

Г.З. ЧЕРНОГОРЮК, А.А. СМОТРОВА, А.Ю. ФИСЕНКО, О.Е. АКБАШЕВА, Т.К. КЛИМЕНТЬЕВА,
Е.П. РОСЛЯКОВА, А.А. МИХАЙЛОВА, Н.В. ВАРВЯНСКАЯ, Н.С. САНЖАРОВСКАЯ, Н.А. КИРИЛЛОВА,
С.В. ФЕДОСЕНКО

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

Клиническая эффективность кларитромицина (Клабакса) при обострении хронической обструктивной болезни легких и его влияние на цитобиохимические маркеры воспаления

Черногорюк Георгий Эдинович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии СибГМУ
634061, г. Томск, ул. Сибирская, д. 27/1, кв. 4, тел.: +7 3822 64 44 81, 8-913-852-23-36

Обследованы 49 пациентов мужчин с ХОБЛ I-II стадии в период обострения I типа.

При лечении кларитромицином по сравнению с амоксициллин/клавуланатом значительно снижалась продукция мокроты, улучшались показатели вентиляции легких — ОФВ1, ФЖЕЛ. Показана клиническая эффективность кларитромицина (клабакса) для купирования обострений, выявлена способность кларитромицина (клабакса) модулировать биомаркеры воспаления, играющие ключевые роли в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. При лечении пациентов клабаксом переносимости и побочных эффектов не наблюдали.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, антибиотики, воспаление, нейтрофилы, макрофаги, апоптоз, катионные протеины, миелопероксидаза, протеиназы.

G.E. CHERNOGORYUK, A.A. SMOTROVA, A.J. FISENKO, O.E. AKBASHEVA, T.K. KLIMENTYEVA, E.P. ROSLYAKOVA,
A.A. MIKHAILOVA, N.V. VARVYANSKAYA, N.S. SANZHAROVSKY, N.A. KIRILLOVA, S.V. FEDOSENKO
Siberian medical university, Tomsk

Clinical efficacy clarithromycin (Klabax) during exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and its influence on cytochemical markers of inflammation

The study included 49 patients men with COPD stage I-II in acute type-I. Treatment of clarithromycin compared with amoxicillin/clavulanate significantly decreased sputum production, lung ventilation improves — FEV1, FVC. It was shown clinical efficacy of clarithromycin (klabax) for the relief of exacerbations, revealed the ability of clarithromycin (klabax) modulate biomarkers of inflammation, which play a key role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. When treating patients by klabax were not observed intolerance and side effects.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, antibiotics, inflammation, neutrophils, macrophages, apoptosis, cationic protein, myeloperoxidase, proteinase.

УДК 615.014: 616-085

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается одной из важнейших проблем здравоохранения. Заболевание приводит к инвалидизации в среднем через 10 лет после установления диагноза и более чем в половине случаев это лица

моложе 50 лет [1]. Основой прогрессирования заболевания является активизация хронического воспаления в дыхательных путях при обострении болезни. С клинической точки зрения все обострения следует рассматривать как фактор прогрессиру-



вания заболевания [2, 3]. Летальность при обострении ХОБЛ составляет около 5% [4], больничная летальность значительно выше и равняется почти 10% [5]. Таким образом, лечение обострения ХОБЛ остается актуальной задачей пульмонологии.

Рациональная антибактериальная терапия является одним из ключевых направлений терапии обострений ХОБЛ с инфекционным компонентом. В этой ситуации, по мнению Л.И. Дворецкого (2001), выбор антибиотика должен отвечать ряду критериев: этиотропная направленность, максимальное стремление к монотерапии, предпочтение необходимо отдавать менее дорогому, а при равенстве и этого критерия лекарству с более удобным режимом дозирования. Кроме того, длительность антибактериальной терапии следует ставить в зависимость от клинического эффекта (главный ориентир при этом характер мокроты), и, безусловно, препарат должен хорошо проникать в ткани бронхов.

Этим критериям отвечает антибиотик группы макролидов — кларитромицин. Его высокая эффективность в терапии инфекций дыхательных путей связана со спектром антимикробной активности, включающим большинство возбудителей респираторных инфекций; со способностью создавать в очагах воспаления более высокие, чем в сыворотке крови, концентрации; с высокой активностью против атипичных возбудителей [6, 7, 8, 9, 10]. Кроме того, кларитромицин обладает и рядом неантибактериальных свойств, оказывающих положительный эффект при лечении инфекций [11].

Макролиды рекомендуются применять при обострении ХОБЛ I-II стадии. Вместе с тем показания к назначению макролидов могут быть расширены. Так, назначение кларитромицина больным с тяжелым течением ХОБЛ приводило к уменьшению выраженности клинической симптоматики, а по продолжительности периода до следующего обострения его эффективность соответствовала таковой при приеме левофлоксацина [12].

Рассматривая неантибактериальные эффекты макролидов с позиций современной концепции патогенеза ХОБЛ, обращает внимание совпадение некоторых ключевых механизмов развития ХОБЛ, но с противоположной направленностью действия. В частности, макролиды уменьшают синтез и секрецию провоспалительных цитокинов, снижают интенсивность окислительных реакций, угнетают хемотаксис нейтрофилов в очаг воспаления, уменьшают адгезивные свойства нейтрофилов, увеличивают мукоцилиарный транспорт, уменьшают секрецию слизи бокаловидными клетками, снижают бронхиальную гиперреактивность через уменьшение высвобождения эндотелина-1, угнетение холинергической реакции гладкой мускулатуры бронхов. Исходя из этого, неантибактериальное воздействие макролидов при ХОБЛ требует дальнейшего изучения с позиций его влияния на клиническое течение болезни. Изучение воздействия макролидов на эффекторное звено воспаления при ХОБЛ — нейтрофильно-макрофагальное, возможно, даст обоснование к расширению диапазона применения этих лекарственных средств при ХОБЛ.

Цель исследования: сравнительная оценка клинической эффективности кларитромицина (клабакса) при I типе обострения (по критериям N.K. Anthonisen) ХОБЛ I-II стадий, а также влияние этого антибактериального средства на цитобиохимические маркеры воспаления.

Клинические группы и методы исследования

В исследование было включено 49 мужчин с ХОБЛ I-II стадии в период обострения I типа, находящихся на лечении в пульмонологическом отделении ОГУЗ «Томская областная клиническая больница». Средний возраст пациентов — 55,1±1,7 лет. Все обследованные курящие либо бывшие курящие с анам-

незом курения 33,5±2,8 пачка/лет. Диагностика и лечение обострения проводились в соответствии с рекомендациями GOLD. Тип обострения определяли по критериям N.K. Anthonisen и др., (1987) [13]. При первом типе обострения ХОБЛ, проявляющимся усилением одышки, увеличением объема мокроты, появлением гнойной мокроты, согласно рекомендаций GOLD, необходима антибактериальная терапия.

Дизайн исследования: открытое рандомизированное, сравнительное, двухэтапное (до и после терапии обострения) изучение клинического эффекта лекарственного средства в параллельных группах. Пациенты обследованы дважды: при поступлении в клинику и на 12–14-й день лечения.

Основная группа включала 26 человек (возраст 55±2,6 лет). В качестве антибактериальной терапии использовался антибиотик группы макролидов — кларитромицин (клабакс RANBAXY) по 250 мг 2 раза в день внутрь в течение 7 дней. Группа сравнения была представлена 23 пациентами (54,9±1,8 лет). Антибактериальная терапия проводилась амоксициллин/клавуланатом (амоксиклавом) по 250 мг амоксициллина 3 раза в день внутрь в течение 7 дней.

При выборе антибиотиков, их дозировок и длительности применения исходили из инструкций по применению и рекомендаций «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2007 г.)» (GOLD-2007)». В GOLD-2007 указано, что показанием к назначению антибактериальной терапии при обострении ХОБЛ является наличие трех главных симптомов: увеличение одышки, объема и гнойности мокроты. В этих случаях проводится эмпирическая терапия пероральными антибиотиками в течение 3–7 дней. Перечень рекомендуемых GOLD антибиотиков включает амоксициллин/клавуланат и кларитромицин.

Возрастная и клиническая идентичность сравниваемых групп пациентов до начала лечения была подтверждена статистическим сравнением.

Интегральная количественная оценка степени выраженности клинических симптомов (одышка, кашель, количество мокроты, частота ночного удушья, число свистящих хрипов) представлялась в баллах (0–4 балла) по шкале, предложенной Ю.Л. Куницыной и Е.И. Шмелевым (2002). Исследование функции внешнего дыхания у пациентов выполнялось на спироанализаторе «Диамант». Тест с 6-минутной ходьбой проводился по стандартному протоколу [14], дополненный измерением сатурации крови кислородом. Индуцированную мокроту (ИМ) получали после ингаляций 3–5%-ного стерильного раствора натрия хлорида через ультразвуковой небулайзер. При цитологическом исследовании мокроты определялось процентное содержание нейтрофилов, макрофагов, эозинофилов, лимфоцитов, фагоцитирующих нейтрофилов и нейтрофилов в стадии апоптоза. Исследование функциональной активности макрофагального и нейтрофильного пулов лейкоцитов в регионе асептического воспаления проводилось по методике «кожного окна» [15], с определением процентного количества нейтрофилов в фазе апоптоза.

