

УДК 615.37;616.248-085

Л. К. Знаменская

## АНТИЭНДОТОКСИНОВЫЙ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ АЛЛЕРГЕНАМИ

Крымский государственный медицинский университет  
им. С.И. Георгиевского (г. Симферополь)

Работа выполнялась в рамках инициативных тем научно-исследовательской работы кафедры внутренней медицины № 2 Крымского Государственного медицинского университета им. С. И. Георгиевского (КГМУ) «Разработка и внедрение методов диагностики состояния влечного и гуморального антиэндотоксिनного иммунитета в физиологии и патологии человека» (номер гос.регистрации 0100U002155).

**Вступление.** В литературе существуют разные точки зрения относительно роли эндотоксина (ЭТ) грамотрицательной флоры кишечника в патогенезе бронхиальной астмы (БА). Так, считают, что ЭТ является важным фактором стимуляции Т-хелперов 1 типа (Th 1), и его уровень в домашней пыли обратно пропорционален риску развития аллергических заболеваний [3,5]. Эти данные подтверждают, так называемую «гигиеническую теорию» развития аллергических заболеваний [7].

С другой стороны, большое количество эпидемиологических исследований доказывает, что влияние ЭТ вызывает утяжеление, как симптомов, так и течения бронхиальной астмы [8,9, 6].

Патологическое действие ЭТ на организм реализуется при его избыточном поступлении, и/или при дисфункции ЭТ-нейтрализующих систем. В нейтрализации биологически активных форм ЭТ, которые поступают в системный кровоток и ингаляционно, важную роль играют компоненты плазмы крови: природные антиэндотоксिनные антитела, а также некоторые неантительные компоненты. К последним относятся белок связывающий липополисахарид (LBP), липопротеины высокой плотности, трансферрин, альбумин и некоторые белки острой фазы, фибронектин [1]. В литературе отсутствуют работы по изучению динамики основных показателей гуморального антиэндотоксिनного иммунитета у больных бронхиальной астмой в процессе специфической иммунотерапии (СИТ) аллергенами, которая, как известно, является болезньюмодифи-

цирующим методом лечения БА с уровнем доказательности А [2].

В связи с этим целью нашего исследования является выяснение особенностей состояния системного и местного антиэндотоксिनного иммунитета, цитокинового профиля крови у больных респондеров и нонреспондеров на СИТ аллергенами.

**Объект и методы исследования.** В исследование был включен 74 пациента с БА, находившиеся на обследовании и лечении в аллергологическом кабинете Отделенческой клинической больницы станции Симферополь. Критериями включения в исследование были: бронхиальная астма I и II степени, с сезонными обострениями; отсутствие обострения астмы в течение 8 недель, предшествующих включению в исследование; наличие дисбактериоза кишечника II-III степени; ограниченный спектр причинно-значимых аллергенов (не более 4); положительные кожные аллерготесты с пыльцевыми аллергенами; начальный титр разведения аллергена, определенный методом алергометрического титрования,  $1:10^{-8}$ ; отсутствие предшествующих курсов СИТ.

Диагностика бронхиальной астмы осуществлялась на основании критериев приказа Минздрава Украины 19.03.2007 № 128.

Все больные были методом простой рандомизации разделены на 2 клинические группы в соотношении 1:2.

В 1 группу вошли 25 больных БА, которым проводилась только стандартную терапию согласно ступенчатой схеме лечения БА (контрольная группа).

2 группа — 49 пациентов с БА, которым проводилась СИТ; в ходе исследования в зависимости от эффективности СИТ 2 группа была разделена на 2А подгруппу — 39 человек (респондеров на СИТ — позитивным ответом на СИТ — средний суммарный балл в периоде поллинииции причинно-значимого аллергена по опроснику ACQ Elizabeth F. Juniper, 1999 0,75 и ниже) и 2Б подгруппу — 10 человек (нонреспондеров на СИТ — средний суммарный балл в периоде поллинииции

причинно-значимого алергена по опроснику ACQ Elizabeth F. Juniper, 1999 выше 0,75).

В комплекс обследования больных включены: сбор аллергологического анамнеза, физикальное обследование, проведение кожных аллергопроб скарификационным методом или prick-тестом, спирометрия, лабораторные методы исследования. Спирометрия проводилась прибором «Flow Screen» (Viasys Healthcare GmbH), серийный номер 38210212, с использованием критериев ATS/ERS 2005. Для определения должных величин использовались данные Crapo R. O. [4].

