В. В. Ефимов, В. И. Блажко, Л. С. Воейкова СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ИНГАЛЯЦИОННЫМИ КОРТИКОСТЕРОИДАМИ

Институт терапии АМН Украины, г. Харьков

Целесообразность применения ингаляционных кортикостероидов (ИКС) у больных персистирующей бронхиальной астмой (БА) не вызывает сомнения [6, 7]. Кортикостероиды являются наиболее мощными противовоспалительными средствами лечения БА. Высказывается предположение о различных механизмах действия кортикостероидов, наиболее 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, 5].

Стероиды оказывают прямое подавляющее действие на функцию клеток воспаления при БА [4]. 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 у больных с астмой 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 эти клетки играют жизненно важную роль в индукции иммуноглобулин-Е-зависимого ответа и регулируют продукцию и активацию многочисленных клеток воспаления. Кортикостероиды снижают количество Т2-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].

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 изменениях содержания клеток-эффекторов и уровня цитокинов в бронхиальном дереве.

Целью исследования явилось 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-х месяцев.

До начала исследования всем больным была проведена бронхоскопия с оценкой эндоскопической картины

и последующей инстилляцией 50 мл теплого физиологического раствора и его аспирацией. Полученную жидкость центрифугировали, из осадка изготавливали мазки и окрашивали гематоксилином и эозином и по Романовскому, определяли клеточный состав жидкости. Спирографию проводили с помощью аппарата "Спиросифт-3000" (Япония) с оценкой основных показателей: ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС_{выд.}, МОС₂₅ %, МОС₅₀ %, МОС₇₅ %.

В жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) определяли концентрацию интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-5, ИЛ-8, фактора некроза опухоли (ФНО α) 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.

Пациенты первой группы принимали будесонид-форте в дозе 800 мкг в сутки, пациенты второй группы — вточной дозе 1600 мкг на протяжении 3 месяцев.

Эффективность проводимой терапии ИКС оценивали по следующим критериям: частота приступов удушья в течение суток; потребность в β_2 -агонистах короткого действия для купирования приступов удушья; показатели вентилиционной функции легких; клеточный состав жидкости БАЛ; концентрация ИЛ-5, ИЛ-8, ФНО α в жидкости БАЛ.

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

- отличный эффект (значительное уменьшение частоты приступов удушья или их полное отсутствие, минимальная потребность в β_2 -агонистах короткого действия, существенное улучшение вентилиционных показателей);
- хороший эффект (существенное снижение частоты приступов удушья, количества потребляемых бронхолитиков, уменьшение одышки);
- слабый эффект (незначительное уменьшение частоты приступов удушья и потребности в β_2 -агонистах короткого действия);
- отсутствие эффекта.

Динамика основных клинических симптомов и показателей функции внешнего дыхания представлены в таблицах 1—4.

С учетом полученных данных в первой группе больных отличный эффект отмечался у 4 больных (20 %), хороший эффект — у 7 больных (35 %), слабый эффект — у 6 больных (30 %), отсутствие результатов лечения — у 3 человек (15 %).

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

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

Таблиця 1

Динамика клинических показателей при лечении будесонидом в дозе 800 мкг/сутки

Показатель	До лечения	Месяц лечения		
		1-й месяц	2-й месяц	3-й месяц
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

Таблиця 2

Динамика показателей функции внешнего дыхания (% от должного) при лечении будесонидом в дозе 800 мкг/сутки

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

Достоверность различий между показателями до и после лечения:

* — $p < 0,05$;
** — $p < 0,001$

Наиболее частым побочным явлением были охриплость голоса, ощущение раздражения в горле, реже — кандидоз слизистой оболочки полости рта (2 случая).

В первой группе побочные явления отметили 3 пациента (15 %), во второй группе — 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.

Учитывая полученные результаты, 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) и со слабым эффектом от лечения или отсутствием его (9 человек). Больные второй группы (суточная доза будесонида 1600 мкг) аналогичным образом были разделены на две подгруппы — первая подгруппа (16 человек) с положительным результатом лечения и вторая подгруппа (4 человека) — со слабым эффектом.

В таблицах 5 и 6 представлены клеточный состав и концентрация ИЛ в жидкости БАЛ у больных с различным эффектом от проводимой терапии будесонидом в суточной дозе 800 мкг. До начала лечения у пациентов с от-

Таблиця 3

Динамика клинических показателей при лечении будесонидом в дозе 1600 мкг/сутки

Показатель	До лечения	Месяц лечения		
		1-й месяц	2-й месяц	3-й месяц
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

Таблиця 4

Динамика показателей функции внешнего дыхания (% от должного) при лечении будесонидом в дозе 1600 мкг/сутки

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

Достоверность различий между показателями до и после лечения:

* — $p < 0,05$;
** — $p < 0,001$

личным и хорошим результатом лечения (1-я подгруппа) отмечено более высокое содержание эозинофилов и ИЛ-5 по сравнению с пациентами 2-й подгруппы, где эффект от лечения был слабым или отсутствовал. Различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

У пациентов 2-й подгруппы концентрация ФНО α достоверно превышала таковой показатель у пациентов 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/сутки будесонида характеризовался большим числом эпите-

Таблиця 5

Клеточный состав жидкости БАЛ у больных БА в динамике лечения будесонидом в суточной дозе 800 мкг

Показатели	Отличный и хороший эффект лечения, n=11		Слабый эффект лечения, n=9	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Альвеолярные макрофаги, %	64,4±4,6	906±3,7	65,1±3,2	78,6±4,1*
Эозинофилы, %	96±1,2	122±004	7,2±1,4*	16±0,3
Эпителиальные клетки, %	12,1±2,2	4,6±18	10,8±1,8	4,8±1,6
Нейтрофилы, %	7,8±1,3	1,3±0,4	9,2±1,9	7,6±1,3*
Лимфоциты, %	6,7±0,9	2,1±0,6	8,3±1,5	66,5±1,6*

Достоверность различий между 1-ой и 2-ой группами: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$

Таблиця 6

Концентрация цитокинов в ЖБАЛ у больных БА в динамике лечения будесонидом в суточной дозе 800 мкг

Показатели	Отличный и хороший эффект лечения, n=11		Слабый эффект лечения, n=9	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Интерлейкин-5 (пг/мл)	103,7±8,2	12,4±1,9	68,4±6,5*	16,7±2,5
Интерлейкин-8 (пг/мл)	62,7±4,1	26,7±5,3	70,2±5,6	32,7±6,4
ФНО- α (пг/мл)	80,4±5,6	21,6±3,7	126,7±10,4*	105,7±9,8**

Достоверность различий между 1-ой и 2-ой группами: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

лиальных клеток, лимфоцитов и нейтрофилов и меньшим числом эозинофилов по сравнению с пациентами с отличным и хорошим клиническим эффектом (таблица 7).

Особенностью этой группы больных также была высокая концентрация 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 (таблица 8).

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. Инfiltrация слизистой бронхов лимфоцитами, нейтро-

Таблиця 9

Общая клиническая эффективность будесонида у больных бронхиальной астмой в зависимости от дозы препарата

Дозы будесонида в сутки	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 %)	—

Таблиця 7

Клеточный состав жидкости БАЛ у больных БА в динамике лечения будесонидом в суточной дозе 1600 мкг

Показатели	Отличный и хороший эффект лечения, n=11		Слабый эффект лечения, n=9	
	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*

Достоверность различий между 1-ой и 2-ой группами: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$

Таблиця 8

Концентрация цитокинов в жидкости БАЛ у больных БА в динамике лечения будесонидом в суточной дозе 1600 мкг

Показатели	Отличный и хороший эффект лечения, n=11		Слабый эффект лечения, n=9	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Интерлейкин-5 (пг/мл)	76,8±7,4	9,3±1,4	45,7±4,3*	12,4±1,8
Интерлейкин-8 (пг/мл)	69,4±5,6	22,4±2,7	98,7±8,9*	58,7±7,4*
ФНО- α (пг/мл)	89,6±7,2	18,7±3,1	148,4±12,7**	102,7±8,4**

Достоверность различий между 1-ой и 2-ой группами: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

филами, десквамация эпителия, повышенная продукция преимущественно ФНО α и ИЛ-8 характеризуют более злокачественное течение БА, что требует применения высоких доз ИКС.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Жданов В. Ф.* Решенные и нерешенные проблемы БА: с чем мы вступаем в XXI век. // Международный медицинский журнал. — 2000. — Том 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. *Национальный институт сердца, легких и крови США и Всемирная организация Здравоохранения.* Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких. // Клиническая фармакология и терапия. — 2001. — № 5. — С. 23–27.
4. *Суточникова О. А., Самсонова М. В., Черняк А. В., Чучалин А. Г.* Ингаляционная глюкокортикостероидная терапия больных бронхиальной астмой лёгкого течения. Влияние на воспаление и гиперреактивность // Пульмонология. — 1996. — № 4 — Р. 21–28.
5. *Фещенко Ю. И.* Фармакотерапия хронических обструктивных заболеваний легких // Укр. пульмонолог. журнал. — 2002. — № 2. — С. 5–9.
6. *Arm JP, Lee TH.* The pathology of bronchial asthma. // Adv. Immunol. — 1992. — Vol. 51. — P. 323–382.
7. *Global initiative for asthma* // Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop report. March. 1993. — National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, January 1995.
8. *Hahtela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K.* Effect of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. // New Engl. J. Med — 1994. — Vol. 331. — P. 700–705.

СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ИНГАЛЯЦИОННЫМИ КОРТИКОСТЕРОИДАМИ

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

Резюме

Изучена эффективность использования различных доз ингаляционного кортикостероида (ИКС) будесонида у 40 больных персистирующей бронхиальной астмой (БА). Показано, что клинический эффект проводимой терапии ИКС зависит от особенностей клеточно-медиаторных взаимодействий. Преимущественно эозинофильное воспаление, сопровождающееся гиперпродукцией интерлейкина-5 (ИЛ-5), оказалось чувствительным к применению средних доз ИКС. Инфильтрация слизистой бронхов лимфоцитами, нейтрофилами, десквамация эпителия, повышенная продукция преимущественно фактора некроза опухолей (ФНО α) и ИЛ-8 характеризуют более тяжелое течение БА, что требует применения высоких доз ИКС.

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

V. V. Efimov, V. I. Blazhko, L. S. Voejkova

Summary

The effectiveness of the use of different doses of inhaled corticosteroid (ICS) budesonid was studied in 40 patients with persistent bronchial asthma (BA). It was shown that clinical effect of the ICS therapy depended on the peculiarities of cell-mediator interactions. Predominantly eosinophilic inflammation, accompanied with interleukine 5 (IL-5) hyperproduction, appeared to be sensitive to the administration of ICS in moderate doses. Bronchial mucosa infiltration with lymphocytes, neutrophils, epithelium desquamation, the increased predominant production of tumor necrosis factor (TNF α) and IL-8 characterized more severe BA course. In presence of those disturbances the higher doses of ICS were required.

Н. Г. Горovenko, Л. С. Осипова, П. В. Грішило, А. П. Грішило ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ТА ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ІНФУЗІЙНИХ ПРЕПАРАТІВ СОРБІЛАКТ ТА РЕОСОРБІЛАКТ ПРИ ЛІКУВАННІ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика

Частими ускладненнями алергічних захворювань є метаболічні порушення та різні патологофізіологічні зміни, при яких доцільним вважається застосування інфузійних розчинів поліфункціональної дії.

Застосування інфузійних препаратів, які були б здатні нормалізувати одночасно декілька видів порушень гомеостазу, залишається дуже актуальною проблемою.

Так, астматичний статус супроводжується респіраторним та метаболічним ацидозом, порушенням водно-електролітного балансу організму, який проявляється гіпертонічною дегідратацією, гіпокаліємією, гіпокальціємією [1].

Анафілактичний шок, токсико-алергічні реакції на медикаменти та кропив'янка супроводжуються метаболічним ацидозом, гіпертонічною дегідратацією, гіпокаліємією, гіпокальціємією [1].

Гіпертонічна дегідратація характеризується нестачею води в організмі з одночасним підвищенням концентрації натрію в організмі, гемоглобіну, гематокриту. Причиною гіпертонічної дегідратації є втрата рідини в результаті гіпервентиляції (при штучній вентиляції легень, запальних процесах дихальних шляхів, метаболічному ацидозі). Корекція гіпертонічної дегідратації здійснюється інфузією розчинів глюкози. Розчин глюкози (або рідин, що її замінюють) є джерелом ендогенної води, яка сприяє швидкому усуненню гіперосмолярності та сприяє оптимізації водного внутрішньоклітинного гомеостазу [1, 7].

Респіраторний ацидоз характеризується підвищенням концентрації іонів водню в результаті затримки в організмі вуглекислого газу. Причинами респіраторного ацидозу в алергології є трахеобронхіальна обструкція та астматичний стан. Підвищення РаСО₂ призводить до "закислення" тканин мозку, вазодилатації та підвищення внутрішньомозкового кровотоку. Подальше підвищення РаСО₂ сприяє

підвищенню проникливості судинної стінки та набряку інтерстицію. В результаті наростає внутрішньочерепний тиск та порушується дифузія кисню із крові в клітини, що призводить до гіпоксії нервової тканини. Гіпоксія активує гліколіз, який ще більше посилює ацидоз та розширює судини мозку, що призводить до подальшого інтенсивного переходу плазми в інтерстицій, поглиблюючи гіпоксію. Якщо газовий ацидоз довго не ліквідується, значна гіперкапнія може призвести до вторинних уражень. Так, виникаючий в периферичних тканинах, спазм артеріол викликає підвищення артеріального тиску і, тим самим, утруднює роботу серця. Спазм ниркових судин знижує утворення сечі. Значне підвищення концентрації СО₂ в крові підвищує збуджуваність блукаючого нерва, а це в свою чергу може призвести до зупинки серця, а також викликати або підсилити спазм бронхіол та підсилити секрецію слизу в них, що додатково утруднює дихання. Часто газовий ацидоз ускладнюється негазовим (метаболічним), що призводить до недостатнього надходження кисню в організм та накопичення у тканинах недоокислених продуктів обміну [1, 7, 8].

В клініці респіраторного ацидозу переважають ейфорія, головний біль. Шкіряні покрови обличчя при спонтанному диханні синюшно-червоні, відзначається ціаноз. Гіпоксія сприяє розвитку гіперкатехоламініемії. Відзначається підвищення ЧСС, хвилинного об'єму крові, тенденція до артеріальної гіпертензії. В умовах наростаючої тканинної гіпоксії, в тому числі міокарду, виникають серцеві аритмії, чутливість адренорецепторів до катехоламінів знижується, наростає серцева недостатність, розвивається гіпотензія. Після переведення хворих на штучну вентиляцію легень можливий розвиток колапсу та асистолії серця, які обумовлені швидким зниженням концентрації СО₂ в організмі та наступним зниженням тонусу судиннорухового центру, виходом іонів Н⁺ із клітин міокарду та заміною їх та іони К⁺. Тому корекція РаСО₂ та рН повинна бути дуже обережною. Повноцінна ко-