

# Дисбаланс антиэндотоксинового иммунитета у больных бронхиальной астмой

В.А.Белоглазов, Ю.О.Попенко

Крымский государственный медицинский университет имени С.И.Георгиевского,  
кафедра внутренней медицины № 2, Симферополь  
(зав. кафедрой — проф. В.А.Белоглазов)

Цель исследования — определение состояния антиэндотоксинового (АЭТ) иммунитета у больных со среднетяжелой и тяжелой персистирующей бронхиальной астмой. Обследованы 109 пациентов, находившихся на амбулаторном лечении основного заболевания. Выделены две группы: 1-я группа — больные со среднетяжелой бронхиальной астмой — 68 человек (62,4%), средний балл по опроснику АСQ —  $3,00 \pm 0,14$ , ОФВ<sub>1</sub> —  $67,01 \pm 2,10\%$ ; 2-я группа — больные с тяжелой бронхиальной астмой — 41 человек (37,6%), средний балл по опроснику АСQ —  $4,06 \pm 0,12$ , ОФВ<sub>1</sub> —  $34,45 \pm 1,05\%$ . Установлено, что в обеих клинических группах уровни общего секреторного IgA и секреторного АЭТ-IgA в индуцированной мокроте выше, чем у здоровых доноров. Наблюдалось также повышение уровня АЭТ-IgM в сыворотке крови в обеих группах по сравнению с донорами. По уровню сывороточных АЭТ-IgG больные исследуемых групп относились к нормореспондерам. В 1-й группе зарегистрирован повышенный уровень АЭТ-IgA в сыворотке крови, во 2-й группе данный показатель приближался к показателю доноров. Определен повышенный уровень С-реактивного белка в обеих группах. Предполагается, что дисбаланс АЭТ-иммунитета влияет на тяжесть и течение бронхиальной астмы согласно феномену эндотоксиновой агрессии.

Ключевые слова: антиэндотоксиновый иммунитет, бронхиальная астма, мукозальный иммунитет, гуморальный иммунитет

## Imbalance of Anti-Endotoxin Immunity in Patients with Bronchial Asthma

V.A.Beloglazov, Yu.O.Popenko

Crimean State Medical University named after S.I.Georgievsky,  
Department of Internal Medicine № 2, Simferopol  
(Head of the Department — Prof. V.A.Beloglazov)

The aim of our investigation was to determine the state of anti-endotoxin (AET) immunity in patients with moderate and severe persistent bronchial asthma. 109 patients were examined receiving outpatient treatment of the basic disease. All patients were divided into two groups: group 1 — patients with moderate bronchial asthma — 68 subjects (62,4%) with average score of  $3.00 \pm 0.14$  according to ACQ, FEV<sub>1</sub> —  $67.01 \pm 2.10\%$ ; group 2 — patients with severe bronchial asthma — 41 subjects (37,6%) with average score of  $4.06 \pm 0.12$  according to ACQ, FEV<sub>1</sub> —  $34.45 \pm 1.05\%$ . It was proved that in both clinical groups the levels of total secretory IgA and secretory AET-IgA in induced sputum were higher than those of healthy donors. It was observed the increase of the level of AET-IgM in blood serum in both clinical groups in comparison with donors, as for the level of serum AET-IgG patients of the studied groups were treated as normal responders. It was registered the increased level of AET-IgA in blood serum in group 1, in group 2 this indicator was getting closer to that of the donors. The increased level of C-reactive protein was determined in both groups. It is assumed that the imbalance of anti-endotoxin immunity influences the severity and the course of bronchial asthma according to the phenomenon of endotoxin aggression.

Key words: anti-endotoxin immunity, bronchial asthma, mucosal immunity, humoral immunity

Несмотря на существенные успехи, достигнутые в лечении бронхиальной астмы (БА) на сегодняшний день, актуальной проблемой остается тяжелая форма этого заболевания, доля которой составляет более 20%, что ука-

зывает на неудовлетворительный контроль над течением данного заболевания [1]. В мире ежегодно регистрируется около 250 тыс. смертей от астмы [2].

В настоящее время интенсивно изучаются патогенетические механизмы формирования нейтрофильного компонента воспаления при БА, который является центральным в патогенезе неконтролируемой астмы [3]. Известно, что эндотоксин (ЭТ) грамотрицательной флоры может быть непосредственным фактором развития нейтрофильного компонента воспаления, при этом интегральный эффект ЭТ зависит от баланса между его поступлением во внутреннюю среду организма и состоянием ЭТ-нейтрализующих систем [4]. Вместе с тем исследований, посвященных изу-

### Для корреспонденции:

Белоглазов Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 2 Крымского государственного медицинского университета имени С.И.Георгиевского

Адрес: 295017, Республика Крым, Симферополь, ул. Киевская, 69

Телефон: (0652) 60-8598

E-mail: biloglazov@mail.ru

Статья поступила 06.06.2014, принята к печати 17.09.2014

чению закономерностей изменения антиэндотоксинового (АЭТ) иммунитета в зависимости от тяжести течения БА явно недостаточно [5, 6].

Целью исследования было изучение состояния системного и местного АЭТ-иммунитета у больных со среднетяжелой и тяжелой персистирующей БА.

### Пациенты и методы

Обследованы 109 больных БА в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст —  $44,0 \pm 1,1$  года), 63 женщины и 46 мужчин, находившихся на амбулаторном лечении основного заболевания в соответствии с приказом МОЗ Украины от 19.03.07 № 128. Критерии включения в исследование: персистирующая БА III и IV степени; отсутствие обострения БА в течение 6 недель, предшествующих включению в исследование; комбинированная терапия БА (прием ингаляционных глюкокортикостероидов и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия) не менее 1 года; отягощенный анамнез. Критерии исключения из исследования: хроническое обструктивное заболевание легких; острые и хронические инфекционные заболевания (активный туберкулез); тяжелые заболевания внутренних органов, нервной, эндокринной систем с нарушением их функции (системные заболевания соединительной ткани, неконтролируемый сахарный диабет, выраженная почечная, печеночная недостаточность, сердечная недостаточность IIА–III степени); курение; онкологические заболевания; операции, связанные с уменьшением объема легких; беременность.

Все больные были разделены на две клинические группы в зависимости от тяжести заболевания. В 1-ю группу вошли больные со среднетяжелой БА — 68 человек (62,4%), средний балл по опроснику АСQ —  $3,00 \pm 0,14$ , ОФВ<sub>1</sub> —  $67,01 \pm 2,10\%$ . Пациенты 1-й группы получали комбинированную терапию: сальметерол в дозе 50–100 мкг/сут и флутиказона пропионат в дозе 500–750 мкг/сут. Во 2-ю группу были включены больные с тяжелой БА — 41 человек (37,6%), средний балл по опроснику АСQ —  $4,06 \pm 0,12$ , ОФВ<sub>1</sub> —  $34,45 \pm 1,05\%$ . Пациенты 2-й клинической группы получали следующую комбинированную терапию: сальметерол в дозе 100 мкг/сут и флутиказона пропионат в дозе 1000 мкг/сут. Контрольную группу составили 23 здоровых донора в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст —  $39 \pm 2$  года), 13 женщин и 10 мужчин.

Уровень контроля над БА определяли с помощью опросника АСQ (Asthma Control Questionnaire) Elizabeth Juniper (1999). Оценку выраженности симптомов БА проводили по визуально-аналоговой балльной шкале: 0 баллов — симптом отсутствует, 6 баллов — симптом максимально выражен. Средние значения АСQ-теста до 0,75 балла рассматривали как контролируруемую астму, от 0,75 до 1,5 балла — как частично контролируемую, более 1,5 балла — как неконтролируемую астму.

Уровни антиэндотоксиновых антител классов А, М, G (соответственно АЭТ-IgA, АЭТ-IgM, АЭТ-IgG) в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА. В качестве антигена использовали коммерческий препарат липополисахарида *Escherichia coli* K235 (Sigma Chem. Co.,

USA). Содержание секреторного АЭТ-IgA (АЭТ-sIgA) и общего секреторного IgA (sIgA) в индуцированной мокроте оценивали с помощью метода твердофазного ИФА по протоколам, разработанным в лаборатории клинической иммунологии ЦНИЛ Крымского государственного медицинского университета им. С.И.Георгиевского [7]. Индуцированную мокроту получали в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества [8].

