

нойная палочка и клебсиеллы более широко распространены среди доноров 35–50 лет. Грибы рода *Candida*, напротив, более часто выделялись от лиц первой возрастной группы.

Среди медицинских работников в возрастной группе 20–34 года в микробиоценозе нижних носовых ходов преобладали условно патогенные стафилококки и неферментирующие грамотрицательные палочки. На слизистой задней стенки глотки, кроме данных групп микроорганизмов, достаточно широкое распространение получили клебсиеллы и грибы рода *Candida* в паразитической и сапрофитической фазах развития (табл. 2). Во второй возрастной группе более чем у половины обследованных доноров были выявлены микробиологические признаки дисбиоза слизистых оболочек верхних дыхательных путей. У 39,1% доноров были выделены грибы рода *Candida* как в паразитической, так и сапрофитической фазах, у 26,1% обследованных — кишечная палочка, у 34,7% — клебсиеллы.

Среди доноров — медицинских работников терапевтических и хирургических специальностей, а также среди медицинских сестер и врачей не было получено статистически достоверных различий по качественному составу микробиоценозов верхних дыхательных путей.

У доноров немедицинских специальностей и медицинских работников первой возрастной группы не было обнаружено носительства полирезистентных штаммов микроорганизмов. У медицинских работников в возрасте 35–50 лет были выделены 16 (5,1%) полирезистентных штаммов (стафилококки, кишечная и синегнойная палочки).

Таким образом, среди здоровых медицинских работников выявлено широкое распространение носительства кишечной палочки, клебсиеллы и грибов рода *Candida* в паразитической фазе, а также выделены полирезистентные штаммы микроорганизмов (рис. 1, 2). Это свидетельствует о неблагоприятном влиянии факторов производственной среды, которые вызывают развитие дисбиозов верхних дыхательных путей у медицинских работников.

Литература

1. Косарев В. В. Профессиональные заболевания медицинских работников Самара, 1998.
2. Покровский В. И., Онищенко Г. Г., Черкасский Б. Л. Эволюция инф. болезней в России в XX веке М., 2003.
3. Бухарин О. В., Усвяцов Б. Я. Бактерионосительство (медико-эколог. аспект) Екатеринбург, УрО РАН, 1996.
4. Яфаев Р. Х., Зуева Л. П. Эпидемиология внутрибольничных инфекций. Л., Медицина, 1989.

Полный список литературы см. на сайте urmj.ru

Клинико-иммунологические особенности аллергического бронхолегочного аспергиллеза

Т. Г. Павленко, С. И. Комар

ГОУ ВПО Челябинская медицинская академия Росздрава; пульмонологический центр ГКБ №6, г. Челябинск

Резюме

Проведено изучение клинико-иммунологических особенностей аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА) у 45 больных, обратившихся в пульмонологический центр городской больницы №6 г. Челябинска. Предрасполагающими факторами к развитию АБЛА был атопический статус, иммунодепрессивные воздействия (ятрогенные, профессиональные и экологические), хроническое воспаление бронхов и придаточных пазух носа. В клинике заболевания выделено три варианта течения АБЛА: астмоподобный — у 24 больных, «классический» (сочетание бронхиальной обструкции и легочной инфильтрации) — у 17 больных и воспалительно-инфильтративный — у 4 больных (с рецидивирующими легочными инфильтратами без признаков бронхиальной обструкции). Среднее содержание противоаспергиллезного IgG 8-кратно, а общего IgE — 7-кратно превышали показатели контрольной группы. У всех больных обнаружен специфический IgE. При исследовании иммунного статуса выявлено угнетение Т-клеточного иммунитета, активация В-клеточного иммунитета, фагоцитарной и НСТ-активности гранулоцитов и системы комплемента.

Ключевые слова: аспергиллез аллергический бронхолегочный, клиника, иммунный статус.

Т. Г. Павленко — врач-пульмонолог ГКБ №6;

С. И. Комар — д. м. н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней Челябинской медицинской академии.

Увеличение частоты микозов, вызванных грибами рода *Aspergillus*, являются одной из значимых проблем здравоохранения. Эти плесневые грибы, своего рода космополиты, распространены на огромных пространствах планеты от тропиков до Арктики. Мелкие размеры конидий облегчают их легкое проникновение в органы дыхания человека. Наиболее уязвимы в плане заражения аспергиллезом люди, проживающие в биоповрежденных домах или работающие в неблагоприятных условиях с повышенной аэрогенной загрязненностью плесневыми грибами. Снижение общей и местной противомикробной защиты и нарушение дренажной функции бронхов являются предрасполагающими факторами этой грибковой инфекции. Благодаря сильным сенсибилизирующим свойствам, аспергиллы способны в значительной степени отягощать течение респираторных аллергозов, особенно бронхиальной астмы. По данным *Wark P. A. et al.* (2000) от 10 до 25% больных астмой сенсибилизированы к *Aspergillus fumigatus*. Данные о распространенности аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА) среди больных НЗЛ значительно варьируют от 1-6 % [1] до 15-35% [2, 3]. В то же время клиническая диагностика АБЛА недостаточно разработана. Например, не выявлены различия в симптоматологии АБЛА, возникающего на фоне бронхиальной астмы и атопии, а также без предшествующих респираторных аллергозов, не разработаны принципы ранней диагностики АБЛА. К недостаточно изученным относятся и вопросы иммунопатогенеза аллергического бронхолегочного аспергиллеза.

Цель исследования. Настоящее исследование предпринято с целью изучения особенностей клинической симптоматиологии, а также показателей иммунной защиты у больных аллергическим бронхолегочным аспергиллезом.

Материал и методы

Для распознавания аспергиллеза легких была отобрана группа больных в количестве 143 человека, обратившихся в пульмонологический центр ГKB №6 г. Челябинска. Помимо общепринятого клинического и параклинического обследования, у больных проводился углубленный сбор микологического анамнеза, определялись ИФА и РБТЛ с грибковыми антигенами, специфический противоспергиллезный IgE, проводился посев бронхиального и носового секрета, пунктата придаточных пазух и жидкости бронхоальвеолярного лаважа на грибы.

Диагноз аллергического бронхолегочного аспергиллеза устанавливался на основании: повышенной концентрации противоспергиллез-

ного IgG в тесте ИФА, обнаружения специфического IgE, высокого уровня общего IgE с учетом клинической картины заболевания: рецидивирующие легочные инфильтраты, клинико-функциональные признаки бронхиальной обструкции и их сочетания [4, 5].

В результате проведенного обследования у 45 больных диагностирован аллергический бронхолегочный аспергиллез. Среди них мужчин было 10 человек, женщин 35, т.е. в обследованной группе преобладали лица женского пола. Средний возраст больных составил $42,18 \pm 2,0$ лет. Иммунологическое исследование, проведенное в этой группе больных, включало в себя оценку клеточного иммунитета методом CD-типирования лимфоцитов, гуморального иммунитета с определением Ig четырех основных классов и ЦИК, а также фагоцитарной и НСТ-активности гранулоцитов и показателей системы комплемента.

Результаты исследования

При расспросе больных контакт с плесневыми грибами выявлен у большинства больных (0,93 в дол. ед.), чаще отмечен бытовой контакт с грибами (0,55), реже — профессиональный (0,38). У 11 человек (0,24 в дол. единицы) отмечено сочетанное действие этих факторов. 25 человек проживали в квартирах с плесенью на стенах, потолках или в погребе. 17 человек имели контакт с плесенью на работе. Эти больные работали в теплице, подвалах, сырых помещениях, дворниками или в условиях демонстрация старых зданий.

При изучении аллергологического статуса у 22 человек (0,49) выявлено наследственное предрасположение к аллергическим заболеваниям, у 32 человек — различные аллергические заболевания, в т.ч. бронхиальная астма — у 26 человек (0,58), аллергический риноконъюнктивит — у 19 (0,42), крапивница — у 12 человек (0,27). Среди сопутствующих заболеваний в обследуемой группе чаще встречались хронические воспалительные заболевания бронхов (0,67 в дол. ед.), в т.ч. хронический простой бронхит (24 чел.), бронхоэктазия (3чел.), ХОБЛ (2 чел.) и поликистоз легкого (1 чел.), а также хронические заболевания верхних дыхательных путей (0,37 в дол. ед.): синуситы, тонзиллиты.

Известно, что грибковое заболевание — маркер иммунодефицита. Поэтому в обследуемой группе проводился углубленный сбор анамнеза. При этом у 26 больных выявлено действие различных факторов, которые могли способствовать иммунодепрессии. Обнаружено, что 11 пациентов подвергались действию ионизирующей радиации: двое работали в рентгеновском кабинете, 1 больной служил на

Таблица 1. Основные клинические синдромы у больных аллергическим бронхолегочным аспергиллезом

Синдромы	Частота встречаемости	
	абс.	в дол.ед.
1. Бронхообструктивный, в т.ч.	41	0,91
а) с обратимой бронхиальной обструкцией	36	0,80
б) с малообратимой обструкцией	5	0,11
2. Синдром легочной инфильтрации, в т.ч.	21	0,47
а) частота инфильтратов		
– однократно	13	0,62
– 2-х-кратно	4	0,19
– 3 и более раз	4	0,19
б) размеры инфильтрата		
– не более 1 сегмента	11	0,52
– полисегментарный	9	0,43
– долевого	1	0,05
3. Интоксикационный синдром	30	0,67
4. Фиброз легких	14	0,31
5. Синдром повышенной воздушности	5	0,11
6. Дыхательная недостаточность	12	0,27
7. Хроническое легочное сердце	1	0,02

Таблица 2. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов у больных аллергическим бронхолегочным аспергиллезом

Группы обследованных		Больные АБЛА, n=45	Условно здоровые, n=32	P
Показатели				
Лимфоциты	%	24,9±1,88	33,8±1,1	<0,05
	x10 ⁹ /л	1,9±0,28	1,95±0,1	>0,05
CD3	%	38,8±3,59	50,4±3,4	<0,05
	x10 ⁹ /л	0,77±0,16	1,0±0,2	>0,05
CD4	%	24,4±0,92	32,1±1,16	<0,001
	x10 ⁹ /л	0,46±0,08	0,65±0,14	>0,05
CD8	%	21,3±0,95	23,0±0,70	>0,05
	x10 ⁹ /л	0,43±0,11	0,46±0,10	>0,05
CD4/CD8	(усл.ед.)	0,96±0,08	1,90±0,19	<0,001
CD10	%	10,5±1,26	3,30±3,0	>0,05
	x10 ⁹ /л	0,19±0,01	0,06±0,02	<0,01
CD16	%	15,6±1,47	19,9±1,12	>0,05
	x10 ⁹ /л	0,31±0,17	0,43±0,20	>0,05
CD20	%	14,3±2,1	6,5±0,6	<0,01
	x10 ⁹ /л	0,23±0,06	0,12±0,04	>0,05
CD25	%	9,56±0,24	12,0±0,31	<0,01
	x10 ⁹ /л	0,19±0,06	0,23±0,03	>0,05
CD56	%	9,28±0,26	13,0±1,47	<0,05
	x10 ⁹ /л	0,17±0,03	0,25±0,05	>0,05
CD95	%	15,0±1,7	8,5±0,5	<0,01
	x10 ⁹ /л	0,28±0,06	0,16±0,04	>0,05
HLA-DR	%	13,5±2,23	18,7±1,17	>0,05

Таблица 3. Иммуноглобулины и ЦИК у больных аллергическим бронхолегочным аспергиллезом

Группы обследованных		Больные АБЛА, n=45	Условно здоровые, n=20	p
Показатели				
IgA	г/л	1,87±0,1	1,5±0,05	<0,01
IgG	г/л	11,0±0,5	10,3±0,26	>0,05
IgM	г/л	1,94±0,12	1,05±0,05	<0,001
IgE	нг/мл	2450,5±415,0	321,6±48,5	<0,01
ЦИК	усл.ед.	102,0±9,18	48,4±3,2	<0,001

атомной подводной лодке, 8 человек проживали в зоне экологического бедствия (подвергшейся радиоактивному загрязнению местности). У трети больных проведено удаление лимфоидных органов (аппендэктомия, тонзиллэктомия, полипэктомия). 16 больных ранее получали глюкокортикостероиды по поводу бронхиальной астмы.

При анализе клинической и параклинической симптоматики в динамике наблюдения выделены синдромы (табл. 1). Лидировал по частоте бронхообструктивный синдром, отмеченный у большинства больных (0,91 в дол. ед.), причем преобладала обратимая бронхиальная обструкция. Синдром воспалительной легочной инфильтрации встречался почти у половины обследуемой группы (0,47), рецидивирующий характер инфильтрации выявлен в 8 из 21 случая. Интоксикационный синдром чаще сопутствовал синдрому воспалительной инфильтрации и проявлялся лихорадкой без ознобов, а также слабостью, недомоганием. Дебют АБЛА в виде бронхообструктивного синдрома отмечен у большинства больных (0,78 в дол. ед.), у 11 человек (0,24) на фоне бронхообструктивного синдрома присоединилась легочная инфильтрация. В 6 случаях синдром легочной инфильтрации предшествовал появлению бронхиальной обструкции. У 4 больных в дебюте заболевания имела место рецидивирующая легочная инфильтрация, которая не сопровождалась развитием клинически значимой бронхиальной обструкции. В результате анализа клинической картины в обследуемой группе больных были выделены 3 варианта течения АБЛА: астмоподобный, наиболее частый (24 больных, 0,53 в дол. ед.), «классический» вариант (сочетание бронхиальной обструкции и легочной инфильтрации (17 больных, 0,38 в долях единицы) и самый редкий — инфильтративный (4 больных; 0,09 в долях единицы).

При астмоподобном варианте АБЛА на первый план выступали ежедневные приступы удушья, т.е. симптоматика персистирующей

среднетяжелой или тяжелой астмы. У половины этих больных был приступообразный кашель с отделением мокроты своеобразного желто-коричневого оттенка (так называемая «золотая» мокрота), а также субфебрильная температура. Инфильтративный вариант АБЛА характеризовался выраженным интоксикационным синдромом с подъемом температуры до фебрильных цифр без ознобов в сочетании с умеренной одышкой инспираторного характера и отделением белой, прозрачной мокроты. Размеры инфильтрата — чаще 1 или 2 сегмента, одинаково часто встречалась верхне- и нижнедолевая локализация процесса. На рентгенограмме выявлены инфильтраты с быстрой положительной динамикой на фоне глюкокортикостероидной терапии. Так называемый «классический» вариант АБЛА проявлялся сочетанием астматических проявлений и легочной инфильтрации. Можно предположить, что различные варианты течения АБЛА связаны с преимущественной локализацией аллергического воспаления, возникающего в ответ на присутствие в органах дыхания аспергиллезного антигена. Так, астмоподобный вариант, вероятно, отражает аллергическое воспаление с преимущественной локализацией в бронхах, инфильтративный — в легочной ткани, а «классический» характеризуется бронхолегочным воспалением. Для решения вопроса о связи указанных вариантов течения АБЛА с наследственно обусловленной атопией мы проанализировали частоту различных вариантов течения АБЛА у больных с атопией и без нее. Оказалось, что инфильтративный вариант отмечен в 3 раза чаще у больных без атопии, тогда как «классический» и астмоподобный вариант одинаково часто встречался у больных с атопией и без нее. Наиболее частыми гематологическими симптомами АБЛА были эозинофилия крови ($6,89 \pm 0,83\%$, $p < 0,001$) и небольшое увеличение СОЭ ($19,73 \pm 3,1$ мм/час, $p < 0,001$). Рост грибов рода *Aspergillus* выявлен у каждого четвертого больного с АБЛА, в том числе у 9 в бронхиальном секрете и ЖБАЛ и в 1 случае в пунктате гайморовой пазухи. У 32 больных с АБЛА проведена бронхоскопия с забором жидкости бронхоальвеолярного лаважа и бронхиальной биопсией. У 13 больных (0,40) выявлены признаки воспаления (гиперемия, отек, бронхорея), в 10 случаях — признаки деформации бронхов. Ни в одном случае не обнаружены признаки грибковой инвазии бронхиальной стенки.

При исследовании функции внешнего дыхания у больных с инфильтративным вариантом АБЛА выявлялись преимущественно рестриктивные нарушения легочной вентиляции (ЖЕЛ $73,67 \pm 21,19\%$, ОФВ₁ $90,5 \pm 4,5\%$), при ас-

тмоподобном варианте преобладали обструктивные нарушения вентиляции (ЖЕЛ $88,43 \pm 7,55\%$; ОФВ₁ $71,0 \pm 10,7\%$), «классический» вариант характеризовался сочетанием обструктивных и рестриктивных нарушений и более выраженными изменениями функции внешнего дыхания (ЖЕЛ $78,5 \pm 10,09\%$; ОФВ₁ $75,3 \pm 28,87\%$).

Данные исследования иммунного статуса у больных АБЛА

При анализе популяционного состава лимфоцитов у больных АБЛА выявлена тенденция к угнетению Т-клеточного, а также активация В-клеточного иммунитета и показателей неспецифической защиты (табл. 2). О депрессии Т-клеточного иммунитета свидетельствовали достоверное снижение CD₃, преимущественно за счет субпопуляции Т-хелперов/индукторов (CD₄), тогда как количество цитотоксических лимфоцитов (CD₈) не отличалось от уровня контрольной группы. Соответственно, иммунорегуляторный индекс оказался в 2 раза ниже, чем у здоровых, что является признаком снижения эффективности иммунного ответа. Обращало на себя внимание достоверное снижение других субпопуляций лимфоцитов — CD₂₅ и CD₅₆. Уменьшение количества лимфоцитов, несущих рецептор интерлейкина 2 (CD₂₅) в сочетании со снижением CD₄ может быть признаком уменьшения активности росткового фактора лимфоцитов — интерлейкина 2. Этот цитокин продуцируется CD4 позитивными лимфоцитами (Th₀ и Th₁) в ответ на антигенную стимуляцию, который активирует пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов, повышает устойчивость клеток к апоптозу. Выявление у больных АБЛА комплекса изменений субпопуляционного спектра лимфоцитов (CD₄, CD₂₅, CD₅₆) в сторону их снижения, а также достоверное увеличение числа клеток, готовых к апоптозу (CD₉₅) подтверждает неблагоприятную направленность иммуногенеза в сторону депрессии Т-клеточного иммунитета. Тенденция к уменьшению числа активационных клеток (HLA-DR) также отражает нарушение процессов активации адаптивного иммунитета. Является ли выявленная тенденция к угнетению Т-клеточного иммунитета исходной, предшествующей развитию грибковой инфекции или представляет собой ее последствия? В связи с этим мы проанализировали состав лимфоцитов в 2-х подгруппах больных АБЛА с различным иммунологическим анамнезом. Больные 1-й подгруппы ранее подвергались неблагоприятным воздействиям (экологическим, профессиональным, ятрогенным), способствующим развитию вторичной иммунологической недостаточности (ВИН), во 2-й под-

группе отсутствовали анамнестические указания на факторы риска ВИН. Существенных различий в субпопуляционном спектре лимфоцитов в обеих подгруппах не выявлено, за исключением более низкого среднего уровня числа лимфоцитов у больных с факторами риска ВИН ($25,6 \pm 1,66\%$ и $33,0 \pm 2,68\%$, $p < 0,05$). Эти данные не позволяют сделать заключение о преимущественном влиянии исходно действующих факторов риска ВИН или аспергиллезной инфекции, однако можно предположить их сочетанное влияние. На фоне снижения Т-клеточного иммунитета выбор типа иммунного ответа у обследованных больных АБЛА, по видимому, происходил в сторону Th_2 с последующей активацией преимущественно гуморального иммунитета. Это положение подтверждает достоверное увеличение числа В-лимфоцитов (CD_{20}), и, возможно, CD_{10} (лимфобласты), выявленное нами у больных АБЛА (табл. 2), а также увеличение их функциональной активности (табл. 3). Из данных табл. 2 и 3 видно, что активация В-клеточного иммунитета, происходившая в ответ на антигенную стимуляцию к *Aspergillus* проявлялась как повышением числа В-лимфоцитов, так и увеличением большинства классов иммуноглобулинов. Достоверно увеличена концентрация IgA, IgM и, особенно IgE, а также ЦИК. Уровень общего IgE у больных АБЛА в 7 раз превышал уровень здоровых лиц. Возвращаясь к вопросу о влиянии наследственно обусловленной атопии на степень активации В-клеточного иммунитета, мы проанализировали выше названные показатели в подгруппах больных с атопией и без нее. В подгруппе больных с наследственным предрасположением к аллергии уровень общего IgE был в 1,7 раза выше, чем в подгруппе больных без атопии ($2473,0 \pm 360,0$ и $1404,0 \pm 465,4$ нг/мл; $p > 0,05$). Одновременно, как отражение активности аллергического бронхолегочного воспаления происходила активация неспецифического иммунитета. Среднее содержание клеток нейтрофильного ряда у больных АБЛА достоверно увеличивалось в сравнении с контролем ($67,33 \pm 1,92$ и $57,62 \pm 2,05\%$, $p < 0,01$), также как их функциональная активность (фагоцитарное число $3,29 \pm 0,31$ и $1,49 \pm 0,09$ усл. ед., $p < 0,001$; НСТ-активность $46,0 \pm 3,47$ и $28,2 \pm 2,3\%$, $p < 0,001$). У больных АБЛА выявлено также достоверное

увеличение мембраноатакующего компонента комплемента C_5 ($109,1 \pm 8,5$ и $87,2 \pm 3,7$ ед. эф. мол/мл, $p < 0,05$).

Показатели специфического противоаспергиллезного иммунитета в обследуемой группе больных АБЛА в фазе обострения болезни (I и III стадии) 8-кратно превышали уровень контроля ($1/2160,0 \pm 1/269,3$ и $1/258 \pm 1/21,0$ усл. ед., $p < 0,001$). Специфический IgE к аспергиллезному антигену обнаружен у всех обследованных больных. Определялись антитела типа IgE к *A. niger* и *A. flavus*. В 21 случае (0,47) получен положительный результат с антигеном *A. flavus*, в 24 случаях — с антигеном *A. niger*, у 5 больных — к обоим антигенам. При проведении РБТЛ с аспергиллезным антигеном у 42 больных (0,93 в долях единицы) выявлено усиление бласттрансформации лимфоцитов, отражающее активацию специфического Т-клеточного иммунитета, у 3-х больных отмечено угнетение бласттрансформации лимфоцитов.

Выводы

1. При анализе клинической симптоматики в острый период заболевания выделено 3 варианта течения аллергического бронхолегочного аспергиллеза: астмоподобный, инфильтративный и «классический» (сочетание воспалительной инфильтрации легких с бронхообструктивным синдромом). Наиболее часто встречался астмоподобный и «классический» варианты, относительно редко — инфильтративный, протекающий под «маской» пневмонии.

2. Предрасполагающими факторами к развитию АБЛА наиболее часто являлись атопический статус, иммунодепрессивные воздействия (профессиональные, экологические и ятрогенные), хронические воспалительные заболевания легких, а также бытовой и профессиональный контакт с плесневыми грибами.

3. Иммунный статус больных АБЛА характеризовался угнетением Т-клеточного иммунитета, активацией В-клеточного иммунитета, фагоцитарной и НСТ-активности нейтрофилов и системы комплемента.

4. Исследования субпопуляционного состава лимфоцитов у больных АБЛА выявил достоверное снижение CD_4 , CD_{25} , CD_{56} , а также увеличение числа клеток, готовых к апоптозу (CD_{95}).

Литература

1. Greenberger P. A., Patterson R. Diagnosis and management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Ann. Allergy 1986; 56: 444-448.
2. Chetty A., Bhargava S., Jain R.K. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in Indian children with bronchial asthma. Ann Allergy 1985; 54 (1): 46-49.
3. Кулепов А. В., Чучалин А. Г. Аллергический бронхолегочный аспергиллез. Русский медицинский журнал 1997; 5 (17): 1133-1135.
4. Митрофанов В. С. Аллергический бронхолегочный аспергиллез. Проблемы медицинской микологии 2000; 2 (1): 31-41.
5. Kurup V. P., Kumar A. Immunodiagnosis of Aspergillosis. Clinclal Microbiology Reviews 1991; 4(4): 439-456.