

Бронхиальная астма и инфекция: диагностика и принципы лечения

Кафедра госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург

G.B.Fedoseev, V.I.Trofimov, E.I.Rovkina, V.K.Yakovleva

Bronchial asthma and respiratory tract infection: diagnosis and treatment

Проблема влияния инфекционных агентов на больных бронхиальной астмой (БА) является сложной и далекой от разрешения. Спектр представлений об участии инфекции в формировании и развитии БА чрезвычайно широк — от отрицания патогенного влияния и предположения о протективном влиянии инфекции в отношении аллергии до признания ведущей роли в развитии этого заболевания [1]. Разногласия касаются, прежде всего, роли бактериальной инфекции в формировании воспаления органов дыхания у больных БА. Патогенная роль вирусов и грибов при возникновении и дальнейшем развитии БА признается практически всеми исследователями. В отношении роли вирусной инфекции это находит отражение в международных рекомендациях, в которых указывается на необходимость проведения противовирусной вакцинации больным БА. Необходимость бактериальной эрадикации в комплексном лечении БА в международных рекомендациях не упоминается. Правильно ли это?

В 1964 г. в монографии "Бронхиальная астма" П.К.Булатов указывал на то, что у 96 % больных как в начале заболевания, так и в последующем БА связана с причинами токсикоинфекционного характера, среди которых у 78,6 % был грипп, у 78,2 % — острый хронический бронхит и его обострения, у 36,8 % — ангина и обострение хронического тонзиллита, у 56,4 % — обострение хронической пневмонии, у 21,4 % — бронхопневмония, у 9,4 % — обострение прочих инфекционных заболеваний органов дыхания [2]. Знаменательно то, что через 40 лет В.Н.Федосеева также оценивает роль инфекции в формировании и развитии БА. По ее мнению [3], инфекционно-аллергическая БА является наиболее распространенным аллергическим заболеванием у взрослых, составляя в разных регионах от 66 до 90 % всех выявленных случаев БА.

Для более полного представления о роли инфекционных агентов в формировании БА целесообразно проанализировать влияние инфекции на плод и здоровье новорожденного, начиная с периода беременности. Патологическое течение беременности и родов, перенесенные матерью во время беременности инфекционные заболевания, включая острые рес-

пираторные вирусные инфекции (ОРВИ), способствуют раннему воздействию аллергенов на новорожденного и возникновению аллергических заболеваний, атопического дерматита и синдрома бронхиальной обструкции [4]. Во время беременности антенатальной сенсibilизации плода способствует нарушение фетоплацентарного барьера вследствие ОРВИ у матери [5].

На основании результатов проведенных исследований было высказано предположение о том, что вирусная инфекция, перенесенная в раннем возрасте, является отправной точкой в развитии атопии [5]. Данные литературы последних лет свидетельствуют о том, что повторные респираторные инфекции в раннем детском возрасте повреждают незрелую систему иммунитета ребенка в виде возможной активации клона Т-хелперов 2-го типа (Th2) и угнетения Т-хелперов 1-го типа (Th1), а также подавления супрессорной функции Т-лимфоцитов [5].

В результате 6-летнего наблюдения за 880 детьми было показано, что при наличии наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям вирусная инфекция может влиять на развитие аллергической сенсibilизации с увеличением общего и специфических IgE-антител (иммуноглобулинов E) [6]. Рецидивирующие респираторные инфекции у детей могут способствовать гиперпродукции IgE, снижению синтеза интерферона- γ (INF- γ), развитию гиперреактивности бронхов и сенсibilизации организма к неинфекционным аллергенам. Респираторная инфекция является фактором риска развития БА в детском возрасте [5].

В зависимости от возраста пациента установлены наиболее частые причины развития бронхообструктивного синдрома (БОС) [7]. Так, у детей до 2 лет основным заболеванием, приводящим к появлению свистящих хрипов в легких, является бронхиолит респираторно-синцитиальной вирусной (РСВ) этиологии. У детей старше 2 лет преобладающими возбудителями, обуславливающими развитие БОС, являются риновирусы, а основным фактором риска возникновения БОС при ОРВИ становится наличие аллергических заболеваний. По данным, полученным в г. Екатеринбурге, каждый 5-й вызов педиатрической

бригады по поводу болезней органов дыхания осуществляется в связи с острой обструкцией дыхательных путей [8]. В этой группе из общего числа детей с БОС 22 % составили больные с обострением БА на фоне ОРВИ.

Представленные данные подтверждают ведущую роль инфекционного фактора в возникновении БОС у детей. Респираторные вирусы и бактерии создают в дыхательном тракте условия для формирования гиперреактивности бронхов. Острая респираторная инфекция провоцирует обострение основного заболевания у подавляющего большинства детей с БА [9]. Приступ БА на фоне респираторной инфекции у детей обусловлен следующими причинами:

- усилением аллергического воспаления бронхов за счет респираторной инфекции;
- увеличением бронхиальной гиперреактивности;
- нарушением нейрогенной регуляции бронхоспазма;
- повреждающим действием вирусов на эпителий дыхательных путей [9].

Наиболее значимыми в отношении патологии дыхательных путей больных БА детей являются вирусы парагриппа 1–3-го типов, гриппа, риновирусы, аденовирусы, РСВ и др. [9].

