

© Коллектив авторов, 2003

Н. И. Капранов, А. Л. Пухальский, А. М. Радионович, Н. Ю. Каширская,  
А. Ю. Воронкова, С. Н. Кокаровцева

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ МАКРОЛИДОВ В РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИНЕГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Научно-клинический отдел муковисцидоза ГО МГНЦ РАМН

В статье представлены данные литературы и результаты собственных наблюдений за 25 детьми, больными муковисцидозом, с хронической бронхолегочной инфекцией, обусловленной *Ps. aeruginosae*. Авторы приводят результаты эффективности длительного применения макролидов у наблюдаемых больных — снижение активности воспалительного процесса, улучшение показателей функции внешнего дыхания, снижение содержания цитокинов и белка в мокроте, иммуномодулирующий эффект. Макролидные антибиотики характеризуются безопасностью применения, хорошей переносимостью, улучшают качество жизни больных.

Article presents literature data and results of proper examination of 25 children with cystic fibrosis associated with chronic bronchopulmonary infection due to *Ps. aeruginosae*. Authors prove the efficacy of prolonged treatment by macrolides in observed patients — reducing of inflammatory process activity, improvement of lung ventilation parameters, decreasing of cytokines and protein concentration in sputum, immunomodulating effect. Antibiotics — macrolides are characterized by safety of their usage, by absence of side effects and can improve life quality of patients.

Муковисцидоз (МВ) — одно из наиболее частых наследственно обусловленных заболеваний, характеризующееся полиорганным поражением. В специализированных пульмонологических педиатрических отделениях больные МВ составляют 10—20% [1].

Современная этиопатогенетическая концепция поражения легких при МВ предполагает, что в разрушение легочной ткани значительный вклад вносит чрезмерный иммунный ответ организма, а не только и не столько прямое повреждающее действие микробных агентов. Иммунные нарушения значительно возрастают при длительной колонизации синегнойной палочки, способной формировать на поверхности клеток дыхательных путей микроколонию, которая образует вокруг себя биопленку (мукоид), охраняющую их от действия защитных факторов макроорганизма и противосинегнойных препаратов. В процессе своего размножения микроколонию продуцируют вирулентные факторы, повреждающие клетки макроорганизма, стимулируют выработку медиаторов воспаления, повышают проницаемость капилляров, вызывают лейкоцитарную инфильтрацию [2, 15].

Хронические инфекции, особенно мукоидные штаммы *Ps. aeruginosae*, ухудшают течение бронхолегочного процесса. У синегнойной палочки идентифицировано 5 факторов адгезии: пили, альгинат, гемагглютинин, экзоэнзим S и жгутики, которые

связываются с соответствующими рецепторами клеток макроорганизма. Синегнойная палочка также вырабатывает такие вирулентные экзопродукты, как экзотоксин А, эластаза, фосфолипаза С, щелочная протеаза. Альгинат, участвующий в образовании биофильма, запускает длительную реакцию антиген — антитело на поверхности мелких дыхательных путей. Образование и функционирование иммунных комплексов в легочной ткани стимулирует хемотаксис нейтрофилов [3].

Характерной особенностью воспаления дыхательных путей при МВ является массивная инфильтрация нейтрофилами. Нейтрофильная аккумуляция запускается такими хемотаксическими факторами, как интерлейкин 1 (ИЛ1), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерлейкин 8 (ИЛ8), лейкотриен В<sub>4</sub> (ЛТВ<sub>4</sub>) и эндотоксин [4]. Мобилизация нейтрофилов представляет собой первичный и ключевой ответ макроорганизма на бактериальное и грибковое вторжение. Но когда этот ответ чрезмерен (что очевидно при МВ), то он причиняет больше вреда, чем пользы. При гибели нейтрофилов высвобождается большое количество цитокинов, оксидантов, энзимов (протеазы и эластазы), которые способствуют формированию «порочного круга» воспаления, приводящего в итоге к повреждению легочной ткани [4, 6].

Одним из действий нейтрофилов является запуск

оксидантного взрыва, во время которого происходит массивная выработка свободных радикалов, вызывающих серьезное повреждение легочной ткани [5]. Чрезмерный выброс эластазы ведет к разрушению эластина и других структурных белков эпителия дыхательных путей, что способствует формированию бронхоэктазов. Эластаза, как известно, препятствует процессу фагоцитоза, что ведет к персистенции инфекции, увеличивает секрецию слизи и участвует в воспалительном цикле в качестве продуцента хемотактантов ИЛ8 и ЛТВ<sub>4</sub> [6, 15]. Повреждение мембран эпителиальных клеток, наносимое эластазой, обнажает новые рецепторы для пилей *Ps. aeruginosae*. Предполагают, что функцию рецептора может выполнять аномальный МВ протеин [14]. Процесс воспаления уравнивается антипротеазами и противовоспалительным цитокином ИЛ10, уровень которых снижен у больных МВ.

Исследования отечественных и зарубежных авторов показывают, что уровни ИЛ8, ИЛ1, ФНО $\alpha$  и ЛТВ<sub>4</sub> имеют высокие значения в мокроте больных диффузным панбронхиолитом и МВ [8, 10, 12]. Моноциты и макрофаги продуцируют ИЛ8, являющийся главным хемотаксическим фактором в легких, и ФНО $\alpha$ , обладающий цитотоксической способностью и запускающий трансэндотелиальную миграцию. ФНО $\alpha$  в свою очередь потенцирует выработку ИЛ8.

ФНО $\alpha$  является цитокином с широким спектром свойств, который способен оказывать как физиологические, благоприятные, так и патологические эффекты. Источником ФНО $\alpha$  в дыхательных путях являются макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы и эпителиальные клетки. Равновесие между благоприятными и неблагоприятными эффектами ФНО $\alpha$  определяется уровнем его продукции. При респираторной патологии ФНО $\alpha$  играет ключевую роль в воспалительной реакции, так как способствует экспрессии молекул, запускающих воспалительный ответ, обеспечивает миграцию клеток воспаления в очаг (в частности, нейтрофилов), оказывает прямое стимулирующее действие на селекцию хемотаксических цитокинов, таких как ИЛ8.

ИЛ1 функционально схож с ФНО $\alpha$ . Оба цитокина индуцируют образование свободных радикалов, экспрессию молекул адгезии, таким образом, инициируя и поддерживая острую фазу местного воспаления, а ИЛ8, ЛТВ<sub>4</sub>, обладая выраженными хемотаксическими свойствами, способствуют миграции большого количества нейтрофилов в дыхательные пути. Непрерывный цикл воспаления (рис. 1), начинающийся в раннем возрасте, продолжается всю жизнь и ведет к разрушению легочной ткани и замещению ее соединительной, образованию бронхоэктазов, что сопровождается прогрессирующим ухудшением респираторной функции легких [6—8].

Лечение МВ носит комплексный характер и включает антибактериальную терапию, постоянный прием панкреатических микросферических фермен-



Рис. 1. Схема цикла воспаления.

тов, муко- и бронхолитиков, витаминотерапию, кинезитерапию, физические упражнения, спорт, лечение осложнений МВ.

Тактика антибактериальной терапии (АТ) при МВ окончательно не определена. Важную роль играет так называемая «агрессивная» АТ, преследующая цель эрадикации *S. aureus*, *H. influenzae*, *Ps. aeruginosae*. К сожалению, эрадикация *Ps. aeruginosae* либо недостижима, либо носит кратковременный характер. С другой стороны, частое назначение современных эффективных антибиотиков (цефтазидим, цефепим, цiproфлоксацин, меропенем и др.) неизменно ведет к снижению чувствительности к ним *Ps. aeruginosae*, а также колонизации и хронической инфекции другими микробными агентами: *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Flavimonas oryzihabitans*, борьба с которыми представляет собой еще более сложную проблему [9, 14].

Данные литературы и наши исследования и клинические наблюдения показывают, что антибиотики не способны полностью контролировать воспалительный процесс в дыхательных путях больных МВ. Поэтому больные МВ нуждаются в дополнительной противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии [10—12]. Использование в терапии больных МВ препаратов, обладающих этими свойствами, является привлекательной альтернативой.

Современные макролиды обладают иммуотропным действием, прямым противовоспалительным эффектом, уменьшают продукцию провоспалительных цитокинов ФНО $\alpha$ , ИЛ8; подавляют внутриклеточный выброс нейтрофилов и нейтрофильную хемотаксическую активность, уменьшают образование иммунных комплексов антиген/антитело на поверхности эпителиальных клеток в дыхательных путях, где в качестве антигена выступает биофильм, образующий защиту микроколоний синегнойной палочки.

Макролиды (в частности, азитромицин) снижают в эксперименте обмен между фенотипами мукоидных и немучкоидных штаммов *Ps. aeruginosae*, затрудняют ее адгезию к слизистой оболочке бронхов, усиливают действие фторхинолонов (в частности, цiproфлоксацина) на синегнойную палочку, что связано, скорее всего, с антиальгинатным действием макролидов [8, 10, 11, 13].

На 14-й Североамериканской конференции по МВ (2000) был сделан доклад о том, что азитромицин при длительном применении у больных МВ восстанавливает функцию хлорных каналов. У 10 пациентов, получавших азитромицин в суточной дозе 500 мг в течение месяца, измеряли разность назальных потенциалов до и после лечения. У 6 пациентов произошло восстановление секреции хлоридов ( $p = 0,02$ ). Механизм, вызвавший реставрацию функции хлорных каналов, пока не ясен [8].

Целью нашего исследования было изучение эффективности, безопасности длительного применения субингибирующих доз современных макролидов (азитро- и кларитромицина) у больных МВ с хронической синегнойной инфекцией.

В данном исследовании детям, больным МВ, к индивидуально подобранной базисной терапии были добавлены азитромицин (Сумамед®) в дозе 250 мг через 2 дня или кларитромицин (Клацид®) в дозе 250 мг через день. Оба препарата сходны по характеру сахаров (дезаминоза и кладиноза), составляющих боковые цепи, которые определяют действие макролидов на синегнойную палочку. Азитромицин является первым представителем подкласса азалидов, разработанным фармацевтической компанией Pliva (Хорватия) путем включения атома азота в 14-членное лактонное кольцо между 9 и 10 атомами углерода, превращая его в 15-атомное. Определяет действие макролида на *Ps. aeruginosae* сахар дезаминоза.

Известно, что в тканях азитромицин локализуется преимущественно внутриклеточно, накапливаясь в особенно больших количествах в лизосомах альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, моноцитов и фибробластов, причем последние представляют собой наиболее объемное и стабильное депо препарата. Азитромицин постепенно накапливается в альвеолярных макрофагах и достигает пиковой концентрации в макрофагах через 120 ч после однократного приема в дозе 500 мг и продолжает оставаться таковой больше 15 дней после 5-дневного курса терапии [8]. Показано, что концентрация антибиотика в очагах инфекции достоверно выше (примерно на 24—36%), чем в здоровых тканях [16].

### Материалы и методы исследования

В проведенном нами исследовании приняли участие 25 детей, больных МВ. Характеристика больных приведена в табл. 1.

В зависимости от показателей функции внешнего дыхания (ФВД) пациенты были разделены на 2 груп-

пы: группа А — больные со сниженной функцией легких (ФЖЕЛ,  $ОФВ_1 < 70\%$ ) — и группа Б — больные с относительно сохранной функцией легких (ФЖЕЛ,  $ОФВ_1 > 70\%$ ) [17].

Инфицированность *Ps. aeruginosae* была выше в группе А (8 из 13 человек), тогда как в группе Б только 4 больных из 12 страдали хронической синегнойной инфекцией. Среднее значение массового коэффициента пациентов обеих групп составляло 88,6%.

Для оценки полученных результатов использовали критерий t Стьюдента, критерий U Вилкоксона, а также критерий  $\chi^2$ . Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ . Для анализа корреляций использовали метод ранговой корреляции Спирмена.

### Результаты и их обсуждение

У большинства пациентов в течение года, предшествовавшего назначению макролидов, наблюдалось устойчивое снижение  $ОФВ_1$  и ФЖЕЛ. Так, до лечения среднегодовое падение  $ОФВ_1$  и ФЖЕЛ в группе А составило  $-4,8 \pm 2,4\%$  и  $-9,0 \pm 3,0\%$ , а в группе Б соответственно  $-7,16 \pm 3,02\%$  и  $-5,4 \pm 3,0\%$  ( $p < 0,05$ ). Контроль ФВД, проводимый в течение года после начала регулярного приема препарата, показал, что прогрессирование бронхолегочного процесса замедлилось; в обеих группах было отмечено существенное улучшение. Так, через год после лечения среднегодовое изменение  $ОФВ_1$  и ФЖЕЛ в группе А составило  $9,3 \pm 2,9\%$  и  $9,7 \pm 4,2\%$  ( $p < 0,01$ ), а в группе Б эти показатели возросли на  $8,52 \pm 2,96\%$  и  $9,1 \pm 2,6\%$  ( $p < 0,05$ ) (рис. 2, 3).

Субъективные данные также свидетельствовали о положительном действии макролидов на состояние пациентов. Родители отмечали улучшение самочувствия, урежение эпизодов ОРВИ, уменьшение частоты

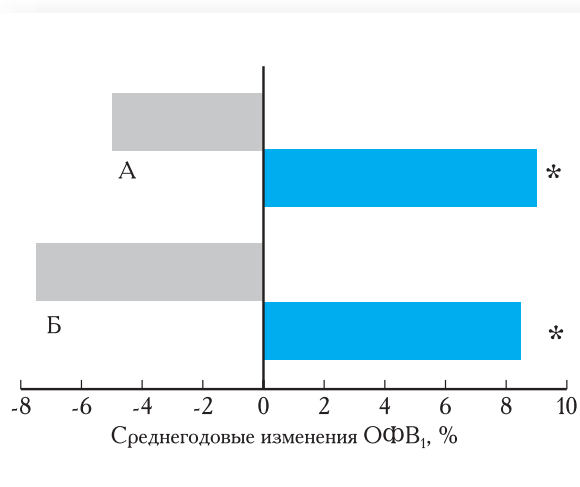


Рис. 2. Среднегодовые изменения  $ОФВ_1$  у больных МВ. Здесь и на рис. 3—5, 7—9: А — группа А, Б — группа Б; здесь и на рис. 3: ■ до лечения, ■ после лечения; здесь и на рис. 3, 5, 8 и 9: \* достоверность различий согласно парному критерию Вилкоксона.

Таблица 1

## Характеристика больных МВ, получавших макролиды

№ <sup>n</sup> / <sub>n</sub>	Пол	Возраст, годы	ΔF508	<i>Ps. aeruginosae</i>	ОФВ <sub>1</sub> , %	ФЖЕЛ, %
Группа А:						
1	ж	14	-/-	—	56	47
2	м	11	+/-	+	43	58
3	ж	14	+/+	+	40	49
4	м	11	-/-	+	35	64
5	ж	12	+/-	—	45	67
6	ж	15	+/-	+	41	56
7	м	16	-/-	—	45	54
8	м	11	+/-	+	54	68
9	м	10	+/-	—	57	67
10	ж	10	-/-	+	23	33
11	ж	13	-/-	—	55	69
12	м	8	-/-	+	61	66
13	ж	14	+/-	+	39	47
M ± m		12,2 ± 1,4			45,7 ± 6,4	57,3 ± 6,6
Группа Б:						
1	м	10	+/+	—	75	89
2	м	6	+/-	+	72	83
3	м	13	-/-	—	74	88
4	м	13	+/+	+	78	89
5	м	15	-/-	—	89	82
6	м	7	+/-	+	75	81
7	ж	6	+/-	+	64	68
8	ж	15	+/+	—	92	95
9	м	10	+/-	—	97	101
10	м	10	-/-	—	103	117
11	ж	10	+/+	—	88	87
12	ж	10	+/-	—	76	81
M ± m		10,3 ± 2,0			81,9 ± 7,4	88,4 ± 7,7

Группа А — пациенты со сниженной функцией легких (ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> < 70%); группа Б — пациенты с относительно сохранной функцией легких (ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> > 70%); «+/+» — ΔF508 гомозиготы; «+/-» — ΔF508 гетерозиготы; ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1 мин; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.

ты обострений, и, как следствие, уменьшение потребности в АТ.

Активность нейтрофильной эластазы в мокроте до лечения оказалась довольно высокой в обеих группах (59,1 ± 16,3 МЕ/мг белка в группе А и 36,2 ± 8,33 МЕ/мг белка в группе Б). При этом у пациентов группы А активность эластазы постепенно возрастала и через 6 месяцев существенно превы-

сила исходный уровень (119,9 ± 26,0 МЕ/мг белка  $p = 0,05$ ). В дальнейшем протеазная активность продолжала возрастать и через год после начала приема макролидов достигла значения 261,3 ± 132,9 МЕ/мг белка ( $p = 0,06$ ). У пациентов группы Б активность нейтрофильной эластазы во время лечения оставалась практически неизменной и колебалась в пределах 30—36 МЕ/мг белка (рис. 4).

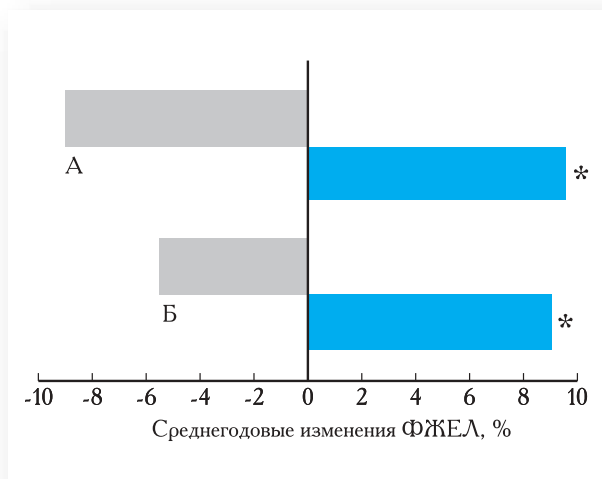


Рис. 3. Среднегодовые изменения ФЖЕЛ у больных МВ.

По нашим данным, у больных с относительно сохранной ФВД (группа Б) наблюдались выраженные колебания уровня ИЛ8 (рис. 5). Так, через 3 месяца после начала лечения макролидами содержание ИЛ8 у них статистически значимо снизилось с  $5,7 \pm 1,5$  нг/мг белка до  $2,1 \pm 0,5$  нг/мг белка ( $p = 0,01$ ). Через 6 месяцев концентрация ИЛ8 у пациентов группы Б превысила исходный уровень, однако эти изменения были статистически недостоверны. Через год уровень ИЛ8 вновь понизился и составил  $4,2 \pm 1,5$  нг/мг белка. В группе А уровень ИЛ8 оставался неизменным в течение первых 6 месяцев после начала приема макролидов (от  $5,4 \pm 1,3$  нг/мг до  $5,7 \pm 1,1$  нг/мг белка), а через год после начала лечения снизился почти в 2 раза и составил  $3,0 \pm 0,8$  нг/мг белка.

Результаты 6-месячного наблюдения за изменениями уровня ФНОα в мокроте больных МВ выявили тенденцию к его снижению как в группе А, так и

Таблица 2

**Динамика концентрации ФНОα в мокроте больных МВ, получавших макролиды**

Группы больных	ФНОα, мг/мл	p*
А:		
до лечения	$2,29 \pm 0,71$	
через 3 мес	$2,36 \pm 0,45$	0,29
через 6 мес	$2,11 \pm 0,27$	0,31
через 1 год	$1,37 \pm 0,47$	0,10
Б:		
до лечения	$1,90 \pm 0,39$	
через 3 мес	$2,17 \pm 0,50$	0,31
через 6 мес	$1,44 \pm 0,21$	0,40
через 1 год	$1,46 \pm 0,38$	0,48

Рис. 4. Динамика активности нейтрофильной эластазы в мокроте больных МВ на фоне терапии макролидами.

\* Достоверность различий согласно непарному критерию Вилкоксона; здесь и на рис. 5 и 7: 1 — до лечения, 2 — через 3 месяца, 3 — через 6 месяцев, 4 — через 12 месяцев.

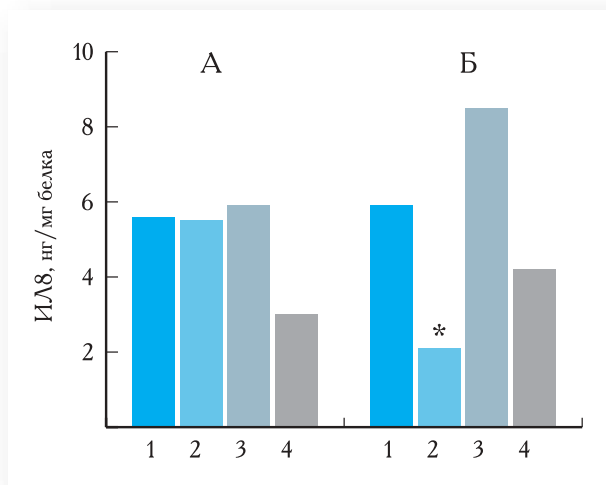


Рис. 5. Динамика содержания ИЛ8 в мокроте больных МВ на фоне лечения макролидами.

\* Значения p рассчитывали согласно парному критерию Вилкоксона при сравнении показателей с предыдущим исследованием в пределах группы больных.

в группе Б. Однако статистически значимое снижение ФНОα было только в группе А через 6 месяцев после лечения ( $p = 0,02$ ). Результаты исследования ФНОα в образцах мокроты больных представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, через год после начала лечения макролидами у больных обеих групп наблюдалось снижение ФНОα в мокроте, однако результаты были статистически не значимы.

До лечения макролидами уровень ИЛ4 в мокроте больных обеих групп варьировал в широких пределах — от 0 до 700 пкг/мг белка. По этой причине нам не удалось выявить статистически значимых различий между группами, хотя медиана ИЛ4 в группе Б в 3 раза превышала таковую в группе А (50 и 15 пкг/мг белка соответственно). У больных со сниженной ФВД (группа А) наблюдалось устойчивое снижение уровня ИЛ4. Уже через 3 месяца после начала лечения макролидами концентрация ИЛ4 существенно снизилась, а через 6 месяцев его уровень достиг минималь-

ных значений и составил 2 пкг/мг белка ( $p = 0,01$ ). В группе Б снижение уровня ИЛ4 наблюдалось лишь через 6 месяцев после начала лечения (5 пкг/мг белка  $p = 0,01$ ). Содержание ИЛ4 оставалось низким в

концентраций ИЛ4 как до лечения, отмечено не было (0—20 пкг/мг белка).

В течение первых 6 месяцев после начала приема макролидов в мокроте больных обеих групп наблюдались разнонаправленные изменения уровня ИФН $\gamma$ . Так, в группе А обнаружено его устойчивое снижение, тогда как в группе Б концентрация ИФН $\gamma$  через 3 месяца не изменилась, а через 6 месяцев даже возросла. Все эти изменения не достигали уровня значимости, однако через год после начала приема макролидов в мокроте больных обеих групп удалось обнаружить лишь следовые количества ИФН $\gamma$  (рис. 7).

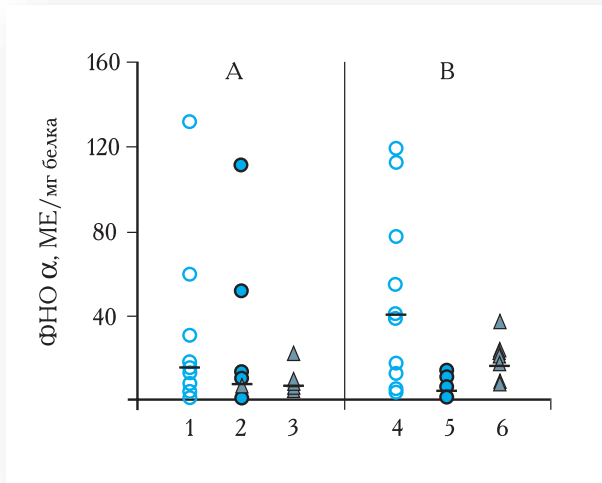


Рис. 6. Динамика содержания ФНО $\alpha$  в мокроте больных МВ на фоне терапии макролидами.  
 ○ до лечения; ● через 3 месяца; ▲ через 6 месяцев; точка — отдельное наблюдение; горизонтальная линия — медиана; 1 и 4 — до лечения в группах А и Б, 2 и 5 — через 3 мес в группах А и Б, 3 и 6 — через 6 мес в группах А и Б.

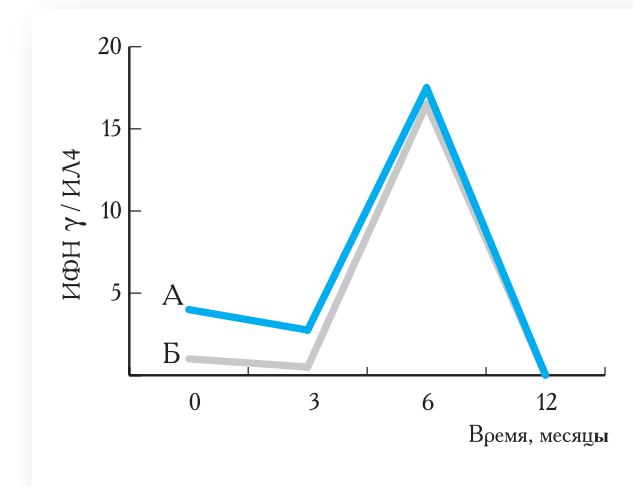


Рис. 8. Динамика соотношения уровней ИФН $\gamma$  и ИЛ4 в мокроте больных МВ на фоне терапии макролидами.

обеих группах и через год после начала приема препарата (рис. 6), при этом таких резких колебаний

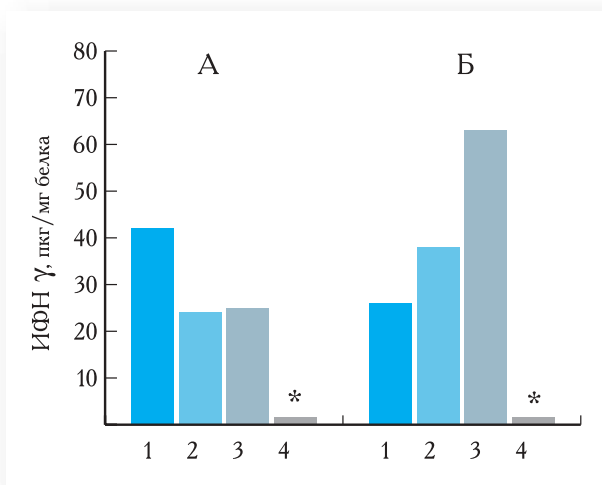


Рис. 7. Динамика уровня ИФН $\gamma$  в мокроте у больных МВ на фоне лечения макролидами.  
 \*Достоверность различия показателей у больных групп А и Б через 12 мес.

Представляло интерес исследовать динамику изменения соотношения ИФН $\gamma$ /ИЛ4 в мокроте больных МВ на фоне лечения макролидами. Полученные результаты показали, что соотношение ИФН $\gamma$ /ИЛ4 не претерпело существенных изменений после 3 месяцев лечения как в группе А, так и в группе Б. Однако через 6 месяцев наблюдалось значимое повышение этого показателя (для обеих групп  $p < 0,02$ ). Резкое падение соотношения ИФН $\gamma$ /ИЛ4 до нулевого уровня через год после лечения связано с низким содержанием цитокинов в мокроте и не может свидетельствовать о преобладании лимфоцитов Th2-го типа (рис. 8).

Результаты, полученные при исследовании пролиферативного ответа мононуклеаров периферической крови (МПК) больных МВ, свидетельствовали, что до лечения этот показатель в обеих группах был низким. Однако уже через 3 месяца после начала курса лечения макролидами Т-клеточный пролиферативный ответ на ФГА значительно повысился как в группе А, так и в группе Б (для обеих групп  $p < 0,03$ ). Этот эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения за больными.

После лечения макролидами воспалительная реакция уменьшилась, что привело к снижению в кровотоке количества активированных лимфоцитов. Результатом этого явилось стойкое повышение чувствительности лимфоцитов к антипролиферативному действию глюкокортикоидных гормонов. Значения относительного показателя чувствительности лимфоцитов к антипролиферативному действию глюкокортикоидов ( $\Delta h$ ) стали отрицательными уже через 3 месяца после начала приема препарата, и этот эффект сохранялся в течение всего периода наблюдения за больными. В группе А также было отмечено повышение чувствительности лимфоцитов к антипролиферативному действию дексаметазона. Так, через 3 месяца после начала лечения макролидами показатель  $\Delta h$  значительно снизился и составил  $-0,05$  у. е. ( $p = 0,04$ ).

Исследования в динамике ИЛ4 в крови показало устойчивое снижение его уровня в период лечения у больных обеих групп. Однако в группе Б этот эффект был более выражен. Так, через 6 месяцев после начала приема препарата концентрация ИЛ4 снизилась в 2 раза ( $p = 0,07$ ), а через год уровень цитокина был на порядок ниже исходного ( $p = 0,006$ ). В группе А существенное снижение содержания ИЛ4 наблюдалось только через 12 месяцев после лечения макролидами ( $p = 0,06$ ).

В отличие от ИЛ4, изменения концентраций ИФН $\gamma$  в период лечения макролидами носили разнонаправленный характер. Так, в группе Б отмечалось устойчивое снижение уровня ИФН $\gamma$ , тогда как у больных со сниженной ФВД (группа А) через 6 месяцев после начала лечения его концентрация значительно повысилась ( $p=0,005$ ). Однако это повышение носило транзитный характер, и через год уровень ИФН $\gamma$  в группе А не превышал исходного уровня.

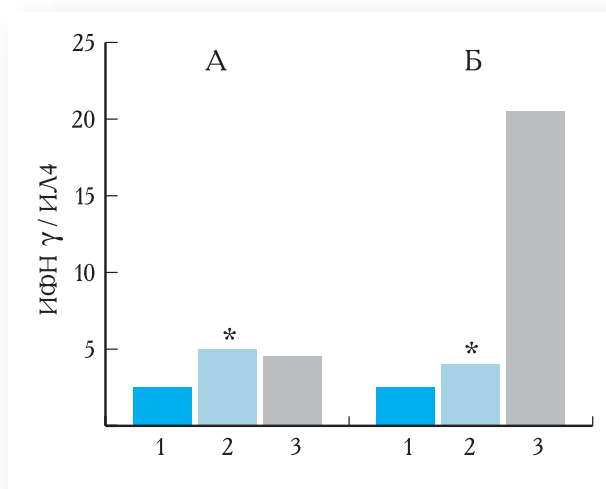


Рис. 9. Динамика соотношения содержания ИФН $\gamma$  и ИЛ4 в крови больных МВ на фоне лечения макролидами.

Представляло интерес выяснить влияние макролидов на соотношение ИФН $\gamma$ /ИЛ4. До лечения в обеих группах соотношение ИФН $\gamma$ /ИЛ4 в крови было относительно низким (рис. 9). Через 6 месяцев после лечения макролидами этот показатель значительно увеличился ( $p < 0,05$  для обеих групп). Близкие результаты были получены и через год после лечения, при этом в группе Б медиана соотношения ИФН $\gamma$ /ИЛ4 в 10 раз превысила исходное значение. В группе А прирост показателя ИФН $\gamma$ /ИЛ4 был менее выражен.

### Заключение

Таким образом, по нашим данным, длительное применение макролидов снижает активность воспалительного процесса у больных МВ, что сопровождается заметным улучшением показателей ФВД. Общее и местное противовоспалительное действие макролидов было одинаково выраженным как у больных со сниженной ФВД (группа А), так и у пациентов с относительно сохранной ФВД (группа Б).

У больных обеих групп наблюдалось снижение уровня цитокинов и белка в мокроте, а также усиление чувствительности МПК к антипролиферативному действию дексаметазона. Обращает на себя внимание иммуномодулирующая активность макролидов. Лечение приводило к существенному снижению уровня ИЛ4 в мокроте и крови (что, очевидно, связано с противовоспалительным действием препарата), также мы отмечали значимое повышение соотношения ИФН $\gamma$ /ИЛ4 в мокроте спустя 6 месяцев после начала приема макролидов, а в периферической крови — через 6 и 12 месяцев. Эти результаты, а также повышение пролиферативного ответа лимфоцитов на ФГА, наблюдаемое в течение всего исследуемого периода, свидетельствуют о преобладании лимфоцитов типа Th1.

Активность нейтрофильной эластазы — единственный показатель, не отвечающий общей тенденции. У больных со сниженной ФВД (группа А) наблюдалось устойчивое повышение протеазной активности на фоне снижения концентрации провоспалительных цитокинов и белка. В группе Б активность нейтрофильной эластазы оставалась неизменной на протяжении всего исследуемого периода. Можно предполагать, что увеличение протеазной активности у больных со сниженной ФВД связано с массовой гибелью нейтрофилов вследствие недостатка факторов роста и выживания.

В заключение следует подчеркнуть, что лечение МВ, характеризующегося хроническим инфицированием *Ps. aeruginosae* (мукоидная форма) и прогрессирующим ухудшением ФВД, представляет трудную задачу. Макролидные антибиотики, по нашим данным, могут существенно влиять на качество жизни больных МВ, они безопасны, хорошо переносятся и могут успешно применяться при МВ.

Проводимые в настоящее время мультицентровые исследования по длительному применению макролидов при МВ дадут, возможно, ответы на многие вопросы механизма их действия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н. И., Рачинский С. В. Муковисцидоз. — М., 1995. — С. 187.
2. Pukhalsky A. L., Shmarina G. V., Kokarotseva S. N. et al. // J. of Cystic Fibrosis. — 2002. — № 1. — S13.
3. Labro M. // J. Antimicrob. Chemother. — 1998. — Vol. 41. — Suppl. B. — P. 37—46.
4. Oda H., Kadota J., Kohno S., Hara K. // Chest. — 1994. — Vol. 106, № 4. — P. 1116—1123.
5. Christian Van Delden, Barbara H. Jglewski // Emerging Infectious Diseases. — 1998. — Vol. 4, № 4. — P. 551—558.
6. Konstan M. W. // Clin. Chest Med. — 1998. — Vol. 19, № 3. — P. 505—513.
7. Нұ ыбу N. // Torax. — 1994. — Vol. 49, № 6. — P. 531—532.
8. Allyson S. G., Joan C. R. // Pharmacotherapy. — 2002. — Vol. 22, № 2. — P. 227—239.
9. Капранов Н. И., Шабалова Л. А., Каширская Н. Ю. и др. Муковисцидоз (Современные достижения и проблемы). — М., 2001. — С. 32—46.
10. Певницкий Л. А., Пухальский А. Л., Капранов Н. И. и др. // Вестн. РАМН. — 2000. — № 5. — С. 40—46.
11. Anstead M., Kuhn R., Hartford L. et al. // North American on cystic fibrosis conference. — Seattle, 1999. — A. 421.
12. Pukhalsky A., Shmarina G., Kashirskaja N. Kapranov N. et al. // Le Peditre. — 1991. — Vol. 36, № 185. — P. 15—18.
13. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Макролиды в современной клинической практике. — Смоленск, 1998. — С. 121—170.
14. Нұ ыбу N. // Paediatr. Drugs. — 2000. — Vol. 2, № 6. — P. 451—463.
15. Kobayashi H. // Am. J. Med. — 1995. — Vol. 99 Suppl. 6A — 26S—30S.
16. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. // Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. — М., 2002. — С. 101—103.
17. Кокаровцева С.Н. Динамика маркеров воспаления у больных со смешанной формой муковисцидоза: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — С. 42—48.