитов и соответственно выявлен абсолютный лимфоцитоз и повышено абсолютное число всех субпопуляций лимфоцитов, повысился уровень IgA и индуцированная продукция ИНФ- α . Повысилась индуцированная продукция ИНФ- γ , но остается ниже контрольных значений (102 нг/мл при норме 500-2000). Установлено снижение киллерной активности нейтрофилов. Таким образом, на фоне лечения Рибомунилом улучшилось общее состояние ребенка и повысились сниженные показатели иммунограммы.

Клиническая практика показывает, что у большинства пациентов с явлениями ринита, аллергический компонент усиливается на фоне вирусной инфекции. В связи с этим является оправданным применение рибомунилы, как является одного из эффективных иммуномодуляторов при лечении аллергического ринита у детей и взрослых.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Bousquet P.J., Leynaert B., Neukirch F., Sunyer J., Janson C.M., Anto J., Jarvis D., Burney P. Geographical distribution of atopic rhinitis in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy* 2008; 63:10:1301-1309.
2. Аак О.В., Соболев А.В. Особенности сенсibilизации к распространенным аллергенам жителей Санкт-Петербурга и городов Ленинградской области при основных аллергических заболеваниях. *Росс.Аллергол.Журн.* 2013;4: 74-80.
3. Urm S.H., Yun H.D., Fenta Y.A., Yoo K.H., Abraham R.S., Hagan J., Juhn Y.J. Asthma and risk of selective IgA deficiency or common variable immunodeficiency: a population-based case-control study. *MayoClinProc.* 2013;88:8:813-821.

АСПИРИН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ПОЛИПОЗ НОСА: ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

*Суздальцева Т.В., Суздальцева Н.А., Вечканова Н.Н.
«ЛДЦ Иммунологии и Аллергологии», Самара*

ASPIRIN-INDUCED POLYPOSES OF A NOSE: IMMUNOLOGICAL ASPECTS

*Suzdaltseva T.V., Suzdaltseva N.A., Vechkanova N.N.
“LDC of Immunology and Allergology”, Samara*

Аспирин-индуцированный полипоз носа относится к неаллергическим ринитам с эозинофильным синдромом, которые составляют более 15% всех ринитов. Среди пациентов с рецидивирующими полипами аспирин-индуцированная астма (АИА) встречается в 11%-35% случаев. “Астматическая триада” является наиболее ярким клиническим примером патогенетической взаимосвязи хронической неаллергической патологии носа, бронхов и лекарственной непереносимости.

Материалы и методы исследования. Обследование 40 пациентов с хроническим полипозным аспирин-индуцированным риносинуситом (ХАИР) и 40 пациентов с аспирин-индуцированной астмой (АИА) проводилось с помощью общепринятых иммунологических методов, в том числе метода проточной лазерной цитофлуориметрии (оборудование и реагенты фирмы Becton Dickinson, США). Титр антител класса IgM и IgG к 6 антигенам вируса Эпштейна-Барр (EBV) V определялся методом иммуноблот (Германия). У пациентов с полипами носа проводился анализ ДНК EBV методом ПЦР и оценка экспрессии мембранного латентного белка вируса (LMP), ядерного белка -2 EBV (EBNA), вирус-индуцированного ген 3-опосредованного белка EBV (EBI-3) в тканях полипов носа методом иммуногистохимии (Германия) с оценкой результатов с помощью видеомикроскопа (Австрия).

Результаты и обсуждения. При обследовании пациентов с ХАИР было выявлено достоверное снижение относительного содержания CD8⁺-клеток, CD56⁺-клеток, NK-клеток, CD3⁺CD56⁺-клеток на фоне уменьшения абсолютного содержания В-лимфоцитов и HLA-DR⁺-клеток. Существенно сниженным оказалось содержание гастрина в крови (в среднем до 25 пг/мл). При ХАИР, также как и у пациентов с АИА, выявлялись признаки хронического инфекционно-воспалительного процесса, в частности, увеличение содержания фибронектина в плазме в 1,8 раз, снижение уровня ЦИК в крови в 1,5 раза, высокий уровень антител к антигенам EBV (в 100% случаев). Антитела класса IgG к диффузному раннему антигену обнаружены у 28% пациентов, капсидным антигенам – у 92% пациентов, ядерным антигенам – у 92% пациентов. Признаки персистирующей EBV-инфекции установлены в 60% случаев. В 49% случаев в высоком титре определялись антитела класса IgM к EBNA, капсидным (p19, p22, p125) и EA-D. В клетках полипов пациентов с ХАИР отмечалась экспрессия вирусных протеинов. Среди LMP-позитивных клеток преобладали плазматические клетки, тучные клетки, большие гранулярные лимфоциты, лимфоциты с морфологическими признаками активации и эозинофилы.

Патогенез хронического эозинофильного воспаления верхних дыхательных путей до сих пор является предметом многочисленных дискуссий. Недавними исследованиями было показано, что через несколько часов после контакта слизистой верхних дыхательных путей с вирусами происходит локальное высвобождение провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8) и лейкотриенов, действие которых включает активацию эндотелиальных клеток, индукцию цитокинового каскада, активацию Т-лимфоцитов в слизистой. Позже в назальном

секрете появляются такие цитокины, как IL-4, IL-5, IL-3, CSF-GM. На этой стадии назальное воспаление при ХАИП имеет сходные черты с аллергическим воспалением. Персистирующие в дыхательных путях вирусы могут индуцировать развитие или провоцировать обострения БА по двум путям: прямо - через инфекцию нижних дыхательных путей и косвенно – через инфекцию, ограниченную верхними дыхательными путями, но с включением иммунологических и нейрогенных механизмов воспаления нижних дыхательных путей. В литературе имеются сообщения о наличии у больных с рецидивирующим неаллергическим полипозом носа и респираторной герпетической инфекцией повышенной экспрессии молекул адгезии на сосудистом эндотелии, включая VCAM-1. Установлено, что иммуноглобулины класса Е при неаллергическом полипозе носа не являются специфичными для ингаляционных аллергенов и коррелируют с IL-5 и растворимой молекулой CD23. Доказана способность EBV блокировать эффекты IL-12 и опосредованный этим цитокином Th1-иммунный ответ, а также посредством белка, гомологичного IL-10, подавлять различные субпопуляции Т-лимфоцитов. Нами была впервые продемонстрирована ассоциация аспирин-индуцированной патологии с EBV-инфекцией. Воспалительные заболевания верхних дыхательных путей являются фактором риска для развития бронхиальной астмы. Мы считаем патогенетически обоснованным выделение следующих групп риска по развитию АИА: 1) хронический эозинофильный неаллергический риносинусит (в том числе, полипозный) в сочетании или без повышенной чувствительности к аспирину, 2) хронический полипозный риносинусит в сочетании с персистирующей инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна-Барр. Если исходить из предположения о персистирующей вирусной инфекции как основе развития хронического аспирин-индуцированного эозинофильного риносинусита и о неадекватном противовирусном ответе как основе персистенции вируса, то коррекция нарушений функционирования иммунной системы и противовирусные препараты являются наиболее эффективными средствами предупреждения прогрессирования ХАИП и формирования АИА. Дополнительные исследования в этом направлении не только бы прояснили динамику иммунопатологического процесса при аспирин-индуцированном воспалении дыхательных путей, но и раскрыли новые перспективы для снижения заболеваемости АИА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Краснов В.В. Инфекционный мононуклеоз. Клиника, диагностика, современные принципы лечения. СПб: Н.Новгород, 2003.
2. Cruchley A.T., Williams D.M., Niedobitek G. Epstein-Barr virus: biology and disease// Oral Dis. 1997 May; 3 Suppl 1: S153-156
3. Glenda C. Faulkner, Andrew S. Krajewski and Dorothy H. Crawford. The ins and outs of EBV infection// Trends in Microbiology. 2000, 8: 185-189.
4. Kragstjerg P. Chronic active mononucleosis// Scand.J.Infect.Dis.1997. 29(5): 517-518
5. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma as a viral disease// Clin.Allergy.-1998.-Vol.18- P.15-20.
6. Souzaltseva T., Makarova T., Migacheva N., Kuznetsov S. Aspirin-induced asthma from the point of clinical immunology// The Immunologist 1997.-Vol.1- P. 21.

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА В г.МОСКВЕ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ДВУХ ЛЕТ ЖИЗНИ

Тренева М.С.¹, Мунблит Д.Б.², Пампура А.Н.¹

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова»

Министерства здравоохранения РФ, Москва

² Имперский колледж Лондона, г. Лондон, Великобритания

ATOPIC DERMATITIS PREVALENCE IN CHILDREN AT THE AGE OF 1 AND 2 YEARS IN MOSCOW

Treneva M.S.¹, Munblit D.B.², Pampura A.N.¹

¹ Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Imperial College London, London, Great Britain

Введение

Необходимость оценить распространённость признаков атопического дерматита (АтД) среди детей раннего возраста в г.Москве по стандартной валидизированной методике «The UK Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis» [1] явилась целью настоящей работы.

Материалы и методы исследования.

В 2011 году авторами набрана когорта новорождённых г.Москвы (393 ребёнка). В 2013 г. по достижении детьми двухлетнего возраста собраны сведения о 353 детях (89,8 % из 393).

По международным критериям «The UK Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis» диагноз АтД правомерен при наличии основного критерия (зуд или расчёсывание ребенком кожи) в сочетании с двумя и более дополнительными (вовлечение в обозначенный процесс кожи складок кожи, сухость всей кожи, сведения о наличии аллергических заболеваний у близких родственников). Чувствительность представленного диагностического набора вопросов при опросе по телефону составляет 85%, специфичность 91% [1].

Результаты и обсуждение.

На первом году жизни необходимое для постановки диагноза сочетание основного и дополнительных критериев выявлено у 2,2% детей [2]; на втором году жизни – у 4,2 %.

Впервые на втором году жизни набор достаточных для диагностики АтД критериев был выявлен у 15 детей. Инволюция симптомов АтД отмечена у 8 детей, из-за улучшения состояния кожи или проводимого лечения.

Накопленная (кумулятивная) частота АтД у детей г. Москвы за первые два года жизни составила 6,1 % (23 ребенка из 379, опрошенных на 1-м и/или 2-м году жизни). Сопоставление с результатами других исследований представляет трудности из-за различия групп обследованных детей. Кумулятивная частота АтД у детей первых двух лет жизни в Эстонии составила 14% [3]. В Швеции аналогичный показатель 24% [3]; в Дании у детей, чьи матери страдают астмой, 41% [4]. Афроамериканские дети имели АтД в 27% наблюдений к 2 годам [5]; дети европеоидной расы – в 13,5% наблюдений [5]. В Норвегии в распространённость АтД у детей в возрасте 2 лет составила 16.5% [6].

Таким образом, диапазон частоты АтД в зависимости от контингента пациентов по приведённым литературным данным крайне широк. Необходим внимательный анализ и критичное отношение к результатам, в том числе их интерпретации относительно популяции.

Заключение

У детей г. Москвы признаки атопического дерматита в соответствии с международными критериями диагностики Atopic Dermatitis Diagnostic Criteria Working Party имеются у 2,2% детей на первом году жизни и у 4,2 % на втором году жизни. Накопленная в популяции к 2-летнему возрасту (кумулятивная) частота АтД у детей г. Москвы составляет 6,1 %.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Williams H. So how do I define atopic eczema? A practical manual for researchers wishing to define atopic eczema. 1996. Available at: <http://www.nottingham.ac.uk/dermatology/eczema/contents/html>.
2. Тренева М.С., Мунблит Д.Б., Ермолаева Е.И., Пампура А.Н. Распространенность атопического дерматита в популяции детей годовалого возраста г.Москвы. Российский Аллергологический Журнал 2013; 4; 39-43.
3. Voor T, Julge K, Böttcher MF, Jenmalm MC, Duchén K, Björkstén B. Atopic sensitization and atopic dermatitis in Estonian and Swedish infants. Clin Exp Allergy 2005; 35(2): 153-9.
4. Halkjaer LB, Loland L, Buchvald FF, Agner T, Skov L, Strand M, Bisgaard H. Development of atopic dermatitis during the first 3 years of life: the Copenhagen prospective study on asthma in childhood cohort study in high-risk children. Arch Dermatol 2006; 142(5): 561-6.
5. Wegienka G, Havstad S, Joseph CL, Zoratti E, Ownby D, Woodcroft K, Johnson CC. Racial disparities in allergic outcomes in African Americans emerge as early as age 2 years. Clin Exp Allergy 2012; 42(6): 909-17.
6. Smidesang I, Saunes M, Storror O, Øien T, Holmen TL, Johnsen R, Henriksen AH. Pediatr Dermatol. Atopic dermatitis among 2-year olds; high prevalence, but predominantly mild disease-the PACT study, Norway. 2008; 25(1): 13-8.
7. Forsey RGP. Prevalence of childhood eczema and food sensitization in the First Nations reserve of Natuashish, Labrador, Canada. BMC Pediatr. 2014; 14: 76.

ЦИТОКИНЫ И ФАКТОРЫ РОСТА МОЛОЗИВА И ГРУДНОГО МОЛОКА У ЖЕНЩИН С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ PRICK-ТЕСТОВ

Тренева М.С.¹, Мунблит Д.Б.², Пампура А.Н.¹

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова»

Министерства здравоохранения РФ, Москва

² Имперский колледж Лондона, г.Лондон, Великобритания

CYTOKINES AND GROWTH FACTORS IN COLOSTRUM AND BREAST MILK OF POSITIVE SKIN PRICK-TESTS WOMEN

Treneva M.S.¹, Munblit D.B.², Pampura A.N.¹

¹ Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Imperial College London, London, Great Britain

Введение

Известно, что концентрация цитокинов молозива и грудного молока ассоциирована с развитием аллергологических заболеваний ребенка [1]. К настоящему времени вопрос о характере и степени влияния проявлений аллергии у матери, а также её сенсибилизации к различным аллергенам на последующее развитие аллергических заболеваний у их детей остаётся открытым. Имеются крайне разрозненные и нередко несопоставимые сведения о цитокинах молозива и грудного молока у различных групп матерей. Референтные значения [нормативы] уровней цитокинов и факторов роста в молозиве и грудном молоке женщин г.Москвы определены в более ранних исследованиях авторов [2].

Цель работы – выявить возможные различия уровней цитокинов и факторов роста в молозиве и грудном молоке женщин в зависимости от наличия у них положительных результатов prick-тестов.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в рамках международного (Великобритания, Россия, Италия) многоцентрового проекта “MecMilk Study” по изучению иммунных факторов в молозиве и грудном молоке. В послеродовом отделении родильного дома № 1 г.Москвы с 15 сентября по 16 декабря 2011 года у 278 рожениц собраны 204 образца молозива. Через 1 месяц после родов собраны 153 образца грудного молока. Каждой женщиной собрано не более одного образца молозива и не более одного образца молока. Пары образцов (молозиво и грудное молоко этой же женщины) получены от 100 матерей.

Электрохемилюминисцентный анализ образцов молозива и грудного молока выполнен в Имперском Колледже Лондона на приборе SECTOR Imager 2400 plate reader (MSD®). Использовали планшетки 96-Well MULTI-ARRAY® производства Meso Scale Discovery® (MSD, Gaithersburg, MD). Определяли уровни IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13 и факторов роста (HGF, TGF-β-1, TGF-β-2 и TGF-β-3). Выбор цитокинов и факторов роста определялся возможным влиянием аллергических заболеваний матери на Th1/Th2 регуляторные иммунные маркёры грудного молока [3].

Различия уровней каждого из цитокинов в молозиве или грудном молоке женщин в зависимости от наличия/отсутствия у неё положительных результатов prick-тестов выявляли однофакторным дисперсионным анализом (ANOVA).

Prick-тесты женщинам выполняли через 1 год после родов с растворами 9 аллергенов: клеща домашней пыли (*D.pteronissinus*), шерсти кошки, пыльцы березы, пыльцы плевела, смеси пыльцы 5 злаковых трав, яйца, арахиса, фундука. (все перечисленные аллергены производства “Stallergenes”) и молока (производитель “ALK”). Количественные величины (возраст рожениц, срок родов и др.) представлены средним значением $\pm$ стандартным отклонением в выборке. Статистическая обработка выполнена в «IBM SPSS Statistics Version 20».

Результаты и обсуждение

Средний возраст рожениц составил $29,3 \pm 4,5$ года; срок родов $39,5 \pm 1,2$ недели. Естественный характер родов наблюдали у 84,1% рожениц. Средний вес ребенка при рождении 3520 ± 450 г. Более подробные сведения опубликованы ранее [2].

Положительные результаты prick-тестов (папула 3 мм и более хотя бы к одному из перечисленных аллергенов) выявлены у 15,3 % женщин (27 из 176 пришедших на тестирование). К аллергену клеща домашней пыли положительные результаты prick-тестов выявлены у 5,1% матерей (9 из 175), к смеси пыльцы трав 6,8% (12 из 176), к пыльце райграсса 6,3% (11/175), к пыльце березы 8% (14/176), к кошке 5,1% (9/175), арахису 1,1% (2/176). К аллергенам куриного яйца, молока и фундука не было выявлено сенсibilизации ни у одной из женщин.

Средние уровни цитокинов, достоверно отличающиеся при наличии папулы 3 мм и более хотя бы к одному из перечисленных выше аллергенов: абсолютные значения HGF грудного молока составили 1265,34 пг/мл; при отрицательных prick-тестах 845,57 пкг/мл. Для логарифмированных значений грудного молока Lg HGF 3,022 при наличии папулы 3 мм и более и 2,849 при её отсутствии; Lg IFN- γ 0,953 и 0,487 соответственно. В молозиве в зависимости от наличия/отсутствия папулы 3 мм Lg TGF- β -1 3,133 и 2,884, Lg TGF- β -3 3,551 и 3,271.

Заключение

Среди рожениц г.Москвы (СЗАО) положительные результаты prick-тестов выявлены у 19,4% женщин. У женщин с положительными результатами prick-тестов уровни регуляторных факторов роста HGF, TGF- β -1 и TGF- β -3 повышены. Таким образом, результаты исследования не позволяют утверждать, что спектр цитокинов молозива и грудного молока женщин с положительными результатами prick-тестов обладает выраженной Th-2-направленностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Oddy W.H., Rosales F. A systematic review of the importance of milk TGF-beta on immunological outcomes in the infant and young child. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 47-59.
2. Тренева М.С., Мунблит Д.Б., Иванников Н.Ю., Пампура А.Н. Референтные значения [нормативы] уровней цитокинов молозива и грудного молока в женской популяции. *Педиатрия им.Г.Н.Сперанского*. 2014; 3: 41-45. Транслитерация: Treneva MS, Munblit DB, Ivannikov NY, Pampura AN. [Colostrum and breast milk cytokines: reference levels in women population.] [*Pediatriya im.G.N.Speranskogo*] 2014; 3: 41-45. Russian.
3. Burch J., Karmaus W., Gangur V., Soto-Ramirez N., Yousefi M., Goetzl L.M. Pre- and perinatal characteristics and breast milk immune markers. *Pediatric Research* 2013; 74(5): 615-621.

ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ИНВАЗИВНЫМ АСПЕРГИЛЛЕЗОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЦИТОСТАТИЧЕСКУЮ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЮ

¹Фролова Е.В., ¹Шадринова О.В., ¹Филиппова Л.В., ¹Учеваткина А.Е.,

²Волкова А.Г., ²Попова М.О., ²Зубаровская Л.С., ³Зюзгин И.С.,

³Ружинская О.С., ¹Васильева Н.В., ²Афанасьев Б.В., ¹Климко Н.Н.

¹НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова;

²Институт детской гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачёвой ГБОУ ВПО
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова;

³Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург.

