

эндотелии сосудов действуют как хемотоксины, активируя фагоциты, содержащие лизосомальные ферменты, про- и антикоагулянты, стимуляторы и ингибиторы фибринолиза. Наши данные указывают, что даже при ХЛС сохраняется необходимый уровень фагоцитарной активности для очистки микрососудов от микроотложений фибрина, которые усиливают феномен сладжирования крови, наблюдаемый при тяжелой легочной патологии [8].

Обнаруженные фазовые изменения гемостаза (гипер-гипокоагуляция с относительным усилением фибринолиза по мере прогрессирования ХБ) имеют не только определенное патогенетическое значение. Их можно рассматривать как один из факторов, способствующих дренажу бронхов и последующему уменьшению обструкции и связанных с ней гипоксии и тканевого ацидоза.

Таким образом, выявленное сопряжение и преимущественное угнетение Т-клеточного иммунитета и ингибция фибринолиза на фоне ВСК показывают, что их сочетание важно в опосредованном повреждении легочного микрокровоотока, развитии капилляротрофической недостаточности, благоприятствующей прогрессированию ХБ.

#### В ы в о д ы

1. Проведенный анализ указывает на наличие определенной зависимости иммунитета и гемостаза при ХБ.
2. Наиболее тесные взаимосвязи параметров гемокоагуляции отмечены с комплементом, ЦИК и фагоцитарной активностью.

Поступила 14.10.91.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.248-085+616.155.32-07

*Н.Е.Журавлева, Г.В.Порядин, Ж.М.Салмасы, Т.А.Червинская*

### **ВЛИЯНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ГИПОСЕНСИБИЛИЗАЦИИ НА КОЛИЧЕСТВЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ ПОПУЛЯЦИЙ И СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

Российский государственный медицинский университет

#### **THE INFLUENCE OF SPECIFIC HYPOSENSITIZATION ON QUANTITATIVE CHANGES ON POPULATIONS AND SUBPOPULATIONS OF LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA**

*N.E.Juravleva, G.V.Porjadin, J.M.Salmasy, T.A.Chervinskaya*

#### **S u m m a r y**

The influence of hyposensitization by specific allergen on populations and subpopulations of lymphocytes in 24 patients with atopic dust bronchial asthma were investigated. The determination of surface lymphocyte antigens has been carried out using the monoclonal antibodies of the home series LT. It was show, that specific hyposensitization accompanied with significant increased of CD8+ lymphocytes subpopulation in peripheral blood and normalized immunoregulatory index. This effect was independent of clinical results.

The result obtained confirm the important role of activation suppressor T-lymphocytes in development of effect by specific immunotherapy in allergic diseases.

#### **Р е з ю м е**

Изучали влияние гипосенсибилизации специфическими аллергенами на популяции и субпопуляции лимфоцитов 24 больных атопической астмой с сенсibilизацией к аллергенам домашней пыли. Поверхностные антигены лимфоцитов определяли с помощью моноклональных антител серии ЛТ. Показано, что специфическая гипосенсибилизация, независимо от клинических результатов, сопровождается достоверным повышением абсолютного и относительного содержания субпопуляции CD8+—лимфоцитов в периферической крови и нормализацией иммунорегуляторного индекса (отношения CD4/CD8 лимфоцитов).

Полученные результаты подтверждают важную роль активации супрессорных лимфоцитов в развитии эффекта специфической иммунотерапии при аллергических заболеваниях.

Среди всех методов лечения аллергической бронхиальной астмы (БА) одним из наиболее эффективных, по мнению большинства исследователей и врачей-аллергологов, является метод специфической гипосенсибилизации. Особо следует подчеркнуть тот факт, что специфическая гипосенсибилизация является единственным методом лечения аллергических заболеваний, способным значительно улучшить прогноз болезни, предотвратить ее дальнейшее прогрессирование. Поэтому понятен интерес большого числа исследователей к изучению воздействия специфической гипосенсибилизации на иммунный статус больных БА. Выявление важной роли Т-клеток в развитии нарушений регуляции синтеза IgE при аллергии [9] вызвало появление работ, в которых анализируется влияние гипосенсибилизации на субпопуляции Т-лимфоцитов больных аллергией. Однако эти работы немногочисленны, а представленные в них результаты весьма противоречивы. Так, одни авторы указывают на увеличение числа  $T8^+$ -лимфоцитов-супрессоров ( $CD8^+$ ) [7,11,12] под влиянием специфической гипосенсибилизации. Другие авторы считают, что под влиянием специфической иммунотерапии происходит снижение популяции  $CD8^+$ -лимфоцитов [6,13].

