

назначений ЛС, прежде всего больным с аллергическими реакциями в анамнезе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лопатин А.С. Лекарственный анафилактический шок. М.: Медицина; 1983.
2. Решетникова И.Д., Фассахов Р.С., Низамова И.Г. и др. Место острых аллергических реакций в структуре обращений за скорой медицинской помощью. Аллергология 2000; 4: 3-6.
3. Bates D., Cullen D., Laird N. et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. J.A.M.A. 1995; 274: 29-54.
4. Einarson T.R. Drug-related hospital admission. Ann. Pharmacother. 1993; 27: 833-840.
5. Lazarou J., Pomeranz B., Corey P. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. J.A.M.A. 1998; 279: 1200-1205.

Поступила 03.05.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248-092:612.017.1+616.2-008.87:[579.882.11+579.887.111].83

Р.Ф.Хамитов, В.Г.Новожинов, Л.Ю.Пальмова, И.Г.Мустафин, А.Л.Масленникова

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НОСИТЕЛЬСТВА АНТИТЕЛ к *CHLAMYDIA PNEUMONIAE* и *MYCOPLASMA PNEUMONIAE* СРЕДИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Казанский медицинский университет;
Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом Минздрава РТ;
Центр государственного санитарно-эпидемиологического контроля, Казань

RATE OF ANTIBODIES AGAINST *CHLAMYDIA PNEUMONIAE* AND *MYCOPLASMA PNEUMONIAE* IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

R.F.Khamitov, V.G.Novozhenov, L.Yu.Palmova, I.G.Mustafin, A.L.Maslennikova

Summary

The aim of this study was to search a level of antibodies against *Chlamydia pneumoniae* (Cp) and *Mycoplasma pneumoniae* (Mp) in patients with stable bronchial asthma (BA). Sixty five BA patients were examined. Anti-Cp antibodies were found using the indirect immunofluorescent reaction, anti-Mp antibodies were revealed using the indirect immune enzyme assay. The diagnostic titers of anti-CP antibodies were detected in 23 patients and of anti-Mp antibodies in 25 of 65 patients (38%). It was important that 6 of them (9.2%) had the anti-Cp antibodies as well. Due to this fact all the patients were divided in 2 groups: serologically positive and serologically negative. Differences were displayed in history and laboratory data, comorbidity and treatment. The results provide the necessity of further investigations in this field.

Резюме

Целью этого этапа работы явилось изучение уровня антител к *Chlamydia pneumoniae* (Cp) и *Mycoplasma pneumoniae* (Mp) у больных бронхиальной астмой (БА) в фазе клинической ремиссии. Обследовано 65 пациентов с БА. Для выявления антител к Cp применяли реакцию непрямой иммунофлуоресценции, к Mp — метод непрямого иммуноферментного анализа. В диагностическом титре антитела к Cp были обнаружены у 23 пациентов, а к Mp — у 25 (38%) пациентов из 65. Следует отметить, что у 6 из них (9,2%) также определялись антитела и к Cp. В связи с этим больные были разделены на 2 группы: серопозитивную и серонегативную. Были выявлены различия по некоторым анамнестическим и лабораторным данным, сопутствующей соматической патологии и примененному лечебному комплексу. Полученные данные предполагают актуальность продолжения исследований в данном направлении.

За последнее 10-летие микробиология инфекционно-зависимых заболеваний нижних дыхательных путей претерпела значительные изменения. В этиологической структуре современной воспалительной легочной патологии все более возрастает роль факультативных и облигатных внутриклеточных микро-

организмов — *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella spp.* и т.д. И если касательно пневмоний их позиции уже достаточно четко определены, то относительно бронхиальной астмы и хронического бронхита на эти вопросы еще предстоит ответить.

По данным ВОЗ, на долю респираторного микоплазмоза (РМ) среди распространенной бронхолегочной патологии различной этиологии приходится от 7 до 21% [2]. В ряде стран отмечена определенная цикличность развития эпидемических вспышек РМ. Наиболее актуальным возбудителем РМ человека является *Mycoplasma pneumoniae* (Мр). Изолированные и полуизолированные коллективы детей и взрослых лиц относительно молодого возраста являются благоприятной средой для циркуляции возбудителя и его носительства в бессимптомной форме [3]. Уровень заболеваемости резко возрастает в периоды эпидемий острых респираторных вирусных инфекций, в свою очередь являющихся также важными факторами, способствующими возникновению и обострению течения бронхиальной астмы (БА) [5]. Последнее обстоятельство в немалой степени способствовало формированию понятия вирусиндуцированной БА [4]. Респираторные вирусы достаточно часто выступают в ассоциации с Мр. По данным ряда авторов, смешанная вирусная и вирусно-микоплазменная инфекция отмечалась в 40–42% случаев хронических обструктивных заболеваний легких, к которым относится и БА [1].

