

ВИРУСИНДУЦИРОВАННАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Фирсова В.Н

Шашель В.А., Трубилина М.М.

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар

E-mail: vela.firsova@mail.ru

VIRAL BRONCHIAL ASTHMA: IMMUNE MECHANISMS OF THE DISEASE

Shashel V.A., Firsova V.N., Trubilina M.M.

Kuban Medical University, Regional Clinical Hospital for Children

Резюме. Иммуные механизмы, участвующие в патогенезе вирусиндуцированной бронхиальной астмы, чрезвычайно разнообразны и зависят от многих факторов, включая этиологических агентов, обуславливающих клиническую патологию. Тем не менее, есть характерные черты, проявляющиеся у большинства пациентов с бронхиальной астмой, болеющих респираторными инфекциями.

Ключевые слова: вирусиндуцированная бронхиальная астма, риновирус, респираторно-синцитиальный вирус.

Summary. The immune mechanisms involved in the pathogenesis of virus-induced bronchial asthma are extremely diverse and depend on many factors, including the etiological agent that caused this clinical pathology. However, there are characteristic features that manifest themselves in the majority of patients with bronchial asthma, who suffer from respiratory infections.

Keywords: virus-induced bronchial asthma, rhinovirus, respiratory syncytial virus.

Влияние вирусной инфекции на тяжесть течения бронхиальной астмы. На рубеже XX-XXI вв. заболеваемость бронхиальной астмой и аллергической патологией удваивается каждые 10 лет [1]. Несмотря на то, что современная медицина научилась справляться с симптомами болезни, существуют клинические варианты и осложнения, при которых эффективность базисной терапии существенно снижается. Течение бронхиальной астмы часто отягощается вирусной инфекцией в верхних дыхательных путях. Иногда вирусы становятся непосредственной причиной данного заболевания, которое развивается у генетически предрасположенных к нему людей [12]. У детей обострение бронхиальной астмы происходит на фоне вирусной инфекции в 80-85% всех случаев, у взрослых аналогичные показатели составляют 75% [11].

В старшем школьном возрасте и у взрослых людей вирусиндуцированная бронхиальная астма обычно провоцируется представителями семейства *Picornaviridae*, а у маленьких детей – вирусами из семейства *Paramyxoviridae*. Установлено, что при вирусиндуцированной бронхиальной астме чаще всего обнаруживают риновирус, далее, в порядке убывания частоты находят: респираторно-синцитиальный вирус (РСВ); метапневмавирус; вирус парагриппа; энтеровирус; коронавирусы. Вирусная инфекция без других отягощающих факторов не способна вызвать вирусиндуцированную бронхиальную астму. Причина развития заболевания заклю-

чается в комплексном взаимодействии инфекционного агента, фактора наследственной предрасположенности, микробиома, воздействия аллергенов, особенностей врожденного и адаптивного иммунитета [10]. Нередко вирусиндуцированная бронхиальная астма развивается у детей, страдающих поллинозами и атопическими дерматитами. Отслеживается связь между вирусной инфекцией и началом сенсибилизации к аэроаллергенам. При обострении бронхиальной астмы на фоне вирусной инфекции повышается частота летальных исходов [5].

У детей с бронхиальной астмой и инфекцией в верхних дыхательных путях в 86% случаев определяется гиперреактивность бронхов, а примерно в 75% случаев – неконтролируемое течение заболевания, требующее повышения дозы ингаляционных кортикостероидов. У детей с инфекцией дыхательных путей отмечается более высокие уровни ИЛ-4 при условии, что они болеют бронхиальной астмой, а угнетение продукции α -интерферона у них определялось в 68% случаев [3].

Изменения иммунитета при вирусиндуцированной бронхиальной астме. Известно, что при вирусиндуцированной бронхиальной астме страдает иммунная система, в частности нарушена выработка интерферонов I и III типов в эпителиальных клетках дыхательных путей [2, 4]. Кроме того, для данной патологии характерна аттракция эозинофилов в слизистую оболочку дыхательных путей с их последующей дегрануляцией и десквамацией эпителия бронхов. Обнаженные

нервные окончания приводят к усилению реакции бронхоконстрикции [2]. При этом чувствительность к бета-2-агонистам снижается, что требует временного повышения дозы препаратов базовой терапии.

У пациентов с аллергической астмой без вирусной инфекции наблюдается эозинофильное воспаление дыхательных путей параллельно с увеличением количества Т-хелперов 2-го типа (Th2) и избыточной продукцией цитокинов 2-го типа, таких как ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, а также с повышенным уровнем IgE [10, 15]. Под действием респираторных вирусов эпителиоциты бронхов синтезируют ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-11, GM-CSF, RANTES, которые запускают механизм избыточной сенсibilизации [2].

Влияние риновирусной инфекции на иммунологическую картину при бронхиальной астме. Иммунные механизмы вирусиндуцированной бронхиальной астмы изучались на животных моделях в исследованиях Han M. et al. В эксперименте использовались мыши, которым индуцировали аллергические заболевания дыхательных путей путем сенсibilизации антигенами овальбумина и пылевой клещи. Развитие астмы моделировали посредством введения риновируса в дыхательные пути животных [10].

У сенсibilизированных мышей в воспалительных и аллергических процессах участвовали такие молекулы, как TRAIL (связанный с фактором некроза опухоли лиганд, индуцирующий апоптоз), хемокиновый рецептор CXCR2, рецептор к фактору некроза опухоли TNFR1, ген, ассоциированный с дифференцировкой меланомы MDA-5, адапторный белок для Toll-like-подобного рецептора (TLR-3), хемокиновый лиганд CCL7, интерферон-регулирующий фактор (IRF7) и TLR2. Было установлено, что в развитии эозинофилии играют роль Th2-лимфоциты.

На фоне сенсibilизации овальбумином и пылевым клещом введение риновируса вызывало эозинофильное воспаление и гиперчувствительность дыхательных путей, наряду с повышенной экспрессией муцинов (Muc5AC и Muc5B), эотаксина-1/CCL11, ИЛ-4 и ИЛ-13. В животной модели основным клеточным источником CCL11 является активированный (CD11b+)-экссудативный макрофаг, а не эпителиальные клетки дыхательных путей [10]. Риновирус в экспериментальной инфекции у людей локализовался вместе с (CD68+)- и (CD11b+)-макрофагами, указывая на роль рекрутированных макрофагов и обострении бронхиальной астмы [6]. В исследованиях с лабораторными мышами показано, что в условиях инфицирования риновирусом ИЛ-33, TSLP (Thymic stromal lymphopoietin) и ИЛ-25, являются цитокинами эпителиального происхождения, которые стимулируют выработку цитокинов 2-го типа посредством стимуляции Th2 и ILC2 (Innate lymphoid cells).

Дополнительное введение аллергенов (пылевой клещ) вызывало повышение содержания иммуноглобулинов класса E и нейтрофильное воспаление. Такая картина во многом совпадает с результатами исследования экспериментальной человеческой инфекции, проведенными Bentley J.K. et al. [6]. В указанной работе авторы выясняли механизмы, посредством которых вирусы провоцируют обострение бронхиальной астмы. В тканях пациентов с бронхиальной астмой, инфицированных риновирусом, были обнаружены рекрутированные моноциты/макрофаги (CD11b+) с локализованными внутри них вирусными частицами, которые путем эндоцитоза попали в цитоплазму клеток. Авторы полагают, что имеет место непродуктивное инфицирование моноцитов/макрофагов, которые играют значительную роль при вирусиндуцированной бронхиальной астме в случае риновирусной инфекции. Эти моноциты являются основным источником экспрессии CCL11, ИЛ-3, ИЛ-4 и CCL24 [6].

Таким образом, в формировании цитокинового фона при индуцированной риновирусом бронхиальной астме играют роль не только бронхиальные эпителиоциты, но и макрофаги, которые активно привлекаются в очаг воспаления.

Повышение уровня многих биомаркеров бронхиального лаважа у пациентов с бронхиальной астмой и вирусной инфекцией положительно коррелировало с объемом форсированного выдоха и форсированной жизненной емкостью легких. В частности, при индуцированной риновирусом бронхиальной астме повышенное содержание таких цитокинов, как ИЛ-4, ИЛ-13, CCL5, CCL20 и CCL24 ассоциировалось с более высокими значениями функции внешнего дыхания. Очевидно, что высокий уровень данных цитокинов является защитной реакцией организма, снижающей вероятность бронхоконстрикции и сопутствующей симптоматики. Несмотря на то, что указанные цитокины являются провоспалительными и опосредуют обусловленное вирусом поражение слизистой оболочки дыхательных путей, парадоксальным образом они способствуют менее серьезному снижению функции легких [12]. Логично предположить, что снижение уровня этих цитокинов при вирусиндуцированной бронхиальной астме будет усиливать бронхоконстрикцию. Эта гипотеза была доказана в недавнем многоцентровом исследовании популяции детей, поступивших в отделение неотложной помощи по поводу обострения астмы, которое показало, что обнаружение вируса было связано с неэффективностью лечения пероральными кортикостероидами и ингаляционными бронходилататорами [9]. Это довольно неожиданная находка, поскольку известно, что ИЛ-4, ИЛ-13 и другие цитокины типа 2 являются причинами аллергической астмы и они

отрицательно коррелируют с параметрами внешнего дыхания [14, 15].