Анализ количественных изменений содержания В-лимфоцитов в периферической крови в процессе гипосенсибилизации также дает противоположные данные. Одни авторы не нашли изменений их содержания в крови [1], другие обнаружили тенденцию к увеличению числа В-лимфоцитов под влиянием гипосенсибилизации в крови больных БА [4,8]. Отсутствие однозначных данных о влиянии специфической гипосенсибилизации на субпопуляции регуляторных лимфоцитов больных с аллергией, с одной стороны, и важная роль нарушений иммунорегуляторной активности лимфоцитов при аллергической БА, с другой стороны, и определили цель настоящей работы: изу-

чение влияния гипосенсибилизации специфическими аллергенами на субпопуляции лимфоцитов больных atopической формой БА.

Исследования проведены на лимфоцитах периферической крови 24 больных с atopической формой БА в стадии ремиссии в возрасте 16-51 года. У всех больных при аллергологическом обследовании (анамнез, кожные пробы, провокационные ингаляционные пробы, наличие в крови специфических анти-IgE антител) подтвержден диагноз аллергии к домашней пыли. Исследования проводили дважды: до начала гипосенсибилизации и в конце короткого курса (на 4-й неделе) специфического лечения. Гипосенсибилизацию осуществляли подкожным введением водно-солевых экстрактов аллергенов по общепринятой методике. Критерием оценки специфической гипосенсибилизации служили клинические показатели [2].

Выделение лимфоцитов проводили на градиенте плотности фикола-верографина по методу Boyum [5]. В работе использовали моноклональные антитела (МАТ) серии ЛТ (Институт иммунологии МЗ РФ): ЛТ1 против CD5-антигена, ЛТ4 против CD4-антигена и ЛТ8 против CD8-антигена. Для выявления фиксированных МАТ использовали меченую ФИТЦ кроличью антисыворотку против иммуноглобулинов мыши, лимфоциты, несущие поверхностные иммуноглобулины, выявляли с помощью меченой ФИТЦ кроличьей антисыворотки против иммуноглобулинов человека (Институт эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф.Гамалеи). Реакцию ставили на стекле в микроварианте. Количество Е-РОК определяли модифицированным способом Jondal et al. [10].

В ходе проведения курса специфической гипосенсибилизации у 14 больных atopической БА получены отличные и хорошие результаты (1-я группа), у 10 больных — удовлетворительные результаты (2-я группа). Анализ исследуемых показателей, получен-

