

РОЛЬ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В РАЗВИТИИ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО БРОНХИОЛИТА У ВЗРОСЛЫХ

Л. Ковалева¹, кандидат медицинских наук,
В. Кривицкая², доктор биологических наук,
М. Петрова¹, доктор медицинских наук, профессор,
О. Титова¹, доктор медицинских наук
¹НИИ пульмонологии Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова,
²Научно-исследовательский институт гриппа
Минздрава России, Санкт-Петербург
E-mail: kov_if@mail.ru

Анализируется роль респираторно-вирусных агентов (вирусы гриппа А и В, аденовирусы, респираторно-синтициальный вирус) в развитии облитерирующего бронхолита.

Ключевые слова: пульмонология, облитерирующий бронхолит, респираторные вирусы, персистенция вирусов.

Бронхолит – процесс, при котором поражаются бронхиолы – дыхательные пути диаметром <2 мм, не имеющие хрящевой основы и слизистых желез. Бронхиолиты – гетерогенная группа заболеваний, но в большинстве случаев удается выяснить их причину [1, 8, 9].

Облитерирующий бронхолит (ОБ) относится к группе констриктивных бронхолитов, при которых патогистологические изменения связаны с продуктивно-склеротическим воспалением. Концентрические сужения терминальных бронхиол и мелких бронхов формируются вследствие частичной или полной облитерации их просвета фиброзной тканью, что приводит к нарушению легочного кровотока и развитию эмфиземы. ОБ характеризуется тяжелым поражением мелких бронхов, бронхиол и артериол, затяжным прогрессирующим, непрерывно рецидивирующим течением воспалительного процесса. ОБ – редкая и малоизученная патология из группы болезней малых дыхательных путей.

Поражения малых дыхательных путей (бронхиол) встречаются при различных состояниях: респираторных инфекциях, диффузных поражениях бронхиального дерева различной этиологии (хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астме, интерстициальных заболеваниях легких, после трансплантации легких). Большинство опубликованных работ посвящены изучению ОБ у детей, у которых данная патология чаще развивается после острого бронхолита и (или) пневмонии [2, 3]. Проблему ОБ у взрослых рассматривали преимущественно в рамках трансплантологии, поскольку этот синдром является распространенной причиной отторжения трансплантата после пересадки клеток костного мозга, легких.

Ведущими клиническими проявлениями ОБ служат одышка, непродуктивный кашель, на ранних этапах болезни – сухие свистящие хрипы в нижних отделах, затем появляются характерный «писк» на вдохе и стойкая бронхиальная обструкция, в генезе которой важную роль играет воспалительный процесс.

Верификация диагноза ОБ осуществляется с использованием клинико-anamnestических, рентгено-радиологических, функциональных методов исследования. При исследовании функции внешнего дыхания выявляются obstructивные нарушения на уровне мелких дыхательных путей, снижение максимальной объемной скорости выдоха ($МОС_{50-75}$), сочетающиеся с повышением остаточного объема легких (ООЛ). Обструкция, как правило, необратима после проб с бронходилататорами, что позволяет отличить ее от таковой при бронхиальной астме. Изменения в легочной ткани распознаются рентгенологически, однако они неспецифичны и в целом обнаруживаются не более чем в 50% случаев.

Более чувствительным методом диагностики является компьютерная томография (КТ) высокого разрешения. Использование спиральной рентгеновской КТ с обязательным выполнением изображений в условиях высокого разрешения, проведение функциональных проб со сканированием на выдохе обеспечивает точную визуализацию изменений. Чувствительность и специфичность КТ при бронхолите составляет от 90 до 100% (Харченко В.П., Котляров П.М., 1998).

