

С. И. Лещенко
ЗНАЧЕНИЕ НЕАНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ МАКРОЛИДОВ
В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХОЗЛ

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

Макролиды, класс антимикробных препаратов, изолированных в 1952 г. из почвенного актиномицета *Streptomyces erythreus*, высокоэффективны и активно используются в лечении инфекций дыхательных путей, вызванных грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами, многими анаэробами, атипичными бактериями.

Хроническая бактериальная инфекция и обструкция дыхательных путей слизью поддерживают друг друга. Одна из основных сигнальных молекул кворум-сенсинга 3O-C12-HSL не только регулирует вирулентность бактерий и влияет на иммунный ответ, но и стимулирует продукцию основного белка слизи — MUC5AC. 14- и 15-членные макролиды тормозят образование альгината биопленок, блокируя фермент гуанозин-Д-манноза-дегидрогеназу. Доказана способность азитромицина уменьшать продукцию слизи за счет подавления системы кворум-сенсинга и угнетать продукцию факторов вирулентности у *P. aeruginosa*.

Феномен несоответствия умеренной активности спирамицина (Ровамицин®, “Sanofi-Aventis”) *in vitro* и его высокой клинической эффективности был впервые охарактеризован в обзоре Smith С. R. как парадокс макролидов и частично объясняется неантибактериальными свойствами макролидов.

Противовоспалительное действие макролидов было доказано в экспериментальных моделях. Так, эритромицин при местном применении предупреждал развитие острых воспалительных реакций у мышей, вызванных кротонным маслом, ослаблял выраженность воспаления при экспериментальном перитоните.

В эксперименте на здоровых добровольцах, которые принимали азитромицин в дозе 500 мг в сутки в течение 3 дней, было продемонстрировано уникальное двухфазное действие препарата. Первая фаза заключается в стимуляции дегрануляции нейтрофилов и усилении окислительного взрыва, что оптимизирует защитные функции иммунной системы. Вторая фаза начинается по мере эрадикации бактерий и сопровождается уменьшением продукции интерлейкина-8 (ИЛ-8) и стимуляцией апоптоза нейтрофилов, что обеспечивает уменьшение выраженности воспалительной реакции.

В более позднем клиническом исследовании, проведенном у пациентов с ХОЗЛ, получавших азитромицин в дозе 500 мг в сутки, отмечено аналогичное изменение иммунологических параметров. На 3-й день лечения у пациентов, получавших азитромицин, выявлены транзиторное повышение концентрации нитритов и нитратов в сыворотке крови и тенденция к усилению окислительного взрыва. В дальнейшем при длительном назначении низких доз азитромицина отмечено снижение числа циркулирующих лейкоцитов, концентрации острофазовых белков и уровня ИЛ-8 по сравнению с плацебо.

Другие исследователи также связывали хороший клинический эффект азитромицина при ХОЗЛ не только с антибактериальными свойствами, но и с достаточно широким иммуномодулирующим эффектом *in vitro* и *in vivo*, а также способностью подавлять факторы вирулентности бактерий. После применения азитромицина (250 мг ежедневно 5 дней, затем 12 недель 2 раза в неделю) у больных с ХОЗЛ достоверно увеличивалась способность к фагоцитозу альвеолярных макрофагов, уменьшался апоптоз клеток бронхиального эпителия, увеличивалась экспрессия рецепторов маннозы и снижался уровень маркеров воспаления периферической крови. Эффективность азитромицина при обострении ХОЗЛ, вызванной *H. influenzae*, может быть связана с подавлением образования биопленок.

Благодаря способности проникать внутрь клеток и созда-

вать в них высокие концентрации, макролиды позитивным образом модифицируют функции нейтрофилов, влияя на хемотаксис, активность фагоцитоза и киллинга. Азитромицин модулирует многие эффекты, влияющие на образование, миграцию, активацию и накопление в патологическом очаге нейтрофилов, инициальную генерацию и ответ на хемокины, в частности ИЛ-8 и фактор некроза опухоли; способствует бактериальному киллингу. Он повышает апоптоз нейтрофилов и фагоцитарную активность макрофагов. Происходит ингибирование окислительного “взрыва”, но бактерицидная активность нейтрофилов при этом не уменьшается. За модификацию данной функции нейтрофилов отвечает L-кладиноза — углевод, являющийся компонентом структуры всех производных эритромицина А. Поэтому олеандомицин и 16-членные макролиды, не содержащие L-кладинозу, подобным действием не обладают.

Хроническое и часто повторяющееся острое воспаление приводит к ремоделированию воздухоносных путей, т.к. способствует клеточной пролиферации, гипертрофии и гиперплазии мышечной ткани, отложению коллагена ниже базиллярной мембраны. Азитромицин имеет антипролиферативный и аутофагальный эффекты в отношении гладкомышечных клеток.

Азитромицин способствует поддержанию целостности эпителиального барьера дыхательных путей. Это свойство не связано с его антимикробной активностью, а обусловлено повышением электрического сопротивления бронхиального эпителия, что препятствует более глубокой инвазии бактерий и распространению инфекционного процесса. Подобный эффект не был выявлен у пенициллина и у эритромицина.

Кроме того, при ХОЗЛ отмечается усиление апоптоза клеток эпителия дыхательных путей в сочетании с нарушенным фагоцитозом альвеолярными макрофагами. Указанные нарушения способствуют поддержанию воспалительного процесса и прогрессированию заболевания. Оказалось, что азитромицин, достигая высоких концентраций в альвеолярных макрофагах, усиливает их способность к фагоцитозу нежизнеспособных клеток бронхиального эпителия и нейтрофилов, уменьшает апоптоз клеток бронхиального эпителия. Азитромицин вызывает достоверное уменьшение секреции провоспалительных и повышение продукции противовоспалительных цитокинов, достоверное снижение активности двух ключевых провоспалительных факторов транскрипции (F-kB и AP-1), подавляет продукцию ЛТВ4. Одним из возможных механизмов противовоспалительного действия азитромицина является подавление экспрессии провоспалительных генов. Еще одним противовоспалительным механизмом может быть увеличение эндогенной продукции глюкокортикоидов. И, наконец, азитромицин вызывает снижение активности глутатион-S-трансферазы, что позволяет предположить наличие антиоксидантных свойств. В 2008 г. описаны антивирусные свойства кларитромицина.

Достаточно много публикаций посвящены проведенным клиническим испытаниям, направленным на использование неантибактериальных эффектов макролидов при бронхиальной астме, муковисцидозе, облитерирующем бронхолите, саркоидозе, сепсисе, в кардиологии (при коронарной болезни и атеросклерозе), онкологии. Хотя многие исследования показали благоприятные эффекты от длительного назначения макролидов у больных с воспалительными заболеваниями легких, перспективы их клинического применения при лечении пациентов с ХОЗЛ и влияния данной терапии на течение и прогноз заболевания требуют дальнейшего изучения.