

8. Радзинский В. Е., Гус А. И., Семятов С. М., Бутарева Л. Б. Эндометриоз: Учебно-методическое пособие. М., 2001. 52 с.
9. Azziz R. Adenomyosis: Current perspectives // Obstet. Gynecol. Clin. N. Amer. 1989. V. 16, № 1. P. 221–235.
10. Kim J and Strawn E.Y. Adenomyosis: a frequent cause of abnormal uterine bleeding // J. Obstet. Gynecol. 2000 V. 95. P. 23.
11. Parrott E., Buterworth M., Green A. et al. Adenomyosis – a result of disordered stromal differentiation // Am. J. Pathool. 2001. V. 159. P. 623–630.
12. Litschgi M. Endometriosis // Ther Umsch 1996. V. 53, № 6. P. 442–454.
13. Devlieger R. D., Hooghe T. And Timmerman D. Uterine adenomyosis in the infertility clinic // Hum. Reprod. 2003, № 2. P. 139–147.

**A. E. KHOROLSKAYA,
I. I. KUTSENKO, R. A. KHANFERYAN**

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFECTIVENESS OF COMPLEX THERAPY IN ADENOMYOSIS AFTER APPLICATION OF RONKOLEYKIN

On the basis of clinical and immunological data obtained it has been pathogenically determined that systemic and local introduction of Ronkoleykin into

adenomyosis complex therapy is preferable. Having compared the results of clinical and immunological therapy with those of traditional one it has been proved the effectiveness of the former. Thus, after the application of Ronkoleykin into complex therapy it has been clinically stated the following: an 1,9 increase of wished pregnancy, 1,8 increase of restoring menstrual function, 1,7 of pain syndrome disappearance, 1,6 reduction of uterus extend, absence of relapses. Besides all that it has been immunologically estimated both the normal popularisation and subpopularisation of lymphocytes on systemic immunity, restoration of cytokine concentration in peripheral and cervicovaginal mucus as well.

All the above mentioned allow us to putting into clinical practice the application of Ronkoleykin in the adenomyosis complex therapy.

А. И. ШАХМАТОВ

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ IGE- И НЕ-IGE-ОПОСРЕДОВАННЫМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В САНАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Санаторий «Лаба», Краснодарский край, Россия

Известно, что для лечения аллергических заболеваний широко применяются многочисленные фармакотерапевтические средства, в частности, антигистаминные препараты, глюкокортикостероидные гормоны и др. Однако у значительного числа пациентов с преобладанием в атопии неиммунных и не IgE-опосредованных иммунных механизмов, а также при псевдоатопической конституции они не обеспечивают клинического эффекта (Пыцкий В. И., 2005). Кроме того, длительная глюкокортикоидная терапия, по данным многих авторов, стимулирует аутоиммунные механизмы и развитие глюкокортикоидной зависимости (Феденко Е. С. и соавт., 2002; Holgate S. T. et al., 2001; Johansson S. G. O. et al., 2005; и др.). Поэтому поиски альтернативных вариантов при данной патологии остаются актуальной задачей.

Опираясь на многочисленные литературные данные об иммуностимулирующем действии минеральных вод, в основе которого лежит системная реакция организма (Дерябина В. М., 1971; Олефиренко В. Т., 1987), мы посчитали возможным проводить реабилитацию пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями, в санаторных условиях бальнеологического направления.

Санаторий «Лаба» располагает целебной минеральной водой, относящейся по гидрогеохимической классификации к азотно-метановым сложным – гидрокарбонатно-хлоридным натриевым – борсодержащим (Петрова Н. Г., Сафронова К. П., 1980).

При выполнении работы поставлены следующие задачи:

- определить состояние иммунологической реактивности пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями с IgE- и не-IgE-опосредованной сенсibilизацией;
- определить характер изменений иммунологического гомеостаза пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями с IgE- и не-IgE-опосредованной сенсibilизацией, в период лечения в бальнеологическом санатории;
- установить взаимообусловленность иммунологических изменений и длительности санаторного лечения;
- выявить клиническую эффективность санаторного лечения пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями с IgE- и не-IgE-опосредованной сенсibilизацией.

Характеристика клинических наблюдений

При выполнении данной работы под наблюдением находилось 157 пациентов с аллергическими заболеваниями в возрасте от 10 до 65 лет. Мужчин – 68, женщин – 89. Давность заболевания определялась от 2 до 5 лет – у 92, более 5 лет – у 65 пациентов. Этим пациентам было обеспечено трехкратное санаторное лечение в санатории «Лаба» через каждые 6 месяцев. Таким образом, они наблюдались в течение 1,5–2 лет.

Для сравнительной характеристики и оценки эффективности санаторного этапа лечения мы выделили две группы:

1-я – 75 (47,8%) пациентов с IgE-сенсibilизацией; 2-я – 82 (52,2%) пациента с не-IgE-сенсibilизацией.

В первую группу вошли пациенты с аллергическим дерматитом и хронической рецидивирующей крапивницей (18 чел.), аллергической астмой (33 чел.), аллергическим риноконъюнктивитом (10 чел.) и пищевой аллергией (44 чел.). Ко второй группе отнесены пациенты с пищевой гиперчувствительностью (16 чел.), астмой (32 чел.), контактным дерматитом и хронической крапивницей (21 чел.), риноконъюнктивитом (13 чел.). По возрастно-половому составу группы были примерно одинаковыми (статистической разницы не отмечено). Для выявления повышенной чувствительности к пищевым аллергенам использовали специфические IgE-антитела с использованием тест-наборов фирмы «Pharmacia» и панели пищевых аллергенов (MAST CLA).

Комплекс лечебных мероприятий в санаторных условиях проводился по строго индивидуальной программе. Минеральная вода назначалась в питьевом режиме, в виде ингаляций, общих ванн, плавательного бассейна, кишечных орошений, электрофореза на грудную клетку и область печени.

Методы исследования

Для оценки иммунологической реактивности применяли комплекс унифицированных тестов: подсчет абсолютного и относительного количества CD3⁺ лимфоцитов, иммунорегуляторных субпопуляций CD4⁺, CD8⁺ лимфоцитов, CD16⁺ (NK-клеток), CD19⁺ (В-лимфоцитов), определение индекса CD4⁺/CD8⁺. Оценку микробицидной системы обследуемых проводили по показателям спонтанного и стимулированного теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), количественное определение иммуноглобулинов – методом радиальной диффузии в сыворотке крови (Manchini, 1963).

Определение общего IgE в сыворотках проводили иммуноферментным методом на оборудовании UNICAP (Швеция) с использованием стандартных тест-наборов для определения общего IgE человека (IgE-total, FEIA, «Pharmacia», Швеция). Концентрацию IL-4, IL-10, IL-18 и IFN-γ в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов CYTELISATM-IL-4 и CYTELISATM-IFN-γ, чувствительность метода 0,87 pg/ml и 0,72 pg/ml соответственно. В культуре лимфоцитов с помощью наборов Human Th1/Th2 Cytokine CBA-II Kit фирмы «Becton Dickinson», США, определяли IL-4 и IFN-γ.

Средние величины иммунологических показателей у здоровых лиц заимствованы из банка данных кафедры клинической иммунологии и аллергологии Кубан-

ского государственного медицинского университета (зав. кафедрой – профессор Р. А. Ханферян).

Оценку результатов анализа цитокинов проводили на иммуноферментном анализаторе ANTHOS 2010 (фирма «Beckton Dickinson», США).

Результаты исследования и обсуждение

При первичном поступлении в санаторий у пациентов обеих групп выявлена общая тенденция к снижению показателей Т-клеточного иммунитета, однако более выраженной она была в первой группе. Наблюдалось уменьшение относительного количества CD3⁺ лимфоцитов, нарушение соотношения субпопуляций, в основном за счет повышенного содержания супрессоров (CD8⁺), и снижение иммунорегуляторного индекса CD4⁺/CD8⁺.

Функциональная активность Т-лимфоцитов, оцениваемая по реакции бласттрансформации *in vitro* на ФГА, была в той или иной степени снижена в обеих группах, но выраженные нарушения зарегистрированы во 2-й группе пациентов, что, по-видимому, связано с бактериальной зависимостью аллергических реакций.

Наряду с увеличением абсолютного количества В-лимфоцитов установлено изменение уровня иммуноглобулинов класса G и A. Последний оказался сниженным в обеих группах, а IgG достоверно повысился только у пациентов 2-й группы.

Таким образом, при оценке иммунного статуса пациентов с аллергическими заболеваниями отмечены некоторое угнетение Т-клеточного звена и активация В-системы лимфоцитов с усилением продукции иммуноглобулинов класса G.

В связи с новыми представлениями о гетерогенности Т-лимфоцитов мы изучили взаимоотношение двух типов иммунного ответа по профилю секретируемых цитокинов и антител-реагинов (IgE). В сравниваемых группах исследованы IL-4; IL-10; IFN-γ, IL-18 (табл. 1).

Из представленных результатов исследования видно, что секреторная активность Th-1-лимфоцитов снижена в обеих группах, и все же более выраженные нарушения отмечаются у лиц с атопической конституцией, поскольку содержание ключевых цитокинов (IFN-γ и IL-18) оказалось ниже принятых средних значений. В то же время выработка цитокинов, характеризующих деятельность Th2-клеток, значительно усилена: IL-4 увеличен в 5,7 раза в первой группе и в 3,4 раза – во второй; IL-10 превысил нормальные показатели в первой группе пациентов в 3 раза, во второй – в 2,7 раза.

Наряду с исследованием IgE-регуляторных цитокинов, к которым относятся IL-4 и IL-10, оценен синтез сывороточного IgE. В обеих группах он был повышен

Таблица 1

Уровень цитокинов, характеризующих функциональную активность Th-1- и Th-2-лимфоцитов у наблюдаемых пациентов при первичном поступлении в санаторий (в сыворотке крови, M±m, pg/ml)

Группы пациентов	Цитокины и их показатели			
	IFN-γ	IL-18	IL-4	IL-10
1-я, n=75	17,8±4,4	7,9±3,2	23,4±4,8	24,3±4,9
2-я, n=82	28,6±4,9	11,9±3,5	20,5±4,4	21,1±4,5
Контроль (здоровые лица), n=70	18,4±4,6	8,4±3,3	4,1±2,3	7,7±3,1

**Уровень IgE в сыворотке крови у наблюдаемых пациентов
при поступлении в санаторий ($M \pm m$, ME/ml)**

Группы и число пациентов	Показатели IgE (средние значения)
1-я, n=75	359,0 $\pm$ 3,0**
2-я, n=82	356,0 $\pm$ 2,9**
Контроль (здоровые лица), n=70	106,5 $\pm$ 3,8
p	1–2>0,05

Примечание: ** – достоверность различий по сравнению со здоровыми лицами.

в 3,2 раза ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми лицами (табл. 2).

Полученные результаты исследования позволяют подтвердить общую закономерность усиления Th2-опосредованного ответа у пациентов с различными аллергическими заболеваниями. Вместе с тем следует отметить, что статистически значимой разницы в иммунологических показателях при IgE- и не-IgE-опосредованной сенсibilизации не получено.

После проведенного комплексного лечения в санаторных условиях корреляционная связь двух типов иммунного ответа продолжала выявляться, но уже с превалированием Th1-ответа (рис. 1, 2).

Прежде всего следует обратить внимание на тенденцию восстановления равновесия между функциональной деятельностью Th1- и Th2-клеток лимфоцитов. При этом пациенты с не-IgE-опосредованными аллергическими заболеваниями были склонны к более быстрому смещению иммунного ответа в сторону функционального усиления Th1-клеток, в то время как у пациентов с установленной IgE-сенсibilизацией отмечалась монотонная реакция по усилению Th1-направленности иммунных клеток, однако в конце периода наблюдения все-таки достигнуто превалирование Th1-иммунного ответа.

Динамическое наблюдение за клиническим течением аллергических заболеваний у наблюдаемых пациентов в течение 2 лет позволило оценить характер инволютивных реакций и стойкость эффекта от реабилитационных мероприятий в бальнеологическом санатории.

Так, при астме зарегистрировано существенное улучшение вентиляционной способности легких. У пациентов первой группы ОФВ₁ при контрольном обследовании (после 3-го курса санаторного лечения) был в 1,5 раза выше (на 26,7%), ПСВ тоже превысила исходные данные в 1,5 раза, т. е. на 30,1%. Во второй группе пациентов ОФВ₁ увеличился в 1,4 раза (на 26,9%), ПСВ также увеличилась в 1,5 раза (на 27,4%).

Осуществляя реабилитационную программу по методу «шаг назад» у пациентов, пользующихся ИГК, нам удалось у 32, что составило 82,1%, прекратить гормональную терапию без эпизодов обострения на протяжении одного-двух лет, т. е. периода наблюдения в течение трех курсов санаторного лечения. У остальных 7 гормональная терапия снижена до поддерживающих доз (200–400 мкг/день).

Наблюдая пациентов с риноконъюнктивитом в течение 3 курсов санаторного лечения, мы можем также констатировать продолжающийся процесс закрепления Th1-пути иммунного ответа. В результате комплексного бальнеотерапевтического воздействия вы-

раженность симптомов ринита стала минимальной. Нормализовался сон, увеличилась дневная активность, в межсанаторный период восстановилась работоспособность в обычном режиме, снизилась частота ОРЗ. Все пациенты отметили улучшение качества жизни.

Для оценки тяжести дерматита (крапивницы) мы использовали шкалу SCORAD, которая предусматривает балльную оценку объективных симптомов: эритемы, отека, папулезных элементов, корок (мокнущая, эксфолиация, лихенификация), шелушения, сухости кожи. Интенсивность каждого признака оценивается по 4-балльной шкале: 0 – отсутствие; 1 – слабая; 2 – умеренная; 3 – сильная. Расчет индекса SCORAD производится по формуле:

$$\text{SCORAD} = A/5 + 7B/2 + C,$$

где

A – распространенность поражения кожи;

B – сумма баллов интенсивности клинических симптомов АтД;

C – сумма оценок субъективных нарушений по визуальной аналоговой шкале.

При поступлении в санаторий у пациентов первой группы значения этого индекса были равны 75,0, во второй – 59,25. Наблюдения за этой категорией пациентов позволили прийти к выводу о том, что более выраженный и ускоренный эффект отмечается при дерматите и хронической крапивнице. К окончанию первого курса санаторного лечения в 89,2% случаев наблюдалась позитивная динамика дерматореспираторного синдрома, вплоть до нулевой отметки по шкале SCORAD, у 10,8% – до 1, с последующим стойким положительным эффектом.

Клиническая эффективность бальнеологической программы подтверждена и при реабилитации пациентов с пищевой гиперчувствительностью. Оздоровляя пищеварительную систему у наших пациентов, мы получили клинический эффект и при пищевой аллергии. К окончанию срока наблюдения за пациентами нам удалось вернуть в пищу почти все продукты, на которые ранее наблюдалась аллергическая реакция.

Таким образом, можно констатировать, что полученные результаты бальнеологического лечения аллергических заболеваний как с IgE- так и с не-IgE-сенсibilизацией расширяют возможности реабилитации в условиях минеральных источников пациентов с данной патологией независимо от механизма развития аллергии.

Заключение

Проведенные исследования позволили установить иммуномодулирующее корригирующее воздействие бор-содержащей минеральной воды Лабинского источника

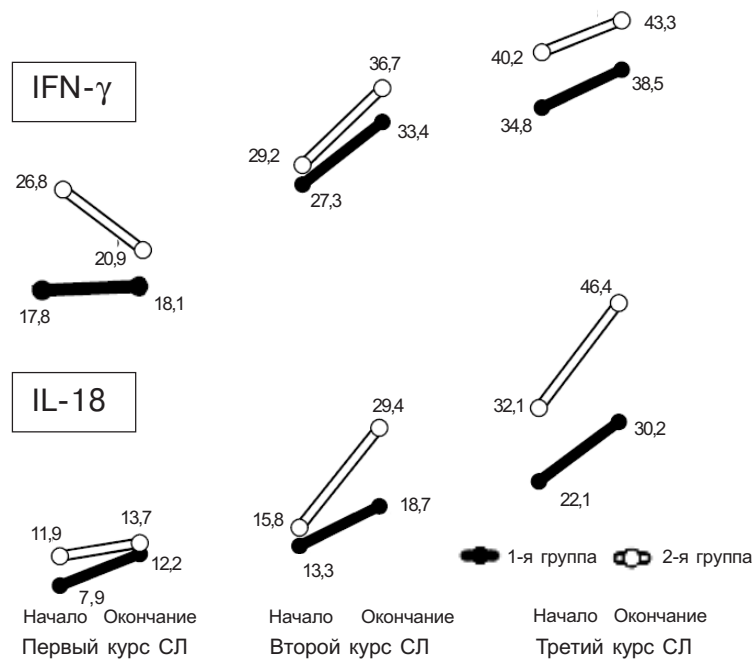


Рисунок 1. Сравнительные показатели цитокинов IFN-γ и IL-18 у наблюдаемых пациентов в динамике (в сыворотке крови)

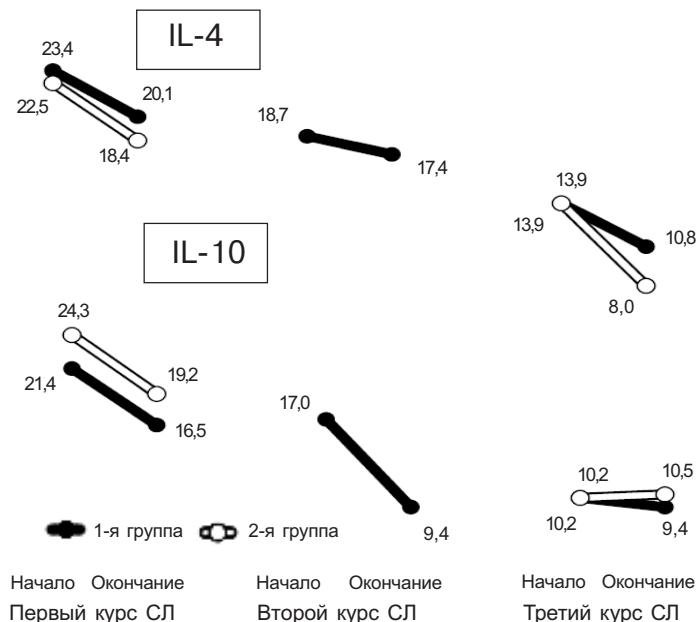


Рисунок 2. Сравнительные показатели цитокинов IL-4 и IL-10 у наблюдаемых пациентов в динамике (в сыворотке крови)

при аллергических заболеваниях. Сравнительное изучение цитокиновой системы показало изначальное преобладание функциональной способности Th-2-клеток в иммунном ответе как при подтвержденной, так и при неподтвержденной IgE-сенситизации. Многократная (не менее 3 курсов) терапия в санаторных условиях способствует достижению положительного баланса в сторону Th-1-хелперов и стойкого клинического эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дерябина В. М. Механизм физиологического и лечебного воздействия минеральных вод // Лечебные минеральные воды. Пятигорск, 1971. С. 69–71.
2. Олефиренко В. Т. Современное представление о действии минеральных вод и лечебных грязей на организм // Физические факторы в профилактике, лечении и медицинской реабилитации. М., 1987. С. 48–51.
3. Пыцкий В. И. Неиммунные механизмы в патогенезе атопической группы заболеваний // Аллергология и иммунология. Т. 6. № 1. 2005. С. 98–105.

4. Феденко Е. С., Ильина Н. И., Гущин И. С. // Бронхиальная астма. Атопический дерматит / Под ред. А. Г. Чучалина. Атмосфера, 2002. 253 с.

5. Holgate S. T., Davies D. E. Воспаление стенок дыхательных путей и структурные изменения их стенок – причина или следствие? // Астма. 2001. № 2 (1). С. 9–17.

6. Johansson S. Y. O., Bieber T., Dahl R. et al. Новая номенклатура общепринятых терминов в аллергологии: Доклад Комиссии номенклатурного комитета Всемирной организации по аллергии, октябрь 2003 г. // Аллергология и иммунология. Т. 6. № 1. 2005. С. 92–97.

A. U. SHACHMATOV

REHABILITATION OF PATIENTS WITH ALLERGIC DISEASES UNDER SANATORIUM FACILITIES

The article deals with alternative variants of treating allergic diseases in conditions of balneological sanatorium. Immunological study revealed immunocorrecting effect of sanatorium treatment of allergic diseases with boron containing mineral water.