По данным КТ различают прямые и непрямые признаки ОБ: к прямым относятся мелкие разветвленные затенения или центрилобулярные узелки, обусловленные расширением просветов бронхиол и заполнением их секретом (по типу «дерева в почках»), к непрямым — бронхолюэктазы с умеренным равномерным расширением просвета бронхиол, мозаичности вентиляции на выдохе (в большей степени — на выдохе) с наличием или отсутствием так называемых «воздушных ловушек». Мозаичности присущ пятнистый тип распространения; она является результатом гиповентиляции и «воздушных ловушек» в сегментах и долях. Применение 4-срезового аппарата и использование многоплоскостных реформаций позволяют отчетливо визуализировать прямые и непрямые признаки ОБ [6, 7, 11].

Вопросы этиологической значимости инфекционных агентов, в частности вирусов и их роли в хронизации респираторных заболеваний у взрослых, изучены недостаточно [5].

С целью уточнения роли респираторных вирусов при ОБ нами изучен клинический материал (носоглоточные соскобы и парные сыворотки крови), полученный в период с марта 2010 г. по февраль 2011 г. от 12 взрослых пациентов с ОБ, находившихся на лечении в НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург) в возрасте от 17 до 39 лет (средний возраст $24,0 \pm 7,4$ года) в период ухудшения состояния.

Вирусологические исследования были выполнены в ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России и включали выделение респираторно-синцитиального вируса (РСВ), вирусов парагриппа (ВПГ) и аденовирусов (АДВ) из носоглоточных соскобов с использованием клеточных линий из банка клеточных культур ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России: перевиваемой культуры клеток обезьяны MA-104 и диплоидной культуры фибробластов легкого эмбриона человека.

Детекцию вирусных антигенов (АГ) — вирусов гриппа А и В, РСВ, АДВ, ВПГ, герпеса в эпителиальных клетках из нижних носовых ходов осуществляли 3 методами:

- полимеразной цепной реакции с гибридационно-флюоресцентной детекцией продуктов амплификации;
- прямого иммунофлюоресцентного анализа;
- иммуноферментным методом с помощью тест-систем.

Серологический анализ включал детекцию сероконверсий противовирусных антител (АТ) классов G и E (IgG и IgE) в непрямом ИФА с использованием в качестве АГ очищенных ультрацентрифугированием цельновирионных вирусных концентратов (для АТ, специфичных к РСВ, АДВ, ВПГ, вирусу гриппа В). Определение уровня АТ к вирусам гриппа А(H1N1) и А(H3N2) проводили с использованием в качестве антигена для сенсibilизации твердой фазы очищенной фракции поверхностных гликопротеинов вирусов гриппа соответствующих субтипов, полученных после обработки вирусных концентратов детергентом β -октилглюкозидом. Носоглоточные пробы и сыворотки крови для анализа были получены от каждого пациента дважды с интервалом 14–28 дней.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью компьютеризированной программы StatstDirect.

В анализируемые группы были включены пациенты с ОБ с отсутствием очевидных причин обострения основного заболевания (на фоне общего ухудшения самочувствия клиническая диагностика возможных острых респираторных вирусных инфекций — ОРВИ — была затруднена, не зарегистрированы контакт с инфицированными лицами и воздействие внешних алергизирующих факторов).

Проведенное комплексное вирусологическое исследование показало, что у 10 обследованных с ОБ общее ухудшение самочувствия было ассоциировано с вирусными инфекциями.

Частота диагностирования ОРВИ составила 83,3%. Смешанные вирус-вирусные ассоциации (2–3 инфекции) обнаружены у 25,0% пациентов. Наиболее часто выявляемыми инфекциями были пандемический грипп А(H1N1)pdm09 (50%), активно циркулировавший на северо-западе РФ в рассма-

Результаты вирусологического обследования больных ОБ

Пациент, №	Возраст, годы	С/к вирус-специфических IgG	Повышенный уровень в крови или с/к вирусспецифических IgE	Выявление вирусной инфекции при обострении
1	19	A(H1N1)pdm09	Отр.	АДВ, A(H1N1)pdm09
2	25	АДВ	АДВ	АДВ
3	22	Отр.	Отр.	Отр.
4	23	То же	То же	АДВ
5	21	—»—	РСВ (с/к) A(H1N1) pdm09(с/к)	РСВ, АДВ, A(H1N1)pdm09
6	22	—»—	Отр.	Отр.
7	19	A(H1N1)pdm09	То же	A(H1N1)pdm09
8	39	Отр.	—»—	АДВ
9	28	Н/а	Н/а	ПГЗ
10	29	A(H1N1)pdm09	A(H1N1)pdm09(с/к)	A(H1N1)pdm09
11	19	Отр.	Отр.	Риновирус, A(H1N1)pdm09
12	40	Н/а	Н/а	A(H1N1)pdm09

Примечание. * Н/а – не анализировано; с/к – сероконверсия.

триваемый период, и АДВ-инфекция – 41,7% (см. таблицу). РСВ обнаружен лишь у 1 пациента.

Латентная аденовирусная инфекция признана одной из возможных причин обострений при ОБ [4, 10]. РСВ и АДВ – наиболее часто выявленные у обследованных патогены. Краткосрочность проведенного исследования не позволила в полной мере рассмотреть проблему вирусной персистенции. Тем не менее АДВ у пациентов с ОБ наблюдалась в течение 15 дней. Длительного присутствия антигенов других патогенов (в том числе вируса гриппа А) в пробах, полученных от больных ОБ, не отмечено.

Представленные данные о возможности длительного нахождения компонентов РСВ и АДВ в верхних отделах респираторного тракта при отсутствии ответа РСВ- и АДВ-специфических IgG соответственно в 75 и 83% случаев (см. таблицу) позволяют предположить, что в некоторых случаях обострение хронической патологии может быть связано с длительным наличием в организме антигенов указанных вирусов, вызывающих долгосрочное воспаление, или активированием латентной вирусной инфекции. Поэтому одной из задач исследования был анализ активности специфического гуморального иммунного ответа на выявленную инфекцию – конверсий вирусспецифических IgG в крови, поскольку наиболее эффективные протективные противовирусные АТ относятся в основном к этому классу иммуноглобулинов.

Серологический анализ (см. таблицу) показал, что в 63% случаев гриппа А(H1N1)pdm09 (у 5 из 8 пациентов с ОБ) наблюдался характерный для острого течения заболевания активный ответ на данную инфекцию (сероконверсии H1-специфических IgG).

Из 12 обследованных пациентов с ОБ 8 получали гормонотерапию (симбикорт, беклазон или дексазон). Известно, что глюкокортикостероиды (ГК), обладая противовоспалительным эффектом, ингибируют синтез антигенспецифических IgE [9]. Однако не выявлено статистически значимой связи между гормонотерапией и наличием вирусспецифических IgE в крови у пациентов обеих групп – коэффициент корреляции Спирмена составил в среднем 0,35 ($p > 0,05$).

Таким образом, высокое содержание в крови IgE, специфичных к РСВ или вирусу гриппа А, уровень которых не снижался под действием ГК, может быть одним из факторов, вызывающих обострение хронической обструктивной респираторной патологии.

Обострение и общее ухудшение самочувствия при ОБ у взрослых больных ассоциировано с вирусными инфекциями в 83,3% случаев. Смешанные вирус-вирусные ассоциации показаны в 25,0% случаев.

У обследованных нами пациентов с обострением ОБ преобладали пандемический грипп А(H1N1)pdm09 (50%) и АДВ-инфекция (41,7%).

Анализ ответа на инфекцию вирусспецифических IgG у больных ОБ свидетельствовал об остром течении гриппа А(H1N1)pdm09 (63% сероконверсий). Реакция РСВ- и АДВ-специфических IgG отсутствовала соответственно у 75 и 83% вирусинфицированных больных, что являлось фактором риска для формирования латентной/персистентной инфекции и частого реинфицирования.