INVESTIGATION OF IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN HAEMATOLOGICAL PATIENTS WITH INVASIVE ASPERGILLOSIS RECEIVING CYTOSTATIC POLYCHEMOTHERAPY

¹Frolova E.V., ¹Shadrivova O.V., ¹Filippova L.V., ¹Uchevatkina A.E.,

²Volkova A.G., ²Popova M.O., ²Zubarovskaya L.S., ³Zjuzgin I.S.,

³Ruzhinskaya O.S., ¹Vasilyeva N.V., ²Afanasyev B.V., ¹Klimko N.N.

¹North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov (Kashkin Research Institute of Medical
Mycology and Chair of Clinical Mycology, Allergy and Immunology);

²R.M. Gorbacheva Institute of Children's Hematology and Transplantation of Pavlov First Saint Petersburg
State Medical University;

³Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg

Инвазивный аспергиллез (ИА) является распространенным инфекционным осложнением у больных гемобластозами, получающих цитостатическую полихимиотерапию (ПХТ) [1]. Появляется все больше доказательств того, что помимо доказанных факторов риска развития ИА, таких как снижение количества и функциональной активности нейтрофилов [2], нарушения Т-клеточного иммунного ответа играют важную роль в прогрессировании инфекционного процесса [3,4]. Цель исследования – определить прогностическое значение иммунологических показателей у гематологических больных ИА, получающих цитостатическую ПХТ.

Микологическое и инструментальное обследование больных проводили в соответствии с критериями EORTC/MSG, 2008 [5]. В исследование включили 48 гематологических больных, у которых ИА развился после цитостатической ПХТ (28 женщин и 20 мужчин) возрастом от 18 до 78 лет (медиана – 46 лет). В зависимости от исхода заболевания, пациенты были разделены на две группы: в первую группу включили больных с неблагоприятным исходом ИА (n=12), вторую группу составили пациенты, у которых была достигнута ремиссия в течение 12-месячного периода наблюдения и отменена антимикотическая терапия (n=36). Иммунологическое исследование проводили через 1-4 недели от времени установления диагноза ИА. Субпопуляционный состав лимфоцитов определяли иммуноцитохимическим методом с использованием моноклональных антител «ДАКО». Киллерную активность нейтрофилов оценивали с использованием референтного штамма *C. albicans*. Продукцию ИФН- γ , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО- α , Г-КСФ определяли с использованием коммерческих иммуноферментных тест-систем («Цитокин», «Вектор-Бест», Россия) в супернатантах клеток крови после 24-часовой индукции фитогемагглютинином. Уровни иммуноглобулинов в сыворотке крови оценивали нефелометрическим методом на анализаторе белков «Turbox plus». Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывали с помощью программной системы STATISTICA 6.0. Для оценки диагностической значимости иммунологических показателей в прогнозировании течения ИА использовался ROC-анализ.

Анализ выживаемости проведен по методу Каплана-Мейера, для оценки достоверности использован логарифмический ранговый тест – «log-rank test».

Вероятный ИА был диагностирован у 96% пациентов, доказанный - у 4%. Основными возбудителями были: *A. fumigatus* – 65%, *A. niger* – 26%, *A. flavus* - 9%. Пациенты получали цитостатическую ПХТ по различным протоколам (Hyper-CVAD+R, COALL-92, ALL 2009, HAD, 7+3, FLAG). Интервал после последнего курса ПХТ до обследования составил от 5 до 50 дней (медиана – 30 дней). Анализ фоновых заболеваний показал, что ИА в 52% случаев развивался у пациентов с острым миелоидным или острым лимфобластным лейкозом. Среди клинических вариантов ИА у 97% больных развивалось поражение легких. Все пациенты с момента постановки диагноза ИА получали антимикотическую терапию: вориконазол, амфотерицин В, итраконазол, каспофунгин и позаконазол. Общая выживаемость в течение 3-х месяцев у больных составила 91%, в течение 12 месяцев – 75%.

Сравнение иммунологических показателей у гематологических больных в зависимости от исхода ИА показало отсутствие различий между группами по числу, функциональной активности нейтрофилов и уровням иммуноглобулинов. Эти данные согласуются с мнением, что нейтропения предрасполагает к возникновению ИА, в то время как состояние лимфоидного звена иммунного ответа определяют развитие заболевания [4]. Выявлено, что у пациентов с благоприятным течением инфекционного процесса достоверно выше показатели абсолютного числа цитотоксических Т-лимфоцитов, естественных киллеров и их способность к продукции провоспалительных цитокинов ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-17, по сравнению с данными пациентов с неблагоприятным исходом заболевания. Установлена положительная корреляционная связь абсолютного числа цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров с их способностью к продукции ИФН- γ и ИЛ-17 ($r=0,61$, $r=0,54$ и $r=0,59$, $r=0,58$ при $p < 0,05$, соответственно) и абсолютного числа естественных киллеров с ФНО- α ($r=0,55$; $p < 0,05$). При оценке взаимосвязи иммунологических показателей с общей 12-недельной выживаемостью гематологических пациентов ИА обеих групп получены достоверные различия для ФНО- α ($p=0,03$). На основании расчета ROC-кривых установлено, что точка деления, соответствующая максимальным значениям чувствительности и специфичности, соответствовала уровню ФНО- α - 215 пг/мл.

Таким образом, особенностью состояния иммунной системы у больных с неблагоприятным исходом ИА было снижение абсолютного числа цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров и их способности к продукции провоспалительных цитокинов ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-17. Значения продукции ФНО- α менее 215 пг/мл позволяет с высокой вероятностью прогнозировать неблагоприятный исход ИА в течение 12 недель со специфичностью 81,8% и чувствительностью 82,5%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Herbrecht R., Bories P., Moulin J.C., Ledoux M.P. Risk stratification for invasive aspergillosis in immunocompromised patients // Annals of the New York Academy of sciences. – 2012. – Vol.1272. – P. 23-30.
2. Park S.J. and Mehrad B. Innate immunity to Aspergillus species // Clinical Microbiology Reviews. – 2009. - Vol. 22, №. 4. - P. 535–551.
3. Chai L.Y., Vonk A.G., Kullberg B-J., Netea M.G. Immune response to Aspergillus fumigatus in compromised hosts: from bedside to bench // Future Microbiology. – 2011. – Vol.6, №1. – P. 73-83.
4. Camargo J.F., Husain S. Immune correlates and protection in human invasive aspergillosis // European Respiratory Review. - 2014. – Vol.20, №21. – P.156-172.
5. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P., et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group // Clinical Infectious Diseases. – 2008. – Vol. 46, №12. – P. 1813-21.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ НЕКОТОРЫХ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ: ОТ ФИКСИРОВАННОЙ ЭРИТЕМЫ ДО СИНДРОМА ЛАЙЕЛЛА (ОТАР)

Цыпкина Г.И., Луценко Г.А., Грищенко Д.Ж.

*Региональный клинический центр аллергологии и иммунологии ГАОУЗ ККЦ СВМП
г. Владивосток.*

NEW APPROACHES TO THE TREATMENT OF SOME DERMATOLOGICAL SYNDROMES OF DRUG ALLERGY: FIXED ERYTHEMA TO LYELL'S SYNDROME

Tsyvkina G.I., Lutcenko G.A., Grishchenko D.Zh.

Regional Center Clinical Allergology and Immunology, RCCSCMH, Vladivostok

Лекарственная аллергия (ЛА) – повышенная чувствительность организма к лекарственному препарату, в основе которой лежат иммунологические механизмы.

Европейская Академия Аллергологии и Клинической иммунологии предложила ввести для обозначения всех видов побочных эффектов лекарственных препаратов единый термин – лекарственная гиперчувствительность, в которой 2 группы: ЛА и собственно лекарственная гиперчувствительность. ЛА предлагают разделять на IgE-опосредованную и не IgE- зависимую.

Дерматологические проявления ЛА: различные варианты экзантем, крапивница, ангиоотек (АО), контактный дерматит, фиксированные дерматиты, многоформная эксудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, эритемоквамозные высыпания.

Российскими учеными (Хаитов Р.М., Ильина Н.Н., Латышева Т.В. и др.) был предложен термин: острые токсико-аллергические реакции (ОТАР). ОТАР представляют собой симптомокомплекс, развивающийся на фоне приема медикамента в терапевтической дозе и имеющий в своей основе как иммунные, так и неиммунные механизмы развития и протекающий с клинической картиной кожного поражения различной степени выраженности.

На основании многолетних наблюдений с 1993 г. по 2014 г. нами впервые предложено использование препарата отечественного производителя Полиоксидоний (ПО) качестве базисной терапии при ОТАР. ПО - это иммуномодулирующий препарат, используемый в лечении вторичных иммунодефицитных состояний, характеризующихся хроническим, торпидным течением инфекционного процесса [1,5,10]. Наличие у ПО детоксицирующих и антиоксидантных свойств делает возможным его применение при острых инфекционных заболеваниях. Хотя использование ряда иммуномодуляторов при острых бактериальных и вирусных инфекциях (при любых острых процессах) не рекомендуется, т.к. это утяжеляет их течение связанное с активацией Т-киллеров, НК-клеток и может вызвать фатальный исход за счет массивного разрушения инфицированных тканей[1]. ПО обладает мощным антитоксическим, антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием. В клинической практике ПО зарекомендовал себя как эффективный и безопасный препарат при острых воспалительных процессах: аллергических и вирусно-бактериальных [2,3,7,8]. Экспериментально показано, что ПО усиливает синтез ИЛ-6, который относится к провоспалительным цитокинам и одновременно является ингибитором продукции последних. Стимуляция синтеза ИЛ-6 определяет иммуномодулирующее действие ПО. ПО - истинный иммуномодулятор: снижает повышенную и увеличенную пониженную спонтанную

продукцию ФНО- α - маркера выраженности клинико-лабораторных признаков воспаления [2]. Это и позволяет расширить диапазон применения ПО, используя его не только для лечения хронических вялотекущих процессов, но и острых воспалительных заболеваний.

