

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ВИРУСНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОБОСТРЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИОЛИТОМ С ОБЛИТЕРАЦИЕЙ

В.З. Кривицкая¹, А.А. Соминина¹, М.А. Петрова², И.В. Амосова¹, В.Г. Майорова¹,
М.М. Писарева¹, Ж.В. Бузицкая¹, М.П. Грудинин¹, А.К. Голованова¹,
Е.Р. Петрова¹, Л.Ф. Ковалева², Е.А. Киселева²

¹ФГБУ НИИ гриппа Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²НИИ пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Обострение бронхиальной астмы (БА) и общее ухудшение самочувствия при хроническом облитерирующем бронхиолите (ХБО) ассоциировано у взрослых пациентов с вирусными инфекциями в 64 и 83% соответственно. Смешанные вирус-вирусные ассоциации были показаны в 21–25% случаев. При БА с наибольшей частотой (50%) диагностирована респираторно-синцитиальная вирусная инфекция. У больных ХБО превалировал грипп, вызванный вирусом А(Н1N1)рdm09 (50%), и аденовирусная инфекция (42%). Ответ на инфекцию вирусспецифических IgG у больных БА и ХБО свидетельствует об остром течении гриппа А (63% сероконверсий). Реакция IgG, специфичных к респираторно-синцитиальному вирусу и аденовирусу, отсутствовала у инфицированных больных в 75 и 83% соответственно, что является фактором риска формирования латентной/персистентной инфекции. У троих пациентов с БА показана персистенция структурных компонентов респираторно-синцитиального вируса в верхних отделах респираторного тракта, по крайней мере, в течение 21–28 дней. Для респираторно-синцитиальной вирусной и гриппозной инфекции, вызванной вирусом пандемического гриппа А(Н1N1)рdm09, в отличие от аденовирусной инфекции, наблюдаемой у пациентов с БА и ХБО, характерно наличие аллергического компонента, показателем чего служит высокий уровень вирусспецифических IgE в крови.

Ключевые слова: респираторные инфекции, вирусы, взрослые пациенты, бронхиальная астма, хронический бронхиолит, облитерация, вирусспецифические антитела.

Адрес для переписки:

Кривицкая Вера Зорьевна
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 15/17,
ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ.
Тел./факс: (812) 499-15-72 (служебн.); +7 (921) 886-37-95 (моб.).
E-mail: vera.kriv@influenza.spb.ru

Contacts:

Vera Z. Krivitskaya
197376, Russian Federation, St. Petersburg, Professor Popov str.,
15/17, Research Institute of Influenza.
Phone/fax: (812) 499-15-72 (office); +7 (921) 886-37-95 (mobile).
E-mail: vera.kriv@influenza.spb.ru

Библиографическое описание:

Кривицкая В.З., Соминина А.А., Петрова М.А., Амосова И.В.,
Майорова В.Г., Писарева М.М., Бузицкая Ж.В., Грудинин М.П.,
Голованова А.К., Петрова Е.Р., Ковалева Л.Ф., Киселева Е.А.
Этиологическая структура вирусных респираторных заболеваний
у взрослых пациентов с обострением бронхиальной астмы
и хроническим бронхиолитом с облитерацией //
Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 1. С. 45–54.
doi: 10.15789/2220-7619-2015-1-45-54

Citation:

Krivitskaya V.Z., Sominina A.A., Petrova M.A., Amosova I.V., Mayorova V.G.,
Pisareva M.M., Buzitskaya J.V., Grudinin M.P., Golovanova A.K., Petrova E.R.,
Kovaleva L.F., Kiseleva E.A. Etiological structure of viral respiratory
diseases in adult patients with bronchial asthma exacerbation and chronic
bronchiolitis obliterans // Russian Journal of Infection and Immunity =
Infektsiya i immunitet, 2015, vol. 5, no. 1, pp. 45–54.
doi: 10.15789/2220-7619-2015-1-45-54

ETIOLOGICAL STRUCTURE OF VIRAL RESPIRATORY DISEASES IN ADULT PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA EXACERBATION AND CHRONICAL BRONCHIOLITIS OBLITERANS

Krivitskaya V.Z.^a, Somnina A.A.^a, Petrova M.A.^b, Amosova I.V.^a, Mayorova V.G.^a, Pisareva M.M.^a, Buzitskaya J.V.^a, Grudin M.P.^a, Golovanova A.K.^a, Petrova E.R.^a, Kovaleva L.F.^b, Kiseleva E.A.^b

^aResearch Institute of Influenza Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

^bResearch Institute of Pulmonology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Exacerbation of bronchial asthma (BA) and common deterioration of health during chronic bronchiolitis obliterans (ChBO) are associated with viral infections in adults in 64 and 83% respectively. Mixed virus-viral associations were shown in 21–25% of cases. Respiratory syncytial infections were diagnosed with the highest frequency (50%) in patients with BA. Influenza A(H1N1)pdm09 and adenoviral infections dominated in persons with ChBO in 50 and 42% of cases, respectively. Response of virus-specific IgG in patients with BA and ChBO indicates the acute course of influenza A(H1N1)pdm09 (63% of seroconversions). There were no reactions of IgG which is specific to respiratory syncytial virus in 75% of cases and to adenovirus in 83% of cases, that is the risk factor for occurrence of latent/persistent infection. Presence of structural components of respiratory syncytial virus in the upper respiratory tract had been revealed in three patients with asthma within at least 21–28 days. Respiratory syncytial viral infections and pandemic influenza A(H1N1)pdm09 in patients with BA and ChBO are characterized by the presence of an allergic component, which is indicated by the high levels of virus-specific IgE in blood. An adenoviral infection, in contrast, has no such peculiarity.

Key words: respiratory infections, viruses, adult patients, bronchial asthma, chronic bronchiolitis, obliteration, virus-specific antibodies.

Введение

Хронические обструктивные заболевания легких различного генеза, приводящие при неправильном лечении к инвалидности, снижению качества и срока жизни больных, представляют собой проблему мирового масштаба. По данным Росстата в 2013 г. от хронических заболеваний нижних дыхательных путей в России умерло более 30 000 человек.

В настоящее время признано, что респираторные вирусы способны выступать в качестве пусковых механизмов возникновения гиперреактивности бронхов (ГРБ), обструкции дыхательных путей и атопий. Однако их этиологическая значимость и механизмы влияния на процессы обструкции и хронизации респираторных заболеваний во многом до сих пор не ясны.

Целью проделанной работы являлось комплексное вирусологическое обследование взрослых пациентов с хроническим бронхолитом с облитерацией (ХБО) и обострением бронхиальной астмы (БА). В то время как исследованию механизмов формирования обострений БА посвящена обширная литература, что не исключает разночтений в интерпретации результатов, ХБО является редкой и малоизученной патологией. Для пациентов с БА характерны повторяющиеся приступы удушья и кашля. Течение ХБО характеризуется тяжелым поражением мелких бронхов, бронхиол и артериол, затяжной прогрессирующей бронхиальной обструкцией. В отличие от БА, при ХБО наблюдается непрерывно-рецидивирующее течение воспалительного процесса. Большая часть представленных в мировой литературе работ посвящена изучению ХБО у детей, у которых развитие

данной патологии чаще всего наблюдается после бронхолита и/или пневмонии. Проблему ХБО у взрослых рассматривали только в рамках трансплантологии, поскольку этот синдром является распространенной причиной отторжения трансплантата после пересадки легкого и гибели пациента. Настоящее исследование призвано внести вклад в уточнение роли респираторных вирусов в развитии хронических обструктивных заболеваний органов дыхания.

Материалы и методы

Клинические материалы. Клинические материалы (носоглоточные соскобы и парные сыворотки крови) были получены в период с марта 2010 г. по февраль 2011 г. от 26 взрослых пациентов, находящихся на амбулаторном лечении в НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова (Санкт-Петербург). Группы сравнения составили 14 человек в возрасте от 18 до 68 лет (в среднем 46,7±14,7 лет) с обострением БА, а также 12 больных ХБО в возрасте от 17 до 39 лет (в среднем 24,0±7,4 года) в период ухудшения состояния.

Вирусологические методы. Дифференциальная диагностика ОРВИ осуществлялась в соответствии с практическими рекомендациями, разработанными в НИИ гриппа [4].

Выделение респираторно-синцитиального вируса (РСВ), вирусов парагриппа (ВПГ) и аденовирусов (АДВ) из носоглоточных мазков проводили с использованием клеточных линий из банка клеточных культур ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ: перевиваемой культуры клеток почек обезьяны МА-104 и диплоидной культуры фибробластов легкого эмбрионов человека.

Детекцию вирусных антигенов (АГ) в эпителиальных клетках из носовых ходов осуществляли тремя методами:

- методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации с использованием наборов реагентов «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL», «АмплиСенс® Influenza A/B-FL» (ЦНИИ эпидемиологии, Москва), предназначенного для идентификации специфических фрагментов нуклеиновых кислот вирусов гриппа А и В, РСВ, ВПГ, АДВ, корона-, метапневмо-, бока- и риновирусов;
- методом прямого иммунофлуоресцентного анализа с использованием ФИТЦ-конъюгатов, выпускаемых «Предприятием по производству диагностических препаратов» (Санкт-Петербург), анализировали наличие АГ вирусов гриппа А и В, РСВ, АДВ, ВПГ, герпеса;
- иммуноферментным методом с помощью тест-систем, разработанных в лаборатории биотехнологии диагностических препаратов НИИ гриппа (для детекции АГ вирусов гриппа А и В, РСВ, АДВ).

Серологический анализ включал детекцию сероконверсий противовирусных антител (АТ) классов G и E (IgG и IgE) в непрямом ИФА с использованием в качестве АГ очищенных ультрацентрифугированием цельновирионных вирусных концентратов (для АТ, специфичных к РСВ, АДВ, ВПГ, вирусу гриппа В). Определение уровня АТ к вирусам гриппа А(Н1N1) и А(Н3N2) проводили с использованием в качестве антигена для сенсибилизации твердой фазы очищенной фракции поверхностных гликопротеинов вирусов гриппа соответствующих субтипов, полученных после обработки вирусных концентратов детергентом β-октилглюкозидом. Связавшиеся с антигеном АТ детектировали с помощью пероксидазных конъюгатов моноклональных АТ (МКА) к соответствующим изотипам Ig человека (НПО «Полигност», Санкт-Петербург). Субстратная смесь содержала 3,3',5,5'-тетраметилбензидин. Сыворотки анализировали при одном рабочем разведении (1/400 для IgG и 1/20 для IgE). Сероконверсии в ИФА считали доказанными, если различия OD₄₅₀ для парных сывороток составляли не менее 0,3 для IgG и 0,25 для IgE. Положительными по содержанию вирусспецифичных АТ считали сыворотки, для которых показатели оптической плотности (OD₄₅₀) превышали средний показатель OD₄₅₀ в отобранных ранее контрольных сыворотках с отрицательным уровнем АТ (K⁻) на величину не менее 3-х стандартных отклонений (пороговое значение = OD₄₅₀ K⁻ + 3 SD) [3].

