Хроническая колонизация и инфекция дыхательных путей: этиология и механизмы

Инфекция и колонизация

Дыхательные пути разделяют на верхние (выше надгортанника) и нижние (ниже надгортанника), которые различаются прежде всего концентрацией микрофлоры. Слизистая оболочка верхних дыхательных путей богато населена бактериями, а нижние дыхательные пути в норме стерильны. Присутствие микроорганизмов в дыхательных путях может носить характер колонизации или инфекции. Основное различие между этими состояниями кроется в их значении для организма человека. Если возбудитель оказывает болезнетворное воздействие, нередко сопровождающееся реакцией иммунной системы, это расценивается как инфекция.

Некоторые хронические заболевания легких, в первую очередь муковисцидоз (МВ) и немуковисцидозные бронхоэктазы, сопровождаются изменением микрофлоры нижних дыхательных путей, при этом выявляется массивное обсеменение трахеобронхиального дерева микроорганизмами с выраженной воспалительной реакцией, т.е. развивается хроническая инфекция, течение которой состоит из сменяющих друг друга фаз стабильного состояния и обострения. В отличие от этих заболеваний при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) присутствие микроорганизмов в нижних дыхательных путях не вызывает ярких клинических проявлений и носит характер колонизации. Такая терминология призвана разграничить пассивное микробное присутствие от активной инфекции в период обострения. Хроническая бактериальная инфекция при ХОБЛ вносит определенный вклад в прогрессирование заболевания.

"Замкнутый круг"

Инфекция и воспаление формируют "замкнутый круг". Так, при бронхоэктазах начальным этапом является нарушение мукоцилиарного клиренса, что приводит к накоплению бронхиального секрета в дыхательных путях, который, в свою очередь, становится почвой для развития хронической бронхиальной инфекции, последняя еще больше ухудшает состояние мукоцилиарного клиренса. При ХОБЛ ситуация несколько сложнее: ингаляция патогенных частиц или газов, в том числе табачного дыма, оказывает разнообразное негативное воздействие на иммунную защиту легких, что способствует развитию хронической инфекции. Инфекция стимулирует хроническое воспаление, которое в дальнейшем приводит к поломке этой защиты респираторного тракта.

Влияние хронической микробной инфекции на патогенез ХОБЛ осуществляется с помощью двух механизмов. Микроорганизмы могут самостоятельно стимулировать воспаление: рецепторы распознавания микроорганизмов, такие как toll-like рецепторы, взаимодействуют со специфическими компонентами микробной клетки и стимулируют развитие воспалительного ответа. Указанный механизм, скорее всего, имеет место при хронической колонизации типичными микроорганизмами, такими как нетипируемый Haemophilus influenzae и Pseudomonas aeruginosa. Второй предполагаемый механизм непрямой, и его начальным звеном является нарушение иммунной защиты легких, а затем микроорганизмы усиливают воспалительное и патогенное действие табачного дыма.

Подтверждение хронической микробной инфекции при ХОБЛ

У значительной части (более 50%) больных ХОБЛ развиваются бронхоэктазы, которые ухудшают легочную функцию, усиливают симптомы хронического бронхита и способствуют повышению частоты госпитализаций. Наличие бронхоэктазов четко связано с хронической колонизацией бронхиального дерева Haemophilus influenzae и Pseudomonas aeruginosa [1]. У больных с бронхоэктазами в сыворотке крови значительно повышены концентрации маркеров воспаления.

В посеве бронхоальвеолярных смывов условно-патогенные возбудители были выявлены у 36% больных ХОБЛ, одного здорового добровольца и не были обнаружены ни у кого из бывших курильщиков, не болеющих ХОБЛ [2]. Присутствие микроорганизмов в нижних отделах дыхательных путей у больных ХОБЛ отмечается значительно чаще, чем у курильщиков с нормальной легочной функцией, и сопровождается увеличением числа нейтрофилов, повышением концентрации интерлейкина-8 и активной матриксной металлопротеиназы в крови [2, 3]. Даже в отсутствие симптомов обострения наличие бактерий в мокроте у больных ХОБЛ изменяло баланс между активностью протеаз (нейтрофильной эластазы) и антипротеаз (секреторный лейкоцитарный ингибитор протеаз – SLPI) в мокроте и сопровождалось повышением активности воспаления в дыхательных путях, которое прямо коррелировало с величиной бактериальной нагрузки [4, 5]. Известно, что именно нарушение баланса протеаз и антипротеаз является основной причиной повреждения легких при ХОБЛ.

Таким образом, результаты многочисленных исследований по изучению ХОБЛ соответствуют теории "замкнутого круга" инфекции и воспаления при этом заболевании. По-видимому, стерильность нижних дыхательных путей нарушается даже у курильщиков, не имеющих ХОБЛ. По мере развития и прогрессирования ХОБЛ инфекция становится более частой, воспаление нарастает, в дыхательных путях появляются лимфоидные инфильтраты и формируются бронхоэктазы. Однако все указанные исследования являются одномоментными, а для подтверждения этой теории необходимо проведение проспективных исследований с осуществлением мероприятий по снижению бактериальной нагрузки в дыхательных путях и торможению прогрессирования заболевания.

* Публикация подготовлена ст. науч. сотр. НИИ пульмонологии ФМБА России С.Ю. Чикиной по материалам: Sethi S. Chronic bronchial infection/colonisation: aetiology and mechanisms // Eur. Respir. Mon. 2013. V. 60. P. 34–45.

Этиология хронической микробной инфекции

Наиболее частыми патогенными возбудителями при ХОБЛ являются типичные микроорганизмы H. influenzae, Streptococcus pneumoniae, P. aeruginosa, Staphylococcus aureus и Enterobacteriaceae, атипичные микроорганизмы Chlamydia pneumoniae и Mycoplasma pneumoniae, вирусы гриппа, парагриппа, риновирус, аденовирус и респираторно-синцитиальный вирус, а также Pneumocystis jiroveci, относящийся к классу грибов.

Из **типичных микроорганизмов** чаще всего в бронхиальном секрете у больных ХОБЛ обнаруживается H. influenzae. Хроническое инфицирование этим возбудителем связано с формированием хронического воспаления и бронхоэктазов при ХОБЛ. В отличие от ХОБЛ при МВ наиболее частым возбудителем и основным микробным фактором, вызывающим прогрессирование заболевания, является P. aeruginosa.

P. aeruginosa чаще встречается при более тяжелом течении ХОБЛ, но его поведение и роль при ХОБЛ отличаются от таковых при МВ. Хроническая инфекция этим возбудителем при ХОБЛ связана с формированием бронхоэктазов.

Другими частыми причинами обострения ХОБЛ служат S. pneumoniae и Moraxella catarrhalis, однако они редко персистируют в дыхательных путях в течение длительного времени и играют меньшую роль в хронической инфекции. Роль S. aureus и Enterobacteriaceae как возбудителей острых и хронических инфекций при ХОБЛ пока не определена окончательно.

Нет пока единого мнения и относительно роли **респираторных вирусов** при ХОБЛ.

Роль **Chlamydia pneumoniae** при ХОБЛ также неоднозначна. Вероятно, частота ее выявления в мокроте повышается по мере прогрессирования заболевания. Так, L. Von Hertzen et al. обнаружили этот возбудитель у 71% больных тяжелой ХОБЛ, у 46% больных легкой и среднетяжелой ХОБЛ и не выявили ни у одного пациента из контрольной группы [6]. Однако не доказана взаимосвязь между присутствием C. pneumoniae и интенсивностью воспаления в легочной ткани. Предполагается, что C. pneumoniae может быть коинфекцией, облегчающей хроническое инфицирование типичными возбудителями.

Pneumocystis jiroveci распространена среди иммуноскомпрометированных больных; ее присутствие в легочной ткани сопровождается ухудшением легочной функции. Сочетание ВИЧ-инфекции и колонизации P. jiroveci приводит к развитию обструктивных заболеваний легких. Более того, у ВИЧ-инфицированных больных при воздействии табачного дыма риск развития эмфиземы выше, чем у иммунокомпетентных курильщиков.

В то же время следует учитывать, что молекулярные методы диагностики инфекции, хотя и более чувствительны, чем бактериологические, не лишены недостатков. Во-первых, на их результат больше влияет контаминация, приводя к ложноположительным результатам. Во-вторых, молекулярные методы не позволяют идентифицировать штамм возбудителя. В-третьих, высокая чувствительность этих методов позволяет выявлять самые незначительные количества микроорганизмов, патогенетическая роль которых сомнительна; следовательно, положительный результат не всегда будет клинически значимым.

Противоинфекционный иммунитет бронхолегочной системы

При несостоятельности врожденных механизмов иммунитета включаются механизмы приобретенного иммунитета – клеточные и гуморальные. Их дисфункция также способствует персистенции бронхиальной инфекции при ХОБЛ.

Механизмы врожденной иммунной защиты легких страдают при длительном воздействии патогенных частиц и газов, в частности табачного дыма. Вызванное табачным дымом воспаление также повреждает врожденную иммунную защиту легких. По мере прогрессирования ХОБЛ частота обострений и случаев хронического инфицирования дыхательных путей возрастает.

Стерильность дыхательных путей у здорового человека поддерживается благодаря **мукоцилиарному клиренсу**, который эффективно улавливает и удаляет из бронхиального дерева ингалированные и микроаспирированные микроорганизмы. Функция мукоцилиарного клиренса нарушается при изменении свойств бронхиального секрета (например, при МВ) или повреждении реснитчатого аппарата (например, при первичной цилиарной дискинезии); при этих состояниях всегда развивается острая и хроническая бронхиальная инфекция. При курении мукоцилиарный клиренс страдает из-за гиперпродукции бронхиального секрета и структурных нарушений реснитчатого аппарата, которые всегда развиваются у злостных курильщиков, а также из-за нейтрофильного воспаления в результате гиперсекреции слизи, замедления скорости биения ресничек и нарушения вязкоэластических свойств бронхиальной слизи.

Важную роль в противоинфекционной защите легких играет **иммуноглобулин А** (IgA), который является преобладающим иммуноглобулином в респираторной системе. Основная роль IgA состоит в обволакивании бактериальной клетки, тем самым он препятствует ее адгезии к поверхности бронхиального эпителия. Иммуноглобулин А помогает нейтрализовать и элиминировать микроорганизмы из дыхательных путей. У больных тяжелой ХОБЛ по сравнению с курильщиками, не болеющими ХОБЛ, количество IgA в респираторном тракте снижено, особенно в участках с плоскоклеточной дисплазией бронхиального эпителия.

В жидкости, выстилающей дыхательные пути, содержатся **антимикробные полипептиды**, которые помимо антимикробной активности обладают значимыми иммунорегуляторными свойствами. К ним относятся катионные полипептиды (лизоцим, лактоферрин, дефензины, кателицидины, SLPI). Риск обострений ХОБЛ повышается при снижении концентрации лизоцима в слюне и SLPI в мокроте. Во время инфекционных обострений ХОБЛ уровень SLPI значительно снижается, возвращаясь к исходному после купирования обострения. При колонизации и инфекционных обострениях, вызванных H. influenzae и M. catarrhalis, содержание лизоцима и лактоферрина снижается, а кателицидинов – повышается.

Широким спектром антимикробной активности обладают **сурфактанты** SP-D и SP-A, которые усиливают фагоцитарную функцию альвеолярных макрофагов. У курильщиков, особенно при эмфиземе, концентрация обоих видов сурфактанта снижается.

Ключевым звеном врожденного клеточного иммунитета в легких являются **альвеолярные макрофаги**. У больных ХОБЛ их способность фагоцитировать микробные клетки и выделять цитокины в ответ на бактериальные протеины уменьшается. После отказа от курения защитные функции альвеолярных макрофагов несколько восстанавливаются, но все равно остаются сниженными по сравнению с таковыми у здоровых некурящих людей.

Патогенез хронической бронхиальной инфекции

Бактериальный спектр при острой и хронической инфекции у больных ХОБЛ различен. Хроническая инфекция

чаще вызывается H. influenzae и P. aeruginosa, а обострения – S. pneumoniae и M. catarrhalis.

H. influenzae традиционно считается внеклеточным возбудителем, однако он может проникать внутрь клетки и персистировать там, становясь менее восприимчивым к воздействию антибиотиков и антител. Так, штаммы H. influenzae не выявляются при бактериологическом посеве мокроты, но могут быть обнаружены более чувствительными молекулярными методами (такими, как полимеразная цепная реакция).

Классическим механизмом персистенции P. aeruginosa при МВ является образование биопленок, внутри которых бактериальные клетки покрыты экстрацеллюлярным матриксом, который делает их менее восприимчивыми к действию антибиотиков и антител. В таком виде P. aeruginosa может персистировать в бронхиальном дереве у больных МВ годами, несмотря на многократные длительные курсы антибактериальной терапии в высоких дозах. Пока остается неясным, могут ли H. influenzae и P. aeruginosa образовывать биопленки у больных ХОБЛ.

Ингаляционные глюкокортикостероиды и хроническая бактериальная инфекция

В лечении больных ХОБЛ широко применяются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), особенно при тяжелом и крайне тяжелом течении болезни. Их противовоспалительный эффект четко доказан, они уменьшают выраженность симптомов, частоту обострений и степень бронхиальной обструкции, особенно при комбинации с длительнодействующими β_2-агонистами. Однако ИГКС обладают также и иммуносупрессивными свойствами, что не может не вызывать беспокойства при назначении их больным с хронической бронхиальной инфекцией. Прямое влияние ИГКС на хроническую инфекцию дыхательных путей при ХОБЛ не изучалось, однако доказано непрямое влияние в виде повышения частоты пневмонии у больных ХОБЛ на фоне терапии ИГКС, особенно флутиказоном. Во многих исследованиях продемонстрирована дозозависимая взаимосвязь между частотой пневмоний и дозами ИГКС при ХОБЛ. Ингаляционные глюкокортикостероиды уменьшают число лимфоцитов в стенке бронхов и легочной ткани, что, возможно, является причиной повышения частоты пневмоний. В то же время ИГКС не способствуют увеличению летальности больных ХОБЛ, вероятно, потому что ослабление иммунной защиты сопровождается уменьшением тяжести основного заболевания. Для установления влияния ИГКС на течение ХОБЛ с хронической бронхиальной инфекцией требуются дополнительные исследования.

Заключение

Таким образом, в последнее время достигнуто бесспорное понимание значимости бронхиальной инфекции при некоторых заболеваниях легких, в первую очередь МВ и ХОБЛ. При этих заболеваниях, особенно при некоторых фенотипах ХОБЛ, бронхиальная инфекция существенно изменяет течение и прогноз заболевания. Некоторые микроорганизмы, прежде всего H. influenzae и P. aeruginosa, формируют механизмы подавления врожденной иммунной защиты, что способствует их персистенции в дыхательных путях. Дальнейшее изучение роли и механизмов хронической бактериальной инфекции позволит разработать новые терапевтические подходы к лечению этих заболеваний.

Список литературы

1. Martinez-Garcia M.A. et al. // Chest. 2011. V. 140. P. 1130.
2. Sethi S. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. V. 173. P. 991.
3. Soler N. et al. // Eur. Respir. J. 1999. V. 14. P. 1015.
4. Parameswaran G.I. et al. // BMC Infect. Dis. 2009. V. 9. P. 178.
5. Hill A.T. et al. // Am. J. Med. 2000. V. 109. P. 288.
6. Von Hertzen L. et al. // Epidemiol. Infect. 1997. V. 118. P. 155.

Продолжается подписка
на научно-практический журнал

"АТМОСФЕРА. НОВОСТИ КАРДИОЛОГИИ"

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода
по каталогу агентства "Роспечать" – 340 руб., на один номер – 170 руб.
Подписной индекс 37211.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Редакционную подписку на этот и любой другой журнал
издательства "Атмосфера" можно оформить на сайте http://atm-press.ru
или по телефону: (495) 730-63-51