

ские возможности на 6 нед, питье – на 12–16 нед, письмо – на 16 нед, движения – на 6–16 нед [13, 53, 91].

По данным некоторых исследований, инъекции ботулотоксина уменьшают преимущественно кинетический тремор и в меньшей степени влияют на проявления постурального [12].

Побочный эффект в виде слабости в руках при использовании низких доз выявляется у 30% пациентов, при введении высоких доз – почти у 70%. При треморе головы ботокс вводят в кивательные и ременные мышцы. Дозы колеблются от 40 до 400 ЕД [90]. При треморе голоса его дозировки составляют 0,6–15 ЕД. При лечении ботулотоксином тремора голоса возможны дыхательные нарушения, осиплость голоса [15, 41]. Осложнения лечения ботулотоксином связаны с чрезмерным расслаблением мышц-мишеней.

Классической мишенью для стереотаксиса и хронической стимуляции является вентральное промежуточное ядро таламуса [80, 92]. Эффективность деструкции Vim известна с 1960-х годов [84]. Недавние исследования по DBS показали, что каудальная зона центральной препетлевой лучистости, расположенная над таламусом, может быть более эффективной целью, чем Vim у некоторых пациентов [42]. Стимуляция Vim и близлежащей зоны результативна в случае тремора при рассеянном склерозе, дистонии, ортостатическом, дистоническом, таламическом треморе и треморе Холмса, но не в такой мере, как при ЭТ или БП [21].

Исследования тремора продолжаются в различных направлениях, включая электрофизиологию, патофизиологию, экспериментальное моделирование, генетику, морфологию, нейровизуализацию и терапевтические исследования. Нуждаются в пересмотре классификации и диагностические критерии различных заболеваний, сопровождающихся тремором, особенно ЭТ, дистоническим тремором, БП. Существующие сведения о гетерогенности и полисимптомности ЭТ, размытость границ диагностики дистонического тремора и ЭТ или дрожательной формы БП и ЭТ, многообразие источников генерации различных вариантов тремора, неоднозначность специфичности медикаментозных и нейрохирургических методов лечения нуждаются в подтверждении крупными плацебоконтролируемыми рандомизированными слепыми исследованиями.

Список литературы см. на сайте: www.rusvrach.ru

WHAT DO WE KNOW ABOUT TREMOR?

Z. Zalyalova, MD

Kazan Medical University, Diagnostic Consulting Center for Extrapyraxidal Diseases and Botulinum Toxin Therapy, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan

The types of tremor differ in the rate of generation, the conditions of occurrence, and the association with other motor disorders and require meticulous medical analysis. Most diseases accompanied by tremor progress, resulting in limitations in working capacity and domestic activities.

Key words: essential tremor, orthostatic tremor, dystonic tremor, thalamic tremor, Holmes' tremor, botulinum toxin therapy, stereotaxis, deep brain stimulation.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ: КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

Н. Чичкова, кандидат медицинских наук,
Е. Гитель, кандидат медицинских наук,
Н. Сулейманова, кандидат медицинских наук
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: nvchichkova@mail.ru

Установлено, что сопутствующие заболевания полости носа и околоносовых пазух при бронхиальной астме формируют более выраженный клеточный и гуморальный ответ иммунной системы, чем при изолированном поражении верхних и нижних дыхательных путей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергический ринит, Т- и В-лимфоциты.

Проблема взаимосвязи патологических изменений верхних и нижних дыхательных путей не теряет актуальности в течение многих лет, что обусловлено неуклонным ростом частоты аллергических заболеваний. Особенно четко это выявляется при бронхиальной астме (БА) и аллергическом рините (АР).

БА и АР – наиболее часто встречающиеся в клинической практике заболевания дыхательных путей. Проведенные в последние десятилетия эпидемиологические исследования показали, что около 1/3 больных АР страдают atopической БА и у более чем у 85% пациентов БА диагностируют АР [10, 13].