Образцы носоглоточных мазков и сыворотки крови для анализа были получены от каждого пациента дважды с интервалом 14–28 дней.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью компьютерной программы «StatstDirect». При анализе независимых выборок применены непараметрические критерии Манна–Уитни и точный критерий Фишера. Корреляционные отношения устанавливали с применением коэффициента корреляции Спирмена. Проверяемые критериями нулевые гипотезы отвергались при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В анализируемые группы были включены пациенты с БА и ХБО, у которых причина обострения основного заболевания не носила очевидный характер (на фоне общего ухудшения самочувствия клиническая диагностика возможных ОРВИ была затруднена, не зарегистрировано контакта с инфицированными лицами, а также воздействия внешних аллергизирующих факторов).

Проведенное нами комплексное вирусологическое исследование показало, что у большинства обследованных как с БА, так и ХБО (у 9 и 10 человек соответственно), общее ухудшение самочувствия было ассоциировано с вирусными инфекциями (табл. 1 и 2).

Частота диагностирования ОРВИ составила 64–83%. Смешанные вирус-вирусные ассоциации (2–3 инфекции) были показаны примерно у четверти пациентов (в 21–25% случаев) (табл. 3).

Представленные результаты вписываются в картину, описанную другими исследователями. Так, при обострении БА респираторные вирусные инфекции диагностировали в 10–85% случаев у детей и до 44–74% у взрослых [5, 11, 14, 19]. Компоненты различных респираторных вирусов были найдены также в клинических материалах, полученных от 73% детей с заболеваниями нижних отделов респираторного тракта, осложненных облитерирующим бронхиолитом. При этом в 31% случаев были показаны смешанные вирус-вирусные ассоциации [7, 22]. Данные о связи вирусных инфекций с ХБО у взрослых пациентов вне рамок трансплантологии в литературе не найдены.

Оценка значимости респираторных вирусов при обострении обструктивных процессов в легких неоднозначна. Тем не менее, в литературе представлены данные, которые позволяют сделать предположение о различиях в этиологической природе обострения хронических заболеваний легких внутри одной возрастной группы в зависимости от вида патологии. Так, например, у взрослых больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с обострением заболевания ассоциированы, главным образом, РСВ-, риновирусная инфекции и грипп А (в 33–70% случаев). Метапневмови-

ТАБЛИЦА 1. РЕЗУЛЬТАТЫ ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОБОСТРЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

№ пациента	Возраст (лет)	Даты обследования	Длительность обострения до обследования (недели)	Детекция вирусных антигенов методом			Результаты вирус-выделения	Сeroконверсии IgG, специфичных к вирусам	Повышенный уровень в крови или сероконверсии (с/к) вирусспецифических IgE	Выявление вирусной инфекции при обострении (суммарный результат обследования)
				ПЦР	ИФЛ	ИФА				
1	60	03.03.10/16.03.10	1,5	отр	отр	PCB	н/а*	отр	PCB	PCB
2	68	02.03.10/16.03.10	3	отр	отр	отр	н/а	отр	отр	отр
3	59	30.03.10/13.04.10	4	отр	отр	PCB	н/а	PCB	отр	PCB
4	62	06.04.10/27.04.10	3	PCB, ПГЗ	PCB	PCB	н/а	отр	отр	PCB, ПГЗ
5	20	20.04.10/18.05.10	1	PCB	отр	PCB	н/а	PCB, A(H1N1)pdm09 A(H1N1)pdm09	PCB	A(H1N1)pdm09, PCB
6	25	27.04.10/18.05.10	4	отр	отр	PCB	н/а	отр	PCB	PCB
7	42	27.04.10/18.05.10	4	отр	отр	отр	н/а	отр	отр	отр
8	50	04.05.10/18.05.10	2	отр	отр	отр	н/а	отр	отр	отр
9	37	05.10.10/26.10.10	4,5	PCB	отр	PCB	АДВ	отр	отр	PCB
10	36	10.10.10/2.11.10	5	PCB	PCB	отр	отр	отр	PCB	PCB
11	20	19.10.10/2.11.10	3	отр	A(H1N1) pdm09	A(H1N1) pdm09	АДВ	отр	A(H1N1)pdm09 (с/к)	A(H1N1)pdm09, АДВ
12	42	14.12.10	2	отр	отр	отр	отр	н/а	н/а	отр
13	54	18.01.11/01.02.11	2	отр	отр	отр	отр	A(H1N1)pdm09	A(H1N1)pdm09 (с/к)	A(H1N1)pdm09
14	55	25.01.11/15.02.11	4,5	отр	н/а	отр	отр	отр	отр	отр

Примечание. * н/а – не анализировано.

ТАБЛИЦА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИОЛИТОМ С ОБЛИТЕРАЦИЕЙ

