

С.А.Собченко<sup>1</sup>, О.С.Счетчикова<sup>1</sup>, Н.В.Яковлева<sup>2</sup>

## Обострение неаллергической поздней астмы, индуцированное респираторной инфекцией

<sup>1</sup> Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования;<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт пульмонологии Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

S.A.Sobchenko, O.S.Schetchikova, N.V.Yakovleva

## Acute non-atopic late-onset asthma induced by respiratory infection

### Summary

The aim of the study was to investigate features of respiratory infection inducing acute non-atopic late-onset asthma (NLA). Virologic and microbiologic examinations of brush biopsy samples of rhinopharyngeal and bronchial mucosa and bronchial lavage fluid were performed in 116 NLA patients admitted to a hospital in autumn and winter.

The leading cause of acute NLA was found to be respiratory viral infections. We noted that different clinical NLA types had different sensibility to various viruses: adenoviruses mainly caused exacerbations of aspirin-induced asthma, respiratory syncytial and influenza A viruses were prevalently determined in non-atopic asthma. Patients with posttuberculous lesions of the lungs mostly had viral and bacterial associations. Such mixed infection resulted in more severe and prolonged exacerbations of NLA.

### Резюме

С целью изучения характера и особенностей респираторной инфекции, индуцирующей обострение неаллергической поздней астмы (НПА), обследованы 116 больных, находившихся на лечении в стационаре по поводу обострения заболевания в холодное время года. Выполнено вирусологическое и микробиологическое исследование слизистой оболочки носоглотки и бронхиальной стенки (браш-биопсия), а также жидкости бронхоальвеолярного лаважа и бронхиальных смывов.

Установлено, что ведущим фактором обострения НПА в холодное время года является респираторная вирусная инфекция. При этом обнаружена неодинаковая восприимчивость ее клинических вариантов к различным группам вирусов: при аспириновой астме (АА) обострение индуцировалось преимущественно аденовирусами, при эндогенной неаллергической астме (ЭНА) — РС-вирусами и вирусами гриппа А. У больных ЭНА, особенно с локальными посттуберкулезными изменениями в бронхолегочной системе, на фоне патогенного воздействия респираторной вирусной инфекции, отмечалось присоединение бактериальной микрофлоры и формирование вирусно-бактериальных ассоциаций. Микст-инфекция приводила к более тяжелому и длительному течению обострений.

Среди больных бронхиальной астмой (БА), нуждающихся в связи с тяжестью течения заболевания в стационарном лечении, большинство (от 58,1 % до 66 %) составляют те, у которых астма впервые появилась в зрелом, пожилом или старческом возрасте, т. е. больные поздней астмой [1]. В международной классификации болезней (ВОЗ, Женева, 1992, X пересмотр) поздняя астма отнесена в рубрику 45.9 — «неуточненная астма». Однако большинство современных исследователей отмечают, что астма с поздним дебютом характеризуется смешанными, или чаще неаллергическими формами заболевания [2, 3]. Неаллергическая поздняя астма (НПА) отличается клинической неоднородностью. Разнообразие клинических вариантов этой формы объясняется тем, что наряду с эндогенными механизмами в развитии болезни участвуют внешние факторы неаллергической природы, такие как психоэмоциональные воздействия, влияние физической нагрузки и холода, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, ирритация, метеопатия.

Среди разнообразных факторов риска, вызывающих обострение БА, наиболее частым триггером считается респираторная вирусная инфек-

ция [4]. Данные о частоте выявляемости вирусной инфекции у больных имеют достаточно большой разброс от 13,3 % до 44 % [5]. По-видимому, это объясняется тем, что анализ данных вирусологических исследований проводился в общей группе взрослых больных астмой, включающей, наряду с неаллергическими, аллергические и смешанные формы болезни.

Целью данного исследования явилось изучение характера и особенностей респираторной инфекции, вызывающей обострение заболевания у больных с основными клинико-патогенетическими вариантами НПА.

### Материал и методы исследования

Обследованы 116 больных (68 женщин, 48 мужчин) с дебютом астмы в возрасте от 39 до 73 лет, находившихся в холодное время года (1997—2001 гг.) на лечении в отделении пульмонологии многопрофильного стационара по поводу обострения неаллергической астмы. Из них согласно международной классификации болезней X пересмотра 75 больных имели эндогенную неаллергическую

астму (ЭНА) и 41 больной — идиосинкразическую, которая была представлена в основном аспириновой астмой (АА).

Пациенты с ЭНА и АА на момент обследования находились в одном и том же возрастном периоде: средний возраст больных ЭНА составил  $54 \pm 9,0$  лет, больных АА —  $54 \pm 7,5$  лет, средний возраст начала заболевания у больных ЭНА составил  $46 \pm 7,0$  лет, у больных АА —  $46 \pm 9,3$  лет. Не наблюдалось межгрупповых различий и по длительности заболевания.

Программа исследования включала общепринятое клиническое и лабораторное обследование, динамическое исследование аппарата функции внешнего дыхания (спирометрию с бронхолитической пробой, пикфлоумониторинг), рентгенологическое исследование легких, фибробронхоскопию.

Для комплексного вирусологического исследования использовались полученные при бронхоскопии материалы браш-биопсии слизистой оболочки бронхов, жидкость бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), а также материал браш-биопсии слизистой оболочки носоглотки, взятый динамически в обострении и в период стабильного течения астмы.

Прямым методом иммунофлюоресценции выявлялись антигены вирусов гриппа А и В, парагриппа типов 1—3, аденовируса, РС-вируса и простого герпеса 1-го типа. Для обнаружения соответствующих противовирусных антител проводилось серологическое исследование парных сывороток крови с использованием различных серологических реакций (РСК, РТГА, РНГА, РНИФ). Выполнялось микробиологическое исследование бронхиальных смывов.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов непараметрической статистики с применением пакета прикладных программ *Statistica v. 5,0*.

## Результаты исследования и их обсуждение

Анализ анамнестических данных выявил, что для больных ЭНА, в отличие от АА, характерно наличие в анамнезе таких клинических особенностей, как повторные острые респираторные инфекции ( $f=0,79$ ) в холодное время года, затяжные пневмонии ( $f=0,44$ ), перенесенный в прошлом туберкулез, протекавший инапперцептно, курение в прошлом ( $f=0,47$ ), контакт с неблагоприятными профессиональными факторами ( $f=0,41$ ), начало заболевания с бронхитического синдрома ( $f=0,88$ ). Именно у этих больных диагноз хронического бронхита чаще предшествовал диагнозу астмы, и диагностический период порой превышал 5 и более лет. Таким образом, для больных ЭНА было характерно влияние на развитие тече-

**Таблица 1**  
Анамнестические данные обследуемых групп  
(в частотах)

АА	Признаки	ЭНА
0,15	Начало астмы с бронхитического синдрома	0,88**
0,39	Частые ОРЗ	0,79**
0,07	Затяжные пневмонии в анамнезе	0,44**
Факторы риска		
0,29	Курение в прошлом	0,47*
0,10	Профессиональные поллютанты	0,41**
0,12	Наличие в анамнезе посттуберкулезных изменений (по данным рентгенологического исследования)	0,50**

Примечание: здесь и в табл. 2 \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,005$

**Таблица 2**  
Клинико-лабораторные данные, указывающие на инфекционное обострение заболевания.

АА	Признаки	ЭНА
0	Кашель со слизисто-гнойной мокротой	0,15
0,14	Субфебрильная температура тела	0,41**
0,14	Потливость	0,53**
0,07	Лейкоцитоз крови	0,23*
0,29	Лейкоцитоз мокроты	0,60**
0,18	Слизисто-гнойный характер бронхиальной секреции, выявляемый при бронхоскопическом исследовании	0,43*

ния заболевания инфекционного и ирритативного факторов (табл. 1).

На лечение в пульмонологическое отделение обследуемые больные поступали в разные сроки от начала обострения. Более ранняя госпитализация отмечена у больных АА, что было связано с резкими обструктивными нарушениями вентиляции ( $f=0,66$ ), тяжелой одышкой в покое. Это положение о стремительности нарастания обструктивных нарушений, об экспираторной одышке, быстро переходящей в удушье в период обострения у больных АА, нашло подтверждение в работах других исследователей [1, 6]. Отличающие АА особенности, такие как дебют заболевания с одышки в покое, инвалидизирующие обострения, непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов, частые двусторонние синуситы и полипозы носа, способствовали своевременной диагностике данной формы заболевания.

Сравнительная оценка клинических показателей обострения заболевания в группах больных поздней астмой позволила выявить достоверные различия, свидетельствующие о более значимом участии респираторной инфекции в обострении у больных ЭНА, по сравнению с АА (табл. 2).

Об этом свидетельствовало более частое наличие интоксикационного и бронхитического синдромов в период обострения у больных с эндогенной астмой, а также обнаруженный при фи-

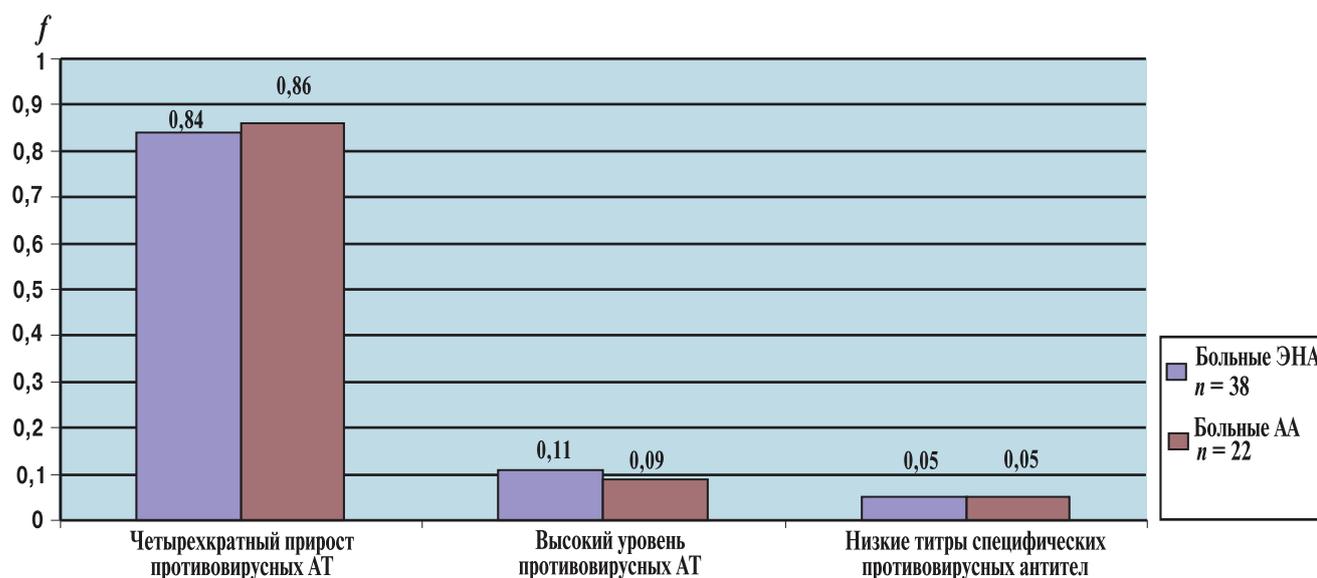


Рис. 1. Результаты серологического исследования на вирусную инфекцию у больных с основными клиническими вариантами неаллергической поздней астмы

бробронхоскопическом исследовании почти у половины больных этой группы слизисто-гнойный секрет в бронхиальном дереве. Наличие слизисто-гнойного секрета в просветах бронхов позволяло предположить участие бактериальной инфекции в формировании обострения, что особенно часто наблюдалось у больных с локальными посттуберкулезными изменениями в бронхолегочной системе ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,0001$ ).

Как показало исследование, посттуберкулезные локальные изменения (рубцовые деформации, стенозы) наблюдались в бронхиальном дереве при ЭНА достоверно чаще, чем при АА. Можно предположить, что обнаруженные локальные изменения, за счет нарушения мукоцилиарного клиренса, местных морфофункциональных изменений в бронхах способствовали бактериальному инфицированию.

У больных АА при обострении заболевания, в отличие от ЭНА, не наблюдалось выраженных симптомов интоксикации, бронхитический синдром проявлялся сухим, приступообразным кашлем, усиливающимся ночью. Рентгенологическая картина легких чаще была без изменений ( $f = 0,77$ ), при фибробронхоскопии в большинстве случаев определялась слизистая секреция в небольшом количестве ( $f = 0,86$ ).

Вирусологическое исследование обнаружило, что, независимо от клинико-патогенетического варианта НПА, наиболее часто в дыхательных путях обследуемых определялась вирусная инфекция ( $f = 0,77$ ), что согласуется с данными других авторов [4, 5], считающих вирусную инфекцию ведущим фактором, способствующим развитию астмы и ее обострений. При этом у большинства больных вирусное инфицирование затрагивало верхние и средние отделы респираторного тракта. Однако нами установлена связь между

длительностью периода обострения астмы и локализацией респираторных вирусов в бронхиальном дереве. При длительности обострения менее 3 нед., вирусные антигены чаще выявлялись в слизистой оболочке крупных бронхов ( $f_1 = 0,47$ ;  $f_2 = 0,08$ ;  $p < 0,05$ ). При более длительном периоде обострения, вирусные антигены обнаруживались не только в эпителии крупных бронхов, но и в ЖБАЛ ( $f_1 = 0,12$ ;  $f_2 = 0,33$ ;  $p < 0,05$ ). Наличие вирусных антигенов в глубоких отделах бронхиального дерева, вероятно, связано с нарушением дренажной функции бронхов этих больных, особенно при затяжном течении обострения.

Участие острой респираторной вирусной инфекции в воспалительном процессе при обострении заболевания подтверждал четырехкратный прирост противовирусных антител (рис. 1).

Несомненный интерес представлял тот факт, что спектр респираторной вирусной инфекции в слизистой носоглотки и в бронхиальном дереве обследуемых не имел различий.

Сравнительный анализ данных вирусологического исследования в группах больных астмой показал, что особенностью больных АА, отличающей их от больных ЭНА, было наличие вирусной моноинфекции ( $f = 1,0$ ), представленной преимущественно аденовирусами (рис. 2), локализующимися в слизистой оболочке носоглотки ( $f = 0,61$ ) и в бронхиальном дереве ( $f = 0,73$ ).

При повторном исследовании в период клинической ремиссии эпителия носоглотки у больных этой группы антигены аденовирусов выявлялись в 4 раза реже, чем при обострении ( $f_1 = 0,82$ ;  $f_2 = 0,22$ ). В основном антигены респираторных вирусов при динамическом исследовании обнаруживались у больных с патологией верхних дыхательных путей (хронический гайморит, полипозная риносинусопатия). Установленная за-

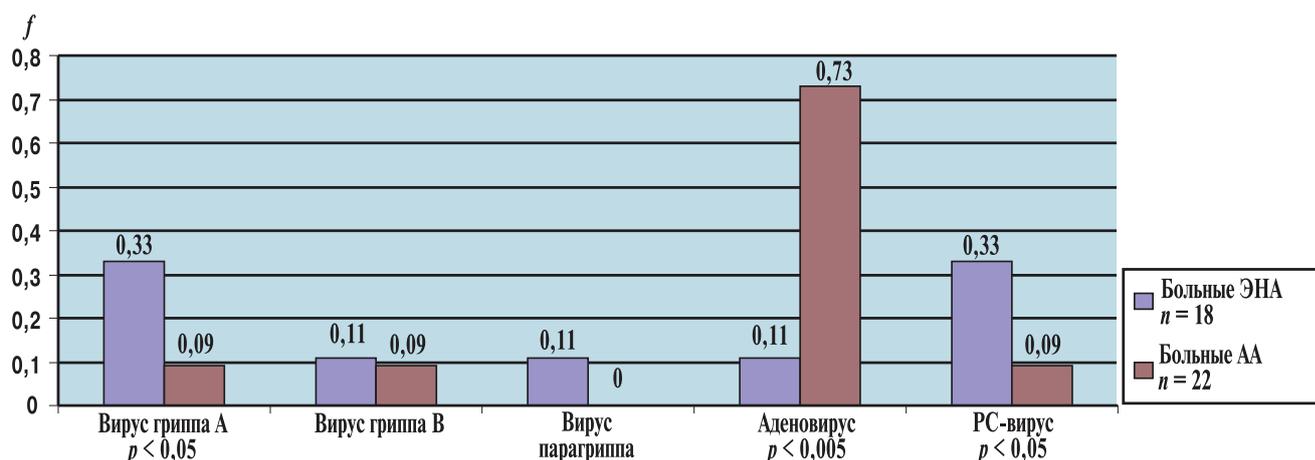


Рис. 2. Спектр вирусной моноинфекции в респираторном тракте у больных с основными клинико-патогенетическими вариантами неаллергической поздней астмы

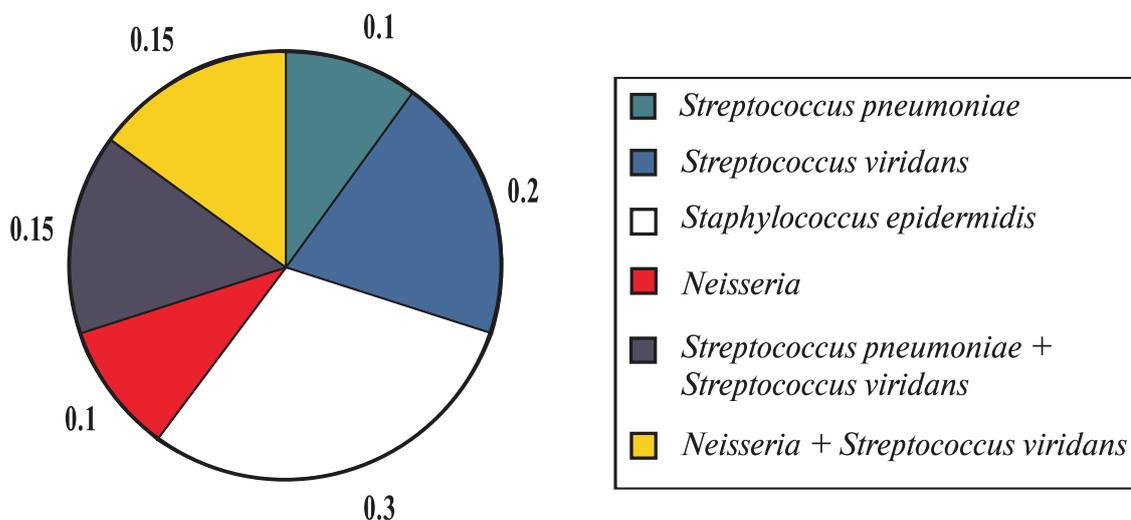


Рис. 3. Результаты микробиологического исследования бронхиальных смывов у больных ЭНА

зисимость позволяет предположить у этих пациентов присутствие латентной аденовирусной инфекции, способной приводить к рецидивам аденовирусных обострений.

При ЭНА, в отличие от АА, наряду с моноинфекцией, выявлялись вирусные ассоциации, как правило двухкомпонентные, при этом преобладало обнаружение респираторно-синцитиального вируса и вирусов гриппа А (рис. 2). Наши результаты в какой-то мере подтвердили исследование *D.W. Empey* [7] восприимчивости взрослых больных астмой к гриппу А и респираторно-синцитиальному вирусу. Это, однако, согласуется с нашими данными лишь относительно ЭНА.

Нами выявлена зависимость особенности течения обострения от характера вирусной инфекции. Вирусная моноинфекция, локализуемая в верхних и средних отделах респираторного тракта, определяла более короткий период обострения, хорошую обратимость вентиляционных нарушений под действием антиастматической терапии.

Обращено внимание на то, что у трети больных с ЭНА, которые имели сопутствующую патологию

верхних дыхательных путей (синуситы), антигены респираторных вирусов выявлялись в период стабилизации заболевания. Учитывая возможную функциональную неполноценность системного и местного иммунитета у больных ЭНА [1, 3, 8], мы не можем исключить возникновение повторных инфекционных обострений у этой группы больных за счет латентной или хронической инфекции в носоглотке. В связи с этим представляется целесообразным санация очагов хронической инфекции в верхних отделах респираторного тракта у больных ЭНА и своевременное профилактическое противовирусное лечение.

Анализ данных микробиологического исследования выявил отсутствие в бронхиальном дереве у больных АА бактериальной инфекции. Обнаруженная нами особенность согласуется с данными других исследований [1, 9], в которых авторами отмечено, что при АА наблюдается усиленная активность клеточного иммунитета (напряженность) при нормальном гуморальном и местном иммунитете. Видимо, этим и объясняется у больных АА отсутствие проникновения в бронхиаль-

ное дерево бактериальной суперинфекции, несмотря на возможное наличие локальных очагов хронической инфекции в носоглотке.

Напротив, у больных ЭНА микробиологическое исследование выявило в бронхиальном дереве бактериальную инфекцию ( $f = 0,42$ ), которая была представлена условно-патогенной и сапрофитной микрофлорой: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, *Neisseria* (рис. 3).