В 2001 г. принята программа ВОЗ «Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму» (ARIA), в которой подчеркнута общность патологических процессов, развивающихся в дыхательной системе при АР и БА, определена необходимость тщательного обследования больных для выявления как АР, так и БА. Указано также, что лишь стратегия комбинированного лечения заболеваний верхних и нижних дыхательных путей является единственно эффективной при ведении данной категории больных [8]. В новой редакции Глобальной стратегии по лечению и профилактике бронхиальной астмы (программа GINA) особая роль уделена АР как независимому фактору риска развития БА [2].

Взаимосвязь БА и АР обусловлена общностью анатомического строения, сходными механизмами формирования воспалительной реакции, развивающейся в дыхательной системе, а также сложными ринобронхиальными процессами, реализующимися с участием нервной системы. Активно обсуждается вопрос о едином заболевании, формирующемся в дыхательной системе, вводится понятие «хронический аллергический респираторный синдром» [12]. Предполагают, что два патологических состояния (АР и БА) по сути – проявление одного заболевания, которое дебютирует с поражения

верхних либо нижних дыхательных путей или с одновременного вовлечения в патологический процесс различных отделов дыхательной системы [11]. Подчеркивается роль взаимодействия АР и БА на формирование особенностей их клинического течения [20].

Сходная воспалительная реакция с участием эозинофилов, тучных клеток, макрофагов, активированных лимфоцитов развивается в слизистой оболочке верхних и нижних дыхательных путей при БА и АР [17]. Известно, что возникновение аллергической реакции немедленного типа связано с преобладанием Т-лимфоцитов типа Th2, формирующих гуморальный вариант иммунного ответа. Th2-лимфоциты продуцируют цитокины, в частности ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ13 и др. Так, ИЛ5 является основным фактором, активирующим эозинофилы. ИЛ4 и ИЛ13 в контексте гуморального иммунного ответа способствуют синтезу IgE В-лимфоцитами. Активированные В-лимфоциты характеризуются высокой экспрессией поверхностного антигена В-лимфоцитов CD23⁺, который является низкоаффинным рецептором для IgE, а также регулирует синтез IgE плазматическими клетками. Экспрессия CD23⁺ регулируется непосредственно ИЛ4 и ИЛ13, поэтому повышение уровня экспрессии CD23⁺ на поверхности зрелых лимфоцитов является косвенным свидетельством присутствия ИЛ4 и ИЛ13 в период клеточной активации [7].

Перечисленные цитокины вовлекают в указанный процесс весь спектр эффекторных клеток, определяющих развитие IgE-опосредованного иммунного ответа: тучные клетки, базофилы и эозинофилы. Тучные клетки и базофилы после антигениндуцированного перекрестного взаимодействия рецепторов для IgE на их клеточной мембране секретируют не только медиаторы аллергических реакций, но и цитокины, соответствующие набору цитокинов Th2-клеток. В результате происходит удлинение и усиление IgE-опосредованного иммунного ответа [3]. Поздние проявления аллергии немедленного типа обусловлены альтернативной формой воспалительной реакции – эозинофильным воспалением, основой которого является привлечение эозинофилов в очаг поражения под влиянием ИЛ5, а также хемокинов, вырабатываемых тучными клетками и Th2-лимфоцитами [5, 18].

Хроническое персистирующее воспаление приводит к формированию структурных изменений в тканях – развивается процесс ремоделирования, механизмы которого разные в слизистой оболочке полости носа

и в бронхах [4, 20]. Принято считать, что особенности строения эпителия полости носа и бронхов, наличие в стенке бронхов гладкомышечных волокон определяют различные механизмы формирования этого процесса. Так, при БА хроническое персистирующее воспаление приводит к утолщению базальной мембраны, повышению коллагенообразования, гипертрофии и гиперплазии гладкой мускулатуры бронхов [14].