Кожные аллергопробы и СИТ проводились водно-солевыми экстрактами бытовых и пылевых аллергенов производства Винницкого предприятия «Имунолог», которые содержат в 1мл 10000 PNU. Методика выполнения скарификационных и прик-тестов и оценка результатов проводилась согласно инструкции.

Материалом исследования служила периферическая кровь и индуцированная мокрота. Индуцированную мокроту получали в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного Общества (R.Djukanovic et al., 2002).

Лабораторные методы исследования включали: содержание антиэндотоксиновых (Анти-ЭТ) иммуноглобулинов: Анти-ЭТ-IgA, Анти-ЭТ-IgM, Анти-ЭТ-IgG в периферической крови и секреторного анти-ЭТ-s IgA в мокроте, которые определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, применяя протоколы, разработанные в лаборатории клинической иммунологии ЦНИЛ Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского; концентрация LBP в крови и в индуцированной мокроте с использованием иммуноферментной тест-системы (Hbt Human LBP ELISA test kit, Nu Cult biotechnology b.v., Netherlands), для исследования иммуноглобулинов А, М и G использовали тест-системы «Имуноглобулины А, М, G-ИФА» производства ООО НВЛ «Гранум», содержание общего IgE периферической крови иммуноферментным методом с использованием реагентов фирмы «ООО Укрмедсервис», Донецк с помощью иммуноферментного анализатора «StatFax 2100» (Awareness Tech.Inc., USA) на длине волны 492 нм.

Все полученные результаты подвергнуты статистической обработке для параметрических и непараметрических критериев с использованием программы «MedStat» (серийный № MS0011) ДНПП ТОВ «Альфа», г.Донецк.

В качестве нормы использована периферическая венозная кровь и индуцированная

мокрота 32 здоровых доноров, в целом соответствующих группам больных БА по полу, возрасту.

Эффективность СИТ оценивали по опроснику ACQ (Elizabeth Juniper et al., 1999). Разрешение на использование опросников ACQ Elizabeth Juniper, инструкции по использованию и анкеты ACQ были получены по почте от персонального ассистента Elizabeth Juniper — Lilly Styles. Верхней границей контролируемой астмы считали средний балл — 0,75, что согласно рекомендациям Elizabeth Juniper означает, что 85 % вероятности того, что астма хорошо контролируется. Средний балл 1,50 — 88 % вероятности, что БА частично или неконтролируемая.

Опросники заполнялись дважды:

1 раз — во 2 группе в начале СИТ, во 2 группе в начале клинического наблюдения;

2 раз — на пике поллинозиса причинного значимого алергена.

Определение уровней антиэндотоксиновых антител классов А, М и G, LBP, общих IgG, IgM, IgA, IgE в крови, а также секреторного IgA, секреторного анти-ЭТ- IgA, LBP в индуцированной мокроте проводилось в 2 этапа:

1. В начале СИТ алергенами во 2 группе и в начале наблюдения пациентов в 1 группе.

1. По окончании предсезонного курса СИТ во 2 группе и за месяц до начала сезона цветения причинно-значимого алергена в 1 группе.

**Результаты исследований и их обсуждение.** В таблице 1 представлены данные исследования системного и местного антиэндотоксинового иммунитета, концентрация в крови общего IgG, IgA, IgM, IgE у больных БА в 1 и 2 клинических группах.

Как видно из представленных данных в таблице 1 у всех больных БА уровень анти-ЭТ-IgG, анти-ЭТ-IgA, анти-ЭТ-IgM достоверно не отличается от величины этого показателя в группе здоровых доноров и в процессе наблюдения не выходит за пределы диапазона нормы, за исключением анти-ЭТ-IgA, уровень которого во второй клинической группе при завершении СИТ возрастает с  $0,227 \pm 0,023$  ед опт.пл. на 1 этапе до  $0,408 \pm 0,044$  ( $p < 0,001$ ) на 2 этапе, что достоверно выше диапазона нормы и показателя 1 группы сравнения (Критерий Данна,  $p < 0,01$ ). Кроме этого, во 2 группе больных после СИТ возрастает уровень анти-ЭТ-IgM (Т-критерий Вилкоксона для связанных выборок,  $p = 0,001$ ). Необходимо отметить, что и после лечения концентрация в крови данных специфических антител не отличается от уровня нормы и показателей группы 1.

