

О. И. Ласица, Е. Н. Охотникова  
**РОЛЬ АТИПИЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ**

*Киевская медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика*

### Введение

В последние годы наблюдается рост респираторных заболеваний, обусловленных различными возбудителями атипичного характера. Это в первую очередь касается детей первых лет жизни, поскольку респираторная заболеваемость в этой возрастной группе наиболее высока, а клинически респираторные инфекции часто проявляются бронхообструктивным синдромом. Вместе с тем известно, что на начальных этапах развития бронхиальной астмы (БА) у больных раннего возраста велика роль инфекционной сенсибилизации.

Актуальность данной проблемы обусловлена следующим.

1. За последние десятилетия отмечается значительное "омоложение" БА у детей. Случаи диагностики заболевания у больных грудного возраста сейчас уже не являются казуистикой [14, 15, 19].

2. Согласно нашим данным [8, 9], 54,1 % всех случаев БА у детей имеют истоки развития в раннем возрасте.

3. В формировании БА у детей большая роль принадлежит острым респираторным инфекциям, заболеваемость которыми чрезвычайно высока в раннем и дошкольном возрасте [9, 14, 15]. Доказано, что вирусная инфекция у детей с атопической конституцией является как индуктором развития, так и частым провокатором (триггером) обострений БА. Имеются данные, свидетельствующие о связи развития БА с влиянием других, не вирусных инфекционных факторов (стафилококки, стрептококки, протей, кишечная и синегнойная палочки, грибки, пневмоцисты и др.). В последние годы в развитии сенсибилизации при БА уделяется большое внимание внутриклеточным микроорганизмам — возбудителям хламидиоза и микоплазмоза [6, 7, 27, 37]. Однако в отношении влияния бактериальных антигенов на формирование БА у детей до настоящего времени не существует однозначного мнения.

Общезвестно, что в настоящее время БА рассматривается как генетически детерминированная патология. Вместе с тем, далеко не всегда удается выявить наследственную предрасположенность к аллергии [29], хотя риск ее развития при отягощенном семейном анамнезе, особенно по материнской линии, многократно возрастает [24, 32]. Учитывая раннюю клиническую манифестацию БА у детей, логично предположить, что истоки ее не только генетически запрограммированы, но и обусловлены как соматической, так и акушерско-гинекологической, в первую очередь, инфекционно-воспалительной патологией у матери. Данные последних исследований [38] свидетельствуют о естественной активации Th2-лимфоцитов при нормально протекающей беременности, что при атопической наследственности еще больше сдвигает равновесие Th1/Th2 в сторону Th2-лимфоцитов [35]. Патологически протекающая беременность (токсикозы, угроза прерывания, острые инфекционные заболевания и обострения хронических соматических болезней и генитальных инфекций, медикаментозная терапия, предприни-

маемая по этому поводу) создает благоприятные условия для повышенной проницаемости фето-плацентарного барьера как для аллергенов, так и инфекционных антигенов, и способствует формированию ранней, внутриутробной сенсибилизации [1, 26]. Есть убедительные доказательства связи между наличием инфекционного заболевания у матери и наступлением преждевременных родов или развитием внутриутробной гипотрофии у плода [30]. Такая тяжелая пренатальная патология является маркером хронической фето-плацентарной недостаточности. Через плаценту, особенно поврежденную, могут проходить IgE-антитела и цитокины [23, 34]. Неонатальный синтез IgE-антител не имеет прогностического значения. Не установлено корреляции между уровнем IgE в пуповинной крови и уровнем общего IgE у детей с атопией [32]. О. Н. Беловой [2] отмечено транзитное повышение концентрации IgE при гнойно-воспалительных заболеваниях у новорожденных, которое наблюдается при угрозе сепсиса и уже в начальном периоде тяжелых локальных гнойно-воспалительных заболеваний. Многими авторами [23, 28, 34] отмечена роль инфекционных заболеваний во время беременности у матери в развитии аллергии у детей раннего возраста. Осложнения беременности в поздние сроки повышают вероятность развития атопии у ребенка в 4,7 раза [31]. По данным Н. Н. Погосий и соавт. [16], к группе риска по развитию аллергических реакций и осложнений на первом году жизни относятся дети, родившиеся у матерей с отягощенным не только аллергическим, но и акушерско-гинекологическим анамнезом, причем, наиболее угрожаемыми в этом плане являются дети, рожденные женщинами с сочетанной акушерско-гинекологической патологией и бактериальной инфекцией. В связи с этим, особое значение в определении причин развития и этапов сенсибилизации эмбриона, плода и новорожденного ребенка должно придаваться изучению особенностей течения беременности у матери и внутриутробного развития ребенка.

Гипотеза о возможности перинатальной инфекции индуцировать начало развития БА базируется на следующих теоретических и клинических предпосылках.

1. За последние десятилетия возросла частота патологии беременности, преждевременных и патологических родов, что в большинстве случаев в настоящее время объясняется переносимыми в период беременности инфекциями различной этиологии. В свою очередь, это приводит к развитию внутриутробных инфекций (ВУИ), частота которых, по данным неонатологических стационаров, составляет до 80 % [10]. Особую опасность в отношении развития ВУИ представляют недоношенные и травмированные в родах новорожденные [21, 22], а именно у этих контингентов детей чаще и раньше развивается и тяжелее протекает БА [15].

2. У 37 % женщин с осложненной беременностью, чаще инфекционного характера, диагностирован вирусный плацентит, причем в 74 % случаев из них он обусловлен перенесенным во время беременности ОРЗ [21, 22]. В 20 % случаев беременностей с текущей урогенитальной инфекцией развивается бактериальный плацентит. У

новорожденных от матерей с плацентитом чаще развивается тяжелая перинатальная асфиксия, респираторные расстройства с пневмонией, поражения ЦНС, гипертензионно-гидроцефальный синдром, васкулит пупочных сосудов, перинатальный сепсис [11, 21, 22], проявления которых в последующем благоприятствуют более раннему формированию и более тяжелому течению БА. Следует отметить и то, что эти состояния нарушают адаптационные механизмы новорожденных, что требует проведения интенсивной терапии с использованием нескольких антибиотиков широкого спектра действия и с частым применением искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Это приводит впоследствии к развитию дисбиоза и рефрактерности антибиотикотерапии по отношению к другим возбудителям, с одной стороны, и обсеменению организма ребенка нозокомиальными микроорганизмами [21, 22], а также развитию ближайших (поствентиляционная пневмония — 52,8 %, интерстициальная пневмония и пневмоторакс — 10,2 %) и отдаленных (3-летний катамнез: бронхиальная астма — 13,0 %, бронхолегочная дисплазия — 10,2 %, рецидивирующий бронхит — 7,4 %, повторные пневмонии — 5,6 %) осложнений, связанных с длительным применением ИВЛ, с другой [5].

3. Частота заражения плода в зависимости от характера возбудителя, сроков беременности, напряженности гуморального и клеточного иммунитета у матери и ряда других факторов составляет, по данным различных авторов [11], от 5 до 60 %. Вирусы способны проходить даже через неповрежденную плаценту, но проникновение их в организм плода возрастает при ее инфицировании [21]. Доказана возможность развития персистирующей инфекции плаценты [21].

4. В 25 % случаев перинатальная инфекция обусловлена возбудителями хламидиоза и микоплазмоза [10, 21].

Целью настоящего исследования было определение инфицированности детей, больных БА, возбудителями *Mycoplasma pneumoniae* (M. pn.), *Chlamidia pneumoniae* (Chl. pn.) и *Chlamidia trachomatis* (Chl. tr.).

Выбор данной цели был обусловлен следующими обстоятельствами:

1) в развитии БА придается большое значение бактериальной сенсibilизации;

2) инфекционные антигены часто выступают в роли триггеров начала и последующих обострений БА, принимают участие в формировании очагов вторичной инфекции;

3) частота носительства патогенной и условно-патогенной пневмотропной микрофлоры у детей с БА велика, в то же время имеет место значительная резистентность ее к  $\beta$ -лактамам антибиотикам.

