

В.С. Ширинский, И.В. Ширинский, Д.В. Демина, Ду Инбо,
А.Г. Пархоменко, В.А. Козлов

ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СИНДРОМАХ ТРАДИЦИОННОЙ КИТАЙСКОЙ МЕДИЦИНЫ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск

Целью исследования была оценка синдромов традиционной китайской медицины (ТКМ) у больных бронхиальной астмой (БА) и ревматоидным артритом (РА), частоту их встречаемости и связь с показателями иммунного статуса (ИС). Было обследовано 28 больных БА тяжелого и среднетяжелого течения, 29 больных с активным РА. Все пациенты были осмотрены специалистом ТКМ, которым выставлялся синдромальный диагноз в соответствии с классификацией синдромов ТКМ. Установлено, что в относительно однородных группах РА и БА выявлены различные синдромы ТКМ. Так, у 50% больных БА выявлен синдром «Пустота Ци легких и почек», «Застой мокроты легких», у 1/3 выявлен синдром «Пустота Ци легких, почек и селезенки», «Застой мокроты в легких», у 1/5 синдром «Проникновения патогенных ветра и холода в меридианы на фоне пустоты Ци легких и почек». У 30% пациентов с РА выявляются сочетанные синдромы «Пустоты Ци печени и почек», и «Патогенный ветер, холод и сырость блокирует меридианы». У 21% больных установлен синдром «Проникновения патогенного ветра и холода в меридианы», а также «Нарушение движения Ци и крови». В 17% случаев выявлено «Внутренняя атака патогенного ветра и холода вызывало блокирование меридианов», 13,8% — «На фоне проникновения патогенных холода и сырости появление жара, который проникает в печень и почки, вызывая недостаток Инь печени и почек». От 3 до 6% составляют выявленные синдромы «Пустоты Ци печени, селезенки, почек», «недостаток Ци и крови». Больные РА и БА с различными синдромами ТКМ отличались по субпопуляционной структуре Т и В-лимфоцитов, функции фагоцитирующих клеток периферической крови, уровню иммунорегуляторных цитокинов (IL-4, IFN- γ).

Ключевые слова: бронхиальная астма, ревматоидный артрит, традиционная китайская медицина, западная медицина

В последнее время во всем мире растет интерес к наследию традиционной китайской медицины (ТКМ). Стало очевидным, что врачи западной и ТКМ, стремясь помочь больным, следуют сходным этическим принципам и, несмотря на существующие различия в понимании сущности болезни, методах диагностики и лечения [8], обе медицинские системы являются не антагонистическими, а комплементарными, дополняющими друг друга [1].

Важным аспектом проблемы объединения возможностей ТКМ и западной медицины является определение места методов диагностики и лечения ТКМ среди существующих вмешательств западной медицины. Любой вариант решения этого сложного вопроса носит характер неопределенности до той поры, пока каждый из них не пройдет экспериментальной проверки.

Целью настоящего исследования являлась оценка синдромов ТКМ у больных бронхиаль-

ной астмой (БА) и ревматоидным артритом (РА), частоты их встречаемости и связи с показателями иммунного статуса (ИС).

Выбор этих заболеваний в качестве объекта исследования определялся их распространенностью и принципиальными различиями иммунопатогенеза. В основе иммунных нарушений при РА лежит преобладание активности Th1-лимфоцитов, обуславливающее развитие персистирующего моноклеарно-инфильтративного воспаления синовиальной оболочки суставов, с преимущественным участием эффекторов ГЗТ, макрофагов, провоспалительных цитокинов [6, 7].

Хроническое воспаление бронхиального дерева у больных БА формируется с участием другого клеточного ансамбля, в период обострения — Th2-зависимого (тучных клеток, эозинофилов, В-лимфоцитов и гуморальных факторов — иммуноглобулина Е, провоспалительных цитокинов) [2].

В основе дифференцированной терапии РА и БА в западной медицине лежат различия в степени активности воспаления и тяжести поражения органов-мишеней, определяющие агрессивность вмешательств. Это лечение не носит индивидуальный характер, и призыв отечественных клиницистов лечить больного, а не болезнь остается и сегодня лозунгом. Для специалистов ТКМ важнее определить не название болезни, а тип нарушения равновесия, число которых достаточно велико, что и определяет индивидуальный подход к лечению [1].

