

Роль микоплазм и хламидий в этиологии и патогенезе острых и хронических бронхитов

 В.И. Светлаков, Д.Б. Утешев, А.А. Карабиненко

*Кафедра госпитальной терапии № 2
Лечебного факультета РГМУ*

Патогенетические аспекты инфекции бронхиального дерева

Главным условием участия микроорганизмов в патогенезе бронхита является их колонизация, т.е. постоянное пребывание с жизнеобеспечением.

Адгезия бактерий — первый этап колонизации. Этот процесс носит специфический характер и осуществляется на уровне муцина бронхиальной слизи, эпителия и экстрацеллюлярного матрикса. Специфичность адгезии определяется наличием на каждой бактерии и на объектах адгезии структур, специфически комплементарных друг к другу, что обеспечивает фиксацию бактерий. Так, в муцине адгезивные молекулы представлены различными гликопротеидами. В норме специфическая связь бактерий с муцином играет положительную роль, поскольку при сохраненном мукоцилиарном клиренсе происходит их эвакуация из респираторного тракта.

Поэтому важным условием колонизации микроорганизмов является **нарушение мукоцилиарного транспорта**. Известно, что нарушение мукоцилиарного транспорта — обязательный компонент патогенеза бронхита. Оно возникает под влиянием ряда факторов, главным из которых является курение. Однако и сами бактерии за счет своих факторов инвазивности вносят существенный вклад в формирование мукоцилиарной недостаточности. Факторы инвазивности пневмотропных бактерий представлены следующими системами: экзoenзимы, эластазы, фосфолипаза, пиг-

менты, IgA-протеазы, цилиостатический фактор, нейраминидаза. Под действием бактериальных факторов инвазивности нарушается опсонизация бактерий, что ведет к дефектам фагоцитоза, подавляется мукоцилиарный клиренс, и в конечном итоге усиливается адгезия.

Следующий уровень адгезии бактерий — эпителиальные клетки (клетки мерцательного эпителия, бокаловидные и базальные клетки). Основным условием адгезии бактерий к эпителиальным клеткам является их повреждение, что ведет к обнажению трансмембранных гликолипидов и гликопротеидов, играющих роль рецепторов адгезии для бактерий. Поэтому адгезия происходит как при повреждении эпителия, так и в процессе регенерации.

Основные компоненты экстрацеллюлярного матрикса, являющиеся адгезивными рецепторами для бактерий, — ламинин, I и IV типы коллагена, фибронектин, т.е. важные составляющие репаративного процесса.

Взаимоотношение колонизирующих микроорганизмов с иммунной системой таково, что **иммунный ответ** на персистирующую инфекцию не в состоянии эффективно элиминировать персистирующие бактерии, а способен лишь в определенной мере ограничивать безудержный рост бактериальной популяции. Другими словами, колонизация бактерий в респираторном тракте — свидетельство недостаточности факторов защиты. Основными компонентами системы местной защиты, ответственными за ограничение пролиферации бактерий, являются

Рекомендации по ведению больных

секреторный IgA, лизоцим и лактоферрин бронхиального секрета. Адекватный иммунный ответ на бактерии нарушают иммуносупрессивные воздействия факторов риска бронхита и некоторые медикаменты. В частности, накоплено достаточно данных, подтверждающих повышение частоты колонизации бактерий в респираторном тракте при длительной терапии глюкокортикоидными. Другими словами, относительная иммунная недостаточность — важное условие персистенции и пролиферации микроорганизмов в респираторном тракте.

Персистирующие микроорганизмы запускают целый каскад иммунологических реакций с выделением большого числа противовоспалительных медиаторов и хемоаттрактантов. Связываясь с CD14 на поверхности макрофагов, бактериальные липополисахариды запускают каскад реакций, направленных на формирование иммунного ответа, что проявляется воспалительной реакцией в местах локализации альвеолярных макрофагов.

Среди множества провоспалительных следствий колонизации микроорганизмов особое место занимает привлечение в респираторную систему и активация нейтрофилов. Таким образом, персистирующие микроорганизмы поддерживают хроническое воспаление не столько непосредственно, сколько опосредованно, через активацию основных клеток-эффекторов: нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, эпителиальных и эндотелиальных клеток. Исходя же из концепции, что хронический обструктивный бронхит (ХОБ) — хронический воспалительный процесс с неуклонным прогрессированием и утратой обратимого компонента бронхиальной обструкции, можно определенно сказать, что инфекционные агенты являются обязательной составной частью патогенеза воспалительного процесса и даже вне обострения участвуют в прогрессировании ХОБ.

Возбудители

Инфекция занимает важное место среди причин возникновения и обострения бронхитов. Около 80–95% всех бактериальных обострений ХОБ обусловлены: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Вирусная (вирус гриппа, аденовирус, риносинцитиальный вирус) и микоплазменная инфекции имеют первостепенное значение среди инфекционных факторов в развитии болезни, а бактериальные агенты (пневмококк, гемофильная палочка, моракселла) — в обострении хронического бронхита. Около 1/3 инфекционных рецидивов бронхита обусловлены вирусами, чуть меньше — микоплазмами и хламидиями.

Однако следует различать колонизацию и инфекцию, так как при стабильном течении ХОБ специальными методами у 50% больных установлена колонизация слизистой бронхов нормальной орофарингеальной флорой. Понятие “колонизация” означает заселение, которое может наблюдаться без явных (клинических) признаков инфекции или же сочетаться с клиническими признаками заболевания, что обычно называется термином “инфекция”. Деление это весьма условно, поскольку клинические признаки инфекции могут маскироваться другими проявлениями болезни. Другой вопрос о том, каждое ли обострение является следствием или проявлением активации респираторной инфекции. Итак, колонизация может быть состоянием равновесия между популяцией микроорганизмов и дефектными системами защиты макроорганизма (мукоцилиарный клиренс, иммунитет), обеспечивающими сдерживание роста и наращивание патогенного действия этих микроорганизмов. Инфекция — колонизация с клиническими признаками инфекционного заболевания — состояние, характеризующееся нарушением равновесия между микроорганизмами и хозяином,

проявляющееся значительной пролиферацией микроорганизмов, что сопровождается клиническими и лабораторными признаками активного воспаления.

В последнее время возрастает роль микоплазменной и хламидийной инфекции в развитии острых и хронических бронхитов.

Частота **микоплазменных бронхитов** возрастает во время эпидемических вспышек, повторяющихся каждые 4–5 лет. *Mycoplasma pneumoniae* чаще вызывает поражение респираторного тракта у молодых людей в замкнутых коллективах.

Клиническая картина обычно состоит из кашля со слизистой мокротой, лихорадки, фарингита, миалгий, астении и внегочечных осложнений. Заболевание может излечиваться спонтанно в течение 1–2 нед, но нередко продолжается на протяжении 4–6 нед со всеми клиническими проявлениями.

Культуральная диагностика микоплазменной инфекции затруднительна. Диагноз может быть подтвержден выявлением сероконверсии — 4-кратного нарастания титра специфических антител класса IgM к микоплазме с помощью теста Elisa.

Хламидийные бронхиты стали известны сравнительно недавно. Клиническая картина, кроме симптомов собственно бронхита, включает фарингит и ларингит. Обычными признаками являются осиплость голоса, небольшая лихорадка и постоянный кашель, который часто остается сухим, а отделяемая мокрота обычно слизистая и не бывает гнойной. У больных бронхиальной астмой хламидийная инфекция нередко провоцирует учащение приступов удушья. Острые бронхиты, вызванные *Chlamidia pneumoniae*, как правило, встречаются у молодых больных и практически не наблюдаются в старческом возрасте.

Диагноз может быть подтвержден данными сероконверсии, наиболее современным считается тест Elisa. В настоящее время для диагностики микоплазменной и хламидийной инфекции стали использовать полимеразно-цепную реакцию (ПЦР).

4-кратное увеличение титра антител к *Mycoplasma pneumoniae* у больных с обострением хронического бронхита выявлялось в 6–8,7% случаев. *Chlamidia pneumoniae* стала причиной обострения хронического бронхита у 7% больных. Очень высокая частота инфекции *C. pneumoniae* у больных с обострением ХОБ была обнаружена в Турции: у 11 (22%) из 48 пациентов; причем *C. pneumoniae* явилась единственным патогеном у 9 больных, а в 2 случаях выявлено ее сочетание с другими потенциально патогенными микроорганизмами.

Исследование роли инфекции нижних дыхательных путей у больных, страдающих ХОБ, выявило инфицированность бронхиального тракта бактериями, микоплазмой, грибами и их ассоциациями. Наиболее частыми находками у больных детского возраста стали грамположительные кокки и грибы, у детей с дебютом бронхиальной астмы (БА) — микоплазма. В настоящее время доказано, что у многих детей с БА имеет место инфицированность внутриклеточными возбудителями, такими как микоплазма и хламидии. У взрослых больных, наряду с грамположительной флорой и грибами, в бронхоальвеолярных смывах обнаруживались грамотрицательные бактерии и L-формы бактерий. Можно предположить, что на ранних стадиях развития ХОБ при имеющейся, в большой степени обратимой, бронхиальной обструкции основным инфекционным агентом являются внутриклеточные возбудители (микоплазма), наряду с грибами создающие фон для ослабления иммунитета и последующей колонизации грамотрицательной флоры. Это способствует поддержанию хронического воспаления в бронхиальном дереве, ведущего к формированию необратимой бронхиальной обструкции.

Лечение

При назначении лечения следует учитывать, что применение антибактериальных средств может приводить к формированию

Рекомендации по ведению больных

резистентности, поэтому особенно важно проводить микробиологическое исследование чувствительности к антибиотикам, если больной ранее уже получал антибактериальную терапию.

Результаты культуральных исследований и антибиотикограммы могут оказать незаменимую помощь при коррекции неэффективной эмпирической терапии к 3–5-му дням лечения. Данные антибиотикограммы позволяют выбирать из числа потенциально эффективных лекарственных средств оптимальный антибактериальный препарат с менее широким спектром активности и/или с меньшим количеством нежелательных эффектов.

Обычно идентификация возбудителя проводится бактериологическими методами (микроскопия, культуральное исследование, определение чувствительности к антибиотикам). В случае микоплазменной и хламидийной инфекции культивирование возбудителей на обычных средах невозможно, поэтому для диагностики используют метод ПЦР-диагностики.

При выборе антибактериального препарата следует помнить, что *наиболее эффективными по отношению к микоплазме и хламидиям являются макролиды и фторхинолоны.*

“Старые” **фторхинолоны** (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин) по отношению к хламидиям обладают умеренной активностью, а по отношению к микоплазме — низкой. На амбулаторном этапе лечения следует отдавать предпочтение пероральному назначению препаратов. Ципрофлоксацин назначается по 0,25–0,75 г 2 раза в сутки, продолжительность лечения в среднем 7–14 дней. Офлоксацин применяется по 0,2–0,4 г 2 раза/сут в течение 7–10 дней. Пефлоксацин уступает по активности офлоксацину и ципрофлоксацину, назначается по 400 мг 2 раза/сут в течение 7–14 дней. Из фторхинолонов II поколения на территории РФ наиболее распространен левофлоксацин, который

назначается по 250–500 мг 1–2 раза/сут в зависимости от тяжести заболевания. Курс лечения составляет 7–10 дней (не более 14 дней).

Макролиды обычно хорошо переносятся и считаются одними из самых безопасных антибактериальных препаратов. Положительной особенностью полусинтетического макролида кларитромицина является наличие активного метаболита — 14-гидроксикларитромицина, обладающего выраженной антимикробной активностью. Кларитромицин выпускается в виде обычных таблеток (Клацид 250 мг) и в форме таблеток ретард (Клацид СР 500 мг). Клацид СР назначается всего 1 раз в сутки в дозе 500 мг независимо от приема пищи, что делает его наиболее удобным для приема как у взрослых, так и у детей. Курс лечения составляет от 6 до 14 дней.

Другие макролиды назначают в следующих дозах:

- эритромицин — по 400–500 мг 4 раза/сут;
- рокситромицин — по 150 мг 2 раза/сут;
- mideкамицин — по 400 мг 3 раза/сут;
- азитромицин по 500 мг 1 раз/сут в течение 3–5 сут.

Продолжительность терапии макролидами обычно составляет 7–10 дней (кроме азитромицина).

По отношению к микоплазме активен антибиотик для местного применения фюзафюнжин (биопарокс) в виде дозированного аэрозоля. Антибиотик не оказывает системного действия (возможно применение у беременных) и наряду с антибактериальной обладает противовоспалительной активностью. Применяется по 4 ингаляции каждые 4 ч на протяжении не более чем 10 дней.

Рекомендуемая литература

Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Роль бактериальной инфекции и выбор антибиотиков при обострении хронического бронхита // Consilium Medicum. 2000. Т. 2. № 10. С. 418.

Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. М.: Универсум Паблишинг, 1996.

Болезни органов дыхания / Под ред. Палеева Н.Р. М.: Медицина, 2000.

Киселева Н.М., Утешев Д.Б., Карабиненко А.А. Влияние инфекций нижних дыхательных путей на течение хронических обструктивных заболеваний легких у детей и взрослых // Вестник РУДН. Серия Медицина. 2001. № 2. С. 51–53.

Ноников В.Е. Острый бронхит и инфекции верхних дыхательных путей: антибактериальная терапия // Consilium-Medicum. 2001. Т. 3. № 8. С. 352–358.

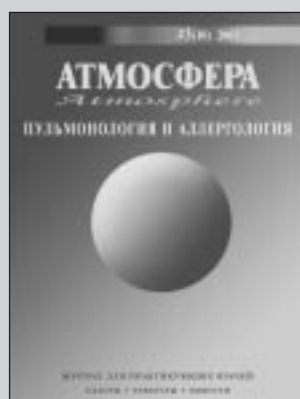
Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М., 2002.

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. IV. М.: Эхо, 2003.

Хронические обструктивные болезни легких / Под ред. Чучалина А.Г. М.: Бином, 1998.

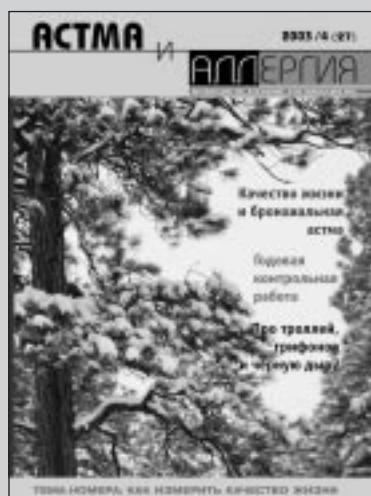
Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких. М., 2003.

Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations // Chest. 1995. V. 108. P. 43–52.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить
в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год.
Стоимость подписки на полгода
по каталогу агентства “Роспечать” – 66 руб.,
на один номер – 33 руб.
Подписной индекс 81166.



Журнал “АСТМА и АЛЛЕРГИЯ” – это журнал для тех, кто болеет, и не только для них. Всё о дыхании и аллергии

В журнале в популярной форме для больных, их родственников и близких рассказывается об особенностях течения бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний, бронхита и других респираторных заболеваний, о современных методах лечения и лекарствах.

Журнал выходит 4 раза в год.
Стоимость подписки на полгода – 30 руб.,
на один номер – 15 руб.

Подписной индекс 45967
в каталоге “Роспечати”
в разделе “Журналы России”.