

Н.М.Ненасьева¹, Е.П.Терехова¹, Д.В.Терехов²

Эффективность ингаляционной иммунотерапии Рузамом у больных atopической бронхиальной астмой: влияние на частоту респираторных инфекций и обострений

1 – ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования": 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1;

2 – ГБУЗ города Москвы "Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы": 123182, Москва, ул. Пехотная, 3

N.M.Nenasheva, E.P.Terekhova, D.V.Terekhov

Efficacy of inhalational immune therapy with Ruzam in patients with atopical bronchial asthma: influence on frequency of respiratory infections and asthma exacerbations

Summary

The aim of this study was to investigate efficacy and safety of inhalational treatment with Ruzam in 63 adult patients with persistent mild to moderate atopical bronchial asthma (BA). In this placebo controlled trial, clinical, functional and laboratory parameters were assessed at the end of 2-week treatment with Ruzam and in 6 months after the treatment. All patients also received inhaled corticosteroids. In patients treated with Ruzam, asthma symptoms, bronchial hyperresponsiveness and nitric oxide in the exhaled air decreased and morning PEF increased when compared to patients treated with inhaled corticosteroids plus placebo. During 6 months after the treatment, there were no asthma exacerbations in the Ruzam group and asthma was well-controlled in these patients. The patients treated with Ruzam significantly decreased a frequency of acute respiratory infections. In the control group ($n = 32$), exacerbation frequency and asthma control level remained unchanged compared to baseline. Achieving clinical control of asthma in Ruzam group was accompanied by a significant reduction in concentrations of inflammatory markers (IFN- γ , ECP) in serum and in the induced sputum that could be used as a measure of systemic anti-inflammatory effect of Ruzam.

Key words: bronchial asthma, Ruzam, asthma control, asthma exacerbation, nitric oxide in the exhaled air, interferon- γ .

Резюме

Проведено плацебо-контролируемое исследование по изучению эффективности и безопасности терапии с применением ингаляционной формы препарата Рузам у взрослых больных atopической бронхиальной астмой (БА) персистирующего легкого и среднетяжелого течения. Клинико-функциональные и лабораторные параметры эффективности оценивались сразу и через 6 мес. после окончания 2-недельного курса иммунотерапии Рузамом у взрослых больных ($n = 63$). Выявлено уменьшение симптомов БА, повышение утренней пиковой скорости выдоха и порога бронхиальной гиперреактивности, снижение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (NO_{ex}) у больных, получавших ингаляционную терапию Рузамом в комплексе с базисной терапией ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС), по сравнению с контрольной группой больных, получавших только базисную терапию иГКС + плацебо. В течение 6 мес. после окончания курса лечения Рузамом у больных ($n = 30$) не наблюдалось обострений и сохранялся клинико-функциональный контроль над БА. Отмечено, что у пациентов, получавших Рузам, значимо снизилась частота острых респираторных инфекций. В контрольной группе ($n = 32$) частота обострений и уровень контроля над БА остались прежними. Достижение клинического контроля над БА у больных, лечившихся Рузамом, сопровождалось достоверной положительной динамикой маркеров воспаления (интерферон (IFN)- γ , эозинофильный катионный протеин) в сыворотке крови и в супернатанте индуцированной мокроты, что может свидетельствовать о системном противовоспалительном влиянии Рузама.

Ключевые слова: бронхиальная астма, Рузам, контроль над бронхиальной астмой, обострение бронхиальной астмы, оксид азота в выдыхаемом воздухе, интерферон- γ .

Бронхиальная астма (БА) – одно из самых распространенных хронических заболеваний – по-прежнему характеризуется низким контролем и высокой частотой обострений, связанных с острыми респираторными инфекциями (ОРИ). Около 85 % всех обострений БА у детей и у > 50 % взрослых провоцируются респираторными вирусами, причем исследования свидетельствуют о том, что больные БА тяжелее переносят заболевания респираторными инфекциями по сравнению со здоровыми, что говорит о нарушении у них противовирусного иммунного ответа [1–3]. Синергичные взаимосвязи могут развиваться между аллергеном и вирусом у больных ато-

пической БА. В исследованиях с провокацией специфическим аллергеном показано, что респираторные вирусы способны вызывать воспаление в дыхательных путях, которое приводит к повышенному иммунному ответу на аллергенный стимул, вызывая таким образом обострение БА [4, 5]. Существует определенная связь между аллергическим фенотипом и снижением противовирусного иммунного ответа, которая была продемонстрирована у больных atopической БА [4]. Дендритными клетками больных аллергической БА продуцировалось значительно меньше интерферона (IFN)- α в ответ на экспозицию вируса гриппа по сравнению со здоровыми донорами.

В ряде других исследований был выявлен нарушенный синтез IFN- γ , $-\beta$, $-\alpha$, коррелировавший с выраженностью симптомов БА, снижением легочной функции и маркерами воспаления [1, 5–7]. Кроме этого, у больных атопической БА выявлена нарушенная регуляция Толл-подобных рецепторов (TLR3, TLR7, TLR8, TLR9), распознающих РНК респираторных вирусов и стимулирующих продукцию IFN [8]. Специфические противовирусные стратегии профилактики обострений БА существуют пока только против вируса гриппа и заключаются в проведении вакцинации. Однако проводятся исследования по поиску и изучению эффективности потенциальных противовирусных препаратов, в т. ч. IFN и их индукторов.

Один из методов лечения БА – иммунотерапия пептидами. К препаратам этой группы относится российский противоаллергический препарат Рузам. До недавнего времени Рузам применялся только подкожно и интраназально, что имело определенные недостатки. Введение препарата подкожно требовало постоянного контроля врача и временных затрат, а применение Рузама интраназально оказалось малоэффективным у больных БА. Появилась потребность в поиске и изучении нового пути введения препарата Рузам, который был бы безопасен, эффективен, не требовал много времени на курс лечения и, по возможности, сокращал число визитов пациента к врачу. Таким методом лечения может быть ингаляционная терапия Рузамом.

Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности и безопасности (сразу и через 6 мес. после окончания курса лечения) ингаляционной формы препарата Рузам у взрослых больных персистирующей атопической БА легкого и среднетяжелого течения в открытом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты ($n = 63$; 39 мужчин и 27 женщин; средний возраст – $34,79 \pm 13,77$ года) с персистирующей атопической БА легкого ($n = 30$) и среднетяжелого ($n = 33$) течения.

Критерии включения:

- возраст 18–65 лет;
- наличие установленного диагноза – персистирующая атопическая БА легкой и средней степени тяжести течения (GINA, 2006) в течение ≥ 2 лет;
- наличие клинических проявлений БА в период исследования с общим показателем симптомов ≤ 8 баллов в сутки;
- наличие информированного согласия пациента и разрешения этического комитета;
- женщины репродуктивного возраста должны иметь отрицательный результат анализа мочи на беременность.

Критерии исключения:

- терапия системными кортикостероидами в течение 6 мес. до включения в исследование;
- ОРВИ и клинически значимые обострения хронических воспалительных заболеваний дыхатель-

ных путей в течение 3 нед. до включения в исследование;

- декомпенсированные соматические заболевания;
- стаж курения > 10 пачко-лет;
- обострение хронических заболеваний.

Пациенты, участвующие в исследовании, были рандомизированы в 2 группы методом случайной выборки. Пациенты 1-й группы ($n = 31$; 17 мужчин, 14 женщин, средний возраст – $36,29 \pm 13,33$ года; средняя продолжительность заболевания – $14,03 \pm 11,41$ года) получали препарат Рузам. Пациенты 2-й (контрольной) группы ($n = 32$; средний возраст – $33,3 \pm 14,9$ года; 22 мужчины, 10 женщин; средняя продолжительность заболевания – $13,40 \pm 10,04$ года) получали в качестве плацебо 0,9%-ный раствор NaCl. Все больные получали базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) в виде моно- или комбинированной терапии с длительно действующими β_2 -агонистами в соответствии с рекомендациями GINA [9]. Фармакотерапия не менялась в течение активного периода исследования, в дальнейшем объем базисного лечения корректировался в соответствии с уровнем контроля БА. Для купирования симптомов БА использовались короткодействующие β_2 -агонисты (сальбутамол). Группы больных не различались по тяжести БА и объему терапии.

Характеристика препарата

Препарат Рузам был разработан на базе НИИ пульмонологии Минздрава России и представляет собой фильтрат культуры термофильного штамма *Staphylococcus aureus*, получаемый по оригинальной технологии (патент № 2641293; а. с. 873684 и 43320 38 / 28-14 1978 и 1987 гг.). Методом ионообменной хроматографии установлено, что по химической структуре Рузам является липопротеином (пик в зоне пептидов с молекулярной массой 6 000–13 000 Дальтон). Препарат Рузам представляет собой прозрачную стерильную и нетоксичную бесцветную жидкость с содержанием белка 0,02–0,04 мг / мл, pH – 6,5–7,5. В 2001 г. группой исследователей под руководством А.Г. Чучалина была запатентована ингаляционная форма Рузама (патент № 2191024). Разрешение Фармакологического комитета на проведение клинического исследования ингаляционной формы Рузама № 020706 получено 10.07.09. Настоящее исследование проведено по протоколу, утвержденному на заседании локального комитета по этике ГОУ ДПО РМАПО.

Схема введения и план исследования

Ингаляции раствора Рузама и NaCl (группа контроля) проводились через небулайзер по 2,5 мл 1 раз в сутки в течение 2 нед. Дизайном исследования (рис. 1) предусмотрен период включения в исследование (1 нед.), рандомизационный визит, промежуточный визит (через 1 нед.) и контрольный (через 2 нед.) визит, на котором проводилась оценка эффективности и безопасности лечения, а также визит через 6 мес. после завершения лечения для оценки отдаленных результатов.

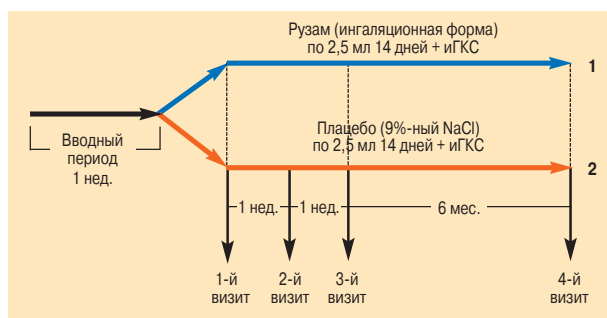


Рис. 1. Дизайн исследования

Примечание: 1 – основная группа; 2 – контрольная группа.

Материалы и методы

При общеклиническом обследовании производилась оценка физического статуса пациента и проводились стандартные лабораторно-инструментальные методы исследования.

Специфическое аллергологическое обследование.

Оценка клинических симптомов (степень выраженности) оценивались по 4-балльной шкале с учетом раздельно ночных и дневных симптомов. Динамика дневных и ночных симптомов, а также потребность в симптоматической терапии оценивались по результатам суммарной оценки баллов за 1 нед. до заключительного визита (через 6 мес. после завершения лечения).

Функциональные методы. Исследование функции внешнего дыхания проводилось на аппарате *Master Screen* (Erich Jaeger, Германия). Процедура проводилась согласно протоколу "Стандартизация легочных функциональных тестов" Европейского респираторного общества (ERS) [10].

Определение пиковой скорости выдоха (ПСВ) осуществлялось с помощью стандартных портативных пикфлоуметров фирмы *Clement Clarke International* (Великобритания).

Для определения порога неспецифической бронхиальной гиперреактивности (БГР) проводился тест с метахолином (*Acetyl-p-methycholine chloride*, Sigma), применялся дозовый метод с помощью компрессорного небулайзера фирмы *Omron* (Япония). Тест выполнялся в соответствии с рекомендациями ERS с разными концентрациями раствора метахолина (0,03; 0,06; 0,12; 0,25; 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 8,0 мг / мл) [10–12]. Тест считался положительным при снижении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) на 20 %_{дож.}. Концентрация раствора метахолина, приводящая к такому снижению, считалась пороговой.

Определение оксида азота в выдыхаемом воздухе (NO_{ex}). Измерения NO_{ex} производилось с помощью портативного прибора *Niox Mino* (Aerocrine AB, Швеция). Прибор функционирует на основании электрохимического анализа выдыхаемого воздуха, рекомендован к применению ERS и Американским торакальным обществом [13].

Лабораторные методы. Для изучения эффективности влияния препарата Рузам на способность подавлять аллергическое воспаление у пациентов с БА опреде-

лялся уровень маркеров аллергического воспаления и иммуноглобулина (Ig) E. В сыворотке крови определялся общий IgE, эозинофильный катионный протеин (ЕСР); в супернатанте индуцированной мокроты – IFN- γ , ЕСР. Уровень общего IgE в сыворотке крови определялся иммуноферментным методом с помощью диагностических наборов "IgE общий ИФА" ("Алкор-Био", Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Нормальные показатели общего IgE в сыворотке крови у взрослых, по данным лаборатории, составляют 15–140 МЕ / мл. Определение уровня IFN- γ в супернатанте индуцированной мокроты проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов моноклональных антител ("Вектор Бест", Новосибирск, Россия). Содержание IFN- γ в мокроте у здоровых людей составляло 25 пг / мл. Определение содержания ЕСР в сыворотке крови и супернатанте индуцированной мокроты проводилось иммунохемилюминесцентным методом на приборе *UniCAP 100* (Phadia, Швеция) с применением реагентов для определения ЕСР согласно инструкции производителя. Содержание ЕСР в сыворотке крови у здоровых лиц, по данным лаборатории "Фидес Лаб" (Москва, Россия) составляет ≤ 15 мкг / л, а в индуцированной мокроте – ≤ 12 мкг / л.

Определение частоты обострения БА. В данном исследовании учитывались среднетяжелые и тяжелые обострения БА. Среднетяжелым обострением БА считалось состояние, при котором происходило усиление симптомов БА и / или ухудшение легочной функции с повышением потребности в β_2 -агонистах в течение ≥ 2 дней, требующее изменения объема лечения для предотвращения развития тяжелого обострения. Тяжелым обострением считалось обращение за неотложной помощью и госпитализация по поводу обострения БА, а также назначение системных ГКС [14].

Оценка безопасности терапии. Безопасность терапии определялась по выявлению нежелательных побочных явлений с помощью опроса пациентов, контроля жизненно важных функций на контрольных визитах, проведения клинического и биохимического анализов крови, анализа мочи до и после лечения.

Методы статистической обработки. Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ *Statistica 6.0 StatSoft Inc.* (США). Качественные переменные описывались отношением шансов (ОШ). В случае ненормального распределения признаков использовались непараметрические методы (описательная статистика проводилась с помощью *Me* (Q1; Q3)). Для сравнения показателей в независимых группах использовался тест Манна–Уитни, для сравнения показателей внутри группы – тест Уилкоксона. Различия в группах считались значимыми при $p \leq 0,05$. Анализ связей между группами проводился с помощью ранговой корреляции по Спирмену. В случае нормального распределения использовались параметрические методы (описательная статистика проводилась с помощью $M \pm s$).

Результаты и обсуждение

Через 2 нед. лечения у больных, получавших ингаляционную терапию Рузамом в комплексе с иГКС, отмечена значимая положительная динамика дневных (исходно $Me = 1,3$ (0,5–2,0), сразу после лечения $Me = 0,6$ (0–1,5); $p = 0,0018$) и ночных (исходно $Me = 1,1$ (0,5–2,0), сразу после лечения $Me = 0,86$ (0–1,7); $p = 0,022$) симптомов. В группе пациентов, получавших плацебо + иГКС, также отмечалась значимая положительная динамика дневных (исходно $Me = 1,35$ (0,5–2,0), сразу после лечения $Me = 0,4$ (0,2–1,0); $p = 0,006$) и ночных (исходно $Me = 1,18$ (0,55–1,95), сразу после лечения $Me = 0,6$ (0,2–1,2); $p = 0,003$) симптомов. Уменьшение выраженности симптомов в контрольной группе объясняется, по-видимому, эффектом плацебо. Подтверждением данного факта является снижение в этой группе только субъективных показателей, динамика объективных показателей (ПСВ, ОФВ₁, БГР и др.) отсутствовала, в отличие от больных, получавших Рузам + иГКС. Через 6 мес. после окончания курса лечения Рузам + иГКС, несмотря на сохранение тенденции снижения дневных и ночных симптомов, данные утратили статистическую значимость по сравнению с показателями, полученными сразу после лечения. В контрольной группе больных (плацебо + иГКС) отмечалась тенденция к увеличению выраженности дневных и ночных симптомов по сравнению с показателями, полученными сразу после лечения.

Снижение балльной оценки дневных и ночных симптомов сопровождалось значимым ($p = 0,01$) снижением потребности в симптоматической бронхолитической терапии по сравнению с исходными данными у больных, пролеченных Рузамом (см. рис. 1). На фоне терапии плацебо + иГКС не произошло значимого снижения потребности в ингаляциях салбутамола. Через 6 мес. после окончания курса лечения Рузам + иГКС у пациентов отмечалось незначимое ($p = 0,47$) увеличение потребности в быстродействующих β_2 -агонистах, а в группе терапии

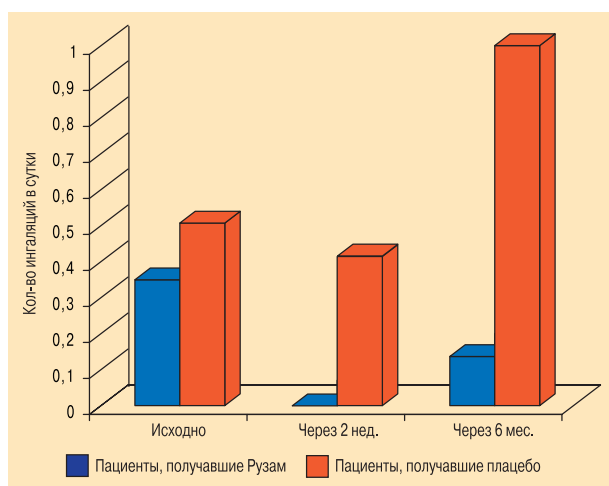


Рис. 2. Динамика потребности в быстродействующих β_2 -агонистах

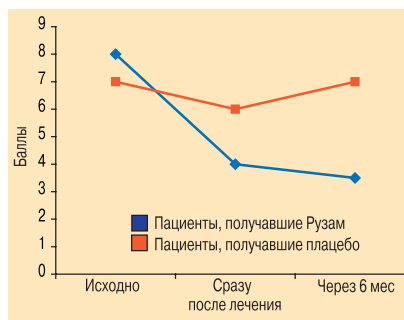


Рис. 3. Изменение уровня контроля над астмой по вопроснику ACQ5

плацебо + иГКС произошло значимое ($p = 0,036$) увеличение потребности в препаратах для купирования приступов БА (рис. 2).

При оценке показателей пикфлоуметрии сразу после окончания курса терапии Рузам + иГКС отмечались значимое повышение утренних значений ПСВ (исходно $Me = 406$ (317–500), сразу после лечения $Me = 425$ (345–493); $p = 0,042$) и тенденция к увеличению вечерних значений ПСВ. В группе плацебо + иГКС не отмечалось повышения ПСВ как в утренние, так и вечерние часы. Через 6 мес. показатели ПСВ у больных обеих групп остались без существенных изменений.

При проведении спирометрии выявлено значимое увеличение ОФВ₁ в группе больных, леченных Рузамом + иГКС (исходно $Me = 91$ (81–101), сразу после лечения $Me = 94$ (88–105); $p = 0,015$). В группе плацебо + иГКС увеличения ОФВ₁ не произошло. Спустя 6 мес. после лечения показатель ОФВ₁ существенно не изменился в обеих группах больных и составил в среднем $> 80\%$ долж.

На рис. 3 представлено изменение уровня контроля над БА у больных, оцениваемого по вопроснику ACQ5. Сразу после лечения общий балл ACQ статистически значимо снизился как в активной группе (до лечения $Me = 8$ (8–10), после лечения $Me = 4$ (2–7); $p = 0,000026$), так и в группе плацебо (до лечения $Me = 7$ (5–12), после лечения $Me = 6$ (3–8); $p = 0,0035$). Через 6 мес. сохранялась тенденция к улучшению контроля и снижению суммарного балла ACQ в группе пациентов, получавших Рузам + иГКС, тогда как в группе больных, получивших плацебо, отмечалась тенденция к снижению контроля – повышению количества баллов.

В качестве критерия эффективности проведенной терапии Рузамом был проанализирован объем базисной терапии иГКС в обеих группах через 6 мес. после активной терапии. В группе больных, получивших ингаляционную терапию Рузамом, произошло значимое снижение общей дозы иГКС с 661 (290,4) до 465 (413,4) мкг в сутки ($p = 0,001$) в пересчете на бекламетазона дипропионат, что может свидетельствовать о достигнутом контроле над БА у этих пациентов. У больных, получивших плацебо, напротив, объем общей суточной дозы иГКС был значимо увеличен с 756 (474,3) до 863 (502,1) мкг в сутки ($p = 0,028$) в пересчете на бекламетазона дипропионат, что свидетельствует о нестабильном течении БА у пациентов этой группы.

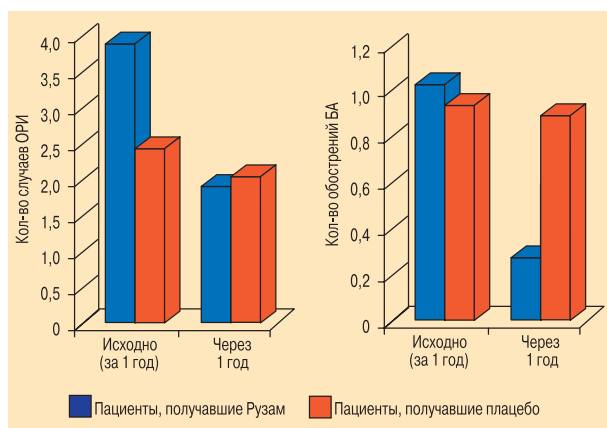


Рис. 4. Изменение частоты ОРИ и обострений БА в результате терапии Рузамом + иГКС по сравнению с плацебо + иГКС

Для изучения влияния препарата Рузам на частоту ОРИ (вирусологическое исследование не проводилось) была проведена оценка этого показателя за 1 год до лечения и в течение 1 года после. Как видно из рис. 4, у пациентов, получавших ингаляционную терапию Рузамом в комплексе с иГКС, значительно снизилась частота ОРИ (до лечения $M = 3,9$ (1,8) на 1 пациента в год, в течение 1 года после лечения $M = 1,96$ (0,94); $p = 0,00034$). У этих же пациентов отмечалось значимое повышение содержания IFN- γ в индуцированной мокроте (до лечения – 55 (28,5–84,5) пг / мл, после лечения – 268 (128–385) пг / мл; $p = 0,011$), см. таблицу. В группе больных, получивших плацебо, частота заболеваний ОРИ не изменилась (до лечения – $M = 2,3$ (1,7) в год, в течение 1 года после лечения – $M = 2,15$ (1,19); $p = 0,44$). Содержание IFN- γ у них также повысилось, но не значимо (см. таблицу). Через 6 мес. после лечения в индуцированной мокроте у пациентов обеих групп произошло снижение содержания IFN- γ , достоверное у больных, получавших ингаляционную терапию Рузамом. Ранее влияние препарата Рузам на уровень IFN- γ в сыворотке крови и других биологических жидкостях не изучалось. По-видимому, для того чтобы проследить динамику уровня IFN- γ на фоне терапии препаратом Рузам, являющимся иммунорегуляторным пептидом, необходим более частый мониторинг этого показателя.

Таблица
Динамика изменений показателей IFN- γ в индуцированной мокроте у больных БА, получавших терапию Рузам + иГКС vs плацебо + иГКС (25–75 %)

Показатели IFN- γ в индуцированной мокроте, пг / мл	Рузам + иГКС	Плацебо + иГКС
Исходно	55 (28,5–84,5)	64 (29,0–88,4)
Через 2 нед.	268 (128–385)	160 (117–268)
Через 6 мес.	88 (30–107)	80 (43–106)
p_{1-2}	0,011	0,09
p_{2-3}	0,012	0,2

Примечание: p_{1-2} – по сравнению с исходными данными через 2 нед. лечения; p_{2-3} – по сравнению с данными сразу и через 6 мес. после лечения; $p < 0,05$ – статистически достоверно.

Как уже обсуждалось, ОРИ являются наиболее частой причиной обострений БА, поэтому снижение частоты ОРИ является важным компонентом достижения стабильного контроля над БА и предотвращения обострений. У пациентов, получавших Рузам + иГКС, до лечения среднее число обострений БА на 1 пациента в год составляло 1,05 (0,35), через 1 год после лечения – 0,29 (0,46) ($p = 0,000027$); у 8 больных – среднетяжелое обострение, у 1 – тяжелое обострение, при котором требовалось стационарное лечение. В группе плацебо + иГКС частота обострений БА не изменилась – до лечения среднее число обострений на 1 пациента составляло 0,94 (0,48) в год, через 1 год – 0,9 (0,46) ($p = 0,79$); у 26 больных – среднетяжелое обострение, у 3 – тяжелое, при котором требовалось стационарное лечение. Установлено, что у пациентов, получавших терапию Рузамом, риск развития обострения БА сокращается в 23 раза (ОШ – 23; доверительный интервал – ДИ – 9,4–35,6).

Согласно всем рекомендациям, целью лечения БА является минимизация симптомов и профилактика обострений. В результате проведенной терапии Рузамом у больных существенно уменьшились симптомы БА, снизилась потребность в симптоматической бронхолитической терапии, улучшился контроль над заболеванием и в последующие 6 мес. у них не было зарегистрировано обострений БА (за исключением 1 пациентки).

Для оценки воспаления в качестве неинвазивных маркеров выбраны показатели БГР и NO_{ex}. После лечения отмечалось значимое повышение порога БГР ($p = 0,01$) у пациентов, получавших Рузам, что может свидетельствовать о влиянии препарата Рузам на степень метахолин-индуцированной БГР. В группе пациентов, получавших плацебо, повышения порога БГР не отмечено ($p = 0,86$). Установлено, что у пациентов, получивших терапию Рузам + иГКС, повышается вероятность снижения БГР в 2,1 раза по сравнению с группой плацебо + иГКС (ОШ – 2,1; ДИ – 1,2–12,3).

На момент включения в исследование уровень NO_{ex} у больных обеих групп был немного выше такового у здоровых лиц (NO_{ex} у здоровых взрослых не превышает 25 ppb). После лечения Рузам + иГКС уровень NO_{ex} у больных снизился (исходно $Me = 25$ (19–61), сразу после лечения $Me = 24$ (15–58); $p = 0,03$). В группе пациентов, получавших плацебо + иГКС, отмечалась тенденция к снижению уровня NO_{ex}. Через 6 мес. после лечения уровень NO_{ex} у пациентов обеих групп не изменился и остался несколько выше нормальных значений.

Определение эозинофилов и ЕСР в индуцированной мокроте больных продемонстрировало снижение показателей эозинофильного воспаления у пациентов, получавших ингаляционную терапию Рузамом. Уровень эозинофилов до лечения составил 9 (8–9) %, после лечения – 7 (6–7) % ($p = 0,007$). В контрольной группе существенных изменений этого показателя не произошло.

ЕСР, являющийся признанным маркером аллергического воспаления, значительно снизился после ле-

чения Рузамом в комплексе с иГКС. Как видно из рис. 4, сразу после лечения в сыворотке крови произошло снижение ЕСР с 19 (2,25–33,3) до 9 (6–12,7) мкг / л ($p = 0,04$), в индуцированной мокроте – с 598 (394–1261) до 352 (255–708) мкг / л ($p = 0,02$). В группе больных, получавших плацебо, показатели ЕСР оставались без существенных изменений. Определение этого маркера через 6 мес. выявило его дальнейшее значимое снижение только в группе больных, получивших лечение Рузамом (в сыворотке крови $Me = 1,9$ (1,3–5,8) мкг / л; $p = 0,037$; в индуцированной мокроте $Me = 216$ (168–394) мкг / л; $p = 0,014$). В группе пациентов, получивших плацебо, снижение данного показателя оказалось незначимым как в сыворотке крови, так и в индуцированной мокроте (рис. 5). При корреляционном анализе была выявлена значимая корреляционная связь между показателями ЕСР в крови и в индуцированной мокроте ($r = 0,9$; $p = 0,03$).

Уменьшение числа эозинофилов в индуцированной мокроте и снижение ЕСР в сыворотке крови и мокроте после активного лечения Рузамом свидетельствует о противовоспалительном эффекте препарата в комбинации с иГКС.

В предыдущих исследованиях по изучению эффективности инъекционной и интраназальной форм препарата Рузам в работах *Е.С.Пыжевой* [15], *Н.А.Колгановой* [16], *Г.Л.Осиповой* [17], *Е.В.Шуваловой* [18], *Т.Н.Антоновой* [19] было выявлено снижение IgE в сыворотке крови на фоне лечения Рузамом. Также изучалось влияние ингаляционной формы Рузама на уровень IgE. Показатели IgE в сыворотке крови у больных, включенных в исследование, были значительно выше нормального уровня. В группе пациентов, получавших Рузам, исходно уровень общего IgE был 510 (158–783) МЕ, в группе пациентов, получавших плацебо – 405 (121–780) МЕ. Сразу после лечения анализ уровня общего IgE в сыворотке крови показал, что у пациентов обеих групп наблюдалось незначимое снижение IgE (в активной группе $Me = 482$ (260–676); $p = 0,15$; в контрольной $Me = 382$ (96–784); $p = 0,4$). Через 6 мес. активной терапии каких-либо значимых изменений этого показателя у больных обеих групп не выявлено. Отсутствие выраженного влияния на уровень IgE в крови,

возможно, обусловлен коротким курсом лечения и собственно формой препарата, предполагающей преимущественно топическое воздействие на воспаление слизистой нижних дыхательных путей.

Всеми пациентами, получавшими ингаляционную терапию Рузамом, отмечена хорошая его переносимость, однако у 2 (6 %) больных выявлен сухой кашель на фоне ингаляций Рузама, который проходил самостоятельно через 20–30 мин и не требовал отмены препарата. В группе плацебо нежелательных явлений не установлено. В клинических и биохимических анализах крови, общем анализе мочи, данных электрокардиографии изменений не наблюдалось, что свидетельствует о безопасности использования ингаляционной формы препарата Рузам по предложенной схеме и его хорошей переносимости.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного плацебо-контролируемого исследования свидетельствуют об эффективности ингаляционной формы препарата Рузам в комбинации с иГКС у больных неконтролируемой атопической БА персистирующего легкого и среднетяжелого течения, что проявилось в значимом снижении потребности в симптоматической терапии бронходилататорами, повышении функциональных показателей легких (утренней ПСВ и ОФВ₁), а также в достижении более высокого и стабильного уровня контроля над БА. Важным наблюдением оказался пролонгированный эффект проведенной терапии Рузамом, проявившийся уменьшением в 2,5 раза частоты ОРИ у пролеченных пациентов и связанных с ними обострений БА в 3 раза, что, возможно, обусловлено иммунорегуляторным и противовоспалительным эффектами Рузама, о которых позволяют говорить изученные маркеры воспаления. С помощью комбинированной терапии Рузамом и иГКС произошло значимое снижение числа эозинофилов и ЕСР в индуцированной мокроте и повышение уровня IFN- γ , а также эффективное снижение уровня неинвазивных маркеров воспаления в дыхательных путях – NO_{ex} и БГР.

Отсутствие серьезных побочных эффектов при лечении ингаляционной формой Рузама в комбинации

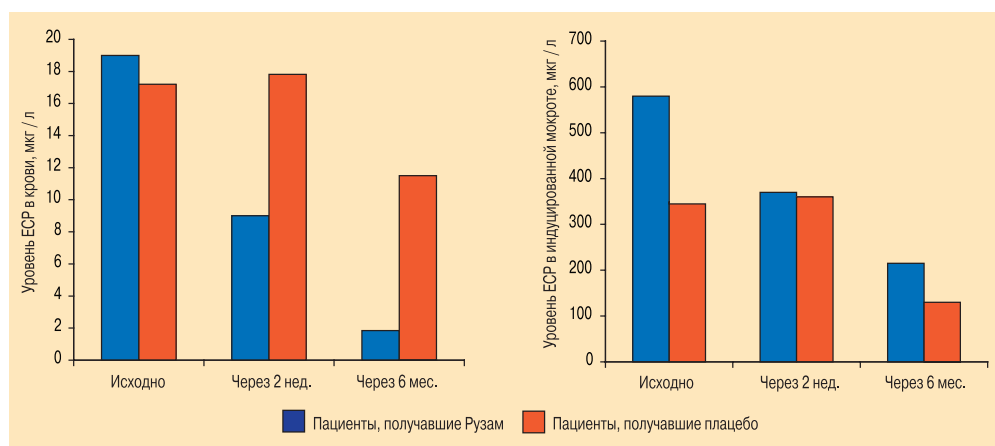


Рис. 5. Динамика ЕСР в сыворотке крови и индуцированной мокроте больных в результате терапии Рузамом + иГКС по сравнению с плацебо + иГКС

с иГКС продемонстрировало безопасность применения препарата, назначаемого в дозе 2,5 мл 1 раз в день в течение 14 дней у больных неконтролируемой atopической БА легкого и среднетяжелого персистирующего течения.

Литература

1. Чучалин А.Г., Оспельникова Т.П., Осипова Г.Л. и др. Роль респираторных инфекций в обострениях бронхиальной астмы. Пульмонология 2007; 5: 32–34.
2. Message S., Laza-Stanca V., Mallia P. et al. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production. Proc. Natl. Acad. Sci. 2008; 105: 13562–13567.
3. Cirillo I., Marseglia G., Klersy C., Ciprandi G. Allergic patients have more numerous and prolonged respiratory infections than nonallergic subjects. Allergy 2007; 62 (9): 1087–1090.
4. Papadopoulos N.G., Xepapadaki P., Mallia P. et al. Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GA2 LEN and InterAirways document. Allergy 2007; 62 (5): 457–470.
5. Gavala M., Bashir H., Gern J. Virus/allergen interactions in asthma. Curr. Allergy Asthma Rep. 2013; 13: 298–307.
6. Contoli M., Message S.D., Laza-Stanca V. et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. Nature Med. 2006; 12: 1023–1026.
7. Khaitov M.R., Laza-Stanca V., Edwards M.R. et al. Respiratory virus induction of alpha-, beta- and lambda-interferons in bronchial epithelial cells and peripheral blood mononuclear cells. Allergy 2009; 64 (3): 375–386.
8. Jackson D., Johnston S. The role of viruses in acute exacerbations of asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2010; 125 (6): 1178–1187.
9. www.ginasthma.org
10. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur. Respir. J. 2005; 26: 948–968.
11. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. Легочные функциональные тесты в диагностике бронхиальной астмы. В кн.: Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. М.: Атмосфера; 2008. 78–96.
12. Чучалин А.Г. Стандартизация тестов исследования легочной функции. Пульмонология 1993; Приложение: 61–62.
13. American Thoracic Society Documents ATS / ERS: Recommendation for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 171: 912–930.
14. Официальный документ АТО / ЕРО. Часть 1. Лечение бронхиальной астмы и ее обострений: стандартизированные конечные показатели для клинических исследований по астме и клинической практики. Пульмонология 2011; 1: 19–39.
15. Пыжжева Е.С., Чучалин А.Г. Опыт пятилетнего клинического применения препарата Рузам в комплексной терапии больных бронхиальной астмой. Пульмонология 1997; 1: 61–67.
16. Колганова Н.А. Бронхиальная астма и мультисистемные проявления atopии. Новые терапевтические подходы: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2001.
17. Осипова Г.Л. Рузам в комплексной терапии аллергических заболеваний. Рус. мед. журн. 2002; 10 (5): 278–281.
18. Шувалова Е.В. Иммунотерапия пептидами респираторных аллергических заболеваний: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004.
19. Антонова Т.Н. Интраназальная иммунотерапия аллергического ринита: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2009.

Информация об авторах

Ненашева Наталья Михайловна – д. м. н., профессор кафедры клинической аллергологии ГБОУ ДПО РМАПО; тел.: (903) 723-69-27; e-mail: 1444031@gmail.com
Терехова Екатерина Петровна – к. м. н., доцент кафедры клинической аллергологии ГБОУ ДПО РМАПО; тел.: (916) 651-49-46; e-mail: e.p_terekhova57@mail.ru
Терехов Дмитрий Валентинович – к. м. н., врач аллерголог-иммунолог аллергологического отделения ГКБ № 52; тел.: (915) 176-81-39; e-mail: d.terekhov83@mail.ru

Поступила 31.01.14
© Коллектив авторов, 2014
УДК 616.248-085.234