

ПАТОГЕНЕЗ АСПИРИНОВОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Т.П. Сизых.

(Иркутский государственный медицинский университет)

Аспириновая бронхиальная астма (AsBA) – это патологический синдром аспиринового гепатоза, генетически детерминированного по аутосомно-доминантному типу, более вероятно, моногенного типа. Подтверждением тому являются исследования нашей клиники – данные клинико-генеалогического анализа 34 пробандов AsBA и 85 из 111 их родственников, проведенных М.А. Никоновой (2001). Среди них было установлено наличие AsBA у 42 больных и отсутствие – у 43, что свидетельствует о 50% вероятности наследования по линии наследования данного признака. Частота наследования по линии мать-дитя была достоверно чаще отмечена (в 91,3%), нежели отец-сын (в 8,7%). Существенно чаще наблюдался переход заболевания от матери к дочери, чем от матери к сыну. Сегрегационный анализ по методу Вайнберга для единичной регистрации случаев свидетельствует, что тип наследования AsBA аутосомно-доминантный, т.к. тип передачи признака ($t_{50}=0,1$) меньше 2,58.

В 1994 г. Н.Ю. Ефимовой в нашей клинике при исследовании факторов риска клинической реализации биологических дефектов (аспиринового гепатоза) по данным профмаршрута зарегистрировала у больных с высокой частотой производственные контакты с гепатотоксичными веществами: при неразвернутой клинике AsBA в 68,8% случаев, а при полной аспириновой триаде – в 90,4%. В то время как при атопической бронхиальной астме контакт с неблагоприятными производственными факторами был установлен только в 26% случаев.

Комплексное изучение Н.Ю. Ефимовой (1994), М.А. Никоновой (2001) клинико-биохимических печеночных синдромов (цитолитический, холестатический, синтетический, мезенхимально-воспалительный), включая биотрансформационную функцию печени (антипириновый тест по Логинову), а также поглотительно-выделительную – методом динамической гаммасцинтиграфии печени с техницием – обнаружили в 100% случаев у больных AsBA поражения печени. Сравнительную группу составили больные с хроническим вирусным гепатитом и больные иных форм бронхиальной астмы. У больных AsBA в период ремиссии при интерметирующем течении болезни по сравнению с вирусным гепатитом достоверно был значимо снижен клиренс антипирина. Снижение биотрансформационной функции печени (увеличение времени полувыведения и уменьшение клиренса антипирина) у больных AsBA сочеталось со

снижением синтетической (снижение холинэстеразы, альбумина и соотношения альбуминоглобулинов), поглотительно-выделительной и нарушением холестатической (повышение ГГТ, ЩФ, уровня билирубина и холестерина) функций. В то время как у больных с хроническим вирусным гепатитом нами выявлено значительное преобладание цитологического, мезенхимально-воспалительного, холестатического синдромов и менее выражены нарушение биотрансформационной системы печени.

У больных атопической бронхиальной астмой (АБА), как правило, не выявлено нарушений биотрансформационной функции печени.

Процесс микросомального окисления дополняется физиологически у здоровых лиц белково-синтетической функцией печени и в купе представляют оптимальную детоксикационную систему, наряду с системой глутатиона (А.И. Арчакова, 1975). Нами же у больных AsBA было установлено снижение как монооксигеназной, синтетической, но и своеобразный каскад изменений в системе ферментов глутатиона. В целом обезвреживающая система организма у больных AsBA значительно выражена нарушена, нежели у больных хроническим вирусным гепатитом в фазу обострения.

Изучение системы ферментов глутатиона в нашей клинике Т.П. Бардымовой (1995) показало, что у больных AsBA при разной степени тяжести течения, в т.ч. при легкой, даже в фазу ремиссии был установлен полный дефицит активности глутатионпероксидазы (ГПО), т.к. его содержание было снижено в эритроцитах и плазме. У больных же атопической бронхиальной астмой отмечалось его снижение только в плазме и в фазу обострения. Наши данные подтверждаются исследованиями других авторов, которые находили снижение уровня селена в крови у больных AsBA, а глутатионпероксидаза селенсодержащий фермент.

Дефицит содержания при AsBA зарегистрирован не только ГПО, а и глутатионтрансферазы (ГТ) в плазме в сочетании с высоким уровнем фермента гаммаглутамилтранспептидазы как в фазу ремиссии так и обострения. Содержание фермента глутатионредуктазы (ГР) в фазу обострения AsBA не изменялось ни в эритроцитах, ни в плазме, но в фазу ремиссии уровень его достоверно повышался. Повышение содержания ГГТ, вероятно, это компенсаторная реакция организма, направленная на инактивацию ксенобиотиков, в т.ч. и препарата аспирина, что важно при имею-

шемся снижении у больных AsBA активности цитохрома P-450, ГПО и ГТ. Этим же объясняется и повышение активности глутатионредуктазы в фазу ремиссии, т.к. этот фермент выполняет многочисленные защитные функции, включая обезвреживание, конъюгацию аспирина за счет восстановления глутатиона. Наличие в плазме внутриклеточных ферментов – глутатиона, свидетельство повреждения клеток и выхода его из последних. Так глутатионтрансферазы и гаммаглутатионтранспептидазы, в основном происходят из тканей печени: ГТ из гепатоцитов, ГГТ – из почечного эпителия желчевыводящих путей и бронхов (Л.П. Колесниченко, 1986).

Выявленные изменения в системе монооксигеназ и ферментов глутатиона засвидетельствовали значительные системные нарушения защиты организма больного AsBA от активных форм кислорода и его вторичных продуктов (дефицит глутатионпероксидазы), о значимых нарушениях метаболизма ксенобиотиков, продуктов обмена веществ, биологически активных веществ, в том числе эйкозаноидов, синтеза ДНК, процессов пролиферации и др.

Нарушения в двух ферментативных системах печени – системе монооксигеназной и глутатиона, универсальных систем, ответственных за метаболизм экзо- и эндогенных веществ, в т.ч. медиаторов воспаления ведет к существенному снижению клиренса их печенью, хроническому нарушению метаболического гомеостаза – метаболическому синдрому, длительной циркуляции в повышенных концентрациях продуктов протеолиза, активных форм кислорода, гидроперекисей, лейкотриенов, что, вероятно, сопровождается снижением синтетической функции гепатоцитов, истощением синтеза аминокислот, в частности, глутатиона, альбуминов, холинэстеразы, идущих на конъюгацию ксенобиотиков, метаболитов обмена и др. Доказательством наличия метаболического (интоксикационного) синдрома у больных AsBA получены соискателем Л.Г. Смольковой (1998), которая нашла, что у больных AsBA не только в фазу обострения, но и ремиссии – повышен уровень низко- и среднемолекулярных веществ в эритроцитах и плазме крови как в обострение, так и ремиссию. Нарастание их концентрации подтверждается тесной корреляционной связью со степенью тяжести болезни. Степень выраженности эндогенной интоксикации при AsBA значимо выше, нежели при АБА. Кроме того, у больных AsBA тяжелой степени нарушается почечный барьер (по данным ЯМР-спектроскопии на протонах), что сопровождалось увеличением экскреции веществ низкой и средней молекулярной массы с мочой (глицин, триметиламин-N-оксида).

Исследования сотрудником клиники С.А. Баглушкиным (1995) ПОЛ и протеазно-ингибиторной системы у больных АБА сочетающейся с патологией печени выявило выраженный дисбаланс и более высокие концентрации продуктов ПОЛ сывотки крови.

Все выше выявленные нарушения играют определяющую роль в патогенезе AsBA и ее клиническом течении. Как известно, биотрансформационная функция (монооксигеназная) печени ответственна за метаболизм поступающих извне ксенобиотиков, метаболитов обмена веществ и медиаторов воспаления и в частности эйкозаноидов. Увеличение времени полувыведения и уменьшение клиренса этих веществ ЦХ P.450 ведет к недостаточно полному метаболизму аспирина, НПВП и антипирина с помощью как монооксигеназной, так и системой ферментов глутатиона, их аккумуляции в организме, что приводит к повышению концентрации в крови эйкозаноидов и др. метаболитов, нарушению метаболического гомеостаза, интоксикации. Если учесть, что ферменты глутатиона – активные участники метаболизма арахидоновой кислоты, в частности фермент ГГТ переводит менее активную форму лейкотриена С в лейкотриен Д, который более активен и более тропен к рецепторам легких. Поскольку содержание этого фермента в циркуляции крови у больных AsBA постоянно повышено, то, вероятно, и находится ответ на поставленный многими исследователями вопрос: “Какие механизмы лежат в повышении концентрации эйкозаноидов у больных AsBA?”

Полученные данные показывают, что AsBA один из патологических синдромов аспиринового гепатоза генетически детерминированного по аутосомно-доминантному типу. Аспирин является диагностическим маркером этого заболевания, т.к. он ингибирует монооксигеназную систему и циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, способствует накоплению лейкотриенов и метаболитов в значимых концентрациях. Действие высокотоксичных веществ на клеточном уровне, в т.ч. на тучные клетки, базофилы, тромбоциты и др., влекут в свою очередь к высвобождению не иммунным путем медиаторов воспаления, порочный круг патологического процесса замыкается. Поражение на клеточном – проявляется на органном и организменном уровнях. Данное заболевание клинически проявляется полисистемно, т.к. для восстановления хронически нарушенного постоянства метаболического гомеостаза вовлекаются организм, как единой целой саморегулирующей и самовосстанавливающей системой (“государством”), органы мишени (органы дыхания, слизистые, кожа, желудочно-кишечный тракт, почки и др.), выполняющие заместительные метаболические и выделительные функции по нейтрализации метаболитов обмена веществ, ксенобиотиков и медиаторов воспаления. Выполнение ими несвойственных функций ведет к срыву их адапционных возможностей и развитию патологии в органах мишенях (полинозная риносинусопатия, бронхиальная обструкция, крапивница и др.).

Патологический синдром – AsBA, не что иное, как feed-bac, т.е. реакция саморегуляции организма. Факторами влияющими на развитие AsBA и

других патологических синдромов при аспириновом гепатозе являются длительность и интенсивность интоксикационного воздействия на ткани и органы мишени, а следовательно и возраст больного.

Выявленные биохимические нарушения находят клиническое подтверждение, а главное, как и

при глютенной, лактозной и другой ферментативной недостаточности высокая эффективность лечения достигается должными правилами жизни больного, страдающего данной энзимопатией, а не глюкокортикоидной и другой достаточно агрессивной и недостаточно эффективной терапией для этой категории больных.

© ХУРЭЛБААТАР Н., ЛХАГВАСУРЭН Ц., ОЮУНБИЛЭГ Ж. –
УДК 616.36-002:615.371/.372(517)

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СЫВОРОТОЧНОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В, ИЗГОТОВЛЕННОЙ В МОНГОЛИИ, В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Н. Хурэлбаатар, Ц. Лхагвасурэн, Ж. Оюунбилэг.

(Монгольский Государственный Медицинский Университет, Институт Общественного Здоровья)

Поскольку заболевания вызванные вирусом гепатита В (ВГВ) наносят большой вред здоровью населения и экономике нашей страны изучение его свойств и усовершенствование диагностики и лечения являются важной проблемой стоящей перед учеными.

Меры по снижению заболеваемости и смертности вызванной ВГВ начали последовательно приниматься в Монголии больше чем 10 лет назад. В Институте Общественного Здоровья Монголии была выработана технология по производству сывороточной вакцины гепатита В и исследование её иммуногенности и лечебной эффективности является важным вопросом стоящим перед отраслью здравоохранения нашей страны, имеющей высокую заболеваемость этой инфекцией. Хотя в настоящий момент в нашей стране применяются альфа интерферон, ламивудин и другие методы для вызывания пассивного иммунитета, эти методы имеют большую стоимость, применяются продолжительное время, не исключают рецидивы, во время их применения наблюдаются мутации вируса, и их неудовлетворительная эффективность указывают на необходимость разработки нового метода лечения.

Целью нашей работы являлось изучение возможности применения сывороточной вакцины гепатита В, изготовленной в нашей стране, для профилактики и лечения инфекции ВГВ.

Материалы и методы

В вакцинации против гепатита В были вовлечены 100 взрослых и детей грудного возраста, которые были HBsAg отрицательными и имели нормальный уровень АлАТ и АсАТ.

Среди взрослых субъектов вовлеченных в исследование вводился 1 мл (10 мкг/мл HBsAg) сывороточной вакцины гепатита В, а детям 0,5 мл (5 мкг/мл HBsAg) по 3 раза. Результаты вакцинации были статистически обработаны.

Лечение вакциной проводилось 30 HBsAg положительных субъектов, которым было введено 2 мл (20 мкг/мл HBsAg) сывороточной вакцины гепатита В. Вакцина вводилась в течение курса

лечения 5 раз внутримышечно в мышцы предплечья. Результаты курса лечения были проконтролированы уровнем HBsAg в крови, уровнем ДНК ВГВ, и биохимическими и иммунологическими показателями. В лечении вакциной была использована сывороточная вакцина гепатита В (MNS 4715-99) изготовленная в Институте Общественного Здоровья Монголии.

Методы исследования:

1. HBsAg, анти-HBs, анти-ВГД и анти-ВГС иммуноферментный диагностический набор фирмы "Behring" был использован для диагностики HBsAg, анти-HBs, анти-ВГД и анти-ВГС и результаты были определены на аппарате "Behring ELISA Processor III".
2. Уровень HBsAg был определен с помощью прерывного встречного иммуноэлектрофореза.
3. Экстракция сывороточной ДНК была проведена с помощью набора "QIAmpT for DNA" на автомате "Quiagen for DNA extraction".
4. Используя HBV-праймеры была проведена ПЦР и определено количество ДНК ВГВ в 1 мл крови методом связывания ферментов олигонуклеотидами.
5. Биохимические показатели функции печени определялись на анализаторе фирмы Хитаچی (Hitachi 747 analyzer), Япония.
6. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы "SPSS-9,0".

Результаты и обсуждение

Среди людей, подвергшихся вакцинации против гепатита В, после первой вакцинации количество anti-HBs положительных субъектов было 71,4% среди взрослых и 72,5% среди детей, после второй вакцинации их число достигло 78,5% и 75%, и после третьей вакцинации их число возросло до 100% и 96%.

Средний возраст носителей ВГВ подвергнувшихся лечению вакциной был 31 год, половое соотношение их было 1:1. По данным анамнеза 40% из этих больных указывали, что они не переносили инфекции вирусного гепатита. Носители ВГВ