

АНТИАНГІОГЕННИЙ ЕФЕКТ МАКРОЛІДІВ ПРИ БАРТОНЕЛЬОЗІ

А.В.Бондаренко, О.П.Черкасов*, Г.Л.Великоданов**

Харківський національний медичний університет
Обласний центр профілактики та боротьби з ВІЛ/СНІДом*
Національний фармацевтичний університет**

Ключові слова: макроліди; еритроміцин; азитроміцин; антиангіогенний ефект;
бацилярний ангіоматоз; бацилярний пеліоз

*Останніми роками велику увагу надають вивченням ангіогенезу, особливо в осіб з імунодефіцитними станами: ВІЛ-інфікованих; пацієнтів, що перенесли пересадку органів або тканин та ін. *Bartonella henselae* (збудник хвороби від котячих подряпин) і *B. quintana* (збудник траншейної гарячки) можуть викликати судинну проліферацію, яка клінічно маніфестує у формі бацилярного ангіоматозу або пеліозу — захворювань, що мають летальні наслідки у разі неадекватної етіотропної терапії. Підходи до антибактеріальної терапії бартонельозу знаходяться ще на етапі розробки і поки що не отримали спільногого визнання. В статті розглядаються експериментальні та клінічні дані про можливість впливу макролідів на ангіогенез при бартонельозі. Лікування та профілактика із застосуванням азитроміцину рекомендуються всім хворим на бацилярний ангіоматоз і /або пеліоз. Подальше вивчення антиангіогенної дії макролідів, а можливо і антибіотиків з інших груп, є перспективним при розробці оптимальних схем лікування бацилярного ангіоматозу та пеліозу.*

Два види бартонел — *Bartonella henselae* (збудник хвороби від котячих подряпин) і *B. quintana* (збудник траншейної гарячки) можуть викликати розвиток судинної проліферативної відповіді — бацилярний ангіоматоз (БА) і бацилярний пеліоз (БП) у ВІЛ-інфікованих осіб та пацієнтів, що перенесли пересадку органів або тканин. БА — інфекційне псевдонеопластичне захворювання, яке характеризується унікальними судинними ураженнями, що залучають до патологічного процесу практично всі органи та системи. Морфологічну основу хвороби складає аномальна, осередкова проліферація набрякливих ендотеліальних клітин,

що часто виступають у просвіт судин у мікроциркуляторному русілі. БП є рідкісною патологією, що також призводить до судинної проліферації, однак гістопатологічно відрізняється від БА. Пеліоз розвивається в основному в структурах ретикулоендотеліальній системи, де ендотеліальна вазопроліферація призводить до формування в паренхімі органів безладно розкиданих множинних кіст, заповнених кров'ю. БА/БП є тяжкими, швидко прогресуючими захворюваннями з тенденцією до дисемінації патологічного процесу. Без адекватної антибактеріальної терапії захворювання переходить у генералізовану форму із зачлененням практично будь-яко-

го органу, часто закінчується летально. Однак у теперішній час підходи до антибактеріальної терапії бартонельозу знаходяться ще на етапі розробки і поки що не отримали широкого визнання.

Мета даної статті — критичний огляд експериментальних і клінічних даних про вірогідність впливу макролідів на ангіогенез при БА/БП.

Ангіогенез є складним і динамічним процесом формування нових кровоносних судин в органі або тканині з передіснуючою судинною сіткою із зачлененням різних судинних компонентів. В якості регуляторів ангіогенезу можуть виступати сполуки різної будови і біологічної активності, що продукуються різними клітинами — ендотеліальними, моноцитами, макрофагами та ін. Ангіопроліфераційні ураження є найбільш унікальними і визначними особливостями бартонельозу. Бартонели знайдені у вигляді скучень у безпосередній близькості до ендотеліальних клітин. Судинний ендотелій

А.В.Бондаренко — канд. мед. наук, доцент кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Харківського національного медичного університету

О.П.Черкасов — головний лікар обласного центру профілактики та боротьби з ВІЛ/СНІДом (м. Харків)

Г.Л.Великоданов — асистент кафедри біології, фізіології та анатомії людини Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

є тканино-мішенню для внутрішньо- і позаклітинної мікробної контамінації. Протягом вторгнення в ендотеліальні клітини бартонели формують на поверхні щільно агреговані бактерійні маси — кластери. Автоагрегація сприяє комунікації серед бактерій у разі локальної тканинної інфекції, внаслідок чого виникає запальна реакція з проліферацією ендотеліальних клітин і прилеглих тканин [20]. Показано, що бартонели можуть викликати ангіопроліферацію як мінімум двома незалежними способами — прямим, безпосередньо запускаючи аутокринну ангіогенну петлю та інгібуючи апоптоз ендотеліоцитів, і непрямим, стимулюючи паракринну петлю продукції ангіогенних факторів зараженими макрофагами. Інфекція ендотеліальних клітин призводить до продукції інтерлейкіну-8 (IL-8), апрегуляції IL-8-рецепторів CXCR2, індукції судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), IL-1 β , який потенціює виділення VEGF [6, 9, 10, 11, 13, 22, 23].

Моноцити і макрофаги є первинною мішенню для ВІЛ. Поншодження макрофагальної фагоцитуючої функції і збільшення продукції прозапальних цитокінів є характерним для ВІЛ-інфекції. Проте, макрофаги також є клітинами-мішенями і для бартонел. Гістологічна картина уражень при БА характеризується поліморфно-ядерною лейкоцитарною і макрофагально-моноцитарною інфільтрацією. Таким чином, клітини мононуклеарного походження у вогнищах вазопроліферації локалізуються в безпосередній близькості від проліферуючих ендотеліальних клітин. Бартонели після фагоцитування зберігаються життєздатними в макрофагах протягом, принаймні, декількох годин [16, 22]. У відповідь на активацію, що ініціюється мікробно-клітинною адгезією, макрофаги виділяють могутні ангіогенні речовини — VEGF, IL-1 β , IL-8 та ін.) і таким чином відіграють провідну роль ефекторної клітини, а ендотеліальні клітини є кінцевими клітинами-мішнями, дія на які здійснюється паракринним способом [16, 22].

Відповідно до рекомендацій першої лінію терапії БА / БП складає еритроміцин, який призначається перорально в дозі 0,5 г 4 рази на добу внутрішньо або внутрішньовенно. Терапію проводять до підвищення кількості CD4 лімфоцитів до рівня >200 мкл, але не менше 3 місяців [1]. Однак при досліджені антибіотикочутливості *Bartonella* spp. нами відмічено, що найчастіше резистентність виявлялась саме до еритроміцину (в 57% штамів), до азитроміцину вона зареєстрована в 43%, а до кларитроміцину — в 29% штамів [2]. Отримані дані співпадають з даними про можливості мутацій у 23S рРНК і рибосомальному протеїні L4, які легко виникають *in vitro* та знаходяться в клінічних ізолятах, що веде до еритроміцин-резистентності [5]. Це входить у суперечність з клінічною ефективністю препарату при лікуванні БА / БП [24, 25].

Макроліди мають бактеріостатичну дію, проте в певних умовах відносно деяких мікроорганізмів можуть проявляти бактерицидний ефект за рахунок створення більш високих внутрішньоклітинних концентрацій. Вказано властивість найбільш виражена в азитроміцину: його вміст у макрофагах більш ніж у 200 разів перевищує вміст у плазмі. Концентрація препаратів у циркулюючих нейтрофілах і моноцитах периферичної крові дещо нижча, ніж у макрофагах, але також залежить від хімічної структури антибіотика. Так, вміст еритроміцину в нейтрофілах перевищує рівень його в плазмі приблизно в 6-18 разів, концентрація кларитроміцину — в 16 разів, а азитроміцину — в 40 і більше разів [18]. Більше того, для макролідів характерний постантібиотичний ефект. Еритроміцин, азитроміцин і кларитроміцин можуть демонструвати його *in vitro* і *in vivo* навіть відносно стійких до них мікроорганізмів. При вживанні макролідів мікроорганізми, безпосередньо прилеглі до ендотеліальних клітин, можуть частково піддаватися дії високих концентрацій антибіотика. Його ж субмінімально інгібуючі кон-

центрації можуть знижувати вірулентність бактерій. В умовах тривалої підтримки субінгібуочих концентрацій антибіотик може підвищувати чутливість мікроорганізму до бактерицидної дії сироватки. Передбачається, що триала терапія макролідами видозмінює характер взаємодії патогену з макроорганізмом, трансформуючи його з інфекції у відносно доброякісну колонізацію. Надалі бактерії прогресивно втрачають свою життєздатність, що призводить до клінічного поліпшення, а у деяких хворих при цьому спостерігається і ерадикація збудника [4].

Проте окрім антимікробної дії відомий вплив макролідів на синтез медіаторів імунної відповіді. Описано зниження IL-8 стимульованими моноцитами і макрофагами під впливом еритроміцину і азитроміцину; зниження синтезу фактора некрозу пухлини (TNF- α) під впливом азитроміцину і кларитроміцину; зниження IL-1, антагоніста рецепторів IL-1 (IL-1RA) і колоніестимулюючого фактора гранулоцитів-макрофагів (GM-CSF) при явному зростанні синтезу IL-10 під впливом кларитроміцину; зниження металопротеїназ під впливом азитроміцину [15, 26]. Азитроміцин і кларитроміцин відновлюють баланс Т-хелперів різних типів і підтримують їх функції. Вказаній ефект має велике значення для регуляції синтезу прозапальних цитокінів, зменшуєчи їх пресинг на клітини господаря, знижуючи набряк і перешкоджаючи формуванню застійної лімфоцитарної індурації [19, 21].

Ключовим моментом можливості ефективності еритроміцину в лікуванні хворих на БА / БП є значне пригнічення проліферації ендотеліальних клітин, що індукується як чутливими, так і резистентними до еритроміцину штамами бартонел. Крім цього, доведено, що еритроміцин інгібує продукцію VEGF і експресію гена Flt-1, що кодує рецептори до VEGF [7, 14]. Враховуючи вплив азитроміцину і кларитроміцину на медіатори запалення, вони вірогідно теж чинять ангіогенну дію. Однак

у більш ранньому дослідженні було доведено значне зниження ангіогенезу при призначенні лише 14-членних макролідів (кларитроміцин, рокситроміцин), у той час як 15-членні (азитроміцин) і 16-членні (джозаміцин) препарати не чинили ангіогенної дії [28].

Пациєнтам, у яких після проведеної терапії виникали рецидиви, рекомендується проводити вторинну антибіотикопрофілактику еритроміцином у період імуносупресії [8, 27]. На жаль, еритроміцин має суттєві недоліки: через 2 тижні від початку призначення до нього формується мікробна резистентність; він нестійкий у кислому середовищі і для прийому усередину необхідне створення спеціальних лікарських форм; пригнічує систему оксигеназ у печінці і є потенційним гепатотоксичним препаратом, що унеможливлює його використання при ПГ. Препарати з 14-членним лактонним кільцем за структурою схожі з мотиліном — природним

стимулятором пропульсивної активності шлунково-кишкового тракту, що дуже часто викликає такі побічні реакції як нудота, блювання, болі у животі, пронос. 15- і 16-членні макроліди не дають цих ефектів і рідше викликають диспепсію. Більш “нові” макроліди (азитроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин та ін.) за деякими властивостями суттєво відрізняються від еритроміцину: мають більш високу антимікробну активність; більш широкий спектр дії; створюють значно більш високі і стабільні концентрації в тканинах; мають тривалий період напіввиведення, що дозволяє застосовувати їх 1-2 рази на добу; більш стабільні у кислому середовищі; мають вищу біодоступність, легше проникають у патологічно змінені тканини; рідше викликають небажані реакції і лікарські взаємодії [3].

Враховуючи вищенаведені факти, а також публікації, що демонструють клінічний ефект азитро-

міцину при лікуванні перуанської бородавки (обумовленої інфекцією *B. bacilliformis*, що також характеризується ангіопроліферацією) [12], ВІЛ-інфікованого пацієнта з БА [27], а також те, що азитроміцин перевершує еритроміцин по активності проти *Bartonella spp.* [4], здатність пригнічувати у бактерій міжклітинну сигнальну систему, тим самим знижуючи продукцію чинників вірулентності [17], він може бути рекомендований для проведення лікування і профілактики БА/БП замість еритроміцину. Вживання азитроміцину дозволить істотно спростити лікування і профілактику БА/БП, поліпшити комплаєнтність і цим самим підвищити ефективність антибактеріальної терапії.

Таким чином, ангіогенний ефект макролідів не залежить від їх бактеріостатичної дії, що потребує подальших досліджень і дає перспективи для їх використання при бартонельозі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бартлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2009-2010. — М.: Р.Валент, 2010. — 490 с.
2. Бондаренко А.В. Вивчення чутливості збудників бартонельозу до антибактерійних препаратів [Електронний ресурс] //Annals of Mechnikov Institute. — 2010. — №3. — С. 45-48. Режим доступу до журн.: www.imiamn.org.ua/journal.htm
3. Майданник В.Г. Современные макролиды (фармакодинамика, фармакокинетика и клиническое применение). — К.: Фарм. Арт, 2002. — 296 с.
4. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.antibiotic.ru/books/macrolid/>. — 2000-2007.
5. Biswas S., Raoult D., Rolain J.-M. //Antimicrob. Agents and Chemother. — 2006. — Vol. 50, №9. — P. 3192-3193.
6. Breitschwerdt E.B., Maggi R.G., Varanat M. et al. //J. Clin. Microbiol. — 2009. — №47 (6). — P. 1957-1960.
7. Foucault C., Brouqui P., Raoult D. //Emerg. Infect. Dis. — 2006. — №12 (2). — P. 217-223.
8. Gazineo J.L., Trope B.M., Maceira J.P. et al. //Rev. Inst. Med. Trop. San Paulo. — 2001. — Vol. 43. — P. 1-6.
9. Kempf V.A., Volkmann B., Schaller M. et al. //Cell. Microbiol. — 2001. — №3. — P. 623-632.
10. Li A., Dubey S., Varney M.L. et al. //J. Immunol. — 2003. — №170. — P. 3369-3376.
11. Liberto M.C., Matera G., Lamberti A.G. et al. //Diagn. Microbiol. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 45 (2). — P. 107-115.
12. Maguina C., Gotuzzo E. //Infect. Dis. Clin. N. Am. — 2000. — Vol. 14. — P. 1-22.
13. McCord A.M., Resto-Ruiz S.I., Anderson E.A. //Infect. Immunol. — 2006. — №74. — P. 5185-5190.
14. Meghri S., Rolain J.M., Grau G.E. et al. //J. Infect. Dis. — 2006. — №193 (3). — P. 380-386.
15. Murphy D.M., Forrest I.A., Ward C. et al. //Thorax. — 2007. — №62 (9). — P. 834-835.
16. Musso T., Badolato R., Ravarino D. et al. //Infect. Immunol. — 2001. — №69. — P. 5974-5980.

17. Nalca Y., Jansch L., Bredenbruch F. et al. //Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50, №5. — P. 1680-1688.
18. Omura S. Macrolide antibiotics: chemistry, biology, and practice (2nd ed.). — Boston: Academic Press, 2002. — 635 p.
19. Ortega E., Escobar M.A., Gorio J. et al. //J. Antimicrob. Chemother. — 2004. — №53 (2). — P. 367-370.
20. Peng Zhang, Chomel B.B., Schau M.K. et al. //Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — Vol. 101 (37). — P. 13630-13635.
21. Pukhalsky A.L., Shmarina G.V., Kapranov N.I. et al. //Med. Inflamm. — 2004. — №13. — P. 111-117.
22. Resto-Ruiz S.I., Schmiederer M., Sweger D. et al. //Infect. Immunol. — 2002. — №70. — P. 4564-4570.
23. Riess T., Andersson S.G.E., Lupas A. et al. //J. Experim. Medicine. — 2004. — №200. — P. 1267-1278.
24. Rolain J.M., Maurin M., Raoult D. //J. Antimicrob. Chemother. — 2000. — Vol. 46. — P. 811-814.
25. Rolain J.M., Brouqui P., Koehler J.E. et al. //Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — №48 (6). — P. 1921-1933.
26. Shinkai M., Foster G.H., Rubin B.K. //Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. — 2006. — №290 (1). — L75-85.
27. Vasquez T.P., Chanqueo C.L., Garcia C.P. et al. //Rev. Chilena Infectol. — 2007. — №24 (2). — P. 155-159.
28. Yatsunami J., Fukuno Y., Nagata M. et al. //Clinical and Experimental Metastasis. — 1999. — Vol. 17, №4. — P. 359-365.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 706-30-73.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 09.12.2010 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **депротеїнізований гемодериват із крові телят** (Засоби, що впливають на систему травлення і метаболічні процеси. Код ATC A16AX10)

Вагітній Р. (21 рік) з діагнозом: хронічна внутрішньоутробна гіпоксія плода (вагітність 37 тижнів) було призначено препарат, який містить депротеїнізований гемодериват із крові телят (внутрішньовенно по 80 мг один раз на добу). Через 10 хвилин після першого введення у неї з'явилася різка слабкість, температура тіла підвищилась до 37,8°C, артеріальний тиск знизився до 80/40 мм рт. ст. Одночасно жінка приймала канефрон, АТФ, екстракт валеріани. Препарат, який містить депротеїнізований гемодериват із крові телят, було відмінено. Реакцію купірували за допомогою преднізолону, димедролу, кальцію глюконату. Після вжитих заходів зазначені явища минули без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від Вінницького регіонального відділення ДФЦ МОЗ України (Козятинська ЦРЛ).