Γ . Э.Хаптхаева 1 , А.Г. Чучалин 1 , А.А.Пустовалов 2 , К.А.Зыков 3 , Н.А.Колганова 4

Респираторная инфекция и роль сывороточных биомаркеров при обострении атопической бронхиальной астмы

- 1 ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России": 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4;
- 2 ООО "Независимая лаборатория "ИНВИТРО": 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16, к. 3;
- 3 лаборатория пульмонологии Московского государственного медико-стоматологического университета: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20 / 1;
- 4 Российский государственный медицинский университет им. Н.А.Пирогова: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

G.E.Khaptkhaeva, A.G.Chuchalin, A.A.Pustovalov, K.A.Zykov, N.A.Kolganova

Respiratory infection and a role of serum biomarkers in exacerbation of atopic asthma

Summary

Various triggers can result in exacerbation of asthma. The purpose of the present research was to study role serum biomarkers against in patients with frequent exacerbations of atopic asthma caused by respiratory infection. Thirty-one patients were investigated, of them 4 men and 27 women (mean age, 50.4 ± 13.5 years). In patients with exacerbation of atopic asthma caused by respiratory infection, wide-spectrum microbiological testing found that the cause of exacerbation was viruses (29.0 %), bacteria (45.2 %) and associations of microorganisms (25.8 %). In patients with bacterial infection, CRP level was significantly increased while in patients with viral infection, the level of INF- γ was significantly lowered. This fact implicates an etiologic value of these biomarkers in asthma exacerbations. Comparative analysis of serum levels of the cytokines in patients with viral vs bacterial exacerbations of the disease did not show any statistically significant difference.

Key words: bronchial asthma, infection, bacteria, viruses, CRP, interferon-γ, cytokines.

Резиме

К обострению бронхиальной астмы (БА) могут привести различные триггеры, в т. ч. респираторная инфекция. Целью настоящего исследования явилось изучение значимости сывороточных биомаркеров у пациентов с частыми обострениями атопической БА на фоне респираторной инфекции. Был обследован 31 человек — 4 мужчины и 27 женщин (средний возраст — 50.4 ± 13.5 лет). У больных с обострением атопической БА на фоне респираторной инфекции в результате комплексной микробиологической оценки было выявлено, что причиной обострения являлись вирусная (29.0 %), бактериальная (45.2 %) инфекция и ассоциации микроорганизмов (25.8 %). Уровень С-реактивного белка достоверно повышался у больных с бактериальной инфекцией, в то время как уровень интерферона- γ был достоверно снижен у пациентов с вирусной инфекцией, что свидетельствовало о диагностической значимости в этиологии обострения болезни. При сравнении сывороточных уровней данных цитокинов в исследуемых группах больных статистически значимой разницы не обнаружено.

Ключевые слова: бронхиальная астма, инфекция, бактерии, вирусы, С-реактивный белок, интерферон-у, цитокины.

Бронхиальная астма (БА) относится к наиболее распространенным во всем мире хроническим заболеваниям, представляющим значительную социальную проблему как для детей, так и для взрослых [1]. БА характеризуется гиперреактивностью дыхательных путей и воспалением, в котором различные клетки (эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги и Т-лимфоциты), цитокины и медиаторы воспаления играют важную роль. У большинства пациентов БА контролируется медикаментозной терапией и редко требует госпитализации в стационар. Однако у ~ 1/2 всех пациентов с БА возникают эпизоды ухудшения в течении заболевания – обострения [2]. Резервы терапии обострений БА имеют свои ограничения. Ингаляционные глюкокортикостероиды – основа терапии БА, но они эффективны не во всех аспектах болезни. У взрослых пациентов даже оптимальная терапия снижает частоту обострений на ~ 40 % [3].

К обострению БА могут привести различные триггеры [1]. Почти 80 % обострений БА может быть вызвано вирусами [4]. Широко известно участие риносинтициального вируса (РСВ) в патогенезе БА [5].

Роль бактериальной инфекции в инициировании или поддержке астматического воспаления изучена недостаточно [6]. Однако в последние годы появились данные, доказывающие связь инфицирования некоторыми бактериями, например *Chlamydophila pneumoniae*, с началом БА у взрослых [7], тяжестью заболевания [8] и частотой обострений [9]. В целом данные о микробном спектре возбудителей у больных с обострением БА на фоне респираторной инфекции очень скудны и противоречивы, поэтому изучение состояния микробиоценоза дыхательных путей представляет определенный интерес в отношении его влияния на течение БА.

Недавние исследования продемонстрировали, что пациенты с БА более подвержены клиническому и воспалительному неблагоприятному воздействию респираторных вирусов вследствие преобладания Т-хелперных клеток 2-го типа или уменьшения активности Т-хелперных клеток 1-го типа (Th1) и интерлейкина-10 (IL-10) [10]. Предполагается, что в ответ на инфекцию появляются значительные дефекты в реакциях цитокинов врожденной иммунной систе-

мы у пациентов, страдающих БА, по сравнению со здоровыми людьми [11]. Кроме локального воспаления при БА имеет место и системное воспаление, о чем свидетельствует повышение уровня плазменного фибриногена и сывороточного амилоида А [12]. Наличие системного воспаления может быть особенно важно для подтверждения факта обострения болезни, идентификации его этиологического происхождения. Так, исследование биомаркеров системного воспаления и их взаимосвязей может уточнить характер инфекционного обострения БА.

