

УДК 615.37:616.233-002-08

**ДИНАМИКА ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ****Е. А. Каразей, Е. И. Давидовская****Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск**

Изучалась динамика уровней провоспалительных цитокинов интерлейкина-8 (ИЛ-8) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в сыворотке крови и бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ), показатели цитограммы БАЛЖ, функция внешнего дыхания (ФВД), эндоскопическая картина у 60 больных с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) при различных вариантах противовоспалительной терапии. Терапия кларитромицином приводила к достоверному снижению количества нейтрофилов в БАЛЖ, уровней цитокинов ИЛ-8 и ФНО- α в сыворотке крови и БАЛЖ. Полученные результаты свидетельствуют, что показатели цитограммы и уровни цитокинов в БАЛЖ могут быть использованы в качестве контроля эффективности лечения. Кларитромицин имеет более высокий потенциал для уменьшения активности воспалительного процесса в легких при обострениях ХОБЛ.

Ключевые слова: обострение ХОБЛ, ИЛ-8, ФНО- α , кларитромицин.

**THE DYNAMICS OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES
IN DIFFERENT VARIANTS OF ANTIBACTERIAL THERAPY
OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE EXACERBATIONS****E. A. Karazei, E. I. Davidovskaya****Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk**

The dynamics (before and after treatment) of proinflammatory cytokines (interleukin-8 (IL-8) and tumor necrosis factor- α (TNF- α)) levels in serum and in bronchoalveolar fluid (BALF), of indices of BALF cytograms, of indices of respiratory function (RF), of bronchoscopic data in different variants of antiinflammatory therapy of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (COPD) was studied in 60 patients. Statistically significant decline in percentages of neutrophils and in IL-8 and TNF- α — levels in serum and in BALF was revealed. It was considered, that the Indices of BALF cytograms and cytokine levels in BALF can be used in treatment efficacy monitoring. Clarithromycin is more effective in the reduction of activity of inflammatory process in COPD exacerbations.

Key words: COPD exacerbations, IL-8, TNF- α , Clarithromycin.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает одно из основных мест среди всех причин смерти в промышленно развитых странах мира. Сегодня ХОБЛ в Республике Беларусь, по мнению ряда ученых, является фактором, значительно усугубляющим демографическую ситуацию в стране. В Республике Беларусь зарегистрировано более 120 тыс. больных ХОБЛ (1547,5 на 100 тыс. населения, 2007). Смертность от ХОБЛ составляет 36,3 случая на 100 тысяч жителей, эта патология занимает первое место среди всех причин смерти от болезней органов дыхания [1].

Обострения ХОБЛ становятся частой причиной болезненности и летальности. Больничная летальность пациентов, поступивших в стационар по поводу обострения ХОБЛ, составляет около 10 %; отдаленные результаты лечения являются, как правило, неблагоприятными. В течение года после госпитализации летальность достигает 40 % среди больных, нуждающихся в вентиляционном пособии, а в последующий трехлетний промежуток она

повышается до 49 % и более. Частые обострения ХОБЛ приводят к более быстрому прогрессированию заболевания, ухудшению прогноза [2].

На современном этапе развития медицинских знаний и технологий не существует препаратов или методов лечения, способных предотвратить прогрессирование ХОБЛ. Это объясняет рост числа исследований по данной проблеме, большинство из которых направлено на изучение механизмов развития заболевания.

Известно, что провоспалительные цитокины — интерлейкин-8 (ИЛ-8) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) играют ключевую роль в формировании и поддержании «порочного круга воспаления» при ХОБЛ. ФНО- α активирует фактор транскрипции NF- κ B, который, в свою очередь, приводит к активации гена ИЛ-8 в эпителиальных клетках и макрофагах. ИЛ-8, продуцируемый при ХОБЛ рядом клеток дыхательных путей, является мощным хемоаттрактантом для нейтрофилов, а ФНО- α усугубляет воспалительный процесс [3, 4].

Исследование содержания провоспалительных цитокинов в биологических жидкостях при ХОБЛ как в стабильном течении заболевания, так и при обострении может способствовать изучению их роли в прогрессировании заболевания. Уровни провоспалительных цитокинов могут рассматриваться в качестве биомаркеров для оценки интенсивности воспаления дыхательных путей при ХОБЛ и эффективности проводимой противовоспалительной терапии [4].

Лечение всех обострений ХОБЛ включает усиление бронхолитической терапии, присоединение, по показаниям, системных глюкокортикостероидов и контролируемой кислородотерапии. Подавляющее большинство больных ХОБЛ в период обострения нуждаются также в антибактериальной терапии, и выбор антибиотика при этом имеет немаловажное значение. Антибактериальный препарат должен эффективно влиять на наиболее частых возбудителей, проникать в ткани респираторной системы, обладать хорошей переносимостью и одновременно выгодно сочетать стоимость с эффективностью [5]. Чаще всего в этих целях используют β -лактамы, фторхинолоны и так называемые «новые» макролиды — азитромицин и кларитромицин [6]. Причем последние привлекают все большее внимание ученых как в связи с их антибактериальными, так и с неантибактериальными свойствами. Наиболее изученными из неантибактериальных эффектов являются противовоспалительный (подавление секреции провоспалительных цитокинов), иммуномодулирующий (влияние на нейтрофилы: ослабление интенсивности оксидативного стресса, торможение хемотаксиса и адгезии, усиление апоптоза, торможение дегрануляции; подавление эозинофильного воспаления; повышение эффективности фагоцитоза), мукоактивный (усиление мукоцилиарного клиренса, подавление гиперсекреции слизи бокаловидными клетками), антихолинэргический (снижение бронхиальной гиперреактивности, торможение продукции эндотелина-1) и стероидосберегающий [7, 8].

В последние годы изучение неантибактериальных эффектов макролидов с целью определения их роли в возможной модификации активности воспалительного процесса при обострении ХОБЛ привлекает все большее внимание. Именно сочетанием антибактериальных и неантибактериальных свойств, как считает ряд исследователей, обусловлена эффективность макролидов у большинства больных ХОБЛ [5].

Вместе с тем в изученной нами литературе не выявлены работы, дающие комплексную оценку степени тяжести и прогрессирования заболевания путем сравнения клинических показателей состояния пациента с показателями

функции внешнего дыхания (ФВД), эндоскопической картиной, биомаркерами воспаления. Не изучалась динамика этих показателей на фоне проводимой противовоспалительной терапии.

Цель исследования

Изучить динамику до и после лечения уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-8 и ФНО- α) в сыворотке крови и бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ), показателей цитогаммы БАЛЖ, ФВД, эндоскопической картины у больных с обострением ХОБЛ при различных вариантах противовоспалительной терапии.

Материал и метод

Работа проводилась на базе отделений пульмонологии и эндоскопии УЗ «Минская областная клиническая больница». Уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО- α определяли в иммунологической группе ЦНИЛ БелМАПО. Для исследования были сформированы две однородные по возрасту, полу и нозологическим формам группы. Они включали пациентов со средне-тяжелым обострением ХОБЛ в возрасте от 37 до 72 лет. Обострение ХОБЛ у всех больных носило инфекционный характер, присутствовали все три критерия Anthoninsen: усугубление одышки, объема и гнойности мокроты, что подтверждалось клинически и требовало назначения антибактериальной терапии [9]. Всего наблюдалось 60 больных. Диагноз ставили на основании общеклинических данных, функциональных и лабораторных методов обследования согласно рекомендациям, изложенным в «Инструкции о порядке диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» (утверждена постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 21 апреля 2006 г., № 28).