Для РСВ-инфекции и гриппа А(H1N1)pdm09 (в отличие от АДВ-инфекции, наблюдаемой у пациентов ОБ) было ха-

рактерным наличие аллергического компонента, показателем чего служил высокий уровень вирусспецифических IgE в крови. Это может являться одним из факторов, способствующих длительному ухудшению самочувствия при хронической обструктивной респираторной патологии.

Таким образом, проведенное нами исследование доказывает необходимость изменения тактики борьбы с респираторными инфекциями – выбора и использования эффективных профилактических, лечебных средств на всех этапах ведения пациентов с ОБ. Выявление роли вирусных патогенов в формировании и поддержании хронического воспаления при ОБ побуждает расширить подходы к лечению и целенаправленной профилактике, способствующей стабилизации клинических проявлений болезней.

Литература

1. Авдеев С.Н., Авдеева О.Е. Пульмонология: Национальное руководство. Под ред. А.Г. Чучалина / М., 2009; с. 13–8.
2. Кривицкая В.З., Александрова Н.И., Орлов А.В. и др. Реакция иммуноглобулина А на респираторно-синцитиальную вирусную инфекцию у детей и взрослых с различными формами острого и хронического бронхита // Иммунология. – 1999; 2: 51–5.
3. Кривицкая В.З., Соминина А.А., Суховецкая В.Ф. и др. Иммунопатологический аллергический Th2-тип противовирусного гуморального иммунного ответа у детей с респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией // Цитокины и воспаление. – 2004; 3 (3): 34–41.
4. Соминина А.А., Кривицкая В.З., Войцеховская Е.М. и др. Практические рекомендации по диагностике вирусных инфекций / СПб, 2005; 21 с.
5. Ковалева Л.Ф., Суркова Е.А., Гембицкая Т.Е. Облитерирующий бронхолит в подростковом и молодом возрасте: некоторые аспекты инфекционного воспаления // Врач. – 2012; 1: 7–10.
6. Ковалева Л.Ф., Ляпина Е.Н. Место лучевой диагностики в диагностике хронического бронхолита у лиц молодого возраста // Медицинский альманс. – 2016; 1: 57–63.
7. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости / СПб: ЭЛБИ-СПб, 2003; чс 543.
8. Черняев А.Л., Чучалин А.Г. Патологическая анатомия и классификация бронхолитов // Пульмонология. – 2002; 2: 6–11.
9. King T.E.Y. Bronchiolitis // Interstitial Lung disease. – 2000; 5: 244–66.
10. Lee S., Won T., Kim J. et al. Effects of dexamethasone on expression of transforming growth factor-beta in the mouse model of allergic rhinitis // Laryngoscope. – 2007; 117 (8): 1323–8.
11. Markopoulou K., Cool C., Elliot T. et al. Obliterative bronchiolitis: varying presentations and clinicopathological correlation // Eur. Respir. J. – 2002; 19: 20–30. doi: 10.1183/09031936.02.00282001.
12. Ogawa E., Elliot W., Hughes F. et al. Latent adenoviral infection induces production of growth factors relevant to airway remodelling in COPD // Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. – 2004; 286: 189–97.

ROLE OF VIRAL INFECTIONS IN THE DEVELOPMENT OF BRONCHIOLITIS OBLITERANS IN ADULTS

L. Kovaleva¹, Candidate of Medical Sciences; **V. Krivitskaya**², Biol.D; Professor **M. Petrova**¹, MD; **O. Titova**¹, MD

¹Research Institute of Pulmonology, Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

²Research Institute of Influenza, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg

The paper analyzes the role of respiratory viral agents (influenza A and B viruses, adenoviruses, and respiratory syncytial virus) in the development of bronchiolitis obliterans.

Key words: pulmonology, bronchiolitis obliterans, respiratory viruses, virus persistence.