Целью исследования была оценка эффективности применения ПО у пациентов с ОТАР на медикаменты с различной степенью тяжести. ПО применялся на фоне этиопатогенетической комплексной терапии, объем которой зависел от возраста, периода болезни, тяжести течения ОТАР, выраженности и локализации клинического симптома, распространенности кожного процесса. Способ введения препарата определили ранее проведенные А.С.Ивановой [4, 9] экспериментальные исследования. Авторами показано, что наиболее выраженный антиоксидантный и детоксикационный потенциал максимально раскрывается при внутривенном капельном введении. Поэтому применение препарата осуществляли путем внутривенного капельного введения. Суточная доза препарата зависела от возраста: у детей с 6 месяцев до 12 лет 0,1-0,2 мг/кг, у взрослых 6-12 мг в сутки. Курсовая доза зависела от степени тяжести интоксикационного синдрома и быстроты его купирования.

Исследование проведено открытым способом с использованием в опытной группе иммуностропного препарата - ПО на фоне традиционной терапии (согласно стандарту ведения). Количество пролеченных с ОТАР с 1993 по 2014 г. составляет 7121 чел. I степени тяжести 2233 (35%), II степени 3424 (47%), III степени 1393 (16%), IV степени 71 (2%). Из них взрослых 3104, детей 4017. Из них получали ПО: I степени тяжести 1489, II степени 2283, III степени 1045, IV степени 54. Не получали ПО: I степени тяжести 744, II степени 1141, III степени 348, IV степени 17. Летальность – 1 случай (0,04% из контрольной группы) – взрослый пациент с диагнозом ОТАР 4 степени тяжести (синдром Лайелла). Опытную группу составили 317 человек, из них 201 ребенок и 116 взрослых. Контрольная группа, где применялось традиционное лечение (126 человек, из них 67 детей и 59 взрослых) получала терапию согласно алгоритму ведения в зависимости от степени тяжести ОТАР. Ранжировка лекарственных средств, явившихся причиной ОТАР у наблюдаемой группы: антибиотики 33%, НПВ 21%, сульфаниламиды 11%, антиконвульсанты 9%, анестетики 3%, прочие 23%. Нам удалось в отсроченном от ОТАР периоде обследовать группу пациентов (836 человека) с целью выявления атопии и ЛА. У лиц, имеющих отягощенный анамнез была выявлена атопия у 516 пациентов (56,7%) со следующим распределением спектра сенсibilизации: бытовая 44%, пыльцевая 20%, пищевая 14%, сочетанная 22%. В дальнейшем при диагностике ЛА в тесте торможения естественной эмиграции лейкоцитов ЛА в группе с атопией была подтверждена в 46% случаев, а в группе без атопии в 22,3% случаев. При анализе анамнеза у пролеченных больных отмечались следующие факторы риска: хронические очаги инфекции 68%, полипрогмазия 67%, отягощенная наследственность 58%, патология ЖКТ у 56%, отягощенный медикаментозный анамнез 36%, а выявленная ранее атопия у 36%.

Эффективность терапии оценивалась по клинико-лабораторным данным: объему поражения кожных покровов и слизистых оболочек, динамика их обратного развития, степени выраженности интоксикационного синдрома, лабораторными показателями (СОЭ, количество лейкоцитов и эритроцитов, Hb, ALT, AST, общий белок, K⁺, Na⁺, фибриноген) и иммунологическим параметрам (ЦИК, НСТ-тест, фагоцитоз, уровень сывороточных Ig (IgG, IgA, IgM), sIgA в слюне, CD3, CD8, CD4, CD19, CD25, CD95).

Изменения лабораторных и иммунологических параметров зависят от степени тяжести. Картина крови при ОТАР III-IV степени характеризовалась лейкопенией, лимфоцитопенией, дефицитом Т-лимфоцитов. При тяжелом течении ОТАР отмечалась готовность клеток к апоптозу (увеличение экспрессии молекулы адгезии - CD-95), снижение экспрессии рецептора к ИЛ-2 на лимфоцитах (CD-25), снижение НСТ-индуцированного индекса и увеличение НСТ-спонтанного.

Повышенная экспрессия CD95-диагностический критерий тяжести воспалительного процесса. Корреляция тяжести состояния и уровня CD95 отмечалась при положительной динамике заболевания. Несоответствие тяжести состояния и уровня CD95 - прогностически неблагоприятный признак.

Снижение экспрессии IL2R+ (CD25) отражало аллергический характер воспаления, который связан с изменением соотношения Th1/Th2 типа, в сторону повышения активности Th2 типа.

Применение ПО в комплексной терапии ОТАР дали результаты: в 2 раза быстрее по сравнению с контрольной группой купированы симптомы интоксикации (нормализация температуры, аппетита, улучшение общего самочувствия); нормализация лабораторных параметров опережала контрольную группу на 5 дней; в зависимости от стадии заболевания: нормализация показателей от 2-х недель (при 1 и 2 степени) до 6-8 недель (при 3-4 степени тяжести). Длительность нормализации иммунологических параметров в тяжелых случаях, вероятно, обуславливалась явлениями «иммунологического паралича».

Таким образом, применение ПО позволило в более короткие сроки получить желаемый терапевтический эффект (в 82% случаев у взрослых и в 93% случаев у детей), снизить число осложнений и сократить средние сроки лечения пациентов с ОТАР.

В проведенном исследовании мы впервые показали высокую эффективность ПО при ОТАР. Кроме того, сочетание базисной терапии и ПО приводило к улучшению переносимости основных препаратов, повышению эффективности терапии, определяя пролонгированный клинический и иммунологический эффект.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Латышева Т.В., Пинегин Б.В., Хаитов Р.М. Принципы применения иммуномодулятора полиоксидоний при иммунодефицитах // В кн.: Успехи клинической иммунологии и аллергологии. Под ред. А.В.Караулова. - М., 2001. - С. 19-29
2. Лусс Л.В., Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. и др. //Иммунология. - 2000. - №5. - С. 34-39.
3. Манько В.М., Петров Р.В., Хаитов Р.М. // Иммунология. - 2002. - №3. - С. 132-138.
4. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Иванова А.С. и др. Производное поли-1,4-этиленпиперазина, обладающее иммуномодулирующей, противовирусной и иантибактериальной активностью. Пат. РФ №2073031, 1997.
5. Пинегин Б.В., Сараф А.С. Отечественный иммуномодулятор «Полиоксидоний»: механизм действия и клиническое применение. - ГНЦ-Институт иммунологии МЗ РФ, ООО «ИММАФАРМА». - 2000.
6. Пинегин Б.В. // Аллергия, астма и клиническая иммунология. - 2000.- №1. - С. 27-28
7. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. // Аллергия, астма и клиническая иммунология. - 1999. - №3. - С. 6.
8. Романова А.В., Латышева Т.В. // Иммунология. - 2002. - №6.- С. 372-376.
9. Хаитов Р.М., Гуцин И.С., Пинегин Б.В., Зебреев А.И. //Ведомости фармакологического комитета. 1999. - №1. - С. 31-36
10. Хаитов Р.М., Пинегин В.Б. // Аллергия, астма и клиническая иммунология. - 2000. - №1. -С. 9-16.
11. Цывкина Г.И., Луценко Г.А., Пахомова А.Е. и др. //Эффективность иммуностропной терапии отечественным препаратом «Полиоксидоний» у больных аллергическими заболеваниями. – Тихоокеанский медицинский журнал. – 2006. - №4. – С. 96-97.

CD138+ ПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ИММУННОМ ОТВЕТЕ НА АЛЬФА (1→3) ДЕКСТРАН

*Чернышова И.Н., Гаврилова М.В., Комарова Л.В., Сидорова Е.В.
Москва, ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» РАМН*

CD138+PLASMA CELLS OF BONE MARROW IN IMMUNE RESPONSE TO ALPHA(1→3) DEXTRAN

*Chernyshova I.N., Gavrilova M.V., Komarova L.V., Sidorova E.V.
Moscow, Mechnikov Institute of Vaccine and Sera of RAMS*

При иммунизации, помимо «обычных» плазматических клеток, образуются долгоживущие плазматические клетки (дПК) [1], появляющиеся через 3-4-й недели и локализующиеся преимущественно в костном мозге (КМ). Считается, что дПК наряду с В клетками памяти обеспечивают протективную «гуморальную память». В настоящее время исследуются в основном дПК, образующиеся в ответ на Т-зависимые АГ (ТЗ АГ). Однако не меньший интерес представляет вопрос о наличии и свойствах дПК к Т-независимым АГ (ТН АГ), входящим в состав многих патогенных бактерий. Свойства и функциональная активность дПК при ТН-ответах исследованы недостаточно. Наша работа посвящена изучению некоторых параметров дПК, образующихся в ответ на ТН-2 АГ.

Материалы и методы.

Опыты ставили на мышах линий СВА и Balb/c. В качестве ТН-2 АГ использовали альфа(1→3) декстран *Leuconostoc mesenteroides* (Декс). АГ (5 мкг/мышь) вводили внутривенно. КМ получали из бедренных костей мышей. CD138+ ПК выделяли из клеток КМ методом иммуномагнитной сепарации. Апробировали прямые и непрямые варианты метода. Наиболее подходящим оказался метод одноэтапного выделения ПК с помощью анти-CD138 магнитных бус (Miltenyi Biotec). Фенотип клеток КМ определяли цитометрически. О функциональной активности выделенных клеток КМ судили по количеству антитело-продуцентов (АОК) в реакции ELISPOT.

Результаты и обсуждение.

Насколько нам известно, фенотип ПК КМ, секретирующих АТ к ТН-2 АГ, до сих пор определен только в одном случае - при хронической инфекции мышей *Ehrlichia muris* [5]. Мы попытались определить и сравнить некоторые фенотипические характеристики ПК КМ и селезенки мышей при нормальных физиологических условиях. В лимфоцитарной зоне КМ мышей было выявлено ~4% Т и ~80-85% В лимфоцитов. Наряду с этим было обнаружено ~35% клеток, несущих маркер плазматических клеток – CD138; ~ 3% составляли CD138+ IgM+ и ~ 6% – CD138+IgA+ В лимфоциты. В селезенке на долю Т клеток приходилось ~50%; В клетки составляли 47%; CD138+ и CD138+IgM+ клеток оказалось значительно меньше, чем в КМ (~1,5% и ~0,5%, соответственно). Эти данные подчеркивают важную роль ПК КМ в обеспечении организма гуморальной защитой. Поскольку ТН-2 АГ индуцируют в основном IgM-ответ, очевидно, что дПК, секретирующие АТ к Декс, входят в пул CD138+IgM+ ПК.