При цитохимическом исследовании нейтрофилов индуцированной мокроты, периферической крови проводилось определение активности миелопероксидазы (МПО) (окраска по методу Грэхема — Кнолля), количества катионного протеина (КП) (окраска методом Е.В. Пигаревского, В.Н. Мезинг (1981) [16] с применением компьютерной морфометрии для количественной оценки внутриклеточных включений. В индуцированной мокроте биохимическими методами исследовалась протеиназа/антипротеиназная система: определялось количественно эластазы, трипсиноподобных протеиназ, α₁-протеиназного ингибитора, α₂-макроглобулина, кислотостабильных ингибиторов.

Состояние оксидант/антиоксидантной системы в бронхиальном регионе оценивалось по содержанию малонового диальдегида, активности каталазы, супероксиддисмутазы в индуцированной мокроте [17, 18, 19, 20].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 6,0. Проведены тесты на нормальность распределения признака в сравниваемых группах. Данные представлены медианой [Me] и процентильным интервалом [25%;75%], а также в виде среднего с указанием стандартной ошибки ($M \pm m$). Для сравнения групп использовались непараметрические методы (критерии Манн — Уитни, Вилкоксона, хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность). Пороговый уровень статистической значимости принимался при значении критерия $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Микрофлора в мокроте была выявлена у 26 (53,1%) из 49 пациентов; у пяти человек (19,5%) — *S. pneumoniae*, у 16 (61%) — *H. influenzae* у 5 — (19,5%) — *M. catarrhalis*. В результате лечения I типа обострения ХОБЛ I-II стадии наблюдали регресс основной клинической симптоматики (кашель, продукция мокроты, характер мокроты, одышка, хрипы в груди, ночное удушье, синдром системной воспалительной реакции). В обеих группах клиническое улучшение было достаточно выражено. Интегральный клинический показатель в группе, в которой в качестве антибактериального средства больные получали амоксициллин/клавуланат, снизился с $2,8 \pm 0,9$ до $1,5 \pm 0,16$ ($p < 0,0004$), в группе с назначением кларитромицина (клабакса) — с $2,6 \pm 0,9$ до $1,3 \pm 0,11$ ($p < 0,0003$). По этому показателю положительный клинический эффект достигнут у 97% больных, в программе лечения которых был амоксициллин/клавуланат, и у 100% пациентов, получавших кларитромицин ($p > 0,05$). (Эффект лечения считали положительным, если клинический индекс уменьшался более чем на 1,0.) При лечении кларитромицином на 1-2 стадии заболевания после купирования обострения отмечалось более значимое уменьшение продукции мокроты ($p = 0,03$), чем в группе контроля (амоксициллин/клавуланат). Данные эффекты в отношении кларитромицина уже были замечены ранее. Так, C. McLeod et al. (2000) указывали на снижение потребности в назначении отхаркивающих средств у больных с обострением ХОБЛ, получавших кларитромицин, которая оказалась почти вдвое меньше, чем у пациентов, принимавших другие антибиотики (37 и 63% соответственно). О секретолитических свойствах кларитромицина свидетельствуют результаты исследования E. Tagaya et al. (2002), в котором установлено, что применение кларитромицина коротким курсом у больных ХОБЛ при отсутствии верифицированной бронхолегочной инфекции способствовало снижению продукции мокроты более чем на 30% у 38% больных, в то время как при приеме амоксициллина (1500 мг в сутки) объем мокроты уменьшался только у 7%, а цефаклор (750 мг/сут) вообще не оказывал влияния на продукцию мокроты. Одним из механизмов снижения продукции мокроты под воздействием кларитромицина считают угнетение секреции хлоридов эпителиальными клетками с последующим ограничением транспорта воды в просвет бронхов. Наличие неантибактериального секретолитического компонента действия кларитромицина приобретает особое значение у больных с наличием бронхиальной обструкции вследствие гиперпродукции слизи и нарушения транспорта мокроты, что реализуется в клинических условиях принцип многокомпонентности медикаментозного воздействия в режиме монотерапии. Кроме того, подобное свойство кларитромицина позволяет «экономить» некоторым больным отхаркивающие препараты, что может снижать общую стоимость лечения обострений ХОБЛ [21].

Анализ динамики показателей теста с 6-минутной ходьбой после проведенной терапии выявил, что при 1-2 стадии заболевания происходит увеличение пройденной дистанции с 418,84(400:480)м до 468,46(440:540)м ($p = 0,0005$) и сатурации крови кислородом с 95,92(95:97)% до 97,15(97:98)($p = 0,0005$)% только в группе пациентов, терапия обострения которым проводилась кларитромицином. Было выявлено увеличение вентиляционных показателей по отношению к должным ФЖЕЛ с 78,5(74,1:81,4)% до 80,5(75,5:89,7)% ($p = 0,0008$) и ОФВ1 с 59,2(54,2:67,4)% до 63,65(59,4:69,4)% ($p = 0,00002$) у пациентов, получавших кларитромицин. Положительная динамика скоростных вентиляционных показателей, в частности ОФВ1, вероятнее всего, связана со способностью кларитромицина снижать мукоцилиарный клиренс, оказывая тем самым положительное воздействие на обратимый компонент бронхиальной обструкции, обусловленный гиперсекрецией слизи. Возможно, этот положительный эффект макролида можно объяснить также уменьшением активности воспалительного процесса и его компонента — отека слизистой оболочки бронхов, являющимся, как известно, одной из причин обратимой обструкции бронхов. Клеточные противовоспалительные эффекты кларитромицина, полученные в нашем исследовании, обсуждены ниже. Увеличение ЖЕЛ на фоне проводимой терапии является, вероятно, следствием восстановления одного из системных проявлений болезни — дисфункции скелетных мышц, в том числе дыхательной мускулатуры. Это способствует увеличению как скоростных показателей вентиляции легких (ОФВ1, МОС), так и объемных, например, ФЖЕЛ.

Таким образом, положительная клиническая динамика лечения обострения ХОБЛ 1-2 стадий с использованием кларитромицина (клабакса), по сравнению с амоксициллин/клавуланатом, проявилась более выраженным регрессом респираторных симптомов — в большей степени уменьшается продукция мокроты, улучшаются функциональные показатели: увеличивается пройденная дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой, происходит рост значений показателей функции внешнего дыхания — ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ1.

Для данного исследования были выбраны три области существования и функционирования нейтрофилов: кровь, индуцированная мокрота и «кожное окно». Выбор трех разных сред определен возможными системными особенностями нейтрофильного воспаления у больных ХОБЛ. Известно, что нейтрофилы дифференцируются в костном мозге 7-10 дней от промиелобласта до зрелой клетки. В течение этого периода в нейтрофиле производится полный набор нейтрофильной эластазы, протеиназы, концентрирующихся внутри первичных или азурофильных гранул [22]. С окончанием внутрикостного созревания клетки прекращается продукция этих ферментов. Зрелые нейтрофилы поступают в циркуляцию, где в значительном количестве привлекаются к регионам воспаления, при наличии таковых, либо проникают в межтканевую среду различных органов, не создавая в них высокую концентрацию. Постепенно нейтрофилы «стареют» и устраняются, через процесс апоптоза. Постоянное пополнение нейтрофилов — сложный ход событий, регулируемый системой обратной связи. Процесс миграции нейтрофилов в ткани может сопровождаться активацией клетки, которая ведет к мобилизации азурофильных гранул и их экзоцитозу с выделением энзимного содержимого [23].

Исследование включало индуцирование мокроты и ее цитологическое исследование. Известно, что клеточно-биохимические показатели индуцируемой мокроты адекватно отражают процесс воспаления в бронхолегочном регионе [24]. В ИМ пациентов с ХОБЛ подавляющее большинство клеток представлено нейтрофилами, как при первичном обследовании, так и на 14–16-й день терапии. Однако в группе пациентов,



получавших для купирования обострения кларитромицин, по сравнению с группой пациентов антибактериальная терапия которых проводилась амоксициллин/клавуланатом, произошло уменьшение количества нейтрофилов ($p=0,0008$) после лечения. Это может расцениваться как положительный эффект макролидов, свидетельствующий о снижении воспаления за счет одного из основных компонентов патогенеза ХОБЛ. Кроме того, увеличение количества макрофагов в конце терапии в этой группе статистически значимо отличалось от аналогичного показателя у больных, пролеченных амоксициллин/клавуланатом ($p=0,0008$). Увеличение количества макрофагов в бронхолегочном регионе тесно связано с регрессом обострения с позиций контроля апоптоза нейтрофилов.

В развитие болезни вовлечены несколько механизмов: приток воспалительных клеток в легкие (ведущее к хроническому воспалению), дисбаланс между протеолитической и антипротеолитической активностью и оксидативный стресс и, как следствие, деструкция легочной ткани. В сложной иерархии лейкоцитарных клеточных взаимоотношений, происходящих при ХОБЛ, ключевая роль принадлежит нейтрофилам. Увеличивающееся количество данных поддерживает еще один важный механизм, вовлеченный в развитие ХОБЛ: повышенное содержание апоптозных нейтрофилов в легких, что может быть пиковым событием в патогенезе заболевания [25]. Высокая концентрация апоптозных нейтрофилов приводит к накоплению в регионе воспаления веществ с выраженными в отношении тканей разрушающими свойствами: кислородных метаболитов и протеолитических энзимов [26]. Оказалось, что большое количество апоптозных нейтрофилов способствует деструкции тканей, если не удаляются без промедления [27]. Апоптозные нейтрофилы должны своевременно распознаваться и удаляться макрофагами. Если это поглощение апоптозных клеток макрофагами не происходит до стадии мембранной нестабильности нейтрофила, то в окружающие ткани поступают вещества с агрессивными свойствами в отношении биологических структур органа.

Исследования последних лет убеждают в гипотезе, что нарушение апоптоза клеток при ХОБЛ носит системный характер. Количество апоптозных клеток увеличено в легких больных ХОБЛ и в моделях ХОБЛ на животных [28]. Повышенное количество апоптозных клеток обнаружено в скелетных мышцах больных ХОБЛ, поддерживает мнение, что дисрегуляторный апоптоз и эффероцитоз (своевременный фагоцитоз апоптозных клеток) могут быть системным процессом [29].

Системный характер особенностей нейтрофильного воспаления при ХОБЛ проявился при исследовании смены фаз в «кожном окне». Характерная для здоровых смена нейтрофильного воспаления через 20 часов на макрофагальное у больных ХОБЛ не происходит. У пациентов обеих групп в очаге воспаления через 20 часов количество нейтрофилов уменьшается недостаточно быстро, замедляется поступление макрофагов, которых к этому времени становится не более 25% вместо 70% у здоровых. Вместе с тем после лечения обострений ХОБЛ кларитромицином через 20 часов после скарификации уменьшилось количество апоптозных нейтрофилов по сравнению с пациентами, в программу лечения которых был включен амоксициллин/клавуланат ($p<0,05$). Уменьшение количества апоптотически измененных нейтрофилов при лечении кларитромицином произошло и в бронхолегочном регионе: в индуцированной мокроте наряду с увеличением количества макрофагов снизилось количество апоптозных нейтрофилов.

Таким образом, лечение обострений ХОБЛ кларитромицином способствует более быстрому удалению апоптотически измененных нейтрофилов макрофагами до наступления у них высокой мембранной проницаемости, следствием которой являет-

ся уменьшение поступление нейтрофильных продуктов в окружающие биоструктуры. Вследствие этого окружающие ткани в меньшей степени подвергаются воздействию агрессивных внутриклеточных компонентов нейтрофилов. Следовательно, кларитромицин (клабакс) модулирует характер воспаления: увеличивает содержание макрофагов и уменьшает количество апоптотически измененных нейтрофилов, тем самым снижает повреждающий эффект воспаления.

Успех борьбы нейтрофилов с патогенными агентами обеспечивается наличием в них бактерицидных систем, которые по отношению к кислороду рассматриваются как кислородзависимые (миелопероксидаза) и неокислородзависимые (лизоцим, катионные протеины, лактоферрин) [30]. Миелопероксидаза, катионные белки нейтрофилов, основное предназначение которых участие в процессах уничтожения поглощенных микроорганизмов, обладают выраженной деструктивной активностью в отношении нормальных тканей организма при их экзоцитозе. Это происходит при слабо контролируемом апоптозе нейтрофилов; на этапе нестабильности мембран клетки происходит экзоцитоз указанных биологически активных веществ вследствие задержки поглощения апоптотической клетки макрофагами.

Рядом авторов высказываются суждения, что снижение содержания МПО в нейтрофилах при ХОБЛ II-IV стадии обусловлено утратой около половины активности их МПО во время поглощения микроорганизмов, сопровождающегося значительным увеличением производства реакционноспособных метаболитов кислорода [31]. Вместе с тем суждения об утрате МПО вследствие затратного механизма уничтожения микроорганизмов опровергается исследованиями, в которых констатируется, что у больных ХОБЛ мокрота содержит высокие концентрации внеклеточной МП [32, 33].

В нашей работе при исследовании нейтрофилов крови и мокроты было обнаружено меньшее содержания МПО в этих клетках в конце лечения в группе больных, в терапию которых был включен кларитромицин, по сравнению с группой контроля ($p<0,04$).

Из показателей кислороднезависимых бактерицидных факторов нейтрофилов исследовалось содержание катионных протеинов в нейтрофилах индуцированной мокроты и крови. При терапии обострений ХОБЛ уменьшение содержания катионного протеина в нейтрофилах крови происходило в группе больных, получавших кларитромицин по сравнению с группой контроля ($p=0,0008$). В нейтрофилах мокроты разница в содержании катионного протеина после купирования обострения проявлялась более низким его содержанием у пациентов, принимавших кларитромицин ($p<0,03$).

Малая концентрация гранул катионных протеинов, низкая активность миелопероксидазы в нейтрофилах крови и индуцированной мокроты в конце терапии у больных, лечение которых проводилось кларитромицином, свидетельствуют об уменьшении деструктивных свойств нейтрофилов. Цитохимические изменения в нейтрофилах наблюдались одновременно как в крови, так и в индуцированной мокроте. Исходя из того, что продукция бактерицидных систем нейтрофила и уровень их концентрации в клетке завершаются в костном мозге, то появление в крови и индуцированной мокроте нейтрофилов с меньшим содержанием катионных протеинов, с меньшей активностью МПО, вероятно, обусловлено обратной связью «очаг воспаления — костный мозг». Вследствие успешного подавления инфекта в бронхиальном регионе в костном мозге инициируется продукция пула нейтрофилов с меньшим бактерицидным потенциалом.

Особый интерес в исследовании заболеваний легких, в том числе и при ХОБЛ, имеет оценка системы «протеиназы — ин-

гибиторы». Одновременное присутствие в трахеобронхиальном секрете протеолитических ферментов и их ингибиторов создает динамическую систему взаимодействия факторов, направленных, с одной стороны, на противомикробную защиту (протеолиз белков микроорганизмов), с другой — на нейтрализацию собственных протеиназ с целью предупреждения аутолиза тканевых белков [34]. При обострении ХОБЛ нарушается динамическое равновесие системы «протеиназы — ингибиторы» — увеличивается активность протеиназ. Состояние системы «протеиназы — ингибиторы» имеет существенное значение в механизме развития ХОБЛ [35, 36].

В нашем исследовании показано, что при лечении обострений ХОБЛ как кларитромицином, так и амоксициллин/клавуланатом, на всех стадиях ХОБЛ в индуцированной мокроте снижается активность эластазы и трипсиноподобных протеиназ ($p < 0,05$). При лечении кларитромицином, по сравнению с амоксициллин/клавуланатом, в большей степени уменьшается активность трипсиноподобных протеиназ, чем при использовании амоксициллин/клавуланата ($p = 0,0002$). Выявлено, что в обеих группах происходило связанное с положительной клинической динамикой увеличение активности протеиназных ингибиторов: α_1 -протеиназного ингибитора и α_2 -макроглобулина в одинаковой степени. В обеих группах снизился уровень кислотостабильных ингибиторов (КСИ) в индуцированной мокроте после окончания курса лечения. Активность КСИ проявляется в кислой среде и снижение их активности по мере купирования обострения свидетельствует об изменении pH в регионе воспаления. Эффективное лечение обострения сопровождается уменьшением оксидативного стресса, улучшением вентиляции, вследствие чего pH смещается щелочную сторону, что снижает активность КСИ [37]. Соответственно, по мере уменьшения степени выраженности воспалительного процесса происходит уменьшение активности КСИ, что подтверждено нашими исследованиями.

Нами не получены данные, свидетельствующие о влиянии исследуемых антибактериальных препаратов при обострении ХОБЛ на показатели, характеризующие состояние оксидант/антиоксидантной системы: МДА, каталаза, СОД в индуцированной мокроте. В обеих группах уровень этих продуктов существенно не изменился. Это объясняется тем обстоятельством, что подавляющее большинство пациентов продолжали курить, 90 и 87% среди больных, получавших амоксициллин/клавуланат и кларитромицин, соответственно. У курильщиков замечен стабильно высокий уровень показателей оксидант/антиоксидантных систем [38, 39].

Таким образом, в работе показана клиническая эффективность кларитромицина (клабакса) для купирования обострений I типа при ХОБЛ 1-2 стадии. Выявлена способность кларитромицина (клабакса) модулировать некоторые биомаркеры воспаления, играющие ключевую роль в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. При лечении пациентов как клабаксом, так и амоксиклавом переносимости и побочных эффектов не наблюдали.

Выводы

1. Положительный клинический результат при лечении обострения I типа при ХОБЛ 1-2 стадии по интегральному клиническому показателю (клиническому индексу) одинаков, как при назначении амоксициллин/клавуланата, так и кларитромицина (клабакса), и был достигнут у 98 и 100% пациентов соответственно. Клинический эффект при лечении обострений кларитромицином, по сравнению с амоксициллин/клавуланатом, проявился снижением продукции мокроты, большей проходимой дистанцией в тесте с 6-минутной ходьбой, увеличением значений показателей функции внешнего дыхания: ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ1.

2. Лечение обострения ХОБЛ кларитромицином, по сравнению с амоксициллин/клавуланатом, инициирует снижение количества нейтрофилов, увеличение количества макрофагов в индуцированной мокроте, уменьшение количества апоптотических нейтрофилов в индуцированной мокроте и отпечатке «кожного окна».

