

## Антибактериальная терапия у больных бронхиальной астмой с бессимптомной инфекцией *Mycoplasma Pneumoniae*

1 – Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ;

2 – Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, г. Москва

R.F.Khamitov, L.Yu.Palmova, V.G.Novozhenov

## Antibacterial therapy in patients with bronchial asthma and latent *Mycoplasma pneumoniae* infection

### Summary

Influence of *Mycoplasma pneumoniae* (Mp) infection on asthma course and quality of life (QoL) of asthmatic patients was studied. Mp infection was diagnosed using specific immunoglobulins and PCR. The 6-week course of antibacterial therapy with azithromycin (Zitrolidum) was administered followed by analysis of clinical features and QoL. The latter was done using the AQLQ questionnaire with consideration of gender, asthma severity, contamination with and Mp eradication. Negative influence of Mp on clinical course of asthma and QoL was found. Therapy with Zitrolidum led to Mp eradication in 43 % of the cases, clinical improvement and increasing QoL in successfully treated patients. The results allow recommendation of azithromycin as a possible addition to the basic therapy of patients with severe asthma and laboratory signs of Mp infection.

### Резюме

Изучалось влияние *Mycoplasma pneumoniae* (Mp) — инфекции при бронхиальной астме (БА) на особенности течения заболевания и качество жизни (КЖ) пациентов. Исследование инфицированности Mp осуществлялось путем оценки уровня специфических иммуноглобулинов, а также определением ДНК возбудителя в полимеразной цепной реакции. Был проведен 6-недельный курс антибактериальной терапии азитромицином (Зитролид) с последующим анализом клинических данных и показателей КЖ по специальному (AQLQ) опроснику в зависимости от половых различий, степени тяжести болезни, инфицированности и эффективности эрадикации Mp. Установлено негативное влияние Mp на клинические проявления БА и КЖ пациентов. Применение Зитролида в 43 % случаев определяло эрадикацию Mp и взаимосвязанное клиническое улучшение течения БА, а также повышение показателей КЖ эффективно пролеченных лиц. Полученные данные позволяют рекомендовать антимикробные курсы азитромицином в качестве возможного дополнения к базисной противовоспалительной терапии у пациентов с БА при выявлении лабораторных признаков Mp-инфекции, особенно при тяжелом течении заболевания.

За последние 15 лет накоплено достаточно данных, свидетельствующих о возрастающем значении *Mycoplasma pneumoniae* (Mp) при хронической обструктивной патологии легких [1, 2]. Подтверждается более частое присутствие Mp в респираторном тракте больных бронхиальной астмой (БА) по сравнению с контрольной группой и обсуждается ее участие в патогенезе данного заболевания [3–5]. Предполагается, что наличие Mp является одним из факторов, облегчающих появление изменений в местном респираторном иммунитете, структуре и функции дыхательных путей [6, 7]. Также имеются сообщения о позитивном влиянии на состояние больных проводимых им антибактериальных курсов, направленных на эрадикацию Mp [8, 9]. В случае адекватно проведенной эрадикации патогена у Mp-инфицированных лиц базисная противовоспалительная терапия, назначаемая при астме, также оказывается более успешной. Представленные факты обуславливают актуальность исследования возможного микоплазменного инфицирования больных БА и влияния антибактериальной терапии на клиническое течение БА.

Исходя из изложенного, была определена цель исследования: изучить влияние Mp-инфекции при БА на особенности течения заболевания и динамику качества жизни (КЖ) пациентов при антимикробной эрадикации патогена.

### Материал и методы

Всего в исследовании [11] приняли участие 120 пациентов со стабильной БА различной степени тяжести (34 мужчины, 86 женщин, средний возраст  $49,25 \pm 3,01$  лет).

Исследование инфицированности Mp у пациентов со стабильной астмой осуществлялось путем оценки уровня специфических IgA и IgG к Mp в сыворотке крови методом ELISA (*SeroMP*, *Savyon Ltd*, Израиль), а также IgM и IgG в непрямом ИФА ("Ниармедик", г. Москва). ДНК возбудителя определяли в полимеразной цепной реакции (ПЦР; *GenePakTM DNA PCR test*, "Биоком", г. Москва).

В качестве критериев инфицированности принимались диагностические титры IgA изолированно или совместно с диагностическими титрами IgG в

ELISA-тесте, специфические IgM в непрямом ИФА, а также ДНК микроорганизма в ПЦР.