№ пациента	Возраст (лет)	Даты обследования	Детекция вирусных антигенов методом			Результаты вирус-выделения	Сероконверсии IgG, специфичных к вирусам	Повышенный уровень в крови или сероконверсии (с/к) вирусспецифических IgE	Выявление вирусной инфекции при обострении (суммарный результат обследования)
			ПЦР	ИФЛ	ИФА				
1	19	06.04.10/27.04.10	АДВ	отр	отр	А(Н1N1)рdm09	отр	АДВ, А(Н1N1)рdm09	
2	25	20.04.10/11.05.10	отр	отр	отр	АДВ	АДВ		
3	22	20.04.10/11.05.10	отр	отр	отр	отр	отр	отр	
4	23	08.06.10/23.06.10	АДВ	н/а	АДВ	отр	отр	АДВ	
5	21	19.10.10/02.11.10	РСВ	А(Н1N1)рdm09	А(Н1N1)рdm09	отр	РСВ (с/к), А(Н1N1)рdm09(с/к)	РСВ, АДВ, А(Н1N1)рdm09	
6	22	02.11.10/16.11.10	отр	отр	отр	отр	отр	отр	
7	19	14.12.10/28.12.10	отр	А(Н1N1)рdm09	А(Н1N1)рdm09	А(Н1N1)рdm09	отр	А(Н1N1)рdm09	
8	39	14.12.10/28.12.10	АДВ	АДВ	отр	отр	отр	АДВ	
9	28	21.12.10	ПГЗ	н/а	отр	н/а	н/а	ПГЗ	
10	29	23.12.10/18.01.11	отр	н/а	отр	А(Н1N1)рdm09	А(Н1N1)рdm09(с/к)	А(Н1N1)рdm09	
11	19	18.01.11/26.01.11	рино-вирус, А(Н1N1)рdm09	н/а	отр	отр	отр	риновирус, А(Н1N1)рdm09	
12	40	26.01.11	А(Н1N1)рdm09	н/а	А(Н1N1)рdm09	н/а	н/а	А(Н1N1)рdm09	

Примечание. * н/а – не анализировано.

рус, ВПГ, АДВ, вирус гриппа В, коронавирусы и бокавирусы также могут вызывать обструкцию дыхательных путей, однако выявляются при обострении хронических респираторных заболеваний с меньшей частотой [11, 14, 19].

Во время приступов БА у детей наиболее часто детектировали риновирусы и РСВ (у 27–66% пациентов) [14, 19]. У взрослых пациентов риновирусы также являются частой причиной обострения БА (до 60% случаев). Однако значимость РСВ-инфекции для взрослых больных астмой признается не всеми исследователями. Частота детекции РСВ при ОРВИ, наблюдаемых у взрослых пациентов в период обострения БА, варьирует по данным разных авторов в диапазоне от 4 до 45% [5, 20].

Развитие ХБО у детей чаще всего (в 32–43% случаев) наблюдается после бронхоолита и/или пневмонии, вызванных аденовирусами. Другие вирусы (РСВ, вирусы гриппа или ВПГ) детектировали со значительно меньшей частотой [7, 22].

Что касается связи ОРВИ с ХБО, у взрослых существуют лишь немногочисленные исследования отдельных клинических случаев, которые показали, что у некоторых взрослых реципиентов трансплантата легких формирование ХБО было сопряжено с РСВ-инфекцией [17] или гриппом, вызванным вирусом А(Н1N1)pdm09 [15].

Преимущество нашей работы перед исследованиями авторов, цитируемых выше, где рассматривается лишь одна патология, заключается в сравнительном анализе результатов параллельного обследования двух групп пациентов с различными заболеваниями, наблюдавшихся в одной клинике. Такой протокол исследования позволил с большим основанием говорить о различиях в этиологической структуре вирусных заболеваний при БА и ХБО. Так, в группе пациентов с обострением БА с наибольшей частотой (в половине случаев) была диагностирована РСВ-инфекция, в то время как у больных

ХБО РСВ обнаружили лишь у одного пациента. Наиболее часто выявляемыми инфекциями при данном заболевании были пандемический грипп А(Н1N1)pdm09, активно циркулировавший на Северо-Западе РФ в рассматриваемый период времени, и АДВ-инфекция (табл. 3).

Известно, что респираторные вирусы могут провоцировать возникновение острой обструкции дыхательных путей и способствовать ее хронизации. Механизмы этих процессов изучены еще недостаточно, тем не менее, важная роль отведена некоторым вирус-индуцируемым биологически активным факторам. Многие респираторные вирусы способны индуцировать синтез сходного спектра цитокинов и хемокинов в эпителиальных клетках и лейкоцитах. Однако при воздействии различных вирусов на иммунную систему инфицированного организма эффективность и динамика синтеза одних и тех же медиаторов и/или специфичных к ним рецепторов в различных типах клеток, а также количественное соотношение секретируемых цитокинов/хемокинов могут значительно отличаться.

Например, способность к индукции синтеза факторов, способных вызвать бронхиальную гиперреактивность и обструкцию у РСВ значительно выше, чем у вирусов гриппа, парагриппа и аденовирусов. Тяжелое течение РСВ-инфекции отличается длительной (по крайней мере, в течение 1 года) гиперсекрецией TNF α , IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-10, IL-11, IL-13 в респираторном тракте, на фоне слабой индукции интерферонов I типа, следствием чего являются последующие частые рецидивы респираторных обструктивных заболеваний и повышенный риск развития астмы [6, 8, 18].

Способность индуцировать синтез провоспалительных факторов (цитокинов IL-4, IL-5, IL-18, IFN γ , IL-6, а также хемокинов MCP-1, MIP-1) значительно выше у вируса пандемического гриппа А(Н1N1)pdm09 по сравнению с ра-

ТАБЛИЦА 3. ЧАСТОТА ДИАГНОСТИРОВАНИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Диагноз	Численность группы	Частота диагностирования (%)						
		вирусных инфекций	смешанных вирус-вирусных инфекций	РСВ-инфекции	аденовирусной инфекции	гриппа А(Н1N1) pdm09	парагриппозной инфекции	риновирусной инфекции
Бронхиальная астма (обострение)	14	64,3	21,4	50,0	7,1	21,4	7,1	0
Хронический бронхоолит с облитерацией	12	83,3	25,0	8,3	41,7	50,0	8,3	8,3
Уровень значимости отличий (p) между группами БА/ХБО		p > 0,05	p > 0,05	p = 0,02	p = 0,04	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

нее циркулировавшим вирусом гриппа А(Н1N1), что ассоциировано с более выраженными воспалительными процессами в легких и тяжелым течением заболевания [9].