Во время риновирусной инфекции у астматических больных снижена экспрессия ИФН- α/β в клетках эпителия была связана с большей вирусной нагрузкой, гиперреактивностью бронхов, ухудшением дыхательной функции и показателей спирографии. Обнаружено уменьшение содержания бронхиальных субэпителиальных моноцитов/макрофагов, экспрессирующих ИФН- α/β . Дефицит интерферона не сопровождался снижением экспрессии паттерн-распознающих рецепторов (PRRs). Как эпителиальная, так и субэпителиальная экспрессия PRRs индуцировались при риновирусной инфекции. Более низкая эпителиальная экспрессия ИФН- α/β была связана с неблагоприятными клиническими исходами после риновирусной инфекции *in vivo*. Увеличение числа субэпителиальных клеток, экспрессирующих интерфероны 1-го типа и PRRs во время инфекции, было связано с большей вирусной нагрузкой и тяжестью заболевания [16].

Влияние респираторно-синцитиального вируса на иммунологическую картину при бронхиальной астме. Человеческий риносинцитиальный вирус (РСВ) может вызвать бронхолит и пневмонию и способствует усугублению симптомов бронхиальной астмы. Моноциты/макрофаги и дендритные клетки в значительной степени способствуют острому воспалению во время РСВ-инфекции. После заражения РСВ, первыми клетками, с которыми сталкивается вирус, являются респираторные эпителиальные клетки, альвеолярные макрофаги, дендритические клетки и моноциты в дыхательных путях. Хотя адаптивный иммунитет имеет решающее значение для клиренса вируса, альвеолярные макрофаги необходимы для раннего иммунного ответа против РСВ, способствуя элиминации вируса. РСВ способен влиять на фагоцитарную и микробицидную способность моноцитов и макрофагов в отношении других инфекционных агентов, он инфицирует клетки моноцитарно-макрофагальной системы, искажая лежащие механизмы, необходимые для формирования иммунной памяти. Во время острой фазы инфекции РСВ моноциты играют важную роль в иницировании врожденного иммунного ответа, продуцируя цитокины и хемокины, которые рекрутируют другие иммунные клетки (макрофаги, эозинофилы, нейтрофилы).

Одним из эффекторных механизмов действия макрофагов является секреция ИФН- γ и ИЛ-12, которые снижаются у новорожденных, инфицированных РСВ, способствуя развитию бронхолита. Падает содержание Т и НКТ-клеток. Все вместе это приводит к выраженному снижению эффективности иммунного ответа. Инфицируя дендритические клетки, РСВ нарушает механизмы активации Т-клеток, снижает выработку

ИФН I типа и цитокинов противовирусной направленности [7].

При респираторно-синцитиальной вирусной инфекции может повышаться уровень цитокинов Th1-типа (ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-12) и Th2-типа (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10). Кроме того, значительно увеличивается содержание хемокина CCL2, который рекрутирует иммунные клетки (в том числе эозинофилы) в зону воспаления. Несмотря на общее увеличение содержания цитокинов, у детей с респираторно-синцитиальной инфекцией наблюдается относительный цитокиновый дисбаланс с дефицитом Th1-цитокинов и, в частности, ИФН- γ [8].

Сравнение иммунологического ответа пациентов с вирусиндуцированной бронхиальной астмой показывает, что несмотря на общие схожие проявления (усиление выработки цитокинов Th2-направленности, IgE, снижение содержания интерферонов), каждый рассмотренный вирусный патоген вызывает характерную для него картину, проявляющуюся в особом спектре продуцируемых цитокинов, хемокинов и клеток, участвующих в реакциях иммунитета.»

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Баранов А.А., Хаитова Р.М. Клинические рекомендации для педиатров. – Москва: Союз педиатров России, 2008-2009. – 240 с.
2. Захарова И.А., Белевский А.С. Возможности лечения вирусиндуцированной бронхиальной астмы. // Практическая пульмонология. 2017; №3: с.3-6.
3. Суханова Н.А. Латентная инфекция у детей с бронхиальной астмой. // Российская отоларингология. 2010; №1: с. 127-137.
4. Царев С.В. Вирусиндуцированная бронхиальная астма: особенности течения и лечебная тактика. // ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Аллергология и иммунология. 2005; №1 (20).
5. Царев С.В., Хаитов М.Р. Роль респираторных вирусов при бронхиальной астме // РМЖ. 2009; №2: с. 136.
6. Bentley J.K., Sajjan U.S., Dzaman M.B., Jarjour N.N., Lee W.M., Gern J.E., Hershenson M.B. Rhinovirus colocalizes with CD68- and CD11b-positive macrophages following experimental infection in humans. // J. Allergy Clin Immunol. 2013; 132(3):758-761. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.020.
7. Bohmwald K., Espinoza J.A., Pulgar R.A., Jara E.L., Kalergis A.M. Functional Impairment of Mononuclear Phagocyte System by the Human Respiratory Syncytial Virus. // Front Immunol. 2017; 8:1643. doi: 10.3389/fimmu.2017.01643.
8. Culley F.J., Pennycook A.M.J., Tregoning J.S., Hussels T., and Openshaw P.J. Differential Chemokine Expression following Respiratory Virus Infection Reflects

- Th1- or Th2-Biased Immunopathology. // *J Virol.* 2006; 80(9): 4521–4527.
9. Ducharme F.M., Zemek R., Chauhan B.F., Gravel J., Chalut D., Poonai N., Guertin M.C., Quach C., Blondeau L., Laberge S. Factors associated with failure of emergency department management in children with acute moderate or severe asthma: a prospective, multicentre, cohort study. // *Lancet Respir Med.* 2016; 4: 990–998. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30160-6.
 10. Han M., Rajput C., Ishikawa T., Jarman C.R., Lee J., Hershenson M.B. Small Animal Models of Respiratory Viral Infection Related to Asthma. // *Viruses.* 2018; 10(12): 682. doi: 10.3390/v10120682.
 11. Lee K., Hegele R., Manfreda J., Wooldrage K., Beecker A.B., Ferguson A.C., Dimich-Ward H., Warson W.T., Chan-Yeung M. Relationship of early childhood viral exposures to respiratory symptoms, onset of possible asthma and atopy in high risk children: the Canadian Asthma Primary Prevention Study. // *Pediatric Pulmonology.* 2007; 42(3): 290-297.
 12. Lewis T.C., Metitiri E.E., Mentz G.B., Ren X., Carpenter A.R., Goldsmith A.M., Wicklund K.E., Eder B.N., Comstock A.T., Ricci J.M., Brennan S.R., Washington G.L., Owens K.B., Mukherjee B., Robins T.G., Batterman S.A., Hershenson M.B. Influence of viral infection on the relationships between airway cytokines and lung function in asthmatic children. // *Respir Res.* 2018; 19(1): 228. doi: 10.1186/s12931-018-0922-9.
 13. Nakagome K., Nagata M. Involvement and Possible Role of Eosinophils in Asthma Exacerbation. // *Front Immunol.* 2018; 9: 2220. doi: 10.3389/fimmu.2018.02220.
 14. Robinson D.S., Hamid Q., Ying S., Tsicopoulos A., Barkans J., Bentley A.M., Corrigan C., Durham S.R., Kay A.B. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. // *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 298–304.
 15. Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F., Jia G., Abbas A.R., Ellwanger A., Arron J.R., Koth L.L., Fahy J.V. T-helper Type 2–driven Inflammation Defines Major Subphenotypes of Asthma. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 388–395. doi: 10.1164/rccm.200903-0392OC.
 16. Zhu J., Message S.D., Mallia P., Keadze T., Contoli M., Ward C.K., Barnathan E.S., Mascelli M.A., Kon O.M., Papi A., Stanciu L.A., Edwards M.R., Jeffery P.K., Johnston S.L. Bronchial mucosal IFN- α/β and pattern recognition receptor expression in patients with experimental rhinovirus-induced asthma exacerbations. // *J Allergy Clin Immunol.* 2018; Apr 24. pii: S0091-6749(18)30610-9. doi: 10.1016/j.jaci.2018.04.003.

РОЛЬ ИНТРЕЛЕЙКИНА-6 И ТРАНСФОРМИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ РОСТА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

Хохлова А.С., Маркелова Е.В., Петров А.А., Емельянова Н.П., Урбанова М.С., Кабиева А.А.⁶

⁶Тихоокеанский государственный медицинский

Адрес для корреспонденции:
690002, Владивосток, ул. Карла Либкнехта 10а-51

E-mail: anndikaya@gmail.com

THE ROLE OF IL-6 AND THE SYSTEM OF TRANSFORMING GROWTH FACTORS IN THE PROGRESSION OF GLAUCOMA

Khokhlova A.S., Markelova E.V., Petrov A.A., Emelyanova N.P., Urbanova M.S., Kabieva A.A.

Vladivostok State Medical University.

В России пациентов первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) около 1 миллиона человек. Первое ранговое место среди офтальмологической патологии во всех регионах России на протяжении последних лет в структуре первичной инвалидности занимает именно глаукома [1,3]. В Приморском крае отмечается рост за-

болеваемости глаукомой и постоянные цифры инвалидности [2]. Поражение зрительного нерва при глаукоме получило название глаукомной оптической нейропатии (ГОН), которая считается основным проявлением заболевания и характеризуется ускоренной потерей ганглионарных клеток сетчатки (ГКС) и их аксонов [3,11].