Материалы и методы

Обследовано 28 больных БА среднетяжелого и тяжелого течения, 29 больных активным РА (число болезненных суставов больше 9, припухших — больше 6, СОЭ — более 27 мм/ч). Пациенты с БА получали ингаляционные глюкокортикостероиды в средних дозах, при необходимости — β_2 -агонисты короткого действия.

Больные РА принимали различные болезнью-модифицирующие препараты в стабильной дозировке в сочетании с нестероидными противовоспалительными средствами.

Физикальное обследование и постановка диагноза осуществлялись независимо друг от друга специалистами ТКМ и западной медицины.

Оценка ИС включала комплекс показателей, принятый в клинике иммунопатологии ГУ НИИКИ СО РАМН и заключавшийся в следующем. Лейкоциты крови выделяли общепринятым методом осаждения эритроцитов путем инкубации гепаринизированной венозной крови с 1% раствором желатина в течение 40 минут при 37 °С. Активность фагоцитирующих клеток оценивали следующим образом [4]. В лунки 96-луночного планшета разносили по 10 мкл 0,1% латекса, нагруженного иммуноглобулином человека (РАО «БИОПРЕПАРАТ», Санкт-Петербург), меченого ФИТЦ, и добавляли по 50 мкл лейкоцитарной суспензии, находящейся над эритроцитарным осадком. Планшет инкубировали во влажной камере 1 час при 37 °С, клетки суспендировали и переносили в пробирки для иммуноцитометрии, содержащие 450 мкл лизирующе-фиксирующего раствора (ЛФР — Beckton-Dickinson, США). Процент позитивных клеток (Fc — фагоцитоз моноцитов и нейтрофилов) определяли при комнатной температуре на иммуноцитометре FACS (Beckton Dickinson, США).

Для определения поверхностных детерминант клетки лейкоцитарной суспензии однократно отмывали забуференным физраствором (ЗФР) с 0,1% раствором азида натрия, 0,02% ЭДТА и 10% пулированной сыворотки IV группы и после подсчета суспендировали в ЗФР в концентрации 5 млн/

мл. Поверхностные маркеры выявляли с помощью моноклональных антител против CD3, CD4, CD8, меченных фикоэритрином (ФЭ), CD20, меченных ФИТЦ (МедБиоСпектр, Москва), CD16 и HLA-DR, меченых ФИТЦ, немеченых CD3 с последующим использованием антимышиных Fab, меченных ФИТЦ (Сорбент, Москва) в соответствии с прилагаемыми инструкциями. При исследовании двух детерминант в одном тесте использовали два антитела, меченых разными метками — CD4-ФЭ и HLA-DR-ФИТЦ. Уровень HLA-DR — экспрессии определялся как частное от деления процентного содержания высокоэкспрессирующих HLA-DR моноцитов к общему проценту моноцитов, экспрессирующих HLA-DR.

Содержание цитокинов в сыворотке периферической крови определяли с помощью реагентов фирмы «Вектор-Бест» в соответствии с инструкцией производителя.

Для статистической обработки результатов использовался пакет прикладных программ для ПК SPSS, версия 7. Для описательной статистики использовались медиана, 25 и 75 процентиля. Достоверность различий между группами оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни.

Результаты

В таблице 1 представлены данные о частоте встречаемости диагностических синдромов ТКМ у больных РА и БА. Установлено, что в относительно однородных группах больных структура синдромов ТКМ разнородна и существенно различается у больных РА и БА. Так, в преобладающем большинстве случаев у больных БА выявлялись синдромы пустоты Ци легких на фоне пустоты селезенки, тогда как у больных РА чаще встречался Би-синдром ветра, холода, сырости и недостаток Ци и Инь в организме.

