

Применение азитромицина при посттрансплантационном облитерирующем бронхиолите

Обсуждаются проблемы лечения посттрансплантационного облитерирующего бронхиолита (ПОБ), являющегося одним из серьезных посттрансплантационных осложнений, и возможности применения для лечения ПОБ макролидного антибиотика азитромицина, обладающего противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. В обзоре суммированы результаты опубликованных в последние годы исследований, оценивавших влияние азитромицина на выживаемость больных ПОБ. Показано, что лечение азитромицином, начатое на ранних этапах развития ПОБ, достоверно снижает риск летального исхода и улучшает выживаемость больных вне зависимости от других показателей. На более поздних стадиях ПОБ этот эффект препарата исчезает. Отмечается необходимость проведения новых длительных контролируемых исследований для более подробной оценки влияния азитромицина на течение заболевания и выживаемость при ПОБ.

Ключевые слова: посттрансплантационный облитерирующий бронхиолит, азитромицин, макролиды, летальность, выживаемость.

Посттрансплантационный облитерирующий бронхиолит (ПОБ) — болезнь, заключающаяся в формировании грубых фиброзных изменений в бронхиолах у больных, перенесших трансплантацию костного мозга, одного или обоих легких либо комплекса сердце—легкие, что приводит к развитию и прогрессированию дыхательной недостаточности.

Первое сообщение о ПОБ принадлежит С. Burke et al. [1], которые в 1984 г. описали развитие обособленного заболевания, проявляющегося нарастающей одышкой и обструкцией дыхательных путей у пациентов, успешно перенесших пересадку комплекса сердце—легкие, в отдаленном послеоперационном периоде. С этого времени в мире сохраняется неослабевающий интерес к этой проблеме.

ПОБ является одним из серьезных посттрансплантационных осложнений и одной из основных причин смерти больных, перенесших трансплантацию легких, ком-

плекса сердце—легкие или костного мозга [2]. ПОБ поражает до 50—60% больных, перенесших трансплантацию. От момента пересадки легких до развития ПОБ проходит от нескольких месяцев до нескольких лет, в среднем 16—20 мес. В большинстве случаев ПОБ плохо отвечает на современную иммуносупрессивную терапию и является причиной смерти >30% больных, выживших после трансплантации. Пятилетняя выживаемость после диагностики ПОБ составляет всего 30—40%, что на 20—40% ниже, чем у таких же больных без ПОБ [3].

Патогенез ПОБ сложен и включает как иммунные, так и неиммунные механизмы. ПОБ расценивается как проявление реакции хронического отторжения трансплантата, которая характеризуется сосудистым отторжением (реже) и отторжением дыхательных путей. Помимо этого не исключена роль некоторых вирусных инфекций (например, респираторного синцитиального вируса, цитомегаловируса, вирусов гриппа А, парагриппа и метапневмовируса), гастроэзофагеального рефлюкса, специфической антигенной реактивности ор-

ганизма донора, длительности периода ишемии трансплантата и др. [4].

Гистологически при ПОБ отмечается концентрическое сужение терминальных бронхиол, которые частично или практически полностью облитерируются грубой рубцовой соединительной тканью [5].

В настоящее время не существует доказанных эффективных методов профилактики и терапии этого состояния. В последние годы изучается эффективность ингаляционных такролимуса и циклоспорина А, различных ингибиторов ростовых факторов и т.д. В качестве одного из способов лечения ПОБ также предлагается прием макролидного антибиотика азитромицина.

Первое сообщение о положительных эффектах азитромицина у больных ПОБ было опубликовано в 2003 г., когда S.G. Gerhardt et al. добились улучшения легочной функции у больных ПОБ, получавших этот препарат [6]. Механизмы такого эффекта азитромицина пока не выяснены. Предполагается, что важную роль играют противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства макролидов: в разных исследованиях последних лет показано, что азитромицин снижает выработку интерлейкина-8, в частности у больных с хронической обструктивной болезнью легких и назальными полипами, уменьшает колонизацию *Pseudomonas aeruginosa* у больных муковисцидозом и диффузным панбронхиолитом [7–9]. По данным некоторых авторов, макролиды могут повышать сывороточную концентрацию иммуносупрессоров, например циклоспорина [10]. Наконец, макролиды обладают прокинетическим влиянием на желудочно-кишечный тракт, оказывая антирефлюксное действие и уменьшая хроническую аспирацию, которая может быть одним из факторов, способствующих развитию ПОБ [11–13]. После 2003 г. было выполнено еще несколько клинических исследований эффективности азитромицина при ПОБ, но в них оценивалось влияние препарата только на легочную функцию и маркеры воспалительного про-

цесса. Лечение азитромицином было эффективным не у всех больных ПОБ, и доля больных с положительным результатом терапии варьировала от 18 до 83%, однако небольшой размер выборки (от 6 до 81 больного) и отсутствие контрольной группы не позволяли проанализировать факторы, влияющие на исходы лечения. Кроме того, не оценивалось влияние азитромицина на выживаемость больных ПОБ, возможно в связи с кратковременностью наблюдения.

В 2010 г. в *The Journal of Heart and Lung Transplantation* были опубликованы результаты первого исследования, в котором оценивалось влияние азитромицина на выживаемость больных ПОБ [14]. Данное исследование примечательно, во-первых, численностью группы (297 больных), а во-вторых, длительностью наблюдения за больными (до 9 лет).

Были ретроспективно проанализированы данные пациентов, перенесших трансплантацию легких в период с 1998 по 2004 г. с последующим развитием ПОБ и прогрессирующим снижением легочной функции на фоне стандартной иммуносупрессивной терапии глюкокортикостероидами, антагонистами пуринов и ингибиторами кальциневрина. Азитромицин был включен в терапию ПОБ после публикации первого исследования на эту тему в 2003 г.

Из 297 больных, перенесших трансплантацию легких, ПОБ развился у 179 больных, из которых азитромицин для лечения этого осложнения назначался 78 пациентам: 31 больному с I стадией ПОБ (снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) до 66–79% от исходного по классификации Международного общества трансплантации сердца и легких) и 47 больным со II стадией ПОБ (снижение $ОФВ_1$ до 51–65% от исходного). Препарат вводился в дозе 250 мг/сут в течение 5 дней, затем 250–500 мг/сут 3 раза в неделю. Контрольную группу составили 95 больных, у которых ПОБ развился до 2003 г. и терапия не включала азитромицин. Основным конеч-

ным показателем была выживаемость больных.

Клинические и демографические данные и характеристики трансплантата у больных, получавших и не получавших азитромицин, были сходными, за исключением того, что у больных группы азитромицина острое сосудистое отторжение трансплантата было более выраженным, чем у больных, не получавших азитромицин. Средний возраст больных на момент трансплантации составил $49,0 \pm 12,8$ года в группе азитромицина и $51,6 \pm 12,7$ года в группе без азитромицина, женщин было 54 и 50% соответственно, ПОБ развился через 987 ± 705 и 813 ± 669 дней после трансплантации легких соответственно. У 95% больных группы азитромицина и у 96% больных группы без азитромицина трансплантация легких была билатеральной. *P. aeruginosa* высевалась у 35 и 24% больных соответственно.

Результаты показали, что в целом выживаемость среди больных, получавших и не получавших азитромицин, существенно не различалась. Однако у больных с I стадией ПОБ азитромицин достоверно снижал летальность в отличие от больных со II стадией ПОБ (**относительный риск** (ОР) неблагоприятного исхода 0,29). Больные со II стадией ПОБ по выживаемости практически не отличались от контрольной группы, не лечившейся азитромицином.

При многофакторном анализе влияния нескольких показателей на летальность достоверное снижение риска летального исхода было связано с терапией азитромицином (ОР = 0,30) и величиной ОФВ₁ на I стадии ПОБ (ОР = 0,53). Напротив, риск летального исхода повышался почти вдвое при инфицировании *P. aeruginosa* (ОР = 1,96). Никакие другие показатели не оказывали значимого влияния на летальность больных ПОБ.

Таким образом, у больных ПОБ, развившимся после трансплантации легких, лечение азитромицином, начатое в ранние сроки (на I стадии заболевания), достоверно снижает риск летального исхода и улучшает

выживаемость больных вне зависимости от других показателей. На более поздних стадиях ПОБ этот эффект препарата исчезает. Вместе с тем для более подробной оценки влияния азитромицина на течение заболевания и выживаемость при ПОБ требуются новые, более длительные проспективные рандомизированные контролируемые исследования.

Список литературы

1. *Burke C.M., Theodore J., Dawkins K.D. et al.* Post-transplant obliterative bronchiolitis and other late lung sequelae in human heart-lung transplantation // *Chest*. 1984. V. 86. № 6. P. 824–829.
2. *Levine S.M., Bryan C.L.* Bronchiolitis obliterans in lung transplant recipients. The “thorn in the side” of lung transplantation // *Chest*. 1995. V. 107. № 4. P. 894–897.
3. *Boehler A., Estenne M.* Post-transplant bronchiolitis obliterans // *Eur. Respir. J.* 2003. V. 22. № 6. P. 1007–1018.
4. *Don Hayes Jr.* A review of bronchiolitis obliterans syndrome and therapeutic strategies // *J. Cardiothorac. Surg.* 2011. V. 6. P. 92.
5. *Scott J.P., Peters S.G., McDougall J.C. et al.* Posttransplantation physiologic features of the lung and obliterative bronchiolitis // *Mayo Clin. Proc.* 1997. V. 72. № 2. P. 170–174.
6. *Gerhardt S.G., McDyer J.F., Girgis R.E. et al.* Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: results of a pilot study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003. V. 168. P. 121–125.
7. *Verleden G.M., Vanaudenaerde B.M., Dupont L.J. et al.* Azithromycin reduces airway neutrophilia and interleukin-8 in patients with bronchiolitis obliterans syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. V. 174. P. 566–570.
8. *Yamada T., Fujieda S., Mori S. et al.* Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage // *Am. J. Rhinol.* 2000. V. 14. P. 143–148.
9. *Tateda K., Ishii Y., Matsumoto T. et al.* Direct evidence for antipseudomonal activity of macrolides: exposure-dependent bactericidal activity and inhibition of protein synthesis by erythromycin, clarithromycin, and azithromycin // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996. V. 40. P. 2271–2275.
10. *Page R.L., Ruscin J.M., Fish D. et al.* Possible interaction between intravenous azithromycin and oral cyclosporine // *Pharmacotherapy*. 2001. V. 21. P. 1436–1443.

11. *Palmer S.M., Miralles A.P., Howell D.N. et al.* Gastroesophageal reflux as a reversible cause of allograft dysfunction after lung transplantation // *Chest*. 2000. V. 118. P. 1214–1217.
12. *Cantu E., Appel J.Z., Hartwig M.G. et al.* J. Maxwell Chamberlain Memorial Paper. Early fundoplication prevents chronic allograft dysfunction in patients with gastroesophageal reflux disease // *Ann. Thorac. Surg.* 2004. V. 78. P. 1142–1151.
13. *Davis R.D. Jr., Lau C.L., Eubanks S. et al.* Improved lung allograft function after fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease undergoing lung transplantation // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003. V. 125. P. 533–542.
14. *Jain R., Hachem R.R., Morrell M.R. et al.* Azithromycin is associated with increased survival in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome // *J. Heart Lung Transplant.* 2010. V. 29. № 5. P. 531–537.

Azithromycin for Post-Transplantation Obliterating Bronchiolitis

The review deals with the treatment of post-transplantation obliterating bronchiolitis, which is one of the serious post-transplantation complications, and the possibility of using azithromycin with anti-inflammatory and immune modulation effects. The review summarizes the results of recent studies of survivability of patients with post-transplantation obliterating bronchiolitis. The studies showed that early treatment with azithromycin significantly decreased the risk of death and improved survivability of patients regardless of other factors. If the treatment is started later the effect is not observed. New long-term controlled studies are needed to assess the influence of azithromycin on the course of disease and survivability of patients with post-transplantation obliterating bronchiolitis.

Key words: post-transplantation obliterating bronchiolitis, azithromycin, macrolides, mortality, survivability.



АТМОСФЕРА

atm-press.ru

На сайте **atm-press.ru** вы сможете **ПРИБРЕСТИ** все наши книги по издательским ценам без магазинных наценок.

Также на сайте **atm-press.ru** В **БЕСПЛАТНОМ ДОСТУПЕ** вы найдете **ПОЛНУЮ** электронную версию журналов “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Астма и Аллергия”, “Лечебное дело”, “Нервные болезни”, “Нервы”, “Атмосфера. Новости кардиологии”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), ARIA (Лечение аллергического ринита и его влияние на бронхиальную астму), ИКАР (Качество жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ).