

ID: 2013-02-376-A-2479

Оригинальная статья

Рукуйжа М.С., Незабудкин С.Н., Коростовцев Д.С., Незабудкина А.С.

Chlamydophila pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae в формировании Th2 иммунного ответа и неспецифической гиперреактивности бронхов

ГБОУ ВПО СПб Государственный Педиатрический Медицинский Университет Минздрава России

Ключевые слова: Chlamydophila pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, бронхообструктивный синдром, неспецифическая гиперреактивность бронхов

Введение

Развитие новых иммунологических и молекулярных методов диагностики, привело к повышению выявления атипичных микроорганизмов (Chlamydophila pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae) и явилось толчком к изучению их роли в развитии различных бронхолегочных заболеваний. Савенкова М.С., 2005; Зайцева О.В., 2003; Rohde G., Rupp J., D.L. Hahn, 2009; считают, что внутриклеточные возбудители могут обусловить как дебют бронхообструктивного заболевания, так и явиться причиной его обострения и утяжеление течения. Однако Sebastian L. Johnston and Richard J. Martin, 2005 год, в обзорной статье приводят данные об отсутствии связи хламидийной и микоплазменной инфекций с развитием бронхиальной астмы и бронхообструктивного синдрома.

Таким образом, несмотря на то, что при хламидийной и микоплазменной инфекциях преобладает Th2 тип иммунного ответа (И.Г. Ахапкина, 2011; Tanaka H, 1998), влияние этих внутриклеточных микроорганизмов на дебютирование бронхиальной астмы и утяжеление её течения до настоящего времени не определено. Предполагается, что хроническое воспаление дыхательных путей, вызванное персистенцией хламидий и микоплазм, увеличивает восприимчивость бронхов к аллергенам и повышает неспецифическую гиперреактивность бронхов (НГБД) («Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 2012 г.)

Гиперреактивность дыхательных путей, которая является основой для формирования бронхообструктивного синдрома, как у детей, так и у взрослых, в ряде случаев имеет наследственный компонент и тесно связана с иммунологическим генотипом Th2 и воспалением дыхательных путей и, нередко, сопровождается повышенной выработкой IgE-антител к неинфекционным и инфекционным аллергенам.

Основные известные механизмы развития неспецифической гиперреактивности бронхиального дерева (НГБД) (Незабудкин С.Н, 2008; Приходько А.Г. 2011; GINA 2011):

- Снижение эластичности в результате хронического воспаления (триптаза, катионные белки, эозинофилы).
- Гиперплазия гладкой мускулатуры.
- Повышение гиперреактивности периферических афферентных рецепторов бронхов (баро-, хемо-, ирритантных).
- Изменение реактивности эфферентных рецепторов бронхов (M1- холинорецепторов, β_2 -адренорецепторов, альфа1-адренорецепторов, H1, 2-гистаминорецепторов, серотонинорецепторов и др.)
- Изменение ответных реакций со стороны ЦНС (эндорфины, энкефалины, серотонин, норадреналин, аденозин, нейропептиды).
- Гиперсекреция слизи (у 30 % больных).
- Метаплазия и гиперплазия секреторных клеток (провоспалительные ИЛ4, ИЛ9, ИЛ13, нейропептиды, эластаза, химаза, лейкотриены, холинэргия и др.) (Leff AR. 2001, Barnes PJ. 2002).

Большинство пульмонологов отмечают, что в последнее десятилетие НГБД играет ведущую роль в формировании обострений и существенном снижении качества жизни у больных с бронхообструктивным синдромом. Данное обстоятельство, прежде всего, связано с урбанизацией, а именно:

- Увеличением в атмосфере ингаляторных ирритантов (двуокись серы, окиси железа, свинца и др.)
- Длительное пребывание в закрытых помещениях (работа, дом, учеба, транспорт), в которых содержится значительное количество различных раздражающих веществ – табачный дым, резкие запахи духов, лака, краски и др.
- Снижением физической активности, способствующей детренированности и развитию бронхиальной обструкции при минимальной физической нагрузке у части больных.
- Хроническим стрессом.
- Катастрофическим ростом “болезней цивилизации”, которые требуют приема медикаментов (бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, антибиотиков), повышающих гиперреактивность бронхов.
- Важное значение отводится метеофакторам (холодный воздух, ветер, изменение атмосферного давления) в возникновении обострений обструктивного синдрома у метеозависимых больных (Tan WC. 2005, Bumbacea D, Campbell D. 2004).

В последние годы актуальным у больных с бронхообструктивным синдромом рецидивирующего течения (в том числе и бронхиальной астмой) представляется изучение роли микробно - вирусных ассоциаций, где одним из инфекционных агентов являются внутриклеточные возбудители Chlamydophila pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae. Внутриклеточные возбудители могут обусловить как дебют бронхообструктивного заболевания, так и явиться причиной его обострения и утяжеление течения (Лобзин Ю.В. 2010).

Цель и задачи работы – определить роль Chlamydophila pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae в формировании: бронхообструктивного синдрома, гиперреактивности бронхов, Th2 типа иммунного ответа и динамику уровня IgE в плазме крови.

Материал и методы

Работа проводилась на базе Центра восстановительного лечения для детей с аллергическими заболеваниями (СПб ГБУЗ ДГП №35). Было обследовано 207 больных, направленных на консультацию к пульмонологу по поводу подострого кашля (продолжительностью более 3 недель, но менее 8; M.D. Shields, 2008), не поддающегося симптоматической противокашлевой терапии. В исследование включены дети с 1 года до 18 лет, 114 мальчиков, 93 девочки. Детей до 3 лет – 15 человек (7%), с 3-6 лет 84 человека (40,7%), с 7 до 14 лет 90 пациентов (43,6%), старше 15 лет 18 больных (8,7%).

Анамнестические данные собраны при опросе пациентов, родителей, анализе всей предоставленной медицинской документации. Состояние пациентов оценивалось в динамике (длительность катаралла не менее 1 года). Иммунологическое обследование включало определение: общего Ig E (тест системы «Алкор-био»); IgM, IgG антител в сыворотке крови к Chlamydomphila pneumoniae, Mycolasma pneumoniae, Cytomegalovirus, титра антител к коклюшу и паракоклюшу (тест-системы ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). Молекулярная диагностика: выделение ДНК патогенов (Chlamydomphila pneumoniae, Mycolasma pneumoniae, Cytomegalovirus) из брaш - биоптатов слизистой носо-глотки методом ПЦР (наборы «АмплиСенс», Россия). Функциональное обследование пациентов заключалось в проведении спирографии (спирограф Micro Medical Limitid, England), бронходилатационный тест с β_2 агонистом (200 мг альбутерола), ингаляционный проверочный тест с возрастающими концентрациями гипертонических растворов NaCl (с 0,9% до 28,8%) на аппарате PARI Master Провотест II.

Результаты

У 107 пациентов была выявлена внутриклеточная инфекция: хламидийная инфекция у 80 детей (39%), у 27 (13%) пациентов микоплазменная инфекция. Причины длительного кашля у остальных детей следующие: коклюш (5,8%), паракоклюш (4,8%), цитомегаловирусная инфекция (5,8%), аллергический ринит (отёк слизистых оболочек носа) (4,3%), аденоидит (6,2%), субатрофический фарингит (1,5%), респираторный тик (0,8%), аллергические заболевания нижних дыхательных путей (трахеобронхит 5,8%, бронхообструктивный синдром 5,3%, бронхиальная астма 7,7%).

В дальнейшем проводилось наблюдение детей с хламидийной или микоплазменной инфекцией. Бронхообструктивный синдром диагностирован у 52,3% (56 человек) больных. Из них впервые у 10,8% (6 человек) выявлена обструкция дыхательных путей; у 23,2% (13 человек) - бронхиальная астма. У 32 детей хламидийная и микоплазменная инфекция привела к обострению и утяжелению персистирующей бронхиальной астмы: лёгкой степени тяжести была у 61%, среднетяжёлая у 35,8%, тяжёлая у 3,2% пациентов.

По результатам спирографии у всех детей с бронхообструктивным синдромом выявлено нарушение бронхиальной проводимости средней степени тяжести (Лукина О.Ф., 2002; Клемент Р.Ф., 1994).

Бронхообструктивный синдром, вызванный Chlamydomphila pneumoniae, Mycolasma pneumoniae был расценен как средней степени тяжести у 62,5% больных, что требовало назначения ингаляционной небулайзерной терапии средними и высокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с β_2 агонистами. Длительность терапии не менее 5 дней.

Пациенты с Chlamydomphila pneumoniae или Mycolasma pneumoniae получили антибактериальную терапию по общей схеме: азитромицин 10 мг/кг/сут. $\times$ 1 раз в сутки в течение 7 дней, затем 10 мг/кг/сут. $\times$ 1 раз в сутки на 14, 21, 28 дни. Противомикробная терапия назначалась в сочетании с индукторами эндогенного интерферона в зависимости от возраста, по рекомендуемым схемам (младший возраст – виферон или генферон в суппозиториях; с 4 лет – циклоферон таблетки 150 мг).

НГРБ оценивали по данным ингаляционного проверочного теста (ИПТ) с возрастающими концентрациями растворов NaCl через 6 недель после выздоровления (отсутствие кашлевого синдрома).

Для ингаляций использовали свежеприготовленные 0,9% 1,8% 3,6% 7,2% 14,4% 28,8% р-ры NaCl. Концентрацию 28,8% считали сверхпороговой и использовали в сомнительных случаях. Ингаляции проводили с интервалом в 3 мин. между ингаляциями. При возникновении на фоне ингаляции кашля, свистящего дыхания, снижения ОФВ1 на 12% и ПСВ на 20% данную концентрацию NaCl считали пороговой. Спровоцированный бронхоспазм купировали альбутеролом через спейсер в возрастной дозе. Реактивность бронхов оценивали в баллах в зависимости от результатов ИПТ.

Степень НГРБ оценивали согласно **таблице 1**.

Таблица 1. Пороговые концентрации растворов NaCl (мг, %).

степень НГРБ	концентрация раствора NaCl	баллы
высокая	18 мг (0,9%)	7
	36 мг (1,8%)	6
средняя	72 мг (3,2%)	5
	144 мг (7,2%)	4
низкая	288 мг (14,4%)	3
	576 мг (28,8%)	2
отрицательная	1152 мг (57,6%)	1

Отсутствию реакции на концентрацию 57,6% (1152мг) оценивали как норму.

ИПТ проводили в 3 группах больных: А - дети с бронхиальной астмой, не получающие базисной терапии (21 ч), Б - дети синдромом бронхообструкции, выявленного на фоне инфекций (22 ч), В - дети, у которых на фоне инфекционного заболевания бронхообструктивный синдром не выявлен (25 ч) (**рисунк 1**).

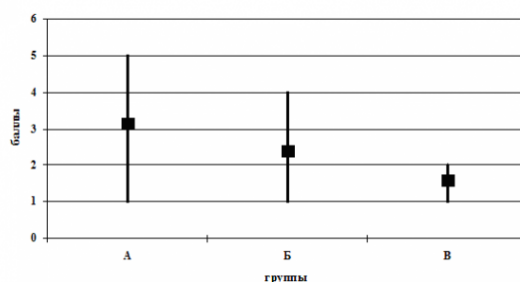


Рисунок 1. Реактивность бронхов по результатам ИПТ (в баллах) у детей перенёсших респираторный микоплазмоз и хламидиоз

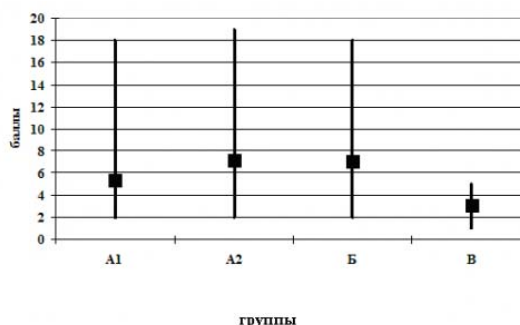


Рисунок 2. Уровень IgE общего в сыворотке крови (в баллах) у детей перенёсших респираторный микоплазмоз и хламидиоз.

