

А.О. Шаравин, С.В. Смирнова

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск, Российская Федерация

Микоплазмы и хламидии как этиологические факторы бронхиальной астмы с позиций этногенеза

Цель: изучить распространенность и клинические особенности микоплазмоза и хламидиоза у больных различными патогенетическими формами бронхиальной астмы (БА) с учетом этнической принадлежности. **Пациенты и методы.** В исследование включены 239 человек — европеоиды и монголоиды гг. Красноярска и Кызыла, больные БА средней степени тяжести в стадии обострения и практически здоровые. Определяли антигены *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Chlamydomphila psittaci*, *Chlamydia trachomatis* в мазках со слизистой оболочки ротоглотки и антитела к ним в сыворотке периферической крови. **Результаты.** Установлена высокая распространенность микоплазмоза и хламидиоза у жителей Восточной Сибири, больных БА независимо от ее патогенетической формы, по сравнению с группой контроля. Определены этнические особенности специфического иммунного ответа: IgM к *M. pneumoniae* выявляются у европеоидов чаще, чем у монголоидов, а IgM — к *C. pneumoniae* и *C. trachomatis*, антигены *C. trachomatis* чаще обнаруживают у монголоидов, чем у европеоидов. В качестве клинических эквивалентов диагностики микоплазмоза и хламидиоза у больных БА установлены субфебрильная температура тела; кашель неинтенсивного, но навязчивого характера со скудной слизистой и слизисто-гноющей мокротой; одышка смешанного характера. **Выводы.** Микоплазмы и хламидии являются значимыми этиологическими факторами бронхиальной астмы. Выявлены особенности иммунного реагирования в зависимости от этнической принадлежности. Необходимо учитывать клинические маркеры микоплазмоза и хламидиоза при бронхиальной астме с целью своевременной диагностики и эрадикации возбудителей инфекции.

Ключевые слова: бронхиальная астма, микоплазмоз, хламидиоз, частота встречаемости, этнические и клинические особенности.

57

Введение

Микроорганизмы как возбудители инфекционных заболеваний привлекали внимание еще древних ученых — Гиппократ, Фукидид, Лукреция и пр. [1, 2]. В настоящее время особый интерес представляют исследования

на стыке специальностей, в частности эпидемиологии, микробиологии и внутренних болезней. Инфекционные факторы могут быть причиной воспалительных процессов в разных органах и системах организма человека, в т.ч. и в органах дыхания. Немаловажную роль в развитии бронхиальной астмы (БА) играют микоплазмы

A.O. Sharavii, S.V. Smirnova

Medical Research Institute for Northern Problems, Siberian Branch of RAMS, Krasnoyarsk, Russian Federation

Mycoplasma and Chlamydia as Etiological Factors of Bronchial Asthma in Terms of Ethnogenesis

Aim. The study of the prevalence and clinical peculiarities of Mycoplasmosis and Chlamydiosis in patients with different pathogenic forms of bronchial asthma (BA) taking into account ethnicity of a patient. **Subjects and Methods.** The research covered 239 subjects — both the Europeoids and the Mongoloids in the city of Krasnoyarsk and the town of Kyzyl, all of them being BA patients of different stages, including acute stage and practically healthy. We had determined antigens *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Chlamydomphila psittaci* and *Chlamydia trachomatis* in smears of mucosa of pharynx and antibodies to these antigens in peripheral blood serum. **Results.** We found high frequency of Mycoplasmosis and Chlamydiosis in the inhabitants of Eastern Siberia, BA patients with different pathogenic forms as compared to control group. We had determined ethnic peculiarities of specific immune response: IgM to *M. pneumoniae* was revealed in the Europeoids more frequently than in the Mongoloids, but IgM to *C. pneumoniae* and to *C. trachomatis*, *C. trachomatis* antigens had been revealed more often in the Mongoloids than in the Europeoids. We accepted as clinical equivalents of Mycoplasmosis and Chlamydiosis diagnostics the following signs: temperature around 37C (subfebrile temperature), non-intensive but stable coughing with scanty mucous and muco-purulent sputum, dyspnea of mixed character. **Conclusions.** Mycoplasma and Chlamydia are meaningful etiologic factors of bronchial asthma. We have found the peculiarities of immune response depending on ethnicity of a patient (ethnic belonging). Clinical markers of Mycoplasmosis and Chlamydiosis should be taken into account in bronchial asthma in order to provide diagnostics timely as well as eradication of infection agents. Because of insufficient knowledge of problem of bronchial asthma related to contamination with Mycoplasma and Chlamydia we put the goal to study the frequency of Mycoplasmosis and Chlamydiosis occurrence in bronchial asthma patients and determine the characteristics clinical course of diseases. We defined antigens *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Chlamydomphila psittaci*, *Chlamydia trachomatis* in smears of oropharynx mucosa and antibodies to them in blood serum.