В результате различий в соотношении индуцированных медиаторов состав привлеченных к очагу поражения клеток-эффекторов, воспалительный фон и выраженность иммунопатологических реакций могут значительно варьировать при различных ОРВИ. В этом заключается одно из возможных объяснений наблюдаемых нами отличий в вирусологической картине обострений при БА и ХБО. С другой стороны, физиологические и иммунологические особенности, воспалительный фон, характерные для БА или ХБО, могут создавать наиболее благоприятные условия для инфицирования организма определенными вирусами.

Очень интересной и малоизученной проблемой является вирусная персистенция как фактор, способствующий длительной гиперреактивности дыхательных путей и развитию хронического респираторного воспаления. Среди респираторных вирусов наиболее выраженной способностью к персистенции обладают РСВ и АДВ.

Так, геномная вирусная РНК сохранялась в легких РСВ-инфицированных мышей в течение, по крайней мере, 42 дней. РСВ-персистенция сопровождалась длительной дисфункцией дыхания, ГРБ, обструкцией, легочной эозинофилией [13]. Получены прямые доказательства персистенции РСВ у людей. У пациентов с ХОБЛ антигены РСВ выявляли в клетках бронхиального эпителия в течение длительного времени (до 4–8 недель) [2].

Предполагается, что при ХОБЛ РСВ-инфекция может принимать латентную форму, поскольку в 32% случаев вирусную РНК многократно обнаруживали в слюне пациентов на стадии ремиссии [21].

Имеются данные об ассоциации латентной, но не острой, АДВ-инфекции с хроническими легочными заболеваниями. При латентной инфекции не происходит полноценной репликации вируса. Однако в инфицированных клетках наблюдается синтез некоторых вирусных компонентов. В модельных экспериментах с АДВ 5 серотипа было показано, что ДНК ранних неструктурных генов области Е1А и кодируемые ею белки могут присутствовать в легких экспериментальных животных, по крайней мере, в течение 7 недель после прекращения активной вирусной репликации, индуцируя повышенный синтез провоспалительных факторов (TNF α , IL-1 β , IL-8, ICAM-1) инфицированными эпителиальными клетками и привлеченными к месту воспаления нейтрофилами. Длительное повышение воспалительного фона, вызываемого в легких латентной АДВ-инфекцией, способствует формированию

обструкции и ее хронизации. Латентная аденовирусная инфекция признана одной из причин обострений при ХОБЛ [16].

РСВ и АДВ являются патогенами, с наибольшей частотой выявленными нами у пациентов с БА и ХБО соответственно. К сожалению, краткосрочность проведенного нами исследования не позволила в полной мере рассмотреть проблему вирусной персистенции. Тем не менее, у троих пациентов с обострением БА наличие компонентов РСВ (РНК и/или белков) в респираторном материале наблюдали в течение 21–28 дней (интервал, ограниченный сроками наблюдения), в то время как при острой РСВ-инфекции длительность нахождения вирусных компонентов не превышает, как правило, 3–5 дней. В одном случае АДВ у пациента ХБО наблюдали в течение 15 дней. Длительного присутствия антигенов других патогенов, включая вируса гриппа А, в пробах, полученных от больных БА или ХБО, не наблюдали.

К одним из решающих факторов, способствующих длительному инфицированию, относится ослабление противовирусного иммунитета. Наиболее низкие показатели вирусспецифического гуморального иммунного ответа, вплоть до полного его отсутствия, наблюдали у больных с хронической респираторной патологией именно при вирусной персистенции [2].

В этой связи одной из задач проведенного исследования являлся анализ активности специфического гуморального иммунного ответа на выявленную инфекцию — конверсий вирусспецифических IgG в крови, поскольку наиболее эффективные протективные противовирусные АТ относятся, главным образом, к этому классу иммуноглобулинов.

Серологический анализ (табл. 1 и 2) показал, что в 5 из 8 проанализированных случаев (63%) гриппозной инфекции, вызванной вирусом А(Н1N1)pdm09, диагностированных у пациентов обеих групп, наблюдали активный ответ на данную инфекцию (сероконверсии Н1-специфических IgG), что характерно для острого течения заболевания.

В случае РСВ- и АДВ-инфекций наблюдалась совершенно иная картина. При наличии РСВ-антигенов в респираторном тракте сероконверсии РСВ-специфических IgG были определены лишь в 25% (у 2 из 8 пациентов). Следует отметить, что ранее нами было показано, что при острой РСВ-инфекции у взрослых пациентов без отягощенного анамнеза сероконверсии РСВ-специфических IgG наблюдали в ИФА в 70–72% случаев.

В пяти АДВ-положительных случаях (по результатам ПЦР и/или вирусовыделения) ни в одном не было выявлено приростов АДВ-специфических IgG. И только у одного пациента

с ХБО (17%) АДВ-инфекция была диагностирована в результате выявления сероконверсии вирусспецифических IgG. Эти данные согласуются с результатами, приведенными в статье Чучалина А.Г. с соавт., где также не было обнаружено четкого ответа АДВ-специфических IgG у ПЦР-положительных взрослых пациентов с обострением БА [5].

