

Небулизированный будесонид в лечении обострений хронической обструктивной болезни легких: эффективность, безопасность и влияние на содержание растворимых дифференцировочных молекул в сыворотке крови

Е.В. МАКАРОВА¹, Г.Н. ВАРВАРИНА¹, Н.В. МЕНЬКОВ¹, М.Ю. ЦАПАЕВА², Е.С. ЛАЗАРЕВА³, Ж.А. КАЗАЦКАЯ³, В.В. НОВИКОВ³, А.В. КАРАУЛОВ⁴

¹ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; ²ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №10 Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия; ³ФГАОУ ВО «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Национальный исследовательский университет, Нижний Новгород, Россия; ⁴ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить эффективность и безопасность небулизированного будесонида и системных глюкокортикостероидов (СГКС) при обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а также их влияние на концентрацию растворимых дифференцировочных лейкоцитарных антигенов в сыворотке крови.

Материалы и методы. Госпитализированных пациентов с обострением ХОБЛ ($n=78$) рандомизировали на 2 группы. Пациенты 1-й группы ($n=37$) получали будесонид 4 мг/сут через небулайзер; пациенты 2-й группы ($n=41$) — преднизолон внутривенно. Изучали симптомы, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и другие показатели спирометрии, насыщение периферической крови кислородом (SpO₂), нежелательные явления. Содержание в сыворотке крови растворимых форм молекул адгезии CD50, CD54 (sCD50, sCD54) и молекул активации лимфоцитов CD38, CD25 (sCD38, sCD25) исследовали иммуноферментным методом.

Результаты. Достоверное разрешение симптомов, ОФВ₁ и SpO₂ отмечено в обеих группах после лечения. Частота развития эпизодов гипергликемии в группе будесонида ниже, чем при лечении СГКС. В обеих группах ГКС вызывали снижение содержания в сыворотке крови растворимого рецептора интерлейкина-2 (sCD25). После курса преднизолона обнаружено уменьшение концентраций sCD54, sCD50, sCD38 в отличие от курса будесонида.

Заключение. Небулизированный будесонид представляет собой эффективную и безопасную альтернативу СГКС при обострении ХОБЛ. Ингаляционные ГКС проявляют противовоспалительную активность, но не оказывают иммуносупрессивного действия в отличие от СГКС.

Ключевые слова: небулизированный будесонид, обострение ХОБЛ, глюкокортикостероиды, растворимые дифференцировочные молекулы.

Nebulized budesonide in the treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Efficacy, safety, and effects on the serum levels of soluble differentiation molecules

Е.В. МАКАРОВА¹, Г.Н. ВАРВАРИНА¹, Н.В. МЕНКОВ¹, М.Ю. ЦАПАЕВА², Е.С. ЛАЗАРЕВА³, Ж.А. КАЗАЦКАЯ³, В.В. НОВИКОВ³, А.В. КАРАУЛОВ⁴

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia; ²City Clinical Hospital Ten, Nizhny Novgorod, Russia; ³N.I. Lobachevsky Nizhny Novgorod State University, National Research University, Nizhny Novgorod, Russia; ⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. To investigate the efficacy and safety of nebulized budesonide and systemic glucocorticosteroids (GCS) (SGCS) in the treatment of an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and their effects on the serum concentration of soluble leukocyte differentiation antigens.

Subjects and methods. Seventy-eight hospitalized patients with an acute exacerbation of COPD were randomized into two groups: 1) 37 patients took nebulized budesonide 4 mg/day; 2) 41 patients received intravenous prednisolone. The symptoms of COPD, forced expiratory volume in one second (FEV₁) and other spirometric indicators, peripheral blood oxygen saturation (SpO₂), and adverse events were studied. The serum levels of the soluble adhesion molecules CD50 (sCD50) and CD54 (sCD54) and the lymphocyte activation molecules CD38 (sCD38) and CD25 (sCD25) were investigated by an enzyme immunoassay.