3. По окончании лечения обострения ХОБЛ кларитромицином (клабаксом) по сравнению с амоксициллин/клавуланатом в большей степени снижается деструктивный потенциал нейтрофилов крови и индуцированной мокроты: происходит выраженное снижение внутриклеточной концентрации катионных протеинов и уменьшение активности миелопероксидазы.

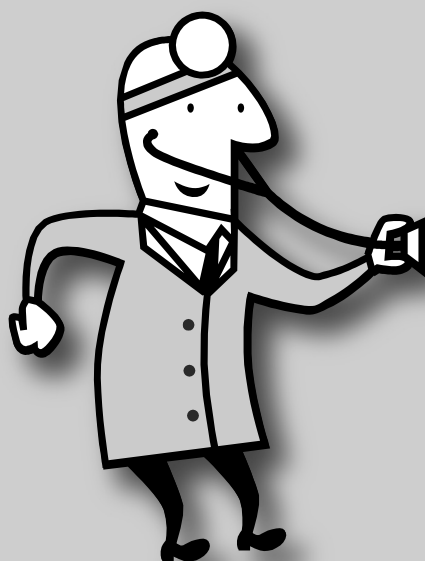
4. После лечения обострения ХОБЛ I-II стадии кларитромицином по сравнению с амоксициллин/клавуланатом в индуцированной мокроте устанавливается меньшая активность трипсиноподобных протеаз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айсонов З.Р. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральные программы / З.Р. Айсонов, А.Н. Кокосов, С.И. Овчаренко, Н.Г. Хмелькова // Русский медицинский журнал, 2001. — № 1. — С. 9-32.
2. Чучалин А.Г. ХОБЛ (определение, этиология, патогенез, клиническая картина, лечебная программа) / А.Г. Чучалин // Тер. архив, 1997. — Т. 69. — № 3. — С. 5-9.
3. Miravittles M., Guerro T., Mayordomo T. et al. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. *Respiration* 2000; 67: 495-501.
4. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77-S121.
5. Rodrigues-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbation. *Chest* 2000; 117: 398-401.
6. Яковлев С.В. Клиническая химиотерапия бактериальных инфекций. — М.: НЬЮДИАМЕД-АО, 1997. — 147с.
7. Буданов С.В. Азитромицин (сумамед) — основные свойства и особенности применения в терапии внебольничной пневмонии. — Антибиотики и химиотер., 2000; 45 (10): 28-37.
8. Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G. (Eds.) *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. — New York, 1997.
9. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.). Антибактериальная терапия. — М., 2000. — С. 3-47; 85-90.
10. Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей. Пер. с англ. — М.-СПб: БИНОМ. — Невский диалект, 2000.
11. Gompertz S., O'Brien C., Bayley D.L. et al. (2001) A. Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 17, 1112-1119.
12. Романовских А.Г. Сравнительная эффективность левофлоксацина и кларитромицина при лечении осложненного обострения хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Романовских // Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 2009.
13. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / N.R. Anthonisen, J. Manfreda, C.P.W. Warren et al. // *Ann. Intern. Med.*, 1987. — Vol. 106. — P. 196-204.
14. Enright P.L., Sherill D.L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998. — Vol. 158. — P. 1384-1387.
15. Маянский А.Н., Маянский Н.А., Заславская М.И. и др. Апоптоз нейтрофилов // Иммунология, 1999. — № 6. — С. 11-20.
16. Simon H.U. Neutrophil apoptosis pathways and their modifications in inflammation // *Immunol. Rev.*, 2003. — Vol. 193. — P. 101-110.



17. Пигаревский В.Е. К методике применения лизосомально-катионного теста в лабораторной диагностике / В.Е. Пигаревский, Ю.А. Мезинг // Лабораторное дело, 1981. — № 10. — С. 579-584.
18. Оглоблина О.Г. Кислостабильные белки-ингибиторы протеиназ млекопитающих. Структура, свойства, биологическая роль / О.Г. Оглоблина // Биохимия, 1982. — Т. 47. — Вып. 10. — С. 1587-1596.
19. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Методика определения активности α 1-АТ по торможению аргинин-эстеразной активности трипсина. — Вопросы медицинской химии, 1979. — 25. — С. 499-502.
20. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В.С. Камышников. — Минск: Беларусь, 2000. — Т. 2. — 496 с.
21. Брусов О.С. Метод определения активности СОД / О.С. Брусов // Бюллетень экспериментальной и биологической медицины, 1976. — № 1. — С. 33-35.
22. Фромилид: больше, чем антибиотик. Доклад заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова профессора Юрия Мостового «Бронходилатационные и другие неантибактериальные эффекты макролидов: обоснование применения их при бронхообструктивном синдроме» // Еженедельник «Аптека», 2006. — № 48.
23. Expression of the neutrophil elastase gene driving human bone marrow cell differentiation / P. Farret, R.M. Dubois, J-F. Bernaudin, et al. // J. Exp Med. — 1989. — Vol. 169. — P. 833-845.
24. Cell-surface-bound elastase and cathepsin G in human neutrophils: a novel non-oxidative mechanism by which neutrophils focus and preserve catalytic activity of serine proteinases / C.A. Owen, M.A. Campbell, P.L. Sannes et al. // J Cell Biol., 1995. — Vol. 131. — P. 775-789.
25. Comparison of spontaneous and induced sputum for investigation of airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / A. Bhowmik, T.A.R. Seemungal, R.J. Sapsford, J.L. Devalia, J.A. Wedzicha // Thorax., 1998. — Vol. 53. — P. 953-956.
26. Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema / Ingel K Demedts, Tine Demoor, Ken R Bracke, Guy F Joos et al. // Respiratory Research. — 2006. — Vol. 30 (7). — P. 53.
27. Regulation of polymorphonuclear leukocyte apoptosis: role of lung endothelium-epithelium bilayer transmigration. / Maowen Hu, Xinchun Lin, Qiaoting Du, Edmund J. Miller, et al. // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol., 2005. — Vol. 288. — P. 266-274.
28. William Vandivier, R. Burying the Dead. The Impact of Failed Apoptotic Cell Removal (Efferocytosis) on Chronic Inflammatory Lung Disease/ R. William Vandivier, Peter M. Henson, Ivor S. Douglas // Chest., 2006. — Vol. 129. — P. 1673-1682.
29. Henson P.M. Fingering IL-12 with apoptotic cells / P.M. Henson // Immunity, 2004. — Vol. 21. — P. 604-606.
30. Byrne A. Lipopolysaccharide induces rapid production of IL-10 by monocytes in the presence of apoptotic neutrophils / A. Byrne, D.J. Reen // J. Immunol., 2002. — Vol. 168. — P. 1968-1977.
31. Копьева Т.Н. Полиморфно-ядерный лейкоцит: роль в развитии острого и хронического неспецифического воспаления в легких / Т.Н. Копьева // Терапевтический архив, 1987. — № 3. — С. 142-145.
32. Barnes P.J. Mediators of COPD / P.J. Barnes // Pharmacol. Rev., 2004. — Vol. 56. — P. 515-548.
33. Fiorini J. Serum MPO and ECP are increased during exacerbation of COPD / J. Fiorini // Biomed Pharmacother, 2000. — Vol. 54 (5). — P. 274-278.
34. Kim J.S. Pulmonary function is negatively correlated with sputum inflammatory markers and cough clearability in patient with COPD / J.S. Kim. // Chest., 2006. — Vol. 129. — P. 1148-1154.
35. Баклушин С. А. Протеиназно-ингибиторная система крови у больных разными формами бронхиальной астмы / С.А. Баклушин, Т.П. Сизых // Актуальные вопросы терапии, 1992. — № 2. — С. 22-24.
36. Веремеенко К.Н. А2-макроглобулин и механизм его взаимодействия с протеиназами / К.Н. Веремеенко, А.И. Кизим, Л.А. Колесник // Вестник Академии медицинских наук, 1984. — №8. — С. 60-63.
37. Веремеенко К.Н. Протеолитические ферменты и их ингибиторы. Новые области применения в клинике / К.Н. Веремеенко // Врачебное дело, 1994. — № 1. — С. 8-13.
38. Букреева Е.Б. Экзогенные и эндогенные факторы формирования хронической обструктивной болезни легких / Е.Б. Букреева // Бюллетень Сибирской медицины, 2003. — Т. 2. — № 1. — С. 75-77.
39. Altuntas E. The levels of oxidant and antioxidant in patients with COPD / E. Altuntas // Tuberk Toraks, 2003. — Vol. 51 (4). — P. 373-379.
40. Hanta I. Oxidant-antioxidant balans in patients with COPD / I. Hanta // Lung., 2006. — Vol. 184 (2). — P. 51-55.



WWW.KZNMED.RU
КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ПОРТАЛ

ДЛЯ ВРАЧЕЙ И МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ
БЕСПЛАТНЫЕ ЭЛЕКТРОННЫЕ АДРЕСА
С ЗАЩИТОЙ ОТ СПАМА, С ДОСТУПОМ С ЛЮБОГО
КОМПЬЮТЕРА ИЛИ ТЕЛЕФОНА, С ВОЗМОЖНОСТЬЮ
ПРИЕМА БОЛЬШИХ ФАЙЛОВ, КАЛЕНДАРЕМ
И МНОЖЕСТВОМ ДРУГИХ ФУНКЦИЙ.

ВАШ НОВЫЙ УДОБНЫЙ АДРЕС @KZNMED.RU

реклама