Таким образом, представленные данные о возможности длительного нахождения компонентов РСВ и АДВ в верхних отделах респираторного тракта при отсутствии ответа РСВ- и АДВ-специфических IgG в 75 и 83% соответственно, позволяют выдвинуть предположение о том, что в некоторых случаях обострение хронической патологии может быть связано с длительным присутствием в организме антигенов РСВ или АДВ, вызывающих долгосрочное воспаление, или активированием латентной вирусной инфекции в условиях подавления иммунного ответа.

В последнее время иммунологи стали уделять внимание проблеме аллергизации под действием вирусов. Известно, что синтез АГ-специфических IgE (в том числе противовирусных) ассоциируется с аллергическими реакциями на внешние антигены, является причиной гиперчувствительности немедленного типа и одним из факторов развития атопических и обструктивных заболеваний. При повторных контактах с аллергеном Fab-фрагменты двух молекул IgE в составе сформированных ранее иммунных комплексов (аллерген + аллерген-специфические IgE) взаимодействуют с IgE-специфическими рецепторами (FcεRI) на поверхности тучных клеток или базофилов, опосредуя активацию этих клеток и выброс ими растворимых факторов: гистамина и производных арахидоновой кислоты (цистеинил-лейкотриенов). Эти медиаторы воспаления являются мощными констрикторами гладкой мускулатуры респираторного тракта и ответственны за возникновение бронхообструкции, в том числе при астме.

До сих пор очень мало работ, посвященных связи вирус-индуцированной аллергии с формированием обструкции дыхательных путей. Тем не менее, показано, что РСВ, риновирусы, вирусы гриппа и парагриппа индуцируют синтез вирусспецифических IgE, что ассоциировано с иммунопатологическим течением инфекции, включая бронхообструкцию и повышенный риск возникновения БА [1, 10].

Проведенный нами анализ (табл. 1 и 2) показал, что активный ответ вирусспецифических IgE (наличие сероконверсий) с наибольшей частотой наблюдали при пандемическом гриппе А: в среднем в 50% (4 из 8 проанализированных случаев выявленной гриппозной инфекции у пациентов обеих групп), что свидетельствует о высоком аллергизирующем потенциале вируса гриппа А(H1N1)pdm09.

Ни у одного из пациентов не было выявлено сероконверсий или высокого содержания в крови IgE, специфичных к вирусам парагриппа или аденовирусу.

При диагностированной РСВ-инфекции сероконверсии РСВ-специфических IgE были обнаружены лишь в 1 случае из 8 (у пациента с ХБО), что составило 12,5% в среднем по двум группам. Однако при отсутствии прироста высокий уровень данного типа АТ в крови наблюдали в течение всего времени обследования (в течение 3–4 недель) у 4 из 7 РСВ-инфицированных пациентов с обострением БА (57%). Следует отметить, что во всех случаях сероконверсий IgE, показанных при гриппе, грипп-специфические IgE отсутствовали в сыворотках, взятых на ранних сроках обследования. АТ данного типа были обнаружены в крови только в последующих пробах, полученных через 2–4 недели.

Таким образом, РСВ-инфекция, наблюдаемая более чем у половины пациентов с обострением БА, характеризуется высоким исходным фоном вирусспецифических IgE, что, возможно, является следствием персистентного или рецидивирующего течения РСВ-инфекции. О возможности персистирования РСВ при хронических респираторных заболеваниях было сказано выше. В дополнение к этому ранее нами было показано, что взрослые пациенты с хронической респираторной патологией, осложненной обструкцией, склонны к рецидивирующим РСВ-инфекциям. Так, ранее, среди больных с обострением ХОБЛ РСВ-инфекцию диагностировали в 72% случаях, из них в 32% РСВ-инфицирование наблюдали 2–3 раза в год [2].

18 из 26 обследованных пациентов получали гормонотерапию (симбикорт, беклазон или дексазон). Известно, что глюкокортикоиды, обладая противовоспалительным эффектом, ингибируют синтез антиген-специфических IgE [12]. Однако в проделанной нами работе не было показано статистически значимой связи между гормонотерапией и наличием вирусспецифических IgE в крови у пациентов из обеих групп — коэффициент корреляции Спирмена составил в среднем 0,35 ($p > 0,05$).

Высокое содержание в крови IgE, специфичных к РСВ или вирусу гриппа А, уровень которых не снижался под действием глюкокортикоидов, может являться одним из факторов, способствующих обострению хронической обструктивной респираторной патологии.

Выводы

1. Обострение БА и общее ухудшение самочувствия при ХБО у взрослых пациентов ассоциировано с вирусными инфекциями в 64,3 и 83,3% соответственно. Смешан-

- ные вирус-вирусные ассоциации показаны в 21,4 и 25,0% случаев.
2. В группе пациентов с обострением БА с наибольшей частотой (50%) диагностирована РСВ-инфекция. У больных ХБО превалировала гриппозная инфекция, вызванная вирусом пандемического гриппа А(Н1N1) pdm09 (50%) и АДВ-инфекция (41,7%).
 3. У троих пациентов с БА показана персистенция структурных компонентов РСВ в верхних отделах респираторного тракта, по крайней мере, в течение 21–28 дней.
 4. Анализ ответа на инфекцию вирусспецифических IgG у больных БА и ХБО свидетельствует об остром течении гриппа А(Н1N1)pdm09 (63% сероконверсий).

- Реакция РСВ- и АДВ-специфических IgG отсутствовала у вирус-инфицированных больных в 75 и 83% соответственно, что является фактором риска формирования латентной/персистентной инфекции и частого реинфицирования.
5. Для РСВ-инфекции и гриппа А(Н1N1) pdm09, в отличие от АДВ-инфекции, наблюдаемой у пациентов с БА и ХБО, характерно наличие аллергического компонента, показателем чего служит высокий уровень вирусспецифических IgE в крови. Это может являться одним из факторов, способствующих длительному ухудшению самочувствия при хронической obstructивной респираторной патологии.