Results. There was a significant resolution of the symptoms of COPD, FEV₁, and SpO₂ in both groups after treatment. The incidence of hyperglycemia episodes was lower in the budesonide group than in the sGCS group. GCSs caused a decrease in the serum level of soluble interleukin-2 receptor (sCD25) in both groups. A prednisolone cycle, unlike a budesonide one, was found to reduce the concentrations of sCD54, sCD50, and sCD38.

Conclusion. Nebulized budesonide is an effective and safe alternative to SGCS in treating an exacerbation of COPD. Inhaled GCSs, unlike SGCSs, exhibit anti-inflammatory activity, but exert no immunosuppressive activity.

Keywords: nebulized budesonide; exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; glucocorticosteroids; soluble differentiation molecules.

АД — артериальное давление
 БА — бронхиальная астма
 ЖЕЛ — жизненная емкость легких
 ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды
 МОС25, МОС50, МОС75 — мгновенные объемные скорости при 25, 50 и 75% выдоха
 НБ — небулизированный будесонид
 ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

СГКС — системные глюкокортикостероиды
 ФВД — функция внешнего дыхания
 ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких
 ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
 ЧДД — частота дыхательных движений
 ICAM — молекула межклеточной адгезии (Intercellular adhesion molecules)
 SpO₂ — насыщение периферической крови кислородом

Обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) являются актуальной проблемой пульмонологии, так как ассоциируются с высокой летальностью, снижением качества жизни, ухудшением легочной функции, высоким риском госпитализации [1].

В период обострений максимальной выраженности достигает воспаление, лежащее в основе развития ХОБЛ [2]. Морфологический субстрат воспаления представлен нейтрофилами, альвеолярными макрофагами и лимфоцитами CD8⁺ [3]. Клетки, участвующие в воспалении при ХОБЛ, несут на своей поверхности разнообразные мембранные антигены, которые характеризуют направление их дифференцировки, степень зрелости и функциональную активность [4]. Важную роль в генезе воспаления при ХОБЛ играют молекулы межклеточной адгезии (Intercellular adhesion molecules — ICAM), ответственные за миграцию нейтрофилов в очаг воспаления, и активационные молекулы Т-лимфоцитов. Дифференцировочные молекулы могут иметь не только мембранные, но и растворимые формы (s-формы), которые обнаруживаются в сыворотке крови и, с одной стороны, отражают уровень экспрессии антигена на мембране, а с другой — способны к модуляции иммунного ответа [5–8].

Обязательным компонентом лечения среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ является противовоспалительная терапия системными глюкокортикостероидами (СГКС), альтернативой которым может служить использование небулизированного будесонида (НБ) [9]. Однако в настоящее время мало известно о влиянии НБ на показатели иммунитета и маркеры системного воспаления.

Цель настоящей работы — сравнительное исследование эффективности и безопасности НБ и преднизолона при обострении ХОБЛ, а также изучение их влияния на концентрацию растворимых молекул адгезии CD50, CD54

и активационных молекул лимфоцитов CD25, CD38 в сыворотке крови.

Материалы и методы

Открытое сравнительное рандомизированное исследование проведено на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней Нижегородской государственной медицинской академии и пульмонологического отделения городской клинической больницы №10 Нижнего Новгорода в период с марта 2014 г. по февраль 2015 г.

В исследование включали пациентов с диагнозом ХОБЛ, установленным в соответствии с критериями GOLD, и имевших клинические признаки обострения, которое проявлялось усилением одышки, кашля, продукции мокроты и требовало изменения терапии [1]. Включали госпитализированных пациентов старше 40 лет, куривших ранее или в настоящее время с индексом курения не менее 20 пачко-лет при наличии информированного согласия.

Не включали в исследование пациентов, имеющих в анамнезе бронхиальную астму (БА), аллергический ринит; получавших СГКС в течение предшествующего месяца; перенесших инфекцию дыхательных путей и получавших антибиотики в течение последнего месяца; больных, нуждающихся в респираторной поддержке и переводе в реанимационное отделение, а также больных с другими заболеваниями нижних дыхательных путей (пневмония, тромбоэмболия легочной артерии, бронхоэктатическая болезнь и др.), с онкологической патологией, аутоиммунными заболеваниями, сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по классификации NYHA и др.