Сенсибилизация к бактериальным аллергенам, по данным кожных скарификационных проб, была выявлена у 28 % больных БА детей, из них у 30–40 % определялись высокие титры специфических IgE к бактериальным аллергенам [9]. Сенсибилизация к грибам типа *Candida albicans* была обнаружена у 17 % из них, к грибам *Aspergillus* – у 10,7 %. Было установлено, что наличие очагов хронической инфекции, преимущественно в носоглотке, повышает степень сенсибилизации в связи с персистенцией респираторных вирусов в лимфоидной ткани [9].

Анализируя роль инфекции, в частности бактериальной, у взрослых пациентов с БА целесообразно остановиться на сочетании БА с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), участие бактериальной инфекции в развитии и прогрессировании которой хорошо доказано. В связи с этим уместна ссылка на мнение *Е.И.Шмелева* относительно сочетания БА и ХОБЛ: "Особую (весьма существенную) популяцию составляют больные, сочетающие в себе обе болезни. Обычно это лица старше 35 лет, с длительным анамнезом одной из болезней. Чаще ХОБЛ присоединяется к БА, чем наоборот. При присоединении ХОБЛ прослеживается длительное воздействие факторов риска (курение, профессиональные и бытовые вредности). При длительном наблюдении за этими больными отмечается неуклонное прогрессирование дыхательной недостаточности, снижается эффективность кортикостероидов, ранее бывших высокоэффективными. Для больных характерно снижение переносимости физической нагрузки. У этих пациентов по сути происходит суммация признаков обоих заболеваний" [10].

В 1980 г. нами был предложен термин "инфекционнозависимая бронхиальная астма" для больных, у которых возникновение и развитие БА тесно свя-

зано с инфекционным воспалением в органах дыхания [11]. По данным *Л.М.Можиной и др.*, у 94,7 % больных БА имелся сопутствующий хронический бронхит (ХБ) [12]. Из их числа необструктивный бронхит зарегистрирован у 53,2 % и ХОБЛ – у 46,8 % больных.

При микробиологическом исследовании бронхиальных смывов у больных поздней эндогенной неаллергической БА условно-патогенная и сапрофитная микрофлора (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, *Neisseria*) была выявлена в 42 % случаев [13]. Было установлено, что у больных с поздней эндогенной неаллергической БА, особенно с локальными посттуберкулезными изменениями в бронхолегочной системе, на фоне патогенного воздействия респираторной вирусной инфекции отмечается присоединение бактериальной микрофлоры и формирование вирусно-бактериальных ассоциаций, что приводит к более длительному и тяжелому течению БА.

Н.Палеев и *Н.Черейская* [14] считают, что в пожилом возрасте грань между ХОБЛ и БА в значительной степени стирается. Повседневная клиническая практика подтверждает правильность этого мнения. Сочетание БА с ХОБЛ формирует инфекционнозависимый клиничко-патогенетический вариант БА.

По нашим данным, инфекционная зависимость имеется у 41,9 % больных БА. Диагностика наличия и выраженности инфекционного процесса в органах дыхания у больных ХОБЛ и БА необходима для решения вопроса об антибактериальной терапии. Установлено, что полноценная эрадикация инфекционных агентов формирует длительную и полноценную ремиссию.

Инфекционные агенты, выявляемые при обследовании больных ХБ, ХОБЛ и инфекционнозависимой БА

Вирусы

Большинство респираторных вирусов вызывают сходную картину воспалительных реакций и способны поражать практически все отделы респираторного тракта от верхних дыхательных путей до альвеол. Однако у каждого вируса имеется преимущественная, излюбленная локализация: грипп проявляется как ринофарингит, ринофаринголарингит, трахеит, бронхит, пневмония; парагрипп – как ларингит; аденовирусы – как ринофаринготонзиллит, ринофарингоконъюнктивит, тонзиллит, пневмония; РСВ – как ринофарингит, бронхит, бронхиолит; риновирусы – как ринит; герпес и цитомегаловирус – как пневмония [15].

По мнению *Л.И.Дворецкого*, вирусы являются причиной обострения ХОБЛ и ХБ у 20–25 % больных, у 50–60 % обострения связаны с бактериями, а в 25–30 % случаев вызваны неинфекционными факторами [16]. Вероятнее всего, различие в вирусологической картине, полученной в разных исследованиях, связаны с эпидемиологическими вариациями респираторных вирусных инфекций.

Бактерии

Бактериальные патогены выявляются у 50–60 % больных с обострением ХОБЛ. Наиболее часто обнаруживаются 3 микроорганизма: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [17]. Бактерии являются причиной обострения ХОБЛ и ХБ у 50–60 % больных. К основным бактериальным патогенам у этих больных принадлежат *Haemophilus influenzae*, *Str. pneumoniae*, *Moraxella Catarrhalis*, на долю которых приходится до 70 % обострений [16]. *Mycoplasma pneumoniae* определялась у 6–8,7 % больных ХОБЛ, *Chlamydia pneumoniae* – у 7,2 % пациентов с ХОБЛ [18].

Профессор Ю.К.Новиков суммировал литературные данные о частоте участия бактерий в обострении хронического бронхита (табл.1) [19].

Бактерии и вирусы

У 90 % пациентов с острым бронхитом затяжного течения и рецидивирующим бронхитом (относятся к категории часто и длительно болеющих) имелась респираторная вирусная инфекция, в 81 % случаев при наличии эндобронхита сочетавшаяся с *Str. pneumoniae* и в 13 % – с *H. influenzae* [20]. По мнению Л.И.Дворецкого, наиболее частыми возбудителями инфекции при обострениях хронических обструктивных заболеваний легких являются пневмококк, гемофильная палочка, *Moraxella*, вирусы (гриппа, парагриппа, риновирусы) [21]. В исследовании Л.Н.Можиной и др. [12] среди 284 взрослых больных БА одним из главных факторов риска, способствовавших возникновению БА, у 94,7 % больных была персистирующая бронхолегочная инфекция, у 31,7 % – патология носоглотки (полипоз носа, хроническая риносинусопатия, искривление перегородки носа); 42,8 % больных мужчин курили.

По нашим данным (Г.Б.Федосеев, Г.П.Хлопотова), полученным на основании тщательного многолетнего клинико-лабораторного и инструментального изучения и лечения 260 больных БА, у 24,2 % пациентов заболевание имело инфекционнозависимый характер, который у 17,7 % сочетался с другими клинико-патогенетическими вариантами течения БА [22]. Всего инфекционная зависимость отмечалась у 41,9 % больных. Клинически инфекция органов дыхания была связана с хроническим бронхи-

Таблица 1
Этиология бактериального обострения ХБ

Возбудители	Частота встречаемости, %
<i>H. influenzae</i>	25–58
<i>Str. pneumoniae</i>	7–57
<i>B. catarrhalis</i>	8–22
<i>H. parainfluenzae</i>	20–30
<i>P. aeruginosa</i>	18
<i>P. aeruginosae</i> + <i>Enterobacteriaceae</i>	30–64
<i>M. pneumoniae</i>	До 8
<i>Ch. pneumoniae</i>	7–22
Вирусы	20–30

Таблица 2
Результаты посевов смывов из бронхов, взятых при бронхоскопии и определения IgE к бактериям в сыворотке крови больных БА

Бактерия	Получен рост, %	Определены IgE, %
<i>Str. pneumoniae</i>	22,4	23,1
<i>S. aureus</i>	10,4	69,2
<i>S. epidermalis</i>	13,8	0
<i>Haemofilus influenzae</i>	1,7	7,7
<i>Neisseria perflata</i>	29,3	85,7

том, очагами инфекции в ЛОР-органах и респираторной вирусной инфекцией. Все пациенты с БА с наличием активной бактериальной инфекции в органах дыхания наряду с общепринятой терапией получали антибактериальные препараты с неизменно положительным результатом.

По данным, полученным А.Г.Чучалиным и др., у 78,9 % больных БА в сыворотке крови были выявлены антигены *M. pneumoniae*, и у 31 % больных антитела к *Chlamydia pneumoniae*. Микст-инфекции были обнаружены у 87,5 % пациентов с тяжелым обострением БА, при обострениях средней тяжести – в 63,6 % случаев [23].

Результаты исследований, проведенных Е.И.Ровкиной в 2002 г., подтвердили инфицированность бронхов у больных БА и наличие у них иммунного ответа на инфекцию в бронхах (табл. 2).

Повышенный интерес в последние годы привлекает определение роли *Ch. pneumoniae* и *M. pneumoniae* в этиологии и патогенезе БА. В работе Р.Ф.Хамитова и др. антитела к *Ch. pneumoniae* в диагностическом титре были выявлены у 37 % и к *M. pneumoniae* – у 38 % больных БА [24]. Хламидийная клетка вырабатывает антилизосомальные ферменты, препятствует переваривающей активности фагосом, тем самым резко снижая эффективность фагоцитоза, что сопровождается внутриклеточным паразитированием и выделением в пораженный орган большого количества медиаторов воспаления [9].

Колонизация микрофлорой бронхиального дерева часто сочетается с дисбактериозом кишечника [26]. Имеются данные о значимости *Helicobacter pylori* (НР) в возникновении и развитии аллергической патологии. В исследовании И.А.Карельской и В.К.Игнатъева [27] у 89,2 % больных хронической крапивницей и БА выявлена инфекция НР, у 96,7 % имелись нарушения микробиоценоза, а уровень общего IgE коррелировал с активностью аллергического процесса и уровнем антигеликобактерных антител. Была отмечена положительная динамика течения аллергической патологии при эрадикации НР-инфекции.

Особенности патогенного влияния микроорганизмов

Особенности воспалительных реакций организма при вирусной персистенции чрезвычайно разнообразны, вариабельны и зависят от многих факторов, связанных как с макро-, так и микроорганизмами [15]:

- 1) снижение фагоцитирующей способности клеток в фазе обострения;

- 2) повышение уровня Т-лимфоцитов (СД8), обладающих, в основном, супрессорными и цитотоксическими свойствами;
- 3) значительное повышение уровня специфических противовирусных антител класса М и G, что способствует формированию избыточного количества циркулирующих иммунных комплексов с последующим нарушением проницаемости эндотелия мелких сосудов, выраженным протеолитическим воздействием на ткань легкого, поражением канальцев почек;
- 4) снижение вируснейтрализующей активности антител из-за их низкого функционального потенциала;
- 5) снижение уровня натуральных киллеров, запаздывание в сроках их активации, уменьшение функциональной активности;
- 6) снижение уровней INF- β и INF- γ ;
- 7) уменьшение способности лейкоцитов к выработке INF- α ;
- 8) длительная активация макрофагов под влиянием персистирующих вирусных агентов, резервация и диссеминация вируса.

А.Г. Чучалиным подробно описаны механизмы повреждающего действия респираторных вирусов у больных БА [28].

1. Одним из механизмов повреждающего действия вирусов является развитие нейрогенного воспалительного процесса, в который вовлекаются неадренергическая и холинергическая иннервация. Нейрогенный воспалительный процесс сопровождается выходом нейромедиаторов (субстанция П и другие нейрокины), которые усугубляют процесс дисфункции М-холинергических и β -адренергических рецепторов, — ведущие механизмы развития БА.
2. Повреждается эпителий респираторного тракта вплоть до его гибели и слущивания, снижается трахеобронхиальный клиренс, возрастает проницаемость эпителиального барьера, ослабевают механизмы защиты слизистой оболочки от воздействий поллютантов, вирусов, грибов и бактерий, часто к вирусному повреждению присоединяются бактериальная колонизация и персистенция вирусов в эпителиальном покрове.
3. Вирусный воспалительный процесс сопровождается повышением активности медиаторов воспаления, уровня цитокинов и свободных радикалов. В процесс вовлекается арахидоновая кислота, ее метаболизм осуществляется преимущественно по липооксигеназному пути. Все это способствует формированию и прогрессированию воспаления и обструкции бронхов.
4. В патологический процесс при вирусном повреждении респираторного тракта вовлекаются иммунные клетки, цитокины, активируется синтез адгезивных молекул. Нарушается синтез IgE. При персистенции респираторно-синтициального вируса происходит синтез специфических антивирусных антител (IgE).

Многогранное негативное влияние бактерий как на этапе возникновения, так и в процессе развития

ХОБЛ и БА изложено в обстоятельном обзоре Е.И. Шмидт и В.В. Тец [29].

1. Бактериальные антигены редко выступают в качестве аллергенов, бактерии могут играть роль мощного модулятора реактивности организма по отношению к другим аллергенам и, таким образом, выполняют функцию триггерных факторов.
2. Нарушение барьерной функции слизистых оболочек в результате как прямого микробного повреждения, так и местного воспаления в ответ на инфекцию облегчает процесс проникновения аллергенов в организм. Это имеет особое значение при бактериальных инфекциях респираторного тракта.
3. Широко распространенные возбудители респираторных инфекций, такие как *Str. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *H. influenzae* и др., обладают набором факторов вирулентности, способствующих ослаблению мукоцилиарного клиренса, участвуют в повреждении бронхолегочного эпителия и нарушении его проницаемости.
4. БА и другие аллергические заболевания респираторного тракта способствуют развитию вторичных бактериальных инфекций [30].
5. В ряде работ показана способность бактерий влиять как на раннюю, так и на позднюю фазы атопической реакции.
6. Продукты бактериального происхождения могут индуцировать (прямо или опосредованно через стимуляцию иммунокомпетентных клеток) выделение гистамина тучными клетками и базофилами.
7. Свойством стимулировать аллерген-независимое освобождение гистамина характеризуются различные компоненты клеточных стенок бактерий.
8. Установлена способность цельных бактерий и их компонентов усиливать освобождение гистамина из тучных клеток и базофилов под действием причинного аллергена и других неиммунологических стимулов, существенно повышая чувствительность организма к действию аллергена.
9. Многие грамотрицательные бактерии — как патогенные и условно-патогенные, так и комменсалы, колонизирующие преимущественно слизистые оболочки респираторного тракта, синтезируют и секретируют гистамин. Количество гистамина, продуцируемое микробами, оказывается достаточным для того, чтобы вызвать повреждение эпителия, приводящее к гиперреактивности бронхов и бронхоспазму.
10. Различные факторы вирулентности многих условно-патогенных и патогенных бактерий вызывают активацию системы комплемента по альтернативному пути. При этом происходит образование и накопление анафилатоксинов — компонентов С3а и С5а, которые усиливают активность микробицидных механизмов макрофагов, а также способны активировать тучные клетки и базофилы и вызывать их IgE-независимую дегрануляцию, т. е. способствуют реализации основного механизма аллергии.
11. Острая воспалительная реакция при бактериальной инфекции индуцируется инфекционным

агентом, а затем поддерживается при участии иммунных механизмов. Как следствие взаимодействия моноцитов / макрофагов с объектами фагоцитоза, происходит индукция синтеза и секреция ряда провоспалительных цитокинов: интерлейкинов IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, фактора некроза опухоли- α , интерферонов. Эти цитокины рекрутируют в очаг воспаления фагоциты и лимфоциты, включая Т-лимфоциты, которые являются продуцентами цитокинов, способных поддерживать воспалительную реакцию в очаге инфекции. Воспаление инфекционной природы может способствовать усилению и усугублять тяжесть течения атопической воспалительной реакции.

12. Патогенные и условно-патогенные бактерии способны индуцировать воспалительную реакцию путем стимуляции синтеза и секреции провоспалительных цитокинов, хемокинов, метаболитов арахидоновой кислоты и других медиаторов воспаления эпителиальными клетками, клетками эндотелия, фибробластами, а также экспрессии адгезивных молекул на мембране эпителиоцитов и клеток эндотелия. Такой способностью обладают многие возбудители респираторных инфекций (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* и др.), которые вызывают быстрое накопление гранулоцитов и макрофагов в очаге инфекции. Следует отметить, что хроническая колонизация бронхов этими бактериями характерна для БА.
13. Развитие местного воспаления под действием бактерий усугубляет проявления атопических реакций за счет неспецифических механизмов повышения чувствительности к действию молекул-эффекторов, в частности гистамина.
14. Аллергическое воспаление способствует колонизации пораженных участков кожи или слизистых оболочек дыхательных путей бактериями, в т. ч. условно-патогенными. В результате формируется порочный круг: микробная инфекция способствует проявлению аллергии и наоборот.
15. Колонизация нижних отделов бронхов условно-патогенными бактериями приводит к модификации ведущего иммунопатологического механизма. Развитие хронического воспалительного процесса в бронхах может поддерживаться бактериальной инфекцией. При этом инфекционный агент (в основном условнопатогенные бактерии), выполняющий первоначально триггерную функцию, становится ведущей причиной обострения заболевания. У пациентов БА диагностируется микогенная аллергия. Сенсibilизация к грибам типа *Candida albicans* была обнаружена у 17 % больных БА детей, к грибам *Aspergillus* — у 10,7 % из них [9]. При микологических исследованиях мокроты и / или промывных вод из бронхов у больных ХБ грибы рода *Candida* в диагностических титрах высевали в 24 % и в недиагностических титрах — в 20 % случаев, грибы рода *Penicillium* — в 13 и 17 % случаев соответственно [31].

Колонизация микрофлорой бронхиального дерева часто сочетается с дисбактериозом кишечника [32],

при этом возможно усиленное выведение с фекалиями обладающего антигистаминным свойством лизоцима и снижение продукции поврежденной слизистой гистидазы, что приводит к повышению концентрации гистамина в крови [33]. Дисбиотические нарушения ведут к повышению проницаемости кишечной стенки для токсинов и аллергенов различного происхождения.

Хроническая дуоденальная непроходимость и дисбактериоз кишечника могут рассматриваться как факторы патогенеза БА у больных с несостоятельностью илеоцекального клапана. По данным А.В. Клеменова и В.Л. Мартынова, у 86,8 % больных БА при наличии хронической дуоденальной недостаточности имеется нарушение микробного пейзажа толстой кишки [34].

Стимулирование БА антигенами возбудителей паразитарных инвазий

Установлено, что в формировании патологического процесса при паразитозах (гельминтозах и наиболее распространенной инвазии простейшими — лямблиозе) большую роль играют аллергические реакции немедленного и замедленного типов, определяя стереотипность клиники и сходство с аллергическими заболеваниями [35]. В инвазированном организме происходят IgE-зависимое воспаление, активация фагоцитоза, пролиферация эозинофилов, цитотоксическое действие, усиление активности бокаловидных клеток, т. е. наблюдается каскад реакций, направленных на гибель и элиминацию паразита. Сенсibilизация организма хозяина в процессе взаимодействия с паразитом приводит к появлению аллергического воспаления во многих тканях, в т. ч. и в органах дыхания [36].

Анализ сопутствующей патологии выявил высокий процент больных с паразитарной инвазией [12]. У 34,7 % пациентов с БА обнаружен описторхоз. При таком сочетании БА характеризуется тяжелым, нестабильным течением, расширяется спектр аллергенов, отмечается рефрактерность к проводимой терапии. Лямблиоз был диагностирован у 52,7 % больных БА детей. У 14,6 % пациентов описторхоз сочетался с лямблиозом. Таким образом, роль дисбактериоза кишечника и паразитозов в развитии воспаления при БА становится все более очевидной [35, 36].

Последовательность развития повреждения органов дыхания при формировании ХБ, ХОБЛ и инфекционнозависимой БА

Не вызывает сомнения роль наследственной предрасположенности к формированию под влиянием внешних неблагоприятных факторов повреждений, присущих ХБ, ХОБЛ и инфекционнозависимой БА. К числу врожденных биологических дефектов, обуславливающих возникновение ХОБЛ, относят дефицит α_1 -антитрипсина и других антипротеолитических факторов, низкую активность антиоксидантной

системы, дефекты мукоцилиарного клиренса, системного и местного иммунитета. Общеизвестна роль фактора наследственности в формировании БА и других аллергических заболеваний.

Предрасположенность к рецидивирующим инфекционным респираторным заболеваниям, БОС и аллергическим заболеваниям новорожденного формируется во время беременности и может быть вызвана респираторными заболеваниями беременной. В детском возрасте основной причиной БОС, который в последующем клинически проявляется БА, является рецидивирующая респираторная вирусная инфекция.

Основной внешней причиной возникновения ХБ и ХОБЛ является воздействие на бронхи вредных примесей во вдыхаемом воздухе и, в первую очередь, табачного дыма. Даже пассивная экспозиция табачного дыма на детей первых лет жизни способствует развитию рецидивирующего синдрома обструкции бронхов. Существенное патогенное влияние оказывают агрессивные производственные факторы (запыленность и загазованность рабочих мест), а также загрязненность воздушного бассейна. Большую роль в развитии ХБ и ХОБЛ играет патология ЛОР-органов в связи с нарушением кондиционирующей и очищающей функций носа и как возможный источник распространения в дистальные отделы респираторного тракта инфекционных агентов. Перечисленные выше факторы формируют изменения, которые сопровождаются обтурацией бронхов, нарушением клиренса их содержимого, снижением общей и местной противинфекционной резистентности. Все это способствует развитию внутрибронхиальной инфекции. В последующем патологический процесс в бронхах продолжает развиваться под воздействием как внешних агрессивных факторов, так и внутрибронхиальной инфекции на фоне врожденной предрасположенности к ним.

Решающую роль в развитии ХБ и ХОБЛ играет нарушение эскалаторной функции мукоцилиарного аппарата. Гиперсекреция слизи (один из ранних признаков ХБ) сочетается с изменением реологических свойств бронхиального секрета, который становится более вязким и плотным. Известно, что респираторные вирусы, бактерии, токсические вещества имеют тропность к реснитчатым клеткам и клеткам Клара и повреждают их, формируя мукоцилиарный стаз [37]. Хронический воспалительный процесс в бронхах сопровождается дисбалансом в системах протеиназы–ингибиторы протеиназ и оксиданты–антиоксиданты. В результате местного истощения антипротеазного потенциала и оксидативного стресса разрушаются структурные элементы альвеол и формируется центриацинарная эмфизема, нарушается целостность соединительнотканного каркаса и микроциркулярного русла, уменьшается число эпителиальных реснитчатых клеток, происходит замещение их бокаловидными клетками, развивается гиперплазия слизистых желез, изменяется состав слизи, снижается эскалаторная функция ресничек, уменьшается содержание сурфактанта и др. При

обострении ХБ и ХОБЛ, которые часто сочетаются с инфекционнозависимой БА, усугубляется инфекционный воспалительный процесс. Воспалительный процесс и другие особенности патогенеза ХБ, ХОБЛ и инфекционнозависимой БА (гиперсекреция, сенсibilизация, бронхоспазм, обструкция бронхов и др.) нарушают клиренс микроорганизмов и аллергенов, что способствует персистенции и прогрессированию инфекции [37], наиболее частыми возбудителями которой являются респираторные вирусы, пневмококки и *H. influenzae*. Частота и тяжесть бактериальных инфекций коррелируют с тяжестью БА.

Особенности течения инфекционнозависимой БА

Обострению инфекционнозависимой БА обычно предшествуют ОРВИ, острый бронхит, пневмония, обострение ХБ, ХОБЛ, синусита [22]. Варианты инфекционного воспаления органов дыхания у больных БА многообразны, их можно разделить на 2 группы:

- 1) клинические состояния, при которых инфекционное воспаление проявляется обострением БА и клинически выраженным активным инфекционным воспалительным процессом (ОРВИ, обострение ХОБЛ и ХБ, пневмония и др.);
- 2) клинические состояния, при которых инфекционное воспаление выражается обострением БА, а какие-либо признаки клинически выраженного активного инфекционного процесса отсутствуют. Диагностика инфекционной зависимости в данном случае затруднена.

Инфекционнозависимый вариант БА чаще встречается у больных старше 35–40 лет. У таких пациентов БА протекает более тяжело, чем атопическая. Приступы удушья характеризуются меньшей остротой развития, продолжаются дольше, хуже купируются. Основным проявлением дыхательного дискомфорта является сухой или с небольшим количеством мокроты кашель. Кашель, удушье часто возникают в ночное время. Имеются разной степени выраженности симптомы активного воспаления: субфебрильная, реже фебрильная температура тела, озноб, зябкость, потливость, особенно ночью, преимущественно в области верхней части спины, шеи, затылка. Даже после купирования приступа удушья дыхание остается жестким с удлиненным выдохом, сохраняются рассеянные сухие хрипы. По данным исследования функционального состояния органов дыхания, имеются обструктивные нарушения вентилиции, которые не восстанавливаются полностью после ингаляции симпатомиметика. Рентгенологически по мере прогрессирования заболевания появляются признаки повышенной воздушности легких: усиление прозрачности легочных полей, уплощение диафрагмы.

При наличии активного инфекционного воспалительного процесса в органах дыхания при исследовании крови может регистрироваться лейкоцитоз, увеличение СОЭ и С-реактивного белка, повышение содержания β - и γ -глобулинов. Может появляться

мокрота, гнойный характер которой подтверждается цитологическим исследованием по преобладанию в мазке нейтрофилов и альвеолярных макрофагов. Характерны также эозинофилия крови и наличие эозинофилов в мокроте.

Значение антибактериальной терапии

По мнению *Е.И.Шмелева*, решающее значение в купировании обострения ХОБЛ имеет антибиотикотерапия [38]. Появление гнойных элементов в мокроте при обострении ХОБЛ считается достаточным аргументом для начала антибактериальной терапии (GOLD, 2004 г.). Как и при других инфекциях дыхательных путей, антибактериальная терапия изначально назначается до выяснения причинного фактора, т. е. эмпирически. Обоснованность такого подхода была доказана в крупном рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании 372 случаев обострения ХОБЛ, проведенном *N.Anthortisen et al.* [39].

Принять решение о необходимости антибактериальной терапии только по наличию гнойной мокроты весьма трудно. При тяжелом обострении ХОБЛ и БА у больных с острой дыхательной недостаточностью наблюдается не усиление выделения мокроты, а ее задержка, что делает невозможным оценку ее гнойности. Учитывая непосредственную угрозу жизни при развитии острой дыхательной недостаточности, все эти пациенты должны получать антибиотики.

Цель антибиотикотерапии при инфекционных обострениях ХОБЛ и БА заключается в эрадикации возбудителя. Выявлена четкая зависимость между степенью эрадикации и клинической эффективностью антибиотиков у больных ХОБЛ [40]. Необходимость эрадикации возбудителя с помощью антибактериальной терапии отвечает гипотезе падения и подъема, по которой воспалительный процесс дыхательных путей вызывается большим числом микроорганизмов (высокая бактериальная нагрузка), концентрация которых превышает определенный порог. При достижении порогового количества микроорганизмов происходит клиническая манифестация обострения. В случаях полной эрадикации возбудителя время, требующееся для последующего превышения порога клинической манифестации, оказывается более длительным, что обеспечивает более продолжительную ремиссию.

Особое внимание нужно обратить на причины отсутствия эффекта антибактериальной терапии больных ХОБЛ. Среди них называются [41]:

- выбор неадекватного антибактериального препарата;
- не достигнута полная эрадикация;
- резистентность возбудителей к антибиотику;
- недостаточный контакт между врачом и больным;
- ошибочный диагноз.

Лечение антибактериальными препаратами показано больным БА только при наличии инфекционнозависимого варианта течения болезни. Обострению инфекционнозависимой БА предшествует

инфекционный эпизод в виде ОРВИ, острого бронхита, пневмонии, обострения, ХБ, ХОБЛ, синусита, отита [42]. По мнению *В.Е.Ноникова* [43], наличие острой или хронической инфекции органов дыхания, предшествующей и сопутствующей обострению БА, определяет целесообразность применения антибактериальных препаратов для лечения больных БА в комплексе с общепринятыми методами терапии. В педиатрической практике необходимо использовать антибактериальную терапию в комплексном лечении БА и при доказанной бактериальной природе имеющейся респираторной инфекции [9].

Инфекционнозависимый вариант БА может формироваться самостоятельно или на фоне атопического и других клиничко-патогенетических вариантов БА, но в любом случае должен быть поставлен диагноз того заболевания, которое у данного больного БА формирует инфекционную зависимость и для лечения которого требуется применение антибиотиков [42].

Отсутствие эрадикации инфекционного агента при БА в сочетании с ХОБЛ и другими связанными с инфекцией воспалительными процессами в органах дыхания затрудняет курирование заболеваний и способствует их прогрессированию.

Заключение

1. У 42–94 % больных, по данным разных исследователей, БА сочетается с ХОБЛ и ХБ. Течение БА у них тесно связано с активностью инфекционного воспалительного процесса в органах дыхания, ЛОР-органах и, возможно, в желудочно-кишечном тракте.
2. Если возникновение и течение БА связаны с наличием и активностью инфекционного воспалительного процесса в органах дыхания, такую форму заболевания относят к инфекционнозависимой.
3. В качестве инфекционного агента в детском возрасте у таких больных решающую роль играют вирусы, а затем у взрослых усиливается влияние бактериальных возбудителей.
4. В процессе диагностики инфекционнозависимой БА необходимо установить, каким заболеванием (ХБ, ХОБЛ, пневмония, ОРВИ, грипп, синуситы и др.) она обусловлена и по клиническим и лабораторным данным определить наличие активной бактериальной инфекции.
5. При наличии обусловленного бактериальной флорой активного инфекционного воспалительного процесса в органах дыхания при инфекционнозависимой БА необходима антибактериальная терапия для максимальной эрадикации бактериального возбудителя.

Литература

1. *Cookson W., Hoeffatt M.* Asthma: An epidemic in the absence of infection? *Science* 1997; 275 (5296): 41–42.
2. *Булатов П.К.* Бронхиальная астма. Л.: Медицина; 1964.
3. *Федосеева В.Н.* Аллергические свойства бактерий. *Рос. аллергол. журн.* 2005; 3: 3–11.