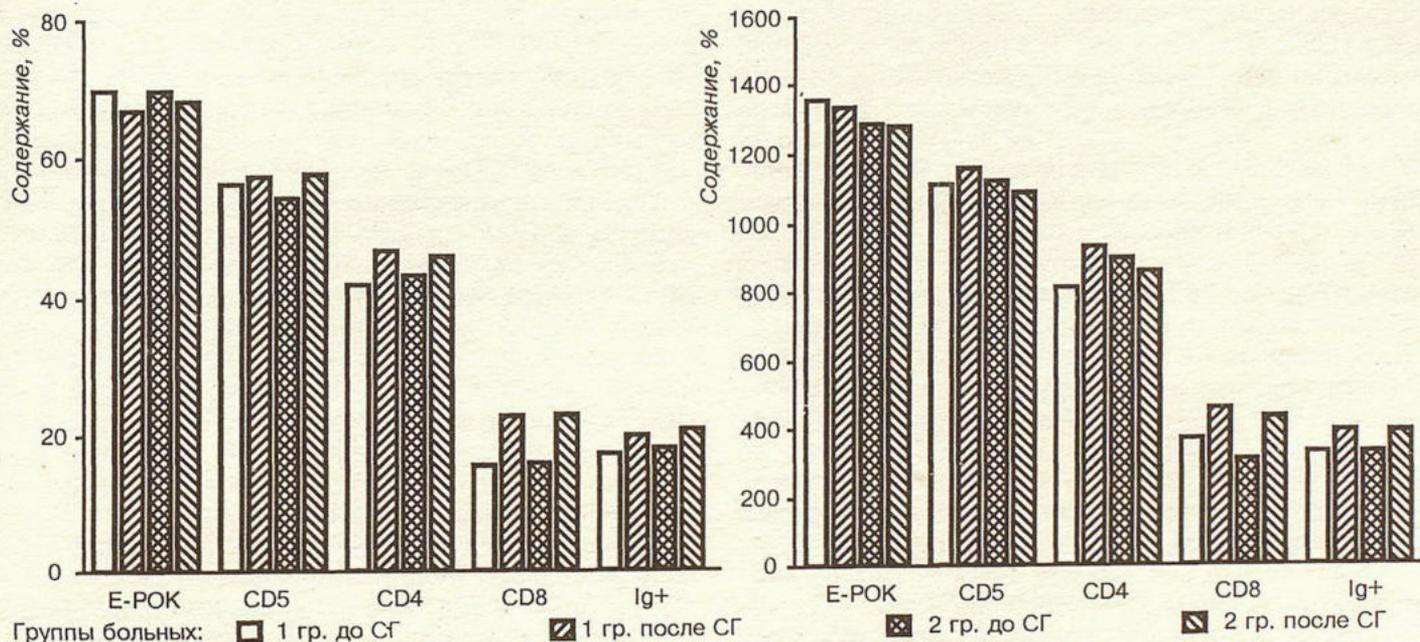


Рис.1. Влияние специфической гипосенсибилизации (СГ) на популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови больных atopической БА.

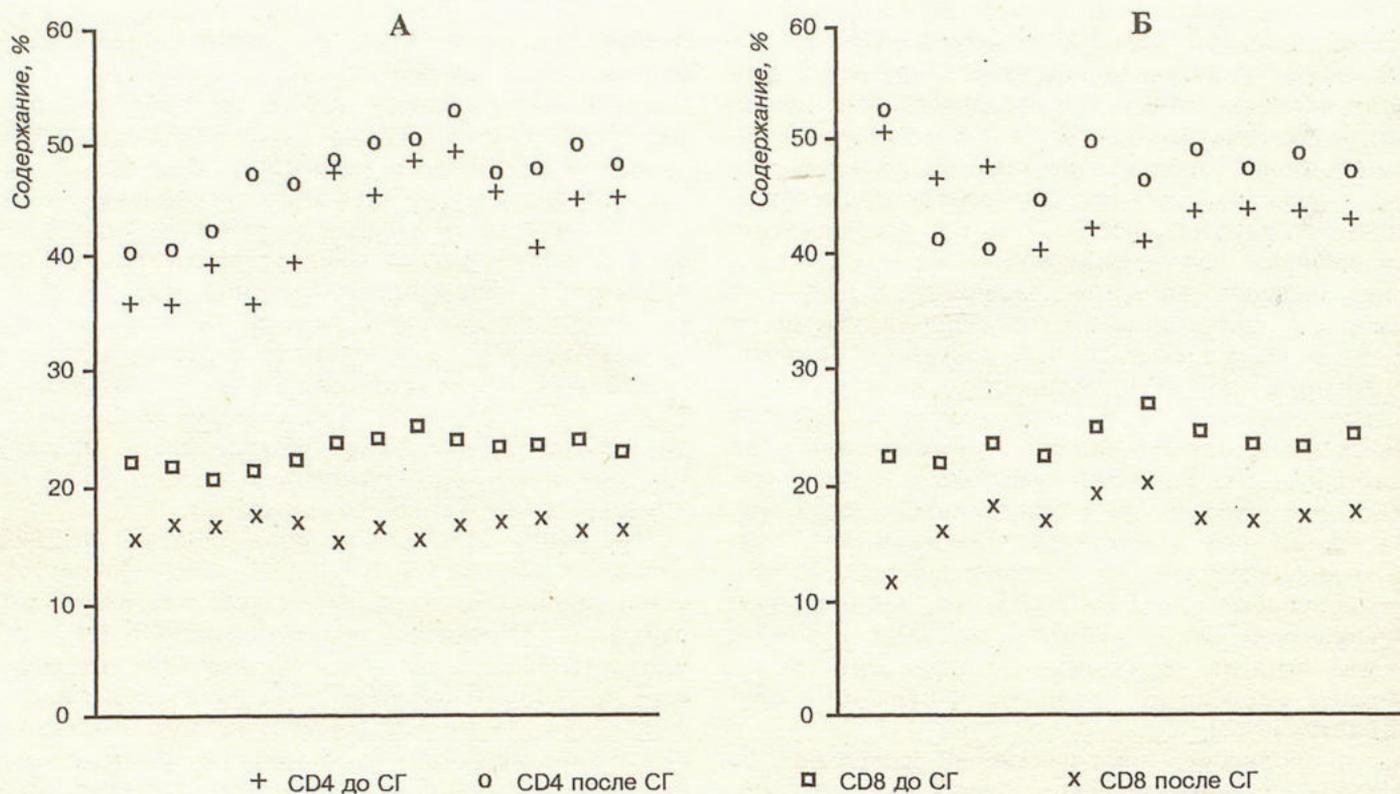


Рис.2. Индивидуальные колебания иммунорегуляторных субпопуляций лимфоцитов в процессе специфической гипосенсибилизации (СГ).