Key words: bronchial asthma, mycoplasmosis, chlamydiosis, the frequency, ethnic and clinical peculiarities.

и хламидии. Существуют данные о том, что у больных БА в бронхоальвеолярном лаваже нередко обнаруживают возбудителей рода микоплазм и хламидий [3–10]. Особые трудности возникают в установлении стадии инфекционного процесса. Так, у больных БА наличие специфических IgG в высоких титрах характерно как для острого, так и для хронического микоплазмоза и хламидиоза [11–13].

Цель исследования: изучить распространенность микоплазмоза и хламидиоза среди больных различными патогенетическими формами бронхиальной астмы и определить клинические особенности заболевания у жителей Восточной Сибири с учетом их этнической принадлежности.

Пациенты и методы

Участники исследования

Было обследовано 239 человек в возрасте 17–78 лет (средний возраст 42 года). В исследование были включены больные ($n = 187$) с установленным диагнозом БА экзо-, эндогенного или смешанного генеза, средней степени тяжести в стадии обострения, и практически здоровые люди ($n = 52$), сопоставимые по возрасту и полу, являющиеся жителями Красноярска и Кызыла. С целью изучения особенностей клинической картины БА на фоне микоплазмоза и хламидиоза выделили группы больных БА, инфицированных микоплазмами ($n = 92$), хламидиями ($n = 102$), а также без инфицирования ($n = 47$). Для изучения этногенеза были обособлены группы европеоидов ($n = 159$) и монголоидов ($n = 80$). Использована классификация БА (МКБ-10), подготовленная экспертами ВОЗ в 1992 г.

Методы исследования

Проведены анкетный опрос, клинический осмотр. Определены антигены *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Chlamydia trachomatis* в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом прямой иммунофлуоресценции (ПИФ) и антитела к ним в сыворотке периферической крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). Использовались наборы диагностикумов и тест-систем ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС» (Москва), ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Статистическая обработка данных

Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводили с использованием критерия Шапиро–Уилка. При проведении сравнения групп по количественному признаку применяли двухвыборочный критерий Колмогорова–Смирнова, а по качественному — критерии Пирсона и χ^2 . Пороговый уровень значимости $\alpha = 0,05$. Различия считали статистически значимыми при $\alpha \leq 0,05$.

Результаты

Установлена следующая распространенность микоплазмоза среди всех обследованных жителей Восточной Сибири, страдающих различными патогенетическими формами БА: *M. pneumoniae* — у 16,2% (методом ПИФ), IgM — у 6,4%, IgG — у 10,2% (методом ИФА), *M. hominis* — у 19,8% (методом ПИФ), IgA — у 5,9%, IgG — у 21,4% (методом ИФА).

Распространенность микоплазмоза среди больных различными патогенетическими формами БА городов Красноярска и Кызыла представлена в табл. 1 и 2. Полученные данные свидетельствуют о высокой встречаемости микоплазмоза у жителей Восточной Сибири, при этом достоверно чаще у больных БА независимо от ее патогенетической формы по сравнению с группой контроля.

В зависимости от этнической принадлежности у больных БА обнаружена следующая частота встречаемости *M. pneumoniae*: у европеоидов — в 17,4% случаев (методом ПИФ), IgM — в 8,5% и IgG — в 7,7% (методом ИФА); у монголоидов — в 19,0% (методом ПИФ), IgM — в 1,7% и IgG — в 15,5% (методом ИФА). В группе контроля *M. pneumoniae* не было обнаружено у европеоидов, тогда как у монголоидов микоплазма встречалась в 9,1% обследуемых методом ПИФ, а IgG методом ИФА — в 4,5%. У больных БА при выполнении лабораторных тестов выявлена следующая встречаемость *M. hominis*: у европеоидов — в 20,6% случаев (методом ПИФ), в 7,0% — IgA и в 21,7% — IgG (методом ИФА); у монголоидов — IgA обнаружены в 3,4% случаев и IgG — в 20,7% (методом ИФА). В группе контроля: *M. hominis* у европеоидов — в 4,5% (методом ПИФ); в 3,3% были идентифицированы IgA и в 6,7% — IgG (методом ИФА); у монголоидов — в 9,1% случаев обнаружены IgA и в 13,6% — IgG (методом ИФА).

Таблица 1. Распространенность микоплазмоза среди больных бронхиальной астмой г. Красноярска

Группы	Методы исследования							
	ПИФ			ИФА				
	n	Абс.	%	n	IgA + IgM		IgG	
Абс.					%	Абс.	%	
1. БА экзогенная	54	9	16,7	64	3	4,7	9	14,1
2. БА эндогенная	59	15	25,4	64	10	15,6	18	28,1
3. БА смешанная	58	11	19,0	70	5	7,1	6	8,6
4. Группа контроля	30	1	3,3	60	1	1,7	2	3,3
Статистическая значимость различий между показателями в группах, $\alpha = 0,05$								
1–2 — p_1	$p_1 = 0,256$			$p_1 = 0,041$		$p_1 = 0,051$		
1–3 — p_2	$p_2 = 0,751$			$p_2 = 0,549$		$p_2 = 0,314$		
1–4 — p_3	$p_3 = 0,071$			$p_3 = 0,341$		$p_3 = 0,036$		
2–3 — p_4	$p_4 = 0,401$			$p_4 = 0,120$		$p_4 = 0,003$		
2–4 — p_5	$p_5 = 0,010$			$p_5 = 0,006$		$p_5 < 0,001$		
3–4 — p_6	$p_6 = 0,043$			$p_6 = 0,138$		$p_6 = 0,215$		

Примечание (здесь и в табл. 2, 3, 4). БА — бронхиальная астма, ПИФ — прямая иммунофлуоресценция, ИФА — иммуноферментный анализ.

Таблица 2. Распространенность микоплазмоза среди больных бронхиальной астмой г. Кызыла

Группы	Методы исследования							
	ПИФ			ИФА				
	n	Абс.	%	n	IgM + IgA		IgG	
Абс.					%	Абс.	%	
1. БА экзогенная	32	1	3,1	58	1	1,7	4	6,9
2. БА эндогенная	33	6	18,2	64	2	3,1	14	21,9
3. БА смешанная	27	4	14,8	54	2	3,7	8	14,8
4. Группа контроля	22	2	9,1	44	2	4,5	4	9,1
Статистическая значимость различий между показателями в группах, $\alpha = 0,05$								
1-2 - p_1	$p_1 = 0,050$			$p_1 = 0,618$		$p_1 = 0,020$		
1-3 - p_2	$p_2 = 0,108$			$p_2 = 0,517$		$p_2 = 0,176$		
1-4 - p_3	$p_3 = 0,347$			$p_3 = 0,404$		$p_3 = 0,683$		
2-3 - p_4	$p_4 = 0,728$			$p_4 = 0,863$		$p_4 = 0,327$		
2-4 - p_5	$p_5 = 0,349$			$p_5 = 0,701$		$p_5 = 0,080$		
3-4 - p_6	$p_6 = 0,543$			$p_6 = 0,834$		$p_6 = 0,390$		

Таблица 3. Распространенность хламидиоза среди больных бронхиальной астмой г. Красноярска

Группы	Методы исследования										
	ПИФ			ИФА							
	n	Абс.	%	IgA			n	IgM		IgG	
n				Абс.	%	Абс.		%	Абс.	%	
1. БА экзогенная	45	4	8,9	32	1	3,1	64	1	1,6	22	34,4
2. БА эндогенная	41	6	14,6	32	3	9,4	64	3	4,7	21	32,8
3. БА смешанная	52	7	13,5	35	1	2,9	70	2	2,9	23	32,9
4. Группа сравнения	60	11	18,3	30	0	0,0	60	0	0,0	9	15,0
Статистическая значимость различий между показателями в группах, $\alpha = 0,05$											
1-2 - p_1	$p_1 = 0,407$			$p_1 = 0,302$			$p_1 = 0,302$		$p_1 = 0,790$		
1-3 - p_2	$p_2 = 0,479$			$p_2 = 0,949$			$p_2 = 0,609$		$p_2 = 0,792$		
1-4 - p_3	$p_3 = 0,171$			$p_3 = 0,329$			$p_3 = 0,329$		$p_3 = 0,002$		
2-3 - p_4	$p_4 = 0,871$			$p_4 = 0,261$			$p_4 = 0,569$		$p_4 = 0,994$		
2-4 - p_5	$p_5 = 0,626$			$p_5 = 0,086$			$p_5 = 0,086$		$p_5 = 0,005$		
3-4 - p_6	$p_6 = 0,484$			$p_6 = 0,351$			$p_6 = 0,184$		$p_6 = 0,004$		

Таблица 4. Распространенность хламидиоза среди больных бронхиальной астмой г. Кызыла

Группы	Методы исследования										
	ПИФ			ИФА							
	n	Абс.	%	IgA			n	IgM		IgG	
n				Абс.	%	Абс.		%	Абс.	%	
1. БА экзогенная	55	6	10,9	29	2	6,9	58	2	3,4	7	12,1
2. БА эндогенная	63	15	23,8	32	0	0,0	64	4	6,3	19	29,7
3. БА смешанная	54	13	24,1	27	0	0,0	54	4	7,4	17	31,5
4. Группа сравнения	44	7	15,9	22	0	0,0	44	3	6,8	13	29,5
Статистическая значимость различий между показателями в группах, $\alpha = 0,05$											
1-2 - p_1	$p_1 = 0,068$			$p_1 = 0,131$			$p_1 = 0,475$		$p_1 = 0,018$		
1-3 - p_2	$p_2 = 0,070$			$p_2 = 0,165$			$p_2 = 0,353$		$p_2 = 0,012$		
1-4 - p_3	$p_3 = 0,464$			$p_3 = 0,209$			$p_3 = 0,435$		$p_3 = 0,028$		
2-3 - p_4	$p_4 = 0,973$			$p_4 = -$			$p_4 = 0,803$		$p_4 = 0,833$		
2-4 - p_5	$p_5 = 0,320$			$p_5 = -$			$p_5 = 0,906$		$p_5 = 0,987$		
3-4 - p_6	$p_6 = 0,319$			$p_6 = -$			$p_6 = 0,910$		$p_6 = 0,836$		

Распространенность хламидиоза среди больных различными патогенетическими формами БА городов Красноярска и Кызыла представлена в табл. 3 и 4. Полученные данные свидетельствуют о высокой встречаемости хламидиоза у жителей Восточной Сибири, при этом достоверно чаще у больных БА независимо от ее патогенетической формы по сравнению с группой контроля.

Распространенность *S. pneumoniae* и *S. psittaci* среди всех обследованных: у 21,1% обнаружены хламидии методом ПИФ, у 5,9% обнаружены IgM, а у 34,2% — IgG

(больные БА); в группе контроля — у 15,4; 1,9 и 21,2%, соответственно. Встречаемость *S. trachomatis* среди всех обследованных составляет 13,4% методом ПИФ; у 3,7% были выявлены IgA и у 24,1% — IgM (больные БА); в группе контроля — у 23,1; 3,8 и 21,2%, соответственно.

При обследовании на инфицированность *S. pneumoniae* и *S. psittaci* больных БА в зависимости от этнической принадлежности зарегистрирована следующая частота встречаемости у европеоидов и монголоидов: методом ПИФ — у 14,5 и 25,9%, ИФА IgM — у 3,9 и 10,3%, ИФА

IgG — у 41,9 и 17,2%, соответственно. В группе контроля *C. pneumoniae* и *C. psittaci* обнаружены у европеоидов и монголоидов в следующем соотношении: методом ПИФ — у 6,7 и 27,3%, ИФА IgM — у 0 и 4,5%, ИФА IgG — у 23,3 и 18,2%, соответственно. При обследовании на инфицированность *C. trachomatis* больных БА в зависимости от этнической принадлежности выявлена следующая встречаемость инфекции у европеоидов и монголоидов: методом ПИФ — у 10,8 и 19,0%, ИФА IgA — у 3,9 и 3,4%, ИФА IgM — у 3,1 и 1,7%, ИФА IgG — у 25,6 и 19,0%, соответственно. *C. trachomatis* верифицирована в группе контроля у европеоидов и монголоидов: методом ПИФ — у 30,0 и 13,6%, ИФА IgA — у 0 и 0%, ИФА IgM — у 0 и 9,1%, ИФА IgG — у 6,7 и 40,9%, соответственно.

При оценке клинической картины БА на фоне микоплазмоза и хламидиоза установлены следующие особенности заболевания: субфебрильная температура тела, которая повышалась до 37,3–37,9 °С (59% больных); характерный подъем температуры тела к вечеру; кашель (80,8%) неинтенсивного, но навязчивого характера со скудной слизистой и слизисто-гнойной мокротой; одышка (73,1%) смешанного характера. Характерно сочетание симптомов, например субфебрилитета, кашля и одышки. Длительно протекающий бронхообструктивный синдром у больных, инфицированных микоплазмами и хламидиями, сопровождался более стойким нарушением функции внешнего дыхания смешанного характера. Повышение температуры тела ($p = 0,022$), кашель ($p < 0,001$) и одышка смешанного характера ($p < 0,001$) чаще имели место у больных БА, инфицированных микоплазмами и хламидиями, чем у больных БА без него.

По результатам клинического обследования 109 больных БА поставлен сопутствующий диагноз «Хламидиоз», подтвержденный результатами лабораторного исследования методами ПИФ и ИФА на наличие *C. pneumoniae*,

C. psittaci и *C. trachomatis*. Интересен тот факт, что у всех больных БА на фоне хламидиоза зарегистрированы положительные результаты на специфические IgG методом ИФА (у 64 — IgG к *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, у 45 — IgG к *C. trachomatis*).

Заключение

Показана этиологическая значимость микоплазм и хламидий в развитии бронхиальной астмы. Установлена высокая распространенность микоплазмоза и хламидиоза среди жителей Восточной Сибири, при этом достоверно чаще она встречается у больных БА вне зависимости от ее патогенетической формы. IgG к *M. hominis* и к *C. trachomatis* одинаково часто выявляются у европеоидов и монголоидов. Основанный на данных клинической картины предварительный диагноз хламидиоза у больных БА в 100% случаев подтвержден результатами лабораторных исследований, в частности результатами определения методом ИФА специфических IgG к *C. pneumoniae*, *C. psittaci* и/или к *C. trachomatis*. Установлены следующие этнические особенности специфического иммунного ответа: IgM к *M. pneumoniae* выявляются у европеоидов чаще, чем у монголоидов, а IgM к *C. pneumoniae* и к *C. trachomatis*, антигены *C. trachomatis* чаще обнаруживают у монголоидов, чем у европеоидов. Выявлены клинические особенности БА на фоне микоплазмоза и хламидиоза (субфебрильная температура тела, упорный кашель, одышка и нарушение функции внешнего дыхания смешанного характера), которые могут служить маркерами предварительного диагноза. Следовательно, больные БА, имеющие данные эквиваленты клинической картины, должны быть тщательно обследованы на наличие хламидиоза и микоплазмоза с целью эрадикация возбудителей инфекции.

60

REFERENCES

- Buzoleva L.S. Saprozooses: Yesterday, Today and Tomorrow. *Byull.SO RAMN - Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2011; 4: 64–71.
- Granitov V.M. *Khlamidiozy* [Chlamydioses]. Moscow: Meditsinskaya kniga. 2002. 192 p.
- Zaitseva O.V., Levshin I.B., Lavrent'ev A.V., Zaitseva S.V., Skirda T.A., Martynova V.R., Kolkova N.I., Samsygina G.A. The Prevalence of bronchial asthma associated with Chlamydia pneumonia in children and clinical presentation. *Pediatriya - Pediatrics*. 1999; 1: 29–33.
- Kuz'menko L.G., Sokolov A.L., Kapustin I.V., Aleshkin V.A., Blyakher M.S., Skirda T.A., Bychkov V.A., Kirillov M.Yu., Zakharui S. Cytomegalovirus, mycoplasma, pneumocystosis and chlamydia infections rate in children with bronchial asthma. *Pediatriya - Pediatrics*. 1999; 1: 15–20.
- Ovsyannikov D.Yu., Kuz'menko L.G., Nazarova T.I. i dr. Bronchial asthma in children associated with mycoplasma and chlamydial infections. *Allergologiya i immunologiya - Allergy and Immunology*. 2004; 3: 146–149.
- Spichak T.V. The role of Chlamydia infection in children with bronchial asthma. *Pediatriya - Pediatrics*. 2009; 2: 19–26.
- Bartlett D.D. *Infektsii dykhatel'nykh putei* [Respiratory Tract Infections]. St. Petersburg: Nevskii dialekt. 2000. 192 p.
- Koroleva E.G., Osidak L.V., Mil'kint K.K. i dr. Mycoplasma infection in children with bronchial asthma. *Pul'monologiya - Pulmonology*. 2002; 5: 13–16.
- Khamitov R.F., Novozhenov V.G., Pal'mova L.Yu. i dr. The prevalence of antibodies to Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae in patients with bronchial asthma. *Pul'monologiya - Pulmonology*. 2003; 2: 31–34.
- 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.
- Grayston J.T. Epidemiology of *Chlamydia pneumoniae* (TWAR). *Ann. Rev. Med*. 1996; 23: 211–212.
- Webley W.C. Infectious *Chlamydia* often present in lungs of asthmatic children. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med*. 2005; 171: 1083–1088.
- Kozlova V.I., Pukhner A.F. *Virusnye, khlamidiinye i mikoplazmennye zabolevaniya genitalii* [Viral, mycoplasma and chlamydial genital diseases]. Moscow: Triada-Kh. 2003. 439 p.

FOR CORRESPONDENCE

Sharavii Alevtina Ochur-oolovna, PhD, Senior Research Worker, Medical Research Institute for Northern Problems Siberian Branch of RAMS

Address: 660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyaka St., 3G; **tel.:** (391)228-06-83; **e-mail:** impn@impn.ru

Smirnova Svetlana Vital'evna, PhD, Professor, Deputy Director for Research, Medical Research Institute for Northern Problems Siberian Branch of RAMS

Address: 660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyaka St., 3G; **tel.:** (391) 228-06-81; **e-mail:** svetvita@mail.ru