Анализ зарубежных и отечественных публикаций с 1986 по 2000 г. указывает на связь респираторных инфекций с инициацией развития БА и ее обострений.

В последнее время Мр и *Chlamydia pneumoniae* (Ср) все чаще упоминаются в контексте самостоятельных этиологических факторов персистирующей астмы [7–10]. Этот факт заставляет в несколько ином ракурсе рассматривать проблему БА, поскольку в случае накопления достаточного материала на основе широкомасштабных контролируемых мировых исследований остро встанет вопрос о внесении корректив в лечебные подходы.

Представленные факты обуславливают актуальность исследования возможного хламидиозного и микоплазменного инфицирования больных БА.

Целью этого этапа работы явилось изучение уровня антител к Ср и Мр среди больных БА в фазе клинической ремиссии.

Обследовано 65 человек с БА в возрасте от 21 года до 69 лет (21,5% мужчин, 78,5% женщин). В 58,5% случаев определялась эндогенная, в 35,4% — смешанная, у 4 человек — атопическая форма заболевания, 7 больных не переносили аспирин.

В диагностике Ср-инфекции использовали серологический метод определения суммарных антител класса М и G против Ср в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) с хламидийным диагностикомом ХламиПневмоСкрин ("Ниармедик", Москва). За диагностический титр хламидийных антител в исследуемых сыворотках принимали разведение 1:256, при котором отмечалась четкая яркая флюоресценция, связанная с хорошо различимыми элементарными и ретикулярными тельцами хламидий, не менее, чем на ++. Для выявления антител классов IgM и IgG к антигенам Мр использовался метод

непрямого иммуноферментного анализа на твердой фазе с использованием пероксидазы хрена в качестве маркерного фермента ("Ниармедик", Москва). Результаты анализа регистрировали с помощью ридера, измеряя оптическую плотность при длине волны 492 нм.

В процессе исследования в диагностическом титре антитела к Ср были обнаружены у 23 из 65 пациентов, в том числе у 5 в титре 1:512. При статистической оценке доверительных границ полученного значения при вероятности безошибочного прогноза 0,95 получается, что случаи выявления антител к Ср могут встречаться не более, чем в 46%, и не менее, чем в 22% случаев. В связи с этим все больные были разделены на 2 группы: 1-я — с обнаруженными антителами к Ср (серопозитивные) — группа сравнения, 2-я — с отрицательными результатами анализа (серонегативные — группа сравнения). Средний возраст пациентов обеих групп был одинаковым (45,67±2,96 и 45,03±2,13 года). Удельный вес мужчин 1-й группы заметно превышал данные группы сравнения (30,4% против 16,6%). Эндогенная форма БА недостоверно преобладала во 2-й группе (56,5–59,5%), тогда как смешанная форма — в 1-й группе (43,5–31%). Пациенты с атопической формой заболевания достоверно чаще встречались в группе сравнения ($p < 0,05$) (табл.1). Стаж БА в 1-й группе был незначительно выше (7,23±1,37 — 6,47±1,2 года).

Процент курящих в 1-й группе в 13 раз превышал показатели в группе сравнения ($p < 0,001$), тогда как в отношении употребления алкоголя наблюдалось обратное соотношение (8,7–19%). Ночные приступы экспираторной одышки, купируемые короткодействующими β₂-адреноагонистами, чаще беспокоили больных 1-й группы (47,8–38%), которые также по тем или иным причинам чаще обращались к аллергологам (73,9–66,7%). Эозинофилия периферической крови более чем в 2,5 раза чаще сохранялась у пациентов 1-й группы, несмотря на клиническую ремиссию заболевания ($p < 0,05$) (табл.2).

Базисную противовоспалительную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами в 1-й группе применяли недостоверно реже, тогда как число боль-

Таблица 1
Формы бронхиальной астмы (в %)

Инфекция	Эндогенная	Смешанная	Атопическая	Аспириновая
Ср:				
1-я	56,5	43,5	—	13,6
2-я	59,5	31	9,5*	9,5
Мр:				
1-я	52	44	4	4
2-я	65	27,5	7,5	15

Примечание. Здесь и в табл.2, 4, 5 достоверность различий в 1-й и 2-й группах * — $p < 0,05$.

Анамнестические и лабораторные данные (в %)

Инфекция	Курение	Алкоголизация	Лечение у аллерголога	Отягощенная наследственность	Эозинофилия крови
<i>Ср:</i>					
1-я	31,8**	8,7	73,9	17,4	43,5*
2-я	2,4	19	66,7	21,4	16,7
<i>Мр:</i>					
1-я	4	12	76	16	24
2-я	10,3	15,4	65	17,5	30

Примечание. ** — $p < 0,001$.

ных группы сравнения, использующих таблетированные стероиды, более чем в 2 раза превышало показатели 1-й группы (17,4–38%) (табл.4). С данными обстоятельствами по всей видимости также связано и преобладание в группе сравнения пациентов со II группой инвалидности (26,1–33,3%) (табл.3), что в целом отражает более тяжелое течение заболевания.

Сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также ишемическая болезнь сердца статистически достоверно преобладали во 2-й группе ($p < 0,05$), тогда как ЛОР-патология и артериальная гипертензия примерно в 1,5 раза — в 1-й группе (табл.5).

В процессе исследования в диагностическом титре антитела к *Мр* были обнаружены у 25 (38%) пациентов из 65 (11 — к IgG; 14 — к IgM, 7 — к IgM и IgG). Следует отметить, что у 6 (9,2%) из них также обнаруживались антитела к *Ср*. При статистической оценке доверительных границ полученных значений при вероятности безошибочного прогноза 0,95 получается, что случаи выявления антител к *Мр* могут встречаться не более, чем в 51%, и не менее, чем в 26% случаев.

В соответствии с результатами анализа все больные были также разделены на 2 группы: 1-я — серопозитивные к *Мр* и 2-я — серонегативные (группа сравнения). В возрастном составе достоверных отличий не

было ($43,71 \pm 2,61$ и $46,49 \pm 2,34$ года). Достоверных различий по половому признаку также не обнаруживалось, хотя процент женщин в группе сравнения был заметно выше, чем в 1-й группе (29 и 49%). Эндогенная форма БА незначительно преобладала во 2-й группе (52 и 65%), тогда как смешанная форма — в 1-й группе (44–27,5%) (см.табл.1). Достоверных различий по стажу БА в исследованных группах выявлено не было ($7,28 \pm 1,35$ и $6,97 \pm 1,2$ года), как и по степени стойкой утраты трудоспособности (см.табл.3).

Соотношение курящих (4–10%) и алкоголиков (12–15,4%) по группам также достоверно не отличалось. Ночные приступы удушья были актуальными в течении заболевания у 60% пациентов обеих групп. Пациенты 1-й группы несколько чаще обращались за помощью к аллергологам (76–65%). Отягощенная по БА наследственность, а также эозинофилия периферической крови встречались в обеих группах примерно одинаково (16–17,5% и 24–30%) (см.табл.2).

Процент лиц, использующих таблетированные и ингаляционные глюкокортикостероиды в базисной противовоспалительной терапии БА, был выше в группе сравнения, причем это различие для лиц, применяющих таблетированные стероиды, являлось статистически достоверным (16 и 38,5%; $p < 0,05$). В противовес этому, пациенты 1-й группы почти в 2

Таблица 3

Стойкая утрата трудоспособности (группа инвалидности), %

Инфекция	III группа			II группа			Инвалидности нет		
	III группа	II группа	Инвалидности нет	III группа	II группа	Инвалидности нет	III группа	II группа	Инвалидности нет
<i>Ср:</i>									
1-я	13	26,1	56,5	9,5	33,3	38	4	32	52
2-я	9,5	33,3	38	12,5	41	28,3			
<i>Мр:</i>									
1-я	4	32	52						
2-я	12,5	41	28,3						

Таблица 4

Базисная противовоспалительная терапия (в %)

Инфекция	Глюкокортикостероиды		Прочие
	ингаляционные	таблетированные	
<i>Ср:</i>			
1-я	47,8	17,4	34,8
2-я	57	38	35,7
<i>Мр:</i>			
1-я	40	16*	52
2-я	51,3	38,5*	27,5

Сопутствующие заболевания (в %)

Инфекция	Хронический бронхит	Сахарный диабет и другая эндокринная патология	Артериальная гипертензия	ИБС	ЛОР-патология	Патология ЖКТ
<i>Ср</i> :						
1-я	17,4	4,3	21,7	—	21,7	8,7*
2-я	19	9,5	12	9,5*	14,3	33,3*
<i>Мр</i> :						
1-я	36	8	20	—	16	24
2-я	27,5	7,7	15,4	12,8*	20	25,6

раза чаще применяли кромоны и теофиллины (52–27,5%) (см.табл.4).

Сопутствующая ЛОР-патология, заболевания ЖКТ, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания встречались в обеих группах примерно с одинаковой частотой, тогда как артериальная гипертензия и хронический бронхит несколько чаще сопровождали БА у пациентов 1-й группы (20–15,4% и 36–27,5%). Представлял интерес выявленный факт достоверного превышения частоты ишемической болезни сердца у больных группы сравнения ($p < 0,05$) (см.табл.5).

Большинство выявленных различий не носили статистически достоверного характера и позволяли говорить лишь о тех или иных тенденциях. В первую очередь это связано с относительной малочисленностью сравниваемых групп на первом этапе проводимого исследования. Во-вторых, результаты, полученные в ходе РНИФ и иммуноферментного анализа, как и в большинстве других серологических реакций, направленных на выявление антител, дают возможность только констатировать контакт больных БА с *Ср*- и *Мр*-инфекцией, не позволяя делать объективные выводы о носительстве инфекции или давности контакта. Значительно более информативным в данном аспекте является использование полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяющей выявить участки ДНК микроорганизмов и как следствие уверенно рассуждать о распространенности патогена и его клинико-эпидемиологической значимости. Вместе с тем широкому распространению ПЦР-диагностики препятствуют как технологические трудности (необходимость специального оборудования, проведение отдельных этапов в изолированных помещениях и т.д.), так и ощутимая дороговизна расходного материала. В связи с этим исследования, основанные на результатах серологических реакций и не включающие ПЦР-диагностику, являются достаточно распространенными и зарубежом, даже несмотря на существующие различия в материально-техническом обеспечении лабораторно-диагностического процесса [6].

Настоящий этап работы проводился в русле таких исследований и предвещает продолжение изучения

роли *Ср*- и *Мр*-инфекции при БА в более широком масштабе с дальнейшим накоплением фактического материала, изучением коррелятивных взаимосвязей динамики уровня антител с особенностями течения заболевания и различиями лечебного подхода. Необходимо также продолжение изысканий в данном направлении с целью изучения влияния возможной антибактериальной коррекции, в частности современными макролидами, на длительность ремиссии заболевания и дальнейшую оценку роли *Ср* и *Мр* в развитии и течение БА. Представляет интерес дальнейшая разработка вопросов достоверно более низкой распространенности ишемической болезни сердца среди лиц, имеющих антитела к *Мр*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишнякова Л.А. Роль различных микроорганизмов и инфекционных процессов в возникновении и течении бронхиальной астмы. Тер. арх. 1990; 11: 59–62.
2. Прозоровский С.В., Вульфович Ю.В., Раковская И.В. Микоплазмы и микоплазменные инфекции человека. Клин. мед. 1992; 9–10: 14–19.
3. Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфович Ю.В. М. Медицинская микоплазмология. М.: Медицина; 1995.
4. Солдатов Д.Г. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т.2: 83–117.
5. Busse W.W., Godard P., Howarth P. et al. Eur. J. Allergy Clin. Immunol. 1993; 48 (suppl.17): 57–61.
6. Herrmann H., Bottcher M., Wiersbitzky H. et al. Clinical significance of antibodies against the lipopolysaccharide of chlamydia in children with acute respiratory diseases. In: Proceedings 3-rd Meeting of European Society for Chlamydia Research. Vienna; 1996. 233
7. Kalman S., Mitchell W., Marathe R. et al. Comparative genomes of Chlamydia pneumoniae and C.trachomatis. Nat. Genet. 1999; 21 (4): 385–389.
8. Leinonen M. Legionеллезные инфекции и атипичные пневмонии (по материалам 9-й конференции Европейской рабочей группы по легионеллезу). Рос. мед. вести 1997; 2 (1): 74–76.
9. Yano T., Ichikawa Y., Komatu S. et al. A case having initial onset of bronchial asthma, probably induced by prolonged mycoplasmal infection, accompanied with concurrent highly suspicious chlamydial infection. Kansensho-Gaku Zasshi 1990; 64 (12): 1566–1571.
10. Yano T., Ichikawa Y., Komatu S. et al. Association of Mycoplasma pneumoniae antigen with initial onset of bronchial asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 149 (5): 1348–1353.

Поступила 03.05.01