

Новые возможности в терапии бронхоолитов

С.Н. Авдеев

Бронхоолиты являются гетерогенной группой заболеваний, общим признаком которых служит повреждение и воспалительная реакция бронхоол [1–5] – **дыхательных путей** (ДП) диаметром <2 мм, не имеющих хрящевых колец и слизистых желез [6].

Согласно современной классификации выделяют следующие **формы бронхоолитов** [4].

I. Первичные бронхоолиты:

- облитерирующий (констриктивный);
- респираторный (бронхоолит курильщика);
- острый (клеточный);
- индуцированный минеральной пылью;
- фолликулярный;
- диффузный;
- другие первичные поражения бронхоол (диффузный аспирационный бронхоолит, лимфоцитарный бронхоолит).

II. Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) с выраженным поражением бронхоол:

- пролиферативный бронхоолит (облитерирующий бронхоолит (ОБ) с организующейся пневмонией);
- респираторный бронхоолит, ассоциированный с ИЗЛ;
- гиперчувствительный пневмонит;
- другие ИЗЛ (лангерганс-клеточный гистиоцитоз легких, саркоидоз).

III. Поражение бронхоол в сочетании с заболеваниями крупных бронхов (бронхиальная астма, бронхоэктазии, хроническая обструктивная болезнь легких).

К наиболее частым формам бронхоолитов относятся облитерирующий бронхоолит, острый бронхоолит, респираторный бронхоолит, фолликулярный бронхоолит, облитерирующий бронхоолит с организующейся пневмонией, диффузный панбронхоолит (ДПБ) [1–5].

Клиническая картина бронхоолитов

Облитерирующий бронхоолит

Облитерирующий бронхоолит (синоним – констриктивный бронхоолит) был впервые описан W. Lange в 1901 г. [7]. Гистологическая картина ОБ характеризуется концентрическим сужением преимущественно терминальных бронхоол, которые частично или практически полностью облитерированы грубой рубцовой соединительной тканью, располагающейся в подслизистом слое и/или в адвентиции (рис. 1) [3]. Другой важной особенностью морфологичес-

кой картины ОБ служит наличие бронхолярного или перибронхолярного хронического воспалительного инфильтрата, развитие бронхоолектазов со стазом секрета и скоплением макрофагов, формирующих слизистые пробки в просвете бронхоол. На ранних этапах развития ОБ может быть представлен картиной бронхолярного воспаления с минимальным рубцеванием или только лимфоцитарным воспалением без признаков фиброза [8]. Паттерн морфологического повреждения обычно “пятнистый”: наряду с грубыми изменениями паренхимы встречаются и сохраненные структурно-анатомические единицы [6].

Причины развития ОБ:

- посттрансплантационные осложнения;
- диффузные заболевания соединительной ткани;
- инфекции;
- осложнения медикаментозной терапии;
- ингаляции токсичных веществ – минеральной пыли (силикаты, асбест, оксид железа, оксид алюминия, тальк), газов (оксиды серы и азота, аммиак, фосген и др.), кокаина;
- другие состояния (воспалительные заболевания кишечника, осложнения лучевой терапии, синдром Стивенса–Джонсона, гиперчувствительный пневмонит, аспирация, прием токсичных продуктов внутрь);
- идиопатический ОБ.

В большинстве случаев причину развития ОБ удастся выяснить, а идиопатические формы встречаются реже [9].

Посттрансплантационный ОБ (ПТОБ) развивается после пересадки легких и комплекса сердце–легкие в 25–60% случаев, после пересадки костного мозга – в

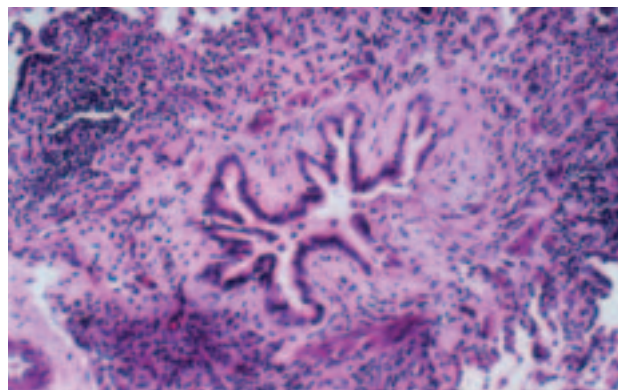


Рис. 1. Гистологическая картина ОБ: пролиферация фибробластов и депозиция коллагена в подслизистом слое приводят к уменьшению просвета бронхоолы.

Сергей Николаевич Авдеев – профессор, зам. директора НИИ пульмонологии ФМБА России.

10–12% случаев [10]. Считается, что ПТОБ служит проявлением реакции хронического отторжения [11]. ОБ может развиваться практически в любые сроки после трансплантации, хотя наиболее типично начало заболевания через 3–12 мес.

Другой большой группой заболеваний, при которых может встречаться ОБ, являются диффузные заболевания соединительной ткани. Чаще всего ОБ развивается при ревматоидном артрите, хотя также есть сообщения о развитии ОБ при ювенильном ревматоидном артрите, системной склеродермии, системной красной волчанке, синдроме Шегрена [11].

ОБ может явиться осложнением некоторых легочных инфекций. Чаще всего причиной становятся вирусы: респираторно-синцитиальный вирус, цитомегаловирус, аденовирус, вирус парагриппа, ВИЧ и др. [1]. Описано развитие ОБ при инфекции *Mycoplasma pneumoniae* [13].

Отмечена связь ОБ с приемом таких лекарственных препаратов, как D-пеницилламин, сульфасалазин, препараты золота и др. [14–16].

К развитию ОБ может привести ингаляция токсичных веществ: диоксида азота, диоксида серы, хлора, аммиака, фосгена и др. Риск воздействия этих факторов повышен у работников промышленности, особенно на химических и металлургических предприятиях, в производстве горючих материалов [5].

Криптогенный ОБ развивается чаще всего у женщин среднего и пожилого возраста. Клинико-морфологическая картина криптогенного ОБ описана недостаточно. Этот диагноз требует исключения других известных обструктивных заболеваний легких [17].

Кардинальным **симптомом** ОБ служит прогрессирующая одышка, она часто сопровождается малопродуктивным кашлем. При аускультации на ранних этапах развития заболевания выслушиваются сухие свистящие хрипы или крепитация, особенно в базальных отделах, иногда слышен характерный инспираторный “писк”, однако по мере нарастания гиперинфляции легких дыхание ослабевает и хрипы практически исчезают [1, 4–6]. Хотя ОБ относится к болезням малых ДП, часто в процесс вовлекаются и крупные бронхи, что проявляется клиническими симптомами бактериальной суперинфекции или бронхоэктазии.

Прогрессирование заболевания у многих пациентов имеет скачкообразный или ступенчатый характер: периоды ухудшения общего состояния и функциональных параметров чередуются с периодами относительно стабильного состояния [18]. На поздних стадиях заболевания развивается диффузный теплый цианоз, выраженное напряжение вспомогательных респираторных мышц шеи, “пыхтающее” дыхание, что дало повод С.М. Burke et al. назвать больных ОБ “синими пыхтельщиками” [19].

На рентгенограммах грудной клетки при ОБ часто не обнаруживают патологических изменений, хотя могут наблюдаться признаки гипервоздушности легких, реже определяется слабовыраженная диссеминация по очагово-сет-

чатому типу. Более чувствительным диагностическим методом является **компьютерная томография высокого разрешения** (КТВР), при которой изменения обнаруживают более чем в 90% случаев [20]. Раз-

личают прямые и непрямые диагностические признаки ОБ, обнаруживаемые при КТВР. К прямым признакам ОБ (они встречаются лишь в 10–20% случаев) относятся мелкие разветвленные затемнения или центролобулярные узелки, отражающие перибронхиальные утолщения, слизистые пробки и бронхолоэктазы [21]. Наиболее частые непрямые признаки ОБ – бронхоэктазы и участки мозаичной олигемии, особенно хорошо выявляемые на выдохе [20–23]. Мозаичная олигемия имеет “пятнистый” или “географический” тип распространения и является результатом гиповентиляции и “воздушных ловушек” в сегментах и долях (рис. 2).

При исследовании **функции внешнего дыхания** (ФВД) у больных ОБ обнаруживают обструктивный синдром: уплощение кривой поток–объем, снижение скоростных потоковых показателей, повышение статических легочных объемов. Очень чувствительным методом для выявления поражения малых ДП является тест вымывания азота при одиночном вдохе. Диффузионная способность легких обычно умеренно снижена. Изменения в газовом составе артериальной крови обычно несколько отличаются от таковых при других обструктивных заболеваниях легких: чаще выявляют гипоксемию и гипокапнию, а гиперкапния редка [19].

Терапия ОБ зависит от его причины и ассоциированных заболеваний. Часто назначаются **глюкокортикостероиды** (ГКС) в больших дозах: преднизолон перорально в дозе 1 мг/кг массы тела [5]. Однако даже несмотря на использование в посттрансплантационном периоде современных режимов иммуносупрессии – комбинации трех препаратов – преднизолона, циклоспорина А (такролимуса) и азатиоприна (микофенолатов), примерно у половины пациентов все равно развивается ПТОБ.

В некоторых ситуациях большое значение имеют ингаляционные ГКС, которые особенно эффективны у больных с ОБ после ингаляции NO_2 [5]. В одном из исследований показана высокая эффективность ингаляционного циклоспорина А: ингаляция препарата в дозе 300 мг 3 раза в неделю привела к улучшению выживаемости больных ПТОБ [24]. Большие надежды в терапии ОБ сегодня связаны с использованием макролидных антибиотиков.

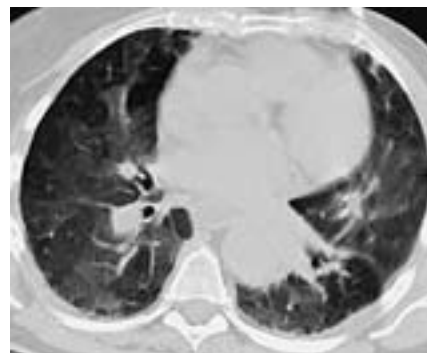


Рис. 2. КТВР на выдохе при ОБ: пятнистые участки “воздушных ловушек”, мозаичной олигемии и сохраненной легочной паренхимы.

Диффузный панбронхиолит

ДПБ характеризуется прогрессирующим ограничением воздушного потока и рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей. ДПБ чаще всего встречается у жителей Японии, хотя в последние годы появились сообщения о случаях диагностики ДПБ у жителей Европы, США и Латинской Америки [5]. Характерным морфологическим признаком ДПБ является хронический воспалительный процесс на уровне респираторных бронхиол с участием в воспалении нейтрофилов, лимфоцитов и плазматических клеток [25].

Заболевание обычно начинается в подростковом возрасте, большинство больных ранее не курили и имеют также признаки хронического синусита [26]. Типичными симптомами служат хронический кашель с продукцией гнойной мокроты и одышка при физической нагрузке [27]. При функциональном обследовании у больных ДПБ обнаруживают обструктивные изменения и снижение диффузионной способности легких. Микробиологическое исследование мокроты обычно выявляет хроническую колонизацию *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, а при тяжелой бронхиальной обструкции – *Pseudomonas aeruginosa* (наличие последней служит предиктором быстрого прогрессирования ДПБ) [26].

До разработки схем современной терапии прогноз при ДПБ был относительно плохим: 5-летняя выживаемость составляла 42%, 10-летняя – 25% [28]. Причиной смерти больных ДПБ, как правило, становится прогрессирующая дыхательная недостаточность. Использование макролидов (эритромицин 200–600 мг/сут) в течение длительного времени (6–20 мес) позволило значительно улучшить клинические симптомы, параметры ФВД и рентгенологическую картину у больных ДПБ [29]. В настоящее время 10-летняя выживаемость больных ДПБ на фоне терапии макролидами составляет 94% [28].

Механизмы действия азитромицина при бронхитах

Макролидные антибиотики широко используются в практике, в том числе при инфекциях нижних ДП [30]. В последние годы большое внимание привлекают противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства макролидов [31, 32]. Впервые эти эффекты макролидов были продемонстрированы у больных стероидозависимой бронхиальной астмой [33], а впоследствии – у больных ДПБ, муковисцидозом, хронической обструктивной болезнью легких, бронхоэктазией и ОБ [32, 34]. Противовоспалительные свойства макролидов связаны со структурой их молекулы: иммуномодулирующая активность выявлена только у 14-членных (эритромицин, кларитромицин и рокситромицин) и у 15-членных (азитромицин), но не у 16-членных макролидов (спирамицин, джозамицин) [35].

Сегодня в клинической практике для терапии ОБ используются преимущественно макролиды нового поколения – азитромицин или кларитромицин [36]. Несмотря на

сходные иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства этих препаратов, предпочтение отдают азитромицину [37]. Связано это с тем, что азитромицин в отличие от кларитромицина практически не подавляет Р-гликопротеин и оксидазную систему CYP3A4 (изоформа цитохрома P450), которые участвуют в абсорбции и метаболизме многих лекарств, в том числе используемых при ОБ иммуносупрессантов [38]. Эритромицин и кларитромицин оказывают сильное ингибирующее влияние на Р-гликопротеин и CYP3A4, что приводит к повышению сывороточной концентрации лекарственных препаратов, метаболизм которых связан с этими ферментными системами (например, циклоспорина А или такролимуса), и выраженным нежелательным эффектам иммуносупрессивной терапии [39].

Еще одним аргументом в пользу назначения азитромицина при ОБ служит его уникальная способность к аккумуляции в тканях: внутриклеточная концентрация препарата превышает внеклеточную более чем в 200 раз, а концентрационный градиент азитромицина в макрофагах (отношение внутриклеточной и внеклеточной концентрации) в 26 раз выше, чем у эритромицина [40]. Эти свойства азитромицина оптимизируют доставку препарата к месту воспаления.

При бронхитах азитромицин назначается обычно в дозе 250 мг/сут через день или 3 раза в неделю [37]. Терапию продолжают на протяжении как минимум 3 мес, после чего оценивают ее эффективность и при отсутствии эффекта прекращают.

Следует напомнить, что макролиды могут приводить к развитию нежелательных реакций, среди которых в первую очередь необходимо обратить внимание на нарушение внутрисердечной проводимости [41] и развитие резистентности микроорганизмов к антибиотикам [42]. Однако, по данным экспертов, имеющих большой опыт применения азитромицина при ОБ, длительная терапия препаратом хорошо переносится и его отмена требуется менее чем у 10% больных [37].

Потенциальными механизмами действия макролидов при бронхитах могут быть ингибирование секреции и аккумуляции нейтрофилов и лимфоцитов в ДП, а также модуляция бактериального воспаления [31–35, 43–46]. В ряде исследований уже продемонстрирована способность макролидов подавлять нейтрофильное воспаление [45, 46].

D.M. Murphy et al. изучали in vitro влияние макролидов на факторы воспаления и ремоделирования [45]. К культуре бронхиальных эпителиальных клеток добавляли на 48 ч различные концентрации азитромицина, после чего проводили анализ цитокинов в супернатанте. Азитромицин приводил к выраженному снижению концентраций матриксных металлопротеиназ, интерлейкинов (ИЛ) 6 и 8, а также гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). Данные цитокины играют ведущую роль в рекрутировании нейтрофилов и ремоделировании ДП у больных ОБ. ИЛ-8 служит хемоаттрактантом для нейтрофилов, а также играет дополнительную роль в

процессах ангиогенеза и ремоделирования ДП, в то время как ИЛ-6 участвует в процессах дифференцировки В-лимфоцитов, пролиферации моноцитов, рекрутировании, активации и дегрануляции нейтрофилов. ГМ-КСФ регулирует аккумуляцию и активность нейтрофилов, причем его уровень значительно повышается при заболеваниях легких, характеризующихся нейтрофильным воспалением, в том числе при ОБ [47].

У больных ПТОБ азитромицин ингибирует индуцированную ИЛ-17 продукцию ИЛ-8 в гладкомышечных клетках ДП, что приводит к подавлению активации и рекрутирования нейтрофилов [46]. Данный эффект азитромицина особенно важен с учетом того факта, что ГКС практически не снижают продукцию ИЛ-8, а используемые для терапии ПТОБ иммуносупрессанты могут еще больше усилить синтез этого цитокина [37].

Дискутируется предположение о том, что азитромицин может служить альтернативой избыточной иммуносупрессивной терапии у больных ПТОБ. Принципиальное различие между эффектами ГКС/иммуносупрессантов и макролидов состоит в том, что только азитромицин ингибирует митогенактивированные протеинкиназы и уменьшает оксидативный стресс (уровень которого оценивался по концентрации 8-изопростана) [46].

Эти данные позволяют предположить, что макролиды могут уменьшать выраженность воспаления, тормозя механизмы неспецифической защиты, тогда как иммуносупрессанты подавляют активность лимфоцитов – основных клеток адаптивной иммунной системы, но не оказывают никакого эффекта на продолжающееся нейтрофильное воспаление. Более того, иммуносупрессанты могут даже усилить продукцию хемокинов, обладающих свойствами хемоаттрактантов для нейтрофилов.

В недавно проведенном экспериментальном исследовании показано, что азитромицин обратимо подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток ДП [46]. Предполагается, что азитромицин оказывает антипролиферативное воздействие только на активно делящиеся клетки. Обработка клеток азитромицином приводила к образованию вакуолей и сморщиванию ядра как проявлениям аутофагии. Предполагается, что в основе антипролиферативного действия азитромицина лежит его способность связывать фосфолипиды и менять свойства биологических мембран, так как сфинголипиды являются регуляторами аутофагии. Описанные антипролиферативные эффекты азитромицина могут играть важную роль при его использовании в терапии хронических заболеваний ДП.

Возможным механизмом влияния азитромицина на воспалительный процесс при патологии ДП является его способность модулировать факторы вирулентности бактерий [34]. Макролиды, в том числе и азитромицин, способны уменьшать адгезию *Pseudomonas aeruginosa* к эпителию слизистых оболочек и коллагену базальной мембраны [49, 50]. При хронических заболеваниях ДП грамотрицательные бактерии, такие как *Pseudomonas*, способны об-

разовывать биопленки. После того как бактерии прикрепляются к поверхности эпителия, они начинают продуцировать протеины, обеспечивающие “чувство кворума”, и экзолипидополисахариды. Бактерии, которые находятся внутри биопленок, приобретают дополнительные защитные свойства, и антибиотики, активные в отношении выделенной чистой культуры, становятся неэффективными против тех же бактерий в состоянии биопленок. Большинство грамотрицательных бактерий резистентны к макролидам. Однако исследования *in vitro* показали, что терапия макролидами хронической респираторной инфекции *P. aeruginosa* в состоянии биопленок приводила к уменьшению числа жизнеспособных бактерий [51]. Кроме того, макролиды способны уменьшать формирование биопленок [52, 53].

Макролиды также могут ослаблять факторы вирулентности *P. aeruginosa*. Эти антибиотики тормозят экспрессию флагеллина (основного компонента филаментов) и уменьшают подвижность *P. aeruginosa*, а также подавляют активность лектинов и синтез основного стрессорного белка GroEL [54–56].

