Медицинская иммунология
2012, Т. 14, № 3, стр. 201-206
© 2012, СПб РО РААКИ

ВЛИЯНИЕ ПЕРСИСТЕНЦИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Супрун Е.Н., Козлов В.К., Морозова О.И., Ефименко М.В.

Хабаровский Филиал Дальневосточного Научного Центра Физиологии и Патологии Дыхания Сибирского Отделения Российской Академии Медицинских Наук – НИИ Охраны материнства и детства, Дальневосточный Медицинский Государственный Университет, г. Хабаровск

Резюме. Нами проведено обследование 117 детей (106 человек с БА, из них – 47 детей, выделяющих ДНК ЦМВ, и 11 человек – без бронхолегочной патологии). При обследовании детей, страдающих БА, обнаружена высокая частота, по сравнению со здоровыми детьми, инфицированности пневмотропными внутриклеточными инфекциями, в частности цитомегаловирусом, которая подтверждается более частым выявлением специфических IgM, IgG и детекцией их ДНК в мокроте больных пациентов. У детей с БА, выделяющих ДНК возбудителя, отмечается более тяжелое течение заболевания, проявляющееся в учащении приступов обструкции и их утяжелении. Выявлено снижение уровня всех типов лимфоцитов при наличии БА, но при сочетании с ЦМВ – падение выражено более резко и сопровождается повышением $CD4^+$ и снижением $CD8^+$, ростом IgA, IgM и IgG, нарастанием фагоцитарной активности. Частота обострения БА достоверно коррелирует с количеством $CD8^+$, имеется корреляция между наличием IgG ЦМВ и $CD16^+$, $CD16^+$a.

Ключевые слова: бронхиальная астма, цитомегаловирус, иммунитет, дети.

Suprun E.N., Kozlov V.K., Morozova O.I., Efimenko M.V.

INFLUENCE OF CYTOMEGALOVIRUS PERSISTENCE UPON CLINICAL COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA (BA) IN CHILDREN

Abstract. We have performed a study of 117 children (106 with BA, and 11, a comparison group). Upon examination of BA patients, they exhibited high rates of pneumotropic intracellular infections more frequent is found out, in comparison with healthy children, endocellular infection pathogens, in particular, cytomegalovirus (CMV), as shown by more frequent detection of specific IgM, IgG, and detection of virus-specific DNA in sputum samples of the sick children suffering with BA. In the children with BA shedding CMV DNA with sputum, a more severe clinical course of the disease was shown, as evidenced by more frequent bronchial obstruction episodes, and more severe symptoms. Decreased levels of all lymphocyte subpopulations was revealed in the patients, but in CMV-positive children, this drop was more pronounced, and accompanied by increase in $CD4^+$ and decrease in $CD8^+$ subpopulations, higher levels of IgA, IgM, and IgG, as well as stronger phagocytic activity. Exacerbation of BA significantly correlates with $CD8^+$ numbers, along with correlations between presence of anti-CMV IgG and amounts of $CD16^+$, $CD16a^+$ cells. ***(Med. Immunol., 2012, vol. 14, N 3, pp 201-206)***

Keywords: bronchial asthma, cytomegalovirus, immunity, children.

Бронхиальная астма, заболевание давно известное в медицине, в конце XX века стало серьезной проблемой здравоохранения почти во всех странах мира. Распространенность ее в течение текущего столетия неуклонно возрастала, и к настоящему времени регистрация бронхиальной астмы достигла 10% среди детской популяции населения Земли [1]. Согласно современным представлениям, бронхиальную астму рассматривают как самостоятельную нозологическую форму, при которой развивается хроническое аллергическое воспаление, сопровождающееся обратимой бронхиальной обструкцией и гиперреактивностью бронхов. Основной механизм развития данного заболевания – аллергологиче-

Адрес для переписки:
Супрун Евгений Николаевич
680021, г. Хабаровск, ул. Серышева, 74-49.
Тел.: (4212) 25-76-85.
E-mail: evg-suprun@yandex.ru

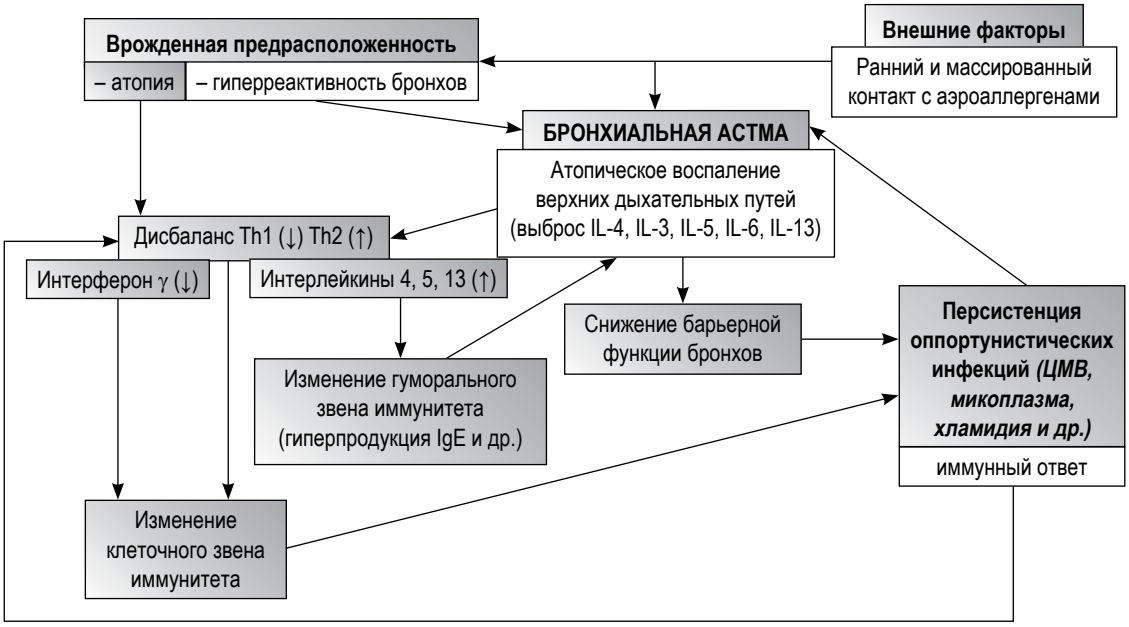

Рисунок 1. Концептуальная схема взаимодействия внутриклеточных инфекций и факторов иммунитета при бронхиальной астме

ский [2]. Именно на его коррекцию направлены активно применяющиеся в настоящий момент схемы лечения. Однако, несмотря на все достижения современной аллергологии, доля больных, у которых достигнут полный контроль бронхиальной астмы, согласно современным исследованиям (Global Burden of Asthma Report (GBAR), 2004), не превышает пяти процентов. Поэтому, наряду с изучением основного механизма развития бронхиальной астмы, в настоящее время стали привлекать внимание неатопические факторы, усугубляющие риск развития болезни и частоту обострений при их воздействии. К их числу относятся, в частности, вирусы, а также другие инфекционные агенты [3].

Наибольший интерес в целях достижения контроля выраженности симптомов бронхиальной астмы и улучшения прогноза заболевания представляет выявление роли и, при необходимости, санация внутриклеточных инфекций, способных к длительной персистенции и, следовательно, к постоянному поддержанию и усилению аллергического воспаления. К таким инфекциям в первую очередь можно отнести микоплазменную, хламидийную, цитомегаловирусную инфекции.

По данным литературы [5, 6, 7], инфицированность детей, больных бронхиальной астмой, микоплазменной, цитомегаловирусаной и пневмоцистной инфекциями, значительно превышает таковую у детского населения в целом.

Нами предложена концептуальная схема патогенетического взаимодействия пневмотропных внутриклеточных инфекций и бронхиальной астмы (рис. 1). Исходя из положенных в ее основу предпосылок, **целью данной работы** стало изучение влияния персистенции цитомегаловируса на течение бронхиальной астмы у детей.

Материалы и методы

Нами было обследовано 106 больных, страдающих бронхиальной астмой, в возрасте от 1 до 17 лет. Средний возраст детей – 8,45 года, 43,5% составили девочки, 56,5% мальчики. У 41,4% из них была легкая степень бронхиальной астмы, у 46,6% – средняя и у 12% – тяжелая. В 29% случаев астма протекала на фоне аллергического ринита. Группу сравнения составили 11 детей без патологии органов дыхания, иммунной системы и инфекционных заболеваний.

При обследовании детям производилось определение фрагментов ДНК *Mycoplasma pneumonia*, *Mycoplasma pneumonia*, *Cytomegalovirus* в мокроте методом полимеразноцепной реакции (ПЦР) и определение специфических антител класса M и G к тем же возбудителям в сыворотках крови методом ИФА. У детей, страдающих бронхиальной астмой, проводилось определение клеточного иммунитета путем фенотипирования лейкоцитов периферической крови с регистрацией результатов на проточном цитометре FACSCalibur, определение уровня иммуноглобулинов классов A, G, M, E в сыворотке крови методом ИФА, показатели функциональной активности нейтрофилов в спонтанном и индуцированном тестах фагоцитарной активности с частицами латекса («Реакомплекс», г. Чита) и расчетом фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа.

ТАБЛИЦА 1. ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ИНФИЦИРОВАННОСТИ И СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ КЛАССОВ IgM И IgG ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И В ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ

Возбудитель %		Бронхиальная астма %	Группа сравнения
Mycoplasma pneumonia	IgM	20	0
	IgG	30,9	14,7
	ДНК	11,4	0
Chlamydophila pneumonia	IgM	1,7	0
	IgG	30,9	14,7
	ДНК	0	0
Cytomegalovirus	IgM	3,6	0
	IgG	52,7	0
	ДНК	35,5	0

Статистическая обработка проводилась при помощи пакета Statistica 6.0, проводился общестатистический и корреляционный анализ

Результаты и обсуждение

В ходе исследования выявлено, что частота инфицированности пневмотропными инфекциями выше при бронхиальной астме. Это подтверждается как встречаемостью антител, так и выделением ДНК возбудителей (табл. 1). Наиболее высокий процент выявления отмечен для цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ).

В группе больных бронхиальной астмой антитела класса G к *Cytomegalovirus* отмечались в 52%, класса M в 3,6% случаев, в то время как в группе сравнения они не выявились вообще. В результате исследований мокроты у детей, страдающих бронхиальной астмой, наличие ДНК *Cytomegalovirus* обнаружено в 35,5%, в группе сравнения фрагментов ДНК не обнаружено. Такое сочетание антител класса G, характеризующих предшествующий контакт с инфекционным агентом, с достаточно частым выделением фрагментов его ДНК из мокроты больных, показывающих персистенцию вируса в клетках слизистой бронхов, и редкая встречаемость антител класса M к данному возбудителю, манифестирующих первичное инфицирование, может свидетельствовать о хронической персистенции цитомегаловируса у детей с брохиальной астмой.

Учитывая, что наличие возбудителя в тканях органа мишени – бронхов – представляет наибольший интерес для выявления их влияния на течение бронхиальной астмы, именно по этому признаку нами были сформированы группы для дальнейшего сравнения – дети, страдающие бронхиальной астмой и выделяющие ДНК *Cytomegalovirus* с мокротой, и дети, страдающие бронхиальной астмой, но не выделяющие ДНК возбудителя с мокротой.

При сравнении детей в вышеуказанных группах нами были получены следующие результаты:

При выделении ДНК ЦМВ легкая степень встречается в 3,7 раза реже ($p < 0,02$), средняя – в 1,9 раза и тяжелая – в 1,61 раза чаще, чем у детей, не выделяющих ДНК возбудителя (рис. 2).

Основным симптомом, определяющим течение бронхиальной астмы, степень ее тяжести, снижение качества жизни больного, являются приступы бронхиальной обструкции, их тяжесть и частота. У детей, выделяющих ДНК ЦМВ с мокротой, приступы бронхиальной обструкции имеют место в 3,1 раза чаще ($p < 0,02$), чем у не

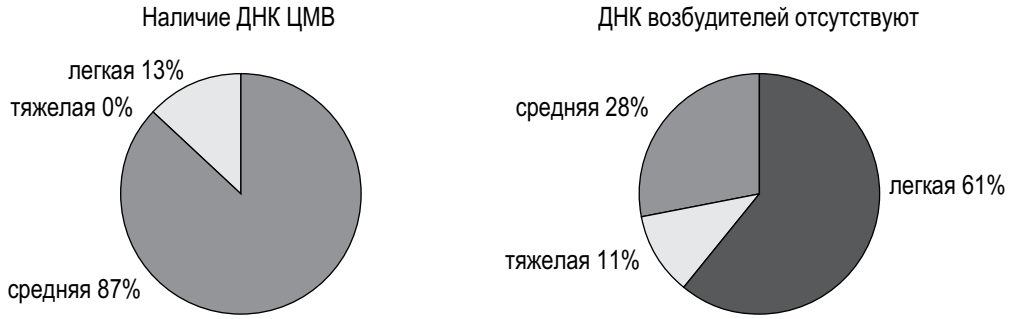

Рисунок 2. Структура бронхиальной астмы по степени тяжести у больных в зависимости от наличия ДНК ЦМВ в мокроте

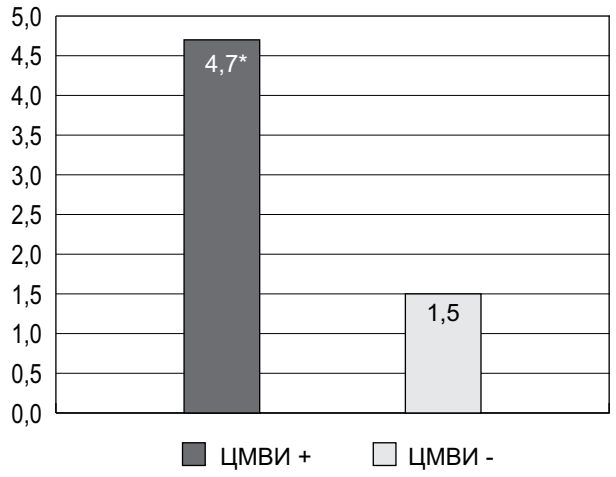

Рисунок 3. Частота приступов (в неделю) у больных в зависимости от наличия ДНК ЦМВ в мокроте

Примечание. Различия групп достоверны * – $p < 0,05$.

выделяющих ДНК возбудителя (рис. 3). У детей, не выделяющих ЦМВ, тяжелые приступы обструкции отмечаются лишь в единичных случаях, в 2 раза реже имеют место приступы средней тяжести, в целом в 4,7 раз реже ($p < 0,001$) отмечаются типичные приступы обструкции (рис. 4).

Степень выраженности аллергического воспаления, имеющего место у больных, отражается уровнем общего иммуноглобулина Е крови. У пациентов, выделяющих ДНК ЦМВ, уровень общего иммуноглобулина Е достоверно ($p < 0,02$) ниже, чем у детей, не выделяющих ДНК возбудителей. Отмечаемое в этом случае утяжеление течения болезни скорее связано именно с инфекционным компонентом, а не с усилением атопии, то есть ЦМВ в данном случае является не маркером тяжести основного процесса, а причиной утяжеления клинического течения бронхиальной астмы.

Исходя из вышеприведенной концептуальной схемы, основа патогенетической связи атопического воспаления и персистенции внутриклеточных пневмотропных инфекций лежит в области иммунных взаимодействий, в связи с чем особый интерес представляют особенности иммунного статуса детей, страдающих бронхиальной астмой с персистенцией цитомегаловируса, в сравнении с детьми с бронхиальной астмой без персистенции ЦМВ.

При изучении клеточного звена иммунитета было выявлено снижение абсолютного числа всех типов лимфоцитов у детей, страдающих бронхиальной астмой, что соответствует литературным данным. Однако у больных, имеющих маркеры цитомегаловирусной инфекции, это падение было выражено значительно сильнее, в том числе наблюдается достоверное, более чем в три раза снижение натуральных киллеров по сравнению с больными бронхиальной астмой без персистенции ЦМВ (рис. 5), что подтверждает роль цитомегаловируса в угнетении клеточного иммунитета, уже сниженного на фоне атопического воспаления.

Кроме того, выявлено изменение соотношения Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток с повышением $CD4^+$ и, соответственно, снижением $CD8^+$ у детей с маркерами цитомегаловирусной инфекции, что позволяет предположить наличие у них нарушений формирования противовирусного иммунитета (рис. 6).

При исследовании гуморального звена иммунитета выявлено повышение у больных бронхиальной астмой уровня общих иммуноглобулинов классов A, M и G, что также соответствует литературным данным. Однако у детей с маркерами цитомегаловирусной инфекции это увеличение выражено сильнее (рис. 7), что подтверждает

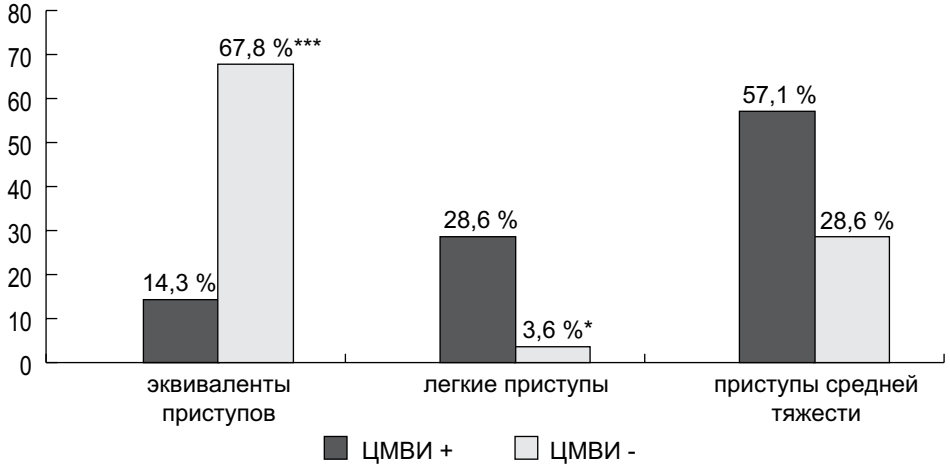

Рисунок 4. Характеристика приступов обструкции у больных в зависимости от наличия ДНК ЦМВ в мокроте

Примечание. Различия групп достоверны * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$.

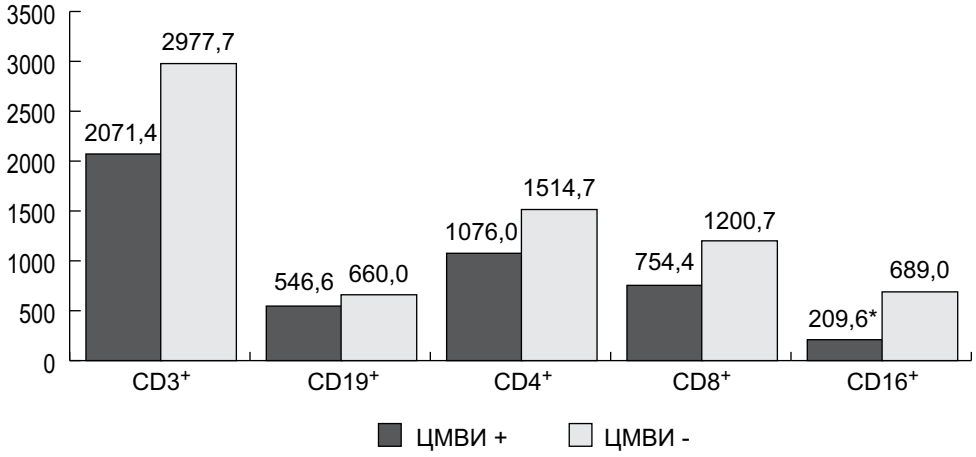

Рисунок 5. Изменения показателей (в абсолютных значениях) клеточного звена иммунитета у больных в зависимости от наличия ДНК ЦМВ в мокроте

Примечание. Различия групп достоверны * – $p < 0,05$.

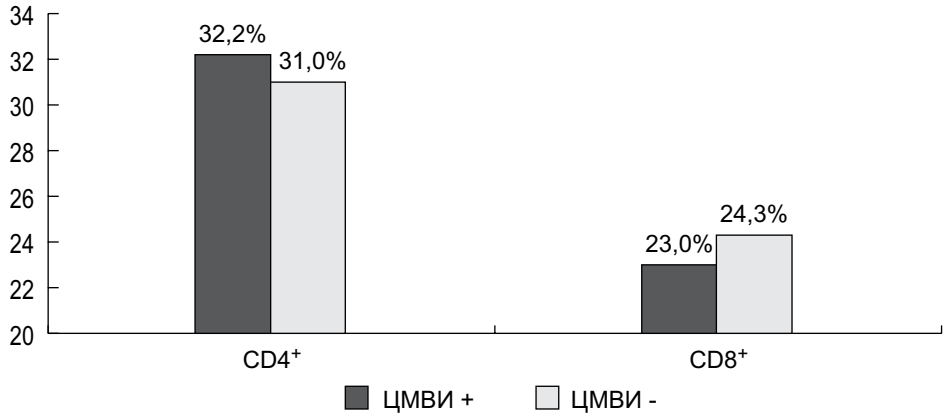

Рисунок 6. Изменения соотношения (%) $CD4^+$ и $CD8^+$ у больных в зависимости от наличия ДНК ЦМВ в мокроте

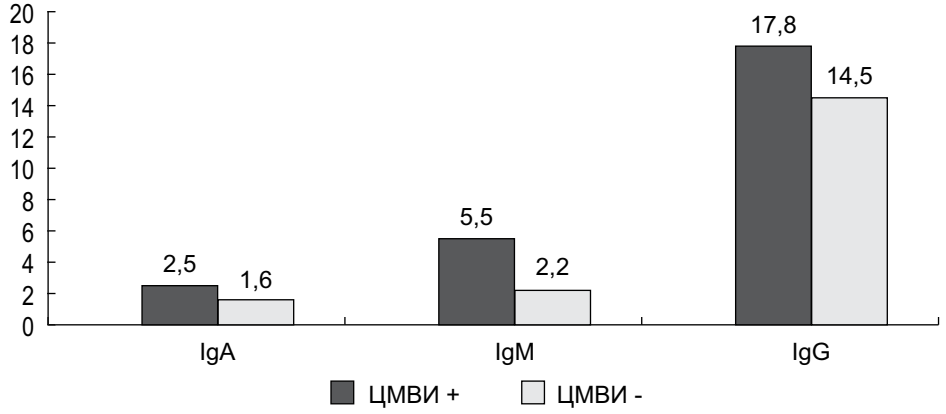

Рисунок 7. Изменения показателей гуморального звена иммунитета (г/мл) у больных в зависимости от наличия ДНК ЦМВ в мокроте

роль цитомегаловируса в активации гуморального звена иммунитета вообще и атопического воспаления в частности.

При исследовании фагоцитарных показателей иммунитета отмечается достоверное нарастание фагоцитарной активности нейтрофилов (рис. 8), это позволяет предположить компенсаторное усиление данного звена иммунитета на фоне снижения количества естественных киллеров ($CD16^+$).

Был проведен корреляционный анализ клинических проявлений бронхиальной астмы и по-

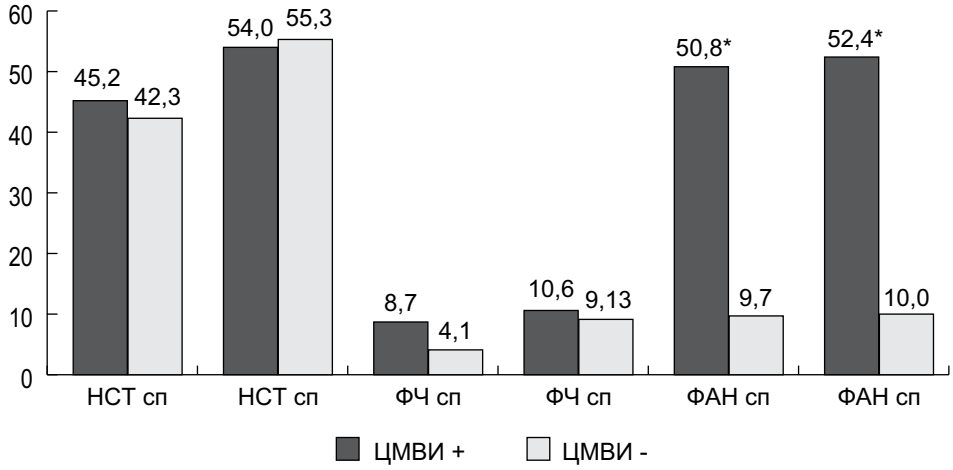

Рисунок 8. Изменения функциональных показателей иммунитета у детей с маркерами цитомегаловирусной инфекции

казателей иммунограммы, в ходе которого получены следующие результаты. Частота обострения бронхиальной астмы имеет достоверную сильную обратную связь (r = -0,82) с количеством клеток, несущих маркер $CD8^+$. То есть во время обострения отмечается падение количества цитотоксических лимфоцитов.

Кроме того, отмечается достоверная сильная обратная связь между наличием IgG ЦМВ, свидетельствующая о контакте с данной инфекцией, и количеством клеток, несущих маркеры $CD16^+$ (r = -0,82) и $CD16^+$a (r = -0,79). То есть у лиц, контактировавших с ЦМВ-инфекцией, отмечается снижение уровня естественных киллеров.

Таким образом, показано отрицательное влияние персистенции цитомегаловируса в слизистой бронхов на клиническое течение бронхиальной астмы и выявлены обусловленные данной персистенцией изменения показателей иммунитета.

Вышеизложенные данные могут свидетельствовать в пользу необходимости коррекции выявленных нарушений, в первую очередь, путем элиминации *Cytomegalovirus*.

Список литературы

1. Балаболкин И.И. Аллергические заболевания у детей на современном этапе // Консилиум-медикум. – 1999. – Т. 1, № 6. – С. 251-254

2. Геппе Н.А. Бронхиальная астма и респираторная вирусная инфекция // В мире лекарств. – 1999. – № 1. – С. 21.

3. Доклад о состоянии здоровья детей в Российской Федерации (по итогам всероссийской диспансеризации 2002 года). – М., 2003. – 96 с.

4. Захрауи С. Некоторые внутриклеточные патогены и бронхиальная астма у детей: Дис. ... канд. мед. наук / Российский государственный медицинский университет (РГМУ). – Защищена 2000.03.27.

5. Кузьменко Л.Г., Соколов А.Л., Капустин И.В. и др. Инфицированность детей с бронхиальной астмой цитомегаловирусом и возбудителями микоплазмоза, пневмоцистоза, хламидиоза // Педиатрия. – 1999. – № 1. – С. 15-20.

6. Кузьменко Л.Г. Значение внутриклеточных патогенов в формировании хронических бронхолегочных заболеваний // Детские инфекции. – 2003. – № 1. – С. 54-57.

7. Ласица О.И. Охотникова Е.Н. Роль атипичной микрофлоры в патогенезе бронхиальной астмы у детей // Украинский пульмонологический журнал. – 2004. – № 1. – С. 16-20

8. Научно-практическая программа «Бронхиальная астма у детей: диагностика лечение профилактика». – М., 2008. – 46 с.

9. Щуркова Г.В., Почивалов А.В. Инфицированность детей с бронхиальной астмой цитомегаловирусом и возбудителем микоплазмоза: Материалы 12-го национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2002. – С. 111.

поступила в редакцию 30.06.2011
отправлена на доработку 06.10.2011
принята к печати 11.10.2011