Процессы ремоделирования верхних дыхательных путей менее изучены. Выявлены сходные с бронхиальными изменения слизистой оболочки полости носа в виде слущивания эпителия, утолщения базальной мембраны и появления миофибробластов [16]. Показано, что данные морфологические изменения не являются проявлениями АР, а в большей степени определяются у больных хроническим риносинуситом с полипозными разрастаниями или без них [6, 19]. У пациентов с круглогодичным АР по сравнению с больными сезонным АР определяется значимое утолщение эпителиального слоя [9]. Резкое утолщение базальной мембраны слизистой оболочки полости носа и бронхов обнаружено у больных со стероидозависимой БА и АР. Сходные результаты получены при исследовании слизистой оболочки бронхов больных АР без признаков БА. Так, утолщение базальной мембраны и эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки бронхов без клинических и инструментальных признаков БА обнаружены у пациентов, страдающих АР, что является свидетельством единого патологического процесса, развивающегося в дыхательной системе [15]. Вместе с тем весьма вероятно, что общие иммунопатологические процессы, выявляемые при исследовании слизистой оболочки полости носа (ПН) и бронхов при АР и БА, определяются наличием сходного системного воспалительного ответа с участием как клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы [1].

В связи с этим были изучены отдельные показатели состояния иммунной системы у больных БА. Обследованы 75 пациентов, находившихся на лечении в клинике факультетской терапии им. В.Н. Виноградова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Всем больным проведено оториноларингологическое обследование, обнаружившее у 64 (82,8%) из них сопутствующие заболевания ПН и околоносовых пазух (ОНП).

Для оценки влияния сопутствующих заболеваний ПН и ОНП на формирование особенностей иммунного статуса больных БА пациенты были разделены на группы

в соответствии с наличием или отсутствием сопутствующих заболеваний ПН и ОНП. Первую группу (n=11) составили пациенты БА без сопутствующей ЛОР-патологии, 2-ю (n=64) – больные БА с сопутствующими заболеваниями ПН и ОНП. В качестве группы сравнения (3-я группа) обследованы 26 больных с поражением ПН и ОНП без заболеваний нижних дыхательных путей. БА у этих больных была исключена после проведения основных клинико-лабораторных исследований (табл. 1).

Таблица 1

Показатель	Характеристика обследованных		
	Группа		
	1-я	2-я	3-я
Мужчины/женщины	2 (18,2)/9 (81,8)	11 (17,2)/53 (82,8)	9 (34,6)/17 (65,4)
Возраст, годы	55,8±15,8	46,5±14,7	38,2±15,8
Длительность течения БА, годы	9,2±8,0	9,3±11,2	–
Длительность заболевания ПН и ОНП, годы	–	11,0±10,3	12,1±11,1
ОФВ ₁ , % от должного	58,2±22,2*	66,9±25,3*	108,5±15,7
Полипозный риносинусит	–	35 (54,7)*	12 (46,2)
Аллергический ринит	–	29 (45,3)*	14 (53,8)

Примечание. В скобках указан процент. * p<0,05 между показателями в 1-й или 2-й группе по сравнению с 3-й; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 с.

Отметим, что во всех группах преобладали женщины. В 1-й группе были пациенты более старшего возраста, среди которых доминировали больные с тяжелым течением БА (54,5%) и низким показателем $ОФВ_1$ —58,2±22,2%. Во 2-й группе большинство составили пациенты со среднетяжелым течением заболевания — 45,3%; $ОФВ_1$ — 66,9%±25,3. Длительность БА у больных 1-й и 2-й групп не превышала в среднем 9,3 года и была сопоставима. При сравнении характера поражения ПН и ОНП у пациентов 2-й и 3-й групп обнаружено более частое развитие полипозного риносинусита (54,7%) у больных БА, в то время как в 3-й группе (без патологии нижних дыхательных путей) большинство составили пациенты с аллергическим ринитом (53,8%). Длительность заболевания ПН и ОНП во 2-й и 3-й группах была сопоставима и не превышала в среднем соответственно 11 и 12,1 года.

Для сравнительной оценки состояния иммунной системы у пациентов изучена фенотипическая характеристика основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлуориметрии на приборе Epics XL (BECKMAN COULTER, USA) с использованием моноклональных антител, меченных флюоресцином изоцианатом (FITC) или фикоэритрином (PE); (IMMUNOTECH, IOTest). Определено процентное и абсолютное содержание Т-лимфоцитов ($CD3^+$), В-лимфоцитов ($CD19^+$), Т-хелперных клеток ($CD3^+CD4^+$), цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+CD8^+$), естественных киллерных клеток ($CD16^+CD56^+$), естественных киллерных клеток, несущих маркер Т-лимфоцитов ($CD3^+CD16^+CD56^+$), активированных Т-лимфоцитов ($CD3^+HLA/DR^+$) и активированных В-лимфоцитов ($CD23^+$). Полученные результаты представлены в табл. 2.

Не обнаружено статистически значимых различий в содержании хелперных Т-лимфоцитов ($CD3^+CD4^+$), цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+CD8^+$), естественных киллерных клеток ($CD16^+CD56^+$), а также NK-клеток, несущих маркер Т-лимфоцитов ($CD3^+CD16^+CD56^+$) у пациентов всех 3 групп. Общее содержание В-лимфоцитов ($CD19^+$) в периферической крови у обследованных больных было достоверно неразличимо и не выходило за пределы нормы.

Вместе с тем полученные результаты свидетельствуют об определенном достоверном возрастании общего количества Т-лимфоцитов у больных БА (1-я и 2-я группы) по сравнению с показателями при изолированном поражении ПН и ОНП. Так, процентное содержание общей популяции Т-лимфоцитов оказалось достоверно выше у пациентов 1-й и 2-й групп, чем 3-й, тем не менее этот показатель не выходил за пределы нормативных значений.

Сравнительный анализ содержания в периферической крови активированных

Т-лимфоцитов ($CD3^+HLA/DR^+$) также выявил различия между группами больных. Так, во 2-й группе данный показатель значимо превышал норму и достоверно отличался от результатов, полученных в других группах.

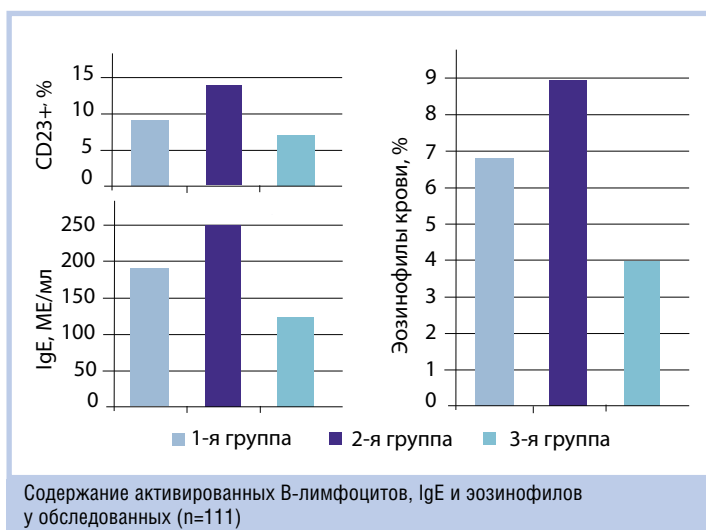
Наиболее информативными оказались результаты исследования количества В-лимфоцитов, несущих на своей поверхности низкоаффинный рецептор для IgE ($CD23^+$). Обнаружено достоверное повышение их количества у пациентов, страдающих БА (1-я и 2-я группы), по сравнению с таковым при патологии ПН и ОНП (3-я группа). В целом у больных БА этот показатель превышал норму, а у пациентов с изолированным поражением верхних дыхательных путей оставался в интервале нормативных показателей. Более того, при сравнении полученных показателей В-лимфоцитов ($CD23^+$) внутри групп статистически значимыми оказались различия у больных БА в сочетании с заболеваниями ПН и ОНП (2-я группа).

Важным диагностическим показателем общей аллергии организма и одновременно критерием тяжести течения БА и АР, а также полипозного риносинусита явилось

Таблица 2
Основные показатели иммунного статуса у больных (M±m)

Показатель	Норма	Группа		
		1-я	2-я	3-я
Лейкоциты, абс., $10^9/л$	4,5–9,5	8,8±2,5	7,0±2,2	6,8±0,26
Лимфоциты: % абс., $10^9/л$	18–39 1,0–1,6	26,5±2,4 1,9±0,09	31,4±0,74 2,3±0,05	27,8±1,39 1,8±0,1
$CD3^+$: % абс., $10^9/л$	60–85 1,0–2,2	77±10,3** 1,3±0,48	75±7,04** 1,7±0,47	70±14,6 1,4±0,32
$CD3^+CD4^+$: % абс.	29–49 0,6–1,0	41±1,8 1,0±0,04	48±1,4 1,1±0,03	45±0,8 0,86±0,03
$CD3^+CD8^+$: % абс.	11–38 0,4–0,9	29±1,59 0,63±0,04	25±6,6 0,57±0,02	26±6,3 0,48±0,02
$CD19^+$: % абс.	7–19 0,1–0,4	13,2±5,8 0,23±0,1	14,5±4,7 0,26±0,14	12,4±5,9 0,23±0,14
$CD3^+CD16^+$: % абс.	8–19 0,1–0,4	9,6±2,0 0,22±0,02	9,6±0,5 0,21±0,01	10,8±0,6 0,20±0,01
$CD3^+CD16^+$ $CD56^+$: % абс.	0,5–6,0 0,01–0,1	5,1±1,4 0,11±0,04	6,0±3,6 0,13±0,01	4,5±2,2 0,08±0,007
$CD3^+HLA/DR^+$: % абс.	0,5–6,0 0,01–0,1	5,9±3,4* 0,13±0,08*	8,5±3,7** 0,28±0,03**	5,6±2,8 0,06±0,05
$CD23^+$: % абс.	0,5–7,5 0,01–0,1	8,6±2,8*,** 0,11±0,02	12,5±4,3** 0,16±0,009*,**	5,8±3,1 0,08±0,01
Эозинофилы, %	0,0–5,0	6,34±0,8*,**	8,71±1,4**	3,7±1,1
IgE, МЕ/мл	20–100	184,3±17,6*,**	248,4±20,1**	127,2±15,3

* $p < 0,05$ между показателями в 1-й и 2-й группах; ** между показателями в 1-й или 2-й группах по сравнению с 3-й.



повышенное содержание в периферической крови эозинофилов и сывороточного Ig E. В 1-й и 2-й группах (у пациентов с БА) содержание эозинофилов было повышено, причем в наибольшей степени (8,7%) – во 2-й группе (в 1-й – 6,3%, в 3-й – 3,7%). У пациентов 2-й группы обнаружен также самый высокий уровень сывороточного IgE (248,4 МЕ/мл; в 1-й группе – 184,3 МЕ/мл, в 3-й – 127,2 МЕ/мл). Отметим, что во всех группах этот показатель был выше нормативных значений (см. рисунок).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о более выраженной активации как клеточного, так и гуморального иммунитета у больных БА, чем при изолированном поражении ПН и ОНП. Вместе с тем у больных БА с сопутствующими заболеваниями ПН и ОНП значимо возрастала активность системных иммунных реакций – происходило достоверное увеличение содержания В-лимфоцитов (CD23⁺), уровня сывороточного IgE, а также эозинофилов периферической крови, что несомненно является прогностически неблагоприятным фактором развития заболевания. Полученные результаты, по-видимому, отражают формирование более напряженного состояния иммунной системы при сочетанном поражении верхних и нижних дыхательных путей при БА, сочетающейся с заболеваниями ПН и ОНП.

