

М. М. Островський, О. І. Варунків, Г. З. Корж, М. О. Кулинич-Міський, І. О. Савеліхіна
СТАБІЛІЗАЦІЯ ЛОКАЛЬНОГО ЗАХИСНОГО БАР'ЄРУ СЛИЗОВИХ ОБОЛОК БРОНХІАЛЬНОГО
ДЕРЕВА В ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ІНФЕКЦІЙНИМ ЗАГОСТРЕННЯМ ХРОНІЧНОГО
ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ З ВИКОРИСТАННЯМ КЛАРИТРОМІЦИНУ

ВДНЗУ «Івано-Франківській національний медичний університет»

ХОЗЛ відноситься до числа найпоширеніших захворювань людини і є важливою медичною та соціально-економічною проблемою сучасності [9]. За останні роки значний масштаб забруднення атмосфери викидами автотранспорту та промисловості, тютюнопаління, незадовільні соціально-побутові умови, зростання кількості осіб із генетичною детермінацією патології органів дихання сприяли лавиноподібному збільшенню числа випадків ХОЗЛ [5]. Зокрема, дослідження у різних країнах показують, що дана патологія в середньому діагностується у 4–6 % дорослої популяції: в 14,2 % серед курців, у 6,9 % серед тих, хто припинив курити та у 3,3 % серед осіб, які ніколи не палили [4, 5, 9]. Станом на сьогодні в світі нараховується близько 600 мільйонів хворих на ХОЗЛ [3]. За період 2003–2004 роки захворюваність ХОЗЛ в Україні зросла на 4,8 %, склавши 264,3 випадки на 100 тисяч населення. Згідно сучасних даних в нашій державі середня кількість хворих цією патологією складає 10–14 % від дорослого населення, а це приблизно 3 мільйонів людей, в тому числі по Івано-Франківській області 400 тисяч [5].

Сучасне розуміння етапів формування фази загострення, а значить і прогресування ХОЗЛ, залишається недостатньо вивченими [4, 5]. Функціонування імунної системи, сурфактанту легень, локальних бар'єрних факторів захисту слизових оболонок бронхіального дерева при даній недозі тісно пов'язані між собою. Періодична активація запального процесу, тобто генерація фази загострення ХОЗЛ, пов'язується із дефектом роботи макрофагальних клітин, Т-лімфоцитів-хелперів, дефіцитом ендогенних інтерферонів, секреторного імуноглобуліну А (IgA) та лізоциму [6]. При ХОЗЛ спостерігається феномен інгібіції апоптозу клітин макрофагально-моноцитарного ряду на фоні активації Fas-залежного апоптозу, що призводить до клітиннозалежної імуносупресії та збереження субпопуляції функціонально неповноцінних макрофагально-моноцитарних клітин як субстрату для прогресуючого розвитку періодичних загострень хронічного запального процесу у бронхіальному дереві [8].

Власне тому, вивчення складних і мультисистемних процесів та особливостей змін локального протекторного потенціалу, котрі відбуваються в організмі при ХОЗЛ, разом із комплексною медикаментозною корекцією фази загострення, шляхом використання кларитроміцину з повільним вивільненням (Фромілід® уно, KRKA, Словенія) із характерними для нього не лише антибактеріальними, але й антиоксидантними та протизапальними впливами, є актуальним і буде сприяти розвитку

сучасної науки та покращанню надання медичної допомоги населенню.

Відомо, що лізоцим — це ферментноактивна сполука, яка приймає участь у специфічному та неспецифічному імунному захисті [1]. Важливі властивості лізоциму — спричиняти порушення проникності мембран та метаболізму мікроорганізмів, впливати на процеси клітинного росту та диференціації імунних і неімунних клітин [1, 16].

Роботами Л. К. Глазкової (1999) висвітлений факт, що IFN-γ стимулює так звані "непрофесійні фагоцити" — фібробласти та епітеліальні клітини, що, у свою чергу, веде до зростання адгезивної здатності мембран неуразжених бактеріями клітин і прискорення їх альтерації з формуванням замкненого патологічного кола. На нашу думку, наведений вище механізм слугує однією із ключових ланок впливу на генерацію фази загострення, ескалацію тяжкості ХОЗЛ, запуск системних проявів та незворотніх ускладнень його перебігу.

Таким чином, динаміка змін таких потужних агентів антибактеріального бар'єру, як лізоцим та IFN-γ, може слугувати критерієм якості й ефективності проведеного лікування ХОЗЛ.

Метою даного дослідження є оцінка локального захисного бар'єру слизових оболонок бронхіального дерева в процесі лікування хворих із інфекційним загостренням ХОЗЛ із використанням кларитроміцину.

Матеріал та методи

Дослідження рівнів лізоциму та IFN-γ бронхо-альвеолярного вмісту проведено в 34 осіб із ХОЗЛ II стадії. Групу контролю становили 15 практично здорових осіб. Верифікацію діагнозу та його формулювання проводили згідно матеріалів наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія" [2].

Усім хворим на ХОЗЛ II стадії проводилося повне клінічне обстеження у відповідності з вимогами III рівня надання спеціалізованої пульмонологічної допомоги в лікувально-профілактичних закладах: загальноклінічне та лабораторно-інструментальне дослідження, включаючи дослідження функції зовнішнього дихання та рентгенографію органів грудної клітки.

Дослідження проводили до початку та на 14 день лікування.

Комплексна терапія фази загострення надавалася хворим на ХОЗЛ II стадії згідно зі схемами передбаченими матеріалами наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія" [5]

й була спрямована на ліквідацію запального процесу в бронхах (фенспіриду гідрохлорид, інгаляційні глюкокортикостероїди, перевагу віддавали їх комбінаціям із β_2 -агоністами пролонгованої дії (флютіказон+ сальметерол, будесонід+формотерол), при потребі системні глюкокортикостероїди), покращання бронхіальної прохідності (інгаляційні β_2 -агоністи короткої та пролонгованої дії: сальбутамолу сульфат, фенотеролу гідробромід, сальметерол, формотерола фумарат, перевагу віддавали комбінації короткодійних β_2 -агоністів та холінолітиків (іпратропію бромід+ фенотеролу гідробромід), у випадку відсутності ефекту від інгаляційних бронходилататорів використовували перорально пролонговані теофіліни чи еуфілін довенно крапельно), відновлення мукоциліарного кліренсу (амброксол, ацетилцистеїн).

В якості стартової антибактеріальної терапії призначали пероральний 14-членний макролід — кларитроміцин (Фромілід®уно, KRKA, Словенія) у дозі 1 таблетка 500 мг 1 раз на день курсом 7 діб.

Матеріалом дослідження був бронхо-альвеолярний змив, який отримували при проведенні фіброbronхоскопії (ФБС) за методикою Clements (1967 р.) у модифікації Ramires (1980 р.). Визначення активності лізоциму бронхо-альвеолярного вмісту проводили за методом О. В. Бухаріна (1974), з використанням добової культури *Micrococcus lysodeicticus*, яку вирощували при 37 градусах Цельсія на м'ясопептонному агарі та змивали 1/15М фосфатним буфером рН=6,2. Отриману бактеріальну суміш стандартизували на фотоелектрокалориметрі по лівому барабані до оптичної щільності 0,66. У дослідну пробірку наливали 0,4 мл фосфатного буферу, 0,1 мл досліджуваного субстрату та 2,0 мл стандартизованої суміші мікрококу. Отриману суміш інкубували протягом 30 хвилин при 37,0 градусах Цельсія, після чого вимірювали оптичну щільність на фотоелектрокалориметрі по правому барабані в куветі N2 із зеленим світлофільтром. За отриманими даними у калібрувальних таблицях знаходили показник концентрації лізоциму.

Детекцію IFN- γ проводили в бронхіальному вмісті. Дані параметри оцінювали методом імуноферментного аналізу на приладі "StatFax 303 Plus" за допомогою реагентів "ProCon" (ТЗОВ "Протеїновий контур", Росія). Для визначення вмісту інтерлейкінів використовували твердофазний імуноферментний метод із застосуванням пероксидази хрому в якості індикаторного ферменту. Один тип антитіл імобілізували на внутрішній поверхні ямок планшетів для мікротитрування. Другий тип моноклональних антитіл до епітопу досліджуваних молекул інтерлейкінів знаходився в комплектах у вигляді кон'югату з біотином. Індикаторним компонентом був кон'югат пероксидази хрому зі стрептавідином, який має дуже високу спорідненість із біотином. Після інкубації та промивань в ямки вносили кон'югат пероксидази зі стрептавідином для подальшої інкубації, після чого — промивання, внесення субстрату та вимірювання зв'язаної пероксидази.

Результати

Аналіз отриманих результатів (табл.) виявив достовірні зміни рівнів лізоциму бронхо-альвеолярного вміс-

Таблиця

Зміна рівнів лізоциму (мг/мл) та IFN- γ (пг/мл) у бронхо-альвеолярному вмісті в процесі лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень II стадії (M $\pm$ m)

Показники	Група контролю n=15	Група хворих n=34		p
		До лікування	Після лікування	
Лізоцим (мг/мл)	11,26 $\pm$ 0,91	5,91 $\pm$ 0,22	9,23 $\pm$ 0,19	<0,05
IFN- γ (пг/мл)	1,34 $\pm$ 0,11	0,62 $\pm$ 0,08	1,09 $\pm$ 0,09	<0,05

Примітки: p — достовірність різниці параметрів між показниками до лікування та після проведеного лікування.

ту при ХОЗЛ II стадії порівняно із даними у ПЗО (p<0,05). В цілому у хворих на досліджувану патологію відзначалася тенденція до майже двократного зниження рівнів лізоциму бронхо-альвеолярного вмісту — до (5,91 $\pm$ 0,22) мг/мл (p<0,05).

На час завершення спостереження нами встановлено виражену компенсацію рівнів лізоциму бронхо-альвеолярного вмісту (p<0,05) до (9,23 $\pm$ 0,19) мг/мл (p<0,05), що в 1,56 рази більше, ніж до лікування і лише на 18 % нижче показників групи контролю. Для ХОЗЛ II стадії також був показовим дефіцит IFN- γ , який до початку лікування був знижений на 53 % у порівнянні з групою ПЗО, де даний показник становив (1,34 $\pm$ 0,11) пг/мл (p<0,05).

При проведенні повторного визначення концентрації IFN- γ в бронхо-альвеолярному вмісті після проведеного лікування нами встановлена позитивна динаміка: ми зафіксували приріст рівнів IFN- γ в 1,75 рази в процесі лікування (p<0,05), що лише на 18,6 % було нижчим, від даних у групі контролю.

Використання препарату кларитроміцин у якості етіотропної складової комплексного лікування фази загострення ХОЗЛ проявилось також швидким регресом клінічної симптоматики патології, позитивною динамікою змін даних спірографії та лабораторної динаміки.

Обговорення

Проведені нами дослідження встановили, що у хворих на ХОЗЛ спостерігається достовірне зменшення рівнів лізоциму бронхо-альвеолярного вмісту. Відомим є факт, що при ХОЗЛ, а особливо за умови інфекційного загострення даної недуги, відбувається переважання фагоцитуючих клітин антигенними стимулами та продуктами запального процесу, що призводить до розладів у системі альвеолярних макрофагів, сурфактанту легень, системі імунного захисту [3, 15]. Вищенаведені причини призводять до зриву синтезу поліморфноядерними та мононуклеарними фагоцитуючими клітинами лізоциму [9]. Наслідком чого є розлади локальних бар'єрних механізмів респіраторного тракту, що сприяє прогресуванню даної недуги [4].

Окрім цього, зростання рівнів IFN- γ запобігає стимуляції так званих "непрофесійних фагоцитів" — фібробластів та епітеліальних клітин, що гальмує зростання адгезивної здатності мембран неуражених клітин і прискорення їх подальшої альтерації, розриваючи патологічне коло прогресування запального процесу

при ХОЗЛ.

Застосування препарату кларитроміцину (Фромілід®уно, KRKA, Словенія) у комплексній терапії інфекційного загострення ХОЗЛ сприяло значно кращому відновленню ключових локальних ланок захисту органів дихання — лізоциму та IFN- γ . Такий виразний вплив використання препарату Фромілід®уно як складової комплексного лікування фази загострення у пацієнтів із ХОЗЛ на регрес клінічної симптоматики та позитивні зміни в системі локального захисту слизових оболонок дихальних шляхів, на нашу думку, пояснюється тим, що поряд із антимікробною активністю, даний препарат володіє також вираженим плейотропним ефектом.

Наявна лікарська форма кларитроміцину має захисну кислотостійку оболонку, яку розроблено за фармацевтичною технологією prolonged release, що дозволяє повільно вивільнятися активній речовині у тонкому кишківнику. Таблетка поступово витісняє молекули кларитроміцину, що дає можливість однократного прийому її впродовж доби, в результаті чого забезпечується постійне всмоктування препарату. Зі всіх препаратів групи макролідів Фромілід®уно є найменш чутливим до соляної кислоти. Максимальні концентрації у крові досягаються через 1–2 год, біодоступність препарату становить 55 % [11]. Всмоктуваність кларитроміцину не змінюється при вживанні їжі.

Кларитроміцин є одним із найактивніших макролідних антибіотиків *in vitro* по відношенню до основних збудників негоспітальних інфекцій дихальних шляхів: гемофільної палички, стрептококів, пневмококів, золотистого стафілококу, леґіонел, хламідій, мікоплазми та *Moraxella catarrhalis*.

Як було зазначено, окрім антимікробної активності, кларитроміцин володіє також:

- бронхопротекторними властивостями за рахунок захисту респіраторного війкового епітелію проти активних форм кисню;
- здатністю зменшувати об'єм гіперсекреції слизу на тлі збільшення мукоциліарного кліренсу та рухливості циліарного епітелію (Jun Tamaoki et al., 1995);
- антиоксидантною дією (H. Takeda et al., 1990);
- суттєвим бронходилатуючим ефектом [13] за рахунок інгібування нейронно-медіаторного спазму мускулатури бронхів;
- підвищує активність Т-кілерів, що особливо важливо для лікування змішаних бактеріально-вірусних інфекцій (H. Takeda et al., 1990).
- інгібує продукцію прозапальних цитокінів: в моноцитах, ІЛ-1 β , ІЛ-6 та TNF- α в опасистих клітинах, ІЛ-8 в макрофагах та лейкоцитах (H. Takeda et al., 1990).

Особливу цінність як препарату вибору при лікуванні інфекційних станів хронічних патологій органів дихання в умовах епідемій та пандемій грипу має здатність кларитроміцину призводити до інгібіції реплікації вірусу грипу А (H1N1, H2N2) [12] та до 4-кратного підвищення концентрації глюкокортикоїдів у плазмі крові внаслідок активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи (S. Hori et al., 1996).

Таким чином, характерні протимікробні, противірусні, протизапальні, бронхолітичні, бронхопротекторні та

імуномодуючі властивості кларитроміцину, в тому числі і вплив на збільшення IFN- γ та лізоциму в бронхоальвеолярному вмісті, забезпечують можливість використання його для ліквідації фази загострення ХОЗЛ, а простота прийому один раз на добу дозволяє даному середнику посідати особливе місце в пульмонологічній практиці.

Висновки

1. Розвиток фази інфекційного загострення ХОЗЛ II стадії достовірно супроводжується депресією рівнів лізоциму в 1,9 рази ($p < 0,05$) та IFN- γ у 2,16 рази ($p < 0,05$) порівняно з групою практично здорових осіб в бронхоальвеолярному вмісті.

2. Призначення препарату кларитроміцину (Фромілід®уно, KRKA, Словенія) при комплексному лікуванні інфекційного загострення ХОЗЛ II стадії, поряд із покращанням клініко-лабораторних проявів, забезпечує достовірну компенсацію таких бар'єрних факторів слизових оболонок дихальних шляхів, як IFN- γ та лізоцим бронхоальвеолярного вмісту.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гомоляко, І. В. Нові аспекти вивчення морфо функціональної недостатності епітелію бронхів [Текст] / І. В. Гомоляко // Терапевт. арх. — 1989. — № 2. — С. 84–88.
2. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія".
3. Феценко, Ю. І. Новые подходы в лечении и диагностике хронического обструктивного бронхита [Текст] / Ю. І. Феценко // Матеріали III з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України, Київ 25–28 травня 2003 р. — Укр. пульмонол. журн. — 2003. — № 2. — С. 7–13.
4. Феценко, Ю. І. Хронические обструктивные заболевания легких / Ю. І. Феценко. — Киев: Книга, 2002. — 60 с.
5. Феценко, Ю. І. Хронічні обструктивні захворювання легень: проблемні питання [Текст] / Ю. І. Феценко // Нова медицина — 2005. — № 1. — С. 18–20.
6. Чернушенко, Е. Ф. Актуальные проблемы иммунологии во фтизиатрии и пульмонологии [Текст] / Е. Ф. Чернушенко // Матеріали III з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України, Київ 25–28 травня 2003 р. — Укр. пульмонол. журн. — 2003. — № 2. — С. 94–95.
7. Яшина, Л. А. Сравнительная характеристика эффективности и безопасности комбинированных бронхолитиков: ипратропия бромид + фенотерол и ипратропия бромид + сальбутамол [Текст] / Л. А. Яшина // Здоров'я України. — 2006. — № 21(154). — С. 1–7.
8. Barnes, J. P. Distribution of Receptor Targets in the Lung [Text] / J. P. Barnes // The Proceedings of the American Thoracic Society. — 2004. — № 1. — P. 345–351.
9. Desfougeres J. L. et al. Accepted. ERS 2007.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: <http://www.goldcopd.com/Guidelineitem.aspx?l1=2&l2=1&intid=989> 2008. (Accessed 17 July 2009).
11. MacLen, C. M. Novel clarithromycin research [Text] / C. M. MacLen // Macrolides in New Millennium. — Crete, 1998. — P. 34–35.
12. Macrolides for the treatment of severe respiratory illness caused by novel H1N1 swine influenza viral strains // J. Infect. Developing Countries. — 2009. — 3(3). — P. 159–161.
13. Tamaoki, J. Effect of clarithromycin on sputum production and its rheological properties in chronic respiratory tract infections. [Text] / J. Tamaoki, K. Takeyama, E. Tagaya [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1995. — Vol. 39. — P. 1688–1690.
14. Tilroney, S. The antibacterial function of the lung [Text] / S. Tilroney // Am. Rev. Resp. Dis. — 1997. — Vol. 142. — P. 723–727.
15. Zagorouloko, A. K. Surfactant replacement therapy with Suzacrin for bronchial asthma in children [Text] / A. K. Zagorouloko, N. V. Nikitina, T. A. Askary // Appl. Cardiopulm. Pathophysiol. — 2000. — Vol. 9, № 3. — P. 317.

**СТАБИЛИЗАЦИЯ ЛОКАЛЬНОГО ЗАЩИТНОГО
БАРЬЕРА СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК
БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИОННЫМ ОБОСТРЕНИЕМ
ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО
ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
КЛАРИТРОМИЦИНА**

**Н. Н. Островский, А. И. Варункив, Г. З. Корж,
М. О. Кулинич-Миськив, И. О. Савелихина**

Резюме

Уровни лизоцима и IFN- γ бронхо-альвеолярного содержимого изучались у 34 больных с инфекционным обострением хронического обструктивного заболевания легких II стадии. Исследование проводилось до начала и на 14-й день лечения. Контрольная группа состояла из 15 практически здоровых лиц. Полученные данные свидетельствовали о снижении уровней лизоцима в 1,9 раза ($p < 0,05$) и IFN- γ в 2,16 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой практически здоровых лиц. Установлено, что применение кларитромицина (Фромилид®уно, KRKA, Словения) в комплексном лечении больных способствует хорошей клинико-лабораторной динамике и полноценному восстановлению уровней лизоцима и IFN- γ бронхо-альвеолярного содержимого.

**STABILIZATION OF LOCAL PROTECTIVE
BARRIER OF BRONCHIAL TREE MUCOUS
MEMBRANES IN THE TREATMENT
OF PATIENTS WITH INFECTIOUS EXACERBATION
OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY
DISEASES USING
CLARITHROMYCIN**

**M. M. Ostrovskyy, O. I. Varunkiv, G. Z. Korzh,
M. O. Kulynych-Miskiv, I. O. Savelikhina**

Summary

The activity of lysozyme and IFN- γ of bronchial secretions was studied in 34 patients with stage II chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The samples were taken before and on 14th day of treatment. The control group included 15 healthy subjects. It was demonstrated a significant reduction in levels of lysozyme in 1,9 times ($p < 0,05$) and IFN- γ — in 2,16 times ($p < 0,05$), compared with a control group. It was established that clarithromycin (Fromilid ® UNO, KRKA, Slovenia) was effective in patients with stage II COPD in terms of clinical signs resolution and normalization of laboratory indices with complete restoration of lysozyme and IFN- γ levels in bronchoalveolar content.