О появлении дПК к Декс судили по количеству АОК, выявляемых на 4, 14, 28 и 56-й дни после иммунизации. Динамика образования АОК к Декс в селезенке и КМ мышей отличалась. В селезенке максимум клеток, секретирующих АТ, выявлялся на 4-й день, к 28-му дню процесс затихал. В КМ, напротив, увеличение числа АОК на 4-е сутки только начиналось. Оно достигало максимума на 14-й день и выходило на стационарный уровень к 28-му. Наличие IgM-АОК к Декс в отдаленные сроки после иммунизации свидетельствуют об их принадлежности к дПК.



Полученные данные согласуются с результатами, опубликованными ранее [3]. Динамика образования дПК, у мышей разных СВА и BALB/с одинакова.

Для изучения свойств и функциональной активности дПК требуется их выделение. Напрямую выделить Декс-специфичные ПК сложно, поскольку таких клеток в КМ слишком мало (~20 IgM-АОК/млн клеток КМ), а специфический маркер дПК неизвестен. Поскольку, однако, для дПК характерен маркер всех ПК – CD138, мы перешли к исследованию выделенные из КМ CD138+ ПК. С помощью одноэтапного способа выделение клеток выход CD138+ клеток с чистотой 87-97% удалось повысить до 4 млн (из ~80млн клеток КМ). Это позволило начать исследование функциональной активности клеток. Было показано, что в CD138+ клетках КМ иммунизированных Декс мышей через месяц обнаруживается в 2,7 раза больше IgM-АОК, чем у неиммунизированных животных (352±93/млн CD138+ клеток против 131±35/млн, соответственно). Выявление большего числа IgM-АОК в отдаленные сроки после иммунизации свидетельствует об образовании в КМ дПК, секретирующих АТ к Декс.

На дПК к ТН-2 АГ обнаруживается экспрессия IgM [5]. Имеет ли это какое-то функциональное значение, неизвестно. Ранее было показано [4, 6, 7], что дПК, синтезирующие АТ к Т-зависимым АГ, не нуждаются в присутствии АГ. В опытах *in vitro* мы показали, что добавление Декс в культуру клеток КМ, содержащих дПК, на функциональную активность клеток также не влияет: число IgM-АОК в культурах с добавленным Декс и без него было одинаковым. Таким образом дПК, образующиеся в ответ на введение ТЗ- и ТН-2 АГ, ведут себя одинаково. Эти данные получены впервые.

АТ к ТН-2 АГ продуцируются В-1 клетками. Последние конститутивно синтезируют IgM, часто обладающие полиреактивностью [2]. Мы проверили, являются АТ к Декс, продуцируемые дПК, моно- или полиреактивными. Было показано, что через месяц после иммунизации Декс в обогащенном CD138+ клетками КМ мышей число IgM-АОК, секретирующих АТ к Декс, по сравнению с нормой, увеличивается примерно в 2,4 раза. В то же время к увеличению числа клеток, секретирующих АТ к гетерологичным ТН-2 АГ (полисахарид пневмококка S3, Фиколл и поливинилпирролидон), иммунизация Декс не приводила. Это говорит о том, что дПК, возникающие в КМ под действием Декс, продуцируют монореактивные IgM-АТ, специфичные к Декс.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Сидорова Е.В. Долгоживущие В-клетки // Успехи соврем. биол., 2013, том 133, № 4, с. 333-348
2. Choi YS et al. B-1 cells in the bone marrow are a significant source of natural IgM // Eur J Immunol.- 2012.- V.42(1).- P. 120-9
3. Foote JB et al Long-term maintenance of polysaccharide-specific antibodies by IgM-secreting cells/ J Immunol. -2012. -188(1). -P.57-67
4. Manz RA et al Survival of long-lived plasma cells is independent of antigen // Int. Immunol. -1998. -V.10(11). -P.1703–1711.
5. Racine R et al. IgM production by bone marrow plasmablasts contributes to long-term protection against intracellular bacterial infection // J Immunol.– 2011.– V.186(2).– P.1011-21.
6. Slifka MK et al. Humoral immunity due to long-lived plasma cells // Immunity.-1998. -V.8(3). -P.363–372.
7. Slifka MK et al. Bone marrow is a major site of long-term antibody production after acute viral infection // J Virol. -1995. -V.69(3). -P.1895–1902.

ДИАГНОСТИКА ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ЖАЛЯЩИМ НАСЕКОМЫМ

Шабанов Д.В.¹, Мартынов А.И.², Федоскова Т.Г.², Федосеева В.Н.²,

Миславский О.В.², Мухтеремова Г.А.², Гришина Т.И.¹

¹- ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

²- ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА, Москва, Россия

DIAGNOSTICS OF HYPERSENSITIVITY TO HYMENOPTERA VENOM.

Shabanov D.V.¹, Martinov A.I.², Fedoskova T.G.², Fedoseeva V.N.²,

Mislavskiy O.V.², Muchteremova G.A.², Grishina T.I.¹

¹- Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

²- Institute of Immunology, Moscow, Russia

Актуальность проблемы ранней диагностики аллергии к жалящим насекомым (ЖН) не вызывает сомнения, так как в зависимости от климатических особенностей региона проживания, от 56,6% до 94,5% лиц взрослого населения хотя бы однократно подвергались в течение жизни ужалению ЖН (пчелой, осой, шершнем и др.) [1]. Распространенность инсектной аллергии (ИА) к Перепончатокрылым в России составляет 0,4–8% [2]. По данным зарубежных авторов [3] выраженные местные реакции на укусы насекомых встречаются в 2,4–26,4% общей популяции населения, и до 38% среди пчеловодов. Системные реакции выявлены в 0,5–3,3% обследованных жителей в США, и от 0,3 до 7,5% – Европы [4, 5]. Смертность от анафилактических реакций на яд перепончатокрылых составляет 0,03–0,48 случая на миллион населения ежегодно [6]. В результате аллергических реакций на ужаление насекомыми в США ежегодно погибает до 50 человек и более 100–150 – в Европе [7, 8].

Клинически проявления аллергической гиперчувствительности на укусы перепончатокрылых выражаются местными и системными реакциями. Местные реакции характеризуются наличием отека и покраснения в месте укуса более 10 см в диаметре. Отмечается зуд кожи, который сохраняется более 24 часов, в течение 8–12 дней [3]. Иногда реакции могут сопровождаться воспалением лимфоузлов, и лимфангитом с лихорадкой. Системные реакции имеют более сложные критерии оценки. При классификации учитывают кожные, респираторные, сердечно-сосудистые и другие симптомы.

В 2013 году РААКИ опубликованы «Федеральные клинические рекомендации» по основным вопросам клинической аллергологии, в которых значительное внимание уделяется острым состояниям, возникающим при гиперчувствительности к яду перепончатокрылых, приведены показания и противопоказания для специфической терапии, схемы АСИТ (<http://www.raaci.ru/ClinRec>). Однако следует отметить, что в настоящее время остаются определенные трудности в проведении профилактических и лечебных мероприятий при ИА, и в частности, аллергии к яду пчел, обусловленные отсутствием на фармрынке отечественных и зарубежных лечебных форм инсектных аллергенов, разрешенных к широкому применению в России.

Так как в России отсутствуют также зарегистрированные диагностические инсектные аллергены для проведения кожного тестирования, то в арсенале клинического аллерголога основными методами диагностики гиперчувствительности к яду перепончатокрылых является стандартная схема специфического аллергообследования, а именно сбор анамнеза, объективный осмотр и диагностика «in vitro».

С целью унификации и стандартизации получаемых анамнестических данных, на базе ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России разработана и проходит клиническое внедрение специализированная «Анкета для раннего выявления инсектной аллергии к жалящим насекомым».

При проведении диагностики «in vitro» наиболее доступно и распространено определение специфических IgE к яду жалящих насекомых. Однако в настоящее время доказано, что определение специфических IgE к яду жалящих насекомых недостаточно для полноценной верификации ИА. Определение sIgE к яду жалящих насекомых не позволяет дифференцировать двойную сенсibilизацию к аллергенам пчел и ос. Не представляется возможным выявление ложноположительных результатов из-за перекрестно-реагирующих углеводных детерминант представленных в различных аллергенах. Чрезвычайно важно выявление, так называемой «латентной» сенсibilизации к аллергенам яда ЖН. При наличии указанной формы сенсibilизации развитие клинических симптомов инсектной аллергии носит непредсказуемый внезапный характер. Риск возрастает при наличии сенсibilизации к аллергенам других групп, преимущественно к бытовым аллергенам [9]. В связи с этим, требуется проведение углубленного клинико-лабораторного обследования указанных пациентов, для установления специфического характера процесса сенсibilизации к яду ЖН.

Для решения этих вопросов последние годы все активнее в рутинную практику внедряются методы молекулярной аллергодиагностики. Молекулярная аллергодиагностика (МА) – это подход, используемый для картирования аллергенной сенсibilизации пациента на молекулярном уровне, с применением очищенных натуральных или рекомбинантных аллергенных молекул (компонентов аллергенов) вместо экстрактов аллергенов [10]. Основными методами МА являются система ImmunoCAP, и наиболее современная платформа ISAC – технология использующая чипы с иммобилизованными аллергенами на твердой фазе. В настоящее время ISAC позволяет определить более ста аллерген-специфических IgE в одном исследовании. Для диагностики аллергии к ЖН в панель включены четыре компонента аллергенов жалящих насекомых rApi m1, rApi m4, rPol d5, rVes v5, а также компонент перекрестно-реагирующих углеводных детерминант Бромелайн nMUXF3. Однако, этого не достаточно для проведения полного диагностического поиска при обследовании пациентов с аллергией к ЖН. В настоящее время только в яде пчелы выявлено и зарегистрировано двенадцать аллергенов, однако коммерческие диагностические формы аллергенов разработаны только для двух основных аллергенов Api m1 и Api m4.

Аллергия к ЖН относится к неатопической IgE-опосредованной гиперчувствительности [11]. Установлено Van Cauwenberge (2001), что острые системные реакции при гиперчувствительности у больных аллергическими заболеваниями возникают при ужалении пчелами не только по типу истинной аллергии, с образованием IgE или IgG антител, но и по типу формирования, так называемых «псевдоаллергических» реакций (неаллергической гиперчувствительности - НГ). Указанные реакции на аллерген характеризуются выбросом медиаторов аллергии, и отсутствием высоких уровней специфических IgE антител. Известная «Триада» аллергизации организма (по А.Д. Адо) полностью не имеет места в формировании гиперреактивности к фактору, не стимулирующему синтез специфических IgE. В данном случае отсутствует первая стадия аллергической реакции, опосредованная синтезом этого класса антител. Согласно P. Van Cauwenberge (2001), «Неаллергическая гиперчувствительность», механизм которых связан с прямым действием химического вещества или другого раздражителя на клетку-мишень сопровождается выделением биологически – активных медиаторов из гранул тучных клеток стимулирует развитие зуда, бронхоспазма и других клинических эффектов. Удельный вес указанных реакций высок в современном мире, но пока молекулярные механизмы формирования этих реакций изучены недостаточно.

В случае определения низких показателей специфического IgE-ответа, целесообразна оценка качества стабильности к воздействию фактору клеток-мишеней. В зависимости от данных обследования появляется возможность выбора наиболее эффективной тактики лечения.

В связи с этим в настоящее время разрабатываются и внедряются в практику методы клинической и лабораторной диагностики гиперчувствительности при ужалениях Перепончатокрылыми, включающая клиническое обследование (анамнез, осмотр, специализированное анкетирование) и лабораторное обследование (определение специфических IgE, экспрессии CD63+, уровня медиаторов аллергии при контакте базофила крови с ядом насекомого).

В условиях современного мегаполиса контакт с перепончатокрылыми насекомыми (пчелы, осы, шершни и др.) – источниками аллергенов – непредсказуем. Употребление в пищу продуктов пчеловодства (мед и др.), широкое применение лекарственных (прополис, апицартрон и др.) и косметических (маточное молочко и др.) средств на основе продуктов жизнедеятельности пчел усиливают сенсибилизацию, создавая условия для развития тяжелой анафилактической реакции не только в период активного вылета насекомых, но и в течение всего календарного года. Отсутствие в практической аллергологии разрешенных к широкому применению диагностических и лечебных форм инсектных аллергенов ЖН дают основание говорить об актуальности поставленной проблемы как медицинского, так и социального характера, и обуславливает потребность разработки мер специфической диагностики, лечения и профилактики аллергии к жалящим насекомым.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Antonicelli L., Bilo M., Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. //Allergy Clin Immunol.– 2002.–V.2.–P. 341- 346.
2. Шве́ц С. М. Аллергические реакции на яд жалящих насекомых // Российский аллергологический журнал.- 2004.- N3.-С. 9–18.
3. Mueller H.L. Diagnosis and treatment of insect sensitivity // J. Asthma Res. 1966; v.3: 331-333.
4. Antonicelli L, Bilo MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera //Allergy Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2002–v 2–p 341-346.
5. Bilo M.B. & Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. //Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008;8: 330-337.
6. Bilo M., Bonifazi F. Natural history and epidemiology of insect venom allergy. J. Clinical & Experimental Allergy.– 2009.–V. 39.–P.1467 -1476.
7. Feinberg S.M., Benaim-Pinto C. Asthma and rhinitis from insect allergens I. Clinical importance. // Journal of allergy, 1996, 27, p.437-444.
8. Golden D.B., Marsh D.G., Freidhoff L.R., Kwiterovich K.A., Addison B., Kagey-Sobotka A., Lichtenstein L.M. Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults. // J. Allergy and Clin. Immunol, 1998: v.102, p. 702-731.
9. Федоскова Т.Г., Лусс Л.В. Инсектная аллергия–особенности течения, основные принципы диагностики и лечения. // Аллергология и иммунология.–2013.– №1.–С. 67-75.
10. Canonica et al. A WAO - ARIA - GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics // World Allergy Organization Journal 2013 6:17.
11. Johansson S. G. O., Bieber N., Dahl R.et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organisation, October 2003. // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2004. V.113. P. 832 – 836.

ВЗАИМОСВЯЗЬ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К АЛЛЕРГЕНУ АРАХИСА И ЕГО КОМПОНЕНТАМ У ДЕТЕЙ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Шуляева А.М., Окунева Т.С., Шабельникова Е.И., Пампура А.Н.

Обособленное структурное подразделение Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Пирогова Минздрава России, г. Москва.

THE RELATIONSHIP OF SENSIBILIZATION TO THE PEANUT ALLERGEN AND COMPONENTS WITH CLINICAL MANIFESTATIONS OF ALLERGIC REACTIONS.

Shulyaeva A., Okuneva T., Shabelnikova E., Pampura A.

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow.

Введение.

Одной из частых причин тяжелых аллергических реакций является аллергия к арахису [1]. Представляется актуальным выявление иммунологических характеристик больных, страдающих аллергическими заболеваниями, которые указывают на высокую вероятность аллергии к арахису.

Цель исследования.

Установить взаимосвязь сенсibilизации к аллергену арахиса и его компонентам с клиническими проявлениями аллергических реакций.

Материалы и методы.

В отделении аллергологии и клинической иммунологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Пирогова Минздрава России по данным разработанного анкетированного опроса родителей и детей, для исследования было отобрано 131 ребенок с аллергическими заболеваниями и подозрением на аллергию к арахису (средний возраст 8 лет, [Q1=3; Q3=11]), с различными аллергическими заболеваниями. Всем пациентам было проведено аллергологическое обследование, включающее определение специфических IgE иммунофлюоресцентным методом (Immuno CAP 100 Phadia AB, Швейцария) к аллергенам арахиса, а также другим пищевым аллергенам. Спектр определяемых аллергенов у каждого пациента определялся индивидуально, на основании возраста, особенностей клинических манифестаций, данных анамнеза, нутритивного статуса и диеты на момент обследования.

Результаты.

Дети с аллергическими заболеваниями были распределены на две группы: 1) с выявленной сенсibilизацией (уровень специфических IgE к аллергену арахиса ≥ 0.35 kUA/l) - 72 ребенка и 2) 59 детей без выявленной сенсibilизации к аллергену арахиса.

Из 72 пациентов с выявленной сенсibilизацией к арахису, острые реакции на употребление продукта имели 36% (26 человек), из них анафилаксия была выявлена у 14 человек, оральная аллергическая реакция – у 9, крапивница – у 3. 46 человек острых реакций при экспозиции не имели.

Для группы детей с острыми реакциями на арахис более характерна полисенсibilизация к рекомбинантным аллергенам арахиса. Так, достоверно чаще, в группе с острыми реакциями выявлялась сенсibilизация к аллергенам арахиса Ara h1, Ara h2, Ara h3 ($p = 0.02$) (Аббревиатура соответствует названию рода и вида растений арахиса- *Arachis hypogaea*, а число обозначает каждый дискретный компонент) [2,3,4]. Необходимо отметить, что у двух детей с

моносенсибилизацией к гAra h8 (патогенез-связанный белок класса 10 (PR10)) [4] отмечены клинические манифестации в виде анафилаксии. Эти данные существенно отличаются от данных европейских исследователей, которые связывают наличие специфических IgE к Ara h 8 только с локальными реакциями, исключительно в виде орального аллергического синдрома [5].

Индекс SCORAD был достоверно выше в группе детей без острых реакций, чем в группе без выявленной сенсибилизации к арахису ($n=46$, Me= 53 [Q1= 20; Q3=73]; $n=59$, Me= 30.0 [Q1= 10; Q3=55] соответственно; $p=0,00001$).

В группе детей без острых реакций к арахису достоверно чаще ($p=0.001$) встречается сенсибилизация к аллергену арахиса гAra h3. Установлено, что у пациентов с выявленной сенсибилизацией к аллергену арахиса Ara h3 (глюцинин, белок запаса семени) достоверно чаще ($p=0.03$) встречается наличие бронхиальной астмы, в сравнении с пациентами, имеющими сенсибилизацию к другим рекомбинантным аллергенам арахиса [4].

Выводы.

Среди детей с наличием специфических IgE к арахису более 1/3 имеют острые аллергические реакции, которые в значительной степени ассоциированы с полисенсибилизацией к различным аллергенам арахиса. Однозначно оценить значение IgE-опосредованной сенсибилизации к арахису у детей с отсутствием острых реакций к релевантному аллергену невозможно, однако для этой группы пациентов характерно тяжелое течение atopического дерматита и сенсибилизация к гArah3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Sicherer S.H., Monoz-Furlong A., De Simone. J. The US peanut and tree Nut Allergy Registry: characteristics of reactions in schools and day care. J Pediatrics 2001, v. 4, p. 560-565.
2. Koppelman SJ, Vlooswijk RA, Knippels LM, et al.. Quantification of major peanut allergens Ara h 1 and Ara h 2 in the peanut varieties Runner, Spanish, Virginia, and Valencia, bred in different parts of the world. Allergy 2001; v.56(2), p.132.
3. Burks AW, Shin D, Cockrell G. et al.. Mapping and mutational analysis of the IgE-binding epitopes on Ara h 1, a legume vicilin protein and a major allergen in peanut hypersensitivity. Eur J Biochem 1997; v.245(2), p.334.
4. Burks W, Sampson HA, Bannon GA. Peanut allergens. Allergy 1998; v.53, 725-730.
5. Asarnoj A. et al.. IgE to peanut allergen components: relation to peanut symptoms and pollen sensitization 8 year olds. Allergy 2010, v. 65 (9), p. 1189-1195.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

А		Д	
Аак О.В.	127	Денисова Е.В.	125
Агафонова Е.В.	8	Джованни Пассалаква.....	6
Аксенова Н.С.	96	Е	
Алексеев А.А.	58	Емелина Ю.Н.	40
Алиева А.И.	116	Емельянова О.Ю.	20
Андреева И.И.	123	Еремеева Е.А.	125
Андрюшин А.А.	125	Ермолаева Е.И.	43
Антонова Е.А.	123	Ерыгина Е.н.	108
Антонова Т.И.	10	Есакова Н.В.	45
Арапов М.У.	125	Ефименко С.В.	51
Арестова Н.Е.	10	Ж	
Арзуманян В.Г.	66	Жукова Д.Г.	48
Артюков А.А.	63	Жукова Е.В.	51
Асфандиярова Н.С.	13	З	
Афанасьев Б.В.	136	Загидуллин Ш.З.	94
Ахмедзянова Д.Г.	98	Зайцева Н.С.	56
Б		Закирова Г.Н.	98
Бакирова Э.Р.	34	Захарова Г.Ю.	125
Баранова Н.И.	80	Захарова М.Л.	60
Бархина Т.Г.	16	Земсков В. М.	58
Бахов Н.И.	58	Зубаровская Л.С.	136
Бержец В.М.	20	Зубов Д.А.	92
Бишева И.В.	121	Зюзгин И.С.	136
Блашенцева С.А.	110	И	
Бодиенкова Г.М.	69	Иванов М.К.	28
Болгарова О.Г.	110	Инвияева Е.В.	25
Борисова А.И.	34	К	
Будаева Е.Р.	23	Каминский Г.Д.	51
Бунятян К.А.	25	Капрельянц Е.ю.	108
В		Кириллова Е.Н.	60
Варламов Е.Е.	28	Климко Н.Н.	136
Васильева А.В.	20	Климович А.А.	63
Васильева Н.В.	136	Ковалева Л.А.	125
Вахлова И.В.	40	Козлова М. Н.	58
Велижинская Т.А.	8	Козловская Э.П.	63
Вечканова Н.Н.	130	Коленчукова О.А.	71
Винницкий Л.И.	25	Комарова Л.В.	141
Виноградова Т.В.	43	Комова Е.Г.	28
Волкова А.Г.	136	Кондратьева Ю. А.	125
Г		Коренева Е.А.	20
Гаврилова М.В.	31, 141	Коробцова И.П.	66
Галимова Е.С.	34, 94	Краснопрошина Л.И.	121
Галкина О.В.	81	Кривошапко О.Н.	63, 100
Ганковская Л.В.	116	Кугушева А.Э.	125
Гариева А.А.	94	Кудрявцева Е.В.	118
Гафуров Ю.М.	100	Кукушкина С.В.	66
Гнатенко Д.А.	58	Куликова И.Г.	125
Голубцова Н.В.	37	Курчевенко С.И.	69
Григорьева И.Н.	37	Кучер О.И.	94
Гришина Т.И.	143	Л	
Грищенко Д.Ж.	138	Лаптева А.М.	71
Гудима Г.О.	51	Лебедева Н.Н.	51
Гуменюк С.А.	16	Лебеденко А.А.	73
Гущин М.Ю.	16		

Ловпаче Д.Н.	125
Луценко Г.А.	138

М

Макаров П.В.	125
Малкина О. Н.	34
Малышева И.В.	10
Мальцев С.В.	73
Манина И.В.	37
Мартынов А.И.	75, 143
Меленберг Т.В.	77
Миславский О.В.	143
Молотилов Б.А.	80
Москалёв А.В.	81
Московкина Т.В.	100
Мунблит Д.Б.	132, 134
Мухтермова Г.А.	143

Н

Надей Е.В.	86, 89
Нестерова К.И.	89
Нечаева Г.И.	89
Никольская В.В.	92
Никольский И.С.	92
Нуртдинова Г.М.	34, 94

О

Окунева Т.С.	28, 45, 146
Орлова-Морозова Е.А.	51
Осипова М.В.	80

П

Пампура А.Н.	28, 43, 45, 132, 134, 146
Панкова Т.Б.	96
Панков Д.Д.	96
Пастушенко Ю.В.	98
Польнер С.А.	16
Попов А.М.	63, 100
Попова М.О.	136
Продеус А.П.	103
Пронин А.Ю.	51
Пуштов А.А.	110

Р

Радаева О.А.	105
Радикова О.В.	20
Рассказова Н.Д.	116
Рахматуллина Н.М.	98
Решетников А.В.	51
Романова Н.в.	108
Романов В.а.	108
Ружинская О.С.	136
Рукуйжа М.С.	10
Русакowa Н.В.	110

С

Сагакянц А.Б.	113
Свитич О.А.	116
Сергеев А.Ю.	37, 118
Сергеев В.Ю.	118
Серков И.Л.	51
Серова Т.А.	121
Сибгатуллина Н.А.	98

Сидорова Е.В.	31, 141
Сизякина Л.П.	56, 73, 123
Симбирцев А.С.	105
Слепова О.С.	125
Смирнова С.В.	71
Снегирева Н.А.	31
Соболев А.В.	127
Совалкин В.И.	89
Сорожкина Е.С.	125
Стоник В.А.	100
Суздальцева Н.А.	130
Суздальцева Т.В.	130
Сухоруков В.С.	28
Сходова С.А.	121

Т

Тагирова М. К.	28
Тренева М.С.	132, 134
Трунина Т.П.	13

У

Учеваткина А.Е.	136
----------------------	-----

Ф

Фалсафи А.Р.М.	81
Феденко Е.С.	48
Федосеева В.Н.	143
Федоскова Т.В.	75
Федоскова Т.Г.	96, 103, 143
Феофанова Т.В.	75, 121
Филиппова Л.В.	136
Фролова Е.В.	136

Х

Хазиманова А.А.	34
Хаитов Р.М.	51
Хлгатын С.В.	20
Хобракова В.Б.	23

Ц

Цыбульский А.В.	63, 100
Цывкина Г.И.	138

Ч

Чакина Е.В.	103
Чернышова И.Н.	141
Чех Д.Л.	92
Чурсина Е.М.	103

Ш

Шабанов Д.В.	143
Шабельникова Е.И.	146
Шадрикова О.В.	136
Шепеленко К.К.	10
Шиганова А.М.	25
Шишкина Н. С.	58
Штода Ю.П.	63, 100
Шуленина Е.А.	116
Шуляева А.М.	146
Шумилова Н.А.	81

Ю

Юдин А.А.	48
----------------	----

Я

Яременко А.И.	81
--------------------	----

СОДЕРЖАНИЕ

СУБЛИНГВАЛЬНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ. НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ <i>Джованни Пассалакка</i>	6
МОНОЦИТЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ <i>Агафонова Е.В., Велижнинская Т.А.</i>	8
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ПОЛЛИНОЗОМ <i>Антонова Т.И., Рукуйжа М.С., Шепеленко К.К., Малышева И.В. 1, Арестова Н.Е.</i>	10
ИММУНОПАТОЛОГИЯ ОСТЕОАРТРОЗА <i>Асфандиярова Н.С., Трунина Т.П.</i>	13
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И КРОВИ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ <i>Бархина Т.Г., Гуцин М.Ю., Польшер С.А., Гуменюк С.А.</i>	16
ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К КЛЕЩАМ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ В РЕГИОНЕ МОСКВЫ И МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ <i>Бержец В.М., Хлгтян С.В., Емельянова О.Ю., Коренева Е.А., Радикова О.В., Васильева А.В.</i>	20
ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ФРАКЦИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ГОРЕЧАВКИ ХОЛОДНОЙ (GENTIANA ALGIDA PALL) <i>Будаева Е.Р., Хобракова В.Б.</i>	23
ИЗУЧЕНИЕ АДЕКВАТНОСТИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ОБШИРНЫХ РЕЗЕКЦИЯХ ПЕЧЕНИ ПО МОНИТОРИНГУ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА <i>Бунятян К.А., Инвиева Е.В., Винницкий Л.И., Шиганова А.М.</i>	25
ВЗАИМОСВЯЗЬ МУТАЦИЙ ФИЛАГГРИНА И СПЕКТРА СЕНСИБИЛИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ. <i>Варламов Е.Е., Комова Е.Г., Тагирова М. К., Иванов М.К., Окунева Т.С., Сухоруков В.С., Пампура А.Н.</i>	28
РЕГУЛЯТОРНЫЕ В КЛЕТКИ (BREG) МЫШЕЙ ЛИНИЙ СВА И СВА/Н <i>Гаврилова М.В., Снегирева Н.А., Сидорова Е.В.</i>	31
ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЕЙ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ <i>Галимова Е.С., Нуртдинова Г.М., Борисова А.И., Бакирова Э.Р., Хазиманова А.А., Малкина О. Н.</i>	34
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НАЗАЛЬНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА Е С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА ЩЕТОЧНОЙ БИОПСИИ СЛИЗИСТОЙ С ПОВЕРХНОСТИ НИЖНИХ НОСОВЫХ РАКОВИН <i>Григорьева И.Н., Манина И.В., Голубцова Н.В., Сергеев А.Ю.</i>	37
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ 3 КУРСОВ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПЫЛЬЦОЙ ДЕРЕВЬЕВ У ДЕТЕЙ С ПОЛЛИНОЗОМ <i>Емелина Ю.Н., Вахлова И.В.</i>	40
УРОВЕНЬ АНТИМИКРОБНОГО ПЕПТИДА LL-37 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ. <i>Ермолаева Е.И., Виноградова Т.В., Пампура А.Н.</i>	43
АНАФИЛАКСИЯ К РЫБЕ/МОРЕПРОДУКТАМ У ДЕТЕЙ <i>Есакова Н.В., Пампура А.Н., Окунева Т.С.</i>	45
РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ: КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ <i>Жукова Д.Г., Феденко Е.С., Юдин А.А.</i>	48