В исследование включили 78 больных (27 женщин и 51 мужчина) с обострением ХОБЛ, которых рандомизировали на 2 группы. В 1-ю группу вошли 37 пациентов, получавших ингаляционные ГКС (ИГКС): будесонид 2 мг 2 раза в день через небулайзер. Во 2-ю группу вошел 41 пациент, получавший терапию СГКС: преднизолон 120–180 мг/сут в виде внутривенной инфузии. Курс терапии ГКС составлял 7–14 дней. Допустимая сопутствующая терапия обострения ХОБЛ включала бронходилатационную (β_2 -агонисты, М-холинолитики), муколитическую (амброксол, ацетилцистеин), антибактериальную (цефалоспорины третьего поколения, амоксициллин/клавулановая кислота, макролиды, респираторные фторхинолоны) терапию и кислородотерапию (по показаниям).

Всем больным проводили общеклиническое обследование, рентгенографию грудной клетки, электрокардиографию, общий анализ крови, мочи, мокроты, биохимический анализ крови. Для определения тяжести одышки использовали модифицированный вопросник mMRC [10] и подсчет частоты дыхательных движений (ЧДД). Интегральную оценку влияния ХОБЛ осуществляли с помощью САТ-теста [10]. Наличие и выраженность симптомов (кашель, хрипы в легких) оценивали в баллах (0 — отсутствие, 1 — легкая выраженность, 2 — умеренная выраженность, 3 — максимальная выраженность). При изучении функции внешнего дыхания (ФВД) измеряли постбронходилатационные показатели:

Контактная информация:

Караулов Александр Викторович — д.м.н., проф., зав. каф. клинической иммунологии и аллергологии, член-корр. РАН; e-mail: drkaraulov@mail.ru

Сведения об авторах:

Макарова Екатерина Вадимовна — к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней

Варварина Галина Николаевна — д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней

Меньков Николай Викторович — к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней

Цапаева Мария Юрьевна — зав. пульмонологическим отд-нием

Лазарева Елена Сергеевна — к.б.н., доц. каф. молекулярной биологии и биомедицины

Казацкая Жанна Александровна — к.б.н., доц., с.н.с. Центра молекулярной биологии и биомедицины

Новиков Виктор Владимирович — д.б.н., проф., зав. каф. молекулярной биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», директор Центра молекулярной биологии и биомедицины ННГУ им. Н.И. Лобачевского

Таблица 1. Характеристика групп обследованных больных

Характеристика	1-я группа (ИГКС; n=37)	2-я группа (СГКС; n=41)	p
Возраст, годы	62,4±11,3	64,8±9,5	0,76
Женщины/мужчины	10/27	17/24	0,11
Продолжают курить, %	67,6	58,8	0,42
Индекс курения, пачко-годы	30,5±10	38±12	0,034
Длительность ХОБЛ, годы	18±5	20±6	0,12
Число обострений за предшествующие 12 мес	1,75±0,64	2,11±0,88	0,044
Постбронходилатационный ОФВ ₁ , % от должного	54 (37; 65)	50 (34; 67)	0,66
Сопутствующая патология, %:			
ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия	70,3	60,9	0,38
сахарный диабет 2-го типа	18,9	24,4	0,56
Терапия ХОБЛ, %:			
β ₂ -агонисты	81,1	75,6	0,56
М-холинолитики	67,6	73,2	0,59
комбинированные препараты	36,6	48,8	0,27
ксантины	54,1	63,4	0,4
антибиотики	83,8	87,8	0,52
муколитики	91,9	87,8	0,55

Примечание. Здесь и в табл. 2—4 данные представлены в виде выборочного среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы и процентилей — Me (25-й процентиль; 75-й процентиль).

жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), модифицированный индекс Тиффно, мгновенные объемные скорости при 25, 50 и 75% выдоха (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅). Насыщение периферической крови кислородом (SpO₂) определяли с помощью пульсоксиметрии. Подсчет количества нейтрофилов в поле зрения производили при микроскопическом исследовании мокроты с окраской препаратов по Романовскому—Гимзе.

Кроме того, оценивали длительность пребывания больных в стационаре и исходы заболевания. Улучшение расценивали как уменьшение симптомов не менее чем на 1 балл от исходного уровня, уменьшение ЧДД до 18—20 в минуту, увеличение SpO₂ более 95%. Ухудшением считали потребность в интенсификации терапии, вентиляционной поддержке или переводе в отделение реанимации. После завершения курса терапии в течение последующих 2 мес проводили мониторинг рецидивов обострения ХОБЛ, требующих повторной госпитализации.

Содержание молекул sCD25, sCD38, sCD50, sCD54 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител серии ИКО и поликлональных антител против антигенов мононуклеарных клеток периферической крови человека. Образцы сыворотки крови больных сравнивали с образцами сыворотки 30 здоровых некурящих доноров, сопоставимых по полу и возрасту.

Статистический анализ данных проводили с использованием критериев Колмогорова—Смирнова, Стьюдента, Манна—Уитни, Вилкоксона, ранговой корреляции Спирмена, критерия χ², однофакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями. Математическую обработку результатов осуществляли с применением пакета статистических программ Statistica 6.0. При нормальном распределении величин результаты представлены в виде выборочного среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при распределении, отличном от нормального, — в виде медианы и процентилей — Me (25-й процентиль; 75-й процентиль).

Результаты

Исходная характеристика пациентов. Характеристика больных в обеих группах представлена в табл. 1. По возрасту, половому составу, длительности заболевания и

тяжести обструкции бронхов группы сопоставимы. Различий по статусу курения не было, хотя средний индекс курения во 2-й группе выше, чем в 1-й. Среднее число обострений в год у пациентов во 2-й группе оказалось больше, чем в 1-й. Однако доля больных с частыми обострениями в обеих группах была приблизительно одинаковой (62,1% в 1-й группе и 68,3% во 2-й группе; $p=0,57$). Достоверных различий по сопутствующей терапии ХОБЛ между группами не было. Длительную кислородотерапию получали 19% больных 1-й группы и 12% больных 2-й группы ($p=0,39$). В обеих группах наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет, по поводу которых проводилась соответствующая терапия.

Динамика клинических симптомов, ФВД и SpO₂ в процессе лечения. Клинические симптомы и их динамика представлены в табл. 2. Исходная симптоматика в группах различалась незначительно. На фоне лечения в обеих группах наблюдалась положительная клиническая динамика: уменьшились одышка, кашель, продукция и гнойность мокроты. Уровень лейкоцитов крови нарастал при использовании СГКС, что вызвано особенностью действия этих препаратов на циркулирующие лейкоциты. Кроме того, выявлена положительная корреляция между количеством лейкоцитов крови и дозой ($r=0,42$; $p=0,045$), а также длительностью терапии СГКС ($r=0,44$; $p=0,026$).

В основном исходные показатели ФВД (ОФВ₁, ЖЕЛ, ФЖЕЛ) не различались в сравниваемых группах (табл. 3). Различия касались индекса Тиффно и мгновенных объемных скоростей, которые у больных 1-й группы были выше. На фоне лечения в обеих группах отмечен достоверный прирост ОФВ₁. Во 2-й группе также достоверно выросли ФЖЕЛ и индекс Тиффно.