Литература

1. Бондарева Г. П. Астматическая триада. Клинико-иммунологическая характеристика. Пути формирования. Терапевтические подходы: дисс. ... докт. мед. наук. – М., 2009. – 256 с.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы, пересмотр 2007 г. / под ред. А. Г. Чучалина – М., 2008. – 108 с.
3. Порядин Г. В. Молекулярные и клеточные механизмы иммунопатологии. – М., 2008. – 46 с.

4. Фисенко В. П., Чичкова Н. В. Ремоделирование при бронхиальной астме: принципы формирования и возможности фармакологического воздействия // *Врач.* – 2006; 12: 14–21.
5. Ярилин А. А. Иммунная защита системы дыхания в кн. Респираторная медицина / под ред. А. Г. Чучалина. – М., 2007. – С. 186–227.
6. Bachert C., Zhang N. The upper airways in severe asthma, in *Difficult-to-treat severe asthma* (Chung K. F., Bel E. Y., Wenzel S. E. – eds) // *Eur. Resp. Soc. Mon.* – 2011; 51: 189–199.
7. Bonnefoy J.-Y., Lecoanet-Henchoz S., Aubry J.-P. et al. CD23 and B-cell activation // *Current Opin. Immunol.* – 1995; 7: 355–359.
8. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 // *Allergy.* – 2008; 63 (86): 8–160.
9. Calderon M., Losewicz S., Prior A. et al. Lymphocyte infiltration and thickness of the nasal mucous membrane in perennial and seasonal allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1994; 93 (5): 635–643.
10. Demoly P., Bousquet P. Links between allergic rhinitis and asthma still reinforced // *Allergy.* – 2008; 63 (3): 251–254.
11. Hayden M. Allergic rhinitis: diagnosis, treatment, and its effect on asthma // *J. Asthma and Allergy educator.* – 2010; 1 (1): 8–11.
12. Hens G., Vanaudenaerde B., Bullens D. et al. Sinonasal pathology in nonallergic asthma and COPD: «united airway disease» beyond the scope of allergy // *Allergy* – 2008; 63 (3): 261–267.
13. Leynaert B., Neukirch F., Demoly P. et al. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity // *J. Allergy Clin Immunol.* – 2000; 106 (Suppl.5): 201–205.
14. Lazzar A., Panettieri R. Airway smooth muscle: a modulator of airway remodeling in asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005; 116 (3): 488–495.
15. Milanese M., Crini E., Scordamaglia A. et al. On the functional consequences of bronchial basement membrane thickening // *J. Appl. Physiol.* – 2001; 91 (3): 1035–1040.
16. Ponikau J., Sherris D., Kephart G. et al. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: is the histopathology similar to asthma? // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2003; 112: 877–882.
17. Sohn S., Park H., Chang Y. et al. Evaluation of cytokines mRNA in induced sputum from patients with allergic rhinitis: relationship to airway hyperresponsiveness // *Allergy.* – 2008; 63 (3): 268–273.
18. Sudha S., Kejal J., Amol M. et al. Role played by Th2 type cytokines in IgE mediated allergy and asthma // *Lung India.* – 2010; 27 (2): 66–71.
19. Takeuchi K., Majima Y. Remodeling in chronic sinusitis and nasal polyps // *Allergol. Intern.* – 2005; 54 (1): 39–43.
20. Togias A. Rhinitis and asthma: Evidence for respiratory system integration // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2003; 111 (6): 1171–1183.

ASTHMA AND UPPER RESPIRATORY TRACT DISEASES: CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PARALLELS

N. Chichkova, Candidate of Medical Sciences; **E. Gitel**, Candidate of Medical Sciences *N. Suleimanova*, Candidate of Medical Sciences *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

In asthma, concomitant diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses were found to give rise to a more pronounced cellular and humoral immune response than those in isolated upper and lower respiratory tract lesion.

Key words: bronchial asthma, allergic rhinitis, T and B lymphocytes.