

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ИНТЕРФЕРОНОВ В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ НА ФОНЕ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Оспельникова Т.П.^{1,3}, Зарембо Н.В.¹, Конищева А.Ю.¹, Мазурина С.А.¹, Осипова Г.Л.

¹ ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва

² ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА, Москва;

³ ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ

г. Москва

E-mail: ospelnikovat@mail.ru

BIOLOGICAL ACTIVITY OF INTERFERONS IN THE PERIOD OF EXACERBATION OF BRONCHIAL ASTHMA AGAINST THE BACKGROUND OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS

Ospelnikova T.P.^{1,3}, Zarembo N.V.¹, Konishcheva A.Yu.¹, Mazurina S.A.¹, Osipova G.L.²

¹ Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow

² Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia», Moscow

³ National Research Center of Epidemiology and Microbiology of N.F. Gamaleya of the Russian Ministry of Health, Moscow

Введение. Интерфероны (IFN) являются одними из основных белков, участвующих в первичной защите организма от инфекционных агентов как в период обострения заболевания, так и при персистирующей вирусной инфекции, а также становления устойчивого протективного иммунитета и предупреждения тяжелых осложнений. IFN I типа (α/β) играют ведущую роль в локальной и системной противовирусной защите. Все клетки организма в той или иной степени обладают способностью вырабатывать IFN, но наиболее сильными продуцентами IFN являются иммунокомпетентные клетки. Следует отметить, что система IFN не имеет ни специализированных клеток, ни специализированных органов, и так как каждая клетка может быть заражена вирусом, то она должна иметь систему распознавания и элиминации чужеродной генетической информации. IFN I типа обеспечивают не только врожденную неспецифическую резистентность по отношению к патогенам, преимущественно вирусам, но и индуцируют последующий специфический адаптивный иммунитет.

В настоящее время отмечается тенденция к неуклонному росту числа больных бронхиальной астмой (БА). Большинство обострений БА обусловлены респираторными вирусами, к которым относятся рино-, аденовирусы, вирусы гриппа А и В, парагриппа, респираторно-синцитиальный (РС) вирус [1-3]. На фоне острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), приводящих к утяжелению течения заболевания, у лиц с БА отмечается выраженное снижение вентиляционных показателей, дальнейшее усугубление гиперреактивности бронхов, а также дисбаланс иммунитета с угнетением

функциональной активности IFN, фагоцитарной активности нейтрофилов, вируснейтрализующей активности антител. И в то же время, изменения иммунологической реактивности у больных БА создают предпосылки для частых ОРВИ и развития на их фоне обострений основного заболевания.

Цель исследования: оценка биологической активности интерферонов и уровня цитокинов у больных БА в период обострения на фоне ОРВИ.

Пациенты и методы: Клинические образцы, включая гепаринизированную кровь и сыворотку крови, были исследованы у 2 групп пациентов:

1). 19 пациентов с БА в стадии обострения заболевания с лёгким и среднетяжелым персистирующим неконтролируемым течением заболевания на фоне ОРВИ (средний возраст 41,4±3,8 год, длительность заболевания более 10 лет). Пациентам с обострением БА в ГКБ №57 стационарно проводили терапию системными глюкокортикостероидами (ГКС).

2). 28 пациентов с БА в стадии ремиссии заболевания с амбулаторным посещением аллергологического кабинета при ГКБ №57 (средний возраст 57,2±10,5 лет, длительность заболевания более 10 лет).

Наличие вирусной инфекции подтверждали методами ПЦР-РТ и ИФА с парными сыворотками, осуществляя первый забор крови в первые дни госпитализации, второй - через 2-3 недели. У всех пациентов с обострением БА проводили исследование уровня антител IgG против вирусов гриппа А (H1N1, H3N2) и В, аденовируса, респираторно-синцитиального (РС) вируса, вирусов парагриппа 1 и 3 типа и IgM к РС вирусу в парных

сыворотках методом ИФА. ПЦР диагностика включала: мазки со слизистой носа и глотки на наличие РНК вирусов гриппа А и В, ДНК вирусов парагриппа 1 и 3 типов, РС вирусов, рино-, аденовирусов. Аллергологическое исследование включало определение общего IgE в сыворотке крови больных методом ИФА. Содержание цитокинов IFN γ , TNF α , IL6 и IL4 в сыворотке крови определяли методом ИФА по инструкции производителей тест-систем. IFN статус определяли биологическим методом, используя систему: «клеточная культура Vero и индикаторный тест-вирус везикулярного стоматита». Биологическая активность IFN (ед/мл) оценивалась как величина обратного титра IFN, которая обеспечивала защиту 50% клеток монослоя от цитодеструктивного действия тест-вируса [4]. Для анализа результатов применяли метод описательной статистики, коэффициент ранговой корреляции Спирмена, программы «Biostat».

Результаты и обсуждение. Среди респираторных вирусов ДНК аденовируса была выявлена в 26,3 \pm 10,4% в мазках со слизистой носа и глотки. Инфекция с вирусом гриппа А, В встречалась реже – в 10,5 \pm 7,2%. Методом ПЦР-РВ в данной группе не выявлены риновирусы, вирусы парагриппа 1 и 3 типов, РС вирус. Тем не менее, по данным серологического исследования у 7 пациентов (36,8%) выявили сероконверсию специфических IgG против 4-х респираторных вирусов: грипп А и В, РС вирус, аденовирус, вирусы парагриппа 1 и 3 типа, в том числе высокий уровень антител IgM против РС вируса у одного пациента. В общей сложности, наличие вирусной инфекции, связанной по времени с обострением БА, подтверждено у 14 пациентов (73,7 \pm 10,4% %).

Была выявлена положительная корреляционная связь средней силы между степенью тяжести обострений заболевания и числом выявленных у пациента острых респираторных инфекций ($r=0,64$). При тяжелых обострениях БА вирусные микст-инфекции отмечены у 87,5% пациентов, при обострениях средней степени тяжести – у 63,6%. При тяжелых обострениях чаще сочетались парагриппозная или РС вирусная инфекции с аденовирусной.

При исследовании биологической активности IFN был выявлен выраженный дефицит α/β - и особенно γ -IFN-продуцирующей способности лейкоцитов у всех пациентов. Так, у пациентов БА в стадии обострения биологическая активность IFN I типа (α/β) составила 121,6 \pm 19,5 ед/мл, IFN II типа (γ) – 10,7 \pm 1,8 ед/мл, что было в среднем ниже по сравнению с показателями здоровых добровольцев в 4 и в 6 раз соответственно. Показатели общего сывороточного IFN были в пределах нормы (<2-8 ед/мл), за исключением данных одного пациента с клиникой тяжелой ОРВИ (8-16 ед/мл).

Известно, что система IFN относится к числу быстро реагирующих и является одним из важнейших факторов

выздоровления от вирусной инфекции. IFN участвуют в первичной защите организма от инфекционных агентов как в период обострения заболевания, так и при персистирующей вирусной инфекции, а также в становлении устойчивого протективного иммунитета и предупреждения тяжелых осложнений. IFN I типа обеспечивают не только врожденную неспецифическую резистентность по отношению к патогенам, преимущественно вирусам, но и индуцируют последующий специфический адаптивный иммунитет [5].

Нарушения в системе IFN создают предпосылки для адгезии вирусов на слизистой дыхательных путей и бесконтрольного размножения их с поражением большого числа эпителиальных клеток, что приводит к развитию диффузного катарального воспаления слизистой оболочки бронхов, в ряде случаев с явлениями бронхоконстрикции. В то же время, применение системных ГКС у больных БА с обострениями снижает в целом воспалительный ответ дыхательных путей на вирусную инфекцию, приводит к снижению вирусной нагрузки.

В сыворотке крови пациентов БА с обострением концентрации белков (пг/мл) провоспалительных цитокинов IFN γ (104,9/32,7), IL6 (91/44,2), TNF α (331/184) существенно превышали соответствующие значения контрольной группы условно здоровых лиц (0,1/0,1; 1,7/0,2; 0,4/0,2), а также показателей у пациентов в ремиссии (72,9/14,9; 1,7/1,0; 0,9/0,3), соответственно. Однако, при повышенных концентрациях в сыворотке крови белков IFN γ , выявлено угнетение биологической активности IFN I и II типов лейкоцитами крови у больных БА, особенно в обострении. Уровень IL-4 в сыворотке крови составил 19,3 \pm 15,1 пг/мл и не отличался в группах со среднетяжелым и тяжелым обострением заболевания, за исключением одного пациента с тяжелым обострением БА, где его концентрация достигла 322 пг/мл. Концентрация белка IL-4 в сыворотке крови составила 51/26 пг/мл у пациентов с БА в ремиссии. Средний уровень общего IgE в сыворотках 19 больных с неконтролируемым течением БА составил 607,9 \pm 173 кЕ/л при значениях нормы 100кЕ/л.

Таким образом, следует отметить сниженную противовирусную защиту пациентов с БА, особенно в период обострения заболевания, из-за дисбаланса IFN I и II типов, возможно, вследствие дисфункции некоторых IFN-стимулированных генов. Воспаление дыхательных путей у пациентов с БА характеризовалось повышенной активацией провоспалительных цитокинов, особенно IFN γ и TNF α , вызывающих активацию Th1 [6]. Выявленная же низкая биологическая активность системы IFN способствует непрекращению воспалительного процесса в респираторном тракте при обострениях БА. Своевременно назначенная противовирусная терапия ОРВИ при БА может снизить темп репродук-

ции вирусов, уменьшить распространённость и число зараженных клеток органа-мишени и, таким образом, ослабить интенсивность воспаления слизистой оболочки дыхательных путей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Edwards MR, Strong K, Cameron A, Walton RP, Jackson DJ, Johnston SL. Viral infections in allergy and immunology: How allergic inflammation influences viral infections and illness. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):909-920. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.025.
2. Moser S, Peroni DG, Comberiati P, Piacentini GL. Asthma and viruses: is there a relationship? *Front Biosci (Elite Ed).* 2014; 6:46-54.
3. Busse W.W., Lemanske R.F., Gern J.E. The Role of Viral Respiratory Infections in Asthma and Asthma Exacerbations. *Lancet.* 2010; 376(9743): 826–834.
4. Оспельникова Т.П., Колодяжная Л.В., Табаков В.Ю., Ершов Ф.И. Способ определения продукции интерферонов как параметров врожденного иммунитета. Патент на изобретение РФ №2657808 от 10.07.2017, опубликован: 15.06.2018.
5. Cavlar T, Ablasser A, Hornung V. Induction of type I IFNs by intracellular DNA-sensing pathways. *Immunol Cell Biol.* 2012; 90(5):474-82. doi: 10.1038/icb.2012.11.
6. Barnes P. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8: 183-192.

ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПОЛОСТИ НОСА

Пампура А.Н., Варламов Е.Е., Асманов А.И.

Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова.

Адрес для корреспонденции: Москва, 125412, ул. Талдомская, 2

E-mail: apampura1@mail.ru

IMPROVE TO THE QUALITY OF LIFE IN CHILDREN WITH ALLERGIC RHINITIS AND CONCOMITANT PATHOLOGY OF THE NASAL CAVITY

Pampura A.N., Varlamov E.E., Asmanov A.I.

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Separated Structural Unit «Clinical Research Institute of Pediatrics», Ministry of Health of Russian Federation.

2, Taldomskaya Str, Moscow, 125412, Russian Federation

Асманов А.И.

Аллергические заболевания (АЗ) по данным ВОЗ входят в число основных по негативному влиянию на качество жизни, социально-экономическое состояние и уровень здоровья населения. Распространенность АЗ в РФ достигает 38% у взрослых и 40% среди детей. Бронхиальной астмой (БА) на земном шаре страдают около 300 млн. человек, аллергическим ринитом (АР) – более 500 млн, что создает серьезные медико-социальные проблемы для системы здравоохранения всех стран мира [1-7]. По сравнению с другими заболеваниями, аллергическое воспаление верхних дыхательных путей может показаться не очень значительной проблемой, поскольку оно не связано с тяжелой заболеваемостью и смертностью. Однако, данная группа заболеваний снижает качество жизни многих пациентов, ухудшая качество сна и когнитивные функции, вызывая раздра-

жительность и усталость. Так, например, аллергический ринит взаимосвязан со снижением успеваемости в школе и на работе. Ежегодные прямые медицинские расходы на АР существенны, но косвенные расходы, связанные с потерей производительности труда, больше, чем при бронхиальной астме.

Одна из наиболее частых патологий носовой полости – искривление перегородки носа (ИПН), встречающееся у 58,5–79% пациентов [8]. Патогенное влияние ИПН далеко не ограничивается только затруднением носового дыхания. Носовое дыхание является физиологичным для организма, поскольку полость носа выполняет ряд важных для организма функций. Проходящий через нее вдыхаемый воздух увлажняется, очищается от примесей, согревается, за счет анатомии носовых ходов формируется сопротивление потоку воздуха, что определяет его физиологическую скорость. Искри-