Именно при наличии вирусно-бактериальных ассоциаций ( $r = 0,52$ ;  $p = 0,001$ ) у больных ЭНА нами обнаружено вирусное инфицирование глубоких отделов респираторного тракта.

Как показало наше исследование, у этих больных на фоне интоксикации обращали на себя внимание кашель со слизисто-гнойной мокротой, слизисто-гнойное содержимое в бронхиальном дереве. Эти пациенты имели более затяжной характер обострения астмы.

Наличие микробной флоры в бронхиальном дереве у больных ЭНА коррелировало с обнаружением петрификатов в корнях легких ( $r = 0,52$ ;  $p = 0,0001$ ) и посттуберкулезных рубцовых изменений бронхиальной стенки ( $r = 0,57$ ;  $p = 0,003$ ). Таким образом, бактериальному инфицированию респираторного тракта у этих пациентов, с одной стороны, способствовали локальные изменения бронхиальной архитектоники, являющиеся основой для воспаления в бронхиальном дереве, с другой стороны — вирусы, ухудшая мукоцилиарный клиренс, подавляя фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов с блокадой внутриклеточных бактерицидных процессов.

## Выводы

Проведенное исследование показало, что ведущим фактором обострения неаллергической поздней астмы в холодное время года является респираторная вирусная инфекция. При этом обнаружена неодинаковая восприимчивость ее клинических вариантов к различным группам вирусов: при АА обострение индуцировалось преимущественно аденовирусами, при ЭНА — респираторно-синцитиальными вирусами и вирусами гриппа А. У больных ЭНА, особенно с локальными посттуберкулезными изменениями в бронхолегочной системе, на фоне патогенного воздействия респираторной вирусной инфекции отмечается присоединение бактериальной микрофлоры и формирование вирусно-бактериальных ассоциаций. Микст-инфекция приводит к более тяжелому и длительному течению обострений.

Таким образом, полученные данные о разли-

чиях и особенностях в характере респираторной инфекции, индуцирующей обострение у больных основными клинико-патогенетическими вариантами НПА, подтверждают целесообразность дифференцированного подхода к ним. Лечение неаллергической поздней астмы, независимо от ее клинико-патогенетического варианта, в период обострения требует усиления базисной противовоспалительной терапии. Помимо этого, больным эндогенной астмой необходимо введение в терапевтический комплекс мероприятий улучшающих очищение бронхиального дерева (применение муколитической терапии, бронхоскопических санаций). В период обострения поздней астмы применение антибактериальной терапии требует клинико-лабораторного обоснования. В свете полученных данных, для больных НПА особое значение в стратегии длительного лечения приобретает обучение больных профилактическим мероприятиям для предотвращения вирусного инфицирования. Именно для больных ЭНА значима вакцинопрофилактика, санация очагов инфекции в носоглотке, раннее применение противовирусных препаратов, иммуномодулирующая терапия.

## Литература

1. Собченко С.А. Клинические варианты поздней астмы. В кн.: Тезисы докладов 7-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: 1997. 49.
2. Brinke A. Persistent airflow limitation in adult-onset nonatopic asthma is associated with serologic evidence of Chlamydia pneumoniae infection. J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 107 (3): 449—454.
3. Reed C. E. The natural history of asthma in adults: The problem of irreversibility. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 103 (18): 432—442.
4. Isaacs D., Joshi P. Respiratory infections and asthma. Med. J. Austral. 2002; 177 (9): 50—51.
5. Papi A., Message S.D., Papadopoulos N.G. Respiratory viruses and asthma. Eur. Respir. Monogr. 2003; 8 (23): 223—238.
6. Szczeklik A., Picado C. Aspirin-induced asthma. Eur. Respir. Monogr. 2003; 8 (23): 239—248.
7. Empey D.W. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. Am. Rev. Respir. Dis. 1976; 114 (1): 113—131.
8. Куделя Л.М., Сидорова Л.Д. Особенности местного и системного иммунитета у больных поздней астмой. В кн.: Тезисы докладов 10-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: 2000. 112.
9. Дидковский Н.А., Трескунов В.К., Захаржевская Т.В. Особенности клеточного иммунитета у больных бронхиальной астмой с непереносимостью аспирина. В кн.: Тезисы докладов 1-го Всесоюзного иммунологического съезда. М.: 1989. 45.