Определенный вклад в положительное действие азитромицина при ОБ может вносить его способность уменьшать проявления гастроэзофагеального рефлюкса (азитромицин является агонистом мотилина) [57]. Аспирация кислого содержимого из желудка вызывает прямое повреждение легких, развитие воспаления и гиперреактивности ДП и может быть причиной обратимой дисфункции аллогraftа после трансплантации легких [58–60]. Между тем уровень пепсина в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) – маркера желудочной аспирации, оказался значительно ниже у больных ПТОБ, принимавших азитромицин [61].

Клинические исследования азитромицина при бронхиолитах Диффузный панбронхиолит

В настоящее время для терапии ДПБ эритромицин используют редко, а предпочтение отдают кларитромицину или азитромицину. В проспективном исследовании 60 больных ДПБ в течение как минимум 3 мес получали азитромицин в дозе 250 мг/сут два раза в неделю [62]. Клиническая эффективность азитромицина была оценена у 52 больных, а безопасность – у 55 пациентов. В целом терапия была признана эффективной у 84,6% больных. После терапии азитромицином в течение 12 нед уменьшение объема мокроты было отмечено у 30 из 46 пациентов, а снижение выраженности одышки при физической нагрузке – у 23 из 46 больных. У ряда пациентов наблюдалось улучшение параметров ФВД – жизненной емкости легких (у 4 из 22 больных) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁ – у 6 из 21), а также снижение уровня С-реактивного белка в плазме (у 16 из 36). Частота эрадикации патогенных микроорганизмов из нижних ДП составила 39,5% (15 из 38 больных), причем была достигнута эрадикация 4 из 22 штаммов *P. aeruginosa*. Нежелательные реакции воз-

Таблица 1. Эффективность терапии азитромицином у больных ПТОБ

Исследование	Дизайн	Режим терапии азитромицином	Число больных	Длительность терапии	Результаты
Gerhardt et al., 2003	Проспективное открытое	250 мг/сут 5 дней, затем 3 р/нед	6	В среднем 13 нед	Увеличение ОФВ ₁ (значительное у 5 из 6 больных)
Verleden et al., 2004	Проспективное открытое	250 мг/сут 5 дней, затем через день	8	12–36 нед	Увеличение ОФВ ₁ (4 “ответчика”)
Shitrit et al., 2005	Проспективное открытое	250 мг/сут через день	11	10 мес	Нет улучшений ФВД
Yates et al., 2005	Ретроспективное типа “случай–контроль”	250 мг/сут через день	20	В среднем 26 нед	Увеличение ОФВ ₁ (улучшение после 3 мес у 12 из 17 больных)
Khalid et al., 2005	Проспективное открытое	500 мг/сут 3 дня, затем 250 мг/сут 3 р/нед	8	12 нед	Увеличение ОФВ ₁ и ФЖЕЛ
Verleden et al., 2006	Проспективное открытое	250 мг/сут 5 дней, затем 3 р/нед	14	12 нед	Увеличение ОФВ ₁ (улучшение у 6 из 14 больных)
Hajari et al., 2007	Ретроспективное сравнительное	250 мг/сут 3 р/нед	51*	12 мес	Увеличение выживаемости больных в течение 1 года (88% против 65%, $p = 0,04$)
Porhownik et al., 2008	Проспективное открытое	1000 мг/сут – 1-й день, 500 мг/сут – 2–4-й дни, затем 250 мг/сут 3 р/нед	7	12 мес	Нет улучшений ФВД

* Азитромицин получали 25 человек.

Обозначения: р/нед – раз в неделю.

никли у 4 из 55 пациентов (7,3%): наблюдались кожная сыпь, диарея, зуд и ощущение тяжести в желудке (по 1 случаю). В 7,4% случаев были выявлены умеренные изменения лабораторных показателей: увеличение числа эозинофилов в крови (2 больных) и концентраций печеночных ферментов (2 больных). Таким образом, было продемонстрировано, что длительная терапия азитромицином у больных ДПБ так же эффективна, как и традиционная терапия эритромицином.

Облитерирующий бронхиолит

После ДПБ наибольший опыт использования макролидов накоплен у больных с посттрансплантационным ОБ. Первое исследование в этой области было проведено S.G. Gerhardt et al., которые назначали азитромицин (250 мг/сут ежедневно в течение 5 дней, затем в той же дозе 3 раза в неделю на протяжении в среднем 13 нед) 6 больным, у которых ОБ развился после трансплантации легких [63]. У 5 из 6 пациентов был отмечен значительный прирост ОФВ₁ – на 17,1% от должного (0,5 л). В другом исследовании терапия азитромицином по той же схеме привела к улучшению функциональных показателей у 4 из 8 больных ПТОБ: средний прирост ОФВ₁ через 3 мес терапии составил 18,3% от должного (0,33 л) [64]. Среди 20 больных ОБ, развившимся после трансплантации легких, на терапию азитромицином ответили 10 человек: через 3 мес терапии прирост ОФВ₁ составил 14% от должного (0,11 л) [65]. Еще в двух исследованиях у больных ПТОБ терапия азитромицином в течение 10 и 12 мес не привела к положительным изменениям ФВД [66, 67].

G.M. Verleden et al. изучали влияние терапии азитромицином на маркеры воспаления у больных ОБ [68]. В ис-

следование были включены 14 больных ОБ, развившимся после трансплантации легких. Всем больным до назначения азитромицина и через 3 мес терапии проводили бронхоскопию и БАЛ с цитологическим анализом и измерением уровней мРНК ИЛ-8 и ИЛ-17. На фоне терапии азитромицином наблюдалось увеличение ОФВ₁ от 2,36 до 2,67 л ($p = 0,007$), при этом содержание нейтрофилов в БАЛ снизилось с 35,1 до 5,7% ($p = 0,002$). Прирост ОФВ₁ >10% был отмечен у 6 из 14 больных (“ответчики”). При изучении исходных показателей выявлено, что “ответчики” до начала терапии имели достоверно более высокое содержание в БАЛ нейтрофилов (69,6 и 9,2%, $p < 0,0001$) и ИЛ-8 по сравнению с не ответившими на терапию, и азитромицин у них был назначен в более ранние сроки (на 438-й и 1309-й день, $p = 0,036$). Выявлена сильная корреляционная зависимость между исходным содержанием нейтрофилов в БАЛ и приростом ОФВ₁ через 3 мес терапии азитромицином ($r = 0,79$; $p = 0,002$). Таким образом, предиктором ответа на азитромицин у больных ОБ служит наличие выраженного нейтрофильного воспаления в ДП.

A. Hajari et al. провели ретроспективный анализ эффективности азитромицина у больных ОБ, развившимся после трансплантации легких в 1999–2006 годах [69]. Только иммуносупрессивную терапию получали 26 (51%) пациентов, иммуносупрессивную терапию и азитромицин – 25 (49%). Группы были сравнимы между собой по функциональным показателям, режиму иммуносупрессии и времени диагностики ОБ. Выживаемость в течение одного года оказалась достоверно выше среди больных, получавших азитромицин, – 88% против 65% (отношение рисков 0,28; $p = 0,04$). Медиана выживаемости была в 2 раза больше у больных, принимавших макролиды, – 72,2 против 35,3 мес. При этом

Таблица 2. Характеристики двух вариантов ПТОБ [37]

Характеристики	Обратимый ОБ с превалирующим нейтрофильным воспалением	Фибропролиферативный вариант ОБ
Воспаление	Нейтрофильное воспаление	Нет нейтрофильного воспаления
Клинические признаки	Грубая крепитация, повышенная продукция мокроты	Нет крепитации, скудная мокрота
Начало заболевания	Раннее начало после трансплантации	Позднее начало после трансплантации
Прогрессирование заболевания	Медленное (несколько лет)	Быстрое (около 6 мес)
Морфологическая картина	Сначала воспаление, в конце – “чистый” фиброз	“Чистый” фиброз
Картина КТВР	Утолщение стенок бронхов, бронхоэктазы и слизистые пробки	“Воздушные ловушки” и консолидация
Ответ на макролиды	Хороший	Плохой

через 6 и 12 мес терапии не было отмечено различий между группами по показателям ОФВ₁ и скорости снижения ОФВ₁. Результаты данного ретроспективного исследования позволяют сделать вывод, что азитромицин улучшает прогноз у больных ПТОБ.

М. Khalid et al. продемонстрировали выраженный положительный эффект азитромицина (250 мг/сут 3 раза в неделю в течение 12 нед) у 8 больных ПТОБ, развившимся после трансплантации костного мозга [70]. Прирост форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) составил 410 мл (21,6%), прирост ОФВ₁ – 280 мл (20,6%). Эти функциональные улучшения сопровождались клиническими – у всех больных отмечено уменьшение одышки и повышение переносимости физических нагрузок. Кроме того, у одного больного прием азитромицина позволил прекратить терапию кислородом.

Основные данные исследований азитромицина при ПТОБ обобщены в табл. 1. Недавно В.М. Vanaudenaerde et al., проанализировав доступные исследования эффективности азитромицина при посттрансплантационном ОБ, пришли к выводу, что на такую терапию положительно отвечают 42% всех больных [37]. Данной группе авторов удалось показать дихотомичность ответа ПТОБ на азитромицин. По их мнению, всех случаи ПТОБ можно разделить на два морфологических варианта – обратимую дисфункцию аллогraftа с превалирующим нейтрофильным воспалением и фибропролиферативный вариант ОБ (табл. 2). Больные с первым морфологическим вариантом, как правило, хорошо отвечают на терапию макролидами. Клинико-функциональными предикторами этого варианта ОБ служат высокая нейтрофилия жидкости БАЛ (более 15%), грубая крепитация при аускультации, повышенная продукция мокроты, медленное прогрессирование заболевания и характерная картина КТВР (утолщение стенок бронхов, бронхоэктазы и слизистые пробки) [37].

Описан клинический случай длительной терапии азитромицином у больного ОБ, у которого заболевание развилось в результате ингаляционного повреждения (пациент участвовал в ликвидации последствий катастрофы во Всемирном торговом центре в Нью-Йорке в 2001 г.) [71]. Одышка и другие признаки ОБ у пациента появились через

короткое время после повреждения и очень быстро прогрессировали (ФЖЕЛ снизилась в 2 раза за 4 мес), несмотря на терапию ингаляционными и пероральными ГКС и бронхолитиками. Остановить прогрессирование заболевания и улучшить состояние больного позволила только терапия азитромицином.

Заключение

Использование макролидных антибиотиков и в том числе азитромицина позволило значительно улучшить клинические симптомы, параметры ФВД, рентгенологическую картину и прогноз у больных диффузным панбронхиолитом и у части больных облитерирующим бронхиолитом. Потенциальными механизмами положительного действия азитромицина при бронхиолитах являются ингибирующие эффекты на бронхиальную секрецию и аккумуляцию нейтрофилов и лимфоцитов в дыхательных путях, антипролиферативное влияние на гладкую мускулатуру бронхов, а также модуляция бактериального воспаления и уменьшение гастроэзофагеального рефлюкса. Анализ проведенных исследований позволяет выделить среди больных ОБ определенный фенотип с превалирующим нейтрофильным воспалением, который хорошо отвечает на терапию азитромицином.

Список литературы

1. Авдеев С.Н., Авдеева О.Е. // Пульмонология: Национальное руководство / Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2009. С. 436–447.
2. Чучалин А.Г., Черняев А.Л. // Тер. арх. 2003. Т. 75. № 9. С. 69.
3. Черняев А.Л. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2002. № 4. С. 2.
4. Ryu J.H. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. V. 168. P. 1277.
5. King T.E. // Eur. Respir. Mon. 2000. V. 14. P. 244.
6. Wright J.L. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1992. V. 146. P. 240.
7. Lange W. // Dtsch. Arch. Klin. Med. 1901. V. 70. P. 324.
8. Yousem S.A. // Am. J. Surg. Pathol. 1993. V. 17. P. 491.
9. Woodhead M.A., duBois R.M. // Respir. Med. 1991. V. 85. P. 177.
10. Boehler A., Estenne M. // Eur. Respir. J. 2003. V. 22. P. 1007.
11. Griffith B.P. et al. // Ann. Surg. 1988. V. 208. P. 371.
12. Geddes D. et al. // Q. J. Med. 1977. V. 46. P. 427.
13. Prabhu M.B. et al. // Respir. Med. 1991. V. 85. P. 535.
14. Epler G.R. et al. // JAMA. 1979. V. 242. P. 528.
15. Gabazza E.C. et al. // Am. J. Gastroenterol. 1992. V. 87. P. 1654.

16. Schwartzman K.J. et al. // Eur. Respir. J. 1995. V. 8. № 12. P. 2191.
17. Kraft M. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1993. V. 148. P. 1093.
18. Kelly K., Hertz M.I. // Clin. Chest Med. 1997. V. 18. P. 319.
19. Burke C.M. et al. // Chest. 1984. V. 86. P. 824.
20. Zompatori M. et al. // Monaldi Arch. Chest Dis. 1997. V. 52. P. 242.
21. Muller N., Muller R. // Radiology. 1995. V. 196. P. 3.
22. Ujita M., Hansell D.M. // Eur. Respir. Mon. 2004. V. 9. P. 106.
23. Worthy S.A., Muller N.L. // Radiol. Clin. North Amer. 1998. V. 36. P. 163.
24. Iacono A.T. et al. // Eur. Respir. J. 2004. V. 23. P. 384.
25. Iwata M. et al. // Hum. Pathol. 1994. V. 25. P. 357.
26. Homma H. et al. // Chest. 1983. V. 83. P. 63.
27. Sugiyama Y. // Clin. Chest Med. 1993. V. 14. P. 765.
28. Kudoh S. // Curr. Opin. Pulm. Med. 1998. V. 4. P. 116.
29. Kudoh S. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V. 157. P. 1829.
30. Gould I.M. // Thorax. 2002. V. 57. P. 657.
31. Tamaoki J. et al. // Am. J. Med. 2004. V. 117. Suppl. 9A. P. 5S.
32. Parnham M.J. // Curr. Opin. Infect. Dis. 2005. V. 18. P. 125.
33. Itkin I.H., Menzel M.L. // J. Allergy. 1970. V. 45. P. 146.
34. Cazzola M. et al. // Clin. Pulm. Med. 2006. V. 13. P. 274.
35. Takizawa H. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. V. 156. P. 266.
36. Crosbie P.A.J., Woodhead M.A. // Eur. Respir. J. 2009. V. 33. P. 171.
37. Vanaudenaerde B.M. et al. // Eur. Respir. J. 2008. V. 32. P. 832.
38. Saeki T. et al. // J. Biol. Chem. 1993. V. 268. P. 6077.
39. Yee G.C., McGuire T.R. // Clin. Pharmacokinet. 1990. V. 19. P. 319.
40. Gladue R.P. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 1989. V. 33. P. 277.
41. McComb J.M. et al. // Am. J. Cardiol. 1984. V. 54. P. 922.
42. Malhotra-Kumar S. et al. // Lancet. 2007. V. 369. P. 482.
43. Desaki M. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 2004. V. 48. P. 1581.
44. Kusano S. et al. // Respiration. 1995. V. 62. P. 217.
45. Murphy D.M. et al. // Thorax. 2007. V. 62. P. 834.
46. Vanaudenaerde B.M. et al. // Am. J. Transplant. 2007. V. 7. P. 76.
47. Dosanjh A., Robbins R.C. // Chest. 1998. V. 114. P. 349.
48. Stamatou R. et al. // Eur. Respir. J. 2009. V. 34. P. 721.
49. Baumann U. et al. // Infection. 2001. V. 29. P. 7.
50. Tsang K.W. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 21. P. 401.
51. Yanagihara K. et al. // J. Antimicrob. Chemother. 2002. V. 49. P. 867.
52. Mitsuya Y. et al. // J. Infect. Chemother. 2000. V. 6. P. 45.
53. Wozniak D.J., Keyser R. // Chest. 2004. V. 125. P. 62S.
54. Kawamura-Sato K. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 2000. V. 44. P. 2869.
55. Sofer D. et al. // Chemotherapy. 1999. V. 45. P. 335.
56. Tateda K. et al. // J. Infect. Chemother. 2000. V. 6. P. 1.
57. von Rosensteel N.A., Adam D. // Drug. Saf. 1995. V. 13. P. 105.
58. Stanbrook M.B., Kesten S. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 160. P. 2034.
59. Verleden G.M. et al. // Eur. Respir. J. 2005. V. 25. P. 221.
60. Palmer S.M. et al. // Chest. 2000. V. 118. P. 1214.
61. Blondeau K. et al. // J. Heart Lung Transplant. 2007. V. 26. P. S139.
62. Kawakami Y. et al. // Kansenshogaku Zasshi. 1995. V. 69. P. 711.
63. Gerhardt S.G. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. V. 168. P. 121.
64. Verleden G.M., Dupont L.J. // Transplantation. 2004. V. 77. P. 1465.
65. Yates B. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. V. 172. P. 772.
66. Shitrit D. et al. // J. Heart Lung Transplant. 2005. V. 24. P. 1440.
67. Porhownik N.R. et al. // Can. Respir. J. 2008. V. 15. P. 199.
68. Verleden G.M. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. V. 174. P. 566.
69. Hajari A. et al. // Chest. 2007. V. 132. Suppl. P. 431S.
70. Khalid M. et al. // Eur. Respir. J. 2005. V. 25. P. 490.
71. Mann J.M. et al. // Am. J. Ind. Med. 2005. V. 48. P. 225.

Книги Издательского холдинга “АТМОСФЕРА”

Функциональная диагностика в пульмонологии: Практическое руководство / Под ред. Чучалина А.Г.



Первое в отечественной литературе практическое руководство, посвященное современным методам исследования легочной функции, их применению в повседневной клинической работе. Излагаются физиологические основы каждого метода и особенности интерпретации результатов. Обобщен международный опыт использования и интерпретации различных методов функциональной диагностики легочных заболеваний, в том числе сравнительно мало применяемых в нашей стране, но крайне необходимых при диагностике функциональных тестов: измерение легочных объемов, оценка диффузионной способности легких и силы дыхательной мускулатуры, внелабораторные методы определения толерантности больных с бронхолегочной патологией к физической нагрузке и т.п. Особую ценность придают руководству собственные клинические наблюдения авторов. 192 с., ил. Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики, семейных врачей, а также для специалистов по функциональной диагностике.

Ультразвуковая диагностика в неонатологии: Монография / Под ред. Дворяковского И.В., Яцык Г.В.



В монографии представлены возможности метода ультразвуковой диагностики для оценки состояния головного мозга, органов эндокринной, пищеварительной, мочевыделительной, опорно-двигательной систем и сердца в неонатологии. Описана нормальная ультразвуковая анатомия различных органов и систем, варианты развития и основные признаки патологических состояний, характерных для новорожденных и детей первого года жизни. Отдельная глава посвящена применению эхографии при острой хирургической патологии у новорожденных. Благодаря высокому уровню ультразвуковых технологий в настоящее время ультразвуковая диагностика стала основным методом визуализации в неонатологии, позволяющим своевременно выявлять различные патологические состояния и оказывать необходимую помощь ребенку. 168 с., ил.

Для специалистов ультразвуковой диагностики, врачей-педиатров, неонатологов.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru