



УДК 616.248-002-022.7-053.2

ЧЕРНЫШЕВА О.Е.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

РОЛЬ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ФОРМИРОВАНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Резюме. Описано влияние внутриклеточных возбудителей на формирование воспалительного процесса в дыхательных путях при бронхиальной астме у детей.

Ключевые слова: внутриклеточные возбудители, бронхиальная астма, дети.

В последние два десятилетия многочисленные эпидемиологические исследования, которые проводились в рамках международной программы ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) в различных странах Европы, свидетельствуют о прогрессирующем, в 2 раза и более, росте заболеваемости бронхиальной астмой детей и взрослых [10, 28]. Бронхиальная астма формируется в различные возрастные периоды детского возраста, однако чаще, в 50–80 % случаев, у детей до 5 лет [11, 27].

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что инфекции играют важную роль в патогенезе бронхиальной астмы и могут быть пусковым развитием заболевания, особенно у детей раннего возраста, а также триггерным механизмом ее обострений [13, 15]. Инфекции дыхательных путей ухудшают мукоцилиарный клиренс, нарушают нейрогенную регуляцию тонуса гладкой мускулатуры бронхов, приводят к повреждению эпителия и повышению сосудистой проницаемости, усиливают продукцию IgE. Формирующаяся в результате этого гиперреактивность бронхов обуславливает развитие и обострение бронхиальной астмы [27].

В результате длительного многоцентрового исследования аллергии (MAS), проведенного в Германии у 1314 новорожденных (из них только у 499 были факторы риска атопии), было выявлено, что четыре и более перенесенные инфекции нижних дыхательных путей в первые три года жизни имеют сильную положительную связь с бронхиальной астмой и развитием бронхообструкции к 7 годам. Частота инфекций нижних дыхательных путей значительно выше в группе детей с аллергической предрасположенностью [13].

Вирусы, которые наиболее часто вызывают инфекции у детей первого года жизни, инфицируя эпителий бронхов, способствуют увеличению про-

дукции интерлейкинов (ИЛ). В свою очередь, повышенный уровень ИЛ-6 и ИЛ-8 приводит к изменению регуляции Т- и В-лимфоцитов, способствует накоплению нейтрофилов и эозинофилов, увеличивает образование IgE и путем воздействия на CD8 и влияния на макрофаги и базофилы вызывает высвобождение гистамина [13].

Характерной особенностью современной инфекционной патологии является рост хронических инфекционно-воспалительных заболеваний. Как правило, они вызываются или связаны с персистирующими, так называемыми медленными микроорганизмами с атипичными биологическими свойствами, обладающими множественной антибиотикоустойчивостью в условиях нарушенной иммунной системы макроорганизма. Наиболее распространенными являются *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, вирусы простого герпеса I–II типа, цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр [18].

Наряду с изучением основного механизма развития бронхиальной астмы, в настоящее время большое внимание уделяется факторам, усугубляющим риск развития болезни, в частности персистенции в слизистой оболочке дыхательных путей больных бронхиальной астмой вирусов герпеса, коронавирусов, риновирусов, аденовирусов. Указанные патогены повреждают эпителий дыхательных путей, угнетают барьерные свойства бронхиальной стенки и создают условия для развития воспалительного процесса [17].

Герпетическая инфекция остается наиболее распространенной и плохо контролируемой патологи-

© Чернышева О.Е., 2014

© «Здоровье ребенка», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

ей. Заболевания, обусловленные вирусом простого герпеса, как причина летального исхода занимают среди инфекционных заболеваний второе место (15,8 %) после гриппа (35,8 %) [26]. Значимость этих заболеваний заключается в том, что, начинаясь так называемой обыкновенной простудой, с течением времени при изменении реактивности организма они могут перейти в диссеминированную форму.

В последние годы активно обсуждается вопрос о роли так называемых атипичных возбудителей — микоплазмоза и хламидиоза — в развитии бронхиальной астмы. Значение хламидийной и микоплазменной инфекции в генезе бронхиальной астмы до конца еще не изучено, но исследователи отмечают высокие показатели инфицированности этими возбудителями [12]. По данным различных авторов, от 5 до 30 % всех обострений БА связано с острой инфекцией, вызванной *Chlamydoiphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. Указанные инфекционные патогены способны активно влиять на иммунный ответ, способствуя, с одной стороны, вторичному инфицированию дыхательных путей, а с другой — увеличению бронхиальной гиперреактивности и развитию бронхоспазма. Кроме того, больные с атипичной формой бронхиальной астмы генетически предрасположены к персистирующему течению внутриклеточных инфекций [12].

Одним из механизмов, противостоящих действию защитных факторов иммунитета на вирусы, является персистенция последних в тканях, не подлежащих иммунному надзору. Клетки, составляющие строму данных тканей, не экспрессируют на своей поверхности антигены I класса главного комплекса гистосовместимости человека и в норме анатомически защищены от размножения вирусов.

В настоящее время известны определенные различия в инфицировании эпителиоцитов и лимфоцитов вирусом простого герпеса. Так, в эпителиоцитах вирус проходит полную репликацию с образованием большого количества вирионов, лизисом эпителиоцитов с последующим заражением соседних клеток. При инфицировании В-лимфоцитов лишь в небольшом количестве клеток вирус реплицируется, а в остальных находится в латентном состоянии. На ранних этапах возможно инфицирование Т- и НК-клеток с развитием хронической инфекции с персистенцией вируса в лимфоцитах на протяжении всей жизни [7].

Клиника вирусного поражения различных органов зависит от состояния иммунной системы организма, которая оказывает влияние на течение герпесвирусного инфекционного процесса, сопровождающегося повышением или снижением активности тех или иных своих компонентов. Некоторыми авторами герпесвирусная инфекция рассматривается как болезнь иммунной системы [20].

Многообразие клинических проявлений заболеваний обусловлено способностью герпесвирусов реплицироваться практически во всех клетках организма: лейкоцитах, тканевых макрофагах, моноци-

тах, эндотелии, эпителиальных и нервных клетках, фибробластах. У человека с нормальной функцией иммунной системы герпесвирусные инфекции имеют преимущественно латентное течение, а манифестация процесса характеризуется чрезвычайным многообразием клинических проявлений в виде острых и хронических поражений ЦНС, печени, легких, сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, эндокринных желез, что может инициировать недостаточность измененных органов, развитие системных заболеваний, опухолей.

Важным патогенетическим компонентом герпетической болезни является сенсibilизация макроорганизма антигеном вируса простого герпеса. Развивается реакция гиперчувствительности замедленного типа с инфильтрацией клеточных элементов на месте образующихся высыпаний, которые клинически регистрируются в виде покраснения, отека, зуда в очаге герпетического поражения. Особенностью клинического течения герпесвирусной инфекции у больных с аллергологически отягощенным анамнезом является более тяжелое течение инфекции [12].

В конце XX века изменились представления о роли инфекции в развитии атопии. Согласно гипотезе D.P. Strachan, уменьшение контакта с инфекционными антигенами снижает возможность переключения сформировавшегося в антенатальном и неонатальном периодах Th2-клеточного иммунного ответа с преобладанием его над Th1-клеточным ответом в направлении сбалансированного соотношения Т-хелперов 1-го (Th1) и 2-го (Th2) типов, что способствует персистенции аллергического воспаления. Таким образом, инфекция, возникшая в определенный возрастной период, рассматривалась как протективный фактор в развитии атопии [14].

На адекватном балансе активности Th1- и Th2-хелперов во многом строится нормальное функционирование иммунной системы [16]. Изменение соотношения Th1- и Th2-клеток отмечается при различных инфекциях, вызванных внутриклеточными агентами. Th1-клетки усиливают клеточный тип иммунного ответа и экспрессируют ИЛ-2, ИНФ- γ . Th2-клетки опосредуют развитие гуморального иммунного ответа и продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 [24].

Эффективный противовирусный иммунитет формируется в случае развития иммунного ответа по Th1-зависимому пути. При этом наблюдается повышение уровня ИНФ- γ , который стимулирует функциональную активность цитотоксических лимфоцитов, НК-клеток и макрофагов, и ИЛ-2, обеспечивающего пролиферацию и повышение активности лимфоцитов, в первую очередь Т- и НК-клеток, и моноцитов/макрофагов, а также усиление инфильтрации Т-клетками пораженных вирусом органов [24]. В случае наличия у ребенка высокой вирусной нагрузки, экспрессии вирусом определенных белков, индивидуальных особенностей иммунной системы, фоновых заболеваний с повышенной

активностью Th2-клеток, цитокинового дисбаланса с увеличением уровня ИЛ-4 и ИЛ-10 на фоне нормального или сниженного содержания ФНО- α , ИНФ- γ функционирование иммунной системы пойдет по Th2-зависимому пути, при котором эффективный противовирусный иммунитет не сформируется. В исследованиях было показано, что, например, высокая вирусная нагрузка при острой и хронической инфекции, вызванной вирусом Эпштейна — Барр, прямо коррелирует с тяжестью заболевания. Так, при увеличении тяжести течения инфекции наблюдается смена фенотипа Т-хелперов с Th1 на Th2. Это может являться частным примером общебиологической закономерности, по которой Th1-зависимый иммунный ответ развивается при относительно невысокой антигенной нагрузке, в то время как Th2-опосредованный иммунитет генерируется в условиях значительно большей величины антигенного стимула [16].

В случае наличия у ребенка коморбидной патологии — бронхиальной астмы и внутриклеточных инфекций — постоянно поддерживается хроническое воспаление в стенке дыхательных путей. В процессе астматического воспаления лимфоциты, контролирующие продукцию антител, вырабатывают регуляторные факторы, приводящие к выработке антител, преимущественно класса IgE, к которым относятся ИЛ-4, ИЛ-13, привлекающие к месту воспаления эозинофилы и способствующие последующей активации ИЛ-5, G-CSF, GM-CSF. Такие лимфоциты относятся к Th2-лимфоцитам, а секретируемые ими биологически активные регуляторные белки, в частности ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5, получили название цитокинов Th2-профиля. Вовлекаемые в воспаление тучные клетки и эозинофилы также секретируют цитокины Th2-профиля, индуцируя Th2-лимфоциты. Таким образом, при бронхиальной астме создается порочный круг, поддерживающий характерное хроническое воспаление в стенке дыхательных путей [12].

Вплоть до пересмотра в 2010 году, согласно Международному консенсусу GINA, базисная терапия бронхиальной астмы проводилась в зависимости от тяжести болезни и эффективности предшествующей терапии, без учета этиологии и триггерных факторов. Вместе с тем было выявлено, что существует определенное количество больных, которые не реагируют адекватно на проводимую базисную терапию, то есть не всегда стандартная ступенчатая терапия достаточно эффективна. Так, по результатам проведенных в последние годы эпидемиологических исследований (AIRE, AIRCEE, AIA, НАБАТ), контроль над заболеванием регистрируется лишь у 5–20 % больных. Это может быть связано с неадекватным степени тяжести лечением, действием неучитываемых причинных факторов в развитии обострения, поддерживающих хроническое воспаление в дыхательных путях, что приводит к отсутствию реакции дыхательных путей на проводимое лечение глюкокортикоидными препаратами [25].

В 2008 г. эксперты Европейской академии алергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology — EAACI) и Американской академии алергологии, астмы и иммунологии (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology — AAAAI) выделили 4 фенотипа бронхиальной астмы у детей старше 2 лет (PRACTALL initiative): аллерген-индуцированную, вирус-индуцированную, «неопределенную» и астму физического напряжения. Эксперты GINA в 2010 году признали, что не всегда стандартная ступенчатая терапия достаточно эффективна. Вследствие этого было выделено два основных фенотипа бронхиальной астмы — с эозинофильным воспалением, когда больные позитивно реагируют на терапию ингаляционными глюкокортикоидными, и неэозинофильным (нейтрофильным) воспалением, при котором стероиды неэффективны [14].

Результаты эпидемиологических и иммунопатофизиологических исследований свидетельствуют о том, что одной из распространенных причин обострений бронхиальной астмы у 80–85 % детей и 75 % взрослых являются острые респираторные вирусные инфекции [5]. Было доказано, что любой респираторный вирус может вызвать обострение бронхиальной астмы [19, 30]. Даже у ранее здоровых лиц вирусная инфекция способна формировать временную гиперреактивность бронхов, регрессирующую через 4–6 недель после выздоровления. Именно в этот период повышается риск развития бронхиальной астмы [30].

Больные с атопическими заболеваниями часто подвержены острым респираторным вирусным инфекциям, которые, в свою очередь, способствуют повышенному синтезу общего IgE [29]. Респираторные вирусы могут не только вызывать обострение и утяжеление бронхиальной астмы за счет непосредственного воздействия на бронхолегочную реактивность, но и влиять на формирование аллергической реактивности [29]. Кроме того, не только острые респираторные, но и длительно персистирующие вирусные инфекции могут влиять на развитие атопии.

С одной стороны, респираторные вирусы могут являться триггерами непосредственного обострения бронхиальной астмы, с другой — важным фактором формирования гиперреактивности бронхов, которая присутствует как у детей со склонностью к атопии, так и у не предрасположенных к аллергии лиц [14]. Причем сохраняться гиперреактивность бронхов может до 3–7 недель после перенесенной инфекции. Этиопатогенетическая роль микроорганизмов в заболевании определяется в основном тремя путями: 1) инфекционно-воспалительный процесс приводит к повреждению барьерной функции полостных органов и систем, а следовательно, к снижению резистентности слизистых оболочек к чужеродным антигенам, что может способствовать развитию сенсibilизации; 2) вирусы и бактерии при взаимодействии с тучными клетками способны сами по себе инициировать высвобождение ме-

диаторов, прежде всего гистамина, что может быть причиной формирования псевдоаллергических реакций; 3) структуры микробов могут являться антигенами и способны вызывать развитие аллергических реакций [12].

W.W. Busse, S.L. Friedlander определили, что вид вируса, провоцирующего развитие астмы, изменяется с возрастом больного. Так, у детей раннего возраста обострение астмы может вызываться РС-вирусом, вирусами парагриппа и аденовирусом; у детей школьного возраста и подростков — риновирусами, *Mycoplasma pneumoniae*, вирусами парагриппа и РС-вирусом [1]. Различными авторами, изучавшими течение бронхиальной астмы у детей, было выявлено, что в 65–90 % случаев заболеванию астмой предшествовали повторные острые респираторные заболевания, причем среди них в 60–70 % случаев первый приступ удушья развился на фоне острого респираторного заболевания или в период реконвалесценции [12]. В популяционном исследовании, проведенном в США при участии 90 тысяч детей, был установлен риск возникновения бронхиальной астмы в будущем. В результате этого было выяснено, что чем тяжелее течение острой респираторной инфекции у детей в раннем возрасте, тем более высок риск возникновения бронхиальной астмы [22].

В 2008 г. в США были опубликованы результаты проспективного наблюдения за 259 детьми в возрасте 0–6 лет (Childhood Origins of Asthma — COAST). У 90 % детей со свистящим дыханием в возрасте до 3 лет жизни были обнаружены различные вирусы: риновирус — у 48 % детей, респираторно-синцитиальный — у 21 %, парагриппа — у 12 %, другие — у 10 %. Риск развития бронхиальной астмы повышался, если эпизоды бронхообструкций сочетались с сенсибилизацией к аэроаллергенам [8].

В 2007 г. экспертами Европейского респираторного общества были опубликованы результаты работы, посвященной механизмам вирус-индуцированной астмы, в которой рассматривались вопросы экспериментальной модели вирус-индуцированной астмы, вирус-индуцированной бронхиальной гиперчувствительности, структурных клеток и внеклеточного матрикса, иммунных клеток и их функций (нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, Т- и В-клетки, макрофаги), медиаторов, нейрогенных механизмов, молекулярных путей — взаимодействие между вирусной инфекцией и другими факторами (атопия, аллергены, поллютанты) [22].

Различные вирусы по-разному формируют гиперреактивность бронхов. Респираторные инфекции оказывают мощное сенсибилизирующее воздействие, проявляющееся как в повышении проницаемости поврежденной слизистой оболочки дыхательных путей для различных аэроаллергенов, так и, в связи с антигенными свойствами самих вирусов, в иммунологической перестройке макроорганизма в ходе инфекционного процесса [12].

Вирусы способны повреждать эпителий дыхательных путей, угнетать барьерные свойства брон-

хиальной стенки, чем создают условия для развития воспалительного процесса, способствуют гиперпродукции IgE, сенсибилизации организма к неинфекционным агентам. Нарушение контроля со стороны вегетативной нервной системы проявляется увеличением холинергической и дисфункцией адренергической активности, усугубляя развитие бронхиальной гиперреактивности [15, 22, 30]. Перенесенные в раннем возрасте тяжелые респираторные инфекции увеличивают риск развития бронхиальной астмы в старшем возрасте [22].

В последние годы активно проводилась исследовательская работа по изучению механизмов формирования гиперреактивности бронхов при респираторных вирусных инфекциях. В результате было выделено несколько патогенетических механизмов: анатомическое сужение дыхательных путей за счет воспалительного отека; дисбаланс парасимпатической иннервации вследствие сенсибилизации ирритантных рецепторов, повышенной чувствительности к гистамину, холодному воздуху, поллютантам, опосредованного нейраминидазой повышенного высвобождения ацетилхолина; снижение β -адренергической иннервации тонуса гладких мышц из-за ингибиции высвобождения лизосомальных ферментов, ингибиции рецепторов активации аденилатциклазы; активация нехолин-неадренергической нервной регуляции вследствие усиления сократительной реакции на субстанцию P, снижения активности нейтральной эндопептидазы, повышения сосудистой проницаемости; усиленная продукция IgE вследствие длительной продукции вирусоспецифических IgE, IgE-опосредованного высвобождения гистамина, интерферонзависимого повышения продукции гистамина и кинина, нарушения Т-клеточной регуляции IgE [14]. Вирусные инфекции приводят к высвобождению и запуску каскада провоспалительных цитокинов и хемокинов Т-клеток [19].

Ведущими механизмами обострения бронхиальной астмы при вирусных инфекциях являются генетические особенности, детерминирующие восприимчивость организма к тяжелым вирусным инфекциям, нарушения в иммунной системе в ответ на вирусную инфекцию. Было выявлено, что при бронхиальной астме отмечается дефицит продукции эпителиальными клетками антивирусных интерферонов I типа — ИНФ- α и - β , которые в норме через активацию Toll-подобного рецептора 3 распознают РНК вируса, что ведет к апоптозу инфицированных клеток, ограничению репликации вируса и его высвобождения. При вирус-индуцированном обострении бронхиальной астмы также наблюдается дефицит интерферона III типа — ИНФ- γ [3]. Исследования *in vitro* показали, что продукция интерферонов снижается у больных бронхиальной астмы в зависимости от тяжести течения заболевания. Так, продукция ИНФ- α и - γ была ниже нормы в 5 и 11 раз соответственно. В результате исследования было определено, что замещение дефицита ин-

терферонов рассматривается как один из подходов к терапии бронхиальной астмы [3, 19].

При атопической форме бронхиальной астмы в 5–79 % случаев определяется повышенное содержание IgG- и IgE-аутоантител к широкому спектру тканевых антигенов, особенно к коллагенам III и VI типов, кератину и эластину, чаще при средне-тяжелом, чем легком, течении заболевания. При этом установлены обратные коррелятивные связи между содержанием IgG-антител к респираторным вирусам, вирусам семейства *Herpesviridae* и уровнем IgG- и IgE-аутоантител к тканевым антигенам. У больных бронхиальной астмой была выявлена взаимосвязь между хронической вирусной инфекцией, вызванной представителями семейства *Herpesviridae*, и формированием атопии, характеризующейся повышенным уровнем общего IgE. При определении уровня IgG-антител к вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу и вирусу Эпштейна — Барр у больных бронхиальной астмой обнаруживался выраженный иммунный ответ, при этом уровень IgG-антител к вирусу Эпштейна — Барр оказался наиболее высоким [9].

Хронические вирусные инфекции при бронхиальной астме ухудшают мукоцилиарный клиренс и способствуют на фоне подавления фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов миграции бактерий в нижние отделы дыхательных путей. В результате проведенных исследований было выяснено, что микст-инфекции способствуют более тяжелому течению обострений и изменяют классическую клиническую картину болезни [9]. Были получены данные о распространенности инфекций среди взрослого населения, страдающего бронхиальной астмой. Так, установлены положительные результаты серодиагностики *St.aureus* в 74,3 %, *Chlamydomphila pneumoniae* — в 43,6 %, *Mycoplasma pneumoniae* — в 48,7 % случаев. Среди них одновременно несколько инфекций (микст-инфицирование) зарегистрировано у 89,7 % пациентов, имеющих положительные результаты тестирования в отношении трех и более инфекций. Было установлено, что высокая напряженность противoinфекционного иммунитета к нескольким инфекциям одновременно определялась в случаях тяжелого течения бронхиальной астмы. Достоверно чаще регистрация иммунного ответа выявила увеличение уровня специфических антител, ассоциированное с утяжелением бронхиальной астмы к вирусам простого герпеса, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна — Барр. Серологическая диагностика патогенов, тропных к эпителиоцитам респираторного тракта, продемонстрировала наличие нескольких инфекций, способствующих более тяжелому течению заболевания, у подавляющего большинства больных тяжелой астмой. Течение тяжелой бронхиальной астмы ассоциировано с микст-инфицированием, что сопровождается напряжением противoinфекционного иммунитета, характеризующимся повышением концентрации специфических антител [15].

Частыми возбудителями обострений бронхиальной астмы у детей являются *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Распространенность специфических антител к *Chlamydomphila pneumoniae* у больных бронхиальной астмой достоверно выше, чем у неболеющих детей. Персистенция *Chlamydomphila pneumoniae* и реактивация этой инфекции способствуют усилению воспалительного ответа у больных бронхиальной астмой [13]. *Mycoplasma pneumoniae* способствует формированию гиперреактивности бронхов, вызывает супрессию синтеза гамма-интерферона с развитием склонности к хронизации и персистенции микроорганизмов в эпителии. Дети, серопозитивные по *Mycoplasma pneumoniae*, статистически значимо преобладали в группе с неатопической (68 %) и атопической (55,6 %) астмой по сравнению с контрольной группой (30 %) [12].

Установлено, что у больных бронхиальной астмой с возрастом и в связи с длительностью течения заболевания усиливается бактериальная сенсибилизация, чаще наблюдается полиаллергия к бактериальным аллергенам. Аллергенная активность микробов обусловлена мукополисахаридами микробных клеток, обладающими свойствами гаптеннов. Рост бактериальной сенсибилизации с возрастом отражает прежде всего формирование аллергической конституции, реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типов при повторном контакте ребенка с соответствующими антигенами, расширение плацдарма сенсибилизации. Повреждение тканей бронхолегочной системы создает условия для длительной персистенции микроорганизмов. Вторичный катарально-гнойный эндобронхит обнаруживается у 1/5–1/2 больных бронхиальной астмой в детском возрасте и еще чаще у взрослых [12].

Фактором, объясняющим существование бактериальной аллергии немедленного типа при бронхиальной астме, является положительный результат пассивного переноса гиперчувствительности с сывороткой крови по Прауснитцу — Кюстнеру. Изменение характера воспаления и увеличение нейтрофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и в стенке дыхательных путей по мере прогрессирования заболевания могут служить косвенным доказательством участия инфекции в этом процессе [12].

По данным отечественной и зарубежной литературы последних лет, одним из распространенных возбудителей респираторной инфекции при бронхиальной астме является *Chlamydomphila pneumoniae*. Так, развитие тяжелой, трудно контролируемой бронхиальной астмы характерно для пациентов с персистирующей респираторной инфекцией хламидийной или микоплазменной этиологии. При этом значительно возрастают тяжесть и частота обострений бронхиальной астмы, прогрессируют снижение бронхообструкции и нарастание гиперреактивности бронхов вследствие прямого и опосредованного действия возбудителя [12].

средованного действия медиаторов воспаления, ремоделирования дыхательных путей по причине оксидантного стресса, протеолиза и гиперпродукции слизи бронхиальными железами [12].

Ведущую роль в патогенезе хламидийной инфекции играют иммунопатологические механизмы [12]. Иммунный ответ при хламидийной инфекции носит преимущественно Т1-хелперный характер, и ему принадлежит решающая роль при выздоровлении [21].

Высокие дозы ИНФ- γ полностью ингибируют рост хламидий. Низкие дозы, наоборот, индуцируют развитие морфологически aberrантных форм включений или даже персистирующей хламидийной инфекции [12].

Клиническая и дифференциальная диагностики хламидийной инфекции у детей представляют значительные трудности в связи с неспецифичностью проявлений и своеобразием течения под «масками» различных симптомокомплексов. Большинство клинических вариантов хламидийной инфекции начинаются постепенно, с преобладанием неспецифических симптомов — слабости, снижения работоспособности, головокружения, сохраняющихся в течение длительного времени. Чаще всего инфекция протекает бессимптомно. Окончательный диагноз возможно установить на основании результатов лабораторного исследования при обнаружении возбудителей хламидиоза в клетках эпителия, их антигенов, а также специфических антител класса М, А, G к хламидиям [12].

Особенности размножения и биологии хламидий определяют влияние данных микроорганизмов на состояние иммунитета с развитием иммунодефицита у 40–54 % детей с персистирующей и активно текущей хламидийной инфекцией. Нарушения в иммунной системе характеризуются снижением относительного и абсолютного числа В-лимфоцитов, дисбалансом иммунорегуляторного индекса (как в сторону повышения количества Т-хелперов, так и в сторону повышения количества Т-супрессоров), гиперпродукцией специфических IgA и IgG как основных иммунологических маркеров персистирующей хламидийной инфекции, снижением адгезивных свойств, пролиферативной и миграционной способности Т-лимфоцитов, снижением концентрации IgA и IgM, активности комплемента за счет уменьшения содержания его компонентов (C1, C2, C3), снижением фагоцитарной активности лейкоцитов, повышением уровня циркулирующих иммунных комплексов, нарушением продукции интерферонов- α и - γ . Рядом авторов было выявлено, что не диагностированная в раннем неонатальном периоде хламидийная инфекция приводит к длительной персистенции возбудителя, которая, в свою очередь, приводит к нарушению становления системы иммунитета и развитию аллергических заболеваний, хронической патологии организма ребенка, частым и длительным респираторным инфекциям [12].

Одним из симптомов респираторного хламидиоза является навязчивый, мучительный, малопродуктивный, коклюшеподобный кашель, который часто является проявлением бронхообструктивного синдрома [12, 21]. При серологически подтвержденной хламидийной респираторной инфекции возможны как острые приступы удушья, так и хроническое течение бронхиальной астмы, что подтверждает роль этого внутриклеточного патогена в развитии гиперреактивности дыхательных путей. По полученным данным, инфицированность хламидиями детей, страдающих бронхиальной астмой, колеблется от 30 до 64 %, из них 2/3 имеют хроническое течение хламидийной инфекции [21]. При изучении видовой структуры хламидиоза, ассоциированного с бронхиальной астмой, выявлено, что в подавляющем большинстве случаев это *Chlamydomphila pneumoniae* [12, 21].

Роль хламидийной инфекции в развитии бронхиальной астмы подтверждается обнаружением специфических IgE-антител к *Chlamydomphila pneumoniae*. У детей, больных бронхиальной астмой, не инфицированных хламидиями, достоверно чаще регистрировались нормальные значения общего IgE в сыворотке крови по сравнению с инфицированными детьми, у которых выявлялось повышение концентрации общего IgE в 2–10 раз. Контроль и обеспечение протективного иммунитета в отношении инфекций с облигатной или факультативной внутриклеточной локализацией возбудителя осуществляются Т-лимфоцитами, в частности Th1-клетками. Для бронхиальной астмы и обструктивного бронхита характерны Т-клеточная иммунологическая недостаточность, снижение количества и ухудшение функционального состояния Т-лимфоцитов, Th1-клеток, преобладание Th2-клона лимфоцитов, определяющих низкий уровень интерферона- γ и гиперпродукцию ИЛ-4 и -5, что облегчает инфицирование и способствует персистенции *Chlamydomphila pneumoniae* [12].

Действуя через неспецифические механизмы, инфекционные агенты создают в респираторном тракте даже у ранее здоровых, без предрасположенности к аллергии лиц условия для формирования гиперреактивности бронхов, ее закрепления и развития хронических обструктивных болезней легких. Морфологически для респираторного хламидиоза характерны интерстициальная лимфоцитарная инфильтрация, пролиферация и дегенеративные изменения бронхиального эпителия, набухание бронхиальных желез, выявление некротизированных бронхиол с консолидацией их и альвеол [12].

При наблюдении за детьми с бронхиальной астмой, протекающей на фоне хламидийной инфекции, были определены некоторые общие клинические особенности течения заболевания. Так, исследования, проведенные в Великобритании и США, выявили статистически достоверное увеличение стероидозависимых форм бронхиальной астмы у больных, инфицированных *Chlamydomphila*

pneumoniae, по сравнению с неинфицированными [19]. При сочетании бронхиальной астмы и хламидиоза симптомы бронхообструкции имеют затяжное течение, отмечается стойкое снижение бронхиальной проходимости, клинично-лабораторная положительная динамика протекает медленно, эффективность базисной терапии недостаточна, гиперреактивность бронхов повышается при реактивации возбудителя. Установлено, что у больных с поздней неатопической бронхиальной астмой и инфекцией *Chlamydomphila pneumoniae* отмечается более выраженное нарушение легочной функции, чем у других пациентов с бронхиальной астмой [21]. Было показано, что инфекция, вызываемая *Chlamydomphila pneumoniae*, утяжеляет течение бронхиальной астмы. Инфицированные клетки увеличивают продукцию различных провоспалительных медиаторов, таких как ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-6. Кроме того, увеличивается экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста, тканевого ингибитора металлопротеиназ TIMP-1, трансформирующего фактора роста TGF- β , уменьшается соотношение количества MMP-9 и TIMP-1. Это свидетельствует о том, что *Chlamydomphila pneumoniae* усугубляет воспаление и способствует ремоделированию дыхательных путей при бронхиальной астме [4].

Доказательства вовлечения вирусной инфекции в обострения бронхиальной астмы были получены в исследованиях, показывающих увеличение процента обнаружения вирусов при обострениях заболевания. Респираторные вирусы могут вызывать обострение и увеличение тяжести течения бронхиальной астмы за счет непосредственного усиления бронхиальной реактивности и повышения сенсibilизации к ряду аллергенов. В ряде работ показано, что не только острые респираторные, но и длительно персистирующие вирусные инфекции могут влиять на развитие атопии [23].

Следовательно, бронхиальная астма у детей, инфицированных хламидиями, имеет черты как атопической (высокая частота аллергических заболеваний в анамнезе, начало астмы в раннем возрасте, повышение уровня общего и специфического IgE в сыворотке крови), так и неатопической, инфекционно-зависимой формы заболевания (предшествующая заболеванию пневмония, кашель продолжительностью более 3 недель и сопутствующая патология лор-органов, большая тяжесть приступов, сенсibilизация к бактериальным аллергенам) [12].

Недостаточная эффективность базисной терапии может объясняться сложностью патогенеза вирус-индуцированного обострения бронхиальной астмы, что вызывает необходимость поиска новых терапевтических подходов в лечении заболевания. Включение в терапию детей, больных бронхиальной астмой, протекающей на фоне респираторного хламидиоза, антибактериальных препаратов способствует уменьшению частоты и тяжести обострений основного заболевания. Так, после прове-

дения специфической антибактериальной терапии наблюдались улучшение течения заболевания и снижение стероидозависимости. Дополнительное применение макролидов в лечении детей с гормонозависимой бронхиальной астмой действительно приводит к улучшению легочной функции, улучшает показатель ОФВ₁ и снижает суточную дозу пероральных глюкокортикоидов, необходимых для контроля заболевания у этих пациентов. Степень снижения дозы глюкокортикоидов прямо пропорциональна длительности применения макролидов [30].

Таким образом, рост распространенности бронхиальной астмы, не всегда достаточная эффективность базисной противовоспалительной терапии, высокая распространенность респираторного хламидиоза, микоплазмоза, герпесвирусных инфекций требуют разработки дополнительных мероприятий для контроля над астмой, предупреждения или замедления процессов ремоделирования дыхательных путей и улучшения качества жизни детей с этим хроническим заболеванием. На сегодняшний день концепция «астмы, плохо поддающейся лечению» рассматривается в разных аспектах. Разработка конкретных схем лечения детей с сочетанием бронхиальной астмы и инфицированности внутриклеточными агентами, такими как *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, вирус простого герпеса I–II типа, цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр, может помочь в достижении этих целей.

Список литературы

1. Busse W.W., Friedlander S.L. The role of rhinovirus in asthma exacerbations // *J. Allergy Clinical Immunology*. — 2005. — Vol. 116(2). — P. 267-273.
2. Jackson D., Gangnon R., Evans M. et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2008. — 178(7). — 667-672.
3. Khaitov M.R., Laza-Stanca V., Edwards M.R. et al. Respiratory virus induction of alpha-, beta- and lambda-interferons in bronchial epithelial cells and peripheral blood mononuclear cells // *Allergy*. — 2009. — Vol. 64, issue 3. — P. 375-386.
4. Kim T.B., Moon K.A., Lee K.Y., Park C.S. *Chlamydomphila pneumoniae* triggers release of CCL20 and vascular endothelial growth factor from human bronchial epithelial cells through enhanced intracellular oxidative stress and MAPK activation // *J. Clin. Immunol.* — 2009. — № 29. — 629-636.
5. Message S., 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. Nat. Acad. Scien.* — 2008. — Vol. 105. — 13562-13567.
6. Mikailov A., Kane I., Aronoff S.C., Luck R., Delvecchio M.T. Utility of adjunctive macrolide therapy in treatment of children with asthma: a systematic review and meta-analysis // *J. Asthma Allergy*. — 2013. — 6. — 23-9.
7. Miller R.L., Tomai M.A., Harrison C.J., Bernstein D.I. Immunomodulation as a treatment strategy for genital herpes: review of the evidence // *International immunopharmacology*. — 2002. — 2(4). — 443-451.
8. Papadopoulos N.G., Xepapadaki P., Mallia P. et al. Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GA2 LEN and InterAirways document // *Allergy*. — May 2007. — 62(5). — 457-470.
9. Von Hertzen L.C. Role of persistent infection in the control and severity of asthma: focus on *Chlamydia pneumoniae* // *Eur. Respir. J.* — 2002. — Vol. 19. — P. 546-556.

10. Антипкін Ю.Г., Надточій Т.Г. Сучасні погляди на етіопатогенез, клініко-діагностичні та лікувально-профілактичні особливості перебігу запального процесу при неспецифічних захворюваннях органів дихання у дітей (огляд літератури) // Педиатрична і педиатрія. — 2011. — № 1(45). — С. 19-23.
11. Беш Л.В. Нове в діагностиці та лікуванні бронхіальної астми в дітей: практичний підхід до прочитання найсучасних міжнародних узгоджувальних документів // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. — 2010. — № 3. — С. 49-52.
12. Гадецька С.Г. Особливості перебігу і терапії бронхіальної астми у дітей з респіраторним хламідіозом [Текст]: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.10 / С.Г. Гадецька. — 2006. — 20 с.
13. Генпе Н.А. Бронхиальная астма и инфекции у детей: есть ли связь? // Аллергология и иммунология. — 2013. — № 1. — С. 9-10.
14. Клименко В.А., Адарюкова Л.М., Плахотная О.Н., Карпушенко Ю.В., Пасичник Е.В., Ащеулов А.М. Вирус-индуцированная бронхиальная астма у детей: состояние проблемы и пути ее решения // Астма та алергія. — 2011. — № 4. — С. 50-57.
15. Козина О.В., Комякова Е.В., Егоров В.А. Функциональное состояние микробицидных систем при бронхиальной астме // http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/dmj/2009/200904/200904_2.pdf
16. Кудин А.П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна — Барра инфекция. Часть 1. Характеристика возбудителя. Реакция иммунной системы на вирус // Медицинские новости. — 2006. — № 7. — С. 14-22.
17. Кузьменко Л.Г., Соколов А.Л., Капустин И.В. Инфицированность детей с бронхиальной астмой цитомегаловирусом и возбудителями микоплазмоза, пневмоцистоза, хламидиоза // Педиатрия. — 1999. — № 1. — С. 15-20.
18. Марков И.С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза. — К., 2002. — 192 с.
19. Мачарадзе Д.Ш. Вирусы и астма: больше вопросов, чем ответов // Лечащий врач. — 2009. — № 10. — С. 69-76.
20. Некрасов А.В., Пучкова А.С., Иванова А.С. Химические аспекты создания полиоксидония // Иммунология. — 2000. — 5. — 19-23.
21. Овсянников Д.Ю. Бронхиальная астма, обструктивные бронхиты и кашель, ассоциированные с микоплазменной и хламидийной инфекцией у детей // <http://cir.msk.ru/pediat4.shtml>
22. Речкина О.О., Костроміна В.П. Роль вірусної інфекції в розвитку бронхіальної астми у дітей // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. — 2011. — № 3. — С. 51-54.
23. Савенкова М.С., Савенков М.П. Хламидийно-микоплазменные инфекции у детей. — Миклош, 2012. — 292 с.
24. Свиридова В.С., Климов В.В., Денисов А.А., Стахеева М.Н., Васильева М.В., Чердынцева Н.В. Иммунорегуляторные субпопуляции Т-клеток при опухолевом росте и аллергических заболеваниях // Сибирский онкологический журнал. — 2010. — № 3(39). — С. 38-47.
25. Селиванова П.А. Клинико-функциональные, патоморфологические и молекулярные особенности тяжелой терапевтически резистентной бронхиальной астмы: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Томск, 2009. — 21 с.
26. Спиридонова С.А., Толмачева С.М., Лукиных Л.М. Хронический рецидивирующий герпетический стоматит как болезнь иммунной системы // Современные технологии в медицине. — 2012. — № 3. — С. 121-125.
27. Уманец Т.Р. Фенотипи формування бронхіальної астми у дітей дошкільного віку // Астма та алергія. — 2012. — № 1. — С. 18-22.
28. Хаптахева Г.Э., Чучалин А.Г. Респираторная инфекция и бронхиальная астма // Пульмонология. — 2008. — № 5. — С. 75-78.
29. Штерншис Ю.А. Гуморальный иммунный ответ к некоторым респираторным вирусам, вирусам семейства *Herpesviridae* и аутоиммунитет у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2005. — 17 с.
30. Юдина Л.В. Выбор бронхолитика при вирусиндуцированной астме // Здоров'я України. — 2012. — № 7. — С. 40-42.

Получено 23.04.14 ■

Чернишова О.Є.
Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького

РОЛЬ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У ФОРМУВАННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ

Резюме. Описано вплив внутрішньоклітинних збудників на формування запального процесу в дихальних шляхах при бронхіальній астмі в дітей.

Ключові слова: внутрішньоклітинні збудники, бронхіальна астма, діти.

Chernyshova O.Ye.
Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Ukraine

THE ROLE OF INFECTIOUS INFLAMMATORY PROCESSES IN THE BRONCHIAL ASTHMA PATHOGENESIS IN CHILDREN

Summary. The article describes the impact of intracellular pathogens on the formation of airways inflammation in asthmatic children.

Key words: intracellular pathogens, bronchial asthma, children.