

ІМУНОМОДУЛЮЮЧИЙ ЕФЕКТ МАКРОЛІДІВ ПРИ ХВОРОБІ ВІД КОТЯЧОЇ ПОДРЯПИНИ

А.В.Бондаренко, В.М.Козько

Харківський національний медичний університет

Ключові слова: макроліди; азитроміцин; імуномодулюючий ефект; хвороба від котячої подряпини

Антимікробна дія макролідів добре вивчена. Останніми роками велику увагу надають вивченню їх не антимікробних ефектів. Макроліди, у принципі, можуть мати два типи біологічної активності — вплив на білковий синтез мікроорганізмів і вплив на систему еукаріотичних міжклітинних взаємодій, опосередковану цитокінами та хемоатрактантами. Остання вірогідно і обумовлює клінічну ефективність азитроміцину при хворобі від котячої подряпини, що було продемонстровано в клінічних дослідженнях. Захворювання звичайно не відповідає на антибіотикотерапію у зв'язку з вірогідно імунопатологічним характером процесу. Тому лікування із застосуванням азитроміцину (враховуючи його імуномодулюючий ефект, що виявляється, в першу чергу, в його протизапальній дії) рекомендується пацієнтам із значною або тривалою лімфаденопатією. Подальше вивчення імуномодулюючої дії макролідів, а, можливо, й антибіотиків з інших груп є перспективним при розробці оптимальних схем лікування типових і атипичних форм хвороби від котячої подряпини.

У теперішній час підходи до антибактеріальної терапії бартонельозної інфекції знаходяться ще на етапі розробки і поки що не отримали спільного визнання. Дані чутливості бартонел до різних груп антимікробних препаратів надзвичайно суперечливі. При дослідженні антибіотикочутливості *Bartonella* spp. нами відмічено, що найчастіше резистентність виявлялась до еритроміцину (в 57% штамів), а до азитроміцину вона зареєстрована в 43%, до кларитроміцину — в 29% штамів, тобто до тих препаратів, які традиційно використовуються в лікуванні хвороби від котячої подряпини (ХКП) [1]. Виявлена нами резистентність до цих препаратів входить у суперечність із клінічною ефективністю азитроміцину при лікуванні ХКП [5].

Мета запропонованої статті — критичний огляд експериментальних і клінічних даних про вірогідний вплив не антибіотичних

ефектів макролідів на клінічний перебіг ХКП.

Звичайно, ХКП не відповідає на антибіотикотерапію. Клінічні прояви хвороби, ймовірно, обумовлені не мікроорганізмами, а імунологічною реакцією, опосередкованою антигенами бартонел. Традиційні рекомендації по вживанню еритроміцину засновані на його ефективності у ВІЛ-інфікованих осіб при розвитку бацілярного ангіоматозу (однієї з форм бартонельозної інфекції), тоді як у хворих на ХКП терапевтична ефективність еритроміцину не підтверджена в жодному дослідженні [18]. Єдиним антибактеріальним препаратом, клінічна ефективність якого була встановлена в ході подвійного сліпого плацебо-контролюючого дослідження при лікуванні неускладнених форм ХКП у імунокомпетентних пацієнтів, є азитроміцин, що призначався протягом 5-10 днів. Окрім значного зменшення розмірів уражених лімфовузлів, зафіксовано-

го за допомогою ультразвукового дослідження, відмінностей порівняно з пацієнтами, які не отримували антибактеріальну терапію, знайдено не було [5].

На підставі даних, одержаних як в експериментальних, так і в клінічних дослідженнях, встановлено, що макроліди володіють імуномодулюючою активністю, що виявляється в протизапальному ефекті. Ці властивості пов'язані з модулюючим впливом макролідів на фагоцитоз, хемотаксис, кілінг та апоптоз нейтрофілів [3, 7].

Азитроміцин є напівсинтетичним антибіотиком, першим представником підкласу азалідів, де що відмінним по структурі від класичних макролідів. Азитроміцин в порівнянні з еритроміцином має більш широкий спектр антимікробної активності і поліпшені фармакокінетичні властивості, що дозволяє йому виявлятися в запалених тканинах вже через декілька годин після прийому і зберігатися у високих ерадикаційних концентраціях протягом декількох днів [2, 9].

Азаліди мають найбільший ступінь проникнення в поліморфно-

ядерні нейтрофіли і значно довше затримуватись у них, що сприяє більш вираженому посиленню фагоцитозу та антиінфекційного захисту. Достовірно відомо, що на відміну від азитроміцину, дія еритроміцину, кларитроміцину і телітроміцину неспецифічна і внаслідок "ефлюксу" з клітин не тривала. З цієї точки зору азитроміцин надає тривалу і вибіркочувальну дію, здатний більшою мірою впливати на запалення, у тому числі хронічне або тривало поточне, що характерно для ХКП [2, 6, 14].

В експерименті на здорових добровольцях вдалося продемонструвати унікальну біфазну дію азитроміцину. Перша фаза імунomodуючої дії азитроміцину полягає в зниженні ензиматичної активності азурофільних гранул нейтрофілів, тобто в стимуляції дегрануляції нейтрофілів і відповідному підвищенні активності лізосомальних ферментів у плазмі крові. Рівень ферментів у крові залишається деякий час високим, одночасно по механізмі зворотного зв'язку відбувається накопичення гранул у нейтрофілах, що забезпечує пролонгацію антиінфекційного захисту. З підвищенням рівня лізосомальних ферментів індукується хемотаксис макрофагів у бік інфекційного вогнища, що призводить до істотного підвищення антиінфекційного бар'єру через залучення нових пулів лейкоцитів і активацію їх функції [2, 6, 8, 12, 16, 20, 21].

Одночасно спостерігається і дія на "оксидативний вибух", що свідчить про споживання енергії та ефективну роботу по фагоцитозу бактерій. Всі ці ефекти поєднуються з досягненням високої концентрації антибіотика в плазмі крові і нейтрофілах та здатні підвищувати антибактеріальну активність азитроміцину. Ця рання реакція імунomodуючої властива тільки азитроміцину. Вона оптимізує функціонування захисних механізмів людини. Цікаво відзначити, що за відсутності інфекції азитроміцин відразу пригнічує оксидативний стрес, отже, рання реакція властива йому тільки за наявності збудника [4].

Відстрочена дія азитроміцину (друга фаза) виявляється в зниженні концентрації хемокинів і прозапальних цитокинів у сироватці крові. Азитроміцин здатний пригнічувати продукцію IL-8, що індукує трансендотеліальну міграцію активованих ліпополісахаридами бактерій нейтрофілів і моноцитів в інфекційне вогнище, що має безумовне значення для зниження набряку і перешкоди формування надмірної застійної індурації тканин. Азитроміцин також володіє додатковою опосередкованою дією, уповільнюючи процес міграції лейкоцитів шляхом пригнічення спеціальної кінази, яка здійснює діapedез [2, 16, 20, 21]. Вплив на процеси імунного реагування шляхом зміни синтезу моноцитами і макрофагами таких важливих медіаторів імунної відповіді як чинник некрозу пухлини (TNF- α), інтерлейкінів (IL), антагоніста рецепторів IL-1 (IL-1RA), колоніє-стимулюючого чинника гранулоцитів-макрофагів (GM-CSF) та ін. описано і для інших макролідів (еритроміцину, спіраміцину, рокситроміцину і кларитроміцину) [15, 16, 17, 19, 21]. Велими істотними є докази того, що спрямованість імунomodуючої дії макролідів залежить від дози і/або тривалості призначення антибіотика. Так, в умовах *in vitro* при використанні азитроміцину в дозі 4 мкг/мл спостерігалось збільшення продукції IL-8 макрофагами, а в дозі 400 мкг/мл вона виразно зменшується [8].

Для другої фази дії азитроміцину характерне також посилення апоптозу нейтрофілів, що зупиняє процеси локального пошкодження і попереджає клітини господаря від потенційного залучення у вже непотрібну імунну відповідь [10, 11, 15, 16, 17].

Ще одним механізмом проти-запального ефекту може бути збільшення ендогенної продукції глюкокортикоїдів, в основі якої лежить активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи, що доведено для 14-членних макролідів (еритроміцину, кларитроміцину). Крім того, виявлено, що макроліди знижують концент-

рацію імунних комплексів у сироватці крові, послаблюють реакцію антиген-антитіло. Такою здатністю володіють тільки 14- і 15-членні макроліди [3].

Найнесподіваним спостереженням стала здатність азитроміцину пригнічувати у бактерій міжклітинну сигнальну систему quorum sensing (механізм, який стежить за густиною клітин бактерійної популяції і відповідає за контроль продукції багатьох позаклітинних чинників патогенності, що забезпечує бактеріям подолання захисних сил макроорганізму при інфекції). В результаті пригнічення quorum sensing знижувалась продукція чинників вірулентності бактерій, крім того погіршувалась у відповідь реакція мікроорганізмів на оксидативний стрес [13]. Здатність азитроміцину впливати на quorum sensing-залежну продукцію чинників вірулентності і на стійкість до оксидативного стресу відкриває нові перспективи для використання макролідів у терапії бартофельозної інфекції.

Багатьом макролідам властивий пост-антибіотичний ефект, під яким розуміють персистуюче інгібування життєдіяльності бактерій після їх короткочасного контакту з антибактеріальним препаратом. В основі ефекту лежать необоротні зміни в рибосомах мікроорганізму, внаслідок чого виявляється стійкий блок транслокації. За рахунок цього загальна антибактеріальна дія препарату посилюється і пролонгується, зберігаючись протягом терміну, необхідного для ресинтезу нових функціональних білків мікробної клітини, бактерії стають більш чутливими до дії природних захисних сил макроорганізму. Пост-антибіотичний ефект можуть демонструвати еритроміцин, азитроміцин і кларитроміцин *in vitro* та *in vivo* навіть відносно стійких до них мікроорганізмів. У той же час інші макроліди (олеандоміцин, джозаміцин) не володіють подібною активністю [3].

Таким чином, макролідні антибіотики є унікальним класом препаратів, який, володіючи ви-

сокою антимікробною активністю, має потужний не антибактерійний потенціал, здатний не тільки модулювати перебіг інфекційного процесу, але і корегувати імунологічні і запальні реакції організму.

Ефективність застосування антибіотиків при ХКП не доведена; таким чином, враховуючи імунопатологічний характер проявів хвороби, ризик виникнення побічних

реакцій, та розвитку стійкої флори, на теперішній час імунокомпетентним хворим з легким і середнім ступенем тяжкості проводити антибіотикотерапію не рекомендується. Лікування із застосуванням азитроміцину (враховуючи його імуномодулюючий ефект) рекомендується пацієнтам із значною або тривалою лімфаденопатією. При тяжкому перебігу мож-

ливе використання внутрішньовенного введення препарату.

Відкриття позитивної дії макролідів на пригнічені ланки імунітету є проривом у науці. Подальше вивчення імуномодулюючої дії макролідів, а, можливо, й антибіотиків з інших груп є перспективним при розробці оптимальних схем лікування типових і атипичних форм ХКП.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бондаренко А.В. Вивчення чутливості збудників бартонельозу до антибактерійних препаратів [Електронний ресурс] // *Ann. of Mechnikov Institute*. — 2010. — № 3. — С. 45-48. Режим доступу до журн.: www.imiamn.org.ua/journal.htm.
2. Карпов О.И. // *Consilium medicum*. — 2006. — Т. 8, №10. — С. 32-37.
3. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.antibiotic.ru/books/macrolid/>. — 2000-2007.
4. Amsden G.W. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2005. — Vol. 55, №1. — P. 10-21.
5. Bass J.W., Freitas B.C., Freitas A.D. et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1998. — Vol. 17. — P. 447-452.
6. Bosnar M., Kelneric Z., Munic V. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2005. — Vol. 49, №96. — P. 2372-2377.
7. Buret A.G. // *Can. J. Vet. Res.* — 2010. — Vol. 74, №1. — P. 1-10.
8. Culic O., Erakovic V., Cepelak I. et al. // *Eur. J. Pharmacol.* — 2002. — №450. — P. 277-289.
9. Girard D., Finegan S.M., Dunne M.W., Lame M.E. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2005. — Vol. 56, №2. — P. 365-371.
10. Kadota J., Mizunoe S., Kishi K. et al. // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2005. — Vol. 25, №3. — P. 216-220.
11. Kim D.Y., Takeuchi K., Ishinaga H. et al. // *Pharmacol.* — 2004. — №72. — P. 6-11.
12. Labro M.T., Abdelghaffar H. // *J. Chemother.* — 2001. — Vol. 13, №1. — P. 3-8.
13. Nalca Y., Jansch L., Bredenbruch F. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2006. — Vol. 50, №5. — P. 1680-1688.
14. Omura S. *Macrolide antibiotics: chemistry, biology, and practice (2nd ed.)*. — Boston: Academic Press, 2002. — 635 p.
15. Ortega E., Escobar M.A., Gorio J. et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2004. — №53 (2). — P. 367-370.
16. Parnham M.J. // *Curr. Opin. Infect. Dis.* — 2005. — №18. — P. 125-131.
17. Pukhalsky A.L., Shmarina G.V., Kapranov N.I. et al. // *Med. Inflamm.* — 2004. — №13. — P. 111-117.
18. Rolain J.M., Brouqui P., Koehler J.E. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2004. — №48 (6). — P. 1921-1933.
19. Shinkai M., Foster G.H., Rubin B.K. // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* — 2006. — №290 (1). — L75-85.
20. Tsai W.C., Rodriguez M.L., Young K.S. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2004. — №170. — P. 1331-1339.
21. Uriate S.M., Molestina R.E., Miller R.D. et al. // *J. Infect. Dis.* — 2002. — №185. — P. 1631-1636.

Адреса для листування: 61096, м. Харків,
пр. Героїв Сталінграду, 160. Тел. (572) 97-50-05.
Харківський національний медичний університет

Надійшла до редакції 09.12.2010 р.