

# СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ИНГАЛЯЦИОННЫМИ КОРТИКОСТЕРОИДАМИ

*В.В. Ефимов, В.И. Блажко, Л.С. Воейкова*

*Институт терапии АМН Украины им. Л.Т. Малой, Харьков*

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, клетки воспаления, ингаляционные кортикостероиды, цитокины.

Целесообразность применения ингаляционных кортикостероидов (ИКС) у больных персистирующей бронхиальной астмой (БА) не вызывает сомнения [2, 4, 8]. Кортикостероиды являются наиболее мощным противовоспалительным средством лечения БА. Высказывается предположение о различных механизмах действия кортикостероидов, самыми важными из которых являются: влияние на метаболизм арахидоновой кислоты и на синтез лейкотриенов и простагландинов; уменьшение проницаемости капилляров; ингибирование продукции цитокинов; предупреждение направленной миграции и активации клеток воспаления; увеличение реактивности бета-рецепторов дыхательных путей [1, 9].

Стероиды оказывают прямое подавляющее действие на функцию клеток воспаления при БА [5]. Длительная стероидная терапия путем уменьшения продукции интерлейкинов (ИЛ-5, ИЛ-8) и стволового клеточного фактора приводит к значительному сокращению количества тучных клеток. Этот эффект кортикостероидов способствует снижению позднего бронхообструктивного ответа и хронического воспаления при астме [6]. Назначение стероидов больным БА значительно угнетает высвобождение из альвеолярных макрофагов хемокинов и провоспалительных цитокинов, тогда как секреция противовоспалительного ИЛ-10 увеличивается [7]. Очень важной мишенью терапевтического воздействия при БА являются лимфоциты, поскольку они играют жизненно важную роль в индукции иммуноглобулин-Е-зависимого ответа и регулируют продукцию и активацию многочисленных клеток воспаления. Кортикостероиды снижают количество Т<sub>2</sub>-лимфоцитов-хелперов в бронхиальных биоптатах у больных БА, очень эффективно блокируют провоспалительное влияние лимфоцитов путем ингибции клеточной пролиферации и продукции цитокинов. В этом случае наблюдается ингибция секреции ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-5 [3, 8].

Однако до настоящего времени остаются нерешенными вопросы подбора индивидуальных доз

ИКС, длительности лечения, методов контроля за проводимой противовоспалительной терапией. Не разработаны предикторы удовлетворительного клинического ответа на длительную противовоспалительную терапию БА, основанные на изменении содержания клеток-эффекторов и уровня цитокинов в бронхиальном дереве.

Цель исследования — изучение эффективности использования различных доз ИКС у больных персистирующей БА, а также разработка способа контроля проводимой терапии.

В исследование было включено 40 пациентов (22 мужчины и 18 женщин) со среднетяжелым течением БА в возрасте от 18 до 60 лет вне стадии обострения. Все больные ранее принимали кортикостероиды, по крайней мере, в течение 3 мес.

До начала исследования всем больным была проведена бронхоскопия с оценкой эндоскопической картины и последующей инстилляцией 50 мл теплого изотонического раствора натрия хлорида и его аспирацией. Полученную жидкость центрифугировали, из осадка изготовляли мазки, окрашивали гематоксилином и эозином и по Романовскому определяли клеточный состав жидкости. Спирометрию проводили с помощью аппарата «Спирометр-3000» (Япония) с оценкой основных показателей: ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ПОС выд., МОС 25%, МОС 50%, МОС 75%.

В жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) определяли концентрацию ИЛ-5, ИЛ-8, фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) иммуноферментным методом с использованием наборов производства фирмы «Протеиновый контур» (Россия), руководствуясь инструкцией изготовителя.

Пациенты случайным образом были разделены на две группы по 20 человек, сопоставимые по тяжести течения заболевания и показателям функции внешнего дыхания.

В первой группе больные принимали будесонид форте в дозе 800 мкг/сут, во второй — 1600 мкг/сут в течение 3 мес.

Эффективность проводимой терапии ИКС оценивали по следующим критериям: частота приступов удушья в течение суток; потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия для купирования приступов удушья; показатели вентиляционной функции легких; клеточный состав жидкости БАЛ; концентрация ИЛ-5, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  в жидкости БАЛ.

В зависимости от полученных результатов эффективность проводимой терапии оценивали следующим образом:

- отличный эффект (значительное уменьшение частоты приступов удушья или их полная ликвидация, минимальная потребность в  $\beta_2$ -агонистах ко-

роткого действия, существенное улучшение вентиляционных показателей);

- хороший эффект (существенное снижение частоты приступов удушья, количества потребляемых бронхолитиков, уменьшение одышки);

- слабый эффект (незначительное уменьшение частоты приступов удушья и потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия);

- нет эффекта.

Динамика основных клинических симптомов и показателей функции внешнего дыхания представлена в табл. 1—4.

В первой группе больных отличный эффект отмечался у 4 больных (20%), хороший — у 7 боль-

Таблица 1. Динамика клинических показателей при лечении будесонидом в дозе 800 мкг/сут

Показатель	До лечения	1-й месяц лечения	2-й месяц лечения	3-й месяц лечения
Количество приступов удушья в сутки	6,8±1,2	4,4±1,0	3,5±0,9	2,8±0,6
Продолжительность приступов, мин	16,8±2,2	12,7±2,3	10,1±2,0	8,4±1,3
Количество бронхолитика	10,4±1,8	8,8±1,5	5,1±1,2	3,9±0,8

Таблица 2. Динамика клинических показателей при лечении будесонидом в дозе 1600 мкг/сут

Показатель	До лечения	1-й месяц лечения	2-й месяц лечения	3-й месяц лечения
Количество приступов удушья в сутки	7,2±1,2	4,8±0,6	2,4±0,4	1,2±0,3
Продолжительность приступов, мин	14,2±1,9	10,1±1,3	7,2±0,9	6,2±1,1
Количество бронхолитика	12,4±2,1	7,6±1,1	2,5±0,7	1,6±0,4

Таблица 3. Динамика показателей функции внешнего дыхания (% от должного) при лечении будесонидом в дозе 800 мкг/сут

Показатель	До лечения	После лечения
ФЖЕЛ	69,4±7,4	77,6±6,5
ОФВ <sub>1</sub>	52,6±5,3	68,6±4,9**
МОС <sub>25</sub>	41,6±4,8	52,8±5,6*
МОС <sub>50</sub>	31,7±3,6	52,6±4,1*
МОС <sub>75</sub>	30,5±2,9	48,4±3,7*
ПОС <sub>выд</sub>	53,2±4,5	73,7±6,8*

Примечание. Достоверность различий между показателями до и после лечения: \* —  $P < 0,05$ ; \*\* —  $P < 0,001$ .

Таблица 4. Динамика показателей функции внешнего дыхания (% от должного) при лечении будесонидом в дозе 1600 мкг/сут

Показатель	До лечения	После лечения
ФЖЕЛ	67,2±6,3	84,5±7,2
ОФВ <sub>1</sub>	54,8±6,0	76,4±5,1**
МОС <sub>25</sub>	42,8±4,6	59,4±4,9*
МОС <sub>50</sub>	33,4±4,2	58,6±5,3*
МОС <sub>75</sub>	29,7±3,7	55,2±4,7*
ПОС <sub>выд</sub>	49,2±4,7	78,3±6,5*

Примечание. Достоверность различий между показателями до и после лечения: \* —  $P < 0,05$ ; \*\* —  $P < 0,001$ .

ных (35%), слабый — у 6 (30%), не было результатов лечения у 3 человек (15%).

Во второй группе отличный результат наблюдался у 10 пациентов (50%), хороший — у 6 (30%), слабый — у 4 (20%).

Анализ побочных действий в процессе лечения будесонидом показал, что в целом пациенты достаточно хорошо переносили препарат, поэтому случаев его отмены не было.

Наиболее частые побочные явления — охриплость голоса, ощущение раздражения в горле, реже встречался кандидоз слизистой оболочки полости рта (2 случая).

В первой группе побочные явления отметили у 3 пациентов (15%), во второй — у 7 (35%).

Полученные результаты показывают, что клинический эффект ИКС будесонида возрастает у больных, принимающих более высокую дозу препарата. С другой стороны, нами отмечена зависимость частоты побочных явлений и переносимости препарата от количества ингалируемой суточной дозы.

Поэтому учитывая необходимость в постоянном использовании ИКС этой категорией больных, оптимальным является подбор индивидуальных доз ИКС с учетом достаточного клинического эффекта при минимальных побочных явлениях.

Определенный интерес представлял анализ клеточного состава и концентрации ИЛ в жидкости БАЛ в обеих группах больных в зависимости от суточной дозы ИКС и полученного клинического эффекта лечения.

Для выполнения поставленной задачи больные первой группы (суточная доза будесонида — 800 мкг) были разделены на две подгруппы: с отличным и хорошим результатом лечения (11 человек); со слабым эффектом или его отсутствием (9 человек). Вторую группу (суточная доза будесонида — 1600 мкг) аналогичным образом разделили на две подгруппы: первая — 16 человек с положительным результатом лечения и вторая — 4 человека со слабым эффектом.

В табл. 5 и 6 представлены клеточный состав и концентрация ИЛ в жидкости БАЛ у больных с различным эффектом проводимой терапии будесонидом в суточной дозе 800 мкг. До начала лечения у пациентов с отличным и хорошим результатом лечения (1-я подгруппа) отмечено более высокое содержание эозинофилов и ИЛ-5 по сравнению с пациентами 2-й подгруппы, где эффект лечения был слабым или отсутствовал. Различия статистически достоверны ( $P < 0,05$ ).

У пациентов 2-й подгруппы концентрация ФНО- $\alpha$  достоверно превышала таковой показатель у боль-

Таблица 5. Клеточный состав жидкости БАЛ у больных БА в динамике лечения будесонидом в суточной дозе 800 мкг, %

Показатель	Отличный и хороший эффект (n=11)		Слабый эффект (n=9)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Альвеолярные макрофаги	64,4 $\pm$ 4,6	906 $\pm$ 3,7	65,1 $\pm$ 3,2	78,6 $\pm$ 4,1*
Эозинофилы	96 $\pm$ 1,2	122 $\pm$ 004	7,2 $\pm$ 1,4*	16 $\pm$ 0,3
Эпителиальные клетки	12,1 $\pm$ 2,2	4,6 $\pm$ 18	10,8 $\pm$ 1,8	4,8 $\pm$ 1,6
Нейтрофилы	7,8 $\pm$ 1,3	1,3 $\pm$ 0,4	9,2 $\pm$ 1,9	7,6 $\pm$ 1,3*
Лимфоциты	6,7 $\pm$ 0,9	2,1 $\pm$ 0,6	8,3 $\pm$ 1,5	66,5 $\pm$ 1,6*

Примечание. Достоверность различий между 1-й и 2-й подгруппами: \* —  $P < 0,05$ ; \*\* —  $P < 0,001$ .

Таблица 6. Концентрация цитокинов в жидкости БАЛ у больных БА в динамике лечения будесонидом в суточной дозе 800 мкг, пг/мл

Показатель	Отличный и хороший эффект (n=11)		Слабый эффект (n=9)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Интерлейкин-5	103,7 $\pm$ 8,2	12,4 $\pm$ 1,9	68,4 $\pm$ 6,5*	16,7 $\pm$ 2,5
Интерлейкин-8	62,7 $\pm$ 4,1	26,7 $\pm$ 5,3	70,2 $\pm$ 5,6	32,7 $\pm$ 6,4
ФНО- $\alpha$	80,4 $\pm$ 5,6	21,6 $\pm$ 3,7	126,7 $\pm$ 10,4*	105,7 $\pm$ 9,8**

Примечание. Достоверность различий между 1-й и 2-й подгруппами: \* —  $P < 0,05$ ; \*\* —  $P < 0,001$ .

ных 1-й подгруппы: (126,7±10,4) и (80,4±5,6) пг/мл соответственно (P<0,05).

У этой категории больных до начала лечения процентное содержание нейтрофилов и лимфоцитов было несколько выше, чем у пациентов 1-й подгруппы, однако статистически недостоверно.

После проведенной ингаляционной кортикостероидной терапии у больных 1-й подгруппы отмечено уменьшение концентрации всех изучаемых цитокинов и основных клеточных элементов в жидкости БАЛ.

У пациентов 2-й подгруппы количество нейтрофилов, лимфоцитов, концентрация ФНО-α оказались достоверно выше аналогичных показателей, отмеченных после лечения у больных 1-й подгруппы.

Таким образом, положительный клинический результат терапии средними дозами ИКС отмечен у пациентов со среднетяжелым течением БА с более высоким уровнем ИЛ-5 по отношению к провоспалительным цитокинам ИЛ-8 и ФНО-α.

Больные, у которых отмечено преимущественно увеличение ФНО-α и ИЛ-8 до начала лечения ИКС наряду с преобладанием в жидкости БАЛ нейтрофилов, лимфоцитов, эпителиальных клеток, оказались слабо чувствительными к средним дозам ИКС.

Клеточный состав жидкости БАЛ у больных со слабым клиническим эффектом после приема

1600 мкг/сут будесонида характеризовался большим количеством эпителиальных клеток, лимфоцитов и нейтрофилов и меньшим количеством эозинофилов по сравнению с пациентами с отличным и хорошим клиническим эффектом (табл. 7). Особенностью этой подгруппы также была высокая концентрация у пациентов ФНО-α, меньшее количество ИЛ-8 и незначительное содержание ИЛ-5 в жидкости БАЛ до лечения. Под влиянием терапии ИКС в высоких дозах количество клеток-эффекторов, содержание ФНО-α в жидкости БАЛ у больных этой подгруппы уменьшались незначительно и достоверно превышали показатели, отмеченные после лечения ИКС у пациентов 1-й подгруппы.

Таким образом, полученные результаты показывают, что клинический эффект проводимой терапии ИКС зависит от особенностей клеточно-медиаторных взаимодействий у больных БА. Преимущественно эозинофильное воспаление, сопровождающееся продукцией ИЛ-5, оказалось чувствительным к применению средних доз ИКС. Инфильтрация слизистой бронхов лимфоцитами, нейтрофилами, десквамация эпителия, повышенная продукция преимущественно ФНО-α и ИЛ-8 характеризуют более злокачественное течение БА, что требует применения высоких доз ИКС.

Таблица 7. Клеточный состав жидкости БАЛ у больных БА в динамике лечения будесонидом в суточной дозе 1600 мкг, %

Показатель	Отличный и хороший эффект (n=16)		Слабый эффект (n=4)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Альвеолярные макрофаги	65,3±5,8	95,2±4,2	51,7±4,7	66,1±4,2*
Эозинофилы	9,4±1,7	0,5±0,2	2,8±0,4**	—
Эпителиальные клетки	10,7±1,2	1,8±0,4	17,4±2,4*	10,6±1,7**
Нейтрофилы	8,2±1,4	1,6±0,3	13,6±1,9*	12,7±2,1*
Лимфоциты	5,9±1,2	1,9±0,4	14,9±2,2*	10,8±1,9*

Примечание. Достоверность различий между 1 и 2 подгруппами: \* — P<0,05; \*\* — P<0,001.

Таблица 8. Концентрация цитокинов в жидкости БАЛ у больных БА в динамике лечения будесонидом в суточной дозе 1600 мкг, пг/мл

Показатель	Отличный и хороший эффект (n=16)		Слабый эффект (n=4)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Интерлейкин-5	76,8±7,4	9,3±1,4	45,7±4,3*	12,4±1,8
Интерлейкин-8	69,4±5,6	22,4±2,7	98,7±8,9*	58,7±7,4*
ФНО-α	89,6±7,2	18,7±3,1	148,4±12,7**	102,7±8,4**

Примечание. Достоверность различий между 1 и 2 подгруппами: \* — P<0,05; \*\* — P<0,001.

Таблиця 9. *Общая клиническая эффективность будесонида у больных БА в зависимости от дозы препарата*

Суточная доза	Эффект лечения			
	отличный	хороший	слабый	без эффекта
800 мкг	4 (20%)	7 (35%)	6 (30%)	3 (15%)
1600 мкг	10 (50%)	6 (30%)	4 (20%)	—

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Жданов В.Ф.* Решенные и нерешенные проблемы БА: с чем мы вступаем в XXI век // *Международ. мед. журн.*— 2000.— Т. 6, № 4.— С. 15—23.

2. *Кахановский И.М., Соломатин А.С.* Беклометазона дипропионат, будесонид и флунизолид в лечении бронхиальной астмы (обзор литературы и собственные исследования) // *Тер. архив.*— 1995.— № 3.— С. 34—38.

3. *Тогоріко Л.Д., Коломоєць М.Ю.* Роль апоптозу у патогенезі формування глюкокортикоїдної недостатності при бронхіальній астмі // *Матеріали III з'їзду фізіатрів і пульмонологів України.*— 2003.— К.— С. 377.

4. *Фещенко Ю.И.* Фармакотерапия хронических obstructивных заболеваний легких // *Укр. пульмон. журн.*— 2002.— № 2.— С. 5—9.

5. *Хогош Э.М., Ефимов В.В.* Кортикостероиды: фармакотерапия бронхиальной астмы // *Укр. терапевт. журн.*— 2000.— № 1.— С. 25—36.

6. *Asher J., Boner A., Chuchalin A., Custovic A.* Prevention of allergy and asthma: interim report // *Allergy.*— 2000.— Vol. 55.— P.1069—1088.

7. *Bousquet J., Jeffery P.K., Busse W.W., Johnson H.* Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2000.— Vol.161.— P. 1720—1745.

8. Global strategy for asthma management and prevention // *US National Institute of Health. NIH publication № 02-3659, Feb. 2002.*

9. *Djukanovic R., Wilson J.W., Britten K.M., Wilson S.J.* Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1999.— Vol. 145.— P. 669—674.

## СУЧАСНІ ЗАСОБИ КОНТРОЛЮ ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ІНГАЛЯЦІЙНИМИ КОРТИКОСТЕРОЇДАМИ

**В.В. Єфімов, В.І. Блажко, Л.С. Воєйкова**

Вивчено ефективність застосування різних доз інгаляційного кортикостероїда (ІКС) будесоніду в 40 хворих на персистуючу бронхіальну астму (БА). Доведено, що клінічний ефект терапії ІКС залежить від особливостей клітинно-медіаторної взаємодії. Здебільшого еозинофільне запалення, що супроводжується гіперпродукцією інтерлейкіна-5 (ІЛ-5), виявилось чутливим до застосування середніх доз ІКС. Інфільтрація слизової бронхів лімфоцитами, нейтрофілами, десквамація епітелію, підвищена продукція переважно фактора некрозу пухлин (ФНП- $\alpha$ ) та ІЛ-8 характеризують тяжчий перебіг БА, що потребує застосування великих доз ІКС.

## MODERN METHODS OF EFFECTIVENESS CONTROL OF BRONCHIAL ASTHMA THERAPY WITH INHALED CORTICOSTEROIDS

**V.V. Efimov, V.I. Blazhko, L.S. Voeykova**

Effectiveness of the use of different doses of inhaled corticosteroid (ICS) budesonid was studied in 40 patients with persistent bronchial asthma (BA). It is shown that clinical effect of the carried out ICS therapy depends on the peculiarities of cellular-and-mediator interactions. Predominantly eosinophilic inflammation, accompanied with interleukin-5 (IL-5) hyperproduction, appeared to be sensitive to the administration of ICS middle doses. Bronchial mucosa infiltration with lymphocytes, neutrophils, epithelium desquamation, the increased predominant production of tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) and IL-8 characterize more severe BA course, which demands the use of higher ICS doses.