ДИНАМИКА ОТНОШЕНИЯ К УЧАСТИЮ В КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ АНТИ-ВИЧ/СПИД-ВАКЦИН В ПОПУЛЯЦИИ И РАЗВИТИЕ ПОДХОДОВ К ФОРМИРОВАНИЮ КОГОРТ ДОБРОВОЛЬЦЕВ <i>Жукова Е.В., Лебедева Н.Н., Орлова-Морозова Е.А., Серков И.Л., Каминский Г.Д., Пронин А.Ю., Ефименко С.В., Гудима Г.О., Решетников А.В., Хаитов Р.М.</i>	51
ВКЛАД ИММУННОЙ ДИСФУНКЦИИ В ФОРМИРОВАНИЕ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У КОМБАТАНТОВ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ БОЕВОГО СТРЕССА <i>Зайцева Н.С., Сизякина Л.П.</i>	56
ИММУННЫЙ АНАЛИЗ ТЯЖЕЛООБОЖЖЕННЫХ БОЛЬНЫХ, В ТОМ ЧИСЛЕ С СЕПТИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ <i>Земсков В. М., Алексеев А.А., Козлова М. Н., Шишкина Н. С., Гнатенко Д.А., Бахов Н.И.</i>	58
УРОВЕНЬ РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ В КРОВИ РАБОТНИКОВ АТОМНОГО ПРЕДПРИЯТИЯ, ПОДВЕРГШИХСЯ ДЛИТЕЛЬНОМУ ВНЕШНЕМУ И ВНУТРЕННЕМУ ОБЛУЧЕНИЮ С НИЗКОЙ МОЩНОСТЬЮ ДОЗЫ <i>Кириллова Е.Н., Захарова М.Л.</i>	60
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СМЕСИ КАРОТИНОИДОВ ИЗ МОРСКОЙ ЗВЕЗДЫ <i>PATIRIA PECTINIFERA</i> С АСТАКСАНТИНОМ <i>Кривошапко О.Н., Климович А.А., Попов А.М., Цыбульский А.В., Штода Ю.П., Артюков А.А., Козловская Э.П.</i>	63
КАНДИДОЗ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК КАК БАНАЛЬНАЯ ОППОРТУНИСТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ <i>Кукушкина С.В., Арзуманян В.Г., Коробцова И.П.</i>	66
ОСОБЕННОСТИ АУТОИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ВИБРАЦИИ НА РАБОЧИХ <i>Курчевенко С.И., Бодиенкова Г.М.</i>	69
ОСОБЕННОСТИ ФАГОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНСИТОМ <i>Лаптева А.М., Коленчукова О.А., Смирнова С.В.</i>	71
СОСТОЯНИЕ АДАПТИВНОГО И ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ КРАПИВНИЦЕЙ <i>Мальцев С.В., Сизякина Л.П., Лебеденко А.А.</i>	73
СВЯЗЬ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТАЮЩЕГО НАСЕЛЕНИЯ С ФАКТОРАМИ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ ПО ДАННЫМ ИММУНОЭКОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ <i>Мартынов А.И., Федоскова Т.В., Феофанова Т.В.</i>	75
ЗНАЧИМОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ СМЕСИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ПАРОДОНТИТОМ <i>Меленберг Т.В.</i>	77
АНАЛИЗ МИКРОФЛОРЫ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ И АУТОИММУННОЙ КРАПИВНИЦЕЙ <i>Молотилев Б.А., Осипова М.В., Баранова Н.И.</i>	80
ПРОФИЛИ ЦИТОКИНОВ, СОСТОЯНИЕ МИКРОБИЦИДНЫХ МЕХАНИЗМОВ У БОЛЬНЫХ С ОДОНТОГЕННЫМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ ЧЕЛЮСТЕЙ <i>Москалёв А.В., Фалсафи А.Р.М., Шумилова Н.А., Яременко А.И., Галкина О.В.</i>	81
ВЛИЯНИЕ ТРИГГЕРНЫХ ФАКТОРОВ НА СПЕКТР И СТРУКТУРУ АЛЛЕРГОПАТОЛОГИИ В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ <i>Надей Е.В.</i>	86
ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ СОЧЕТАННОЙ АЛЛЕРГОПАТОЛОГИИ В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ <i>Надей Е.В., Нестерова К.И., Нечаева Г.И., Савалкин В.И.</i>	89
ВЛИЯНИЕ ТИМОЦИТОВ И КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА НА ОСТЕОГЕННУЮ ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ТИМУСА <i>Никольский И.С., Никольская В.В., Зубов Д.А., Чех Д.Л.</i>	92

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН ЗА 2001-2012 ГГ. <i>Нуртдинова Г.М., Гариева А.А., Загидуллин Ш.З., Галимова Е.С., Кучер О.И.</i>	94
К ВОПРОСУ О НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ И СОМАТИЧЕСКОЙ ОСНОВЕ СОСТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ С АЛЛЕРГОПАТОЛОГИЕЙ <i>Панков Д.Д., Федоскова Т.Г., Аксенова Н.С., Панкова Т.Б.</i>	96
СУБЛИНГВАЛЬНАЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА <i>Пастушенко Ю.В., Рахматуллина Н.М., Сибгатуллина Н.А., Ахмедзянова Д.Г., Закирова Г.Н.</i>	98
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ «КОУРОХИТИН» КАК НОВОЕ ЭФФЕКТИВНОЕ СРЕДСТВО ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И ДРУГИХ КОЖНЫХ ПАТОЛОГИЙ <i>Попов А.М., Кривошапко О.Н., Гафуров Ю.М., Цыбульский А.В., Штода Ю.П., Москвитина Т.В., Стоник В.А.</i>	100
ИНСЕКТНАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ <i>Продеев А.П., Чурсина Е.М., Федоскова Т.Г., Чакина Е.В.</i>	103
ФРАКТАЛКИН (CX3CL1) И ИНТЕРФЕРОН-Г-ИНДУЦИБЕЛЬНЫЙ БЕЛОК (CXCL10) У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (ЭАГ) <i>Радаева О.А., Симбирцев А.С.</i>	105
АПОПТОЗ И АКТИВНОСТЬ ЛИЗОСОВ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ФАГОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ДИСКОИДНОЙ И СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ <i>Романов В.А., Ерыгина Е.Н., Капрельянц Е.Ю., Романова Н.В.</i>	108
ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ, ДЕБЮТИРОВАВШЕМ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ <i>Русак Н.В., Блаженцева С.А., Болгарова О.Г., Пуштов А.А.</i>	110
БИОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АЛЬБУМИНА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ИНТЕРФЕРОНОВ <i>Сагакянц А.Б.</i>	113
ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЕЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА (TLR2, TLR4, ФНОА) У НОВОРОЖДЕННЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ <i>Свитич О.А., Шулепина Е.А., Алиева А.И., Рассказова Н.Д., Ганковская Л.В.</i>	116
ОПЫТ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ С ПОМОЩЬЮ СИСТЕМЫ УДАЛЕННОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ <i>Сергеев А.Ю., Кудрявцева Е.В., Сергеев В.Ю.</i>	118
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМАХ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ВАКЦИНЫ «ИММУНОВАК ВП-4» <i>Серова Т.А., Краснопрошина Л.И., Феофанова Т.В., Бишева И.В., Сходова С.А.</i>	121
ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ДЕФЕКТОМ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА <i>Сизякина Л.П., Андреева И.И., Антонова Е.А.</i>	123
ЦИТОКИНЫ В ЖИДКИХ СРЕДАХ ГЛАЗА. МУЛЬТИПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ <i>Слепова О.С., Куликова И.Г., Андрияшин А.А., Сорожкина Е.С., Макаров П.В., Денисова Е.В., Захарова Г.Ю., Кузусева А.Э., Ковалева Л.А., Кондратьева Ю. А., Еремеева Е.А., Ловпаче Д.Н., Арапов М.У.</i>	125
ПРИМЕНЕНИЕ РИБОМУНИЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА <i>Соболев А.В., Аак О.В.</i>	127
АСПИРИН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ПОЛИПОЗ НОСА: ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ <i>Суздальцева Т.В., Суздальцева Н.А., Вечканова Н.Н.</i>	130

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА В Г.МОСКВЕ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ДВУХ ЛЕТ ЖИЗНИ <i>Тренева М.С., Мунблит Д.Б., Пампура А.Н.</i>	132
ЦИТОКИНЫ И ФАКТОРЫ РОСТА МОЛОЗИВА И ГРУДНОГО МОЛОКА У ЖЕНЩИН С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ PRICK-ТЕСТОВ <i>Тренева М.С., Мунблит Д.Б., Пампура А.Н.</i>	134
ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ИНВАЗИВНЫМ АСПЕРГИЛЛЕЗОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЦИТОСТАТИЧЕСКУЮ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЮ <i>Фролова Е.В., Шадрикова О.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Волкова А.Г., Попова М.О., Зубаровская Л.С., Зюзгин И.С., Ружинская О.С., Васильева Н.В., Афанасьев Б.В., Климко Н.Н.</i>	136
НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ НЕКОТОРЫХ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ: ОТ ФИКСИРОВАННОЙ ЭРИТЕМЫ ДО СИНДРОМА ЛАЙЕЛЛА (ОТАР) <i>Цыпкина Г.И., Луценко Г.А., Грищенко Д.Ж.</i>	138
CD138+ ПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ИММУННОМ ОТВЕТЕ НА АЛЬФА (1→3) ДЕКСТРАН <i>Чернышова И.Н., Гаврилова М.В., Комарова Л.В., Сидорова Е.В.</i>	141
ДИАГНОСТИКА ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ЖАЛЯЩИМ НАСЕКОМЫМ <i>Шабанов Д.В., Мартынов А.И., Федоскова Т.Г., Федосеева В.Н., Миславский О.В., Мухтермова Г.А., Гришина Т.И.</i>	143
ВЗАИМОСВЯЗЬ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К АЛЛЕРГЕНУ АРАХИСА И ЕГО КОМПОНЕНТАМ У ДЕТЕЙ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ <i>Шуляева А.М., Окунева Т.С., Шабельникова Е.И., Пампура А.Н.</i>	146