I группа наблюдения: 31 больной ХОБЛ в фазе обострения — 29 мужчин и 2 женщины. Средний возраст составил $55,03 \pm 1,53$ года. У 4 пациентов отмечалось крайне-тяжелое течение ХОБЛ, тяжелой ХОБЛ страдали 14 человек, у 12 больных заболевание характеризовалось средне-тяжелым течением и у 1 пациента отмечалась легкая степень тяжести ХОБЛ. В составе комплексной терапии всех больных был антибиотик группы фторхинолонов: ципрофлоксацин в таблетках по 250 мг 2 раза в день в течение 7 дней.

II группа наблюдения: 29 больных ХОБЛ в фазе обострения — 25 мужчин и 4 женщины. Средний возраст составил $55,6 \pm 1,35$ года. У 2 пациентов течение ХОБЛ было крайне-тяжелым, тяжелой ХОБЛ страдали 17 человек, у 9 больных заболевание характеризовалось средне-тяжелым течением и у 1 пациента отмечалась легкая степень тяжести ХОБЛ. В составе комплексной терапии всех больных был антибиотик группы макролидов: кларитромицин в таблетках по 250 мг 2 раза в день в течение 7 дней.

В комплексную терапию больных в обеих группах наблюдения включались также холинолитические препараты, β_2 -агонисты короткого действия, ингаляционные глюкокортикостероиды, муколитики, отхаркивающие средства, метилксантины, системные глюкокортикостероиды (внутривенно коротким курсом).

Всем пациентам проводилась бронхоскопия по стандартной методике. Исследование осуществлялось на второй день нахождения в стационаре, после проведения спирометрии, лабораторных исследований (общий анализ крови, мочи, общий анализ мокроты, исследование мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам, биохимический анализ крови), электрокардиографического исследования, рентгенографии органов грудной клетки. Бронхоскопия выполнялась в утренние часы, натощак, после проведения местной анестезии растворами 2 % и 10 % лидокаина в положении сидя фибробронхоскопом Фуджинон (Япония). При этом учитывались как абсолютные, так и относительные противопоказания. Во время бронхоскопии оценивались анатомические и функциональные особенности верхних и нижних дыхательных путей. Антибактериальная терапия назначалась только после бронхоскопического исследования. После лечения проводился бронхоскопический и спирометрический контроль.

Забор крови для определения в сыворотке провоспалительных цитокинов проводили натощак, в утренние часы, перед бронхоскопическим исследованием. Всем пациентам проводили диагностический бронхоальвеолярный лаваж. Полученный бронхоальвеолярный смыв доставлялся в лабораторию, проводили подсчет общего количества клеток в БАЛЖ. Промывные воды бронхов (ПВБ) центрифугировали 30 минут при 3000 об./мин, надосадочную жидкость разливали на аликвоты и хранили при температуре -90°C для дальнейшего исследования провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО- α . Из осадка, после центрифугирования ПВБ, готовили мазки, которые высушивали на воздухе и окрашивали по Май-Грюнвальду. При иммерсионной микроскопии подсчитывали не менее 500 клеток. Учитывали альвеолярные макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы и лимфоциты, соотношение которых выражали в процентах. Эритроциты и клетки бронхиального эпителия не учитывались.

Содержание цитокинов ИЛ-8 и ФНО- α в БАЛЖ и сыворотке крови определялось в пг/мл во всех группах методом иммуноферментного анализа с помощью специфических тест-систем («Вектор-Бест», Россия).

Полученные нами данные не подчинялись нормальному распределению (тест Шапиро-Уилка) и анализировались методами непара-

метрической статистики с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0», в том числе сравнение наблюдений до и после лечения проводили тестом Уилкоксона (W-test). Достоверность результатов исследования соответствовала вероятности безошибочного прогноза не менее 95 %.

Результаты и обсуждение

I группа наблюдения: проанализированы результаты исследования ФВД, эндоскопической картины, цитограммы БАЛЖ, количественных уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО- α в сыворотке крови и БАЛЖ больных до и после назначения антибиотика группы фторхинолонов — ципрофлоксацина.

Анализ параметров ФВД не выявил достоверного их изменения до и после лечения антибиотиком. Постбронходилатационный уровень ОФВ1 (ОФВ1дилат) (медиана и интерквартильный размах) до лечения составлял 42,0 % (от 36,0 до 53,0 %), после лечения его уровень (медиана и интерквартильный размах) не изменился — 42,0 % (от 32,0 до 57,0 %), (W-test: $z = 1,71$, $p = 0,09$). Постбронходилатационное значение ОФВ1/ФЖЕЛ (ОФВ1/ФЖЕЛдилат) (медиана и интерквартильный размах) до лечения равнялось 68,0 % (от 56,0 до 75,0 %), после — 67,0 % (от 57,0 до 77,0 %), (W-test: $z = 0,37$, $p = 0,71$). Постбронходилатационный показатель МОС75 (МОС75дилат) (медиана и интерквартильный размах), характеризующий проходимость мелких бронхов, нарушение которой лежит в основе ХОБЛ, до лечения составил 31,0 % (от 23,0 до 42,0 %), после лечения — 32,0 % (от 22,0 до 43,0 %), (W-test: $z = 0,46$, $p = 0,64$).

Проводимая терапия не повлияла также на показатели цитограммы БАЛЖ. Общее количество клеточных элементов (медиана и интерквартильный размах) до лечения равнялось $5,3 \times 10^6$ мл (от 4,7 до $5,7 \times 10^6$ мл), после лечения оно не изменилось и составило $5,3 \times 10^6$ мл (от 4,4 до $5,7 \times 10^6$ мл), (W-test: $z = 0,24$, $p = 0,80$). Не изменился также уровень альвеолярных макрофагов (медиана и интерквартильный размах), до лечения он равнялся 28,0 % (от 21,0 до 34,0 %), после лечения — 28,0 % (от 22,0 до 36,0 %), (W-test: $z = 0,01$, $p = 0,99$). Уровни лимфоцитов и нейтрофилов (медиана и интерквартильный размах) после лечения также оставались прежними и составили до лечения — 17,0 % (от 15,0 до 19,0 %) и 56,0 % (от 49,0 до 58,0 %), после лечения — 17,0 % (от 14,0 до 20,0 %) и 55,0 % (от 50,0 до 60,0 %), (W-test: $z = 0,72$, $p = 0,47$) и (W-test: $z = 0,60$, $p = 0,55$) соответственно.

Анализ количественных уровней цитокинов ИЛ-8 и ФНО- α в сыворотке крови и БАЛЖ в данной группе больных также не выявил достоверного их изменения. В сыворотке крови до лечения уровень ИЛ-8 (медиана и интерквартильный размах) составил 6,02 пг/мл (от

4,83 до 6,82 пг/мл), после лечения он несколько повысился и равнялся 6,19 пг/мл (от 4,8 до 7,41 пг/мл), (W-test: $z = 0,07$, $p = 0,95$). В БАЛЖ уровень ИЛ-8 (медиана и интерквартильный размах) значительно превышал сывороточный, но его количественные значения до и после лечения были практически равными 1631,80 пг/мл (от 1540,65 до 1762,1 пг/мл) и 1623,8 пг/мл (от 1577,32 до 1713,8 пг/мл) соответственно (W-test: $z = 1,01$, $p = 0,30$).

Уровень ФНО- α (медиана и интерквартильный размах) несколько уменьшался после проводимой терапии, однако это незначительное снижение не подтверждалось статистически и составляло до лечения в сыворотке крови 3,29 пг/мл (от 2,53 до 3,66 пг/мл), после лечения — 2,95 пг/мл (от 2,28 до 3,73 пг/мл), (W-test: $z = 1,8$, $p = 0,07$). В БАЛЖ уровень ФНО- α (медиана и интерквартильный размах) был выше сывороточного и динамика его также подчинялась общей тенденции: 6,58 пг/мл (от 5,46 до 7,75 пг/мл) и 6,29 пг/мл (от 5,11 до 7,74 пг/мл) соответственно до и после проводимой терапии (W-test: $z = 1,85$, $p = 0,06$).

При изучении данных бронхоскопического исследования были получены положительные результаты лечения. До лечения бронхит 1 степени интенсивности воспаления наблюдался у 12 (38,71 %) пациентов, 1–2 степени — у 9 (29,03 %), 2 — у 8 (25,81 %), 2–3 — у 2 (6,45 %) пациентов. У 19 (61,29 %) пациентов бронхит сопровождался трахеитом. После лечения ципрофлоксацином значительно улучшилась структура больных по степени интенсивности воспалительного процесса, почти вдвое возросло число наблюдаемых с бронхитом 0–1 и 1 степеней: бронхит 0–1 степени интенсивности воспаления был у 3 больных, 1 степени — у 20 (64,52 %), 1–2 степени — у 2 больных (6,45 %), 2 степени — у 5 больных (16,13 %) и 2–3 степени — у 1 больного. У 16 (51,61 %) пациентов бронхит сопровождался трахеитом. Эти результаты говорят об эффективности проводимой противовоспалительной терапии, однако если сравнивать их с данными, полученными при определении количественного содержания цитокинов ИЛ-8 и ФНО- α в сыворотке крови и БАЛЖ, можно говорить, что бронхоскопия при всей объективности не выявляет глубинных процессов данной тяжелой патологии легких.

После лечения пациенты обеих групп отмечали уменьшение кашля, количества выделяемой мокроты, которая приобретала слизистый характер. Больных в меньшей мере беспокоила одышка.

II группа наблюдения: проанализированы результаты исследования ФВД, эндоскопической картины, цитограммы БАЛЖ, количественных уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО- α в сыворотке крови и

БАЛЖ. Исследование показателей проводилось дважды: до лечения и через семь дней после назначения антибиотика группы макролидов — кларитромицина.

Анализ параметров ФВД выявил, что они остаются без достоверного изменения до и после лечения антибиотиком группы макролидов по всем показателям ФВД. Вместе с тем отмечена тенденция небольшого прироста ОФВ₁дилат (медиана и интерквартильный размах). До лечения он составлял 40,0 % (от 33,0 до 53,0 %), после лечения несколько увеличивался и был равен 43,0 % (от 34,0 до 54,0 %), (W-test: $z = 0,90$, $p = 0,76$), ОФВ₁/ФЖЕЛдилат (медиана и интерквартильный размах) до лечения был равен 62,0 % (от 56,0 до 67,0 %), после лечения — 59,0 % (от 51,0 до 68,0 %), (W-test: $z = 1,84$, $p = 0,06$). Показатель МОС₇₅дилат (медиана и интерквартильный размах) составил в этой группе до лечения 30,0 % (от 22,0 до 34,0 %), после лечения — 29,0 % (от 20,0 до 38,0 %), (W-test: $z = 0,11$, $p = 0,91$).

Проводимая терапия значительно повлияла на показатели цитограммы БАЛЖ (таблица 1). Общее количество клеточных элементов (медиана и интерквартильный размах) до лечения составляло $5,1 \times 10^6$ мл (от 4,2 до $5,9 \times 10^6$ мл), после лечения оно несколько снизилось и равнялось $5,0 \times 10^6$ мл (от 4,2 до $6,0 \times 10^6$ мл), (W-test: $z = 1,17$, $p = 0,24$). Количество нейтрофилов (медиана и интерквартильный размах) достоверно снизилось после лечения кларитромицином с 58,0 % (от 53,0 до 61,0 %) до 55,0 % (от 49,0 до 60,0 %), (W-test: $z = 2,53$, $p = 0,01$). Отмечено также достоверное компенсаторное увеличение количества альвеолярных макрофагов (медиана и интерквартильный размах) после лечения с 2,0 % (от 20,0 до 31,0 %) до 28,0 % (от 20,0 до 35,0 %), (W-test: $z = 2,58$, $p = 0,009$). Количество лимфоцитов (медиана и интерквартильный размах) после лечения практически не изменилось. Оно составляло 17,0 % (от 16,0 до 19,0 %) и 18,0 % (от 15,0 до 20,0 %) соответственно (W-test: $z = 0,80$, $p = 0,42$).

При анализе количественных уровней цитокинов ИЛ-8 и ФНО- α в сыворотке крови и БАЛЖ во II второй группе наблюдения выявлены важные, подтвержденные высоким уровнем достоверности закономерности (таблицы 2, 3). В сыворотке крови больных до лечения уровень ИЛ-8 (медиана и интерквартильный размах) составлял 6,11 пг/мл (от 5,71 до 7,02 пг/мл), после лечения он снизился и равнялся 5,66 пг/мл (от 4,81 до 6,88 пг/мл), (W-test: $z = 4,03$, $p = 0,00005$). В БАЛЖ уровень ИЛ-8 (медиана и интерквартильный размах) значительно превышал сывороточный и составлял до лечения 1724,62 пг/мл (от 1583,96 до 1779,1 пг/мл), после лечения он снижался до 1431,18 пг/мл (от 1256,84 до 1643,75 пг/мл), (W-test: $z = 3,82$, $p = 0,0001$).

Таблица 1 — Показатели цитограммы БАЛЖ до и после лечения больных с обострением ХОБЛ кларитромицином (n = 29)

Показатели цитограммы	До лечения	После лечения	Достоверность различий (W-test)	
	Me ₁ (25–75 % квартиль)	Me ₂ (25–75 % квартиль)	z	p
Цитоз, × 10 ⁶ /л	5,1 (4,2–5,9)	5,0 (4,2–6,0)	1,17	0,24
Альвеолярные макрофаги, %	24,0 (20,0–31,0)	28,0 (20,0–35,0)	2,58	0,009
Лимфоциты, %	17,0 (16,0–19,0)	18,0 (15,0–20,0)	0,80	0,42
Нейтрофилы, %	58,0 (53,0–61,0)	55,0 (49,0–60,0)	2,53	0,01

Уровень ФНО-α (медиана и интерквартильный размах) также значительно уменьшался после проводимой терапии. До лечения в сыворотке крови он составлял 3,37 пг/мл (от 2,81 до 3,65 пг/мл), после лечения — 3,15 пг/мл (от 2,64 до 3,58 пг/мл), различие показателей подтверждено статистически (W-test: z = 2,91,

p = 0,004). В БАЛЖ уровень ФНО-α (медиана и интерквартильный размах) был выше сывороточного и динамика его также подчинялась общей тенденции: 6,53 пг/мл (от 5,91 до 7,32 пг/мл) и 5,71 пг/мл (от 4,93 до 6,75 пг/мл) соответственно до и после проводимой терапии (W-test: z = 4,16, p = 0,00003).

Таблица 2 — Показатели провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных с обострением ХОБЛ до и после лечения кларитромицином (пг/мл)

Цитокины	До лечения	После лечения	Достоверность различий (W-test)	
	Me ₁ (25–75 % квартиль), n = 29	Me ₂ (25–75 % квартиль), n = 29	z	p
ИЛ-8	6,11 (5,71–7,02)	5,66 (4,81–6,88)	4,03	0,00005
ФНО-α	3,37 (2,81–3,65)	3,15 (2,64–3,58)	2,91	0,004

Таблица 3 — Показатели провоспалительных цитокинов в БАЛЖ у больных с обострением ХОБЛ до и после лечения кларитромицином (пг/мл)

Цитокины	До лечения	После лечения	Достоверность различий (W-test)	
	Me ₁ (25–75% квартиль), n = 29	Me ₂ (25–75 % квартиль), n = 29	z	p
ИЛ-8	1724,62 (1583,96–1779,12)	1431,18 (1256,84–1643,75)	3,82	0,0001
ФНО-α	6,53 (5,91–7,32)	5,71 (4,93–6,75)	4,16	0,00003

В данной группе наблюдения также показателями являются данные бронхоскопического исследования. До лечения бронхит 1 степени интенсивности воспаления наблюдался у 11 (37,93 %) пациентов, 1–2 степени — у 14 (48,28 %), 2 — у 3 (10,34 %), 2–3 степени — у 1 пациента (3,45 %). У 19 больных (65,52 %) бронхит сопровождался трахеитом. После лечения кларитромицином значительно улучшилась структура больных по степеням интенсивности воспаления. Бронхит 0–1 степени отмечался у 4 больных (13,79 %), 1 степени — у 19 (65,52 %), 1–2 степени — у 5 больных (17,24 %), 2 степени — у 1 больного (3,45 %) и 2–3 степени не зарегистрирован ни у одного пациента. Бронхит сопровождался трахеитом у меньшего числа больных — 17 пациентов (58,62 %). Эти результаты говорят об эффективности проводимой противовоспалительной терапии.

В данной группе наблюдения положительная динамика по результатам бронхоскопического исследования в отличие от группы больных, принимавших ципрофлоксацин, получила подтверждение данными динамики цитокинов.

Семидневный курс антибактериальной терапии антибиотиком группы макролидов — кларитромицином приводит к достоверному снижению уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО-α как в сыворотке крови, так и в БАЛЖ. Одновременно достоверно снижается количество нейтрофилов в БАЛЖ, улучшается бронхоскопическая картина. Клинически также отмечается положительная динамика.

Оценивая результаты лечения больных с обострением ХОБЛ в двух сравниваемых группах наблюдения, можно отметить, что антибиотик группы фторхинолонов — ципрофлоксацин не улучшает бронхиальную проводимость у больных ХОБЛ, не влияет на клеточный состав БАЛЖ, на количественные показатели провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО-α, однако в целом улучшает клиническую и бронхоскопическую картины. Использование антибиотика группы «новых» макролидов — кларитромицина приводит к изменению клеточного состава БАЛЖ, оказывает положительное влияние на количественные показатели провоспа-

лительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО- α , улучшает клиническую и бронхоскопическую картины при данной патологии.

Полученные результаты согласуются с данными других исследователей. Так, уменьшение концентрации ИЛ-8 под влиянием терапии макролидами было отмечено при ряде других заболеваний органов дыхания: бронхоэктатической болезни, диффузном панbronхиолите, хроническим синусите, бронхиальной астме [10, 11, 12]. Сравнительную характеристику полученных результатов с данными других авторов провести достаточно сложно, так как о влиянии неантибактериальных эффектов макролидов на течение ХОБЛ известно немного. Исследования единичны и проведены на небольшом числе наблюдений. I. Basygıt с соавторами (2004) описал уменьшение содержания в индуцированной мокроте уровней ИЛ-8 и ФНО- α при назначении кларитромицина больным ХОБЛ легкой и средней степеней тяжести. Сходная тенденция отмечена в сыворотке крови [13]. D. Banerjee и соавторы (2004) в рандомизированном исследовании наблюдали улучшение общего состояния и снижение респираторных симптомов у пациентов, получавших кларитромицин в течение 3 месяцев ($n = 24$), они отмечали также уменьшение количества нейтрофилов, однако значимых изменений в уровнях ИЛ-8 и ФНО- α в мокроте пациентов с ХОБЛ не наблюдалось [14].

Современное теоретическое обоснование одного из путей снижения активности воспалительного процесса в респираторном тракте при ХОБЛ базируется на понимании значимости своевременного удаления апоптозных нейтрофилов альвеолярными макрофагами. Предполагают, что снижение количества нейтрофилов под влиянием кларитромицина происходит за счет как активации апоптоза этих клеток, так и активации фагоцитоза апоптозных клеток. Отмечается, что при терапии макролидами повышается фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов в отношении апоптозных нейтрофилов и эпителиальных клеток [15].

Заключение

Сопоставление литературных данных и результатов проведенного нами исследования по-

зволяет предположить, что показатели цитограммы и уровни цитокинов в БАЛЖ могут быть использованы в качестве контроля эффективности лечения. Также можно утверждать, что антибиотик группы макролидов — кларитромицин имеет более высокий потенциал для уменьшения активности воспалительного процесса в легких при такой тяжелой патологии, как обострение ХОБЛ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лантвева, И. М. Лечение хронической обструктивной болезни легких в амбулаторно-поликлинической практике / И. М. Лантвева // Медицинская панорама. — 2007. — Т. 78, № 10. — С. 90–93.
2. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / A. S. Buist [et al.] // The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Electronic resource]. — 2006. — Mode of access: <http://www.goldcopd.org/Guidelineitem.asp?11=2&12=1&intId=989>. — Date of access: 14.09.2007.
3. Бронхит (механизмы хронизации, лечение, профилактика) / А. Н. Кокосов [и др.]; под ред. А. Н. Кокосова. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. — 178 с.
4. Цветкова, О. А. Состояние системы провоспалительных цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких / О. А. Цветкова, О. О. Воронкова // Пульмонология. — 2005. — № 3. — С. 96–100.
5. Дворецкий, Л. И. Ведение пожилого больного ХОБЛ / Л. И. Дворецкий. — М.: Литера, 2005. — 216 с.
6. Авдеев, С. Н. Антибактериальная терапия обострения ХОБЛ / С. Н. Авдеев // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2004. — Т. 13, № 2. — С. 19–22.
7. Карпов, И. А. Современные аспекты клинического применения азитромицина / И. А. Карпов, Е. Ф. Качанко // Медицинские новости. — 2007. — № 6. — С. 56–60.
8. Шмелев, Е. И. Применение кларитромицина при ХОБЛ / Е. И. Шмелев // Русский медицинский журнал. — 2006. — Т. 14, № 7. — С. 518–520.
9. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / N. R. Anthonisen [et al.] // Ann. Intern. Med. — 1987. — № 106. — P. 196–204.
10. Effects of clarithromycin on inflammatory parameters and clinical conditions in children with bronchiectasis / A. Yalcin [et al.] // J. Clin. Pharm. Ther. — 2006. — № 31. — P. 49–55.
11. Effects of macrolides on interleukin-8 secretion from human nasal epithelial cells / K. Fujita [et al.] // Eur. Arch. otorhinolaryngol. — 2000. — № 257. — P. 199–204.
12. Tahan, F. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double blind, randomized, placebo-controlled trial / F. Tahan, A. Ozcan, N. Koc // Eur. Resp. J. — 2007. — № 29. — P. 91–97.
13. The effect of clarithromycin on inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease. Preliminary data / I. Basygıt [et al.] // The Annals of pharmacotherapy. — 2004. — Vol. 38. — P. 1400–1405.
14. Banerjee, D. The effects of oral clarithromycin on airway inflammation in moderate to severe COPD / D. Banerjee, D. Honeybourne, O. A. Khair // Treat. Respir. Med. — 2004. — № 3. — P. 59–65.
15. Azithromycin increases phagocytosis of apoptotic bronchial cells by alveolar macrophages / S. Hodge [et al.] // Eur. Resp. J. — 2006. — № 28. — P. 486–495.

Поступила 24.07.2009

УДК 616.348-002-07

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМОЙ ОРГАНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ И СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Е. И. Михайлова

Гомельский государственный медицинский университет

Поиск простых и неинвазивных способов, которые помогли бы заподозрить наличие органической патологии кишечника и определить показателя к дальнейшему углубленному обследованию пациентов, является актуальной проблемой современной гастроэнтерологии.