Из данных рисунка 1 следует, что после перенесённой *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* инфекций более высокая НГБР выявляется у детей с бронхиальной астмой (гр. А) - 3,14 (1 - 5) балла и обструктивным бронхитом (гр. Б) - 2,4 (1 - 4) балла, однако у 12 детей из 25 с инфекционным бронхитом (гр. В) НГБР так же была повышена (А/В $p \leq 0,01$; Б/В $p \leq 0,01$).

Для определения роли хламидийной и микоплазменной инфекции в формировании Th2 иммунного ответа, у всех детей определяли IgE в плазме крови через 6 недель после завершения антибактериальной и иммуномодулирующей терапии (62 «атопика», 45 «не атопиков»).

Общее содержание IgE оценивали в баллах, в возрастающей арифметической прогрессии: 1 балл – норма, 2 – удвоение и т.д. (рисунок 2). Группы: А1 – «атопики», которым определяли уровень IgE в сыворотке крови до инфицирования, А2 – «атопики», которым определяли уровень IgE в сыворотке крови после инфицирования (А1 – А2 $p \leq 0,01$); Б – «атопики», которым однократно определяли уровень IgE после перенесённой инфекции; В – «не атопики», которым однократно определяли уровень IgE после перенесённой инфекции.

При исследовании выявлено, что у 80 из 107 больных уровень IgE повышался достоверно выше нормы. При этом у больных с бронхиальной астмой (А1, А2) повысился с 5,4 (2-18) балла до 7,2 (3-19) балла ($p \leq 0,01$). У неатопиков (гр. В) так же выявлены повышенные показатели IgE в плазме крови после перенесённой инфекции, у 19 из 52 человек в среднем 2,7 (1-5) балла.

Обсуждение

Бронхообструктивный синдром является частым осложнением *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* инфекций (52,3%).

Заключение

Chlamydomphila pneumoniae, *Mycoplasma pneumoniae* приводят: к увеличению НГБД у больных с бронхиальной астмой и утяжелению течения заболевания; дебюту бронхиальной астмы у 23,2% больных.

При лечении хламидийной и микоплазменной инфекций следует использовать длительный курс антибактериальной терапии макролидами (до 4 недель).

Хламидийная и микоплазменная инфекция способствует формированию Th2 иммунного ответа, что подтверждено повышением содержания IgE в плазме крови пациентов. Это делает необходимым включение в терапию данных инфекций индукторов эндогенного интерферона.

Литература

1. Ахапкина И.Г., «Микоплазмозы и хламидиозы – современный взгляд», Consilium Medicum том 13 №4, 2011.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы, пересмотр 2011 г.
3. Лобзин Ю.В, Позняк А.Л, Сидорчук С.Н, «Хламидийные инфекции. Диагностика, клиника, лечение, реабилитация», руководство для врачей, 2010.
4. Лукина О.Ф., «Клиническое значение провокационных тестов у детей с аллергическими заболеваниями», методические рекомендации, 2002.
5. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 2012.
6. Незабудкин С.Н, Антонова Т.И, «Гиперреактивность бронхов и её коррекция у детей с бронхиальной астмой», Иммунология та алерпергология №4, 2008.
7. Приходько А.Г, Перельман Ю.М, Колосов В.П, «Гиперреактивность дыхательных путей», Владивосток, 2011, 204 с.

8. Shields M.D., Bush A., Everard M.L., McKenzie S., "Recommendations for the assessment and management of cough in children", Thorax 2008, №63.
9. Sebastian L. Johnston and Richard J. Martin, «*Chlamydomphila pneumoniae* and *Mycolasma pneumoniae*, a role in asthma pathogenesis? », American journal of respiratory and critical care medicine, 2005.
10. Tanaka H, Abe S, Tamura H. Pathological changes by the imbalance of host T-helper lymphocyte subset in *Mycoplasma pulmonis* pneumonia of mice Kansenshogaku Zasshi 1998.