А - группа больных с отличными и хорошими результатами, Б - группа больных с удовлетворительными результатами.

ных при иммунологическом обследовании выделенных нами групп больных, проводился отдельно.

Результаты проведенных исследований представлены на рис.1. Исследование популяции Т-лимфоцитов периферической крови больных атопической БА, выявляемое в реакции Е-розеткообразования, показало, что в 1-й группе больных относительное содержание Е-розеткообразующих Т-лимфоцитов несколько снижалось к концу специфического лечения, составив  $70,21 \pm 1,29\%$  до лечения и  $67,42 \pm 1,20\%$  после лечения. Абсолютное же содержание Е-розеткообразующих Т-лимфоцитов у больных этой группы практически не изменялось ( $1368 \pm 71$  кл/мкл до лечения и  $1347 \pm 43$  кл/мкл после гипосенсибилизации). Во 2-й группе больных сохранялась та же направленность. Относительное и абсолютное содержание Е-розеткообразующих Т-лимфоцитов в этой группе составило соответственно  $70,27 \pm 1,76\%$  и  $1296 \pm 52$  кл/мкл до лечения и  $68,66 \pm 1,50\%$  и  $1292 \pm 31$  кл/мкл после лечения.

В обеих группах больных относительное содержание  $CD5^+$ -лимфоцитов к концу иммунотерапии повышалось, причем во 2-й группе больных это повышение было достоверным ( $p < 0,01$ ), составив  $54,85 \pm 0,69\%$  до лечения и  $58,16 \pm 0,51\%$  после лечения. Абсолютное же содержание этой популяции лимфоцитов практически не изменялось ни в 1-й, ни во 2-й группах.

Относительное содержание субпопуляции  $CD4^+$ -лимфоцитов к концу гиперсенсибилизации повышалось в обеих группах, составив в 1-й группе до и после лечения соответственно  $42,48 \pm 1,32\%$  и  $46,88 \pm 1,01\%$

( $p < 0,05$ ), а во 2-й группе  $43,61 \pm 1,03\%$  до лечения и  $46,09 \pm 1,16\%$  после лечения. Абсолютное же содержание этой субпопуляции лимфоцитов повышалось лишь в 1-й группе, составив  $822 \pm 32$  кл/мкл до лечения и  $939 \pm 14$  кл/мкл после лечения ( $p < 0,05$ ).

В обеих группах относительное содержание  $CD8^+$ -лимфоцитов достоверно увеличивалось, составив в 1-й и 2-й группах соответственно  $16,32 \pm 0,21\%$  и  $16,40 \pm 0,69\%$  до лечения и  $22,98 \pm 0,32\%$  и  $23,15 \pm 0,45\%$  после лечения ( $p < 0,001$ ). То же наблюдалось и в отношении абсолютного содержания  $CD8^+$ -лимфоцитов, которое составило в 1-й и 2-й группах соответственно  $382 \pm 77$  кл/мкл и  $322 \pm 17$  кл/мкл до лечения и  $461 \pm 11$  кл/мкл и  $435 \pm 12$  кл/мкл после лечения ( $p < 0,001$ ).

Оценка индивидуальных изменений относительного содержания  $CD4^+$ - и  $CD8^+$ -лимфоцитов у больных в процессе гипосенсибилизации подтвердила, что описанные изменения этих субпопуляций характерны для подавляющего большинства больных (рис.2). Только у двух обследованных больных в процессе специфического лечения произошло снижение количества  $CD4^+$ -клеток. В то же время на рис.2 хорошо видно отсутствие существенных различий в динамике регуляторных субпопуляций лимфоцитов у больных 1-й и 2-й групп в процессе гипосенсибилизации.

Изменения в содержании  $CD4^+$ - и  $CD8^+$ -лимфоцитов сопровождались достоверным снижением их соотношения ( $CD4/CD8$ ). В 1-й группе иммунорегуляторный индекс, составив до лечения  $2,64 \pm 0,11$ , снизился до  $2,04 \pm 0,03$  после лечения ( $p < 0,001$ ). Во 2-й группе

этот показатель составил до и после лечения соответственно  $2,73 \pm 0,21$  и  $2,0 \pm 0,06$  ( $p < 0,001$ ).