4. Куличенко Т.В., Климанская Е.В., Лукина О.Ф., Баянди-на Г.Н. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2000; 6: 25–29.
5. Зайцева О.В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей. Пульмонология 2007; 4: 106–111.
6. Faroogi I.S., Hopkin J. Early childhood infection on atopic disorder. Thorax 1998; 53: 927–932.
7. Царькова С.А., Леценко И.В. Беродуал в лечении бронхообструктивного синдрома: классика и современность. Пульмонология 2007; 4: 96–99.
8. Царькова С.А., Тарина Т.В., Ваисов Ф.Д., Бушуев А.В. Клинические и фармакоэкономические аспекты оказания неотложной помощи детям с острой обструкцией дыхательных путей. Скорая медицинская помощь 2004; 1: 45–47.
9. Зайцева О.В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей. Пульмонология 2007; 4: 106–111.
10. Шмелев Е.И. Различия в диагностике и лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Consilium Medicum 2002; 4 (9): 493–497.
11. Федосеев Г.Б., Гембицкая Т.Е., Гурина Г.П. и др. В сб.: Клинико-функциональная характеристика бронхита и бронхиальной астмы. Л.; 1980. 81–88.
12. Можина Л.Н., Манжилеева Т.В., Сидорова Л.Д. и др. Бронхиальная астма: клинико-эпидемиологические особенности в Западносибирском регионе. Пробл. клин. мед. 2005; 1: 53–58.
13. Собченко С.А., Счетникова О.С., Яковлева Н.В. Обострение неаллергической поздней астмы, индуцированной респираторной инфекцией. Пульмонология 2005; 1: 53–57.
14. Палеев Н., Черейская Н. Бронхиальная астма у пожилых. Врач 2005; 10: 8–13.
15. Яковлева Н.В. Респираторные вирусы. В кн.: Федосеев Г.Б. (ред). Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. СПб.: Нордмедиздат; 1998. 25–67.
16. Дворецкий Л.И. Инфекционное обострение ХОБЛ. Стратегия и тактика антибактериальной терапии. Рус. мед. журн. Пульмонолог. 2005; 4: 917–922.
17. Авдеев С.Н. Терапия хронической обструктивной болезни легких. Рус. мед. журн. Пульмонолог. 2003; 4: 182–188.
18. Mogulkoc N., Karakurt S., Isalska B. et al. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and Chlamydia pneumoniae infection. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 349–353.
19. Новиков Ю.К. Инфекционное поражение дыхательных путей. Рус. мед. журн. Бол. дыхат. путей 2006; 22: 1615–1619.
20. Кокосов А.Н. О превентивной реабилитации в пульмонологии. Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости 2000; 4: 34–38.
21. Дворецкий Л.И. Хронические обструктивные заболевания легких: место медикаментозной терапии. В мире лекарств 2000; 1: 22–28.
22. Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П. Бронхиальная астма. Л: Медицина; 1988.
23. Чучалин А.Г., Оспельникова Т.П., Осипова Г.Л. и др. Роль респираторных инфекций в обострениях бронхиальной астмы. Пульмонология 2007; 5: 14–18.
24. Хамитов Р.Ф., Новожилов В.Г., Пальмова Л.Ю. и др. Распространенность носительства антител к Chlamydia pneumoniae и Mycoplasma pneumoniae среди больных бронхиальной астмой. Пульмонология 2003; 2: 31–34.
25. Калинина Е.П., Колчанова Н.А., Фурман Н.Е. и др. О сочетанном поражении слизистых оболочек бронхов и желудочно-кишечного тракта при атопическом синдроме и крапивнице. Пульмонология 1994; 4: 37–42.
26. Полосухина В.А., Ужегова Е.Б., Бабаджанова С.С. Эффективность коррекции кишечного дисбаланса у больных бронхиальной астмой. Тер. арх. 1989; 3: 110–113.
27. Карельская И.А., Игнатьев В.К. Инфекция Helicobacter pylori у больных с хронической инфекцией и бронхиальной астмой. Клин. мед. 2005; 83 (3): 58–61.
28. Чучалин А.Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы. Тер. арх. 2001; 73 (3): 5–9.
29. Шмидт Е.И., Тец В.В. Роль бактерий в аллергии. В кн.: Федосеев Г.Б. (ред.). Аллергология. Т. 1: Общая аллергология. СПб.: Нордмедиздат; 2001; 51–78.
30. Вишнякова Л.А. Роль различных микроорганизмов и инфекционных процессов в возникновении и течении бронхиальной астмы. Тер. арх. 1990; 63 (11): 59–62.
31. Соболев А.В., Васильева Н.В. Микогенная аллергия. В кн.: Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Бронхиальная астма. СПб.: Нордмедиздат; 2006. 106–117.
32. Калинина Е.П., Колчанова Н.А., Фурман Н.Е. и др. О сочетанном поражении слизистых оболочек бронхов и желудочно-кишечного тракта при атопическом синдроме и крапивнице. Пульмонология 1994; 4: 37–42.
33. Полосухина В.А., Ужегова Е.Б., Бабаджанова С.С. Эффективность коррекции кишечного дисбаланса у больных бронхиальной астмой. Тер. арх. 1989; 3: 110–113.
34. Клеменов А.В., Мартынов В.Л. Хроническая дуоденальная непроходимость и дисбактериоз кишечника как факторы патогенеза бронхиальной астмой у больных с несостоятельностью илеоцекального клапана. Аллергология 2003; 1: 23–26.
35. Озерецковская Н.Н. Формирование патологического процесса в острой и хронической фазах гельминтоза. Мед. паразитол. 1970; 5: 515–525.
36. Куропатенко М.В., Желенина Л.А., Безушкина Н.А. и др. Диагностические особенности бронхиальной астмы у детей с паразитами. Аллергология 2006; 3: 22–28.
37. Копьева Т.Н., Бармина Г.В., Свищев А.В., Макарова О.В. Морфология и патогенез хронического бронхита. Арх. пат. 1989; 7: 83–87.
38. Шмелев Е.И. Применение кларитромицина при ХОБЛ. Рус. мед. журн. Бол. дых. путей 2006; 7: 518–520.
39. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Консервативная терапия обострения хронического обструктивного заболевания легких. Рус. мед. журн. 1997; 5 (17): 1105–1114.
40. Дворецкий Л.И. Медикаментозная терапия обострений хронической обструктивной болезни легких. Инфекции и антибактер. тер. 2005; 7 (1): 5–10.
41. Дворецкий Л.И. Антибактериальная терапия хронического бронхита. Врач 2007; спец. вып.: 19–20.
42. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Бронхиальная астма. СПб.: Нордмедиздат; 2006.
43. Ноников В.Е. Антибактериальная терапия при инфекционно-зависимой бронхиальной астме. Consilium Medicum 2002; 4 (9): 506–510.