Список литературы/References

1. Кривицкая В.З., Александрова Н.И., Похазникова М.А. Анти-РС-вирусный IgE при респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у взрослых пациентов с осложненным течением бронхита // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1998. № 4. С. 56–61. [Krivitskaya V.Z., Aleksandrova N.I., Pokhaznikova M.A. Anti-RS viral IgE in respiratory syncytial viral infection in adult patients with a complicated course of bronchitis. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 1998, no. 4, pp. 56–61. (In Russ.)]
2. Кривицкая В.З., Александрова Н.И., Орлов А.В., Походзей И.В. Реакция иммуноглобулина А на респираторно-синцитиальную вирусную инфекцию у детей и взрослых с различными формами острого и хронического бронхита // Иммунология. 1999. № 2. С. 51–55. [Krivitskaya V.Z., Aleksandrova N.I., Orlov A.V., Pokhodzei I.V. The reaction of immunoglobulin A in the respiratory syncytial virus infections in children and adults with various forms of acute and chronic bronchitis. *Immunologiya = Immunology*, 1999, no. 2, pp. 51–55. (In Russ.)]
3. Кривицкая В.З., Сомнина А.А., Суховецкая В.Ф., Милькинт К.К., Сверлова М.В. Иммунопатологический аллергический Th2-тип противовирусного гуморального иммунного ответа у детей с респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией // Цитокины и воспаление. 2004. Т. 3, № 3. С. 34–41. [Krivitskaya V.Z., Somnina A.A., Sukhovetskaya V.F., Milkint K.K., Sverlova M.V. Immunopathological allergic Th2-type antiviral humoral immune response in infants with respiratory syncytial viral infection. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2004, vol. 3, no. 3, pp. 34–41. (In Russ.)]
4. Сомнина А.А., Кривицкая В.З., Войцеховская Е.М., Медведева Н.А., Липина Н.В., Потапенко Л.Б. Практические рекомендации по лабораторной диагностике вирусных инфекций. СПб., 2005. 21 с. [Somnina A.A., Krivitskaya V.Z., Voytsekhovskaya E.M., Medvedeva N.A., Lipina N.V., Potapenko L.B. Prakticheskie rekomendatsii po laboratornoi diagnostike virusnykh infektsii [Practical Guidelines for the laboratory diagnosis of viral infections]. *St. Petersburg*, 2005, 21 p.]
5. Чучалин А.Г., Оспельникова Т.П., Осипова Г.Л., Лизогуб Н.В., Гервазиева В.Б., Кривицкая В.З., Григорян С.С., Мазурина С.А., Файзулов Е.Б., Никонова А.А., Панкратова В.Н., Гончарова С.А. Роль респираторных инфекций в обострениях бронхиальной астмы // Пульмонология. 2007. № 5. С. 14–18. [Chuchalin A.G., Ospelnikova T.P., Osipova G.L., Lizogub N.V., Gervazieva V.B., Krivitskaya V.Z., Grigoryan S.S., Mazurina S.A., Fayzulov E.B., Nikonova A.A., Pankratova V.N., Goncharova S.A. The role of respiratory infections in exacerbations of bronchial asthma. *Pul'monologiya = Pulmonology*, 2007, no. 5, pp. 14–18. (In Russ.)]
6. Byeon J.H., Lee J.C., Choi I.S., Yoo Y., Park S.H., Choung J.T. Comparison of cytokine responses in nasopharyngeal aspirates from children with viral lower respiratory tract infections. *Acta Paediatr.*, 2009, vol. 98, no. 4, pp. 725–730.
7. Chen D.H., Lin Y.N., Lan S.L., Pan X.A., Zeng Q.S., He Z.T., Liang M., Zhang B.Y., Wu S.Z., Xu J.X., Gong X.Y., Zhong N.S. Clinical characteristics of bronchiolitis obliterans in pediatric patients. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.*, 2012, vol. 50, no. 2, pp. 98–102.
8. Huvärinen M.K., Kotaniemi-Syrjänen A., Reijonen T.M., Korhonen K., Korppi M.O. Lung function and bronchial hyper-responsiveness 11 years after hospitalization for bronchiolitis. *Acta Paediatr.*, 2007, vol. 96, no. 10, pp. 1464–1469.
9. Itoh Y., Shinya K., Kiso M., Watanabe T., Sakoda Y., Hatta M., Muramoto Y., Tamura D., Sakai-Tagawa Y., Noda T., Sakabe S., Imai M., Hatta Y., Watanabe S., Li C., Yamada S., Fujii K., Murakami S., Imai H., Kakugawa S., Ito M., Takano R., Iwatsuki-Horimoto K., Shimojima M., Horimoto T., Goto H., Takahashi K., Makino A., Ishigaki H., Nakayama M., Okamatsu M., Takahashi K., Warshauer D., Shult P.A., Saito R., Suzuki H., Furuta Y., Yamashita M., Mitamura K., Nakano K., Nakamura M., Brockman-Schneider R., Mitamura H., Yamazaki M., Sugaya N., Suresh M., Ozawa M., Neumann G., Gern J., Kida H., Ogasawara K., Kawaoka Y. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature*, 2009, vol. 460, no. 7258, pp. 1021–1025.
10. Khan S.H., Park S.S., Sirajuddin I.A., Grayson M.H. Respiratory virus and asthma: the role of immunoglobulin E. *Clin. Ther.*, 2008, vol. 30, spec. no., pp. 1017–1024.
11. Kurai D., Saraya T., Ishii H., Takizawa H. Virus-induced exacerbations in asthma and COPD. *Front. Microbiol.*, 2013, vol. 4, article 293, pp. 1–12.
12. Lee S.S., Won T.B., Kim J.W., Rhee C.S., Lee C.H., Hong S.C., Min Y.G. Effects of dexamethasone on expression of transforming growth factor-beta in the mouse model of allergic rhinitis. *Laryngoscope*, 2007, vol. 117, no. 8, pp. 1323–1328.
13. Mejías A., Chávez-Bueno S., Gómez A.M., Somers C., Estripeaut D., Torres J.P., Jafri H.S., Ramilo O. Respiratory syncytial virus persistence: evidence in the mouse model. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2008, vol. 27, suppl. 10, pp. S60–S62.

