

Г.Э.Хантхаева, А.Г.Чучалин

Респираторная инфекция и бронхиальная астма

ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва

G.E.Khaptkhaeva, A.G.Chuchalin

Respiratory infections and asthma

Бронхиальная астма (БА) относится к наиболее распространенным заболеваниям человека во всех возрастных группах. Резкий рост заболеваемости БА произошел во 2-й половине XX в. Данная тенденция сохраняется и до настоящего времени [1, 2].

Исследования, проведенные в последние годы, показали, что в России около 7 млн больных БА, из них у примерно 1 млн пациентов заболевание протекает в тяжелой форме [3, 4].

Несмотря на большое количество исследований, в которых изучались механизмы развития БА, необходимо отметить, что не все звенья патогенеза расшифрованы. При этом выявлено, что иммунная система играет ключевую роль как в развитии, так и в поддержании данной патологии [5–7].

Острая вирусная инфекция является хорошо известным триггером БА у взрослых и детей. Роль хронической инфекции остается до сих пор неясной. Эпидемиологические данные, полученные в ходе исследований как людей, так и животных, позволяют предположить влияние некоторых патогенов, в том числе аденовирусов, риновирусов, *Chlamydophila pneumoniae* (*Ch. pneumoniae*), которые, возможно, вызывают персистирующую инфекцию [5–10] и могут быть вовлечены в патогенез БА. Широко известна роль риносинтициального вируса (РСВ) как потенциального агента в развитии БА [11]. Сведения о влиянии аденовирусов [6] и *Mycoplasma pneumonia* [10] достаточно скудны, тогда как относительно *Ch. pneumoniae* их значительно больше [12]. Работ по изучению данного вопроса недостаточно, отсутствуют обобщающие выводы, а тем более обоснованные рекомендации по профилактике и лечению. В связи с этим проблема вирусно-бактериальных инфекций при БА остается весьма актуальной.

Патогенез обострения БА

Обострение БА (приступы БА, или острая БА) определяется эпизодами нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов, заложенности в грудной клетке или какой-либо комбинацией перечисленных симптомов [2]. Оно обусловлено неадекватным ответом нижних дыхательных путей на воздействие факторов внешней среды. Респираторная вирусная инфекция — один из основных таких факторов, и именно она чаще всего вызывает тяжелое обострение БА.

Изучение картины воспаления при помощи метода индуцированной мокроты предполагает учас-

тие лейкоцитарных и эозинофильных инфильтратов в патогенезе БА [13, 14]. Структура инфильтрата отличается от таковой при развитии аллергической модели БА. Предполагается, что эти 2 формы БА различаются патогенезом, хотя до сих пор неясно, является ли это различие одним из вариантов течения БА или эти изменения обусловлены воздействием определенного триггера. Были проведены исследования патологических изменений материала эндоскопической биопсии и бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с тяжелым обострением БА, находящихся на искусственной вентиляции легких. Отмечались повышение уровня нейтрофилов и рост эозинофилов в 1-е сутки, который снижался через 48 ч после назначения глюкокортикостероидов (ГКС) [15]. Повышались уровни провоспалительных цитокинов: интерлейкинов IL-1 β , IL-6, фактора некроза опухоли α (TNF- α) [16]. Этот ярко выраженный воспалительный процесс сохранялся, несмотря на использование больших доз ГКС, тем самым вызывая потерю контроля над заболеванием, чего не происходило при стабильной БА. Все вышеперечисленные данные характеризуют тяжелую форму БА, обуславливая ее резистентность к терапии ГКС и вероятность того, что сам триггерный фактор обострения влияет на фенотип воспалительного ответа дыхательных путей, делая его более резистентным к лечению.

Активация Т-клеток также свойственна обострению резистентной формы БА [17], которая сопровождается повышением уровня маркеров Т-клеток в крови, ростом числа Т-клеток в периферической крови и увеличением активированных (CD25⁺) CD8-клеток в тканях у пациентов с фатальным исходом заболевания [18]. Оксидативный стресс также является ключевой особенностью острой БА. Приток гранулоцитов и их активация сопровождаются повышением концентрации радикалов оксидативного стресса. В результате происходит окисление липидов и протеинов. Пероксидация липидов, которая оценивается по уровню изопростанов, особенно велика при обострении БА и снижается с купированием воспалительного процесса.

Обструкция слизи

В ходе исследований летальных форм обострения БА выявлена гиперинфляция, возникающая в результате образования воздушных ловушек из-за закупорки слизи дыхательных путей [15]. Дополнительные

сведения подтверждают наличие воспаления, которое усиливает рестрикцию дыхательных путей, что в дальнейшем ведет к их ремоделированию. Оба эти фактора — как гиперплазия слизистых клеток, так и гиперсекреция слизи — усугубляют обструкцию отделяемым при БА. Гиперплазия клеток слизистой может быть обусловлена действием IL-13 и эпидермальным фактором роста [16, 18]. К медиаторам, индуцирующим секрецию слизи, относятся нейтрофильная эластаза, химаза тучных клеток, эозинофильный катионный белок и лейкотриены [18]. Многие из этих медиаторов участвуют в воспалительном процессе при обострении БА. При атопической БА средней степени тяжести воспаление развивается по эозинофильному типу, а при тяжелом обострении БА превалирует выраженное нейтрофильное воспаление, при котором повышается уровень нейтрофильной эластазы и происходит дегрануляция эозинофилов с повышением уровня эозинофильного катионного белка [19–21]. При летальной форме БА отмечается повышение количества слизистых желез, процента дегранулированных тучных клеток и уровня нейтрофилов в подслизистом слое [19]. Слизистые пробки при летальных формах БА содержат муцин, белки плазмы и клетки воспаления [22].

Ремоделирование дыхательных путей является фундаментальной характеристикой развития БА. Разрушение и повреждение эпителиальных клеток у больных БА становится причиной ремоделирования дыхательной стенки [23]. Воспаление и последующие процессы регенерации ведут к образованию рубцов и ремоделированию тканей, которые присутствуют у всех пациентов с БА независимо от стадии, этиологии и длительности заболевания [24–26]. Способность эпителиальных клеток к регенерации у больных БА снижена, из-за чего повреждаются ткани и усиливается синтез цитокинов — провоспалительных и стимулирующих развитие фиброзной ткани [27]. Цитокины не только подтверждают развитие воспалительного процесса, но и могут инициировать его начало [28, 29].

Вирусиндуцированная БА

Влияние вирусной инфекции в качестве триггерного фактора обострения БА констатируется эпидемиологическими службами, которые выявили связь между острыми респираторными вирусными инфекциями и обострением БА [30, 31]. Исследования с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) показали влияние вирусной инфекции верхних дыхательных путей на процесс обострения БА. У 80–85 % детей школьного возраста отмечалась связь вирусной инфекции верхних дыхательных путей с БА [31, 32]. У взрослых данные варьировали в каждом исследовании, но описанная взаимосвязь сохранялась. По данным английских исследований, симптомы простуды в 80 % случаев ассоциировались с БА, хотя наличие вируса в верхних дыхательных путях было отмечено лишь у 44 % обследованных [33].

Считается, что у взрослых распределение вируса происходит из нижних в верхние дыхательные пути, чем обусловлен временной разрыв между острой вирусной инфекцией и ухудшением течения БА. При обострении БА с помощью ПЦР респираторные вирусы в индуцированной мокроте были выявлены в 76 % случаев [25], а в других работах респираторные вирусы определялись у 78 % испытуемых [26]. У взрослых и детей наиболее часто определяемым возбудителем, вызывающим обострение БА, была риновирусная инфекция [34, 35]. Эти исследования ставят вопрос, каким образом респираторная инфекция, в частности риновирусная, может индуцировать обострение БА и почему больные БА так подвержены инфекции.

Риновирус (РВ) — один из РНК-вирусов, относящихся к семейству пикорнавирусов. Он действует напрямую, т. е. внедряется в клетки эпителия дыхательных путей и реплицируется в них. Механизм индуцирования РВ-инфекцией обострения БА в клетках эпителия бронхов (Becs) изучался в лабораторных условиях. Ранее считалось, что РВ не способен поражать нижние дыхательные пути и механизм развития обострения является непрямым. Однако в исследованиях методом бронхоскопии было выявлено инфицирование нижних дыхательных путей РВ [36, 37]. РВ может инфицировать клетки дыхательного эпителия в лабораторных условиях и реплицироваться в них [38, 39]. Этот факт подтвердился и на материале клеток, которые были изначально взяты из дыхательных путей, а затем культивировались. Отличия степени инфицированности и количества вирусных копий между верхним и нижним отделом дыхательных путей отсутствовали [40]. Те клетки, которые уже были культивированы, а затем прошли процесс дифференцировки, были более устойчивы к вирусной инфекции, чем недифференцированные клетки [33]. Эпителий дыхательных путей при БА более подвержен повреждению вирусной инфекцией, что было показано в исследованиях, в которых сравнивали воспалительный ответ у пациентов с обострением БА и здоровых лиц, инфицированных РВ [41]. Абсолютное число нейтрофилов в индуцированной мокроте оказалось в 2 раза больше у больных БА ($317,5 \times 10^4/\text{мл}$), чем в группе контроля ($165 \times 10^4/\text{мл}$).

Отмечается влияние РВ на развитие воспалительного ответа и вовлечение других клеток воспаления при БА. В лабораторных условиях инфицирование РВ линии первичных клеток (Becs) вызвало высвобождение провоспалительных медиаторов IL-6, IL-8, TNF- α и IL-1 β [32, 42]. Кроме того, инфицирование РВ повлекло за собой высвобождение эозинофильного хемотрактанта [34]. RANTES является хемокином с противовирусной активностью и способностью привлечения лимфоцитов в дыхательные пути, а IL-6 и IL-8 играют важную роль в активации нейтрофилов. РВ приводит к синтезу внутриклеточной адгезивной молекулы, которая в 90 % случаев выполняет роль рецептора к РВ серотипам [41]. Высвобождение провоспалительных факторов подтвер-

дилось в исследованиях *in vitro* с участием добровольцев, инфицированных РВ. Были показаны повышение уровня маркера активации эозинофилов, IL-8, нейтрофилов [40, 42], инфильтрация дыхательных путей эозинофилами, активация CD4- и CD8-лимфоцитов [38]. Эти экспериментальные данные также подтверждают влияние вирусной инфекции на физиологию дыхательных путей, повышение бронхиальной гиперреактивности [38] и снижение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) [39]. Хотя некоторые экспериментальные модели инфицирования продемонстрировали только умеренное воспаление, что ставит вопрос, насколько полно они отражают картину воспаления [37] или существуют другие факторы в дополнении к риновирусам, которые вызывают обострение БА.

Значимость индуцированных вирусом воспалительных эффектов была показана в исследовании с методом индуцированной мокроты [42]. При вирусиндуцированном обострении БА наблюдалась четкая картина воспаления, т. к. в индуцированной мокроте возрастал уровень нейтрофилов, нейтрофильной эластазы, а также имелись признаки некроза клеток нижних дыхательных путей с повышением уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ). При этом отмечалось снижение ОФВ₁, которое сохранялось даже 1 месяц спустя, и больные были вынуждены длительно находиться в стационаре. ЛДГ является потенциальным маркером повреждения вирусом нижних дыхательных путей, и его уровень ассоциируется с длительностью пребывания в стационаре.

Эти исследования также подтвердили значимость высвобождения хемокинов под воздействием вирусов в ответ на респираторную инфекцию, т. е. активации экспрессии гена RANTES [24]. Были получены данные по экспрессии гена IL-10 [24], которые наблюдались у пациентов с обострением БА вирусной этиологии, но не отмечалось у добровольцев с вирусной инфекцией, не болеющих БА. Антиэозинофильные эффекты IL-10 можно объяснить низким содержанием эозинофилов в индуцированной мокроте; по-видимому, ведущую роль при обострении БА играют Т-лимфоциты.

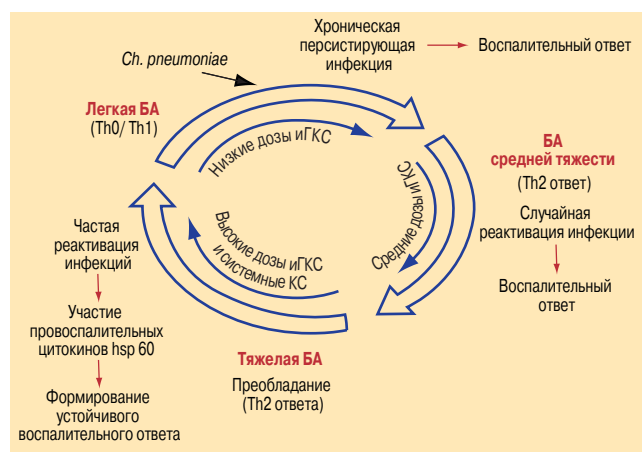


Рис. 1. Влияние факторов окружающей среды на обострение БА с развитием нейтрофильного типа воспаления, оксидативного стресса

Загрязнение воздуха и БА

Загрязнение воздуха — еще один важный триггер БА. Экспозиция повышенного уровня озона отмечалась у детей школьного возраста, страдающих острой БА [34]. При этом снижался уровень ОФВ₁, а уровень нейтрофилов в индуцированной мокроте повышался [43]. Nitrogen диоксид (NO₂) является поллютантом, распространенным как внутри, так и вне помещения. Повышение его уровня ассоциируется с бронхообструктивными симптомами у детей [44]. Одновременное воздействие вирусной инфекции и поллютантов вызывает тяжелое обострение БА [45], механизм развития которого представлен на рис. 1.

Влияние *Ch. pneumoniae* на тяжесть БА

Ch. pneumoniae — распространенный внутриклеточный патоген, способный к персистенции и провоцированию хронической инфекции, которая может влиять на течение БА. Эти микроорганизмы могут достигать латентной стадии, в которой они сохраняют свою жизнеспособность, но не размножаются. При этом хламидия продолжает синтезировать белок теплового шока — 60 kDa (hsp 60). Этот белок, способный вызывать сильную воспалительную реакцию, вовлекается в процесс повреждения с образованием рубцовой ткани. Поскольку воспаление присутствует у всех пациентов с БА, независимо от тяжести и этиологии заболевания, назначаются ингаляционные ГКС (иГКС). Эти препараты снижают способность клеток к эрадикации внутриклеточных патогенов, таких как *Ch. pneumoniae*. Борьба с данным патогеном требует адекватного иммунного ответа Т-хелперных клеток 1-го типа (Th1). Они также способны реактивировать персистирующую хламидийную инфекцию, которая сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов, а впоследствии создает условия для развития воспалительного ответа у пациентов с БА [42, 46].

Иммунный ответ на *Ch. pneumoniae*

Ch. pneumoniae активирует гуморальный и клеточный иммунный ответ [47]. При хламидийной инфекции отмечается депрессия клеточного иммунитета, указывающая на снижение уровня интерферонов и повышение уровня антител, связанных с превалированием иммунного ответа Th2-типа. Клеточный иммунитет может принести вред организму человека в зависимости от выбора типа воспалительной реакции. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют, что повторяющиеся эпизоды инфекции *Chlamydia trachomatis* вызывают образование рубцовой ткани в конъюнктиве при трахоме и в маточных трубах с их последующей обструкцией при хроническом сальпингоофорите [42]. Последние эксперименты, проведенные на мышах, подтвердили те же данные и для *Ch. pneumoniae* [45, 47].

Серологический иммунофлюоресцентный метод [34], хотя и подвергается критике [46, 47], явля-

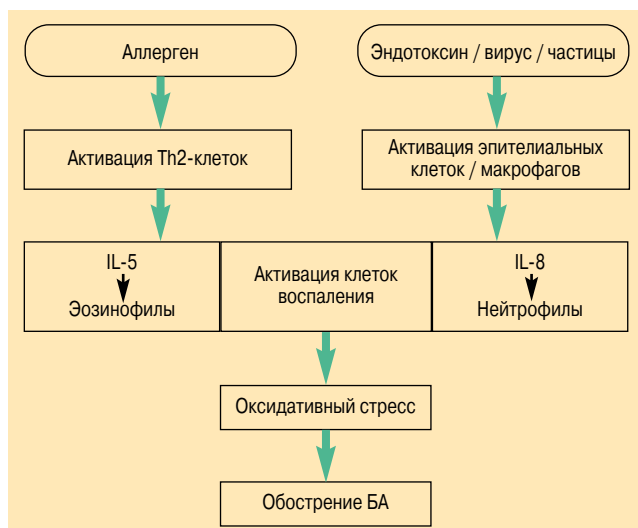


Рис. 2. Гипотетическая модель взаимодействия *Ch. pneumoniae* и ГКС и их влияние на иммунную систему при БА

Примечание: вне круга указаны стадии БА, внутри круга – дозы ГКС.

ется основным в диагностике *Ch. pneumoniae*. Воспалительный процесс при БА [13] является основанием для раннего назначения иГКС, которые снижают обусловленную эффектами Т-клеток эозинофилию и продукцию цитокинов в легочной ткани [48]. В последние годы существует тенденция к повышению доз иГКС в терапии БА. Применение высоких доз этих препаратов на ранних стадиях заболевания должно быть тщательно сбалансировано, чтобы избежать развития нежелательных побочных эффектов [49]. Немаловажен факт влияния ГКС на регулирование баланса Th1 / Th2. ГКС являются наиболее важной детерминантой в микроокружении и содействуют развитию специфичного Th1 / Th2 паттерна [48, 50].

Повышение доз ГКС нарушает баланс Th1 / Th2 в сторону преобладания Th2 типа ответа и реактивирует персистенцию *Chlamydia spp.* и образование активных форм этого патогена [51, 52]. Персистирующая и рекуррентная хламидийная инфекция ведет к прогрессированию воспаления, фиброза и образованию соединительной ткани [53], может значительно усиливать прогрессирование БА. Гипотетическая модель этого взаимодействия представлена на рис. 2.

Заключение

Патогенез БА включает множество звеньев. Современные методы лечения направлены на купирование аллергического механизма гиперреактивности бронхов. Их целью является снижение ежедневной вариабельности бронхообструктивных нарушений и, следовательно, достижение наилучшего качества жизни пациента. Но, несмотря на применяемую терапию, у пациентов с БА развиваются обострения заболевания.

Эти обострения БА чаще связаны с респираторной инфекцией, и эффективность современной противовоспалительной терапии в данном случае несколько утрачивается. Обострения БА могут возникать под воздействием различных механизмов, требующих дальнейшего тщательного изучения и имеющих не-

сомненное значение для разработки новых методов лечения.

Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.) Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). М.: Атмосфера; 2002.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пер. с англ. М.: Атмосфера; 2006.
3. Княжеская Н.П. Тяжелая бронхиальная астма. Consilium medicum 2002; 4 (4): 189.
4. Чучалин А.Г. Тяжелая бронхиальная астма. Рус. мед. журн. 2000; 8 (12): 484.
5. Matsuse T., Hayashi S., Kuwano K. et al. Latent adenoviral infection in the pathogenesis of chronic airway obstruction. Am. Rev. Respir. Dis. 1992; 148: 177–184.
6. Macek V., Sorli J., Kopriva S., Marin J. Persistent adenoviral infection and chronic airway obstruction in children. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 150: 7–10.
7. Bramley A.M., Vitalis T.Z., Wiggs B.R., Hegele R.G. Effects of respiratory syncytial virus persistence on airway responsiveness and inflammation in guineapigs. Eur. Respir. J. 1999; 14: 1061–1067.
8. Dakhama A., Vitalis T.Z., Hegele R.G. Persistence of respiratory syncytial virus (RSV) infection and development of RSV-specific IgG1 response in a guinea-pig model of acute bronchiolitis. Eur. Respir. J. 1997; 10: 20–26.
9. Cunningham A.F., Johnston S.L., Julious S.A. et al. Chronic Chlamydia pneumonia infection and asthma exacerbations in children. Eur. Respir. J. 1998; 11: 345–349.
10. Kraft M., Cassell G.H., Henson J.E. et al. Detection of Mycoplasma pneumoniae in the airways of adults with chronic asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 158: 998–1001.
11. Wennergren G., Kristjansson S. Relationship between respiratory syncytial virus bronchiolitis and future obstructive airways diseases. Eur. Respir. J. 2000; 13: 1044–1058.
12. Hahn D.L. Chlamydia pneumoniae, asthma, and COPD: what is the evidence? Ann. Allergy Asthma Immunol. 1999; 83: 271–288.
13. Norzila M.Z., Fakes K., Henry R.L. et al. Interleukin-8 secretion and neutrophil recruitment accompanies induced sputum eosinophil activation in children with acute asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 769–774.
14. Fahy J.V., Kim K.W., Liu J. et al. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. J. Allergy Clin. Immunol. 1995; 95: 843–852.
15. Lamblin C., Gosset C., Tillie-LeBlond I. et al. Bronchial neutrophilia in patients with non-infectious status asthmaticus. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157: 394–402.
16. Tillie-LeBlond I., Pugin J., Marquette C.H. et al. Balance between proinflammatory cytokines and their inhibitors in bronchial lavage from patients with status asthmaticus. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159: 487–494.
17. Corrigan C.J., Hartnell A., Kay A.B. T lymphocyte activation in acute severe asthma. Lancet 1988; 1: 129–132.
18. O'Sullivan S., Cormican L., Faul J.L. et al. Activated, cytotoxic CD8(+) T lymphocytes contribute to the pathology of asthma death. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164: 560–564.
19. Carroll N.G., Mutavdzic S., James A.L. Increased mast cells and neutrophils in submucosal mucous glands and mucus plugging in patients with asthma. Thorax 2002; 57: 677–682.
20. Zimmermann N., Hershey G.K., Foster P.S. et al. Chemokines in asthma: cooperative interaction between chemokines and IL-13. J. Allergy Clin. Immunol. 2003; 111: 227–242.

21. Hays S.R., Fahy J.V. The role of mucus in fatal asthma. *Am. J. Med.* 2003; 115: 68.
22. Kuyper L.M., Pare P.D., Hogg J.C. *et al.* Characterization of airway plugging in fatal asthma. *Am. J. Med.* 2003; 115: 6–11.
23. Carlsen K.H., Orstavik I., Lecgaard J. *et al.* Respiratory virus infections and aeroallergens in acute bronchial asthma. *Arch. Dis. Child* 1984; 59: 310–315.
24. Moulder J.W., Hatch T.P., Kuo C.C. *et al.* Genus Chlamydia. In: Kiege N.R., Holt J., eds. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*; vol. 1. Baltimore: The Williams and Wilkins Co.; 1984. 729–739.
25. Hatch T.P. Metabolism of Chlamydia. In: Barron A.L., ed. *Microbiology of Chlamydia*. Florida: CRC Press Inc.; 1988. 98–109.
26. Theunissen H.J., Lemmens-den Toom N.A., Burggraaf A. *et al.* Influence of temperature and relative humidity on the survival of Chlamydia pneumoniae in aerosols. *Appl. Environ. Microbiol.* 1993; 59: 2589–2593.
27. 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.
28. Moulder J.W., Hatch T.P., Kuo C.C. *et al.* Genus Chlamydia. In: Kiege N.R., Holt J., eds. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*; vol. 1. Baltimore: The Williams and Wilkins Co.; 1984. 729–739.
29. Hatch T.P. Metabolism of Chlamydia. In: Barron A.L., ed. *Microbiology of Chlamydia*. Florida: CRC Press Inc.; 1988. 98–109.
30. Carlsen K.H., Orstavik I., Lecgaard J. *et al.* Respiratory virus infections and aeroallergens in acute bronchial asthma. *Arch. Dis. Child.* 1984; 59: 310–315.
31. Johnston S.L., Pattemore P.K., Sanderson G. *et al.* Community study of the role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *Brit. Med. J.* 1995; 310: 1225–1228.
32. Rakes G.P., Arruda E., Ingram J.M. *et al.* Rhinovirus and respiratory syncytial virus virus in wheezing children requiring emergency care. IgE and eosinophil analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 785–790.
33. Nicholson K.G., Kent J., Ireland D.C. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *Brit. Med. J.* 1993; 307: 982–986.
34. Papadopoulos N.G., Johnston S.L. The role of viruses in the induction and progression of asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2001; 1: 144–152.
35. Gern J.E., Galagan D.M., Jarjour N.N. *et al.* Detection of rhinovirus RNA in lower airway cells during experimentally induced infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1159–1161.
36. Papadopoulos N.G., Bates P.J., Bardin P.G. *et al.* Rhinoviruses infect the lower airways. *J. Infect. Dis.* 2000; 181: 1875–1884.
37. Subauste M.C., Jacoby D.B., Richards S.M. *et al.* Infection of human respiratory epithelial cell line with rhinovirus: induction of cytokine release and modulation of susceptibility to infection by cytokine exposure. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 549–557.
38. Schroth M.K., Grimm E., Frindt P. *et al.* Rhinovirus replication causes RANTES production in primary bronchial epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1999; 20: 1220–1228.
39. Mosser A.G., Brockman-Schneider R., Amineva S. *et al.* Similar frequency of rhinovirus-infectible cells in upper and lower airway epithelium. *J. Infect. Dis.* 2002; 185: 734–743.
40. Lopez-Souza N., Dolganov G., Dubin R. *et al.* Resistance of differentiated human airway epithelium to infection by rhinovirus. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2004; 286: L373–L381.
41. Terajima M., Yamaya M., Sekizawa K. *et al.* Rhinovirus infection of primary cultures of human tracheal epithelium: role of ICAM-1 and IL-1beta. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 1997; 273: L749–L759.
42. 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.
43. Bernstein J.A., Alexis N., Barnes C. *et al.* Health effects of air pollution. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 1116–1123.
44. Nightingale J.A., Roger D.F., Barnes P.J. Effect of inhaled ozone on exhaled nitric oxide, pulmonary function, and induced sputum in normal and asthmatic subjects. *Thorax* 2005; 54: 1061–1069.
45. McConnell R., Berhane K., Gilliland F. *et al.* Prospective study of air pollution and bronchitis symptoms in children with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 790–797.
46. Chauhan A., Inskip H.M., Linaker C.H. *et al.* Personal exposure to nitrogen dioxide (NO₂) and the severity of virus induced asthma in children. *Lancet* 2003; 361: 1939–1944.
47. Danesh J., Collins R., Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430–436.
48. Ramirez F., Fowell D.J., Puklavec M. *et al.* Glucocorticoids promote a Th2 cytokine response by CD4z T cells in vitro. *J. Immunol.* 1996; 156: 2406–2412.
49. DeKruyff R.H., Fang Y., Umetsu D.T. Corticosteroids enhance the capacity of macrophages to induce Th2 cytokine synthesis in CD4z lymphocytes by inhibiting IL-12 production. *J. Immunol.* 1998; 160: 2231–2237.
50. Norbiato G., Bevilacqua M., Vago T., Clerici M. Glucocorticoids and Th1, Th2 type cytokines in rheumatoid arthritis, osteoarthritis, asthma, atopic dermatitis and AIDS. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1997; 15: 315–323.
51. Wu C.Y., Fargeas C., Nakajima T., Delespesse G. Glucocorticoids suppress the production of interleukin 4 by human lymphocytes. *Eur. J. Immunol.* 1991; 21: 2645–2647.
52. Umland S.P., Nahrebne D.K., Razac S. *et al.* The inhibitory effects of topically active glucocorticoids on IL-4, IL-5 and interferon-γ production by cultured primary CD4z T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 100: 511–519.
53. Laitinen K., Laurila A.L., Leinonen M., Saikku P. Reactivation of Chlamydia pneumoniae infection in mice by cortisone treatment. *Infect. Immun.* 1996; 64: 1488–1490.

Поступила 26.10.08
 © Хаптахеева Г.Э., Чучалин А.Г., 2008
 УДК 616.2-022-066616.248