

М.Ю.Щеглова<sup>1</sup>, С.Д.Чжоу<sup>2</sup>, Ц.Ли<sup>2</sup>, В.П.Колосов<sup>1</sup>**ХАРАКТЕРИСТИКА ХОЛОДОВОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ  
С КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОЗИЦИЙ**<sup>1</sup>Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН,  
Благовещенск, Россия,<sup>2</sup>Отдел респираторной медицины второй госпитальной клиники Чунцинского медицинского  
университета, КНР**РЕЗЮМЕ**

Обследовано 86 больных бронхиальной астмой. Изучены клинические и иммунологические различия у пациентов с наличием холодной гиперреактивности и без гиперреактивности. Показано, что больные с холодной гиперреактивностью имеют большую степень выраженности аллергических реакций и более выраженные изменения иммунной системы.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, иммунитет, аллергия, цитокины.

**SUMMARY**

M.Yu.Shcheglova, X.D.Zhou, Q.Li, V.P.Kolosov

**CHARACTERISTIC OF COLD AIRWAY  
HYPERRESPONSIVENESS FROM CLINICAL  
AND IMMUNOLOGICAL POSITIONS**

86 patients with bronchial asthma were examined. Clinical and immunological differences among patients with and without cold airway hyperresponsiveness were studied. It is shown that patients with cold airway hyperresponsiveness have more severe allergic reactions and immune disorders.

*Key words:* bronchial asthma, cold airway hyperresponsiveness, immunity, allergy, cytokines.

Во всем мире, в том числе и в России, прогрессивно увеличивается число больных, страдающих бронхиальной астмой (БА). Неблагоприятная динамика заболеваемости, тяжесть течения, рост потребления лекарственных препаратов больными астмой обуславливают постоянно растущее внимание ученых к проблемам этиологии, патогенеза, диагностики и терапии данного заболевания. Определенное влияние на обострение и характер течения БА оказывают климатико-погодные условия, в частности, низкие температуры, вызывающие обострение инфекционного процесса в дыхательных путях, выброс медиаторов аллергического воспаления, усиление перекисного окисления липидов в клеточных мембранах эпителия слизистой оболочки бронхов [1]. Воспаление может способствовать увеличению реактивности бронхов и служить предрасполагающим фактором для возникновения холодной бронхоконстрикции [9]. До настоящего времени недостаточно изучено влияние состояния иммунной системы на формирование холодной гиперреактивности дыхательных путей при БА.

Целью данной работы явилось изучение клинико-

иммунологических аспектов формирования холодной гиперреактивности дыхательных путей.

**Материалы и методы исследования**

В условиях специализированного пульмонологического отделения клиники ДНЦ ФПД СО РАМН обследовано 86 больных БА, в том числе 48 больных астмой в сочетании с холодной гиперреактивностью дыхательных путей (1 группа) и 38 больных БА без признаков последней (2 группа). Средний возраст пациентов в 1 группе составил  $38,0 \pm 10,2$  лет, во 2 группе –  $41,3 \pm 9,9$  лет ( $p > 0,05$ ). Параметры функции внешнего дыхания изучались в динамике с использованием аппарата «Ultrascreen» (Erich Jaeger, Германия). Холодовая бронхопровокационная проба (изокапническая вентиляция холодным воздухом – ИГХВ) проводилась путем гипервентиляции в течение 3 минут охлажденной до  $-20^\circ\text{C}$  воздушной смесью, содержащей 5%  $\text{CO}_2$ . Контрольные исследования выполнялись перед началом холодной провокации и после нее на 1 и 5 минутах восстановительного процесса. Основным критерием оценки служило падение  $\text{ОФВ}_1$  более чем на 10% от исходной величины сразу после ИГХВ и более, чем на 15% через 5 минут после пробы [6].

Оценка иммунологических показателей проводилась общепринятыми стандартными методиками. Цитокины в сыворотке крови определяли с помощью диагностических тест-систем «Biosource Europe S.A.» (Бельгия) методом иммуноферментного анализа. Уровень общего IgE определяли методом иммуноферментного анализа (Вектор-Бест, Новосибирск) согласно инструкции производителя. Аллергологическое обследование выполняли с применением стандартных аллергенов. Пациентам всех групп проводилась кожная проба со льдом [3].

Математическую обработку полученных данных проводили с помощью экспертной системы «Автоматизированная пульмонологическая клиника» [8].

**Результаты исследования и их обсуждение**

Клиническая характеристика пациентов 1 и 2 групп была аналогичной. Ведущими жалобами у всех больных были приступы удушья с затрудненным выдохом, кашель с выделением мокроты и одышка. Все пациенты в обеих группах имели смешанную форму БА, в том числе астма легкого интермиттирующего (эпизодического) течения с приступами удушья реже 1 раза в неделю встречалась в 1 и 2 группах у 35 и 32% больных, соответственно; легкого персистирующего течения с приступами удушья 1 раз в неделю или чаще у

45 и 48% пациентов, соответственно; астма средней степени тяжести с ежедневными приступами удушья диагностирована у 20% пациентов в каждой из групп.

В ходе сбора аллергологического анамнеза все без исключения больные в 1 и 2 группах предъявляли жалобы на повышенную чувствительность к аллергенам и провоцирующим факторам (эмоциональные, физические, химические факторы, метеофакторы). Результаты специфического аллергологического обследования приведены в таблице 1.

**Таблица 1**  
**Результаты аллергологического обследования**

Виды аллергенов	1 группа	2 группа
Бытовые аллергены	73,3%	54,0%*
Эпидермальные аллергены	40,6%	32,0%
Пыльцевые аллергены	46,6%	32,0%
Пищевые аллергены	29,0%	20,0%
Грибковые аллергены	20,0%	19,0%
Поливалентная сенсибилизация	55,0%	39,0%*

*Примечание:* данные представлены в процентах от общего количества больных в группе; \* – статистически достоверные различия между группами ( $p < 0,05$ ).

Пациентам всех групп проводилась кожная проба со льдом. Положительные реакции отмечены у 11 (24%) больных 1 группы и у 5 (14%) пациентов 2 группы. Причем резко-положительные (++++) и очень резко-положительные (++++) реакции с системными проявлениями были только у пациентов 1 группы.

Таким образом, полученные данные демонстрируют более высокий уровень аллергических реакций у больных БА в сочетании с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей.

В результате изучения вентиляционной функции легких установлено нарушение бронхиальной проходимости на уровне дистальных бронхов у пациентов в 1 и 2 группе (снижение средних значений МОС<sub>75</sub> до 52,86±2,19 и 55,82±3,64%, соответственно), остальные показатели были в пределах нормы.

При проведении пробы ИГХВ у больных БА в сочетании с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей реакция дистальных бронхов была в 1,5 раза более выражена, чем реакция со стороны крупных бронхов. Во 2 группе снижение показателя ОФВ<sub>1</sub> составило менее 4% (табл. 2).

При изучении показателей иммунного статуса (табл. 3) у 70% пациентов 1 группы выявлены различные нарушения, во 2 группе изменения иммунного статуса отмечены у 57% больных.

Количество Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) в обеих группах достоверно не различалось и находилось в пределах нормы, однако у 21% пациентов 1 группы их количе-

ство находилось ниже нормы (<54%), во 2 группе дефицит Т-лимфоцитов отмечен у 27% обследованных. Количество CD4<sup>+</sup> в обеих группах также достоверно не различалось, однако обнаружены отличия в абсолютных значениях данного показателя: в 1 группе отклонения от нормальных значений установлены у 41,7% обследованных, тогда как во 2 группе отклонения от нормы зафиксированы лишь у 21% пациентов. Среднее количество CD8<sup>+</sup> в обеих группах достоверно не различалось, однако в 1 группе у 44% больных имелись отклонения от нормы, в том числе у 14% ниже нормы и у 30% выше нормы. Во 2 группе иммунопатологическое состояние отмечено у 32% больных, в том числе у 11% ниже нормы и у 21% выше нормы.

**Таблица 2**  
**Показатели функции внешнего дыхания при проведении ИГХВ**

Показатели, %	1 группа	2 группа
ΔЖЕЛ	-9,75±0,79	-2,69±0,69*
ΔФЖЕЛ	-8,21±0,92	-4,04±0,91*
ΔОФВ <sub>1</sub>	-16,69±0,9	-3,41±0,78***
ΔИТ	-6,29±0,61	0,36±0,73***
ΔПОС	-13,21±1,49	-3,20±1,36**
ΔМОС <sub>50</sub>	-24,19±1,86	-4,86±2,07***
ΔМОС <sub>75</sub>	-23,85±2,25	1,91±0,05***

*Примечание:* здесь и в следующей таблице \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  – уровень статистической значимости различий между группами.

**Таблица 3**  
**Показатели иммунного статуса**

Показатели	1 группа	2 группа
Лимфоциты, %	34,679±1,2	33,737±1,3
CD3 <sup>+</sup> , %	61,517±1,3	60,521±1,5
CD4 <sup>+</sup> , %	61,517±1,3	60,521±1,5
CD8 <sup>+</sup> , %	14,681±1,2	13,370±1,16
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	5,209±0,7	4,813±0,5
CD19 <sup>+</sup> , %	11,2±0,7	9,6±1,1
IgA, г/л	2,49±0,19	2,29±0,14
IgM, г/л	1,7±0,12	1,8±0,12 г/л
IgG, г/л	18,3±1,7	18,6±1,6
IgE, МЕ/мл	333,03±87	229,2±85*
КЗФ, усл. ед.	0,75±0,04	0,73±0,02
ЦИК, усл. ед.	27±0,2	18±3,2*

*Примечание:* КЗФ – коэффициент завершенности фагоцитоза, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы.

Амплитуда колебаний содержания различных популяций иммунокомпетентных клеток у больных БА изменяется в широких пределах, поэтому для более точной оценки характера иммунологических нарушений мы использовали не только абсолютные значения, но и соотношение основных субпопуляций Т-лимфоцитов (Тх/Тс), так называемый иммуно-регуляторный индекс (ИРИ). Его нормальными значениями считается интервал от 1,8 до 3,7 усл. ед. В нашем исследовании при оценке ИРИ были зафиксированы его значительные нарушения. Так, в 1 группе средние значения ИРИ составили  $5,209 \pm 0,7$  усл. ед., при этом у 79% пациентов установлены значительные отклонения от нормы (ниже нормы у 37% и выше нормы у 42%). Во 2 группе значения ИРИ составили  $4,813 \pm 0,5$  усл. ед., при этом патологический уровень ИРИ зафиксирован у 60% обследованных пациентов (у 15% ниже нормы, у 45% выше нормы). Отмечена положительная корреляционная зависимость между ИРИ и интегральным показателем уровня цитокинов IFN- $\gamma$ /IL-4 ( $r=0,39$ ;  $p<0,05$ ).

Одним из основных показателей функциональной активности В-клеток, как гуморального звена иммунитета, является уровень иммуноглобулинов сыворотки крови. Включаясь в цепь иммунологических реакций, иммуноглобулины играют определенную роль в патогенезе заболевания. Продукция иммуноглобулинов весьма вариабельна, что особенно касается IgG и IgA, тогда как уровень IgE значительно повышен. Уровень сывороточного IgA в обеих группах в среднем не различался и находился в пределах нормы, но при оценке абсолютных значений установлены его «ненормальные» значения у 22% пациентов в 1 группе и у 10,6% больных во 2 группе. Эти результаты подтверждаются данными литературы, свидетельствующими, что изменения гуморального звена иммунитета у больных БА имеют функциональный характер и заключаются в дисиммуноглобулинемии. Степень этих нарушений зависит от стадии болезни и степени тяжести заболевания [3]. Уровень IgM в среднем не различался в обеих группах, но у 34% пациентов 1 группы и 40% больных 2 группы отмечалось его патологическое повышение. Уровень IgG был повышен у 48% пациентов 1 группы и у 35% больных 2 группы. Полученные данные свидетельствуют о наличии хронического инфекционного процесса у больных БА и совпадают с литературными данными [5]. Если рассматривать смешанную форму БА как следующую ступень прогрессирования атопической астмы вследствие присоединения хронических очагов инфекции и сенсибилизации к инфекционным аллергенам, то можно думать, что инфекционный компонент и находит свое отражение в уровне IgG. Проведенные исследования показали наличие положительной корреляционной связи между уровнем IgG и IgE ( $r=0,58$ ;  $p<0,01$ ).

Уровень общего IgE составил в 1 группе  $333,03 \pm 87$  МЕ/мл, при этом у 57% обследованных он превышал норму (100 МЕ/мл), а максимальное зарегистрированное значение в этой группе составило 1042 МЕ/мл. Во 2 группе средний уровень общего IgE составил

$229,2 \pm 85$  МЕ/мл, нормальные значения получены у 68% обследованных в этой группе. Таким образом, в 1 группе уровень общего IgE был достоверно выше, чем во 2 группе. Наши результаты подтверждаются данными литературы о том, что значительное повышение содержания IgE у больных БА закономерно, поскольку IgE является главным участником аллергических реакций немедленного типа [1]. В проведенных нами исследованиях установленные отрицательные корреляционные взаимосвязи между уровнем IgE и МОС<sub>75</sub> ( $r=-0,34$ ;  $p<0,05$ ) подтверждают ухудшение бронхиальной проходимости при высокой степени аллергического процесса. При анализе распространенности признака в сравниваемых группах выявлено, что на фоне повышения содержания в крови IgE эозинофилия встречается чаще, чем у пациентов с нормальными значениями IgE.

При изучении фагоцитарного звена иммунитета выявлено значительное снижение индекса завершенности фагоцитоза в обеих группах более чем у 80% обследованных. Уровень ЦИК в 1 группе превышал значения во 2 группе более чем в 1,5 раза. Согласно литературным данным, повышение ЦИК более выражено у больных с инфекционно-аллергическим вариантом течения болезни, что подтверждает роль инфекционного воспаления в бронхах в формировании иммунопатологических изменений у больных БА [3].

В своей работе мы изучали базовый уровень цитокинов – интерлейкинов (IL), интерферона (IFN)- $\gamma$  и их динамику после пробы с холодным воздухом [10, 12]. В результате исследований было установлено, что уровень IL-4 в общей совокупности больных БА превышает 5 пг/мл и не имеет существенных различий в 1 и 2 группах ( $p>0,05$ ). Уровень IL-5 у пациентов 1 группы более чем вдвое превышал аналогичный показатель во 2 группе и составлял  $10,44 \pm 3,73$  и  $4,38 \pm 2,30$  пг/мл, соответственно ( $p<0,05$ ). Средние значения содержания IFN- $\gamma$  у больных в 1 группе были несколько выше, чем во 2 группе ( $5,15 \pm 0,84$  и  $3,40 \pm 0,76$  пг/мл, соответственно,  $p>0,05$ ), при этом они значительно превышали минимальный средний показатель содержания IFN- $\gamma$ , отмеченный нами ранее [10] у здоровых лиц –  $2,50 \pm 0,90$  пг/мл ( $p<0,05$ ).

После исследования базового уровня цитокинов пациентам проведена проба ИГХВ. В результате изучения концентрации цитокинов в сыворотке крови после холодного воздействия были получены следующие результаты (табл. 4).

Установлено, что холодное воздействие на дыхательные пути существенно влияет на выработку цитокинов, что проявляется повышением уровней IL-4, IL-5 и снижением уровня IFN- $\gamma$  у больных обеих групп.

Ключевыми факторами, определяющими тип иммунитета, являются IFN- $\gamma$  и IL-4 [2]. Индекс соотношения IL-4/IFN- $\gamma$  может различаться в зависимости от стадии болезни (от 1 до 7 усл. ед.), что может быть связано с дисбалансом апоптоза цитокинпродуцирующих клеток и требует дальнейшего изучения [7]. В нашем исследовании показатели соотношения IL-4/IFN- $\gamma$  в 1

группе составили: 1,1 усл. ед; во 2 группе 1,5 усл. ед. Возможно, полученные данные свидетельствуют о дисбалансе цитокинового звена, активации иммунной системы и, в то же время, наличие иммунодефицитного состояния у пациентов с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. Это, в свою очередь, имеет большое значение в поддержании хронического воспаления в дыхательных путях, приводящего к формированию бронхиальной гиперреактивности [11]. Степень нарушения анализируемых параметров цитокинового звена иммунитета находилась в положитель-

ной корреляционной зависимости с тяжестью клинических проявлений БА, а также уровнем общего и специфических IgE, и в отрицательной корреляционной зависимости с показателем  $ОФВ_1$  и количеством  $CD3^+$  и  $CD4^+$ . Полученные результаты свидетельствуют о том, что клинические проявления БА соответствуют выраженности иммунологического воспаления на уровне бронхиального дерева, что необходимо учитывать при ведении таких больных и подборе адекватной базисной терапии [4].

Таблица 4

Динамика уровней цитокинов при проведении пробы ИГХВ (пг/мл)

Цитокины	Показатели	1 группа	2 группа
IL-4	До пробы	5,30±0,34	5,26±0,37
	После пробы	6,60±0,59	5,86±0,56
	Δ, %	+24,5	+11,4
IL-5	До пробы	10,44±3,73	4,38±2,30
	После пробы	12,30±3,90	6,70±3,10
	Δ, %	+11,8	+52,9
IFN-γ	До пробы	5,15±0,84	3,40±0,76
	После пробы	5,08±1,85	2,85±0,83
	Δ, %	-1,4	-16,2

Таким образом, совокупность проведенных исследований позволяет рассматривать изменения аллергологического и иммунного статуса больных БА как одну из важных составляющих в механизмах формирования холодовой гиперреактивности дыхательных путей, а изучение воздействия холода на организм человека требует дальнейших исследований. Адекватная и своевременная иммунокоррекция, как часть комбинированного лечения, может значительно повлиять на течение астмы и, тем самым, улучшить качество жизни пациентов.

**Выводы**

1. У 24% больных БА холодовая гиперреактивность дыхательных путей сочетается с системными реакциями организма на холод (ринорея, слезотечение, кожные проявления).
2. Пациенты с доказанным наличием холодовой гиперреактивности имеют достоверно большую степень выраженности аллергических реакций (по результатам кожных аллергопроб, уровню общего IgE, результатам кожных тестов со льдом).
3. Наиболее значимыми у пациентов с БА являются бытовые, эпидермальные и пыльцевые аллергены, менее значимыми – пищевые и грибковые аллергены.
4. У больных БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей, в отличие от пациентов с ее отсутствием, установлены более выраженный дисбаланс клеточного звена иммунитета, повышенная функция гуморального звена иммунитета, проявляющаяся интенсивным синтезом антител, а также снижение коэф-

фициента завершенности фагоцитоза, что свидетельствует о наличии хронического инфекционно-аллергического процесса в дыхательных путях. Степень дисбаланса всех звеньев иммунитета тем больше, чем тяжелее патологический процесс.

5. Цитокиновый профиль у больных БА характеризуется повышением уровней IL-4 и IL-5, холодовое воздействие на дыхательные пути существенно влияет на выработку цитокинов, приводя к повышению уровней IL-4 и IL-5 и снижению содержания IFN-γ.

*Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант №10-04-91160).*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Бэрнс П., Годфри С. Бронхиальная астма: пер. с англ. / под ред. А.И.Синопальникова. М.: БИНОМ-Пресс, 2003. 128 с.
2. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552с.
3. Клиническая иммунология и аллергология / под ред. А.В.Караулова. М.: Мед. информ. агентство, 2002. 651 с.
4. Колосов В.П., Щеглова М.Ю. Особенности функционирования иммунной системы при бронхиальной астме // Аллергология и иммунология. 2011. Т.12, №1. С.20.
5. Ландышев Ю.С. Бронхиальная астма (нейроэндокринная система, иммунитет, клиника, диагностика, лечение). Благовещенск: АГМА, 2006. 169 с.
6. Перельман Ю.М., Приходько А.Г. Диагностика

холодовой гиперреактивности дыхательных путей: методические рекомендации. Благовещенск, 2004. 9 с.

7. Система цитокинов и болезни органов дыхания / под ред. Б.И.Гельцера, Е.В.Просековой. Владивосток: Дальнаука, 2005. 256 с.

8. Ульянычев Н.В. Автоматизированная система для научных исследований в области физиологии и патологии дыхания человека. Новосибирск: Наука, 1993. 246 с.

9. Цой А.Н. Бронхиальная астма: новые решения. М.: Мед. информ. агентство, 2007. 320 с.

10. Щеглова М.Ю. Динамика цитокинового профиля после воздействия холодным воздухом при бронхиальной астме // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2009. Вып.34. С.17–19.

11. Kips J.C. Cytokines in asthma // Eur. Respir. J. 2001. №18. P.24–33.

12. The possible role of IL-5 and IFN- $\gamma$  in the forming of cold airway hyperresponsiveness in patients with bronchial asthma / M.J.Shcheglova [et al.] // Eur. Respir. J. 2008. Vol. 32, Suppl. 52. P.183s (P1090).

Поступила 10.11.2011

Марина Юрьевна Щеглова, научный сотрудник  
лаборатории профилактики НЗЛ,  
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22;  
Marina Yu. Shcheglova,  
22 Kalinina Str., Blagoveschensk, 675000;  
E-mail: cfpd@amur.ru



УДК (616.921.5+616.24-002)-06-037

С.А.Лукьянов<sup>1</sup>, В.В.Горбунов<sup>1</sup>, А.В.Говорин<sup>1</sup>, Е.Н.Романова<sup>1</sup>, Т.В.Горбунова<sup>2</sup>, Е.Е.Гергесова<sup>3</sup>

### ГРИПП А(Н1N1), ОСЛОЖНЕННЫЙ ПНЕВМОНИЕЙ: ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ,

<sup>2</sup>ГУЗ Забайкальский краевой консультативно-диагностический центр, Чита,

<sup>3</sup>ГБУЗ Краевой детский консультативно-диагностический центр, филиал НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, Чита

#### РЕЗЮМЕ

Обследованы 135 пациентов с пневмонией при высокопатогенном гриппе А(Н1N1), 58 из которых были госпитализированы в отделения интенсивной терапии. В многофакторную регрессионную модель включены 40 показателей, определенных у всех больных в первые сутки госпитализации. Показано, что прогностически неблагоприятными критериями являются развитие острого респираторного дистресс-синдрома, повышение уровня креатинфосфокиназы, лейкоцитов и десквамированных эндотелиоцитов в крови. Из лекарственных препаратов на прогноз достоверно влияют своевременно назначенные занамивир и озельтамивир.

Ключевые слова: грипп А (H1N1), гриппозная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, эн-

дотелиоциты, креатинфосфокиназа, занамивир, озельтамивир.

#### SUMMARY

S.A.Lukyanov, V.V.Gorbunov, A.V.Govorin,  
E.N.Romanova, T.V.Gorbunova, E.E.Gergesova

### INFLUENZA A (H1N1) COMPLICATED WITH PNEUMONIA: PREDICTION OF THE DISEASE CLINICAL COURSE AND ITS OUTCOME

135 patients with pneumonia caused by highly pathogenic influenza A(H1N1) were examined. 58 patients were admitted to the intensive care units. 40 indices determined in all the patients in the first days of hospitalization were included into the multi-factor regression model. It was shown that independent prognostically unfavorable criteria were the development of acute respiratory distress-syndrome, the rise of the level of crea-