В обеих группах относительное содержание В-лимфоцитов, экспрессирующих поверхностные иммуноглобулины, увеличивалось, составив в 1-й группе  $17,55 \pm 0,29\%$  до лечения и  $20,35 \pm 0,34\%$  после лечения ( $p < 0,001$ ), а во 2-й группе соответственно  $18,62 \pm 0,67\%$  и  $21,09 \pm 0,46\%$  ( $p < 0,05$ ). Абсолютное содержание В-лимфоцитов также достоверно увеличивалось в обеих группах, составив  $339 \pm 9$  кл/кмл в 1-й группе и  $335 \pm 6$  кл/кмл во 2-й группе до лечения и соответственно  $402 \pm 8$  кл/кмл ( $p < 0,001$ ) и  $396 \pm 10$  кл/кмл после лечения ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, специфическая гипосенсибилизация сопровождается достоверным повышением субпопуляции  $CD8^+$ -лимфоцитов и нормализацией иммунорегуляторного индекса (отношение  $CD4/CD8$  лимфоцитов).

Выявленные изменения содержания  $CD8^+$ -лимфоцитов у больных атопической БА в процессе иммунотерапии хорошо согласуются с результатами изучения влияния специфической гипосенсибилизации на функциональную активность Т-лимфоцитов-супрессоров у больных аллергией [3], и в сумме подтверждают высказанное предположение о том, что в основе эффекта специфической иммунотерапии при аллергических заболеваниях лежит процесс индуцирования либо активации супрессорных Т-лимфоцитов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Низаметдинова Р.А. Популяции Т- и В-лимфоцитов при поллинозах и атопической бронхиальной астме у детей // Мед. журн. Узбекистана.— 1982.— № 2.— С.23—27.

2. Порошина Ю.А., Полсачева О.В., Передкова Е.В. Ускоренный метод специфической иммунотерапии поллинозов: Метод. рекомендации.—М., 1988.
3. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М. Сравнительная характеристика активности Т-лимфоцитов супрессоров и реакции бласттрансформации лимфоцитов при атопической аллергии человека и влияние на них специфической гипосенсибилизации // Иммунология.— 1982.— № 2.— С.75—78.
4. Соколова Т.С., Ботвиньева Т.С., Жуковский А.М. и др. Иммунологические показатели в оценке эффективности терапии при атопической бронхиальной астме у детей // Педиатрия.— 1983.— № 12.— С.21—23.
5. Boyum A. Separation of leucocytes from blood and bone marrow // Scand. J. Clin. Lab. Invest.— 1968.— Suppl.97.— P.9—109.
6. Colos C., Duce F., Doninger M.A. et al. Lymphocyte activation during immunotherapy // Schweiz. Med. Wochenschr.— 1991.— Bd 121, Suppl.40.— S.95.
7. Guerra F., Miguel R., Arenas A. et al. Kinetics of total, CD3, CD4 and CD8 lymphocytes during immunotherapeutic treatment. A 4-year study // Ibid.— S.95.
8. Hsieh K.H. Study of T-cell subpopulations defined by monoclonal antibodies in asthmatic children with or without atopic eczema and normals // Ann. Allergy.— 1982.— Vol.48, № 6.— P.345—348.
9. Ishizaka K. Regulation of the IgE antibody response // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.— 1989.— Vol.88, № 1—2.— P.8—13.
10. Jondal M., Holm G., Wigzell H. Surface markers of human B and T lymphocytes. I. A large population of lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheep red blood cells // J. Exp. Med.— 1972.— Vol.136, № 2.— P.207—215.
11. Lokar R., Kolbas V., Sabioncello A. et al. T lymphocyte subpopulations in children's atopic asthma // Allergie Immunol.— 1990.— Vol.36, № 2.— P.87—94.
12. Ones U., Bayraktar E., Guler N. et al. The Immunologic effect of immunotherapy in childhood asthma // Schweiz. Med. Wochenschr.— 1991.— Bd 121, Suppl.40.— S.97.
13. Tsai L.C., Tang R.B., Hung M.W. et al. Expression of serum IL-2, IL-2R, and CD8 levels during hyposensitization in house-dust-sensitive asthmatics / J. Asthma.— 1990.— Vol.27, № 5.— P.307—313.

Поступила 23.03.93.