Микоплазмы и хламидии являются внутриклеточными антропонозными паразитами с выраженным цитопатическим действием, проявляющимся гибелью ворсинок и слизиванием их в просвет бронхов [3, 4, 6, 12]. Они обладают высокой контагиозностью и выраженным тропизмом к базальной мембране мерцательного эпителия бронхолегочного аппарата, могут трансформироваться в L-формы, которые имеют слабую иммуногенность, способны к длительной персистенции в организме хозяина, что способствует формированию хронических бронхолегочных заболеваний [7, 33, 37]. *Mycoplasma pneumoniae* имеет способности к сокращению миофибриллы, содержащие белки, иммунологически и химически сходные с мышечным белком актином [6]. Антигены ее, находящиеся в глубине

мембранного матрикса, плохо распознаются организмом хозяина, в связи с чем антитела против микоплазм не вырабатываются, а в условиях отсутствия антител макрофаги не фагоцитируют возбудителя [6, 17]. Имеются указания на то, что в числе клинических проявлений респираторного микоплазмоза может быть и бронхоспазм [12, 17].

Пути заражения микоплазмами зависят от возраста ребенка. Так, у грудных детей инфицирование чаще всего связано с внутриутробным заражением, которое составляет 3–20 % [13, 18], хотя нельзя исключить и воздушно-капельный путь заражения. При этом частота выявления урогенитального микоплазмоза у женщин детородного возраста составляет 18 %, а частота выделения *Mycoplasma hominis* у беременных достигает 20–25 % [18]. Для детей дошкольного и школьного возрастов характерен воздушно-капельный путь инфицирования, а возбудителем чаще является *Mycoplasma pneumoniae* с реализацией в клинические проявления инфекционной респираторной патологии. По данным некоторых авторов [13, 18], частота микоплазменных пневмоний у больных 4–15 лет составляет 14,1–20 %.

В ряде работ отмечено обнаружение специфических противомикробных IgE-антител при инфекциях, вызванных пневмококком, гемофильной палочкой, золотистым стафилококком, возбудителями боррелиоза, коклюша, туберкулеза [20]. Вместе с тем, убедительно подтвердить участие этих микроорганизмов в развитии БА еще не удалось, за исключением, пожалуй, возбудителя туберкулеза. *Bordetella pertussis* у экспериментальных животных при иммунизации белковыми антигенами усиливает продукцию IgE-антител посредством активации коклюшным токсином секреции интерлейкина-4 [20]. Кроме того, обнаружены специфические IgE-антитела к коклюшному токсину у людей и экспериментальных животных после перенесенного заболевания или вакцинации. Предполагается существование связи между перенесенным коклюшем и возможностью развития аллергических заболеваний, в том числе и БА [6].

Рядом авторов [25, 27, 36] показано участие *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamidia pneumoniae* в развитии БА на основании обнаружения специфических IgE-антител к *Mycoplasma pneumoniae* по положительным результатам кожного скарификационного теста, а также выявления специфических IgE-антител к *Chlamidia pneumoniae*.

#### Объект и методы исследования

Методом случайного отбора сформирована группа из 76 детей, больных БА, в возрасте от 6 месяцев до 14 лет. Из них 22 ребенка — в возрасте от 6 месяцев до 3 лет, 30 детей — от 3 до 7 лет и 24 — от 7 до 14 лет. Заболевание у 29 пациентов протекало в легкой форме, у 28 было среднетяжелое течение и у 19 — тяжелая форма БА. Длительность болезни на момент проведения исследования составила от 1 месяца до 10 лет. Преобладающее большинство детей (87,3 %) имели отягощенный по аллергии семейный анамнез. 65,1 % обследованных больных родились от матерей с патологически протекавшей беременностью, а 2/3 детей — в патологических родах. У половины больных детей матери до рождения ребенка страдали урогенитальными инфекциями и имели отягощенный акушерский анамнез. У большинства (88,2 %) больных провоцирующими симптомами астмы факторами были острые респираторные инфекции.

Клиническую оценку состояния больных проводили на основании анализа частоты и тяжести симптомов БА,

потребности в бронходилататорах, физикального обследования органов дыхания. Симптомы БА оценивали по данным осмотров и дневников самоконтроля, в которых родители ежедневно отмечали выраженность одышки, кашля, свистящих хрипов по условной шкале: 0 баллов — симптомов нет, 1 балл — слабовыраженные симптомы, 2 балла — умеренно выраженные симптомы, 3 балла — сильно выраженные симптомы.

Диагноз и степень тяжести БА верифицировали в соответствии с критериями Украинского консенсуса по диагностике и лечению БА (1998 г.).

Все больные поступали в стационар в первые 2–3 дня обострения болезни, спровоцированного ОРЗ, которое предшествовало приступному периоду за 3–10 дней.

Изучение анамнеза показало, что начало заболевания у детей раннего возраста, как правило, было острым, появлялись лихорадка 38–39 °С, умеренная или значительная интоксикация, приступообразный сухой кашель, плохо контролируемый муколитиками.

Клиническая картина обострения БА у детей раннего возраста характеризовалась длительным бронхообструктивным синдромом в виде одышки экспираторного характера, дистанционных хрипов, продолжительного непродуктивного кашля, обилия разнообразных влажных хрипов в легких. Отмечалась неэффективность традиционной антибиотикотерапии (пенициллины и цефалоспорины I–III поколения) и бронхолитических препаратов. У больных школьного возраста интоксикация отсутствовала или была незначительной, отмечалась длительная (более 1–1,5 мес) субфебрильная температура, сухой, со скудно отделяемой мокротой кашель. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки выявлялась эмфизематозность легочной ткани без очаговых инфильтративных теней и умеренное расширение корней легких с обогащением сосудистого рисунка прикорневых зон.

По данным иммунологического обследования II уровня у детей дошкольного возраста отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение уровня IgG и снижение содержания IgA при нормальных концентрациях IgM в сыворотке крови, что свидетельствует о снижении гуморального иммунитета. Среди показателей клеточного звена иммунитета выявлено увеличение содержания CD3+–лимфоцитов, некоторое повышение CD19+– и CD4+–лимфоцитов на фоне снижения содержания CD8+–лимфоцитов, что указывает на активацию общего пула Т-лимфоцитов. Обнаружено также повышение бактерицидно-метаболической активности нейтрофилов и нерезкое угнетение внутриклеточного кислородзависимого метаболизма моноцитов на фоне снижения их функционального резерва. Все вышеизложенное свиде-

тельствует о наличии у обследованных больных БА иммунной недостаточности.

Концентрация общего IgE у 94,7 % обследованных детей была выше в 1,5–10 раз, чем возрастной норматив. Со стороны гемограммы у 45,5 % детей раннего возраста выявлен умеренный лейкоцитоз, у 40,9 % — повышенная СОЭ. Лимфомоноцитарная реакция отмечена у 72,7 %, эозинофилия — у 45,5 %, анэозинофилия — у 13,6 % обследованных детей первых лет жизни. Больные в возрасте старше 3 лет существенных изменений в общем анализе крови не имели, что совпадает с данными других авторов [3, 13].

Исследования проводили во время обострения БА. Всех больных обследовали по единой программе: наличие инфекционных антигенов в слизи из зева определяли экспресс-методом иммунофлюоресценции, фрагмент генома возбудителей в мокроте и сыворотке крови — методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), уровень антител (АТ) IgM и IgG в крови — иммуноферментным методом (ИФА). Диагностически значимыми титрами АТ считали для M. pn. IgM 1:200 и IgG 1:200, для Chl. pn. IgM 1:100 и IgG более 1:10, для Chl. tr. IgM 1:100 и IgG более 1:10.