Выраженность системного воспаления оценивали по концентрации С-реактивного белка (С-РБ), которую определяли высокочувствительным методом твердофазного ИФА («сэндвич»-вариант) с использованием биотин-стрептавидиновой системы усиления сигнала [9].

Полученные результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха — Me (25–75-й процентиля). Для множественного сравнения использовали ранговый однофакторный анализ Крускала–Уоллиса и критерий Данна. Для выявления связи между признаками определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $\rho$ ).

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования гуморального антительного АЭТ-иммунитета и С-РБ у больных БА представлены в табл. 1. Видно, что уровень АЭТ-IgA в 1-й группе был достоверно выше нормального (полученного в контрольной группе) в 1,7 раза, во 2-й группе различий с нормой по данному показателю не выявлено, между 1-й и 2-й группами различий не зарегистрировано. Содержание АЭТ-IgM было повышенным в обеих группах больных БА по сравнению с нормой: в 1-й группе в 1,9 раза, во 2-й — в 2,0 раза; межгрупповых различий по данному показателю не установлено. При сравнении сывороточных концентраций АЭТ-IgG у больных 1-й и 2-й групп с нормой и между собой достоверных различий не определено. Установлено повышение концентрации С-РБ в обеих клинических группах больных БА: в 1-й группе — в 10,1 раза, во 2-й — в 14,4 раза. При этом выявлены и межгрупповые различия: наиболее высокий уровень С-РБ был отмечен у больных 2-й группы — с тяжелым течением БА.

Данные по содержанию общего sIgA и АЭТ-sIgA в индуцированной мокроте больных БА представлены в табл. 2. Видно, что эти показатели превышают уровень нормы в обеих группах: общий sIgA — в 2,1 раза, АЭТ-sIgA — в 5,3 раза. Межгрупповых различий по этим показателям не установлено.

Таким образом, нами выявлена высокая выраженность мукозального АЭТ-иммунитета у обследованных больных, что проявлялось в повышенном уровне сывороточного и секреторного АЭТ-IgA при среднетяжелой БА и в повышенном уровне секреторного АЭТ-IgA на фоне достоверно не отличавшегося от нормы сывороточного АЭТ-IgA при тяжелой БА. Полученные данные свидетельствуют о воздействии чрезмерного эндотоксинового стимула на уровне слизистых оболочек, причем выявленная дисфункция АЭТ-иммунитета отражает тяжесть и длительность течения заболевания.

В литературе высокий уровень sIgA рассматривается как отражение интенсивного антигенного стимула на сли-

Таблица 1. Уровень антиэндотоксиновых антител классов А, М, G и С-реактивного белка в сыворотке крови больных БА

Показатель	Контрольная группа, n = 23	1-я группа, n = 68	2-я группа, n = 41
АЭТ-IgA, ед. опт. плотн.	0,130 (0,107–0,187)	0,225 (0,170–0,311) $p < 0,01$	0,182 (0,153–0,235)
АЭТ-IgM, ед. опт. плотн.	0,095 (0,051–0,247)	0,179 (0,130–0,346) $p < 0,01$	0,194 (0,147–0,328) $p < 0,01$
АЭТ-IgG, ед. опт. плотн.	0,606 (0,431–0,894)	0,711 (0,560–0,892)	0,636 (0,495–1,588)
Уровень С-РБ, мг/л	0,20 (0,11–0,40)	2,02 (1,17–4,40) $p < 0,01$	2,88 (1,62–5,39) $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$

$p$  — уровень достоверности различий с контрольной группой;  $p_1$  — достоверность различий между группами 1 и 2

Таблица 2. Уровень общего секреторного IgA и антиэндотоксинового секреторного IgA в индуцированной мокроте у больных БА