КЖ пациентов оценивалось русскоязычной адаптированной версией специализированного опросника *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ; опросник качества жизни при астме) профессора *E. Juniper*.

Вентиляционная функция легких (ВФЛ) в процентах от должных величин (показатели петли "поток–объем") исследовалась на автоматизированном тахометрическом приборе АД-02 М (г. Казань) до и через 20 мин после ингаляции короткодействующего  $\beta_2$ -адреномиметика.

Методом случайного выбора была сформирована группа в составе 56 человек с целью проведения 6-недельного антибактериального курса азитромицином (Зитролид®, ОАО "Отечественные лекарства").

Помимо этого, динамический биохимический контроль лечебного процесса осуществлялся на автоматическом анализаторе *Express 550* (*Cairon Diagnosticus*, США) по оптической плотности смеси.

Открытое рандомизированное исследование предполагало следующий дизайн: 5 визитов в течение 6 мес. Между первыми двумя визитами проводилась оценка соответствия критериям включения (10–14 дней испытательного периода). Промежуток до 4-го визита был лечебным (6 нед.), в течение которого оценивалась переносимость препарата, течение астмы и делались предварительные выводы. Через 4 мес. наблюдательного периода, на 5-м визите, подводились итоги. В 1-ю нед. лечения пациенты принимали Зитролид® по 500 мг в 1-й день и по 250 мг в сутки со 2-го по 5-й день, в последующие 5 нед. режим дозирования составлял 500 мг 2 раза в нед.

В каждый визит пациенты заполняли анкеты по оценке КЖ (AQLQ), проводились общеклинические и некоторые биохимические анализы крови, тесты ВФЛ до и после ингаляции бронхолитиков, а также забор крови на антитела к *Mp*; мокроты, мазка из зева, сыворотки и цельной крови для параллельной детекции ДНК микроорганизма в ПЦР.

Во время исследования разрешалась привычная для пациента противоастматическая терапия в полном объеме, соответственно тяжести астмы (GINA, 2002). Не допускалось применение иных антибактериальных препаратов.

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью пакета прикладных программ *Microsoft Excel 2002*.

## Результаты и обсуждение

В соответствии с принятыми критериями инфицированности в исследуемой группе в категорию инфицированных *Mp* попали 28 % пациентов.

В инфицированной группе выявлялось статистически значимое преобладание пациентов мужского пола: 57 % против 22 % в серонегативной группе ( $p < 0,05$ ).

Среди серопозитивных лиц достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) встречалась тяжелая персистирующая БА (71 % против 17 %), тогда как среди неинфицированных преобладали легкий (17 % против 0 %) и среднетяжелый (66 % против 29 %) варианты болезни ( $p < 0,05$ ). При этом относительно различных этиологических форм БА не было обнаружено каких-либо приоритетов в зависимости от факта инфицированности.

До начала антибактериального лечения пациенты с латентным персистированием *Mp* достоверно чаще пользовались пероральными кортикостероидами (43 % против 11 %;  $p < 0,05$ ), а неинфицированные — кромонами (22 % против 0 %;  $p < 0,01$ ).

С данным обстоятельством, по всей видимости, также связано и преобладание в *Mp*-инфицированной группе пациентов со II группой инвалидности (71 % против 28 %;  $p < 0,01$ ), а в контрольной — с III группой (17 % против 0 %;  $p < 0,05$ ), что в целом отражает более тяжелое течение заболевания у серопозитивных лиц.

Курс эрадикации *Mp* азитромицином, охватывающий 6-недельный временной период, не сопровождался повышением активности печеночных ферментов. Практически ни один из анализируемых биохимических критериев также не выходил за пределы нормальных величин. На протяжении всего исследования не было ярко выраженных сдвигов в общеклинических анализах крови. Данные обстоятельства свидетельствуют о достаточной безопасности длительного приема Зитролида® по указанной выше схеме.

КЖ по специальному опроснику AQLQ достоверно улучшалось независимо от факта инфицированности. Так, к моменту завершения антибактериальной терапии у пациентов с *Mp*-инфицированием тенденции к повышению КЖ были зафиксированы в 4 шкалах, в двух из них различия не достигали уровня достоверности. Тем не менее в домене "общее КЖ", являющемся по своей сути сводным показателем, эти изменения суммировались, обозначив в итоге значимые достоверные положительные сдвиги (рис. 1), не только после окончания лечения (через 6 нед.), но и в конце исследования (через 6 мес.).

Следует отметить, что темп прироста КЖ для *Mp*-инфицированных субъектов был значительно слабее, а тенденции в изменении КЖ отличались малой динамикой и растянутостью во времени. Данный факт может быть объяснен рядом причин: во-первых, превалированием среди лиц с микоплазменным инфицированием пациентов с тяжелой персистирующей БА, во-вторых, большей частотой "долеченной" гормональной зависимости ( $p < 0,05$ ) и, наконец, собственно сопутствующим инфицированием *Mp*. Кроме того, КЖ неэффективно пролеченных лиц оказало непосредственное влияние на итоговые показатели КЖ инфицированных пациентов.

В ходе проведенной у данной группы пациентов 6-недельной антибактериальной терапии Зитролидом® за серологические критерии эффективности лечения принималось снижение титров IgA при

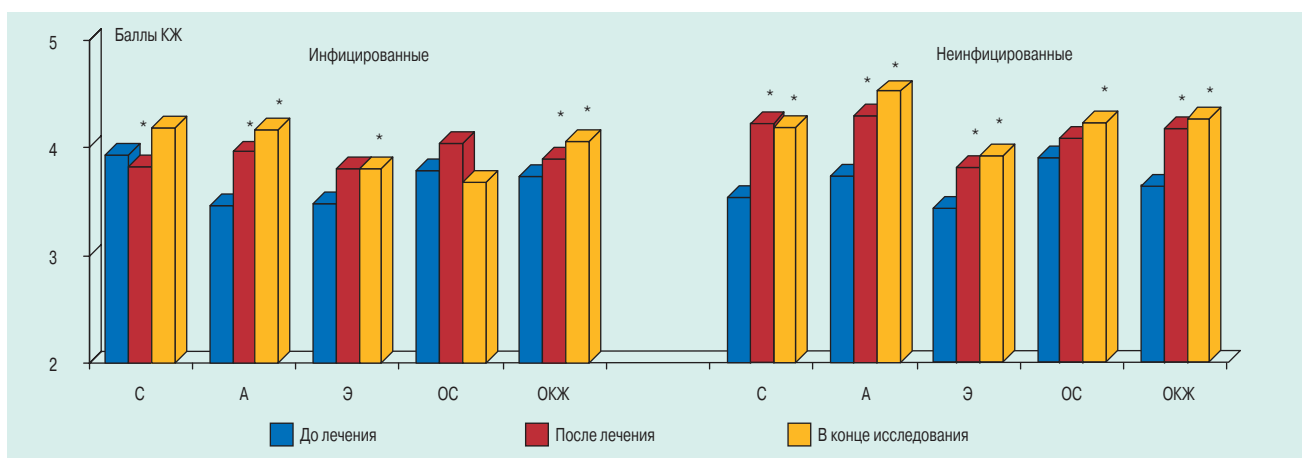


Рис. 1. Динамика КЖ при лечении азитромицином в зависимости от инфицированности *Mp*

\* — различие достоверно в сравнении с долечевым периодом. Здесь и далее домены AQLQ: С — симптомы, А — ограничение активности, ЭС — эмоциональная сфера, ОС — слияние окружающей среды, ОКЖ — общее качество жизни.

отсутствии нарастания титров IgG одновременно с отрицательными результатами ПЦР.

В случае отсутствия динамики или повышения титра IgG параллельно с сохранением IgA в диагностических титрах к концу лечебного периода и до конца исследования, а также в случае обнаружения ДНК возбудителя к этому периоду лечение признавалось неэффективным.

В настоящем исследовании уровень успешной бактериальной эрадикации *Mp* составил 43 % от общего числа инфицированных пациентов.

Необходимо подчеркнуть, что исходные значения КЖ в долечевом периоде были достоверно ниже у респондентов, чье лечение в конце исследования было расценено как неэффективное ( $p < 0,001$ ). К моменту завершения антибактериального курса было выявлено абсолютное преимущество показателей КЖ адекватно пролеченных лиц над таковыми в группе с неполным эрадикационным эффектом (рис. 2).

На протяжении 6-месячного наблюдения количественные параметры ВФЛ оставались на приемлемом уровне и не отличались заметными колебаниями. Таким образом, у большинства пациентов удавалось

поддерживать состояние ремиссии, достигнутое к началу исследования. Полученные результаты позволяют констатировать, что степень улучшения отдельных показателей КЖ значительно превосходит степень прироста исследованных параметров ВФЛ.

