

УДК 616.248.616.98-097.3-053.2

АНТИТЕЛА К CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE И MYCOPLASMA PNEUMONIAE У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**Т.И. Елисеева¹, Е.В. Большова², Ю.С. Кульгина³, Т.М. Коньшкіна³, А.В. Прахов¹, Н.А. Новикова²,**¹Институт ФСБ России, г. Н. Новгород, ²МЛПУ «Детская городская клиническая больница № 1», г. Н. Новгород,³ГОВ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»**Елисеева Татьяна Ивановна** – e-mail: EliseevaTI@yandex.ru

У 181 пациента с atopической бронхиальной астмой в возрасте от 6 до 17 лет выполнен анализ содержания в сыворотке крови антител классов IgM и IgG к пневмотропным «атипичным» патогенам – Chlamidophila pneumoniae и Mycoplasma pneumoniae у пациентов с различным уровнем контроля бронхиальной астмы. Установлено, что по мере снижения уровня контроля заболевания увеличивается как количество пациентов, имеющих в сыворотке крови антитела к данным патогенам, так и титр данных антител.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, контроль бронхиальной астмы, Chlamidophila pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae.

Blood serum concentrations of the IgM and IgG class antibodies to the atypical pneumotropic pathogens Chlamidophila pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae have been analyzed in 181 patients from 6 to 17 years old with different level of bronchial asthma control. It has been found that, as the disease control decreases, the number of patients with antibodies to the above pathogens increases along with the titer of the corresponding antibodies

Key words: children, bronchial asthma, bronchial asthma control, Chlamidophila pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae.

Введение

В настоящее время отмечается практически повсеместный рост заболеваемости бронхиальной астмой (БА), особенно в детской популяции [1]. Основой патогенеза данного заболевания является хроническое воспаление, этиологические особенности которого продолжают активно изучаться [2]. Считается, что на настоящем этапе развития медицины вылечить бронхиальную астму нельзя [3]. В связи с этим целью терапии астмы является достижение и поддержание контроля над симптомами заболевания, реализуемое в ходе проведения базисной противовоспалительной терапии [1, 4]. Однако, несмотря на весьма широкий спектр применяемых при лечении астмы фармакологических препаратов, уровень контроля заболевания у значительной доли пациентов является низким, о чем свидетельствуют как отечественные, так и зарубежные исследования [5–7]. При анализе причин,

препятствующих достижению должных характеристик контроля у пациентов с астмой, в последние годы пристальное внимание уделяется возможному этиопатогенетическому влиянию на течение заболевания «пневмотропных патогенов» [8]. В этой связи достаточно интенсивно исследуется потенциальная роль в патогенезе астмы «внутриклеточных возбудителей» – Chlamidophila pneumoniae и Mycoplasma pneumoniae [9, 10].

Следует отметить, что влияние оппортунистической инфекции на контролируемость бронхиальной астмы нельзя считать всесторонне изученным. В этой связи представляется актуальным исследование носительства антител к Chlamidophila pneumoniae и Mycoplasma pneumoniae (Chl. pneumoniae и M. pneumoniae) у пациентов с различным уровнем контроля заболевания. Очевидно, что указанные аспекты могут иметь определенное значение при

формировании программ лечения и профилактики, направленных на поддержание оптимального уровня контроля у пациентов с астмой.

Цель исследования: изучить содержание антител к *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* у пациентов с различным уровнем контроля бронхиальной астмы.

Материалы и методы

Обследован 181 пациент с преимущественно atopической бронхиальной астмой различной тяжести в возрасте от 6 до 17 лет, из них 127 мальчиков и 54 девочки. Дети обследованы в период госпитализации их в соматическое отделение МЛПУ ДКГБ № 1, у всех детей отсутствовали признаки острого инфицирования. Дети были разделены по уровню контроля заболевания, оцениваемому клинически лечащим врачом при поступлении в стационар с учетом имеющихся рекомендаций. Среди обследованных детей у 26 пациентов была диагностирована контролируемая БА, у 26 пациентов частично-контролируемая БА и у 129 детей имело место отсутствие контроля заболевания. Всем детям помимо стандартного обследования было выполнено определение содержания в сыворотке крови титра антител классов IgM и IgG к *Chl. pneumoniae* и у 159 пациентов исследовано содержание в сыворотке крови антител данных классов к *M. pneumoniae*. Сыворотка для определения содержания антител отбиралась в течение первых двух-трех суток со времени поступления пациента в стационар. Антитела определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем ХламиБест IgM-стрип, ХламиБест IgG, *Mycoplasma pneumoniae* – IgM – ИФА – БЕСТ, *Mycoplasma pneumoniae* – IgG – ИФА – БЕСТ (ЗАО «Вектор-Бест, г. Новосибирск»). В ходе исследования определяли оптическую плотность (ОП) отрицательного контрольного образца, с которой в последующем проводили сравнение оптической плотности исследуемых сывороток. При этом, согласно рекомендациям производителя, заключение об отсутствии антител к искомым возбудителям делали в случаях, если величина оптической плотности исследуемой сыворотки была ниже оптической плотности контрольного образца за вычетом 5%.

При величине оптической плотности исследуемой сыворотки, равной оптической плотности контрольного образца $\pm 5\%$, содержание антител к искомому патогену расценивали как сомнительное. При превышении величины оптической плотности исследуемой сыворотки более чем на 5% по сравнению с оптической плотностью контрольного образца тест на содержание определяемых антител считали положительным. В последующем для оценки содержания антител в сыворотке пациента использовали как предлагаемый производителем метод титров, так и величину оптической плотности исследуемой сыворотки. Чем выше оптическая плотность сыворотки, тем выше содержание искомым антител. Для корректного сравнения оптической плотности исследуемых сывороток был введен коэффициент К, равный отношению оптической плотности исследуемой сыворотки к оптической плотности контрольного образца.

Результаты и их обсуждение

Носительство антител к *Chlamydia pneumoniae* у пациентов с различным уровнем контроля бронхиальной астмы. При выполнении тестов на выявление содержания антител класса IgM к *Chl. pneumoniae* в сыворотке крови у пациентов с астмой было установлено, что данный тест был

отрицательным у всех пациентов с полным контролем БА. Среди пациентов с частичным уровнем контроля заболевания у одного из пациентов данный тест был сомнительным, при этом сомнительным у данного пациента был и тест на содержание антител класса IgG к данному патогену. Среди пациентов с отсутствием контроля заболевания у одного ребенка выявлены антитела класса IgM к *Chl. pneumoniae* в титре 1:5 (слабоположительная реакция) и у 5 детей данный тест был сомнителен. В связи с тем, что иммуноглобулины класса М рассматриваются в качестве маркеров острой инфекции, можно полагать, что для пациентов с БА различного уровня контроля без признаков ОРВИ (условие для госпитализации в данный стационар) острое течение хламидийной инфекции не характерно.

При выполнении тестов на выявление содержания антител класса IgG к *Chl. pneumoniae* в сыворотке крови у пациентов с астмой было установлено следующее. У 66 пациентов (34% от всех обследованных детей) оптическая плотность сыворотки была меньше контрольных значений, что свидетельствовало об отсутствии в крови данных пациентов антител класса IgG к *Chl. pneumoniae*. Еще у 10 пациентов результаты анализа были расценены как сомнительные – у 1 пациента с полным контролем БА, у одного с частичным контролем БА и у 8 пациентов с отсутствием контроля заболевания. В последующем пациенты с отрицательными и сомнительными значениями теста были объединены в одну группу (таблица 1).

ТАБЛИЦА 1.

*Распределение пациентов по результатам тестов на выявление антител класса IgG к антигенам *Chl. pneumoniae* с учетом уровня контроля БА, здесь и далее n – количество пациентов*

Содержание антител	Уровень контроля			Всего, n=181
	полный, n=26	частичный, n=26	отсутствие, n=129	
Отсутствие/сомнительно	15	10	51	76
Положительно	11	16	78	105

ТАБЛИЦА 2.

*Средние величины оптической плотности сыворотки и коэффициента соотношения оптической плотности сыворотки и оптической плотности контрольного образца при положительном тесте на определение содержания IgG к *Cl. pneumoniae* у детей с различным уровнем контроля БА*

	Уровень контроля заболевания			Статистика
	полный, n=11	частичный, n=16	отсутствие контроля, n=78	
Оптическая плотность сыворотки	0,67 $\pm$ 0,32	1,07 $\pm$ 0,70	1,40 $\pm$ 0,83	F=4,92, p=0,0091
Коэффициент ОПсыв/ОПконтр	2,07 $\pm$ 0,93	3,39 $\pm$ 2,28	4,40 $\pm$ 2,63	F=4,84, p=0,0098

Несмотря на то, что среди пациентов с полным контролем БА преобладали пациенты, не имевшие в сыворотке крови искомым антител, а среди пациентов с частичным контролем или его отсутствием – дети, в сыворотке крови которых искомым антитела были обнаружены, различия между группами не были достоверными ($\chi^2=3,08$, p=0,21).

Для более детальной характеристики уровня носительства антител к *Chl. pneumoniae* в сыворотке крови у пациентов с

различным уровнем контроля БА было проведено сравнение оптической плотности сывороток, а также коэффициентов, отражающих соотношение оптической плотности исследуемой сыворотки и оптической плотности контрольного образца. Представленные в таблице 2 результаты свидетельствуют о достоверном прогрессивном увеличении содержания антихламидийных антител в сыворотке по мере снижения уровня контроля, что не исключает определенного влияния данной «атипичной» инфекции на течение астмы.

Аналогичные закономерности демонстрирует анализ титров антител класса IgG в сыворотке крови у пациентов с астмой с учетом уровня контроля заболевания, представленный на рисунке. Очевидно, что по мере снижения уровня контроля отмечается как увеличение титров, так и рост числа пациентов с высокими титрами антител. Представленные данные свидетельствуют о том, что по мере снижения уровня контроля увеличивается как доля пациентов, имеющих в сыворотке крови антитела к Chl. pneumoniae, так и концентрация данных антител. Это, вероятно, отражает влияние инфицирования Chl. pneumoniae на достижение контроля у части пациентов с астмой.

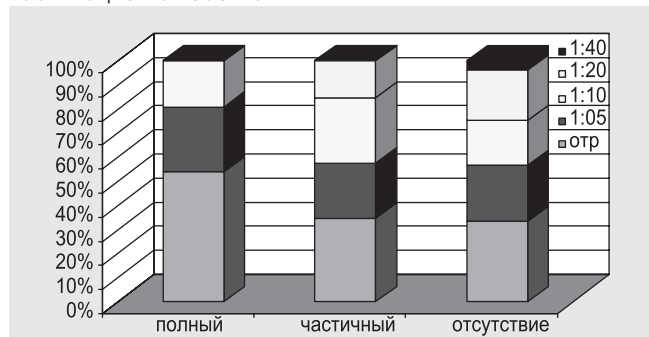


РИС.
Титры антител к Chl. pneumoniae у пациентов с астмой с учетом уровня контроля заболевания.

Носительство антител к Mycoplasma pneumoniae у пациентов с различным уровнем контроля бронхиальной астмы.

Оценка содержания в сыворотке крови антител классов IgM и IgG выполнена у 159 пациентов с различным уровнем контроля БА. Установлено, что присутствие антител класса IgM к данному патогену имело место лишь у единичных пациентов. При этом ни у кого из 20 обследованных пациентов с контролируемой БА антимиоплазменных антител класса IgM не выявлено. Среди 23 пациентов с частично-контролируемой БА данные антитела в титре 1:5 выявлены у одного пациента. Среди 116 пациентов с отсутствием контроля заболевания у 2 детей тест на наличие антител класса к M. pneumoniae был сомнительным и у 9 пациентов слабоположительным (1:5). Таким образом, как и в случае исследования содержания IgM к Chl. pneumoniae, для пациентов с БА вне симптомов ОРВИ в целом малохарактерно присутствие в сыворотке крови маркеров острого инфицирования пневмотропными штаммами микоплазменной инфекции.

При оценке содержания антител класса IgG к M. pneumoniae установлено, что у 121 пациента (75,41%) данные антитела класса в сыворотке крови отсутствовали, у двух пациентов тест был расценен как сомнительный и лишь у четверти

обследованных пациентов выявлены диагностически значимые титры искомых антител. Таким образом, доля пациентов с БА, имеющих в сыворотке крови антимиоплазменные антитела класса IgG, существенно ниже, чем пациентов, имеющих в сыворотке крови антихламидийные антитела.

ТАБЛИЦА 3.
Средние величины оптической плотности сыворотки при положительном тесте на определение содержания IgG к Mycoplasma pneumoniae у детей с различным уровнем контроля БА

	Уровень контроля заболевания		
	полный, n=4	частичный, n=3	отсутствие контроля, n=30
Оптическая плотность сыворотки, $M \pm \sigma$	0,365 $\pm$ 0,074	0,645 $\pm$ 0,0316	0,713 $\pm$ 0,280
Статистика ANOVA	F=2,92, p=0,067	3,39 $\pm$ 2,28	4,40 $\pm$ 2,63

Средние значения оптической плотности сывороток крови у пациентов с различным уровнем контроля БА при положительном тесте определения содержания IgG-антител к данному виду патогенов отражены в таблице 3. Приведенные данные свидетельствуют, что имеет место определенный тренд к увеличению величины оптической плотности сыворотки в тестах по определению содержания антимиоплазменных антител класса IgG у пациентов с астмой по мере снижения уровня контроля заболевания. Однако, достоверных различий по данному показателю у пациентов исследуемых групп не выявлено.

Сочетанное носительство антител к Chlamydia pneumoniae и Mycoplasma pneumoniae. У 159 детей исследована частота сочетанного носительства в сыворотке крови антител класса IgG к Chl. pneumoniae и M. pneumoniae. Результаты приведены в таблице 4. Среди пациентов с полным контролем заболевания преобладают пациенты (65%), в сыворотке крови которых не выявлено присутствия антител ни к Chl. pneumoniae, ни к M. pneumoniae, однако данное преобладание над серопозитивными пациентами не является достоверным. Среди пациентов с частичным контролем БА и с отсутствием контроля заболевания превалировали дети, в сыворотке крови которых были выявлены антитела к одному из данных патогенов или их сочетание. При этом у пациентов с отсутствием контроля заболевания данное превалирование было высоко достоверным.

ТАБЛИЦА 4.
Количество пациентов с различными вариантами носительства антител класса IgG к Chl. pneumoniae и Mycoplasma pneumoniae с учетом уровня контроля БА

Результаты теста	Уровень контроля			Всего
	полный	частичный	отсутствие контроля	
Количество пациентов	20	23	116	159
Отсутствуют/сомнительно	13	9	39	61
Положительны только к Chl. pneum.	5	11	47	63
Положительны только к M. pneum.	1	2	23	26
Положительны к Chl. pneum. и к M. pneum.	1	1	7	9
Статистика (различия долей)	Z=1,58, p=0,12	Z=1,18, p=0,23	Z=4,86, p=0,00001	Z=3,37, p=0,001

Заключение

Таким образом, выявлена связь между уровнем контроля БА и носительством антител к *Chl. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. По мере снижения уровня контроля отмечено достоверное увеличение доли пациентов, в сыворотке крови которых обнаружены антитела к данным пневмотропным патогенам. Титр антител к *Chl. pneumoniae* и *M. pneumoniae* также выше у пациентов с отсутствием контроля заболевания по сравнению с пациентами, имеющими контролируемое течение бронхиальной астмы.

Полученные закономерности свидетельствуют о возможном участии хламидийной и микоплазменной инфекции в патогенезе астмы и о потенциальном значении включения антибиотиков группы макролидов в комплекс терапии тех случаев заболевания, когда недостаточный контроль астмы может быть ассоциирован с хламидийной или микоплазменной инфекцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальная программа. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. Русский врач. М. 2008. 107 с.
2. Asthma: still more questions than answers. The Lancet. 2008. V. 372. № 9643. С. 1009.

3. Ильина Е.В., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Способы оценки контроля бронхиальной астмы. Российский аллергологический журнал. 2009. № 2. С. 6-17.

4. GINA Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2007 г.). М.: Атмосфера, 2008. 108 с.

5. Чучалин А.Г., Белевский А.С., Смоленов И.В., и соавт. Факторы, влияющие на качество жизни больных с бронхиальной астмой. Пульмонология. 2004. № 1. С. 69-83.

6. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J., Busse W.W., Clark T.J.H., Pauwels R.A., Pedersen S.E. Can Guideline-defined Asthma Control Be Achieved?: The Gaining Optimal Asthma Control Study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. № 170. P. 836-844.

7. Holgate S., Bisgaard H., Bjermer L., Haahtela T., Haughney J., Horne R., McIvor A., Palkonen S., Price D.B., Thomas M., Valovirta E., Wahn U. The Brussels Declaration: the need for change in asthma management. Eur Respir J. 2008. V. 32. №. С. 1433-1442.

8. Белоцерковская Ю.Г., Казаков С.П., Синопальников А.И. Бронхиальная астма, ассоциированная с *Chlamidophila pneumoniae*-инфекцией. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2007. Т. 9. № 3. С. 233-244.

9. Геппе Н.А., Великорецкая М.Д., Дронов И.А. Бронхиальная астма у детей: роль инфекции, вызванной внутриклеточными возбудителями, и принципы лечения. Атмосфера. 2009. № 2. С. 36-38.

10. Johnston S.J., Martin R.J. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae. A Role in Asthma Pathogenesis?. Am J Respir Crit Care Med. 2005. V. 172. №. 4. С. 1078-1089.

МА