Показатель	Контрольная группа, n = 23	1-я группа, n = 68	2-я группа, n = 41
Общий sIgA, ед. опт. плотн.	31,10 (15,00–41,80)	66,75 (36,40–106,50) $p < 0,01$	66,60 (37,75–109,55) $p < 0,01$
АЭТ-sIgA, ед. опт. плотн.	0,037 (0,030–0,053)	0,193 (0,141–0,297) $p < 0,01$	0,195 (0,152–0,274) $p < 0,01$

$p$  — уровень достоверности различий с контрольной группой

зистые оболочки при высоком уровне гуморального анти-тельного ответа. Например, повышенные уровни общего sIgA и АЭТ-sIgA были выявлены у больных неспецифическим язвенным колитом и больных с болезнью Крона. При этих заболеваниях регистрируется повышение транслокации ЭТ во внутренние среды организма и мукозальный барьер, по данным авторов, функционально не способен предотвратить ЭТ-агрессию [10]. По нашему мнению, несостоятельность мукозального АЭТ-иммунитета может быть связана как с самой молекулой АЭТ-sIgA (низкая аффинность к ЭТ), так и с нарушением слизистого барьера на уровне межэпителиальных соединений, в результате чего резко возрастает кишечная проницаемость по отношению к различным ксенобиотикам, включая ЭТ. При тяжелой бронхиальной астме ЭТ-агрессия может быть также связана с усилением шунтового кровотока (минуя печень, через портокавальные анастомозы) за счет активации симпатической нервной системы и применения значительных доз  $\beta_2$ -симпатомиметиков [11].

Известно, что специфический АЭТ-IgA является строительным материалом для формирования АЭТ-sIgA. Повышение концентрации сывороточного IgA рассматривается как его участие в формировании периферического мукозального иммунного ответа на аллерген [12]. По нашим данным, во 2-й группе больных БА уровень АЭТ-IgA не отличался от такового в контрольной группе. Это, по нашему мнению, обусловлено истощением резервов данного звена АЭТ-иммунитета и связано с тяжестью течения хронического воспаления у больных рассматриваемой группы.

Уровни сывороточного АЭТ-IgG у больных в обеих клинических группах не отличались от нормы, что указывает на антительный нормореспондерный ответ на ЭТ [13]. Антительный нормореспондерный ответ на ЭТ можно объяснить либо повышенным потреблением данных антител

в процессе нейтрализации чрезмерного поступления ЭТ в системный кровоток на оси кишечник — порталный кровоток, либо преобладанием местного (ингаляционного) воздействия ЭТ окружающей среды, о чем свидетельствует повышенный уровень секреторного АЭТ-IgA. В то же время повышение концентрации в крови АЭТ-IgM косвенно подтверждает наличие системной антигенемии (эндотоксинемии) [14].

Известно, что с повышением уровня С-РБ увеличивается выраженность симптомов БА [15]. В нашем исследовании была зарегистрирована аналогичная тенденция. При этом выявлена положительная корреляционная связь (показатель ранговой корреляции Спирмена  $\rho = 0,782$ ,  $p < 0,01$ ) между уровнем С-РБ и средним баллом по опроснику ACQ. Поскольку С-РБ потенциально может отражать выраженность не только системного воспаления, но и нейтрофильного воспаления, индуцированного ЭТ при БА [16], полученные нами данные подтверждают важную роль ЭТ в патогенезе БА.

## Выводы

1. У больных с тяжелой и среднетяжелой персистирующей БА в индуцированной мокроте выявлено повышение показателей мукозального иммунитета: уровень секреторного АЭТ-IgA был повышен в 5,3 раза ( $p < 0,01$ ), общего секреторного IgA — в 2,1 раза ( $p < 0,01$ ) по сравнению с нормой.

2. У больных с тяжелой и среднетяжелой персистирующей БА зарегистрировано повышение сывороточного АЭТ-IgM в 2 раза ( $p < 0,05$ ) относительно уровня нормы, что отражает активную транслокацию ЭТ (ингаляционного и кишечного происхождения) во внутренние среды организма на фоне неизмененного уровня АЭТ-IgG. Уровень АЭТ-IgA в 1-й группе был достоверно выше нормы

в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), во 2-й группе различий с нормой по данному показателю не установлено.

3. Выявленный дисбаланс антиэндотоксинового иммунитета требует разработки лечебных мероприятий, направленных на его устранение.

## Литература

1. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: новые перспективы в терапии // Тер. архив. 2012. №3. С.5–11.
2. Global strategy for asthma management and prevention [Electronic resource] // Global initiative for asthma [Official website]. URL: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_March13\\_1.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_March13_1.pdf) (accessed: 12.05.2013).
3. Геренг Е.А., Суходоло И.В., Огородова Л.М. и др. Роль клеточных и молекулярных мишеней в формировании различных паттернов воспаления при гетерогенных фенотипах тяжелой бронхиальной астмы // Пульмонология. 2009. №5. С.78–82.
4. Thorne P.S., Kulhankova K., Yin M. et al. Endotoxin exposure is a risk factor for asthma: the national survey of endotoxin in United States housin // Am J Respir Crit Care Med. 2005. V.172. P.1371–1377.
5. Delfino R.J., Staimer N., Tjoa T. Personal endotoxin exposure in a panel study of school children with asthma [Electronic resource] // BMC [Official website]. Environmental Health 2011, 10:69. doi:10.1186/1476-069X-10-69 URL: <http://www.ehjournal.net/content/10/1/69> (accessed: 12.01.2014).
6. Знаменская Л.К. Антиэндотоксиновый иммунитет у больных бронхиальной астмой при специфической иммунотерапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Симферополь, 2011. 15 с.
7. Гордиенко А.И. Использование твердофазного иммуноферментного анализа для определения общего и антиэндотоксинового секреторного IgA человека // Тавричesk. мед.-биол. вестн. 2009. Т.12. №3 (47). С.82–89.
8. Paggiaro P.L., Chanez P., Holz O. et al. Sputum induction // Eur Respir J Suppl. 2002 Sep. V.37. P.3s–8s.
9. Гордієнко А.І., Білоглазов В.О., Бакова А.А. Високочутливий імуноферментний метод кількісного визначення вмісту С-реактивного білка в крові: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. К.: УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ, 2010. №139. 4 с.
10. Currie C.G., McCallum K., Poxton I.R. Mucosal and systemic antibody responses to the lipopolysaccharide of Escherichia coli O157 in health and disease // J Med Microbiol. 2001. V.50 (4). P.345–354.
11. Аниховская И.А., Опарина О.Н., Яковлева М.М. и др. Кишечный эндотоксин как универсальный фактор адаптации и патогенеза общего адаптационного синдрома // Физиол. чел. 2006. Т.32. №2. С.87–91.
12. Möller C., Dreborg S., Ferdousi H.A. et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study) // J Allergy Clin Immunol. 2002. V.109 (2). P.251–256.
13. Гордиенко А.И., Бакова А.И., Химич Н.В., Белоглазов В.А. Уровни естественных антител к липополисахаридам энтеробактерий у постоянных доноров республики Крым // Імунологія та алергологія. 2003. №4. С.31–36.
14. Радзівіл П.М., Білоглазов В.О. Аналіз показників антиендотоксинового імунітету хворих на грамнегативну позагоспітальну та госпітальну пневмонію з летальним результатом // Вісник наукових досліджень. 2008. Т.52. №3. С.35–37.
15. Takemura M., Matsumoto H., Niimi A. et al. High sensitivity C-reactive protein in asthma // Eur Respir J. 2006. V.27 (5). P.908–912.
16. Simpson J.L., Grissell T.V., Douwes J. et al. Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis // Thorax. 2007. V.62 (3). P.211–218.

## Информация об авторе:

Попенко Юлия Олеговна, аспирант кафедры внутренней медицины № 2 Крымского государственного медицинского университета имени С.И.Георгиевского  
 Адрес: 295017, Республика Крым, Симферополь, ул. Киевская, 69  
 Телефон: (0652) 60-8598  
 E-mail: juska\_@mail.ru