

На правах рукописи

Тимчик Виктория Геннадиевна

**ИНФЕКЦИОННОЕ И НЕИНФЕКЦИОННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ
БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

14.01.25 – Пульмонология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

2017

Работа выполнена на кафедре терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор
Федосеев Глеб Борисович.

Официальные оппоненты:

Собченко Светлана Александровна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пульмонологии СЗГМУ им И.И. Мечникова МЗ РФ.

Серeda Виталий Петрович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий стационаром, старший врач терапевт ООО «ММЦ СОГАЗ».

Ведущая организация: ФГБОУ Высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ.

Защита состоится « 20 » июня 2017 г. в 13.15 часов на заседании Диссертационного Совета (Д.208.090.02) при Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете имени академика И.П.Павлова (197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена 12 (корп. 44), в зале заседаний Учёного Совета, 6 этаж).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8 (корп. 2) и на сайте <http://www.1spbgmu.ru>.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2017 года.

Учёный секретарь
Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук,
профессор

**Александров
Альберт Леонидович**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Общепринятым является многократно подтвержденное мнение о том, что основным механизмом патогенеза БА и ХОБЛ является воспаление. Безусловно, воспаление у больных с этими заболеваниями имеет свои особенности, но имеется и много общих механизмов, особенно если учесть, что эти заболевания у больных могут сочетаться. Воспаление, это «универсальная, генетически запрограммированная реакция организма на повреждения различной природы» (Черешнев В.А., 2002). Респираторная система открыта для внешней среды и, в связи с этим, подвергается воздействию большого числа поллютантов. Этим объясняется многообразие реакций на воздействия гетерогенных агрессивных факторов и разнородность патогенеза БА и ХОБЛ (Mac Nee W., Tudor R.M., 2009). Воспаление, сформировавшееся изначально как защитная реакция на агрессивные воздействия внешней среды, может становиться механизмом патогенеза и формировать болезнь (Sheppard D., 2006). Чем объясняется смена защитной функции воспаления реакцией повреждения, не известно.

Главным биологическим дефектом, от наличия которого в дальнейшем зависит развитие БА, является повышенная реакция бронхов на бронхоконстрикторные воздействия внешней среды. Было установлено, что у практически здоровых кровных родственников больных БА кроме повышенной реакции на бронхоконстрикторные агенты имеются изменения и других органов и систем – иммунной, нервной и эндокринной, причем набор и выраженность этих биологических дефектов сугубо индивидуальный. После того, как нарушается компенсация биологических дефектов и возникает клинически выраженная БА, биологические дефекты становятся механизмами патогенеза. Многообразие биологических дефектов после клинической реализации БА объясняет её выраженную гетерогенность (Федосеев Г.Б., 2007).

Клиническая манифестация биологических дефектов может произойти под влиянием следующих факторов: аллергенов, инфекционных факторов, курения, профессиональных вредностей, поллютантов, неблагоприятных метеорологических условий и нервно-психического стресса. Эти воздействия причинно значимы для формирования БА и ХОБЛ. Для формирования и развития БА основную роль играют аллергены, а для ХОБЛ – курение (Yoshida T., 2007).

По результатам кожных проб сенсibilизация больных БА аэроаллергенами варьировала от 51% до 81,9% (Kalliel J.N., 1989). Основным механизмом сенсibilизации является формирование специфических IgE. Были найдены корреляции между уровнями специфических IgE, общего IgE, результатами кожных аллергологических проб и тяжестью течения БА (Zeldin D.C., 2006).

Сенсibilизация, проявляющаяся повышением содержания специфических антител класса IgE, может быть как у людей без признаков аллергической болезни (в том числе и у практически здоровых), так и у больных с аллергическими заболеваниями. Аллергия включает сочетание сенсibilизации (повышение содержания антиген-специфических антител класса IgE) с клиническими признаками аллергической болезни (Camarda L.E., 2011).

Наиболее признанной в настоящее время гипотезой патогенеза БА и других аллергических заболеваний является мнение о том, что они связаны с преобладанием Th2 системы цитокинов. Под влиянием факторов внешней среды, таких как пыль, пылевые клещи, пыльца, эндотоксины микробов происходит дифференцировка провоспалительных Th2 клеток. Это сопровождается экспрессией провоспалительных цитокинов IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13 (Shuk-Mei Ho., 2010) и синтезом IgE, повышением активности эозинофилов и тучных клеток, сенсibilизацией и появлением клинических признаков аллергии. Клетки типа Th1 участвуют в формировании гиперчувствительности замедленного типа и ингибируют управляемые Th2 процессы (Platts-Mills TH. A.E., 2001).

Активность Th2 системы не может полностью объяснить патогенез атопии и БА (McLoughlin R.M., Mills K.N.G., 2011). Гиперреактивность бронхов и повышенная секреция слизи могут происходить без IgE и эозинофилии в содержимом бронхов.

Титры специфических бактериальных IgE отражают наличие и массивность воздействия бактериального антигена. От 70% до 90% случаев БА связано с IgE-зависимым механизмом патогенеза (Schulman E.S., Pohlig C., 2015). У 50% больных БА обнаружен аллерген-специфический IgE против микробных компонентов. Это свидетельствует о том, что у этих больных микробная сенсibilизация является пусковым фактором БА (Novak N., Bieber T., 2003). В сыворотке крови больных БА были обнаружены антитела IgE к пневмококку, эндотоксину золотистого стафилококка (Bachert C., 2012).

Наличие и характер воспаления бронхов находит отражение при цитологическом исследовании мокроты. Эозинофильный фенотип часто связан с атопическим вариантом БА и с положительной реакцией на лечение ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) (McGrah K.W., 2012). Нейтрофильный фенотип воспаления у больных БА связывают с вирусным инфицированием органов дыхания. У 70% больных БА с респираторной вирусной инфекцией имелся нейтрофильный фенотип мокроты (Wark P.A.V., Johnston S.L., 2002).

Морфологические отличия эозинофильного и неэозинофильного (нейтрофильного) фенотипов БА касаются формирования субэпителиального фиброза и утолщения базальной мембраны (Fahy Y.V., 2010) у больных эозинофильной БА, и эмфиземы у больных нейтрофильной БА (Lee B.J., Moon H.G., 2011).

Одним из маркеров активности воспаления в органах дыхания является оксид азота в выдыхаемом воздухе (Feno). NO играет ключевую роль практически во всех аспектах биологии легких и в патофизиологии многих заболеваний легких, в т.ч. бронхиальной астмы (Dweik R.A., 2001), выполняет функцию нейротрансмиттера (Nathan C., Xie Q.W., 1994), является также медиатором неадренергической и нехолинергической систем (Kiss J. P., 2000). Следует особо подчеркнуть функцию NO как медиатора воспаления (Dweik R.A., 2001). Независимо от особенностей воспаления дыхательных путей Feno демонстрирует динамические взаимоотношения между ответом на действие аллергена или других триггеров и включением эозинофильного воспаления дыхательных путей и гиперреактивности бронхов (Dweik R.A., 2001).

Анализ опубликованных в литературе данных о роли цитокинов позволяет выделить основные позиции, характеризующие участие цитокинов в иммунных реакциях: способствуют распознаванию антигенов, содействуют экспрессии на клетках иммунной системы молекул адгезии, влияют на миграцию иммунцитов, активируют моноциты и макрофаги, являются кофакторами антигенов при активации и пролиферации лимфоцитов.

Однако современный уровень знаний по проблеме цитокинов и клиническое понимание их роли содержат много нерешенных вопросов, среди которых основной: можно ли использовать уровни цитокинов для целей клинической диагностики и назначения персонализированной антицитокиновой терапии (Corren J., 2011, Trevor J., 2014).

Степень разработанности темы и возникающие при этом вопросы.

Основные вопросы:

- почему у практически здоровых людей или больных без аллергической патологии наличие сенсibilизации не проявляется симптомами аллергической болезни,
- что происходит в тех случаях, когда клинически невыраженная сенсibilизация реализуется симптомами аллергической болезни.

В литературе практически отсутствует анализ наличия в цитограмме мокроты макрофагов, моноцитов, лимфоцитов и эпителиальных клеток, роль которых в механизмах защиты и повреждения органов дыхания не вызывает сомнения.

Неизвестно, какие воздействия приводят к тому, что необходимые в условиях нормы функции NO становятся патогенными, имеется ли соответствие между уровнем NO и выраженностью атопической и инфекционной сенсibilизации. При анализе результатов

исследования цитокинов возникают вопросы: имеется ли соответствие между уровнями цитокинов, эозинофилией периферической крови и уровнем NO, можно ли использовать уровни цитокинов для нозологической диагностики, оценки фазы и тяжести течения заболевания, можно ли использовать уровни цитокинов для назначения персонализированной антицитокиновой терапии.

Объект и предмет исследования

Объектом исследования является социально значимая хроническая обструктивная патология легких, представленная БА и ХОБЛ. Предмет исследования – аллергическое воспаление бронхов и легких у больных БА и ХОБЛ.

Цель работы

Установить наличие и характер аллергического воспаления бронхов у больных бронхолегочной патологией (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких) с целью разработки методов комплексной диагностики и оценки возможностей персонализированной терапии больных обследуемых групп.

Задачи и цели исследования

1. Установить клиничко-функциональные и иммунологические варианты воспаления, проявляющиеся сенсibilизацией и аллергией у больных БА, ХОБЛ, БА в сочетании с ХОБЛ.
2. Выявить особенности клиничко-цитологических вариантов воспаления с учетом цитологического исследования мокроты у больных БА, ХОБЛ, БА в сочетании с ХОБЛ.
3. Установить возможности определения уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе для оценки наличия и характера воспаления бронхолегочного аппарата у больных БА, ХОБЛ, БА в сочетании с ХОБЛ.
4. Определить уровни некоторых цитокинов сыворотки крови, участие цитокинов в патогенезе сенсibilизации и возможности использования цитокинов для назначения антицитокиновой терапии больных БА, ХОБЛ, БА в сочетании с ХОБЛ

Личный вклад автора в проведенное исследование.

Автором лично были осуществлены все этапы этой работы за исключением общеклинических лабораторных и инструментальных исследований. Функциональное исследование органов дыхания и определение оксида азота в выдыхаемом воздухе осуществлялось лично автором.

Научная новизна результатов исследования

1. Впервые сенсibilизация к 4-м и более атопическими аллергенам отмечена в три и более раз чаще, чем сенсibilизация инфекционными аллергенами. При любом числе значимых аллергенов у здоровых и больных преобладает сенсibilизация неинфекционными аллергенами.
2. Впервые была использована комплексная оценка сенсibilизации, включающая три характеристики: множественность, выраженность и сочетанность.
3. Для суммарной оценки реакции на инфекционные и атопические АГ антителами класса IgE были сформированы показатели, обозначенные как инфекционный и атопический потенциалы, представляющие суммы IgE к инфекционным и атопическим аллергенам.
4. Установлена достоверная прямая корреляция между IgG и IgE к *Strept. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Иммуноглобулины коррелируют между собой не только для данной бактерии, но и между разными бактериями.

5. Впервые выявлена достоверная обратная корреляция между процентным содержанием нейтрофилов и эпителия в мокроте: чем больше нейтрофилов, тем меньше эпителия и наоборот.

6. У больных БАСТ с ХОБЛ и ХОБЛ при среднем и высоком уровнях Fepo была получена достоверная отрицательная корреляция Fepo с процентным содержанием макрофагов и достоверная положительная корреляция с процентным содержанием нейтрофилов, что подтверждает роль Fepo, как маркера воспаления.

7. У больных ХОБЛ отмечен низкий уровень Fepo, достоверно более низкий, чем у больных БА.

8. Впервые было установлено, что уровни цитокинов (ЦК) имеют большой диапазон у обследованных всех групп, включая группу сравнения (ГБ и ИБС) и здоровых. У обследованных всех групп частота сочетания нескольких ЦК одного уровня существенно не отличается.

9. Впервые было сформировано комплексное представление об аллергическом воспалении, включающее клиническую симптоматику, результаты определения специализированных IgE и IgG к бактериальным и атопическим аллергенам, лабораторные критерии активности воспаления, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе, цитологическую характеристику спонтанной мокроты, уровни цитокинов в периферической крови и функциональную характеристику органов дыхания.

Апробация работы

Изложенные в диссертации данные были представлены в докладах на II Петербургском форуме оториноларингологов России (Санкт-Петербург 2013), на научной конференции молодых ученых «Булатовские чтения» (Санкт-Петербург, 2014, 2015, 2016), на VIII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2013), на IX Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2014), на VI Российской научно-практической конференции «Аллергические и иммунологические заболевания – проблема XXI века» (Санкт-Петербург, 2014), на X Евразийской научной конференции Донозология – 2014 (Санкт-Петербург, 2014), на VIII Научно-практической конференции – «Воронцовские чтения Санкт-Петербург -2015» (Санкт-Петербург, 2015), на IV Всероссийском межрегиональном Конгрессе «Балтийский медицинский Форум» (Санкт-Петербург, 2015), на X Международном научном конгрессе. Рациональная фармакотерапия - 2015 (Санкт-Петербург, 2015), на IX Научно-практической конференции «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург -2016» (Санкт-Петербург, 2016).

Теоретическая и практическая значимость исследования

1. Необходимость установления выраженности и распространенности атопической и инфекционной сенсibilизации больных БА и ХОБЛ.

2. Определение сочетания атопической и инфекционной сенсibilизации у больных БА и ХОБЛ.

3. Выяснение связи атопической и инфекционной сенсibilизации с цитологической характеристикой мокроты у больных БА в сочетании с ХОБЛ.

4. Оценка связи атопической и инфекционной сенсibilизации с уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе у больных БА и ХОБЛ.

5. Определение связей цитокинов с особенностями клинического течения и уровнем атопической и инфекционной сенсibilизации у больных БА и ХОБЛ.

6. Формирование комплексного представления о связанном с сенсibilизацией воспалении у больных БА и ХОБЛ.

7. Оценка возможностей использования уровней цитокинов для клинической диагностики и выбора антицитокиновой терапии.

Результаты проведенных исследований внедрены в лечебную практику пульмонологического отделения клиники госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-

Петербургский Государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства Здравоохранения РФ (197022, СПб, ул. Л.Толстого, д.6-8, тел (812) 234-54-51, fedoseevsp@mail.ru, www.spb-gmu.ru) а также межклинического аллергологического отделения ПСПбГМУ им.акад.И.П.Павлова (197022, СПб, ул.Льва Толстого, д.6-8, тел.(812)234-24-75, www.spb-gmu.ru).

Методы исследования

Проводились общеклинические, лабораторные и инструментальные исследования. Аллергенспецифические IgE и IgG-антитела в сыворотке крови определялись иммуноферментным методом. Были использованы наборы реагентов для иммуноферментного определения аллергенспецифических IgE и IgG-антител в сыворотке крови методом твердофазного неконкурентного непрямого иммуноферментного анализа. IgE определялся к аллергенам клеща, бытовой пыли, сборным аллергенам пыльцы луговых трав, деревьев, сорных трав и цветов. IgE и IgG определялись к аллергенам *Strept. pneumon.*, *Haemofil. influenzae*, *Neisseria perflava*, *Staph. aureus*.

Для определения в сыворотке крови цитокинов (IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, интерферон, фактор некроза опухоли) применялся метод твердофазного неконкурентного непрямого иммуноферментного анализа (Вектор-Бест Балтика).

Методика цитологического исследования мокроты: исследование окрашенного гематоксилин-эозином препарата мокроты с подсчетом клеточных элементов в 20 полях. Производился подсчет процентного содержания всех клеточных элементов. Подсчитывалось 200-300 клеток и составлялась цитограмма, в которой указывалось процентное содержание каждого вида клеток: эпителия бронхов, макрофагов, лейкоцитов (нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов, моноцитов).

Оксид азота (Feno, ppb) в выдыхаемом воздухе определялся прибором NOBreath (Bedfont Scientific Ltd, Великобритания). Прибор позволяет измерить долю оксида азота в выдыхаемом воздухе (Feno) в единицах ppb (parts per billion – объем газообразного вещества в 10⁹ объема выдыхаемого воздуха).

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось в межклинической лаборатории физиологии внешнего дыхания на базе клиники госпитальной терапии имени академика М. В. Черноруцкого. ФВД определяли методом спирографии с регистрацией петли «поток - объем» на аппарате MasterScreen SN511242 производства компании CareFusion 234 GmbH (торговая марка Erich Jaeger). Всем пациентам проводилась регистрация показателей функции внешнего дыхания до и после стандартной пробы Б2-адреномиметиком (фенотеролом) во время госпитализации. Проба состояла из ингаляционного введения с помощью дозированного ингалятора 400 мкг фенотерола. Нами анализировались параметры ЖЕЛ (жизненная емкость легких), ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за первую секунду), ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких), индекс Тиффно (отношение ОФВ₁ и ФЖЕЛ), ПОС выдоха. Исследованные параметры оценивались как в абсолютных значениях, так и в процентах к должным величинам по Клементу Р.Ф. и соавт. (1986).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistika 6 на основе стандартных методов вариационной статистики. Показатели, соответствующие параметрам нормального распределения, описывались в следующем виде: среднее арифметическое ± стандартное отклонение. Показатели, не соответствовавшие параметрам нормального распределения, описывались в виде: медиана, 25-й перцентиль, 75-й перцентиль. Характер статистического распределения определялся с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для оценки различий между группами применялись: при сравнении двух групп в параметрической статистике –t-критерий Стьюдента, в непараметрической – ранговый критерий Манна-Уитни. Для сравнения частот применялся критерий χ^2 . Корреляционный анализ включал параметрический коэффициент корреляции Пирсона (r) и непараметрический - Спирмена (R). Критический уровень значимости (достоверности)

нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Высокая степень обоснованности и достоверности результатов исследования определяется репрезентативным объемом выборки обследованных, использованием современных методов исследования и наиболее статистически значимых связей.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Приведенные в диссертации научные положения соответствуют области исследования по пунктам 1-5 паспорта специальности 14.01.25 – Пульмонология по номенклатуре паспортов научных специальностей Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК).

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 8 работ, в том числе 2 в зарубежных журналах и 5 в журналах перечня Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК).

Структура диссертации

Диссертация представляет собой рукопись объемом 115 страниц машинописного текста и состоит из введения, глав обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списков литературы, таблиц, рисунков и сокращений. Библиографический указатель включает 152 источника, в том числе 15 отечественных и 137 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 11 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Состав обследованных

В исследование включены 210 человек, из которых 32 больных бронхиальной астмой легкого течения (БАЛТ) – 1-я группа, 39 больных бронхиальной астмой средней тяжести течения (БАСТ) – 2-я группа, 39 больных бронхиальной астмой средней тяжести течения в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (БАСТ+ХОБЛ) – 3-я группа, 38 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) – 4-я группа, 17 больных внебольничной пневмонией (ВП) – 5-я группа, 25 больных ГБ и ИБС – 6-я группа, 20 здоровых – 7-я группа. Данные по возрасту и полу обследованных представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Характеристика обследованных по возрасту и полу

№	Группы обследованных	N	Средний возраст M±s	Мужчины %	Женщины %
1	БАЛТ	32	32.75±11.753	25.0	75.0
2	БАСТ	39	45.38±18.104	25.6	74.4
3	БАСТ+ХОБЛ	39	60.85±10.835	56.4	43.6
4	ХОБЛ	38	64.45± 8.096	78.9	21.1
5	ВП	17	44.88±17.345	52.9	47.1
6	ГБ, ИБС	25	59.68±18.314	32.0	68.0
7	ЗДОРОВЫЕ	20	35.15±11.726	25.0	75.0

Результаты исследования в соответствии с поставленными задачами.

Задача 1

Клинико-функциональные и иммунологические варианты воспаления, проявляющиеся сенсibilизацией и аллергией у больных БА, ХОБЛ, в сочетании БА с ХОБЛ.

Повышение содержания специализированных иммуноглобулинов (при условии реакции на +2 и более) имеется у части обследованных всех групп, как у здоровых и больных без клинических признаков аллергии (ХОБЛ, ВП) так и у больных с клиническими проявлениями аллергии (БАЛТ, БАСТ, БАСТ+ХОБЛ). Вероятно, специфические IgE-антитела к инфекционным и неинфекционным аллергенам у здоровых и больных без аллергии осуществляют защитные функции, а у больных с аллергическими заболеваниями являются одним из механизмов патогенеза.

Сочетание инфекционной и неинфекционной сенсibilизации по числу обследованных с разной комбинацией числа специализированных антител IgE (+1 и более) представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Сочетание инфекционной и неинфекционной сенсibilизации по числу обследованных с разной комбинацией числа специализированных антител IgE (+1 и более) в % к числу обследованных данной группы

Группы обследованных	Число сочетающихся аллергенов			
	инф. 0-2 неинф. 0-2	инф.0-2 неинф. 3-6	инф. 3-4 неинф. 0-2	инф. 3-4 неинф. 3-6
Здоровые	21	50	0	29
БАЛТ	22	74	0	4
БАСТ	4	56	9	31
БАСТ+ХОБЛ	10	70	0	20
ХОБЛ	3	62	0	35

Среди обследованных чаще всего встречались пациенты, вошедшие во вторую группу (много неинфекционных и мало инфекционных IgE), реже вошедшие в четвертую группу (много неинфекционных и инфекционных IgE), еще реже вошедшие в первую группу (мало неинфекционных и инфекционных IgE) и практически отсутствуют обследованные, кроме больных БАСТ, составляющие третью группу (мало неинфекционных и много инфекционных IgE). Во всех группах, характеризующих сочетанность сенсibilизации, представлены как здоровые, так и больные с разными нозологическими формами.

У здоровых и больных кроме IgE к инфекционным АГ определялись IgG к этим же АГ. В таблице 3 приведена корреляция ($p < 0,05$) между IgE и IgG.

Таблица 3 - Корреляция между содержанием IgG и IgE к бактериям у здоровых и больных БА и ХОБЛ

		IgG			
		ЗДОРОВЫЕ			
IgE		Strept. pneumon.	Haemofil influenzae	Neisseria perflava	Staph. aureus
	Strept. pneumon.	.6744 N=29 p=.000	.4890 N=29 p=.007	.3405 N=27 p=.082	.2321 N=29 p=.226
	Haemofil influenzae	.5178 N=29 p=.004	.6860 N=29 p=.000	.4012 N=27 p=.038	.3486 N=29 p=.064
	Neisseria perflava	.2711 N=29 p=.155	.3604 N=29 p=.055	.1475 N=27 p=.463	.2641 N=29 p=.166
	Staph. aureus	-.2988 N=29 p=.115	-.2708 N=29 p=.155	-.5332 N=27 p=.004	.4398 N=29 p=.017
	БОЛЬНЫЕ				
IgE	Strept. pneumon.	.7506 N=115 P=.000	.7506 N=104 P=.000	.6417 N=104 P=.000	-.0429 N=115 P=.649
	Haemofil influenzae	.2285 N=115 P=.000	.4751 N=104 P=.000	.4098 N=104 P=.000	-.0110 N=115 P=.908
	Neisseria perflava	.7399 N=115 P=.000	.6200 N=111 P=.000	.8123 N=104 p=.000	-.0110 N=115 P=.908
	Staph. aureus	.0650 N=115 p=.490	.0423 N=111 p=.659	.1078 N=104 p=.276	.2621 N=115 P=.005

Полученные данные свидетельствуют о том, что у здоровых и обследованных больных имеется статистически достоверная корреляция между специализированными IgE и IgG не только к данному микробу, но и между Strept. pneumon., Haemofil influenzae и частично, Neisseria perflava. В отношении Staph. aureus такие корреляционные связи не отмечены.

Это позволяет высказать предположение о наличии координированных действий макроорганизма по защите от патогенной респираторной бактериальной микрофлоры (Strept. pneumon., Haemofil influenzae IgE, IgG). Ответ макроорганизма на действие непатогенной и условно патогенной микрофлоры не сопровождается полноценной координацией (Neisseria perflava, Staph. aureus IgE, IgG).

Корреляция между IgE, IgG к микробам у разных групп обследованных представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Достоверность корреляции ($p < 0,05$) между IgG и IgE к микробным антигенам у здоровых, больных БАЛТ, БАСТ, БА+ХОБЛ, ХОБЛ и ВП

Группы обследованных	Strept. pneumon.		Haemofil.influenzae		Neisseria perflava		Staph aureus	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Здоровые п-29	0,674	0,000	0,686	0,000	0,147	0,462	0,439	0,017
БАЛТ-26	0,732	0,000	0,331	0,084	0,845	0,000	0,501	0,006
БАСТ-39	0,717	0,000	0,349	0,058	0,754	0,000	0,306	0,093
БА+ХОБЛ-24	0,962	0,000	0,174	0,681	0,933	0,000	0,045	0,914
ХОБЛ-29	0,724	0,000	0,606	0,000	0,836	0,000	0,252	0,126
ВП-8	0,925	0,002	0,803	0,054	0,964	0,001	0,674	0,096

Отмеченная ранее координация между специализированными к микробным антигенам Strept. pneumon, Haemofil. influenzae и частично Haemofil. influenzae IgG и IgE для всех обследованных в целом имеется и у здоровых, и у больных.

Для суммарной оценки реакции на инфекционные и атопические АГ антителами класса IgE были сформированы показатели, обозначенные как инфекционный потенциал (ИНПЕ) и атопический потенциал (АТПЕ). Инфекционный и атопический потенциалы формируются по суммам специфических IgE к инфекционным и атопическим антигенам.

Инфекционный потенциал: IgE к Strept. pneumoniae + Haemofilus influenzae + Neisseria perflava.

Атопический потенциал: IgE к клещу + IgE к пыли + IgE к луговым травам + IgE к пыльце деревьев + IgE к сорным травам + IgE к цветам.

Инфекционный и атопический потенциалы были рассчитаны у 180 обследованных. Оценивая итоги сопоставления сочетания разных величин атопического и инфекционного потенциалов у разных групп обследованных можно отметить две особенности:

1. имеются различные комбинации сочетания сенсibilизации инфекционными и атопическими аллергенами у всех групп обследованных;

2. отсутствуют какие либо особенности частоты встречаемости разных сочетаний выраженности инфекционной и атопической сенсibilизации, у обследованных всех групп, включая здоровых и условно здоровых. Частота, выраженность и сочетанность инфекционной и неинфекционной сенсibilизации не имеют существенных отличий у здоровых, больных БА, БА+ХОБЛ и ХОБЛ. При любом числе значимых аллергенов у здоровых и больных преобладает сенсibilизация неинфекционными аллергенами.

Задача 2.

Особенности клинико-цитологических вариантов воспаления с учетом цитологического исследования мокроты у больных БА, ХОБЛ, сочетании БА с ХОБЛ.

Цитологические фенотипы заболевания определялись по максимальному содержанию клеток в мокроте с учетом поликлеточного и моноклеточного вариантов цитограммы.

В таблице 5 представлен процент больных обследуемых групп с максимальным содержанием клеток в мокроте, поликлеточный и моноклеточный варианты цитограмм.

Таблица 5 - Процент больных обследуемых групп с максимальным содержанием клеток в мокроте

Группы Больных	Максимальное содержание клеток в мокроте в %											
	Эоз.>18 %		Нейтр.>40 %		Эпит.>10 %		Макроф.>30 %		Лимф.>9 %		Моноц.>2 %	
	Полик	Моно	Полик	Моно	Полик	Моно	Полик	Моно	Полик	Моно	Полик	Моно
БАСТ кашель с мокротой п-23	49	7	26	4	26	13	26	4	26	0	4	0
БАСТ +ХОБЛ п- 18	23	10	20	5	22	11	17	16	22	0	28	0
ХОБЛ п-31	9	10	30	12	26	10	32	0	32	0	29	0

У больных БАСТ, кашель с мокротой (1 группа) преобладал эозинофильный фенотип (у 56%), причем моноклеточный эозинофильный фенотип имелся только у 7% больных. У больных ХОБЛ (3 группа) эозинофильный фенотип отмечен почти в 3 раза реже (у 19% больных), а моноклеточный эозинофильный фенотип выявлен у 10% больных этой группы.

Нейтрофильный фенотип преобладал у больных ХОБЛ (у 42% больных), причем в моноклеточном варианте – у 12% больных. У больных 1 группы нейтрофильный фенотип встречался в 1,5 раза реже, чем у больных ХОБЛ.

Вторая группа больных (БАСТ+ХОБЛ) по этим клеточным фенотипам занимает промежуточное положение между 1 и 3 группами.

Анализ цитологического исследования по максимальному процентному содержанию клеток мокроты больных обследованных групп позволяет сделать следующие выводы: 1. помимо эозинофильного и нейтрофильного фенотипов имеются эпителиальный, макрофагальный, лимфоцитарный и моноцитарный фенотипы; 2. в моноклеточном варианте цитологические фенотипы мокроты встречаются редко – у 4-16% больных; 3. имеется большое разнообразие комбинаций клеток мокроты при поликлеточных вариантах цитограмм мокроты; 4. у больных БАСТ (кашель с мокротой) преобладает эозинофильный фенотип мокроты (у 56% больных), а у больных ХОБЛ – нейтрофильный фенотип (у 42% больных).

Установлена прямая достоверная корреляция между содержанием эозинофилов мокроты и крови, что, вероятно, обусловлено системными регулирующими влияниями. Корреляция между содержанием нейтрофилов в крови и мокроте отсутствует из-за преимущественно местных влияний на эти показатели.

Было проведено сопоставление между процентным содержанием нейтрофилов и макрофагов в цитограмме мокроты и $ОФВ_1\%Д$ с учетом F_{50} . Имеется достоверная обратная корреляция: большое содержание нейтрофилов сочетается с низким $ОФВ_1\%Д$ и прямая достоверная корреляция: чем больше макрофагов, тем выше $ОФВ_1\%Д$. Эти данные получены при низком F_{50} . Снижение функции легких сопровождается большим содержанием нейтрофилов в мокроте и низким F_{50} , как это отмечено у больных ХОБЛ.

Задача 3

Возможности определения уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе для оценки наличия и характера воспаления бронхолегочного аппарата у больных БА, ХОБЛ, БА в сочетании с ХОБЛ.

F_{50} у здоровых представлено на рисунке 1.

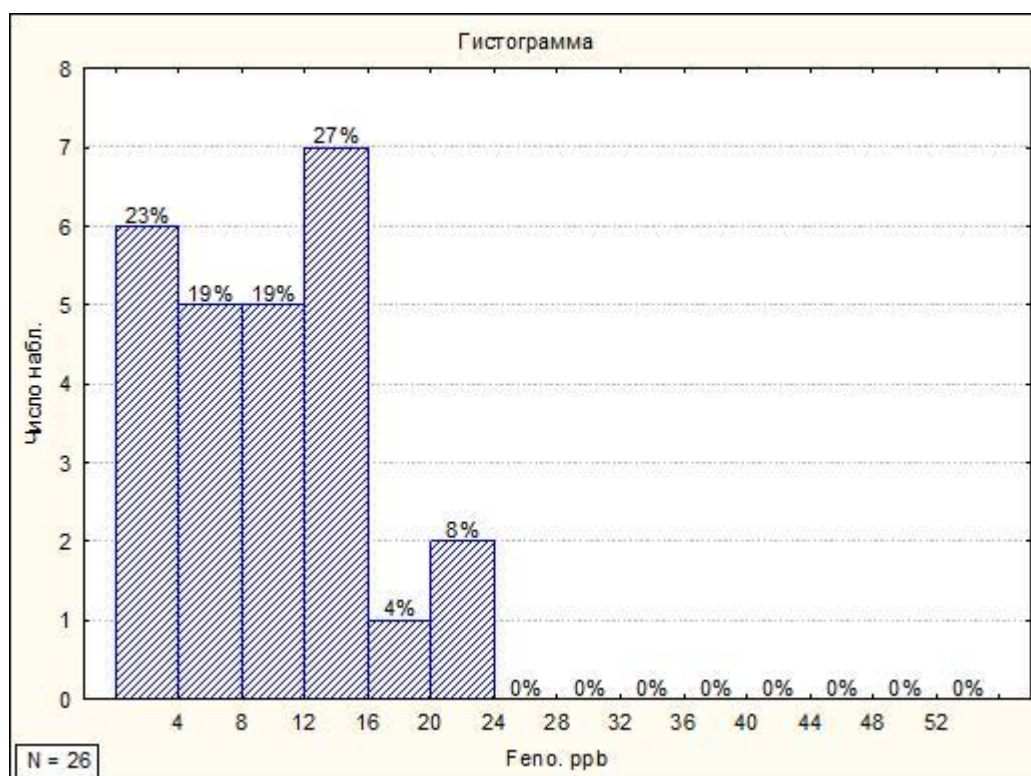


Рисунок 1 - FeNO у практически здоровых лиц (контрольная группа, 26 человек).

У здоровых имелось значительное колебание уровня FeNO: у 23% исследованных FeNO было <4 ppb, а у 12% >16 ppb. Исходя из полученных данных у здоровых считали повышенным уровень FeNO >16 ppb.

Данные о FeNO у больных БА по сравнению с FeNO у больных ХОБЛ, в зависимости от тяжести течения БА и сочетания БА с ХОБЛ в фазу обострения БА представлены в таблице 6.

Таблица 6 - FeNO у больных БА в зависимости от тяжести течения БА, у больных ХОБЛ и сочетанием БА с ХОБЛ в фазу обострения БА

Нозологическая форма *	Число больных	М	Стандартное отклонение	р
БАЛТ	9	9,222	7,981	0,008
БАСТ	35	28,457	20,241	
БА ₁	15	34,099	23,927	0,006343
ХОБЛ	23	16,391	13,763	
БА ₁	15	34,099	23,927	0,02
БА+каш.с мокр.	29	19,57	15,8	
БА ₁	15	34,099	23,927	0,15587
БА+ХОБЛ	20	21,684	25,778	

* Больные БА₁ (БАЛТ и БАСТ) без мокроты.

Данные, представленные в таблице 6 свидетельствуют о том, что у больных БАЛТ FeNO достоверно значительно ниже, чем у больных БАСТ, FeNO у больных БА₁ выше, чем у больных ХОБЛ. У больных БА при наличии кашля с мокротой FeNO достоверно ниже, чем у больных БА₁. У 5 больных БА с неконтролируемым течением болезни, которым в последующем был назначен преднизолон per os, FeNO был 56,87±28,01, а у остальных 56

больных с контролируемым течением БА Feno составило $20,819 \pm 18,01$, более чем в 2 раза меньше ($p=0,000204$).

Динамика Feno в процессе лечения и наступления ремиссии приведена в таблице 7.

Таблица 7- Feno у больных БА и ХОБЛ до и после лечения (фаза обострения – фаза затихающего обострения ($M \pm$ стандартное отклонение)

Нозологическая Форма	Число больных	До лечения	После лечения	p
БА	42	$23,643 \pm 17,923$	$14,454 \pm 12,001$	0,001
ХОБЛ	22	$16,848 \pm 13,907$	$11,621 \pm 10,274$	0,085
Все больные	84	$21,397 \pm 19,178$	$13,321 \pm 11,954$	0,000035

Уровень Feno, повышенный до лечения у больных БА в фазу обострения, достоверно снижается после лечения в фазу наступающей ремиссии. У больных ХОБЛ Feno до лечения в фазу обострения, в процессе лечения и стихания обострения несколько снижается, но это снижение статистически недостоверно.

В таблице 8 проводится сопоставление уровня Feno с активностью воспалительного процесса по данным цитологического исследования мокроты.

Таблица 8 - Feno у больных БА и ХОБЛ в зависимости от активности воспаления бронхов по данным цитологического исследования мокроты

Нозологическая форма	1 и 2 степень воспаления		3 степень воспаления		p
	Число больных	Feno $M \pm$ стандартное отклонение	Число больных	Feno $M \pm$ стандартное отклонение	
БА	11	$22,061 \pm 17,293$	5	$26,8 \pm 20,208$	0,636
ХОБЛ	13	$21,487 \pm 15,945$	7	$7,714 \pm 4,828$	0,040

Приведенные в таблице 8 данные свидетельствуют о том, что у больных БА клеточность мокроты существенно не влияет на Feno, а у больных ХОБЛ убедительно снижена способность продуцировать NO и даже, при значительной клеточности мокроты (3 степень воспаления) Feno не повышено.

Наличие от одного до трех клинико-патогенетических фенотипов существенно не влияет на величину Feno, которая достоверно выше у больных БА, имеющих более трех фенотипов, что подтверждает установленный ранее факт связи величины Feno с тяжестью течения БА. В таблице 9 приведены данные о зависимости уровня Feno от наличия наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям у больных БА по данным анамнеза.

Таблица - 9 Уровни Feno в зависимости от наличия или отсутствия у больных БА наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям у кровных родственников по данным анамнеза

Предрасположенность	n	M	Стандартное отклонение	t	p
Имеется	72	27.0324	24.7803	-2.2491	0.0255
Отсутствует	145	19.8252	20.8522		

У больных БА при наличии наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям уровень Fe₅₀ достоверно выше, чем у больных, у которых наследственная предрасположенность к БА по данным анамнеза отсутствует.

У больных БА Fe₅₀ зависит от тяжести течения, у больных БАСТ Fe₅₀ достоверно выше, чем у больных БАЛТ; от фазы БА, в фазу обострения Fe₅₀ достоверно выше, чем фазу ремиссии; от курательности больных, у трудно курательных больных БА, при наличии наследственной предрасположенности Fe₅₀ выше. У больных ХОБЛ отмечен низкий уровень Fe₅₀, достоверно более низкий, чем у больных БА. У больных ХОБЛ даже при высокой клеточности мокроты, что свидетельствует о выраженном воспалении органов дыхания, определяется низкий уровень Fe₅₀.

Задача 4.

Уровни некоторых цитокинов сыворотки крови, их участие в патогенезе сенсибилизации и возможности использования уровня ЦК для назначения антицитокиновой терапии больных БА, ХОБЛ, БА в сочетании с ХОБЛ.

Уровни рассчитывались при анализе гистограмм каждого ЦК. Границы уровней исследованных показателей приводятся в таблице 10.

Таблица 10 - Границы уровней исследованных ЦК с использованием общего количества обследованных

Показатель	N	Низкий уровень			Средний уровень			Высокий уровень		
		n	%	M	n	%	M	n	%	M
ИЛ-4	133	49	36,8	≤1.6	44	33,1	1.7-2.6	40	30.1	>2.6
ИЛ-6	90	32	35,6	≤1.7	29	32,2	1.8-3.7	29	32.2	>3.7
ИЛ-10	134	47	35.1	≤3.7	44	32.8	3.8-7.1	43	32.1	>7.1
ИЛ-17	148	51	34.5	≤2.5	49	33.1	2.6-4.2	48	32.4	>4.2
ГИН	133	44	33.1	≤4.7	44	33.1	4.8-8.5	45	33.8	>8.5
ФНО	177	59	33.3	≤2.5	57	32.2	2.6-4.4	61	34.5	>4.4
ИНПЕ	165	55	33.3	≤72	55	33.3	73-155	55	33.3	>155
АТПЕ	188	62	33.0	≤4	62	33.0	5-7	64	34.0	>7

Разные уровни ЦК имеются у обследованных всех групп, включая больных ИБС, ГБ и здоровых. Частота встречаемости (в %) сочетания нескольких цитокинов одного уровня у каждой группы обследованных представлена на рисунке 2. Частота «0» означает, что у данной группы обследованных отсутствуют ЦК данного уровня. У обследованных всех групп частота сочетания нескольких ЦК одного уровня существенно не отличается.

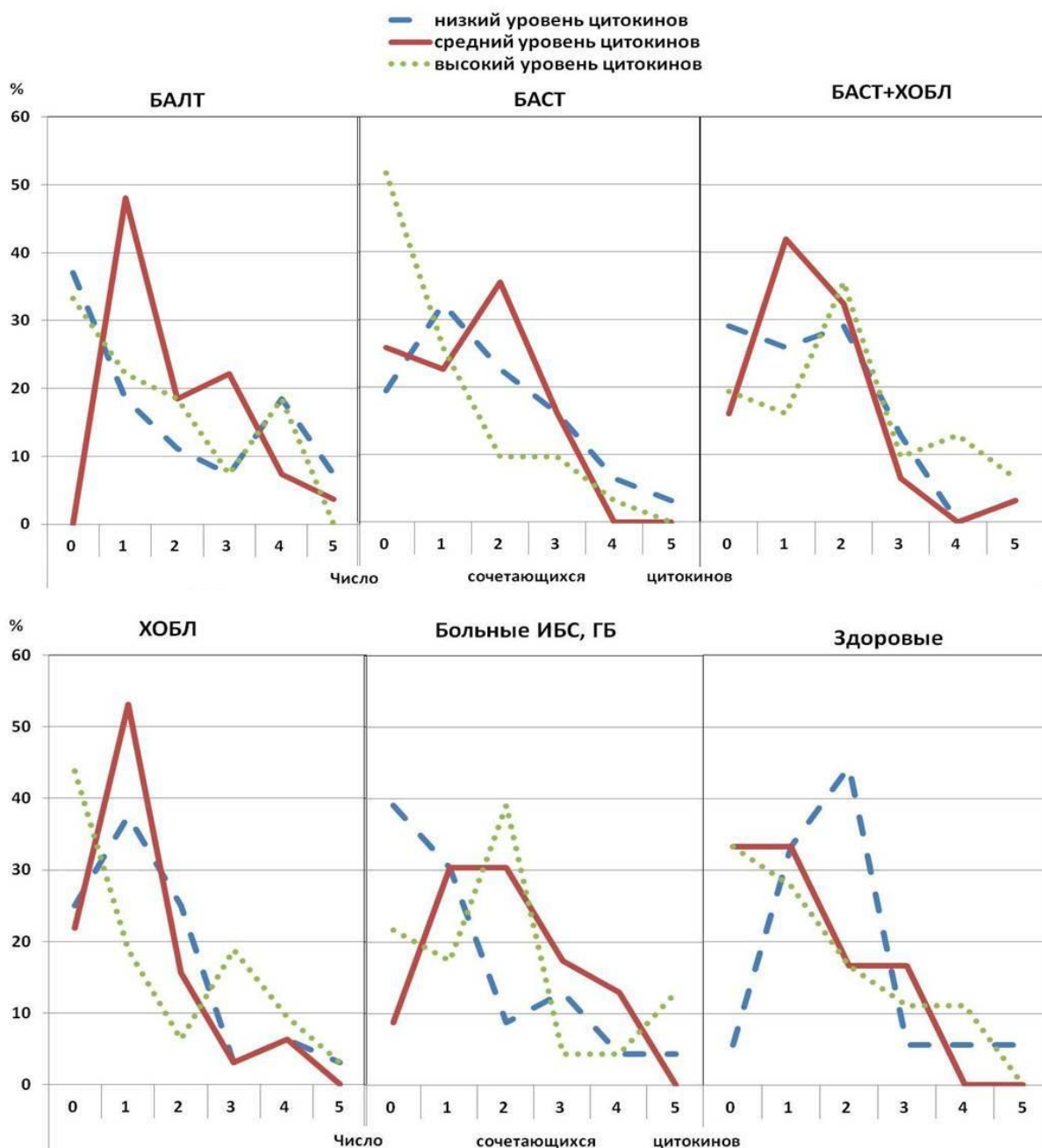


Рисунок 2 - Частота встречаемости (в %%) сочетающихся пяти ЦК с учетом числа и уровня ЦК.

Для оценки участия ЦК в сенсibilизации бактериальными и атопическими аллергенами было проведено статистическое сопоставление показателей характеризующих инфекционную (ИНПЕ) и атопическую (АТПЕ) сенсibilизацию с разным уровнем каждого из исследованных ЦК у обследованных без аллергических заболеваний (ХОБЛ+ ВП+ГБ + ИБС+ ЗДОРОВЫЕ) с результатами обследованных, у которых имеются аллергические заболевания (БАЛТ+БАСТ+ БАСТ +ХОБЛ) (таблица 11).

Таблица 11 - Сопоставление ИНПЕ и АТПЕ с разными уровнями ЦК у обследованных без аллергических заболеваний и с аллергическими заболеваниями

ИЛ			Без алл. заболеваний				С алл. заболеваниями				P
			N	Медиана	25%	75%	N	Медиана	25%	75%	
ИЛ-4	Н	ИНП	19	99.84	58.3	132.22	28	66.035	35.255	92.6	0.080926
		АТП	20	6.5	4	9	29	5	3	7	0.106288
	С	ИНП	19	156.42	82.63	281	15	68.4	45.48	92.45	0.003075
		АТП	22	6	5	8	22	7.5	4	9	0.568834
	В	ИНП	11	154.54	98.06	259.67	12	58.87	36.235	116.04	0.043879
		АТП	18	9	7	10	22	6	4	8	0.014925
ИЛ-6	Н	ИНП	10	75.52	43.21	103.84	20	49.93	20.39	81.35	0.130729
		АТП	10	8.00	6.00	12.00	22	6.50	4.00	9.00	0.091868
	С	ИНП	11	121.01	98.06	281.34	13	75.50	52.17	92.45	0.082130
		АТП	13	6.00	4.00	7.00	16	5.00	3.00	8.00	0.681573
	В	ИНП	16	136.48	88.38	269.97	13	82.44	58.30	86.81	0.055535
		АТП	16	5.50	4.50	8.00	13	5.00	3.00	6.00	0.249468
ИЛ-10	Н	ИНП	17	103.84	43.21	156.42	27	67.02	45.48	90.86	0.171281
		АТП	18	6.00	5.00	9.00	29	5.00	4.00	7.00	0.272104
	С	ИНП	17	143.40	76.91	281.00	20	63.28	33.69	112.29	0.048471
		АТП	21	8.00	4.00	9.00	23	6.00	3.00	9.00	0.455949
	В	ИНП	15	121.01	99.84	258.93	9	92.45	48.78	94.30	0.004350
		АТП	21	8.00	6.00	10.00	22	7.50	5.00	8.00	0.163998
ИЛ-17	Н	ИНП	21	88.79	72.48	130.82	28	93.60	57.46	205.01	0.771640
		АТП	22	5.00	3.00	8.00	29	5.00	4.00	8.00	0.813742
	С	ИНП	16	176.25	93.95	265.95	25	61.50	37.10	246.88	0.051924
		АТП	17	8.00	6.00	9.00	32	7.00	4.00	9.00	0.229724
	В	ИНП	16	118.93	78.18	243.02	12	71.95	50.48	94.32	0.029180
		АТП	25	8.00	6.00	10.00	23	6.00	4.00	9.00	0.069080
ГИН	Н	ИНП	21	143.40	82.63	281.00	17	78.44	53.97	90.86	0.041813
		АТП	24	5.00	2.00	9.50	20	4.50	2.50	6.00	0.461678
	С	ИНП	16	96.32	23.64	222.05	23	61.50	32.00	82.45	0.107292
		АТП	18	8.00	6.00	9.00	26	6.50	4.00	9.00	0.092604
	В	ИНП	12	130.88	106.08	224.31	15	65.05	24.50	96.55	0.010208
		АТП	18	8.50	7.00	10.00	27	7.00	4.00	9.00	0.130115
ФНО	Н	ИНП	23	109.95	76.12	180.24	32	80.21	34.14	220.57	0.514340
		АТП	26	6.50	3.00	9.00	33	5.00	4.00	8.00	0.529160
	С	ИНП	21	123.06	82.63	259.67	22	85.72	47.73	167.47	0.112125
		АТП	24	8.00	5.50	9.00	33	6.00	4.00	8.00	0.115587
	В	ИНП	27	188.95	95.14	286.48	22	83.76	61.50	175.70	0.115184
		АТП	32	7.00	4.00	9.00	29	6.00	3.00	8.00	0.459783

ИНПЕ у обследованных без аллергии достоверно выше, чем ИНПЕ у обследованных с аллергией при наличии ЦК преимущественно высокого уровня (кроме ФНО).

Достоверного различия АТПЕ у обследованных групп ни при одном уровне ЦК (кроме высокого уровня ИЛ-4) получено не было.

У обследованных без аллергии имеется достоверная связь между ИНПГ с ИНПЕ при всех уровнях ЦК (кроме ИЛ-6). У больных с аллергией также имеется достоверная связь

между ИНПГ с ИНПЕ, но только при низком и среднем уровнях ЦК (кроме ИЛ-4), что может рассматриваться как один из патогенетических механизмов аллергических реакций.

Общеизвестно, что IgG формирует защиту, а IgE сенсibilизацию. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что эти процессы взаимосвязаны, особенно у обследованных без клинических признаков аллергии. У больных с признаками аллергии эта связь выражена меньше, особенно при наличии высоких уровней ЦК. Можно предположить, что недостаточность связей между ИНПГ с ИНПЕ является одним из условий появления симптомов аллергии у этих больных.

Было проведено сопоставление ИНПГ с ИНПЕ при различном уровне исследованных ЦК у обследованных без аллергии (4+5+6+9) и при наличии аллергии (1+2+24) (таблица 12).

Таблица 12 - Сопоставление ИНПГ и ИНПЕ с разным уровнем ЦК у обследованных без аллергических заболеваний и с аллергическими заболеваниями

ИЛ	Уровень интерлейкинов	4+5+6+9 (без аллергических заб.)			1+2+24 (с аллергическими заб.)		
		N	R	p	N	R	p
ИЛ-4	Н	19	0.575439	0.009941	28	0.705528	0.000027
	С	19	0.505263	0.027337	15	0.114388	0.684798
	В	11	0.690909	0.018565	12	0.629371	0.028320
ИЛ-6	Н	10	0.418182	0.229113	20	0.500752	0.024519
	С	11	0.754545	0.007282	13	0.758242	0.002666
	В	16	0.476471	0.062059	13	0.203297	0.505315
ИЛ-10	Н	17	0.674020	0.003008	27	0.510379	0.006528
	С	17	0.693627	0.002014	20	0.708271	0.000475
	В	15	0.539286	0.038022	9	0.066667	0.864690
ИЛ-17	Н	21	0.729870	0.000173	28	0.773946	0.000001
	С	16	0.685294	0.003392	25	0.636276	0.000628
	В	16	0.822664	0.000091	12	0.244755	0.443262
ГИН	Н	21	0.463636	0.034265	17	0.642157	0.005446
	С	16	0.732353	0.001255	23	0.430830	0.040137
	В	12	0.734266	0.006543	15	0.407143	0.132013
ФНО	Н	23	0.796443	0.000005	32	0.702713	0.000007
	С	21	0.614286	0.003050	22	0.698475	0.000300
	В	27	0.600122	0.000936	22	0.398080	0.066527
без деления по ЦК		81	0.695446	0.000000	84	0.695627	0.000000

Заключение

1. Уровни ЦК имеют большой диапазон у обследованных всех групп, включая группу сравнения (ГБ и ИБС) и здоровых.

2. У обследованных всех групп частота сочетания нескольких ЦК одного уровня существенно не отличается. У 22-64% обследованных имелись одновременно высокие уровни нескольких ЦК не зависимо от группы обследованных, в том числе и у больных ГБ, ИБС и здоровых.

3. Диапазон частот величин различных сочетаний исследованных ЦК разного уровня существенно не отличается у групп обследованных, в том числе у больных ГБ, ИБС и здоровых.

4. Имеется выраженная статистически достоверная связь между цитокинами у всех групп обследованных. Достоверные связи между ЦК для отдельных групп исследованных отмечены у 25% сопоставлявшихся пар ЦК для каждой группы обследованных.

5. Имеется достоверное отличие выраженности ИНПЕ у обследованных без аллергии от выраженности ИНПЕ у обследованных с аллергией при наличии цитокинов преимущественно высокого уровня (кроме ФНО), что может рассматриваться как еще один механизм патогенеза сенсibilизации и аллергии.

6. Результаты изучения уровней ЦК, сочетаний ЦК и того, что можно назвать цитокиновым профилем, позволяют утверждать, что уровни ЦК, сочетания их с различными уровнями не могут быть использованы для целей клинической диагностики – нозологической диагностики, оценки тяжести течения заболевания и выбора индивидуальной терапии, включая антицитокиновые препараты.

Для физиологической и клинической трактовки многообразных связей между исследованными цитокинами нужно узнать, имеется ли между исследованными цитокинами статистически достоверная связь. Были исследованы статистически связи между парами цитокинов по всему массиву данных и для каждой группы исследованных. Результаты исследования связей на весь массив данных представлены на таблице 13.

Таблица 13 - Связи между парами цитокинов по всему массиву данных независимо от групп обследованных

Сопоставимые ЦК	N	R	p
ИЛ-4 & ИЛ-10	98	0,44	0,000006
ИЛ-4 & ИЛ-17	80	0,44	0,000039
ИЛ-4 & ГИН	98	0,50	0,000000
ИЛ-6 & ФНО	71	0,38	0,000932
ИЛ-10 & ИЛ-17	81	0,65	0,000000
ИЛ-10 & ГИН	98	0,58	0,000000
ИЛ-17 & ГИН	80	0,56	0,000000
ИЛ-17 & ФНО	118	0,40	0,000007

Оказалось, что ЦК тесно связаны между собой статистически, что нужно учитывать, прогнозируя эффективность антицитокиновой терапии.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Сенсibilизация к 4-м и более атопическим аллергенам отмечена в три и более раз чаще, чем сенсibilизация инфекционными аллергенами. При любом числе значимых аллергенов у здоровых и больных преобладает сенсibilизация неинфекционными аллергенами.

2. Комплексная оценка сенсibilизации включает три характеристики: множественность, выраженность и сочетанность.

3. Имеется достоверная прямая корреляция между IgG и IgE к *Strept. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Иммуноглобулины коррелируют между собой не только для данной бактерии, но и между разными бактериями.

4. Имеется достоверная обратная корреляция между процентным содержанием нейтрофилов и эпителия в мокроте: чем больше нейтрофилов, тем меньше эпителия и наоборот.

5. У больных БА Feno положительно статистически связано с показателями, характеризующими выраженность воспаления и особенности клинического течения.

6. Уровни ЦК имеют большой диапазон у обследованных всех групп, включая группу сравнения (ГБ и ИБС) и здоровых. У обследованных всех групп частоты сочетания нескольких ЦК одного уровня существенно не отличается.

ВЫВОДЫ

1. Комплексная оценка сенсibilизации включает три характеристики: множественность, выраженность и сочетанность. Сенсibilизация к 4-м и более атопическими аллергенам отмечена в три и более раз чаще, чем сенсibilизация инфекционными аллергенами.
2. Для суммарной оценки реакции на инфекционные и атопические АГ антителами класса IgE могут быть сформированы показатели, обозначенные как инфекционный и атопический потенциалы, представляющие суммы IgE к инфекционным и атопическим аллергенам.
3. Имеется достоверная прямая корреляция между IgG и IgE к *Strept. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Иммуноглобулины коррелируют между собой не только для данной бактерии, но и между разными бактериями что, вероятно, связано с наличием координированных действий макроорганизма по защите от патогенной респираторной бактериальной микрофлоры (*Strept. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* IgE, IgG). Ответ макроорганизма на действие непатогенной и условно патогенной микрофлоры не сопровождается полноценной координацией (*Neisseria perflava* и *Staph. aureus* IgE, IgG).
4. Имеется достоверная обратная корреляция между процентным содержанием нейтрофилов и эпителия в мокроте.
5. Цитологическая характеристика мокроты отражает этапность развития воспаления. На начальных этапах при преобладании макрофагального фенотипа мокроты при этом отсутствует увеличение СОЭ и уровень ОФВ₁ высокий. В последующем нейтрофильный фенотип мокроты сочетается с повышением СОЭ и снижением ОФВ₁.
6. У больных БА Feno положительно статистически связано с показателями, характеризующими выраженность воспаления и особенности клинического течения: тяжестью течения, фазой. У больных ХОБЛ отмечен низкий уровень Feno, достоверно более низкий, чем у больных БА.
7. Уровни ЦК имеют большой диапазон у обследованных всех групп и здоровых. У обследованных всех групп частоты сочетания нескольких ЦК одного уровня существенно не отличается. Имеется достоверная выраженная корреляция между исследованными ЦК.

8. Учитывая, что ЦК не отражают групповые и индивидуальные особенности течения заболевания они не могут быть использованы для целей клинической диагностики и выбора индивидуальной терапии, включая антицитокиновые препараты.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Индивидуальная диагностика сенсibilизации с учетом выраженности, сочетанности и комплексности действия аллергенов облегчает выбор элиминационной терапии.
2. Критерии оценки результатов цитологического исследования мокроты больных БА в сочетании с ХОБЛ позволяют установить этапность и выраженность воспалительного процесса бронхолегочного аппарата.
3. Уровни NO в выдыхаемом воздухе больных БА и ХОБЛ могут быть использованы для дифференциальной диагностики этих заболеваний, оценки выраженности воспаления и динамики активности воспаления.
4. Исследование уровней ЦК периферической крови не может быть использовано для клинической диагностики больных БА и ХОБЛ и выбора антицитокиновых препаратов.

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Г. Б. Федосеев, В. И. Трофимов, В. Г. Тимчик, К. В. Негруца, Т. С. Разумовская, Н. Н. Рогачева, В. А. Александрин, К. Н. Крякунов. / Оксид азота в выдыхаемом воздухе у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ в зависимости от особенностей течения заболевания. // Российский аллергологический журнал.-2013.-№2.-стр.12-18.
2. Г. Б. Федосеев, В. И. Трофимов, В. Г. Тимчик, К. В. Негруца, В. И. Голубева, В.А.Александрин, Т. С. Разумовская, К. Н. Крякунов. / Особенности воспаления у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ и маркеры воспаления. // Российский аллергологический журнал -2014.-№2. - стр. 44-59.
3. Г. Б. Федосеев, В. И. Трофимов, К. В. Негруца, В. Г. Тимчик, Е. Е. Зуева, Е. В. Горовнева, Н. Н. Рогачева, Т. С. Разумовская, В. А. Александрин, В. И. Голубева, И. В. Бируля, Н. А. Филиппова, К. Н. Крякунов. / Характеристика мокроты для оценки наличия и характера воспаления бронхолегочного аппарата у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ. // Российский аллергологический журнал.-2015.-№1.-стр. 15-27.
4. Г. Б. Федосеев, В. И. Трофимов, В. Г. Тимчик, К. В. Негруца, В. И. Голубева, Е. В. Горовнева, Т. С. Разумовская, И. В. Бируля, В. А. Александрин, К. Н. Крякунов. / Инфекционная и неинфекционная сенсibilизация больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. // Российский аллергологический журнал. -2015. -№ 6. –стр. 39-54.
5. Г. Б. Федосеев, В. И. Трофимов, К. В. Негруца, В. Г. Тимчик, В. И. Голубева, В. А. Александрин, Т. С. Разумовская, К. Н. Крякунов. / К вопросу о роли цитокинов в патогенезе бронхиальной астмы и возможностях антицитокиновой терапии // Российский аллергологический журнал. -2016. -№ 6. –стр. 23-36.
6. В. Г. Тимчик, В. И. Голубева. / Определение инфекционной и неинфекционной (атопической) сенсibilизации у здоровых, больных хронической болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой (БА), как один из методов диагностики риска возникновения БА. // Материалы XI Евразийской научной конференции «Донозоология - 2015». – 2015. – стр. 475-477.

7. Fedoseev G. B., Trofimov V. I., Timchik V. G., Negrutsa K. V., Razumovskaya T. S., Rogacheva N. N., Aleksandrin V. A., Kryakunov K. N. / Nitrogen Oxide Content in the Expired Air of Patients with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease, as Related to Disease Progression. // Journal of Lung, Pulmonary & Respiratory Research. – 2015. -№2 (1):00030. –P.1-7.
8. G. B., Trofimov V. I., Timchik V. G., Negrutsa K. V., Gorovneva E. V., Rogacheva N. N., Razumovskaya T. S., Aleksandrin V. A., Golubeva V. I., Filippova H. A., Birulya I. V., Kryakunov K. N. Cytological Phenotypes of Spontaneous Sputum in the Assessment of the Presece and Type of Bronchopulmonary inflammantion in patients with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease/ Journal of Lung, Pulmonary & Respiratory Research. – 2015. -№2 (1):00029. –P.1-7.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - аллергены	ФНО - фактор некроза опухоли
АТФЕ - атопический потенциал Е	ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких
БА - бронхиальная астма	ЦК – цитокины
БАЛТ - бронхиальная астма легкого течения	Feno - оксид азота выдыхаемого воздуха
БАСТ - бронхиальная астма средней степени тяжести	IgE - специализированный иммуноглобулин Е
ВП - внебольничная пневмония	IgG - специализированный иммуноглобулин G
ГБ - гипертоническая болезнь	Th1 - Т-хелпер1
ГИН - гамма интерферон	Th2 - Т-хелпер2
ЖЕЛ - жизненная емкость легких	IL-4 - интерлейкин 4 (ИЛ-4)
ИБС - ишемическая болезнь сердца	IL-6 - интерлейкин 6 (ИЛ-6)
ИГКС - ингаляционные глюкокортикостероиды	IL-10 - интерлейкин 10 (ИЛ-10)
ИНПЕ - инфекционный потенциал Е	IL-17 - интерлейкин 17 (ИЛ-17)
ИНПГ - инфекционный потенциал G	NO - оксид азота
ОФВ₁ - объем форсированного выдоха за первую секунду	ppb - единицы измерения оксида азота в выдыхаемом воздухе
СОЭ - скорость оседания эритроцитов	
ФВД - функция внешнего дыхания	