Таблиця 1

## Антиендотоксинний імунитет у больних БА в процесі лікування

Показатель	Статист. показатель	Норма	1 группа n =25		2 группа n= 49	
			1 этап	2 этап	1 этап	2 этап
Анти-ЭТ-IgG ед. опт.пл.	Me ± m P P1	0,138 0,014	0,129 ±0,025 >0,05	0,133 ±0,016 >0,05 >0,05	0,135 0,007 >0,05	0,153 0,009 >0,05 >0,05
Анти-ЭТ-IgA ед. опт.пл.	Me ± m P P1	0,309 ± 0,065	0,238 ±0,047 >0,05	0,247 ±0,052 >0,05 >0,05	0,227 ± 0,023 >0,05	0,408* ± 0,044 <0,01 <0,001
Анти-ЭТ-Ig M ед. опт.пл.	Me ± m P P1	0,334 ± 0,059	0,292 ±0,071 >0,05	0,288 ±0,065 >0,05 =0,615	0,311 ± 0,049 >0,05	0,378 ± 0,051 >0,05 <0,001
Секреторный Анти- ЭТ-IgA ед. опт.пл.	Me ± m P P1	0,139 ±0,033	0,083 ±0,008 <0,01	0,088± 0,008 <0,05 =0,672	0,077±0,016 <0,01	0,118* ±0,022 >0,05 <0,01
Ig G в крови г/л	M ±m P P1	11,86 ±0,68	12,68 ±0,83 >0,05	10,75 ±0,42 >0,05 >0,05	11,45 ±0,54 >0,5	10,75 ±0,51 >0,5 >0,5
IgA в крови г\л	M ±m P P1	2,65 ±0,18	2,89 ±0,20 >0,05	2,75 ±0,17 >0,5 >0,5	2,83 ±0,16 >0,5	2,98 ±0,13 >0,05 >0,5
IgM в крови г/л	M ±m P P1	1,7 ±0,1	1,93 ±0,09 >0,05	1,93 ±0,10 >0,05 >0,05	1,82 ±0,1 >0,05	1,76 ±0,11 >0,05 >0,05
Секреторный IgA мг/мл	Me ± m P P1	145,8 ± 22,3	219,5± 21,79 >0,05	205,7± 21,84 >0,05 =0,812	158,9 ±24,2 >0,05	187,2 ±24,3 >0,05 =0,004
ЛВР кровь мкг/мл	Me ± m P P1	6,0 1,9	9,6 ±0,8 >0,5	8,3 ±1,0 >0,5	9,2 ±1,3 >0,5 p=0,854	8,2 ±1,0 >0,5 p=0,522
ЛВР мокрота мкг/мл	Me ± m P P1	12,25 ±4,7	63,4 ±5,2 <0,01	67,4 ±4,9 <0,01 =0,020	68,2 ±6,7 <0,01	31,4* ±4,3 <0,01 <0,001

Продолжение таблицы 1

Ig E нг/мл	Me	30,0 ±5.7	467,82	523,8	452,1 ±65,6 <0,01	350,4* ±40,9 <0,01 =0,025
	± m		± 61,5	± 91,8		
	P		<0,01	<0,01		
	P1		<0,001	<0,001		

**Примечание:** P – достоверность различий с нормой;

P1 – достоверность различий до и после СИТ в одной группе больных;

p\* - достоверность между соответствующими показателем подгрупп больных БА.

Из данных представленных в **таблице 1** следует, что у больных БА в 1 и 2 группе уровень анти-ЭТ-sIgA в мокроте снижен по сравнению с величиной этого показателя в норме на 1 этапе исследования (Критерий Данна,  $p < 0,01$ ), что свидетельствует о снижении мукозального антиэндотоксического иммунитета у больных БА. После проведения СИТ аллергенами во 2 клинической группе выявлено повышение секреторного анти-ЭТ-IgA с  $0,077 \pm 0,016$  ед.опт.пл. до  $0,118 \pm 0,022$  ед.опт.пл. (Т-критерий Вилкоксона для связанных выборок,  $p < 0,001$ ). В 1 клинической группе в процессе наблюдения данный показатель не изменяется, и на 2 этапе ниже, как уровня нормы ( $p < 0,05$ ), так и соответствующего показателя 2 группы (W-критерий Вилкоксона для несвязанных выборок,  $p = 0,003$ ).

Как следует из материалов **таблицы 1** у больных БА и в 1, и во 2 клинических группах содержание общего IgG, IgA, IgM в периферической крови не отличается достоверно от уровня у здоровых доноров, и достоверно в процессе терапии не изменяется.