Вместе с тем, следует отметить, что превалирование уровня КЖ у эффективно пролеченных пациентов дополнялось более высокими значениями вентиляционных показателей в данной подгруппе. Это может свидетельствовать о различных нарушениях бронхиальной проходимости в ответ на воздействие *Mp*, что согласуется с литературными данными [11]. Не случайно, что улучшение вентиляционных показателей отмечалось лишь у эффективно пролеченных лиц с полным эрадикационным эффектом (рис. 3).

Анализ дневников, являющихся неотъемлемой частью самоконтроля пациентов с БА, также выявил более выраженные клинические симптомы заболевания у *Mp*-инфицированных лиц. Так, до начала эрадикационной терапии среднесуточное количество приступов экспираторной одышки достоверно преобладало в инфицированной группе ( $3,34 \pm 0,20$  приступа в инфицированной группе и  $1,97 \pm 0,10$

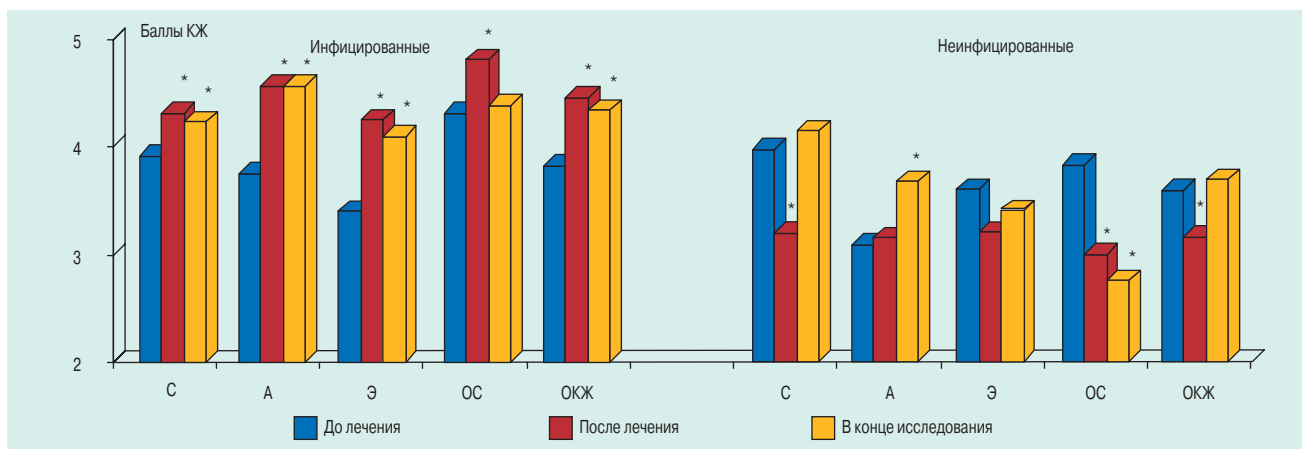


Рис. 2. Динамика КЖ в зависимости от эффективности лечения азитромицином — различие достоверно в сравнении с долечевым периодом.

# Зитролид® форте

азитромицин 500 мг

От удобства приема  
к эффективному лечению!

1 капсула на прием

1 раз в сутки

Короткий курс 3–6 дней

Хорошая переносимость



ОАО «Отечественные лекарства»  
Произведено ОАО «Щелковский витаминный завод»  
141100, Московская область, Щелково-1, ул. Фабричная, 2.  
Тел. (495) 933 6080, факс (495) 933 6081  
Произведено в сотрудничестве с компанией «Chemo Iberica S.A.» Испания  
PH 00393501

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ



Частота использования средств базисной терапии до и после лечения азитромицином (в %)

Группы больных	Средства базисной противовоспалительной терапии до лечения			Средства базисной противовоспалительной терапии после лечения		
	иГКС	сГКС	Кромоны	иГКС	сГКС	Кромоны
Инфицированные	100	43*	0	100	29	0
Неинфицированные	78	11	22**	72	11	11*

Примечание: иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; сГКС — системные глюкокортикостероиды; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  — достоверность различий между группами.

приступа в неинфицированной группе;  $p < 0,01$ ). В ходе антибактериального лечения удалось добиться отчетливого снижения частоты данного показателя до  $2,31 \pm 0,12$  приступов у инфицированных (на 31%;  $p < 0,001$ ) и до  $1,71 \pm 0,08$  приступа у неинфицированных лиц (на 15%;  $p < 0,05$ ).

К концу антибактериальной терапии оценка клинической эффективности Зитролида® показала достоверное снижение (на 25 %) ночных приступов одышки у инфицированных больных (с  $1,06 \pm 0,08$  до  $0,80 \pm 0,08$ ;  $p < 0,05$ ). Напротив, динамика в контрольной группе не характеризовалась достоверными различиями.

Также необходимо отметить, что на фоне антибактериального лечения отмечалось уменьшение доли инфицированных лиц, нуждающихся в постоянном приеме таблетированных системных глюкокортикостероидов — с 43 до 29 %, среди неинфицированных этот показатель (11 %) остался неизменным (таблица). Начальное межгрупповое различие к концу антимикробной терапии потеряло статистически значимый характер, указывая на сближение групп по этому критерию.

## Выводы

1. *Mp* — возбудитель, оказывающий негативное влияние на клинические проявления БА (ежедневные симптомы, частоту стероидозависимого течения болезни) и ухудшающий КЖ пациентов.
2. Применение Зитролида® (азитромицина) в использованном режиме дозирования обуславливает эрадикацию *Mp* в 43 % случаев и определяет клиническое улучшение течения БА (урежение

среднесуточного количества приступов одышки на 31 %, выраженности ночных проявлений астмы на 25 % и уменьшение доли лиц со стероидной зависимостью с 43 до 29 %), а также достоверное повышение КЖ пациентов по опроснику AQLQ.

3. При выявлении лабораторных признаков *Mp*-инфекции у пациентов с клинически стабильной БА, особенно при тяжелом ее течении, клинически обосновано дополнение базисной противовоспалительной терапии азитромицином.

## Литература

1. Blasi F., Cosentini R., Tarsia P., Allegra L. Potential role of antibiotics in the treatment of asthma. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*; 2004; 3 (3). 237–242.
2. Chu H.W., Kraft M., Rex M.D., Martin R.J. Evaluation of blood vessels and edema in the airways of asthma patients: regulation with clarithromycin treatment. *Chest* 2001; 120 (2): 416–422.
3. Friedek D., Ekiel A., Szulakowski P., Romanik M. Antibodies seroprevalence for mycoplasma pneumoniae antigens in patients with bronchial asthma. *Wiad. Lek.* 2002; 55 (3–4): 158–163.
4. Johnston S.L., Blasi F., Black P.N. et al. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (15): 1589–1600.
5. Kraft M. The role of bacterial infections in asthma. *Clin. Chest Med.* 2000; 21 (2): 301–313.
6. Kraft M., Cassell G.H., Pak J., Martin R.J. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in asthma: effect of clarithromycin. *Chest* 2002; 121 (6): 1782–1788.
7. Lieberman D., Lieberman D., Printz S. et al. Atypical pathogen infection in adults with acute exacerbation of bronchial asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (3): 406–410.
8. Martin R.J., Kraft M., Chu H.W. et al. A link between chronic asthma and chronic infection. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107 (4): 595–601.
9. Park S.J., Lee Y.C., Rhee Y.K., Lee H.B. Seroprevalence of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in stable asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Korean Med. Sci.* 2005; 20 (2): 225–228.
10. Sutherland E.R., Brandorff J.M., Martin R.J. Atypical bacterial pneumonia and asthma risk. *J. Asthma* 2004; 41 (8): 863–868.
11. Хамитов Р.Ф. Влияние латентной *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*-инфекций и их эрадикации на особенности течения бронхиальной астмы и качество жизни пациентов: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2002.

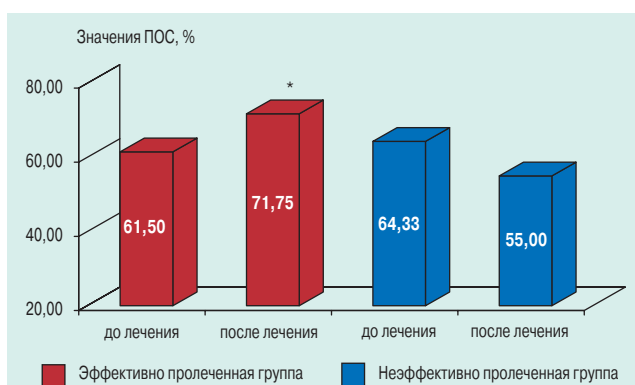


Рис. 3. Динамика пиковой объемной скорости выдоха (ПОС) в зависимости от эффективности лечения — различие достоверно в сравнении с долечевым периодом

Поступила 12.12.06

© Коллектив авторов, 2007

УДК [616.248-06:616.24-002:579.887.111]-085.281