#### Результаты исследований и их обсуждение

По данным иммунофлюоресценции смыва слизи из зева антиген M. pn. обнаружен у 70,3 % обследованных. Фрагмент генома M. pn. выявлен в мокроте у 16,2 % детей в возрасте до 7 лет и у 51,1 % больных в возрасте от 7 до 14 лет, а в крови — у 1 пациента раннего возраста и ни у одного ребенка старшего возраста. Антитела в сыворотке крови определялись у 89,7 % больных, причем только IgM — у 44,7 %, сочетание IgM и IgG — у 41,6 %, а только IgG — у 3,4 % (табл.). Следует отметить очень низкий удельный вес детей с IgG и высокий процент больных с IgM. У половины больных БА, имевших антитела одновременно IgM и IgG, отмечена низкая концентрация IgM в пределах 1:200–1:400 при относительно высоком содержании IgG (1:3200 и выше).

Фрагмент генома Chl. pn. в мокроте обнаружен у 62,1 % детей в возрасте до 7 лет и у 32,0 % пациентов старше 7 лет, а в крови он не выявлялся ни у одного пациента. Антитела в сыворотке крови выявлены у 58,1 % всех обследованных. Из них антитела класса IgM отмечены у 1,5 % детей, комбинация IgM и IgG — у 10,5 % и только IgG — у 46,1 % больных. В целом, по данным ПЦР и ИФА, инфицированными Chl. pn. были 63,4 % всех обследованных детей.

В отношении Chl. tr. данные ПЦР выявили некоторые отличия. Так, фрагмент генома этого возбудителя обнаружен в мокроте 23,8 % больных, в основном у детей первых 3 лет жизни (23,2 %). В крови ни у одного ребенка он не определялся. Антитела в сыворотке крови обнаружены у 54,1 % больных (IgM — у 1,1 %, IgG — у 15,5 %, а сочетание Ig M и Ig G — у 37,5 %). В целом, маркеры Chl. tr. определялись у 56,3 % пациентов.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой степени инфицирования детей с БА M. pn., Chl. pn. и tr. Вместе с тем, среди наблюдавшихся нами больных ни у одного ребенка не было острой или вялотекущей урогенитальной инфекции.

Следует отметить также крайне низкий процент детей, имеющих специфические антимикоплазменные АТ класса Ig G, и высокий процент больных, имеющих антимикоплазменные АТ Ig M. При этом более чем у половины больных, у которых одновременно имелись АТ Ig M и Ig G,

Таблица

Частота инфицирования детей с бронхиальной астмой *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae* и *trachomatis* (%)

Маркеры	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Chlamidia pneumoniae</i>	<i>Chlamidia trachomatis</i>
Фрагмент генома	23,7	52,6	23,8
Антитела	89,7	58,1	54,1
IgM	44,7	1,5	1,1
IgG	3,4	46,1	15,5
IgM+IgG	41,6	10,5	37,5

отмечена крайне низкая концентрация Ig G (1:200—1:400) при относительно высокой (до 1:6400) Ig M. Такие соотношения характерны для свежееинфицированных лиц. Вместе с тем, многие наши пациенты имели длительное течение БА, что вызывало сомнения в незначительном по времени контакте больных с возбудителем. Несмотря на то, что в настоящее время роль атипичных пневмофильных организмов в генезе БА неясна, нельзя пренебрегать фактом инфицирования организма этими возбудителями. Это прежде всего необходимо делать при решении вопроса о назначении антибактериальной терапии.

Учитывая высокую степень инфицирования обследованных детей с БА указанными атипичными микроорганизмами, больным с клинической симптоматикой инфекционного процесса в период обострения астмы, в качестве этиотропного средства был назначен азитромицин (сумамед) в возрастных дозах 5-дневным курсом на фоне комплексной противоастматической терапии. Клиническая положительная динамика отмечена у подавляющего большинства больных (91,3 %), независимо от тяжести астмы, что проявлялось исчезновением интоксикационного синдрома, нормализацией температуры тела в острых случаях процесса уже на 2—3 сутки от начала антибиотикотерапии. В последующие 6 мес 79,1 % больных не болели острыми респираторными инфекциями и практически не имели обострений астмы.

Высокая инфицированность детей с БА возбудителями изучаемых инфекций еще раз свидетельствует в пользу существования у больных БА иммунной недостаточности, что требует проведения иммунокоррекции. Имеются данные об иммуномодулирующем действии азитромицина, что делает его препаратом первого выбора при лечении атипичных респираторных инфекций у детей, страдающих БА.

#### Выводы

1. Инфицированность детей, страдающих БА, атипичными микроорганизмами — *M. pn.*, *Chl. pn.* и *Chl. tr.* — велика (56—89 %), но только у 15 % из них инфекцию можно расценить как острую.

2. Показанием для назначения азитромицина является, в первую очередь, наличие клинической симптоматики инфекционного процесса. Эффективность и переносимость азитромицина хорошие. Требуется дальнейшее изучение необходимости назначения азитромицина при персистенции микроорганизмов в дыхательных путях, подтвержденных низкими титрами IgG в крови.

3. Хроническое течение инфекции или персистенция возбудителей отмечаются преимущественно у детей со сниженным клеточным иммунитетом и несостоятельной местной защитой.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Артемов В. А.* Влияние неблагоприятных факторов перинатального периода на формирование аллергии у детей на первом году жизни // Патогенез и лечение дерматозов у детей: Сб. науч. трудов. — Горький, 1988. — С. 81—85.
2. *Белова О. Н.* Клинико-иммунологические критерии диагностики сепсиса у новорожденных недоношенных детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Москва, 1987. — 22 с.
3. *Войтович Т. Н., Рубис Н. Г., Тилли Н. А. и др.* Микоплазменные пневмонии у детей: особенности клиники, диагностики и лечения // Медицинские новости. — 1999. — № 1—2. — С. 26—27.
4. *Гранитов В. М.* Хламидиозы. — Москва: Медицинская книга, 2000. — 192 с.
5. *Грачева Л. В., Кузьмина Т. Б., Деметьева и др.* Хронические бронхолегочные заболевания в катамнезе у детей, находившихся в неонатальном периоде на искусственной вентиляции легких // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2001. — № 5. С. 14—20.

6. *Кузьменко Л. Г.* Значение внутриклеточных патогенов в формировании хронических бронхолегочных заболеваний // Детские инфекции. — 2003. — № 1. — С. 54—57.
7. *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.
8. *Ласица О. И., Аюлян А. З.* Распространенность аллергических заболеваний в г. Киеве по унифицированной методике ISAAC // Український медичний часопис. — 1999. — № 3. — С. 21—24.
9. *Ласица О. И., Аюлян А. З.* Формирование аллергических заболеваний у детей // Вісник соцієгієни і охорони здоров'я. — 1999. — № 3. — С. 12—15.
10. *Малкова Е. М., Помогаева А. П., Кравец Е. Б. и др.* Внутриутробные инфекции у новорожденных: использование генодиагностики, клинические особенности и подходы к лечению // Педиатрия. — 2002. — № 1. — С. 36—40.
11. *Марков И. С., Шунько Е. Е., Муравьева Н. Т., Петровская Т. В.* PCR-мониторинг основных TORCH-инфекций (токсоплазмоз, CMV, HSV, EBV) в патологии новорожденных в г. Киеве // Репродуктивное здоровье женщины. — 2002. — № 2 (11). — С. 122—128.
12. *Медицинская микробиология* // Под. ред. В. И. Покровского. — Москва: ГЭОТАР Медицина. — 1998. — 1183 с.
13. *Минков И. Д., Петрашевич В. П., Ходорчук И. В.* Микоплазменная пневмония: полимеразная цепная реакция в диагностике и оценке эффективности комплексного лечения // Сучасні інфекції. — 2000. — № 4. — С. 70—76.
14. *Охотникова О. М.* Особливості дебюту бронхіальної астми у дітей перших років життя // Педіатрія, акушерство і гінекологія. — 1999. — № 4. — С. 140—141.
15. *Охотникова Е. Н.* Особенности дебюта и дальнейшего развития бронхиальной астмы у детей грудного возраста / Матер. науч. праць І з'їзду алергологів України Київ. — 2002. — С. 124—125.
16. *Погомий Н. Н., Святкина О. Б., Мишина Т. Г.* Лейкотриены пуповинной крови как маркеры внутриутробной сенсибилизации и развития аллергических реакций на первом году жизни. — Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2001. — № 6. — С. 28—34.
17. *Прозоровский С. В., Раковская И. В., Вульфвич Ю. В.* Медицинская микробиология. — Москва: Медицина, 1995. — 287 с.
18. *Сидорова И. С., Черненко Н. Н.* Внутриутробные инфекции: хламидиоз, микоплазмоз, герпес, цитомегалия // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1998. — Т. 43, № 3. — С. 7—13.
19. *Стефани Д. В., Вельтищев Ю. Е.* Иммунология и иммунопатология детского возраста: Руководство для врачей. — Москва: Медицина, 1996. — 384 с.
20. *Шмидт Е. И., Тец В. В.* Роль бактерий в аллергии // Общая патология / Под ред. Г. Б. Федосеева. — С.-Пб.: Нормед-Издат., 2001. — С. 51—78.
21. *Шунько Е. Е., Лакша О. Т.* Проблема перинатальных инфекций у современной неонатологии // Нова медицина. — 2002. — № 1. — С. 30—34.
22. *Шунько Е. Е., Ханес Г. С., Лакша О. Т.* Перинатальный сепсис: епідеміологія, патофізіологія, діагностика, клініка, інтенсивна терапія, профілактика: Навчальний посібник. — Київ, 2001. — 61 с.
23. *Bjorksten B., Kjellman N.* Perinatal environmental factors influencing the development of allergy // Clin. Exp. Allergy. — 1990. — Vol. 2, Suppl. № 3. — P. 3—8.
24. *Cookson A., Young R., Sandford A.* Maternal inheritance of IgE responsiveness on chromosome 11q // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 381—384.
25. *Emre U.* Detection of anti-Chlamidia pneumoniae IgE in children with reactive airway disease // J. Infect. Dis. — 1995. — Vol. 172, № 1. — P. 265—267.
26. *Jones A., Miles E., Warner J.* IFN- $\gamma$  and proliferate responses from fetal leucocytes during 2-nd and 3-rd trimesters of pregnancy // J. Allergy Clin Immunol. — 1995. — Vol. 95. — P. 380.
27. *Jiao T.* Association of Mycoplasma pneumoniae antigen with initial onset of bronchial asthma // Am. M. J. "Respir. Crit. Med.". — 1994. — Vol. 149, № 5. — P. 1348—1353.
28. *Hide D. W., Mathews S., Tarig S.* Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age // Eur. J. Allergy Clin. Immunol. — 1996. — Vol. 51. — P. 89.
29. *Hoop R., Bewtra A., Biven R., Nair N., Townley R.* Bronchial reactivity pattern in nonasthmatic parents of asthmatics // Ann. Allergy — 1988. — Vol. 61, № 3. — P. 184—186.
30. *Mazor M., Cohen R.* Cytokines and preterm labour // Fetal and Maternal Medicine Review — 1995. — № 7. — P. 207—233.

31. Oliveti J., Kercmar C., Redline S. Pre- and perinatal risk factors for asthma in African-American children // Clin. Exp. Allergy. — 1996. — Vol. 243. — P. 570–577.
32. Ruiz R., Richards D., Kemery D., Price J. Neonatal IgE: a poor screen for atopic disease // Clin. Exp. Allergy. — 1991. — Vol. 21. — P. 467–472.
33. Shemez-Avni I., Lieterman D. Chlamidia pneumoniae — born with ciliostasis in ciliated bronchial epithelial cells // J. Infect. Dis. — 1995. — Vol. 171. — P. 1274–1278.
34. Strannegard I., Strannegard O. Asthma and serum IgE levels in children in desert country // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. — 1987. — Vol. 82, № 3. — P. 553–554.
35. Strannegard O., Strannegard I.-L. The causes of the increasing prevalence of allergy: is atopy a microbial deprivation disorder? // Allergy. — 2001. — Vol. 56. — P. 91–192.
36. Tipirneni P. IgE antibodies to Mycoplasma pneumoniae in asthma and other atopic disease // Ann. Allergy. — 1980. — Vol. 45, № 1. — P. 113–116.
37. Von Hertzen L. Chlamidia pneumoniae antibody in chronic obstructive lung disease // Int. J. Epidemiol. — 1996. — Vol. 25, № 3. — P. 658–664.
38. Wegman T., Lin H., Guilbert L., Mosmann T. Bidirectional cytokine interactions in the maternal — fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? // Immunology Today. — 1993. — Vol. 14, № 7. — P. 353–356.

### РОЛЬ АТИПИЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

*О. И. Ласица, Е. Н. Охотникова*

*Резюме*

В статье изложены результаты изучения частоты инфицирования возбудителями микоплазмоза и хламидиоза у 76 детей

в возрасте от 6 мес до 14 лет, больных бронхиальной астмой (БА). Исследования проведены в период обострения заболевания. Программа обследования включала определение инфекционных антигенов в слизи из зева экспресс-методом иммунофлюоресценции, наличие фрагмента генома возбудителей в мокроте и сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции, уровней антител классов Ig M и Ig G в венозной крови иммуноферментным методом. Всем больным проведено иммунологическое обследование II уровня. Выявлена высокая инфицированность больных БА возбудителями изучаемых инфекций, что указывает на существование у данного контингента иммунной недостаточности. Отмечена высокая клиническая эффективность азитромицина (сумамеда) в составе комплексной терапии детей, больных БА.

### THE ROLE OF ATYPICAL MICROORGANISMS IN PATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

*O. I. Lasytsya, E. N. Okhotnikova*

*Summary*

The article presents the results of the study of frequency of Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae and trachomatis infection in children from 6 months to 14 years old with bronchial asthma (BA). The study was performed in phase of exacerbation of the disease. The program of examination included infectious antigens detection in throat mucus by express-method of immunofluorescence, genome fragments of infectious agents detection in sputum and blood serum by polymerase chain reaction, Ig M and Ig G levels in venous blood — by immunoassay method. The high frequency of contamination was revealed, proving the immunodeficiency in patients with BA. Good clinical effect of azithromycin (Sumamed) in complex therapy in patients with BA was noted.

## В. И. Блажко, В. В. Ефимов, Л. С. Воейкова, И. В. Талалай КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ И СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В ЖИДКОСТИ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО ЛАВАЖА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С РАЗЛИЧНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА К МЕТАХОЛИНУ

*Институт терапии АМН Украины, г. Харьков*

Механизмы, лежащие в основе возникновения гиперчувствительности и гиперреактивности бронхов у больных бронхиальной астмой (БА), до настоящего времени остаются недостаточно изученными. Важную роль в возникновении и поддержании повышенной чувствительности бронхов играют различные клеточно-медиаторные механизмы [2, 3]. В последние годы основную роль в поддержании воспаления и формировании повышенной реактивности и чувствительности бронхов отводят различным клеткам-эффекторам и цитокинам [4, 5]. Патохимические и патофизиологические изменения, происходящие у больных бронхиальной астмой, приводят к активации системы цитокинов, группы водорастворимых полипептидных медиаторов, способствующих различным клеточным ответам и принимающих участие в иммунных и воспалительных процессах [6, 7].

Активация системы цитокинов, главным образом фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), сопровождается

патохимическими и патофизиологическими изменениями на уровне различных органов и тканей. Провоспалительные цитокины, участвующие в активации и прогрессировании БА, продуцируются нейтрофилами, активированными лимфоцитами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками и представляют собой белковые молекулы. ФНО- $\alpha$  обладает широким спектром эффектов благодаря ФНО-опосредованной индукции генов факторов роста, цитокинов, факторов торможения, рецепторов торможения, рецепторов, факторов и белков острой фазы воспаления, пирогенов [1, 8].

Влияние провоспалительных цитокинов на функцию бронхиального дерева реализуется путем модулирования выработки эндогенного NO. Результаты исследований показали, что такие цитокины воспаления, как интерлейкин-1 (ИЛ-1), ФНО, интерфероны, стимулируют синтез NO путем индукции iNOS. Цитокин-индуцированная форма NO оказывает прямое токсическое воздействие на различные отделы бронхолегочной системы, активирует процессы интерстициального роста и фиброза [9, 10].