14. Message S.D., Johnston S.L. Host defense function of the airway epithelium in health and disease: clinical background. *J. Leukoc. Biol.*, 2004, vol. 75, no. 1, pp. 5–17.
15. Ng B.J., Glanville A.R., Snell G., Musk M., Holmes M., Chambers D.C., Hopkins P.M. The impact of pandemic influenza A H1N1 2009 on Australian lung transplant recipients. *Am. J. Transplant.*, 2011, vol. 11, no. 3, pp. 568–574.
16. Ogawa E., Elliot W.M., Hughes F., Eichholtz T.J., Hogg J.C., Hayashi S. Latent adenoviral infection induces production of growth factors relevant to airway remodelling in COPD. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.*, 2004, vol. 286, pp. L189–L197.
17. Pelaez A., Lyon G.M., Force S.D., Ramirez A.M., Neujahr D.C., Foster M., Naik P.M., Gal A.A., Mitchell P.O., Lawrence E.C. Efficacy of oral ribavirin in lung transplant patients with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *J. Heart. Lung. Transplant.*, 2009, vol. 28, no. 1, pp. 67–71.
18. Pino M., Kelvin D.J., Bermejo-Martin J.F., Alonso A., Matías V., Tenorio A., Rico L., Eiros J.M., Castrodeza J., Blanco-Quiros A., Ardura J., De Lejarazu R.O. Nasopharyngeal aspirate cytokine levels 1 year after severe respiratory syncytial virus infection. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2009, vol. 20, no. 8, pp. 791–795.
19. Tsukagoshi H., Ishioka T., Noda M., Kozawa K., Kimura H. Molecular epidemiology of respiratory viruses in virus-induced asthma. *Front. Microbiol.*, 2013, vol. 4, article 278, pp. 1–10.
20. Westerly B.D., Peebles R.S. Respiratory syncytial virus infections in the adult asthmatic—mechanisms of host susceptibility and viral subversion. *Immunol. Allergy. Clin. North. Am.*, 2010, vol. 30, no. 4, pp. 523–539.
21. Wilkinson T.M., Donaldson G.C., Johnston S.L., Openshaw P.J., Wedzicha J.A. Respiratory syncytial virus, airway inflammation, and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2006, vol. 173, no. 8, pp. 871–876.
22. Yüksel H., Yılmaz O., Akçali S., Söğüt A., Yılmaz Ciftdoğan D., Urk V., Ertan P., Sanlıdağ T. Common viral etiologies of community acquired lower respiratory tract infections in young children and their relationship with long term complications. *Mikrobiyol. Bul.*, 2008, vol. 42, no. 3, pp. 429–435.

Авторы:

Кривицкая В.З., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории биотехнологии диагностических препаратов ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Соминина А.А., д.б.н., профессор, зав. лабораторией биотехнологии диагностических препаратов ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Петрова М.А., д.м.н., профессор, зав. лабораторией наследственных механизмов заболеваний органов дыхания ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;
Амосова И.В., к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории биотехнологии диагностических препаратов ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Майорова В.Г., научный сотрудник лаборатории биотехнологии диагностических препаратов ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Писарева М.М., к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии и генной инженерии ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Бузицкая Ж.В., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии и генной инженерии ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Грудинин М.П., к.б.н., зав. лабораторией молекулярной вирусологии и генной инженерии ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Голованова А.К., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории биотехнологии диагностических препаратов ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Петрова Е.Р., младший научный сотрудник лаборатории биотехнологии диагностических препаратов ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Ковалева Л.Ф., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории наследственных механизмов заболеваний органов дыхания ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;
Киселева Е.А., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории обструктивной патологии легких ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Krivitskaya V.Z., PhD, MD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Biotechnology of Diagnostic Reagents, Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation;
Sominina A.A., PhD, MD (Biology), Professor, Head of the Laboratory of Biotechnology of Diagnostic Reagents, Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation;
Petrova M.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of hereditary Mechanisms Of respiratory Diseases, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;
Amosova I.V., PhD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Biotechnology of Diagnostic Reagents, Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation;
Mayorova V.G., Researcher, Laboratory of Biotechnology of Diagnostic Reagents, Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation;
Pisareva M.M., PhD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Molecular Virology and Genetic Engineering, Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation;
Buzitskaya J.V., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Virology and Genetic Engineering, Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation;
Grudin M.P., PhD (Biology), Head of the Laboratory of Molecular Virology and Genetic Engineering, Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation;
Golovanova A.K., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Biotechnology of Diagnostic Reagents, Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation;
Petrova E.R., Junior Researcher, Laboratory of Biotechnology of Diagnostic Reagents Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation;
Kovaleva L.F., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Hereditary Mechanisms of Respiratory Diseases, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;
Kiseleva E.A., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Obstructive Pulmonary Pathology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation.