

Роля на бактериалната колонизация на долните дихателни пътища за еволюцията на хроничната обструктивна белодробна болест

Проф. Пенка Мандулова

Резюме

Хроничното и прогресивно протичане на хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) често се усложнява с кратки периоди на нарастване на симптомите: кашлица, диспнея, продукция на храчки. От бронхиалните секрети на пациенти със стабилна ХОББ се изолират потенциално патогенни микроорганизми (ППМ) в сигнификантна концентрация. Съобщенията за честотата на бактериалната колонизация са между 15–40% предимно с *H. Influenzae*. Бактериалната колонизация е предразполагащ фактор за честотата на екзацербациите, свързани с повишено влошаване на белодробните функционални показатели. Бронхиалната колонизация и нарастването на бронхиалното възпаление за пациенти с ХОББ, които имат ППМ, са свързани с по-лош здравен статус в сравнение с неколонизираните. Лечението на колонизацията с антибиотици с демонстративен ефект за бактериална ерадикация е логично поведение при пациенти с ХОББ.

Ключови думи: ХОББ, бактериална колонизация, потенциално патогенни микроорганизми (ППМ).

Importance of bacterial colonization of the low respiratory tract for evolution of COPD.

Penka Mandulova

Abstract

The chronic and progressive course of COPD is often aggravated by short periods of increasing symptoms: cough, dyspnea, and production of sputum. Bronchial secretions of patients with stable COPD carry potentially pathogenic microorganisms (PPMs) in significant concentrations. Frequency of bacterial colonization has been reported to 15–40 %, mainly with *H. Influenzae*. Colonization is a predisposing factor for frequent exacerbations associated with accelerated decline of lung function. Bronchial colonization with an increased bronchial inflammation for patients with COPD who had PPMs demonstrated poorer health status compared noncolonized. Treatment of bacterial colonization with antibiotics that have demonstrate effective eradication seems a logical approach in patients with COPD.

Key words: COPD, bacterial colonization, potentially pathogenic microorganisms (PPMs).

Високата заболяемост и смъртност от хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) е голямо социално и икономическо бреме за страните от целия свят. Заболеваемостта в общата популация се движи между 7.5% и 10%, предимно свързана с тютюнопушенето. Тя е сигнификантно по-висока при пушачи – 15.4%. За бившите пушачите същата е 10.7% и 4.3% за непушачи.⁵

Тежкото бреме на заболяването е свързано и с късното диагностициране и скритата болестност. Така например за Испания процентът на диагностицираните болни е едва 20%, а в САЩ – 60–70% от пациентите с ниски стойности на FEV1 никога не са имали поставена диагноза ХОББ.¹¹ Независимо от успехите на програмите за спиране на тютюнопушенето прогнозата е, че ХОББ ще бъде пета причина в класацията за смъртност през 2020 г.⁷

Хроничното прогресивно развитие на ХОББ е съчетано с периоди на възпалителни тласъци, изразени със засилваща се кашлица, със слузно-гнойна експекторация, диспнея. Голяма част от обострянията са предизвикани от бактериални инфекции, които влошават качеството на живот на болните и значително оскъпяват лечението. За пример средната годишна цена на лечение на болен с ХОББ в Испания възлиза на 1876 USD и 3000 USD за тежко протичащите случаи. За Англия средната годишна цена на лечение на болен с ХОББ възлиза на 1900 USD, за САЩ – приблизително 1500 USD.¹²

Съществуват много причини за екзацербации на ХОББ: въздушни замърсители, алергичен отговор, неправилно лечение. Около 78% от екзацербациите на хоспитализирани болни през 2006 г. са предизвикани от: бактериални инфекции –

30%, вирусни инфекции – 23% и смесени вирусно-бактериални инфекции – 25%.¹³

Най-интензивен възпалителен отговор генерират *H. influenzae* и *P. aeruginosa*, по-слаб *M. catarrhalis* и *H. parainfluenzae*. Характерното за екзацербациите неутрофилно възпаление се подкрепя с установената позитивна корелация между неутрофилния брой клетки в храчките и кръвта и процентното намаление на FEV1. Отделените от бактериите IL8, LTB4 и хемотрактанти стимулират мукусната секреция, нарушават цилиарната функция и увреждат епителните клетки заедно с отделените неутрофилни протеази и оксиганти. Нарушеният баланс протеази и ендогенни антипротеази води до белодробна деструкция.¹

Съществен момент за поява на възпалителен тласък има бактериалната колонизация на долните дихателни пътища. Тя е значително по-висока при болни в стабилно състояние, пушачи в сравнение с непушачи.⁸ Възпалението, свързано с колонизацията, не се ограничава с продукцията само на IL8, а и на високи нива на TNF- α и IL6 в храчките на болни с колонизиран *H. influenzae*. Установено е, че възпалителният отговор не е свързан със степента на обструкцията, а с наличната колонизация.¹⁵

Zalacain et al. установяват, че 40% от пациентите със стабилна ХОББ, с FEV1=55% са колонизирани най-вече с *H. influenzae*.²⁰ Manso et al. доказват бактериална колонизация в 22% при пациенти с FEV1=74% и тя нараства на 50% при екзацербации.⁸

Интересно е проучването на Sethi et al., които са установили в бронхоалвеоларен лаваж (BAL) колонизирани бактерии в 34.6 % при пациенти с ХОББ, бивши пушачи най-малко от една година преди изследването.¹⁶

Резултатите, постигнати със сензитивни техники – *Protected specimen brush* (PSB) и BAL, показват голяма честота на бактериална колонизация даже и при по-леко протичащите случаи, но тя е винаги по-изразена при тежко протичащите. Patel et al. доказват, че пациенти с колонизиран *H. influenzae* страдат по-често от екзацербации в сравнение с пациенти със същата степен на бронхиална обструкция, но без колонизация.¹⁴

Бактериалната колонизация на долните дихателни пътища е ключов момент в еволюцията на заболяването. Тя иницира възпалителен отговор, свързан с влошаване на функционалните показатели и е предразполагащ фактор за честотата на екзацербациите. Динамичното микробиологично изследване показва прогресивно пови-

шаване на бактериалния брой, промени във вида на колонизираните видове и това е свързано със степента на възпалението и прогресивното намаляване на стойностите на FEV1.¹⁹ Тези резултати показват, че бактериалната колонизация при болни с ХОББ има отношение към еволюцията на заболяването по два различни начина: 1) прогресивно ремоделиране на дихателните пътища с влошаване на белодробната функция; 2) тя е предразполагащ фактор за честотата на екзацербациите, с които е свързано прогресивното влошаване на функционалните белодробни показатели и качеството на живот на болните.⁴ Тези данни подкрепят известната хипотеза, формулирана от Cole и Wilson, известна като „циркулус вициозус“. Тя се базира на факта, че хроничното бронхиално възпаление намалява защитата на организма на болни с ХОББ и го прави по-чувствителен към бактериалната инфекция. Освен това, възпалителният отговор, поддържащ се от наличните бактерии, преминава различни цикли на развитие, които го правят непрекъснат.² Сега е известно, че пациенти с екзацербации имат увеличен брой патогенни бактерии в сравнение с пациенти в стабилна фаза, но и в двата случая бактериалните видове са еднакви.

Обикновено колонизацията е предизвикана от потенциално патогенни микроорганизми (PPMs) в ниска степен на концентрация. При специални условия те могат да пролиферират и да продуцират възпалителна реакция. След антибиотична терапия тези микроорганизми намаляват и клиничните симптоми изчезват. Когато интензитетът на бактериалната активност на фона на антибиотичната терапия нараства, рецидивът може да последва бързо и времето на следващата екзацербация обикновено е по-продължително. Антимикробната активност може да продуцира спад на бактериалната концентрация, която не може да се елиминира напълно и това предполага нейното повторно нарастване.⁹

Различни фактори са в състояние да променят клиничното протичане на екзацербациите при ХОББ (табл. 1).

Различни клинични проучвания потвърждават връзката на екзацербациите с посочените фактори.

I. Вътрешни фактори

1. Влошаването на белодробните функционални показатели – намаляването на FEV1, показва връзка с високия неутрофилен брой в лаважната течност.

I. Вътрешни фактори (фактори от страна на пациента)
- влошаване на функционалните белогробни показатели;
- активно тютюнопушене;
- бронхиална хиперреактивност;
- хронична мукусна хиперсекреция;
- влошени защитни механизми;
- неспецифични фактори: напреднала възраст, коморбидитет.
II. Външни фактори
- видове бактериални причинители;
- промени в серотипа на колонизираните бактерии;
- ниска температура;
- лечение на стабилна ХОББ и в екзацербации.

Табл. 1. Фактори, които потенциално модифицират бактериалните екзацербации при ХОББ

2. Активно тютюнопушене – тютюнопушенето благоприятства колонизацията специално с *H. influenzae*. Има адитивен ефект с бактериалното възпаление и екзацербациите са значително по-чести при пушачи.

3. Болните, показващи висока бронхиална хиперреактивност, реагират с бронхиална обструкция и респираторни симптоми на бронхиално възпаление.

4. Хронична мукусна секреция – при изразена колонизация хроничната мукусна хиперсекреция може да улесни увеличаването на бактериалния брой.

5. Нарушена защитна функция – всяко нарушение на защитата – било локална, на бронхиалната мукоза, или системна, с нарушен антителин отговор, може да улесни бактериалната адхеренция и бързината на бактериалния растеж.

6. Неспецифични фактори – възрастните пациенти или такива с изразен коморбидитет обикновено имат оплаквания и при слабо изразен възпалителен отговор.

II. Външни фактори

1. Тип на бактериална колонизация на дихателните пътища – степента на възпалителния отговор зависи от вида на бактериалния причинител.

2. Ниска температура – тя е свързана с нарушаването на функционалните белогробни показатели.

3. Въздушни замърсители – с тях се свързва увеличаване брой екзацербации. Те индуцират възпаление, подобно на това при тютюнопушенето.

4. Медикаменти, които подобряват функционалните белогробни показатели и намаляват бронхиалното възпаление, имат протективна роля срещу екзацербациите.¹⁰

Наличието на един или няколко от горепосочените модифициращи фактори, както и раз-

личната концентрация на потенциално патогенни микроорганизми за различните пациенти са решаващ фактор за екзацербациите. Когато са налице много от модифициращите фактори, наличието на малък брой бактерии може да доведе до мукоидна или неинфекциозна екзацербация, докато при наличие на малък брой модифициращи фактори високото бактериално число води до изява на клинични симптоми. В този случай се наблюдава типична бактериална екзацербация с пуролентни храчки и висок бактериален брой. В подкрепа на тази теза са наблюденията за висока концентрация на бактерии в бронхиалния секрет с повишена концентрация на гранулоцитни възпалителни маркери (IL8, TNF- α , IL6, LTB4), които след антибиотично лечение се връщат в нормални стойности.

Когато антибиотичното лечение е негостатъчно да ерадикира бактериите след екзацербацията, те персistirат и поддържат бактериалното възпаление. Тези наблюдения подчертават необходимостта от агресивна антибиотична терапия за ерадикация на бактериите, предизвикали екзацербацията, и за предпазване от резидуална бронхиална колонизация.

Ревюто на Cochran¹⁷ включва двадесет и девет проучвания за профилактично лечение 3 до 7 месеца през зимния период с различни антибиотици: Tetracyclin, Penicillin, Trimethoprim, Sulfadimidine, Sulfaphenazole. Заключение от тези проучвания показва несигнификантна лека редуция на честотата на екзацербациите.

В последните години се установява нарастване резистентността на *St. pneumoniae*, *H. influenzae* към прилаганите най-често при екзацербации Clarithromycin, Cefuroxim, Amoxicillin. Респираторните хинолони показват по-висока ефективност, особено по отношение на продължителността на ремисиите при тежките форми на ХОББ. Известно е, че Moxifloxacin има имуномодулиращ ефект, редуцира продукцията на проинфламаторни цитокини и има изразен антивъзпалителен ефект.

Интермитентната пулс терапия с Moxifloxacin, сравнена с плацебо, е ново постижение в борбата за редуциране на екзацербациите чрез успешна ерадикация на колонизираните бактерии и това е свързано с антивъзпалителния му ефект.¹⁸

Литература

1. Добрев П. Възпалителни заболявания на белите дробове. Мед. и физк. 2002; 216–255.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.