Данные **таблицы 1** показывают, что уровень общего sIgA достоверно не отличается в 1 и 2 группах на всех этапах исследования по сравнению с контролем. Однако во 2 группе после проведения СИТ причинно-значимым аллергеном выявлено повышение уровня секреторного sIgA в мокроте с  $158,9 \pm 24,2$  мг/мл до  $187,2 \pm 24,3$  мг/мл (Т-критерий Вилкоксона для двух связанных выборок,  $p = 0,004$ ).

Данные, представленные в **таблице 1** у больных БА показывают, что как в 1 группе, так и во 2 группе, получивших СИТ аллергенами, уровень белка, связывающего ЭТ (LBP) в периферической крови не отличается от величины этого показателя у здоровых доноров и в процессе лечения достоверно не изменяется. В то же время у всех больных БА на I этапе обследования зарегистрировано повышение концентрации LBP в мокроте до  $63,4 \pm 5,2$  мкг/мл в 1 клинической группе и до  $68,2 \pm 6,7$  мкг/мл во 2 клинической группе ( $p < 0,001$  в обоих случаях) по сравнению

с величиной этого показателя в норме. На 2 этапе исследования этот показатель снизился до  $31,4 \pm 4,3$  мкг/мл после проведения СИТ аллергенами во 2 группе (Т-критерий Вилкоксона,  $p < 0,001$ ), а в 1 клинической группе выявилась достоверная тенденция к росту этого показателя до  $67,4 \pm 4,9$  мкг/мл (Т-критерий Вилкоксона,  $p = 0,020$ ).

Таким образом, проведение СИТ аллергенами больным БА сопровождается стимуляцией антиэндотоксического иммунитета, что выражается в росте секреторного анти-ЭТ-sIgA и снижению концентрации в мокроте LBP на фоне повышения общего sIgA.

Как следует из данных представленных в **таблице 1** у больных БА 1 и 2 клинических групп на 1 этапе уровень в периферической крови общего IgE достоверно повышен соответственно до  $467,82 \pm 61,5$  нг/мл и  $452,1 \pm 65,6$  нг/мл (Критерий Данна,  $p < 0,01$  в обоих случаях). Проведение СИТ во 2 клинической группе привело к уменьшению концентрации IgE на 2 этапе до  $350,4 \pm 40,9$  нг/мл ( $p < 0,001$ ), что достоверно ниже уровня в 1 контрольной группе (W-критерий Вилкоксона для двух независимых выборок,  $p = 0,002$ ) и выше диапазона нормы (Критерий Данна,  $p < 0,01$ ). У больных 1 клинической группы имелась статистически значимая тенденция к увеличению концентрации общего IgE в предсезонном периоде с  $452,1 \pm 65,6$  нг/мл до  $523,8 \pm 91,8$  нг/мл (Т-критерий Вилкоксона для двух связанных выборок,  $p < 0,001$ ).

В **таблице 2** представлены данные исследования системного и местного антиэндотоксического иммунитета, концентрация в крови Ig E у больных БА в зависимости от эффективности СИТ.

Из данных представленных в **таблице 2** следует, что у больных 2 А и 2 В подгрупп до проведения СИТ концентрация в крови анти-ЭТ-IgG, анти-ЭТ-IgA, анти-ЭТ-IgM достоверно не отличается от группы здоровых доноров. В процессе проведения СИТ только во 2 А подгруппе, которые клинически дали позитивный ответ на СИТ аллергенами, возрастает содержание в крови анти-ЭТ-IgM с

Таблиця 2

## Антиэндотоксиновый иммунитет в зависимости от эффективности СИТ

Показатель	Статист. показатель	Норма	2А подгруппа (респондеры) n=39		2 В подгруппа (нонреспондеры) n= 10	
			1 этап	2 этап	1 этап	2 этап
Анти-ЭТ-IgG ед. опт.пл.	M ± m P P1	0,162 0,012	0,158± 0,007 >0,05	0,161± 0,007 >0,05 >0,05	0,144± 0,020 >0,05	0,157± 0,021 >0,05 >0,05
Анти-ЭТ-IgA ед. опт.пл.	Me ± m P P1	0,309 ± 0,065	0,201 ± 0,022 >0,05	0,462 ±0,051 <0,01 <0,01	0,291 ±0,074 >0,05	0,331* ±0,054 >0,05 >0,05
Анти-ЭТ-Ig M ед. опт.пл.	Me ± m P P1	0,334 ± 0,059	0,267± 0,059 >0,05	0,373 ±0,061 >0,05 =0,002	0,318±0,059 >0,05	0,38±0,078 >0,05 >0,05
Секреторный Анти-ЭТ-IgA ед. опт.пл.	Me ± m P P1	0,139 ±0,033	0,078 ± 0,021 <0,01	0,143 ±0,029 >0,05 <0,01	0,071 ±0,011 <0,01	0,072 ±0,01* <0,05 >0,05
Секреторный IgA мг/мл	Me ± m P P1	145,8 ± 22,3	145,8 ± 29,03 >0,05	154,5 ± 21,34 >0,05 >0,05	192,6 ±46,35 >0,05	250,05 ±49,08 >0,05 >0,05
ЛВР кровь мкг/мл	Me ± m P P1	6,0 1,9	9,8 ± 1,6 =0,536	8,2 ± 1,3 =0,536	7,7 ±2,4 =0,585	8,1 ±1,8 =0,585 =0,536
ЛВР мокрота мкг/мл	Me ± m P P1	12,25 ±4,7	70,0 ± 9,1 <0,01	28,5 ± 4,2 <0,05 <0,001	59,7 ±8,9 <0,01	53,6 ±8,0* <0,01 =0,292
Ig E нг/мл	Me ± m P P1	30.0 ±5.7	510,4 ±64,07 39 <0,01	345,3 ±38,14 39 <0,01 <0,001	538,6 ±61,81 10 <0,01	494,2 ±44,39* 10 <0,01 =0,173

**Примечание:** P – достоверность различий с нормой;

P1 – достоверность различий до и после СИТ в одной группе больных;

p\* - достоверность между соответствующими показателем подгруппы 2 А и 2 Б больных БА.

0,267±0,059 ед.опт.пл. на 1 этапе исследования до 0,373±0,061 ед.опт.пл. на 2 этапе (по Т-критерию Вилкоксона для двух связанных выборок выявлено отличие на уровне значимости p=0,002) и анти-ЭТ-IgA с 0,201±0,022 до 0,462±0,051 ед.опт.пл. (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса по критериям Дана различие является статистически значимым на уровне значимости p<0,01).

Концентрация в крови анти-ЭТ-IgG в процессе лечения достоверно не изменяется.

В таблице 2 представлены данные изучения секреторной формы анти-ЭТ-IgA в индуцированной мокроте у больных БА при проведении СИТ аллергенами. У всех больных БА до проведения СИТ уровень секреторного анти-ЭТ-IgA в мокроте был достоверно снижен до 0,078±0,021 ед.опт.пл. во 2 А подгруппе и до 0,071±0,011 ед.опт.пл. во 2 В

подгруппе (ранговий однофакторний аналіз Крускала-Уолліса, Критерій Дана,  $p < 0,01$  в обох випадках). Після успішної СИТ алергенами во 2 А подгруппе рівень секреторного анти- $\text{ЭТ-IgA}$  зростає до  $0,143 \pm 0,029$  ед.опт.пл. При неефективній СИТ во 2 В подгруппе рівень секреторного анти- $\text{ЭТ-IgA}$  не змінився і після СИТ статистически значимо нижче показателя 2 А подгруппи (по критерію Дана  $Q=3,52$ ,  $p < 0,01$ ).

Із даних представлених в таблиці 2 следує, що во всіх клініческих групах больних БА, отримавших СИТ алергенами, рівень секреторної форми  $\text{IgA}$  статистически достовірно не відрізнявся від величини цього показателя в групі здорових донорів і в процесі лічення достовірно не змінювався.

В таблиці 2 представлені данні вивчення концентрації  $\text{LBP}$  в крові і в мокроті у больних БА в залежності від ефективності СИТ алергенами. Як видно із таблиці во всіх клініческих подгрупах больних БА рівень  $\text{LBP}$  в крові не відрізняється від показателя здорових осіб і в процесі СИТ алергенами достовірно не змінюється (ранговий однофакторний аналіз Крускала-Уолліса,  $p > 0,05$ ). Рівень  $\text{LBP}$  в індукційній мокроті во всіх клініческих подгрупах больних, отримавших СИТ алергенами, достовірно вище рівня норми на всіх етапах обстеження (ранговий однофакторний аналіз Крускала-Уолліса, критерій Дана, різниця являється статистически значимим на рівні значимості  $p < 0,01$  во всіх випадках). І тільки при успішній СИТ во 2А подгруппе больних БА зареєстровано достовірно зниження концентрації  $\text{LBP}$  в мокроті с  $70,0 \pm 9,1$  мкг/мл на 1 етапі до  $28,5 \pm 4,2$  мкг/мл на 2 етапі дослідження (Т-критерій Вількоксона для двох зв'язаних вибірок виявив відмінність на рівні значимості  $p < 0,001$ ).

Як видно із таблиці 2, рівень загального  $\text{IgE}$  у больних БА значимо вище діапазону норми на всіх етапах дослідження (критерій Дана  $p < 0,01$  во всіх випадках). Во 2 А групі проведення СИТ алергенами привело до зниження концентрації в крові загального  $\text{IgE}$  с  $510,4 \pm 64,07$  нг/мл до  $345,3 \pm 38,14$  нг/мл (Критерій Ст'юдента для двох зв'язаних вибірок на рівні значимості  $p < 0,001$ ). При неефективності СИТ рівень загального  $\text{IgE}$  статистически значимо в процесі лічення не змінюється ( $p = 0,173$ ) і по завершенні лічення достовірно вище, ніж во 2 А клініческої групі больних ( $p = 0,018$ ).

#### Висновки.

1. У больних сезонної БА вне періоду полінації не виявлено змін систем-

ного антиендотоксинного імунітету. СИТ алергенами супроводжується стимуляцією системного антиендотоксинного імунітету, що виражається в зростанні анти- $\text{ЭТ-IgA}$  (в 1,8 рази,  $p < 0,001$ ), що достовірно вище рівня норми ( $p < 0,01$ ) і відповідного показателя групи порівняння ( $p < 0,001$ ); збільшенні концентрації анти- $\text{ЭТ-IgM}$  (в 1,2 рази,  $p < 0,001$ ), рівень якого хоча суттєво не відрізняється від групи здорових донорів і групи БА порівняння ( $p > 0,05$  в обох випадках). СИТ алергенами приводить до зменшенню концентрації в крові  $\text{IgE}$  в 1,3 рази ( $p = 0,025$ ), що достовірно нижче відповідного показателя групи порівняння ( $p = 0,002$ ), хоча і вище групи здорових донорів ( $p < 0,01$ ).

2. Установлено, що при сезонній БА відбувається дисбаланс місцевого антиендотоксинного імунітету, що проявляється зниженням секреторного анти- $\text{ЭТ-sIgA}$  в 1,7–1,8 рази нижче рівня норми ( $p < 0,01$ ) і суттєвим підвищенням концентрації  $\text{LBP}$  в мокроті від 5,1 до 5,6 раз ( $p < 0,01$ ). СИТ алергенами приводить до підвищенню рівня анти- $\text{ЭТ-sIgA}$  в мокроті в 1,5 рази ( $p < 0,01$ ), який входить в діапазон норми ( $p > 0,05$ ) і достовірно вище групи порівняння — 1,3 рази ( $p = 0,003$ ). Крім цього, в результаті СИТ відбувається зниження концентрації  $\text{LBP}$  в мокроті — в 2,2 рази, що в 2,1 рази нижче відповідного показателя групи порівняння ( $p < 0,001$  в обох випадках), хоча і в 2,6 рази вище рівня норми ( $p < 0,01$ ).

3. Позитивна клініческа ефективність СИТ при ліченні БА у респондерів асоціювалася з активацією антиендотоксинного імунітету як на системному рівні, так і на місному (зростання концентрації анти- $\text{ЭТ-IgA}$  в 2,3 рази по порівнянню с показателем до лічення і вище рівня норми ( $p < 0,01$  в обох випадках) і анти- $\text{ЭТ-IgM}$  крові в 1,4 рази ( $p < 0,001$ ) в межах фізіологіческого діапазону, нормалізацією секреторного анти- $\text{ЭТ-IgA}$  в мокроті ( $p > 0,05$ ) на фоні зниження рівня  $\text{LBP}$  в мокроті в 2,5 рази ( $p < 0,001$ ), а також більш низьким рівнем  $\text{IgE}$  після СИТ, ніж в групі нонреспондерів на СИТ ( $p = 0,018$ ).

4. Низька клініческа ефективність СИТ у нонреспондерів асоціюється з ригідністю показателів системного і мукозального антиендотоксинного імунітету.

**Перспективи дальніших досліджень.** В перспективі ми плануємо дослідити цитокиновий профіль у больних БА при СИТ алергенами.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аполонин А. В. Эндотоксин-связывающие системы крови/А. В. Аполонин, М. Ю. Яковлев, А. А. Рудик. и др.//Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 1990. — № 11. — С. 100–105.
2. Abramson A. M Allergen immunotherapy for asthma/A M. Abramson, R. Puy, J. M. Weiner//Cochrane Database Syst. Rev. — 2003. — № 4: — CD001186
3. Braun-Fahrlander C. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children/C. Braun-Fahrlander, J. Riedler, U. Herz et al//№ . Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 347. — P.869–77.
4. Crapo R. O. Reference values for lung function test/R. O. Crapo//Respiratory CRE 1989. — Vol.34. — P.626–637.
5. Gehring U. Exposure to endotoxin decreases the risk of atopic eczema in infancy: a cohort study/U.Gehring, G. Bolte, M. Borte et al//J. Allergy Clin. Immunol. — 2001. — Vol.108. — P.847–54.
6. Gereda J. E. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma/J. E. Gereda, D.Y. M. Leung, A. Thatayatikom et al//Lancet. — 2000. — Vol. 355. — P.1680–3.
7. Liu A. H. Hygiene theory and allergy and asthma prevention/A. H Liu//Paediatr Perinat Epidemiol. — 2007. — Vol. 21. — № 3. — P.2–7.
8. Michel O. Effect of inhaled endotoxin on bronchial reactivity in asthmatic and normal subjects/O. Michel, J. Duchateau, R. Sergysels//J. Appl. Physiol. — 1989. — Vol. 66. — P.1059–64.
9. Thorne P. S. Endotoxin exposure is a risk factor for asthma: the national survey of endotoxin in United States housing/P. S. Thorne, K. Kulhankova, M. Yin. et al//Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 172. — P.1371–7.

**УДК 615.37;616.248–085**

**АНТИЕНДОТОКСИНОВИЙ І НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ГУМОРАЛЬНИЙ ІМУНІТЕТ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ПРИ СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ АЛЕРГЕНАМИ**

**Знаменська Л. К.**

**Резюме.** 74 хворих на бронхіальну астму I та II ступеня було рандомізовано на 2 клінічні групи. У 1 групу увійшли 25 хворих, які отримали стандартну терапію, у 2 групу — 49 хворих які отримали специфічну імунотерапію (СИТ) алергенами. Було вивчено стан гуморального антиендотоксिनного системного та місцевого імунітету, концентрацію білку, що з'являє ендотоксин (LBP), IgE. У якості норми використовували результати вивчення антиендотоксिनного імунітету у 32 здорових осіб.

Доведено, що СИТ у респондерів призводить до підвищення рівня анти-ЕТ-IgA в 2,3 разів в крові, нормалізації секреторного анти-ЕТ-IgA в харкотинні, зниження рівня LBP в харкотинні в 2,5 разів, зниження рівня IgE. Низька клінічна ефективність СИТ у нонреспондерів асоціювалась з ригідністю показників системного та місцевого антиендотоксिनного імунітету.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, антиендотоксिनний імунітет, СИТ.

**УДК 615.37;616.248–085**

**АНТИЕНДОТОКСИНОВИЙ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ГУМОРАЛЬНИЙ ИММУНИТЕТ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ АЛЛЕРГЕНАМИ**

**Знаменская Л. К.**

**Резюме.** 74 больных бронхиальной астмой I и II степени были рандомизированы на 2 клинические группы. В 1 группу вошли 25 больных, которые получили стандартную терапию, во 2 группу — 49 больных, которые получили специфическую иммунотерапию (СИТ) аллергенами. Было изучено состояние гуморального антиэндотоксिनного системного и местного иммунитета, концентрацию белка, который связывает эндотоксин (LBP), IgE. В качестве нормы использовали результаты изучения антиэндотоксिनного иммунитета у 32 здоровых доноров.

Доказано, что СИТ у респондеров приводит к повышению уровня анти-ЕТ-IgA в 2,3 раза в крови, нормализации секреторного анти-ЕТ-IgA в мокроте, снижению уровня LBP в мокроте в 2,5 раза, снижение уровня IgE. Низкая клиническая эффективность СИТ у нонреспондеров ассоциировалась с ригидностью показателей системного и местного антиэндотоксिनного иммунитета.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, антиэндотоксिनный иммунитет, СИТ.

**UDC 615.37;616.248–085**

**ANTIENDOTOXIN and NONSPECIFIC HUMORAL IMMUNITY in PATIENT with BRONCHIAL ASTHMA on ALLERGEN SPECIFIC IMMUNOTHERAPY**

**Znamenskaya L. K.**

**Summary.** 74 patients with bronchial asthma(I-II steps) were randomized into 2 clinical groups. 1st group — 25 patients with BA got standard's therapy, 2nd group — 49 patients got specific immunotherapy with allergen. Antiendotoxin immunity (anti-ET-IgG, anti-ET-IgA, anti-ET-IgM and secretory anti-ET-IgA), lipopolysaccharide binding protein (LBP) and IgE were studied in pe-

ripheral blood and stimulated sputum. Also antiendotoxin immunity was studied in 32 healthy donors. SIT in responders led to increasing level of anti-ET-IgA in 2,3 in blood, normalized level sputum's of anti-ET-IgA, decreased level sputum's of LBP and IgE in blood.

**Key words:** bronchial asthma, anti-endotoxin immunity, SIT.

Стаття надійшла 30.08.2010 р.

УДК 616.61-085.38-073.27

Л. В. Король, І. О. Дудар, Л. Я. Мигаль, Ю. І. Гончар, Є. М. Григор'єва

## АКТИВНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V СТАДІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ЇХ ХАРЧОВОГО СТАТУСУ

Державна установа «Інститут нефрології АМН України» (м. Київ)

Робота виконана згідно плану НДР «Вивчити стан хронічного запалення у хворих, які лікуються програмним гемодіалізом та фактори, що впливають на нього; розробити підходи до їх корекції» (№ держреєстрації 0107U000276).

**Вступ.** Прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) характеризується виникненням значної кількості патологічних процесів, зокрема, розвитком оксидативного стресу (ОС) внаслідок дисбалансу між оксидативними та антиоксидантними (О/А) процесами з надлишковим утворенням ліпідних пероксидів, кількість яких корелює з тяжкістю перебігу ХХН, особливо на V стадії захворювання. Крім того, однією із найважливіших проблем ХХН на V стадії є виникнення атеросклеротичних змін у епітелії судин, а атеросклероз, в свою чергу, розглядається як наслідок О/А порушень [2,4, 8]. Також, беручи до уваги той факт, що в розвитку атеросклеротичних змін важливу роль відіграє саме харчовий статус (ХС) пацієнта, і враховуючи те, що перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) є універсальним показником активності оксидативних процесів (ОП) та дестабілізації клітинних мембран, а також однією із ланок патогенезу прогресування ХХН і розвитку коморбідних станів, в тому числі і порушень ХС, метою даної роботи було вивчення впливу ХС на особливості змін О/А балансу крові та розвиток ОС у пацієнтів з ХХН.

**Об'єкт і методи дослідження.** В роботі було обстежено 96 пацієнтів з ХХН V стадії віком від 23 до 68 років, які лікувалися програмним гемодіалізом (ГД) понад 6 місяців. Всім пацієнтам проводився бікарбонатний ГД тричі на тиждень з використанням діалізаторів з синтетичною мембраною серії Polyflux L. Загальна характеристика хворих подана в таблиці 1.

Оцінка ХС хворих проводилася згідно Практичних рекомендацій DOQI (Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure on maintenance Dialysis) [7]. Всіх обстежених пацієнтів розподілили на групи залежно від їх ХС: група I — 48 хворих з нормальним ХС, група II — 14 хворих зі зменшеним ХС, група III — 34 хворих з надмірним ХС.

Кров для дослідження брали з ліктьової вени вранці після 12–16-годинного голодування до проведення процедури ГД. Інтенсивність процесів ПОЛ визначали по вмісту малонового діальдегіду (МДА) в сироватці крові та мембранах еритроцитів; стан антиоксидантного захисту (АОЗ) оцінювали за вмістом в сироватці крові церулоплазміну (ЦП) та трансферину (Тр) та показника загальної пероксидазної активності (ЗПА) еритроцитів [4]. Індекс ОС (ІОС) у хворих розраховували за співвідношенням сумарних змін активності ОП до сумарних змін показників АОЗ. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб того ж віку та статі. Дані дослідження за допомогою пакетів статистичних програм («STATISTICA 8.0 for Windows») Всі результати вважалися статистично вірогідні при рівні  $p < 0,05$ .

**Результати досліджень та їх обговорення.** При вивченні балансу О/А процесів в крові хворих з ХХН V стадії, які лікуються програмним ГД, нами встановлено, що у всіх пацієнтів значно порушується О/А рівновага: характерно статистично вірогідне (за середніми даними) підвищення вмісту МДА в сироватці крові у 5 разів ( $p < 0,01$ ) та в еритроцитах у 1,2 рази проти показань у контрольній групі ( $p < 0,05$ ) (рис.1).

У той же час, у таких пацієнтів констатується статистично вірогідне зниження вмісту Тр у сироватці крові (за середніми даними на