

Таблица 7
Содержание циркулирующих
иммунных комплексов у больных БА

ЦИК, ед.опт.пл.	Количество пациентов
До 0,145	80
0,145-0,160	8
0,160-0,180	10
0,180-0,200	10
0,200-0,300	12

встречается не чаще, чем у пациентов с нормальными значениями Ig E ($\chi^2=1,766$; $p>0,05$). В то же время высокий уровень ЦИК на фоне повышения общего Ig E встречался значительно чаще, чем у пациентов с нормальными показателями общего Ig E ($\chi^2=11,95$; $p<0,001$).

Выводы

1. Существенное место в развитии бронхиальной астмы имеет фактор наследственности. 42% обследованных пациентов имеют родственников, страдающих астмой или иными аллергическими заболеваниями.

2. В структуре бытовых аллергенов наиболее значимыми у обследуемых пациентов явились аллерген из домашней пыли, библиотечной пыли, пера подушки, пылевого клеща *D.Pteronissinus*. Бытовой аллергией страдают около 70% больных с бронхиальной астмой. В структуре пылевых аллергенов наиболее значимыми являются пыльца полыни, луговых трав, кукурузы. Пыльцевые пробы были положительными у 25% обследованных. В структуре пищевых аллергенов наиболее значимыми являются злаковые продукты и цитрусовые, но в общей структуре лишь у 10% пациентов выявлены положительные кожные пробы.

3. Более половины всех пациентов (57%) имеют

высокий уровень Ig E в сыворотке крови. У 1/3 обследованных пациентов имеется повышение циркулирующих иммунных комплексов. При этом эозинофилия на фоне повышенного Ig E встречается не чаще, чем при нормальных показателях Ig E, а высокий уровень ЦИК достоверно чаще встречается у пациентов с высоким содержанием общего Ig E.

4. Экзогенная астма в чистом виде встречается не более чем в 20% случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биличенко Т.Н. Распространенность хронического бронхита и бронхиальной астмы (данные эпидемиологических исследований)//Пульмонология.-1994.-№1.-С.79-82.
2. Зайцев Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной ботанике.-М.: Наука, 1984.-424 с.
3. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник/Под ред.В.В.Меньшикова.-М.: Медицина, 1987.-С.124-125, 292.
4. Лолор-младший Г., Фишер Т., Адельман Д.И др. Клиническая иммунология и аллергология.-М.: Практика, 2000.-С.173-182.
5. Патерсон Р., Грэммер Л.К., Гринберг П.А. и др. Аллергические болезни: Пер. с англ./Под ред. А.Г.Чучалина.-М.: ГЭОТАР Медицина, 2000.-С.161-165, 486-489, 512-514.
6. Пыцкий В.И., Артомасова А.А. Аллергические заболевания.-М.: Медицина, 1991.-368 с.
7. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: В 2 т.-М.: Агар, 1997.-Т.1.- 432 с.
8. Чучалин А.Г., Черняк Б.А. Ранняя диагностика бронхиальной астмы: Пособие для врачей.-Иркутск, 1998.-31 с.
9. Чучалин А.Г., Черняк Б.А., Буйнова С.Н. Распространенность и клиничко-аллергологическая характеристика бронхиальной астмы в Восточной Сибири//Пульмонология.-1999.-№1.-С.43-45.



УДК 616.248-085:612-092.12:577.171.6

А.Б.Пирогов, Е.В.Надточий, Л.Ю.Ошур, А.Н.Одиреев, И.Н.Лукьянов, Т.И.Тюрикова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ФЛИКСОТИДОМ И АКОЛАТОМ В ЛЕЧЕНИИ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ПОЗИЦИЙ ПАТОФИЗИОЛОГИИ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ ГОРМОНОВ

ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН

РЕЗЮМЕ

У 26 больных тяжелой бронхиальной астмой, резистентной к стандартной базисной терапии ингаляционными кортикостероидами, в течение 6 недель проведен курс комбинированного лечения

флутиказона пропионатом (фликсотидом) и зафирлукастом (аколатом) с последующей 6-недельной монотерапией фликсотидом. Установлено, что комбинированная терапия фликсотидом и аколатом дает возможность достигнуть полного контроля симптомов астмы только в 30,8% слу-

чаев. У остальных больных ведущую роль в формировании и развитии вторичной резистентности занимает несостоятельность проявления рецепторного механизма реализации глюкокортикоидных гормонов. Одним из факторов, обуславливающих недостаточность функционирования глюкокортикоидных рецепторов, является низкая внутриклеточная функциональная активность циклического 3'5' аденозинмонофосфата.

SUMMARY

A.B.Pirogov, E.V.Nadtochy, L.Yu.Oshur,
A.N.Odireev, I.N.Lukianov, T.I.Turikova

COMBINED EFFECT OF FLIXOTID AND ACCOLATE IN TREATING SEVERE BRONCHIAL ASTHMA AND IT'S CORRELATION WITH PATHOPHYSIOLOGY OF GLUCOCORTICOID HORMONE RECEPTORS

26 patients with severe bronchial asthma resistant to conventional therapy with inhalation corticosteroids have been treated with fluticasone propionate (flixotid) and zafirlucast (accolate) during 6 weeks followed by 6 week treatment with flixotid. Combined therapy with flixotid and accolate allowed us to control asthma symptoms only in 30,8% of cases. The rest of the patients failed to develop secondary resistance due to insufficient function of receptor mechanism of glucocorticoid hormones. This can be attributed to low intracellular activity of cyclic 3'5' adenosinemonophosphat.

В настоящее время в национальных и международных рекомендациях по рациональному управлению бронхиальной астмой (БА) ведущее место отводится ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС) в сочетании с β_2 -агонистами длительного действия, обладающими синергическим противоаллергическим и противовоспалительным действием на основные патогенетические мишени [13, 14, 15]. Вместе с тем, даже с полным выполнением условий различных режимов фармакотерапевтического контроля БА средней тяжести, а тем более тяжелых форм болезни с использованием современных генераций ИГКС с высоким терапевтическим индексом, таких как флутиказона пропионат (фликсотид) в сочетании с пролонгированным селективным β_2 -адреностимулятором (сальметерол), объединенных в одну лекарственную форму (серетид), не всегда удается достигнуть удовлетворительных результатов контроля над симптомами астмы [2] с использованием всех критериев, разработанных на основе программы GINA и довольно удачно сформулированных в работах E.D.Bateman et al. [8]. Так, по данным результатов проведенных в 1998-2001 гг. в трех многоцентровых исследований (10 тыс. больных астмой) в рамках «Asthma Insiding Reality in Europe» (AIRE), «Asthma Insights Reality in Central and Eastern Europe» (AIRCEE), «Asthma in America» (AIA), адекватный ответ со стороны больных БА на проведен-

ную программную терапию в изучаемых регионах был получен только у 30% обследованных пациентов. У большинства же больных уровень контроля астмы не соответствовал основным требованиям, приведенным в программе GINA [14].

На важность исследований по ключевым разделам недостаточности эффективности противовоспалительной терапии ИГКС (базисной монотерапии или в сочетании с пролонгированными β_2 -агонистами) при БА указывается и в существующих документах рабочей группы экспертов Европейского респираторного общества «Difficult therapy-resistant» [12]. По мнению высказывания ряда авторов [9, 17], преодоление сформировавшейся так называемой стероидно-резистентной астмы на фоне значительного увеличения приема больными ИГКС в виде назначения сверхвысоких фармакологических препаратов довольно затруднительно, а в ряде случаев и бесперспективно. Такое утверждение не лишено оснований, ибо хронически протекающее персистирующее воспаление бронхов при БА вызывает грубые структурные морфофункциональные изменения всего бронхиального дерева в виде так называемой картины «ремоделирования дыхательных путей» [10], в которой преобладают процессы фиброгенеза преимущественно в периферических отделах бронхиального дерева, не подвергающиеся обратному развитию под влиянием ИГКС [24]. Этим обстоятельством вполне логично объяснить возросший интерес, особенно в последнее десятилетие, к проблеме совершенствования путей и способов приверженности больных БА терапии на основании разработанных схем и режимов сочетанного назначения противоастматических фармакологических средств различных химических классов с адитивными или синергическими клинико-функциональными проявлениями [1, 12, 23, 20]. Так, в частности, активно обсуждается вопрос о целесообразности комбинации ИГКС с антилейкотриеновыми препаратами в первую очередь при терапии «аспириновой» астмы и в случаях трудно контролируемого глюкокортикоидами, включая и системные глюкокортикостероиды (СГКС), течения так называемой «сложной астмы». В этом плане имеющиеся сведения [20, 21] относительно целесообразности совместного применения ИГКС (фликсотид) с соединениями из группы селективных антагонистов цистеиновых лейкотриенов (аколатом, монтелукастом) у больных «сложной астмой» [7], исходно получавших повышенные дозы ИГКС или СГКС, дали довольно обнадеживающие результаты в аспекте возможных путей более эффективного использования в клинической практике патофизиологически обоснованных схем и вариантов комбинированной альтернативной базисной терапии на основе особенностей клинической фармакологии фликсотид и аколата.

Многие вопросы противовоспалительного действия фликсотид и аколата при их сочетанном применении в определенной мере известны [11, 21]. К сожалению, в доступной литературе мы не встретили сведений о клинической эффективности комбинированной терапии с использованием указанных фармакологических препаратов в качестве базисных средств контроля симптомов астмы у пациентов с

тяжелой неконтролируемой БА (ТНБА). Особенно остро просматривается проблема ведения таких больных с учетом степени выраженности восстановления у последних исходно измененного функционального состояния глюкокортикоидных рецепторов (ГКР), опосредующих функциональные эффекты ИГКС, в частности фликсотид. Важность рассмотрения последнего вопроса вполне очевидна, поскольку согласно широко распространенной современной концепции [6] среди наиболее значимых эндогенных механизмов формирования низкой восприимчивости больных БА к базисным ИГКС отводится именно нарушениям функционирования ГКР первичного (тип II) или вторичного (тип I) характера. Изучение данного вопроса приобретает особую важность в рамках расширения сведений о патофизиологических механизмах реализации эффекта ИГКС при комбинированной терапии препаратами фликсотид и аколлат пациентов с ТНБА.

Цель работы: верифицировать эффективность сочетанного применения фликсотид и аколлат при терапии больных ТНБА с позиций характера изменений функционального состояния рецепторов глюкокортикоидных гормонов.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 26 больных с длительностью заболевания от 5 до 18 лет (в среднем $14,3 \pm 2,7$ года), находившихся на диспансерном учете в клинике ДНЦ ФПД СО РАМН на протяжении 1,5 лет. На время начала исследования у всех пациентов отмечалось обострение заболевания, несмотря на регулярное применение средств базисной терапии в полном объеме. В связи с невозможностью достижения контроля с помощью ранее использованных высоких доз ИГКС – ингалятора или беклометазона пропионата (1500 мкг по беклометазону) в течение 5-6 мес. пациентам, включенным в настоящее исследование, в виде альтернативных фармакологических средств базисной терапии астмы был назначен дозированный ИГКС флутиказона пропионат (фликсотид фирмы «Glaxo Wellcome», Великобритания), в сочетании с другим противоастматическим препаратом (антагонистом лейкотриеновых рецепторов) – зафирлукастом (аколлат, фирма «Zeneca», Англия), стартовые дозы которых соответственно равнялись 1000 мкг и 40 мг в сутки. Фликсотид назначался два раза в

сутки с интервалом в 12 часов, аколлат больные принимали два раза в сутки по 20 мг за 1 час до еды или через 2 часа после еды. В режиме «по требованию» всем больным оказывалась симптоматическая бронхолитическая терапия β_2 -агонистами короткого действия (сальбутамол, вентолин). Комбинированное лечение продолжали в течение 6 недель с последующим переводом на стандартные схемы терапии (монотерапия фликсотидом в дозе 750 мкг/сут) на протяжении 6 недель. Таким образом, длительность наблюдения за пациентами, вошедшими в настоящее исследование, составила 12 недель.

Во время 7-дневного вводного периода ранее принимаемые больными ИГКС оставались в прежних дозах. По окончании процедур исходного обследования в качестве препаратов базисной терапии назначались фликсотид и аколлат. Эффективность комбинированной терапии оценивалась через 2, 6 и 12 недель по динамике клинико-функциональных показателей по сравнению с исходными с учетом клинических симптомов астмы, суточной потребности в β_2 -адреностимуляторах, параметров функции внешнего дыхания (ФВД), функции надпочечников (по уровню кортизола сыворотки крови), количества и функционального состояния ГКР лимфоцитов периферической крови. Оценка тяжести проявления симптомов БА выполнялась по 4 балльной шкале [2], учитывающей частоту приступов удушья, выраженность одышки и количество ночных пробуждений с расчетом средних за неделю индексов дневных и ночных симптомов ($I_{дс}БА$, $I_{нс}БА$) по формуле $I_{дс}БА = \sum I_{дс}БА \text{ в неделю} / 7$; $I_{нс}БА = \sum I_{нс}БА \text{ в неделю} / 7$. Контроль ФВД (спироанализатор «Erich Jaeger», Германия) проводили по стандартной методике (Master Lab Pro, «Erich Jaeger») в лаборатории функциональных методов исследования кардиореспираторной системы (руководитель – д.м.н., профессор Ю.М.Перельман). Измерялись следующие параметры: объем форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$), максимальные объемные скорости на уровне 25%, 50% и 75% выдыхаемой ЖЕЛ ($МОС_{25}$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$). Полученные результаты выражали в % от должных (Д) величин. Контроль над симптомами астмы анализировался по критериям E.D.Bateman et al. [8], представленных в таблице 1.

Одновременно с вышеуказанными тестами дважды определялась картина функционирования мукоцилиарной системы (МЦС) трахеобронхиального

Таблица 1

Критерии хорошо контролируемой астмы (E.D.Bateman et al., 2001)

Клиническая характеристика	Минимальное число (средняя оценка по шкале дневных симптомов за предшествующий месяц)
Дневные симптомы	0-1
Ночные симптомы	0
Использование бронхолитиков «по требованию», доз/сут)	<2
Обострения	0
Суточная лабильность бронхов, %	<20
ПСВ (среднесуточные значения), %	>80
Побочные эффекты от проводимой терапии	0

дерева по данным динамической ингаляционной пульмоноскрининга с ^{99m}Tc -микрошарами альбумина из стандартного набора ТСК-5 фирмы «Seae-Ire-Sorin» (Франция) при активности лиганда 200-250 МБк. Исследование проводилось с помощью гамма-камеры МВ 9100-3101А (Венгрия).

С позиций изучения характера проявлений адаптивных реакций у пациентов с ТНБА в процессе лечения, на различных этапах было проведено изучение изменений трех факторов, составляющих один из механизмов адаптивной реакции на обострение БА: функционального состояния ГКР, внутриклеточного уровня стимулированного 3'5' аденозинмонофосфата (цАМФ) и функционирования надпочечников. ГКР и цАМФ определяли на модельной системе лимфоцитов периферической крови [4, 16, 18, 19]. При изучении лимфоцитарных цитозольных ГКР рассчитывали их количество (число связывающих мест) и константу диссоциации (КД) лиганд-рецепторных комплексов. В качестве меченого лиганда был использован [^3H]-кортизол (фирмы «Амершам»). В основе определения цифровых значений ГКР и КД был использован метод Lippman, Baig [16] и данные, полученные с помощью анализа специфического связывания [^3H]-кортизола лимфоцитарным цитозолем [22]. Радиометрию образцов супернатанта выполняли β -сцинтилляционным счетчиком Rack-beta 1217 (LKB, Финляндия). Параллельно исследованиям лимфоцитарных ГКР, радиологическим методом с использованием стандартных коммерческих наборов фирмы «Амершам» в отдельных образцах крови определяли уровень содержания предварительно стимулированного адреналином (10^{-6} М) внутриклеточного лимфоцитарного цАМФ.

Результаты и обсуждение

Выполненный анализ изучаемых анамнестических данных и результатов клиническо-функциональных тестов у рассмотренных больных БА при поступлении в стационар (на стадии вводного периода) выявил у них наличие ряда предикторов (информационных симптомов) тяжелой, терапевтически частично обратимой резистентной астмы II типа, приобретенной в предшествующей терапии заболевания на фоне регулярного лечения высокими дозами ИГКС. На отсутствие значимого ответа на стандартные дозы ИГКС указывала постоянная потребность пациентов в β_2 -агонистах короткого действия (5-10 ингаляций в сутки) в силу высокой частоты и выраженности дневных и ночных симптомов астмы, вариабельности величин среднесуточной лабильности бронхов ($48,1 \pm 3,8\%$ за последние 3-4 мес) и значительного числа обострений ($5,8 \pm 0,2$ в год). В анамнезе в такой ситуации 15% больных принимали СГКС в пределах 10-15 мг, прием которых носил интермиттирующий характер с минимальной поддерживающей дозой (в среднем $12,9 \pm 0,9$ мг) в сутки в пересчете на преднизолон. Длительность лечения СГКС составляла 1-2 года с перерывами в приеме 2-3 месяца.

К моменту окончания 6 недель лечения фликсотидом и аколатором среди обследованных пациентов отмечались довольно выраженные отличия в адек-

ватности ответа на проведенный курс терапии. Так, при анализе уровня контроля над симптомами астмы по критериям E.D.Bateman et al. (табл. 1), среди исходно однородных пациентов у 8 больных (30,8%) имелся статус «хорошо контролируемой» БА (I группа). Напротив, у других 18 пациентов (69,2%) – II группа, отмечено неблагоприятное течение болезни ввиду отсутствия положительной динамики со стороны клинических симптомов БА и функциональных тестов по окончании 6 и 12 недельного курса терапии по сравнению с исходными данными (табл. 2).

Группа I отчетливо отличалась от II группы не только по вышеуказанным параметрам, но и по реакции на лечение со стороны ФВД. У пациентов с «хорошо контролируемой» астмой через 6 недель фармакотерапевтического режима выявлен достоверный прирост ОФВ₁ как по сравнению с исходными показателями, так и с величинами ОФВ₁, определяемыми на этом этапе у больных с резистентной астмой. Более того, у больных I группы получены данные явного улучшения динамики проходимости на уровне мелких и средних бронхов. Следует отметить, что выраженной динамики проходимости крупных бронхов не было выявлено ни в одной группе пациентов. Обнаруженный нами регресс клинических проявлений БА, снижение потребности в β_2 -агонистах, уменьшение суточной лабильности бронхов до уровня «хорошо контролируемой» астмы в группе больных ТНБА к моменту окончания исследования опережает динамику полного восстановления параметров ФВД. В этом плане нами отмечен и другой немаловажный факт: нарастание клинической эффективности проводимой терапии даже у больных I группы не сопровождается динамикой достоверно выраженного улучшения функционирования МЦС (табл. 2). Вероятно, хроническое персистирующее воспаление слизистой оболочки дыхательных путей, характерное даже для легких форм БА, и тем более для ТНБА, приводит к формированию грубых морфофункциональных нарушений реснитчатого аппарата бронхов и его покрытия, определяющих снижение чувствительности и, возможно, резистентности не только к монотерапии ИГКС, но и их комбинации с другими фармакотерапевтическими препаратами. Отсюда, не исключено, что уровень контроля симптомов астмы у наших пациентов, включенных в исследование, в определенной мере определяется степенью выраженности сохранности морфофункциональных характеристик бронхиального эпителия. Динамика изучаемых показателей МЦК трахеобронхиального дерева у пациентов I и II групп в целом была сходная, но тем не менее выраженность положительного ответа на проводимую терапию со стороны МЦС у пациентов I группы прослеживалась в большей степени по сравнению с таковой у больных во II группе (табл. 2).

Вряд ли отмеченные разительные отличия в уровне контроля астмы в отдельных группах больных ТНБА на фоне проведенной комбинированной терапии фликсотидом и аколатором обусловлены лишь довольно различной реакцией МЦС на предложенное лечение. Действительно, установленная в процессе выполненного исследования диаметрально противо-

Таблица 2

**Сравнительная характеристика динамики показателей клинко-функциональных тестов больных
ТНБА в процессе терапии**

Клинко-функциональные тесты	Вводный период	2 неделя	6 неделя	12 неделя
И _{дс} БА	2,19±0,18	$\frac{1,57 \pm 0,17^{*+}}{1,94 \pm 0,21}$	$\frac{1,07 \pm 0,09^{*+}}{1,88 \pm 0,17}$	$\frac{0,53 \pm 0,11^{**+}}{1,75 \pm 0,22}$
И _{нс} БА	1,07±0,12	$\frac{0,64 \pm 0,09^{*+}}{0,98 \pm 0,014}$	$\frac{0,083 \pm 0,011^{*+}}{0,69 \pm 0,015}$	$\frac{0,016 \pm 0,009^{**+}}{0,82 \pm 0,014}$
Потребность в β ₂ -агонистах, число/сут	5,9±0,3	$\frac{2,4 \pm 0,1^{*+}}{4,8 \pm 0,8}$	$\frac{0,8 \pm 0,01^{*+}}{4,1 \pm 1,2}$	$\frac{0,4 \pm 0,014^{**+}}{3,7 \pm 1,6}$
Суточная лабильность бронхов, %	48,1±3,8	$\frac{30,6 \pm 4,0^{*+}}{44,1 \pm 4,2}$	$\frac{20,7 \pm 3,1^{*+}}{39,9 \pm 5,8}$	$\frac{12,9 \pm 2,7^{**+}}{41,1 \pm 5,5}$
ОФВ ₁ , %Д	49,9±3,1	$\frac{56,6 \pm 4,2}{50,8 \pm 4,8}$	$\frac{68,5 \pm 3,7^{*+}}{55,7 \pm 4,0}$	$\frac{69,5 \pm 4,0^{*+}}{58,1 \pm 4,3}$
МОС ₂₅ , %Д	26,3±1,9	$\frac{31,2 \pm 2,3}{27,4 \pm 2,9}$	$\frac{44,4 \pm 2,9^{*+}}{30,7 \pm 3,1}$	$\frac{45,5 \pm 3,2^{*+}}{33,3 \pm 3,4}$
МОС ₅₀ , %Д	31,2±3,2	$\frac{39,9 \pm 3,4}{32,9 \pm 3,3}$	$\frac{46,6 \pm 4,0^{*+}}{35,7 \pm 4,4}$	$\frac{44,6 \pm 4,1^{*+}}{38,7 \pm 4,6}$
МОС ₇₅ , %Д	43,4±3,6	$\frac{50,2 \pm 3,9}{45,6 \pm 3,5}$	$\frac{54,1 \pm 4,4}{47,5 \pm 4,1}$	$\frac{53,8 \pm 4,3}{49,9 \pm 5,0}$
МЦК, % за 1 час	14,6±1,4	–	–	$\frac{20,0 \pm 2,8}{18,1 \pm 4,7}$

Примечание: в числителе – показатели пациентов I группы, в знаменателе – II группы; p<0,05 по сравнению с исходными показателями в вводном периоде (*); по сравнению с показателями на 6 нед терапии (**); по сравнению с показателями I и II групп на всех этапах исследования (+). МКЦ – мукоцилиарный клиренс.

положная картина изменения состояния лимфоцитарных ГКР у рассмотренных пациентов с разным ответом клинических проявлений на проведенную программную базисную терапию (табл. 3), на наш взгляд, указывает на существенный вклад характера изменения функционального состояния цитозольных ГКР в достижении контроля ТНБА через рецепторные механизмы реализации эффекта ИКГС (речь идет о фликсотиде).

Так, обращают на себя внимание имеющиеся выраженные отличия в реакциях поведения со стороны К_д лиганд-рецепторных комплексов [³H]-кортизола у больных с наличием и отсутствием адекватного ответа на терапию фликсотидом и аколатором в ответ на снижение величин плотности ГКР в цитозоле лимфоцитов, регистрируемых у пациентов в обеих группах. Так, у больных в I группе, пропорционально снижению числа мест связывания [³H]-кортизола (такая ситуация прослеживалась в вводном периоде и на этапе 2- недельной терапии), статистически достоверно снижались и значения К_д гормон-рецепторных комплексов (высокая прямая корреляционная связь при r=+0,86; p<0,001). Вероятно, в данном случае обнаруженные изменения физико-химических свойств ГКР выступают в роли проявлений компенсаторно-приспособительной реакции в ответ на снижение плотности лимфоцитарных цитозольных ГКР. Аналогичных изменений рассматриваемых параметров у пациентов II группы не отмечалось ни на одном этапе исследования. Более того, у больных в этой группе на фоне определяемого низкого числа лимфоцитарных ГКР имело место снижение чувствительности (сродства, афинности) ГКР к эндогенному ли-

ганду – [³H]-кортизолу. В такой ситуации следует ожидать и снижение молекулярных механизмов эффекта фликсотиды на рецепторном уровне.

В рамках исследования проблемы влияния вклада недостаточности функции ГКР в развитие терапевтической резистентности к комбинированной терапии фликсотидом и аколатором нами было установлено, что во II группе больных на всех этапах динамического наблюдения прослеживалась не только отмеченная выше супрессия ГКР, но и надпочечников: статистически достоверное снижение ГКР и эндогенного кортизола как по отношению к таковым в I группе, так и в контрольной (табл. 3). На этом фоне в I группе больных периоды клинической ремиссии характеризовались содружественной активацией как функции ГКР, так и надпочечников. В результате значения рассматриваемых параметров по окончании курса терапии не отличались от контроля.

Таким образом, из приведенных выше результатов исследования в группах больных следует, что отсутствие адекватной реакции у пациентов II группы на предложенную терапию фликсотидом и аколатором, вероятно, обусловлено двумя основными причинами: отсутствием должной адаптивной реакции на фоне лечения со стороны функции ГКР и надпочечников. Кроме указанных факторов в плане снижения чувствительности к комбинированной терапии фликсотидом и аколатором, у больных ТНБА выступают на передний план и стойкие, исходно измененные значения величин функционирования трахеобронхиального МЦК.

При оценке методом «характеристических интервалов» диагностических возможностей рассматри-

Таблица 3

Сравнительные показатели динамики состояния ГКР цитозоля лимфоцитов, уровня кортизола крови и лимфоцитарного цАМФ у больных БА в процессе терапии

Параметры	Контроль	Вводный период	2 недели	6 недель	12 недель
I группа					
ГКР, количество/клетку	4101±114	3590±96 ^x	3694±104 ^{x+}	3927±107 ^{*+}	3889±102 ^{*+}
ГКР (К _д), нМ	30,9±2,18	24,1±2,04 ^{x+}	23,6±2,39 ^{x+}	31,7±2,57 ^{*+}	31,5±2,09 ^{*+}
Кортизол, нмоль/л	605,8±31,4	419,0±38,5 ^x	421,7±43,7 ^x	582,6±40,9 ^{x+}	544,7±42,8 ^{x+}
Стимулированный цАМФ, пмоль/10 ⁶ клеток	74,6±8,1	52,6±6,6 ^x	70,1±5,1 ^{*+}	76,6±6,9 ^{*+}	78,1±7,1 ^{*+}
II группа					
ГКР, количество/клетку	4101±114	3505±87 ^x	3480±91 ^x	3362±105 ^x	3395±111 ^x
ГКР (К _д), нМ	30,9±2,18	31,9±3,08	31,2±2,84	40,3±3,11 ^x	41,2±3,24 ^x
Кортизол, нмоль/л	605,8±31,4	431,7±48,8 ^x	442,5±51,4 ^x	406,6±41,9 ^x	400,1±44,4 ^x
Стимулированный цАМФ, пмоль/10 ⁶ клеток	74,6±8,1	47,9±6,3 ^x	52,1±7,4 ^x	53,0±7,6 ^x	50,5±6,2 ^x

Примечание: p<0,05 по сравнению с контролем (^x); по сравнению с исходными показателями в вводном периоде (^{*}); по сравнению с показателями I и II групп на всех этапах исследования (⁺).

ваемых выше тестов с позиции определения вклада вышеуказанных тестов в формирование резистентности больных ТНБА к терапии фликсотидом в сочетании с аколлатом, удалось выявить и определить абсолютную специфичность значений (ошибка не выше 1%) каждого из проанализированных показателей: изменения функции лимфоцитарных ГКР (тест абсолютно специфичен в 100±5% случаев); недостаточности функционирования МЦК (тест абсолютно специфичен в 80±4% случаев); недостаточности функционирования надпочечников (по уровню эндогенного кортизола) в 50±3% случаев. Следовательно, по результатам представленных данных можно утверждать, что среди указанных факторов ведущую роль в генезе резистентности к терапии у больных II группы занимают нарушения функционального состояния ГКР. Обнаруженные изменения ГКР на всех этапах исследования у данной категории пациентов на фоне сниженного эндогенного кортизола усугубляли физиологическое действие фликсотидом и, как следствие, служили одной из поводов к невосприимчивости стероидной терапии и к комбинированному лечению в целом.

Причина стероидной резистентности у части обследованных нами больных не вполне ясна. В литературе имеется ряд высказываний [5, 11], согласно которым среди первоочередных причин формирования и развития вторичной резистентности на фоне стандартной базисной терапии с использованием ИГКС является наличие у такой категории больных дисбаланса провоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, TNF-α), уровень которых в процессе лечения достоверно повышается. Между тем, согласно широко распространенной классической схемы реализации биологического эффекта специфических ГКР на уровне генетического аппарата клетки, важное зна-

чение приобретают условия, обуславливающие процессы фосфорилирования рецепторных молекул (реактивация инактивированных ГКР) и, как следствие, сохранение определенного числа активных центров на ГКР. В связи с этим, нас привлекли сведения, указывающие на довольно важную роль циклических нуклеотидов, в частности цАМФ, в схеме фосфорилирующего механизма ГКР в активной форме [1, 3].

Правомочность выше приведенного суждения о роли цАМФ в формировании функционального статуса ГКР с общебиологических позиций применительна и к больным БА. Так, на основании полученных нами данных, наличие выраженных положительных изменений относительно количества и функции ГКР лимфоцитов у пациентов I группы в динамике курсовой комбинированной терапии довольно тесно (и r=0,86; p<0,001) коррелирует с восстановлением на этапе 2-х недельного лечения исходно сниженной по сравнению с контролем функциональной активности лимфоцитарного цАМФ. В группе неконтролируемых больных БА в процессе лечения в лимфоцитах не зафиксировано повышения содержания стимулированного цАМФ, так же как и функционального состояния ГКР. Отсюда, наличие стойкого снижения прироста лимфоцитарного цАМФ на стимуляцию адреналином на фоне программной базисной терапии является, на наш взгляд, одним из критериев терапевтической резистентности БА к предложенным фармакологическим средствам (речь идет об использованных нами препаратах фликсотиде и аколлате). Диагностическая эффективность указанного теста (он абсолютно специфичен в 60±5% случаев) уступает по вышеуказанной «абсолютной специфичности» тесту функциональной активности лимфоцитарных ГКР, предложенному нами в настоящей работе в качестве основного критерия диагностики ТНБА.

Выводы

1. Курсовая комбинированная терапия фликсотидом и аколлатом пациентов с ТНБА дает возможность достигнуть полного контроля симптомов астмы на этапе 6 недель лечения в 30,8% случаев.

2. У больных со вторичной резистентностью на предложенную базисную терапию в качестве основного дифференциально-диагностического критерия формирования и развития резистентности выступает несостоятельность проявления рецепторного механизма реализации глюкокортикоидных гормонов.

3. Отсутствие адекватного ответа на проведенную терапию у данной категории больных со стороны внутриклеточного содержания цАМФ является одним из факторов, обуславливающих недостаточность функционирования ГКР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голиков П.П. Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта.-М., 1988.-285 с.

2. Сравнение флутиказона пропионата 1 мг/сут и беклометазона дипропионата 2 мг/сут в лечении тяжелой астмы/N.C.Barnes, G.Marone, G.U.Di Maria, S.Visser, I.Utama, S.L.Payne от группы исследователей//Клин. фармакол. и терапия.-1996.-Т.5, №4.-С.22-27.

3. Федоров Н.А. Биологическое и клиническое значение циклических нуклеотидов.-М., 1979.-183 с.

4. Шартава А.С., Петриченко И.Е., Селезнев Ю.М. и др. Изменения характеристик связываний глюкокортикоидных гормонов в лимфоцитах периферической крови человека при инфаркте миокарда//Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. Центра.-1986.-№2.-С.96-100.

5. Шмушкович Б.И. Воспалительная природа морфологических и биохимических изменений дыхательных путей (неспецифической гиперреактивности) у больных бронхиальной астмой//Бронхиальная астма/Под ред. акад. РАМН А.Г.Чучалина.-Т.1.-М.: Агар, 1997.-С.199-241.

6. Approaches to the Difficult-to-Treat Patient. Symposium held during the American College of Allergy, Asthma and Immunology, Annual Meeting, November 10-15.-http://www.maccm.com/acaai/95-02.htm.

7. Barnes P.J. Difficult asthma//Eur. Respir. J.-1998.-Vol.12.-P.1209-1218.

8. Bateman E.D., Bousquet J., Braunstein G.L. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study // Eur. Respir. J.-2001.-Vol.17.-P.589-595.

9. Busse W.W., Chervinsky P., Condemi J. et al. Budesonide delivered by Turbuhaler is effective in a dose-dependent fashion when used in the treatment of adult patients with chronic asthma//J. Allergy Clin. Immunol.-1998.-Vol.101.-P.457-463.

10. Bousquet J., Jeffery P.K., Busse W.W. et al. Asthma: from bronchoconstriction to airways inflamma-

tion and remodeling//Am. J. Respir. Crit. Care Med.-2000.-Vol.161.-P.1720-1745.

11. Corrigan C.J., Brown P.H., Barnes N.C et al. Glucocorticoid resistance in chronic asthma: Glucocorticoid pharmacokinetics, glucocorticoid receptor characteristics, and inhibition of peripheral blood T-cells proliferation by glucocorticoids in vitro//Am. Rev. Respir. Dis.-1994.-Vol.144.-P.1016.

12. Difficult/therapy resistant asthma. ERS Task Force on difficult / therapy resistant asthma//Eur. Respir. J.-1999.-Vol.13.-P.1198.

13. Greeding A.P., Ind P.W., Nordfield M., Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen Hanburys Limited UK Study Group//Lancet.-1994.-Vol.344.-P.215-224.

14. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Publ. № 95 – 3659. Washington: National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Health.-Geneva, 1995.-P.1-176.

15. International consensus report on the diagnosis and treatment of asthma//Eur. Respir. J.-1992.-Vol.5.-P.601-642.

16. Lippman M., Barr R. Glucocorticoid receptors in purified subpopulations of human peripheral blood lymphocytes//J. Immunol.-1977.-Vol.118, №6.-P.1977-1981.

17. Pauwels R.A., Lofdahl C., Postma D. et al. Effect of the inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma//N. Engl. J. Med.-1997.-Vol.337.-P.1405-1411.

18. Rosenthal H.E. A graphia method for the determination and presentation of binding parameters in complex system//Anal. Biochem.-1967.-Vol.26.-P.525-532.

19. Rohdevald P., Mollman H.W., Hochhaus G. Affinities of glucocorticoids receptors in the human lung // Ibid. – 1985.-Vol.17, №3-4.-P.290-291.

20. Reiss T.F., Chervinsky P., Doskorn R.J. et al. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Groups //Arch. Intern. Med.-1998.-Vol.158.-P.1213-1220.

21. Romano A., Virchow J., Hasal S., Sammeron L., Harris A. Improved asthma control over 6 weeks with Accolate (Zafirlucast) in patients high dose inhaled corticosteroids//Allergy.-1997.-Vol.52.P.183-188.

22. Scatchard G. The attractions of proteins for small molecules and ions//Ann. N.Y. Acad. Sci.-1949.-Vol.51.-P.660-672.

23. Spector S.L., Smith L.J., Glass M. Effects of six weeks of therapy with oral doses of ICI 204,219, a leukotriene D4 receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma//Am. J. Respir. Crit. Care Med.-1994.-Vol.150.-P.618-628.

24. Vanucker N.J., Palmans E., Kips J.S., Pauwels R.A. Fluticasone inhibits but does not reverse allergen-induced structural airway changes//Ibid.-2000.-Vol.163.-P.674-679.