Целью настоящего исследования явилось изучение значимости сывороточных биомаркеров на фоне респираторной инфекции у пациентов с частыми обострениями атопической БА.

Материалы и методы

Исследование было открытым поперечным и выполнялось на базе НИИ пульмонологии ФМБА России (Москва). Критериями включения пациентов в исследование были: возраст от 17 до 70 лет; установленный диагноз БА средней степени тяжести; базисная терапия в соответствии с рекомендациями GINA (2006) [1]; наличие в анамнезе частых, не менее 3 раз в год, острых вирусных респираторных инфекций (ОРВИ); длительность ОРВИ ≤ 5 сут. на момент поступления в стационар. Критериями исключения являлись иммунотерапия в анамнезе за последние 6 мес., любые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, алкогольная / наркотическая зависимость, беременность и лактация.

У всех пациентов оценивались демографические, анамнестические и клинические данные; результаты пикфлоуметрии, спирографии, рентгенографии легких. Образцы сыворотки крови и мокроты собирались у пациентов в 1—2-й день госпитализации. Бактериологическое исследование мокроты проводилось по стандартным методикам [13]. Мокрота исследовалась на наличие РСВ, риновирусов, аденовирусов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В крови посредством твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) определялся уровень антител иммуноглобулинов М и G (IgM и IgG) к *Mycoplasma pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Herpes simplex*.

Уровень общего IgE в сыворотке крови определялся методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием панели и электродиагностического хемолюминесцентного аппарата CLA (Medland Systems, Нидерланды). Определение концентрации С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови проводилось методом нефелометрии на анализаторе белков крови "Беринг Нефелометр" модели BN Pro Spec производства (Dade-Behring Marburg, Германия) с использованием реагентов Dade-Behring (Германия). Уровень интерлейкинов 5, 6, 8, 10, 1 β (IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-1 β) и интерферона- γ (INF- γ) в сыворотке крови оценивался методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Biosoruce (Бельгия) на микропланшетном ридере Tecan Sunrise (Австрия).

Вся статистическая обработка результатов проведена при помощи программы *Statistica 6.0.* Все данные представлены как *Mean* \pm *SD* или *M* (25–75-й процентили). Различия считались статистически достоверными при p < 0.05.

Результаты

Обследован 31 человек — 4 мужчины и 27 женщин (средний возраст — $50,4\pm13,5$ года). Среди сопутствующей патологии преобладали ишемическая болезнь сердца (ИБС) — в 45,2% случаев — и артериальная гипертензия (АГ) — в 48,4%. Сенсибилизация к бытовым аллергенам отмечалась у всех больных, к пыльцевым — у 5 (16,1%) больных, сенсибилизация к эпидермальным и к комбинации эпидермальных и пыльцевых аллергенов встречалась одинаково часто у 13 больных (41,9%).

В ходе исследования все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от выделенного возбудителя. Критериями отбора пациентов в группы были наличие хотя бы одного положительного результата по данным бактериологического посева мокроты, ПЦР-диагностики мокроты / сыворотки крови и серологических методов. В 1-ю группу (n = 8) вошли пациенты, у которых были обнаружены вирусно-бактериальные ассоциации микроорганизмов. Во 2-ю (n = 14) и 3-ю (n = 9) группы были включены пациенты с бактериальной и вирусной инфекцией соответственно.

Характеристика больных представлена в табл. 1. Пациенты 3-й группы с вирусной инфекцией были старше (58,11 \pm 9,12 года vs 48,00 \pm 18,31 года; p = 0,019), с более длительным анамнезом БА (14,22 \pm 3,93 года vs 10,38 \pm 2,62 года; p = 0,033) и низкими результатами теста АСТ по сравнению с 1-й и 2-й группой (6,67 \pm 1,58 балла vs 9,00 \pm 1,85 балла при p = 0,013 и 8,36 \pm 1,74 балла при p = 0,028 соответственно). Индекс массы тела у пациентов 2-й группы был больше, чем в 1-й группе (24,65 \pm 1,71 кг/м² vs 22,70 \pm 1,90 кг/м²; p = 0,022).

Явления ринита и трахеита чаще встречались у пациентов с вирусной, чем бактериальной инфекцией (p = 0.004 и p = 0.010 соответственно). Фарингит был у большинства больных, но статистически значимой разницы между группами не обнаружено. Температура тела достоверно повышалась у пациентов с вирусной инфекцией, по сравнению с больными с бактериальной инфекцией (37,03 \pm 0,34 °C vs 36,70 \pm 0,33 °C; p =0,036). Мокрота у большинства больных (77,4 %) была слизисто-гнойной. При сравнении клеточного состава индуцированной мокроты отмечалось повышение количества эозинофилов при вирусной инфекции по сравнению с бактериальной нагрузкой респираторных слизистых (19,89 \pm 7,57 % vs 14,43 \pm 7,43 %; p = 0.034). Показатели объема форсированного выдоха за 1-ю с $(O\Phi B_1)$ у пациентов с вирусной инфекций были ниже, чем у больных с бактериальной и микст-инфекцией (p = 0.044 и p = 0.030 соответственно). Индексы пиковой скорости выдоха (ПСВ) были достоверно ниже у больных с вирусной и вирусно-бактериальной

http://www.pulmonology.ru 47

 Таблица 1

 Характеристика пациентов

				·· x · · ·	перистини	,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,
Показатель				р		
	1-я группа, <i>n</i> = 8	2-я группа, n = 14	3-я группа, <i>n</i> = 9	1–2-я группы	1–3-я группы	2–3-я группы
Возраст, лет	48,00 ± 18,31	51,57 ± 8,90	58,11 ± 9,12	0,058	0,019*	0,103
ИМТ, кг/м ²	22,70 ± 1,90	24,65 ± 1,71	23,36 ± 2,11	0,022*	0,513	0,121
Длительность БА, лет	10,38 ± 2,62	11,79 ± 3,02	14,22 ± 3,93	0,283	0,033*	0,108
Частота обострений в год	$5,25 \pm 0,71$	5,57 ± 1,02	$5,56 \pm 0,88$	0,440	0,447	0,970
ИК, пачек/лет	14,43 ± 6,37	12,57 ± 10,54	15,89 ± 11,62	0,675	0,770	0,487
АСТ-тест, баллы	9,00 ± 1,85	8,36 ± 1,74	6,67 ± 1,58	0,424	0,013	0,028*
Ринит, <i>n</i> (%)	5 (62,5)	3 (21,4)	8 (88,9)	0,054*	0,200	0,004*
Фарингит, <i>n</i> (%)	4 (50,0)	9 (64,2)	7 (77,7)	0,512	0,232	0,493
Трахеит, <i>n</i> (%)	2 (25,0)	2 (14,2)	6 (66,6)	0,531	0,086	0,010*
ЧДД, мин ^{−1}	$20,13 \pm 0,64$	$20,00 \pm 0,68$	19,78 ± 0,83	0,670	0,324	0,453
SpO ₂ , %	93,63 ± 1,41	93,29 ± 1,49	92,22 ± 1,79	0,723	0,399	0,143
ЧСС, мин ⁻¹	$84,13 \pm 2,85$	$83,50 \pm 3,63$	83,56 ± 3,28	0,604	0,661	0,949
Систолическое АД, мм рт. ст	. 138,75 ± 14,58	142,14 ± 8,71	145,00 ± 10,31	0,858	0,387	0,237
Диастолическое АД, мм рт. с	т. 81,88 ± 5,94	82,14 ± 5,79	82,78 ± 4,41	0,914	0,636	0,655
t, °C	36,93 ± 0,49	$36,70 \pm 0,33$	$37,03 \pm 0,34$	0,228	0,639	0,050*
Слизисто-гнойная	0 (400)	40 (74 4)	0 (00 =)			
мокрота, п (%)	8 (100)	10 (71,4)	6 (66,7)	0,095	0,072	0,809
Гнойная мокрота, n (%)	0	4 (28,6)	3 (33,3)	0,096	0,072	0,809
Эозинофилы мокроты, %	16,38 ± 8,70	14,43 ± 7,43	19,89 ± 7,57	0,705	0,412	0,034*
Нейтрофилы мокроты, %	23,75 ± 9,85	29,21 ± 13,90	28,67 ± 10,50	0,320	0,330	0,776
ОФВ₁, л/мин	1,90 (1,67–2,25)	1,68 (1,66–2,05)	1,39 (1,34–1,79)	0,306	0,030*	0,044*
	232,50 (230,00–241,25)	277,50 (262,50–290,00)	235,00 (220,00–240,00)	0,002*	0,597	0,001*
Суточная вариация ПСВ, мл/мин	24,00 (24,00-25,00)	24,00 (22,50–24,00)	25,00 (24,00–25,00)	0,116	0,885	0,131
NO _{ex} , ppb	38,30 (34,25-38,45)	33,50 (18,48-41,40)	34,30 (13,90-38,20)	0,473	0,209	0,449
Общий IgE, ед/мл	274 (226-347)	241 (192-251)	241 (116-292)	0,124	0,290	0,801

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ИК – индекс курения, 44 – частота дыхательных движений, 44 – сатурация кислорода, 44 – частота сердечных сокращений, 44 – артериальное давление, 44 – объем форсированного выдоха за 1-ю с, 44 – пиковая скорость выдоха, 44 – оксид азота выдыхаемого воздуха, 44 – общий иммуноглобулин 44 – оксид азота выдыхаемого воздуха, 44 – оксид азота выдыхаемого воздуха.

инфекцией, чем при бактериальной инфекции (p = 0.001 и p = 0.002 соответственно).

При микробиологическом исследовании мокроты идентифицированы в достоверных концентрациях штаммы *Streptococcus pneumoniae* (у 10 человек — 32,2%), *Haemophilus influenzae* (у 4 больных — 12,9%), *Klebsiella pneumoniae* (у 1 пациента — 3,2%). Методом ПЦР в мокроте обнаружены *S. pneumoniae* (в 17 случаях — 54,8%), *H. influenzae* (у 8 пациентов — 25,8%), *К. pneumoniae* (у 4 человек — 12,9%). Кроме того, с помощью ПЦР в мокроте верифицированы такие вирусы, как аденовирус (у 2 больных — 6,4%), РСВ (у 5 человек — 16,1%), риновирус (у 10 больных — 32,2%). В сыворотке крови с помощью ПЦР также определены вирусы *Herpes I* (в 2 случаях — 6,5%), *Herpes II* (у 1 пациента — 3,2%) (рис. 1a).

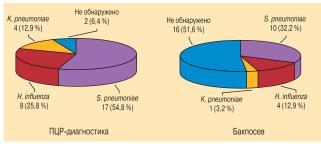


Рис. 1а. Частота обнаружения бактерий у больных с обострением БА, по данным ПЦР и посева мокроты, n (%); p < 0,05

ПЦР-исследование образцов мокроты и крови у пациентов с БА показало, что в возникновении обострения заболевания принимают участие как монокультуры (38,7 %), так и ассоциации различных микроорганизмов (61,3 %). При изучении видового состава ассоциаций микроорганизмов вирусно-бактериальные и бактериальные комбинации встречались одинаково часто (у 8 человек — 25,8 %), реже определялись вирусные ассоциации (у 3 больных — 9,7 %) (рис. 16).

При серологическом исследовании в крови выявлены антитела IgG у большинства больных к вирусу

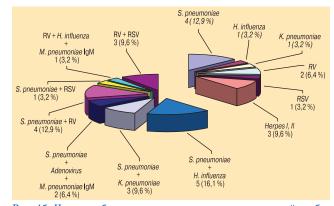


Рис. 16. Частота обнаружения монокультур и ассоциаций возбудителей у больных с обострением БА с помощью ПЦР- и ИФАдиагностики, $n\left(\%\right)$

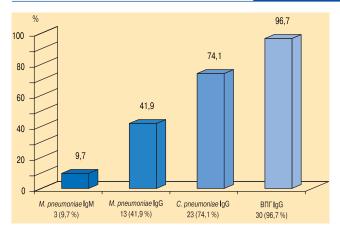


Рис. 2а. Частота обнаружения антител к внутриклеточным возбудителям у больных с обострением БА, по данным серологии

простого герпеса — ВПГ (у 30 пациентов — 96,7 %) и *C. pneumoniae* (у 23 больных — 74,1 %). Антитела IgM и IgG к *Mycoplasma pneumoniae* были обнаружены у 3 (9,7%) и 13 (41,9%) человек соответственно (рис. 2).

Таким образом, у больных с обострением атопической БА на фоне респираторной инфекции, по результатам комплексной микробиологической оценки, причиной обострения являлась вирусная (29,0%), бактериальная (45,2%) инфекция и ассоциация микроорганизмов (25,8%).

Как видно из табл. 2, уровень СРБ у больных 2-й группы с бактериальной флорой был достоверно выше, чем при вирусной инфекции (1,37 (0,85–2,54) мг/л vs 0,28 (0,18–1,01) мг/л; p=0,044). Продукция INF- γ была снижена у пациентов с вирусной инфекцией по сравнению с группой пациентов с бактериальной инфекцией (32,25 (20,98–109,09) пг/мл vs 19,10 (18,60–36,80) пг/мл; p=0,043).

Частота определения цитокинов IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-1 β в зависимости от этиологического фактора различалась между группами, но статистически недостоверно. Сравнение сывороточных уровней данных цитокинов в исследуемых группах больных не выявило статистически значимой разницы.

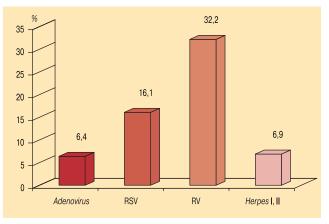


Рис. 26. Частота обнаружения вирусов у больных с обострением БА, по данным $\Pi \coprod P$

Обсуждение

Проведенные исследования указывают, что респираторная вирусная инфекция преобладает в большинстве случаев острого обострения БА во всех возрастных группах [14, 15]. Так, P.A. Wark et al. обнаружили вирусы в мокроте пациентов с обострением БА на фоне респираторной инфекции [16] в 76 % случаях, в другом исследовании респираторные вирусы определялись в 78 % [17]. Авторы предполагают, что вирусная инфекция явилась главным фактором обострения БА и определяла тяжесть ее обострения. Широко известна роль РСВ, как потенциального агента в развитии БА [5]. Данные эпидемиологических экспериментов, проводившихся на людях и животных, позволяют предположить влияние на развитие и течение БА аденовирусов [4-8, 18]. У взрослых и детей наиболее часто определяемым возбудителем, вызывающим обострение БА, стала риновирусная инфекция [14, 15, 19]. В данном исследовании в мокроте пациентов с обострением атопической БА риновирус (в 10 случаях -32,2%) обнаруживался чаще, чем аденовирус (у 2 больных -6.4%) и РСВ (у 5 пациентов – 16,1 %). Кроме того, в сыворотке крови

Таблица 2 Лабораторные показатели у больных БА в зависимости от этиологического фактора

Показатель		$ ho$, по критерию χ^2					
	1-я группа, <i>п</i> = 8	2-я группа, <i>n</i> = 14	3-я группа, <i>п</i> = 9	1–2-я группы	1–3-я группы	2–3-я группы	
IL-5, n (%)	2 (25,00)	7 (50,00)	5 (55,55)	0,251	0,201	0,795	
IL-6, n (%)	0	2 (14,29)	3 (33,33)	0,262	0,072	0,280	
IL-8, n (%)	3 (37,50)	4 (28,57)	2 (22,22)	0,665	0,490	0,735	
IL-10, n (%)	0	1 (7,14)	3 (33,33)	0,439	0,072	0,106	
IgM к M. pnemoniae, n (%)	3 (37,50)	2 (14,29)	-	0,211	0,043*	0,235	
lgG к M. pnemoniae, n (%)	7 (87,50)	10 (71,43)	4 (44,44)	0,387	0,064	0,196	
				р, по критерию Манна-Уитни			
lgG к C. pnemoniae	1,28 (1,05–1,52)	1,44 (0,91–2,14)	1,39 (1,05–1,95)	0,413	0,923	0,528	
IgG к ВПГ	1,37 (1,32-1,38)	1,24 (0,89-1,28)	1,46 (1,42-1,60)	0,026*	0,024*	0,003*	
IL-1 eta , пг/мл	30,40 (23,68-35,18)	25,75 (18,63-40,48)	27,50 (20,90-45,60)	0,562	0,885	0,488	
СРБ	1,60 (0,64-3,13)	1,37 (0,85-2,54)	0,28 (0,18-1,01)	0,918	0,177	0,044*	
INF-γ	23,10 (19,78-31,03)	32, 25 (20,98-109,09)	19,10 (18,60-36,80)	0,194	0,700	0,043*	

Примечание: * – достоверное различие (ρ < 0,05) между значениями показателей в сравниваемых группах. При сравнении значений таких показателей, как IgE, IL-6, IL-1 β , IL-1 β , IL-10, среди групп пациентов достоверного различия не выявлено. Для показателей СРБ и INF- γ значение медиан в 3-й группе достоверно меньше, чем во 2-й. В 3-й группе медиана СРБ равна 0,28, а во 2-й – 1,37. В 3-й группе медиана INF- γ равна 19,10 пг/мл, а во 2-й – 32,25 пг/мл.

http://www.pulmonology.ru 49

с помощью ПЦР также определены вирусы *Herpes I* (у 2 человек -6.5%), *Herpes II* (у 1 пациента -3.2%).

Для обнаружения респираторных инфекций нами использована ПЦР-диагностика, которая более информативна, чем стандартные вирусологические методы. Например, при серологическом исследовании культур из носоглоточных аспиратов вирус был выявлен в 29 % случаях [20], в то время как с помощью ПЦР в нижних дыхательных путях все респираторные вирусы обнаруживались в 76 % [16].

Преимущества ПЦР-диагностики подтвердились и в бактериологическом исследовании. При бактериологическом посеве мокроты пациентов идентифицировано в достоверных концентрациях штаммы S. pneumoniae (32,2%), H. influenzae (12,9%), K. pneumoniae (3,2%). Метод ПЦР повысил результативность обнаружения S. pneumoniae до 54,8%, H. influenza — до 25,8%, K. pneumonia — до 12,9%. C помощью серологических методов хроническая инфекция обнаружена у большинства больных: ВПГ — у 30 (96,7%), C. pneumoniae — у 23 (74,1%), E0. Острая микоплазменная инфекция была у 3 (9,7%) пациентов.

Роль хронической инфекции остается до сих пор неясной. Эпидемиологические данные указывают на персистирование C. pneumonia и вовлечение ее в патогенез БА [4—8, 18].

Вопрос о влиянии бактериальной инфекции на патогенез БА обсуждался долгое время. В начале XX в. была выдвинута теория бактериальной аллергии, разрабатывались методы десенсибилизации с помощью бактериальных экстрактов [21, 22]. По данным ранних исследований, не обнаружено различий в бактериальном спектре верхних дыхательных путей во время обострения и стабильного течении БА, следовательно, участие бактерий в индукции обострения заболевания было сомнительным [23, 24]. Дальнейшее развитие понятия бактериальной аллергии нашло отражение в рандомизированных контролируемых исследованиях в 70-80-х гг., согласно которым антибактериальная терапия не влияла на обострение БА, что исключало бактерии из ряда причин обострения заболевания [25, 26].

Однако в последнее время появилось много данных, доказывающих участие бактериальной инфекции в развитии и течении БА [27] Так, в 1 исследовании было показано, что у многих пациентов с БА обнаруживалась бактериальная инфекция в легких, и лечение антибиотиками улучшало их состояние. У 31 больного БА (56 %) из 55 имелись признаки микоплазменной и хламидийной инфекции, другие культуры не были выявлены. После 6 нед. лечения кларитромицином у этих пациентов было зарегистрировано клинически значимое улучшение функции легких [27].

Таким образом, актуальным является вопрос, каким образом респираторная инфекция способна индуцировать обострение БА. Одним из возможных механизмов участия бактерий в патогенезе БА может быть продукция ими эндотоксинов [28]. В исследовании, выполненном при поддержке Национального института гигиены окружающей среды США (NIEHS) впервые была изучена роль эндотоксинов домашней пыли. Было проанализировано > 2 500 образцов пыли из 831 домов в США. Обнаружена значимая сильная связь между концентрацией эндотоксинов и наличием диагноза БА, симптомов заболевания, лекарственной астмы и эпизодов свистящего дыхания. Выраженной была взаимосвязь респираторных симптомов с образцами пыли из спален и кроватей. Эндотоксины находятся в клеточной стенке бактерий и освобождаются только при их распаде. Бактерии в домашнем обиходе обнаруживаются везде, следовательно, вероятность освобождения высоких концентраций эндотоксинов высока, что может привести к развитию БА. Интересно, что эндотоксин ухудшал течение заболевания независимо от наличия аллергии, что позволяет предположить участие бактерий, их эндотоксинов в развитии БА у пациентов без атопии [28].

Считается, что пациенты с БА более восприимчивы к вирусной инфекции, в частности к риновирусам, по сравнению со здоровыми лицами [29]. Экспериментальная вирусная модель обострения БА была изучена во многих исследованиях [30—35], рассматривались и различные воспалительные реакции [30]. В большинстве работ внимание акцентируется на механизмах индукции острого воспаления в ответ на вирусную инфекцию. Эти исследования показали участие в патогенезе обострения БА таких медиаторов, как IL-6, IL-8, межклеточная молекула адгезии-1 и др. [31—35]. Недостаток моделей *in vitro* — в том, что они включают в себя только единственный тип клеток и не отражают сложность их взаимодействий при инфекции *in vivo*.

В эксперименте было обнаружено, что культированные и зараженные риновирусом ex vivo бронхиальные эпителиоциты у больных БА имеют дефект во врожденных иммунных реакциях с глубоко ослабленной продукцией INF- β , апоптозом, что усиливает вирусную репликацию [11]. Кроме того, приобретенные иммунные реакции также имеют большое значение в противовирусном иммунитете [36]. Не менее важна и продукция INF-γ. INF-γ активирует альвеолярные макрофаги, взаимодействует с другими противовирусными цитокинами, такими как фактор некроза опухоли- α , который вызывает апоптоз эпителиоцитов дыхательных путей, способствуют элиминации вируса [37]. В литературе описаны случаи дефицита продукции цитокинов Th1-клетками. Экспонирование к риновирусу периферических мононуклеаров крови больных с атопической астмой и здоровых лиц in vitro сопровождалось индукцией INF- γ , IL-10, IL-12, и IL-13. У больных БА при вирусной инфекции уровень IL-4, IL-10 был значительно повышен, в то время как содержание INF-у и IL-12 было снижено [10, 38].

В данном исследовании продукция INF- γ была снижена у пациентов БА с вирусной инфекцией по сравнению с группой пациентов с бактериальной инфекцией. Кроме того, обострение БА у пациентов с вирусной инфекцией протекало со значительным

снижением $O\Phi B_1$ и ПСВ. Эти данные также согласуются с предшествующими результатами исследований, в которых сообщается о значительных дефектах в реакциях цитокинов иммунной системы у пациентов с БА по сравнению со здоровыми лицами [11, 39].

Профиль цитокинов (IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-1 β) в настоящем исследовании в зависимости от этиологического фактора различался в группах, но недостоверно. Сравнение сывороточных уровней данных цитокинов в исследуемых группах больных не выявило статистически значимой разницы. Измерение цитокинов в нашем исследовании оказалось недостаточно полезным. Это отражает сложность взаимодействий при инфекции *in vivo* иммунных клеток и их медиаторов и происходит главным образом из-за короткого плазменного периода полураспада, быстрого метаболизма, наличия факторов блокирования, системной и местной их продукции в легком. Кроме того, в сыворотке цитокины подвергаются низкоуровневой регуляции [40].

Также анализировались концентрации высокочувствительного СРБ в сыворотке крови. Он является типичным реагентом острой фазы, концентрация которого увеличивается в течение нескольких часов после любого повреждения ткани, воспаления, включая инфекцию. Внедрение высокочувствительных анализов для СРБ позволило обнаруживать их малые концентрации при оценке воспалительных реакций в организме.

В эпидемиологических [41] и популяционных исследованиях [12, 42] сывороточный уровень СРБ при БА отражал степень воспаления в бронхиальном дереве. Так, в исследовании S. Konv et al. [42] была установлена взаимосвязь между высокой частотой гиперреактивности бронхов и уровнем СРБ, который отражал местное воспаление в бронхах. Напротив, в исследовании B. Panaszek et al., где также оценивалась аналогичная взаимосвязь, авторы не обнаружили статистически достоверной корреляции (r =-0.163; p = 0.302) между уровнем сывороточного СРБ и бронхиальной гипереактивностью, т. е. концентрация биомаркера не зависела от наличия астматического воспаления. Однако методология данного исследования исключала события системного воспаления [43]. В исследовании M. Fujita et al. высокая концентрация СРБ ассоциировалась с аллергическим воспалением и обострением БА [44]. Другие интересные данные были получены в ходе многоцентрового эпидемиологического исследования [41]. I.S. Olafsdottir et al. показали, что уровень СРБ повышался только у пациентов с неаллергической БА. В исследовании не было обнаружено достоверных связей между уровнем СРБ, атопией, гиперреактивностью бронхов, которые также являются особенностью неаллергической БА [41].

Предполагается, что уровень СРБ может отражать тяжесть БА [6]. В недавнем крупном исследовании японских ученых, включавшем 329 больных с БА и 1 684 — без БА, содержание СРБ повышалось при наличии БА наряду с другими заболеваниями. Однако мультивариационный регрессионный анализ показал, что БА, а не гипертензия, диабет и дислипиде-

мия, являлась независимым фактором повышения уровня СРБ [45].

T.Savykovski et al. изучали роль СРБ при инфекции *С. рпеитопіае* у больных БА. Было продемонстрировано, что высокий уровень СРБ связан с увеличенным содержанием IgA и IgG, специфичных к *С. рпеитопіае* [6]. В настоящем исследовании концентрация СРБ была достоверно больше у больных с бактериальной флорой, чем при вирусной инфекции. Следовательно, наличие бактериальной инфекции может быть причиной повышения уровня СРБ при БА, обусловливая системную реакцию организма.

Заключение

Таким образом, обострение БА является симптомокомплексом, который зависит от внутренних и внешних причин. У больных с обострением атопической БА на фоне респираторной инфекции в результате комплексной микробиологической оценки выявлено, что причиной обострения была вирусная (29,0 %), бактериальная (45,2 %) инфекция и ассоциации микроорганизмов (25,8 %). Уровень СРБ достоверно повышался у больных с бактериальной инфекцией, в то время как содержание INF-у был достоверно снижено при вирусной инфекции, что свидетельствовало о диагностической значимости этих факторов в этиологии обострения БА. Для пациентов, которые не достигают контроля над заболеванием даже при максимальных дозах стандартных лекарств, особенно необходимо обследование на наличие вирусных, бактериальных инфекций. В таких случаях следует рассмотреть вопрос о назначении антибиотиков и противовирусных препаратов.

Литература

- 1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пер. с англ. М.: Атмосфера; 2006.
- 2. *Авдеев С.Н.* Обострение бронхиальной астмы. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. М.: Изд. дом "Атмосфера"; 2008. 120—140.
- Pauwels R.A., Pedersen S., Busse W.W. et al. START Investigators Group. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. Lancet 2003; 361: 1071–1076.
- Johnston S.L., Pattemore P.K., Sanderson G. et al. Community study of the role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11year old children. Br. Med. J. 1995; 310: 1225–1228.
- Wennergren G., Kristjánsson S. Relationship between respiratory syncytial virus bronchiolitis and future obstructive airways diseases. Eur. Respir. J. 2000; 13: 1044–1058.
- Savykoskia T., Harjub T., Paldaniusa M. et al. Chlamydia pneumoniae infection and inflammation in adults with asthma. Respiration 2004; 71: 120–125
- 7. Hahn D.L., Dodge R.W., Golubjatnikov R. Association of Chlamydia pneumoniae (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult onset asthma. J.A.M.A. 1991; 266: 225–230.
- 8. *Black P.N., Scicchitano R., Jenkins C.R. et al.* Serological evidence of infection with Chlamydia pneumonia is related to the severity of asthma. Eur. Respir. J. 2000; 15: 254–259.
- 9. Cunningham A.F., Johnston S.L., Julious S.A. et al. Chronic Chlamydia pneumoniae infection and asthma exacerbations in children. Eur. Respir. J. 1998; 11: 345–349.

http://www.pulmonology.ru 51

- Message S.D., Laza-Stanca V., Mallia P. et al. Rhinovirus induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008;105 (36): 13562–13567.
- Wark P.A.B., Johnston S.L., Bucchieri F. et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. J. Exp. Med. 2005; 201: 937–947.
- Jousilahti P., Salomaa V., Hakala K. et al. The association of sensitive systemic inflammation markers with bronchial asthma. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2002; 89: 381–385.
- Murray P.R., Washington J.A. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. Mayo Clin. Proc. 1975; 50: 339–344.
- Johnston S.L., Pattemore P.K., Sanderson G. et al. The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time-trend analysis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154: 654–660.
- 15. *Johnston S.L.*, *Pattemore P.K.*, *Sanderson G. et al.* Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. Br. Med. J. 1995; 310: 1225–1229.
- Wark P.A., Johnston S.L., Moric I. et al. Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virusinduced asthma. Eur. Respir. J. 2002; 19: 68–75.
- Grissell T.V., Powell H., Shaffren D.R. et al. Interleukin-10 gene expression in acute virus-induced asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 172: 433–439.
- Carlsen K.H., Orstavik I., Lecgaard J. et al. Respiratory virus infections and aeroallergens in acute bronchial asthma. Arch. Dis. Childh. 1984; 59: 310–315.
- Papi A., Papadopoulos N.G., Stanciu L.A. et al. Reducing agents inhibit rhinovirus-induced up-regulation of the rhinovirus receptor intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in respiratory epithelial cells. FASEB J. 2002; 16: 1934–1936.
- 20. *Teichtahl H., Buckmaster N., Pertnikovs E.* The incidence of respiratory tract infection in adults requiring hospitalization for asthma. Chest 1997; 112: 591–596.
- Swineford O., Holman J. Studies in bacterial allergy, III. Results of 3860 cutaneous tests with 34 crude polysaccharide and nucleoprotein fractions of 14 different bacteria. J. Allergy 1949, 20: 420–427.
- 22. *Thomas W.S.*, *Touart M.D.* Treatment of asthma with autogenous vaccines. Arch. Intern. Med. 1924; 34: 79–84.
- Hudgel D.W., Langston L. Jr., Selner J.C., McIntosh K. Viral and bacterial infections in adults with chronic asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1979; 120: 393–397.
- McIntosh K., Ellis E.F., Hoffman L.S. et al. The association of viral and bacterial respiratory infections with exacerbations of wheezing in young asthmatic children. J. Pediatr. 1973; 82: 578–590.
- Graham V.A., Milton A.F., Knowles G.K., Davies R.J. Routine antibiotics in hospital management of acute asthma. Lancet 1982; 1: 418–420.
- 26. Shapiro G.G., Eggleston P.A., Pierson W.E. et al. Double-blind study of the effectiveness of a broad spectrum antibiotic in status asthmaticus. Pediatrics 1974, 53: 867–872.
- Kraft M., Cassell G.H., Pak, J., Martin R.J. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in asthma: Effect of clarithromycin. Chest 2002; 121: 1782–1788.
- 28. Vojta P.J., Friedman W., Marker D.A. et al. First National Survey of Lead and Allergens in Housing: Survey design and methods for the allergen and endotoxin components. Environ. Hlth Perspect. 2002; 110: 527–532.
- 29. Corne J.M., Marshall C., Smith S. et al. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and nonasthmatic individuals: a longitudinal cohort study. Lancet 2002; 359: 831–834.

- Yoon H.J., Zhu Z., Gwaltney J.M. Jr., Elias J.A. Rhinovirus regulation of IL-1 receptor antagonist in vivo and in vitro: a potential mechanism of symptom resolution. J. Immunol. 1999; 162: 7461–7469.
- Zhu Z., Tang W., Gwaltney J.M.Jr. et al. Rhinovirus stimulation of interleukin-8 in vivo and in vitro: role of NF-kappaB. Am. J. Physiol. 1997; 273: L814–L824.
- Zhu Z., Tang W., Ray A. et al. Rhinovirus stimulation of interleukin-6 in vivo and in vitro: evidence for nuclear factor Bdependent transcriptional activation. J. Clin. Invest. 1996; 97: 421–430.
- Papi A., Johnston S.L. Respiratory epithelial cell expression of vascular cell adhesion molecule-1 and its up-regulation by rhinovirus infection via NF-kappaB and GATA transcription factors. J. Biol. Chem. 1999; 274: 30041–30051.
- Papi A., Johnston S.L. Rhinovirus infection induces expression of its own receptor intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) via increased NF-kappaB-mediated transcription. J. Biol. Chem. 1999; 274: 9707–9720.
- 35. *Kim J., Sanders S.P., Siekierski E.S. et al.* Role of NFkappa B in cytokine production induced from human airway epithelial cells by rhinovirus infection. J. Immunol. 2000; 165: 3384–3392.
- 36. *Johnston S.L.* Overview of virus-induced airway disease. Proc. Am. Thorac. Soc. 2005; 2: 150–156.
- Trautmann A., Schmid-Grendelmeier P., Kruger K. et al. T cells and eosinophils cooperate in the induction of bronchial epithelial cell apoptosis in asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2002; 109: 329–337.
- Papadopoulos N.G., Stanciu L.A., Papi A. et al. A defective type 1 response to rhinovirus in atopic asthma. Thorax 2002; 57: 328–332.
- Castro M., Schweiger T., Yin-DeClue H. et al. Cytokine response after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in early life. J. Allergy Clin. Immunol. 2008; 122: 726–733.
- 40. Lacoma A., Prat C., Andreo F., Dommguez J. Biomarkers in the management of COPD. Eur. Respir. Rev. 2009; 18 (112): 96–104.
- 41. Olafsdottir I. S., Gislason T., Thjodleifsson B. et al. C reactive protein levels are increased in non-allergic but not in allergic asthma: a multicentre epidemiological study. Thorax 2005; 60: 451–454.
- 42. *Kony S., Zureik M., Driss F. et al.* Association of bronchial hyperresponsiveness and lung function with C-reactive protein (CRP): a population based study. Thorax 2004; 59: 892–896.
- 43. *Panaszek B., Liebhart E., Liebhart J. et al.* Serum concentration of C-reactive protein is not a good marker of bronchial hyperresponsiveness. Arch. Immunol. Ther. Exp. 2007; 55: 341–345.
- 44. *Fujita M., Ueki S., Ito W. et al.* C-reactive protein levels in the serum of asthmatic patients. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2007; 99 (1): 48–53.
- 45. *Kasayama S., Tanemura M., Koga M. et al.* Asthma is an independent risk for elevation of plasma C-reactive protein levels. Clin. Chim. Acta 2009; 399 (1–2): 79–82.

Информация об авторах

Хаптхаева Галина Эрдниевна – научный сотрудник НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 965-21-05; e-mail: gal_khaptkhaeva@mail.ru Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАМН, д. м. н., проф., директор НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64 Пустовалов Алексей Алексеевич – директор департамента ООО "Независимая лаборатория "ИНВИТРО"; тел.: (495) 642-62-63; e-mail: alex@invitro.ru

Зыков Кирилл Алексеевич – д. м. н., руководитель лаборатории пульмонологии МГМСУ; тел.: (495) 414-61-50; e-mail: kirillaz72@mail.ru Колганова Нина Алексеевна – д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии РГМУ им. Н.И.Пирогова; тел.: (495) 965-45-20; e-mail: nina3580@yandex.ru

Поступила 18.02.10 © Коллектив авторов, 2010 УДК 616.248-06