Таблица 1

Частота встречаемости диагностических синдромов ТКМ у больных РА и БА

Частота синдромов ТКМ у больных БА (в процентах)	
Пустота Ци легких на фоне пустоты селезенки	76±8
Поражение легких ветром и холодом. Пустота Ци легких	21±8
Поражение легких ветром и холодом. Пустота Инь почек	3±3
Частота синдромов ТКМ у больных РА (в процентах)	
Би — синдром ветра, холода, сырости. Недостаток Ци и Инь в организме	61±9
Би — синдром жара, ветра, сырости	18±7
Би — синдром ветра, холода, сырости	11±6
Би — синдром жара, ветра, сырости. Недостаток Инь	11±6

Таблица 2

Структура патогенетических синдромов у больных РА и БА

Структура патогенетических синдромов ТКМ у больных РА (в процентах)	
Патогенные ветер, сырость, холод блокируют меридианы. Нарушение движения Ци и крови	21±8
Патогенные ветер, холод, сырость блокируют меридианы. Нарушение движения Ци и крови. Пустота Ци печени, почек, селезенки	17±7
Патогенные ветер, холод, сырость блокируют меридианы. Пустота Ци печени и почек	14±7
Патогенные ветер, сырость, холод блокируют меридианы	10±6
Внутренняя атака патогенных сырости и жара блокирует меридианы	10±6
На фоне проникновения патогенных холода и сырости появление жара, который, проникая в печень и почки, вызывает недостаток Инь печени и почек	10±6
Внутренняя атака патогенных сырости и жара блокирует меридианы. Нарушение движения Ци и крови	7±5
Патогенные ветер, сырость, холод блокируют меридианы. Недостаток Ци и крови	3±3
Внутренняя атака патогенных ветров, холода и сырости блокирует меридианы. Нарушение движения Ци и крови	3±3
Структура патогенетических синдромов ТКМ у больных БА (в процентах)	
Пустота Ци легких и почек, застой мокроты в легких	43±10
Пустота Ци легких, почек, селезенки, застой мокроты в легких	21±8
Пустота Ци легких, почек, селезенки	7±5
Проникновение патогенного ветра в легкие. Застой мокроты в легких. Недостаток Ци в легких и почках	21±8
Пустота Ци легких и почек	7±5

Еще более гетерогенной оказалась структура патогенетических синдромов у больных РА и БА (Таблица 2).

У пациентов с РА их выявлено девять, а у больных с БА — пять, причем по своим характеристикам они различались в обеих группах.

В таблице 3 представлены результаты оценки ИС у больных РА и БА.

Установлено, что статистически значимые различия между группами выявлены по показателям эффекторной функции лимфоцитов, ИИМ лимфоцитов, уровню IL-4, IFN-γ в сыворотке периферической крови. Следует отметить, что выявленные различия соответствуют данным литературы и характеризуют РА как преимущественно Th1, а БА — как Th2-зависимые заболевания.

Далее мы попытались оценить показатели ИС у больных с различными оппозиционными синдромальными вариантами болезней.

Установлено, что у больных РА с синдромом «жара» содержание IFN-γ было в 3 раза выше, чем у пациентов с синдромом «холода» (Таблица 4). При этом следует отметить, что высокий уровень сывороточного IFN-γ у больных РА коррелирует с высокой клинико-лабораторной активностью болезни [7].

У больных БА по уровню исследованных цитокинов при ряде синдромов также выявлены статистически значимые различия. Так, у пациентов с поражением легких ветром и холодом, пустотой Ци легких IFN-γ не определяется ни в одном слу-

чае, тогда как у пациентов с пустотой Ци легких на фоне пустоты селезенки концентрация сывороточного IFN-γ составляет 7 пг/мл, максимальная 14 пг/мл (Таблица 5).

Таким образом, у больных БА и РА различные патогенетические синдромы иммунопатогенетически разнородны.

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что в двух различных по иммунопатогенезу клинически однородных группах больных БА и РА выявляются различные по структуре и частоте встречаемости диагностические и патогенетические синдромы ТКМ.

В отличие от западной медицины, где развита таксономическая система заболеваний, для специалиста ТКМ важнее определить не название болезни, а тип нарушения равновесия в 12 «главных системах» [1]. Различия в ряде показателей ИС в оппозиционных по синдромам группах больных указывает на то, что существует иммунопатогенетическая гетерогенность и РА и БА, обоснование которой дано нами ранее [5]. Вероятно, эта разнородность лежит в основе индивидуальных клинических особенностей болезни и требует дифференцированной терапии как методами западной медицины, так и методами ТКМ. При таком подходе гетерогенность по синдромам ТКМ и клинико-иммунологическая разнородность, различия между западной медициной и ТКМ в понимании патогенеза болезни стираются и дополняются современными данными об иммунопатогенезе.

И
Лим
CD3
CD4
CD8
(CD4
CD11
CD11
Fc γ (гран
Fc γ (мон
HLA-
моно
HLA-
Инде
Инде
Пока:
функ
IgM (C
IgA (C
IgG (C
Цирк
Инде
Инде:
нейтр
IL-4*
IFN-γ
TNF-α
IL-8 (C

Приме

Приме

IL-4 (C
IFN-γ
TNF-α
IL-8 (C

Таблица 3

Иммунный статус у больных РА и БА

Исследованные показатели	БА			РА		
	Медиана	Процентиль 25	Процентиль 75	Медиана	Процентиль 25	Процентиль 75
Лимфоциты (число в мм ³)	1995,0	1484,0	2758,0	1734,0	1124,0	2300,0
CD3+ (%)	54,0	46,0	62,0	58,0	56,0	66,0
CD4+ (%)	33,0	24,0	42,0	39,0	33,8	48,3
CD8+ (%)	22,5	20,3	26,3	23,0	19,0	26,0
(CD4/CD8)	1,4	1,2	2,0	1,7	1,0	2,3
CD19+ (%)	23,0	15,8	30,5	16,0	11,0	17,0
CD16+ (%)	14,0	8,0	23,0	11,0	6,5	26,0
Fc фагоцитоз (гранулоциты) (%)	65,0	57,0	78,0	66,0	59,0	73,0
Fc фагоцитоз (моноциты) (%)	54,0	46,0	67,0	56,0	49,0	68,0
HLA-DR- экспрессирующие моноциты (%)	86,0	85,0	91,0	92,0	87,5	92,5
HLA-DR- уровень экспрессии	0,5	0,4	0,5	0,5	0,4	0,5
Индекс миграции	1,1	0,9	1,2	1,1	1,0	1,2
Индекс ингибции миграции*	0,3	0,1	0,3	0,4	0,4	0,4
Показатель эффекторной функции*	4,3	3,0	7,0	2,6	1,9	2,7
IgM (г/л)	1,4	0,9	2,0	1,9	1,1	2,4
IgA (г/л)	2,1	1,7	2,3	3,0	0,8	3,2
IgG (г/л)	11,0	10,4	12,8	12,1	9,4	16
Циркулирующие ИК	23,0	18,3	25,0	31,5	22,5	41,8
Индекс активности моноцитов	2,3	1,7	2,8	2	1,6	3
Индекс активности нейтрофилов	4,2	3	5,8	4,1	3,3	6,6
IL-4* (пг/мл)	30,0	12,5	152,0	10	0	20
IFN-γ* (пг/мл)	0	0	11,0	20	10	40
TNF-α (пг/мл)	35	5	90	30	27	90
IL-8 (пг/мл)	49	16	242,5	75	51	125

Примечание: * — $p < 0,05$

Таблица 4

Содержание сывороточных цитокинов у больных РА с различными синдромами ТКМ

	Синдром ветра, холода, сырости. Недостаток Ци и Инь в организме			Синдром жара, ветра, сырости. Недостаток Инь		
	Медиана	Процентиль 25	Процентиль 75	Медиана	Процентиль 25	Процентиль 75
IL-4 (пг/мл)	10	0	20	9	0	19
IFN-γ* (пг/мл)	20	10	90	68,5	6,75	177,5
TNF-α (пг/мл)	35	10	115	62,5	4	122,5
IL-8 (пг/мл)	110	46	250	16	5	—

Примечание: * — $p < 0,05$

Таблица 5

Содержание сывороточных цитокинов у больных БА с различными синдромами ТКМ

	Пустота Ци легких на фоне пустоты селезенки			Поражение легких ветром и холодом. Пустота Ци легких		
	Медиана	Процентиль 25	Процентиль 75	Медиана	Процентиль 25	Процентиль 75
IL-4 (пг/мл)	30	11,25	150,5	40	10	—
IFN-γ* (пг/мл)	7	0	14	0	0	0
TNF-α (пг/мл)	32,5	7,5	90	82,5	0	—
IL-8 (пг/мл)	43	11,125	239,5	170	78	—

Тем самым облегчается нахождение параллелей между ТКМ и западной медициной с попыткой преодоления несоизмеримости. Напомним, что 2 основных направления рассуждения — будь то медицинские теории, парадигмы — несоизмеримы, если утверждение, сделанное в рамках одного направления (ТКМ), непонятно в рамках другого (западная медицина) [3]. Преодоление несоизмеримости — ключевой вопрос интеграции ТКМ и западной медицины и для его решения возможны несколько путей, один из которых представлен в материалах настоящей публикации.

IMMUNOLOGICAL FEATURES OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE SYNDROMES RECOGNIZED IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND ASTHMA

V.S. Shirinsky, I.V. Shirinsky, D.V. Demina, Inbo Du, A.G. Parhomenko, V.A. Kozlov

The study objective was to determine Traditional Chinese Medicine (TCM) syndromes frequency in asthma and rheumatoid arthritis (RA) and to assess immunological differences between TCM syndromes recognized within each disease category. Twenty eight patients with moderate-to-severe asthma and 29 patients with active RA were included in the study. All patients were examined by TCM specialist who made a diagnosis in accordance with TCM syndromes classification. In relatively homogeneous groups of RA and asthma patients different syndromes of TCM were recognized. Fifty per cent of asthma patients had «Lungs and kidneys Qi emptiness», «Lungs phlegm retention», 1/3 of patients was diagnosed with «Lungs, kidneys and spleen Qi emptiness», «Lungs phlegm retention», 1/5 of patients had «Invasion of pathogenic wind and cold into meridians and lungs and kidney Qi emptiness». Thirty per cent of RA patients were diagnosed with complex syndromes of «Qi liver and kidney emptiness» and «Pathogenic wind, cold and damp obstruct meridians». Twenty one per cent of RA patients had

«Pathogenic wind and cold invasion into meridians», 17% had «Pathogenic wind and cold internal attack caused meridians obstruction», 13,8% had «Heat invading liver and kidneys accompanied with pathogenic wind and damp invasion causes liver and kidney Yin deficiency». From 3% to 6% RA patients had syndromes of «Liver, spleen and kidneys Qi emptiness», «Blood Qi deficiency». There was a difference between counts of T and B-cell subsets, phagocyte function, IL-4 and IFN- γ levels between patients with different TCM syndromes within RA and asthma groups.

Литература

1. Гармаева Ч.Ц. Традиционная медицина и современность / Ч.Ц. Гармаева // Традиционная медицина — Восток и Запад. — 2003. — № 1 (1). — С. 46-52
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. — М., 2002. — 160 с.
3. Кви Сван Ху Есть ли место для комплексной медицины в Западном мире? / Кви Сван Ху // Традиционная медицина — Восток и Запад. — 2003. — № 1 (1). — С. 53-58
4. Лозовой В.П. Методы оценки клеточных эффекторных функций гиперчувствительности замедленного типа: Методические рекомендации МЗ СССР / В.П. Лозовой. — М, 1990. — 11 с.
5. Ширинский В.С. Иммунорегуляторные нарушения при различных клинических вариантах ревматоидного артрита: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.С. Ширинский. — Новосибирск, 1986. — 28 с.
6. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. 2002. Update // Arthritis and Rheumatism. — 2002. — Vol. 46. — P. 328-346.
7. Choy E. Mechanisms of Disease: Cytokine Pathways and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis / E. Choy, G.S. Panayi // N. Eng. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 907-916.
8. Eckman P. In the footsteps of the Yellow Empire: tracing the history of traditional acupuncture // San Francisco: Cypress Book, 1996. — P. 158.