У больных обеих групп исходно отмечались сниженные показатели насыщения крови кислородом. На фоне

Таблица 2. Динамика симптомов и лабораторных данных в процессе лечения обследованных больных

Симптом, параметр	1-я группа (ИГКС; n=37)			2-я группа (СГКС; n=41)		
	до лечения	после лечения	p_1	до лечения	после лечения	p_2
САТ-тест, баллы	22,2±4,4*	17,2±4,0	0,02	25,6±3,2	16,8±3,4	0,0002
Кашель, баллы	2,6±0,9	2,1±1,0	0,02	2,7±0,8	1,8±0,7	0,002
Одышка, баллы по mMRC	3,0±0,7	1,8±0,4	0,02	3,4±0,8	2,0±0,7	0,03
ЧДД, в минуту	23,0±5,2	19,2±1,7	0,06	24,8±3,8	19,4±2,8	0,02
Хрипы в легких, баллы	2,5±0,4*	1,0±0,5*	0,005	2,9±0,5	1,5±1,0	0,002
SpO ₂ , %	94,4±2,3	97,7±0,5	0,01	93,4±1,5	96,9±1,6	0,003
Количество нейтрофилов в мокроте	65±9	18±10*	0,001	58±6	32±11	0,001
Лейкоциты крови, ·10 ⁹ /л	5,9±2,3*	6,4±2,8*	0,23	7,4±2,1	9,5±3,5	0,02
СОЭ, мм/ч	20±10	15±5*	0,01	18±12	11±4	0,007
Глюкоза крови, ммоль/л	4,7±1,7	5,0±2,5*	0,11	5,4±2,4	6,5±3,0	0,04

Примечание. * — $p < 0,05$ между группами — здесь и в табл. 3.

Таблица 3. Изменения ФВД в процессе лечения обследованных больных

Показатель	1-я группа (ИГКС; n=37)			2-я группа (СГКС; n=41)		
	до лечения	после лечения	p_1	до лечения	после лечения	p_2
ЖЕЛ, % от должного	62 (56; 68)	63 (54; 71)	0,61	64 (55; 74)	69 (57; 80)	0,49
ФЖЕЛ, % от должного	59 (31; 68)	66 (32; 74)	0,07	61 (33; 72)	68 (48; 75)	0,04
ОФВ ₁ , % от должного	54 (37; 65)	63 (41; 77)	0,04	50 (34; 67)	62 (37; 79)	0,04
Индекс Тиффно, %	64 (51; 75)	67 (58; 74)	0,22	51 (34; 68)*	55 (44; 60)*	0,04
МОС ₂₅ , % от должного	44 (23; 67)	45 (22; 89)	0,79	30 (21; 31)*	29 (14; 34)*	0,89
МОС ₅₀ , % от должного	38 (14; 61)	43 (13; 72)	0,67	20 (10; 28)*	25 (11; 29)*	0,07
МОС ₇₅ , % от должного	29 (20; 40)	37 (20; 54)	0,07	18 (8; 21)*	21 (16; 28)*	0,07

лечения зарегистрирован достоверный прирост насыщения кислородом, различия между группами по динамике SpO₂ отсутствовали (см. рисунок).

Длительность пребывания больных в стационаре составила 11,3±1,7 дня в 1-й группе и 13,0±1,0 дня во 2-й группе ($p=0,078$). Большинство больных в обеих группах выписаны с улучшением. Клиническое ухудшение (на фоне присоединившейся острой респираторной инфекции) в группе ИГКС зарегистрировано у 3 больных, в группе СГКС — у 1 больного (различия недостоверны). Необходимость в повторной госпитализации в течение следующих 2 мес в связи с обострением ХОБЛ возникла у 2 больных из 1-й группы (различия между группами недостоверны).

Безопасность. В 1-й группе наиболее часто встречались местные нежелательные явления (сухость во рту, охриплость голоса), а также тремор и повышение артериального давления (АД); во 2-й группе — повышение АД, гипергликемия, диспепсия, нарушения сна, возбуждение, тремор. Гипергликемия на фоне лечения преднизолоном встречалась в 2,9 раза чаще, чем при лечении НБ ($p=0,026$). Отмечено увеличение среднего уровня глюкозы в крови после курса преднизолона (см. табл. 2).

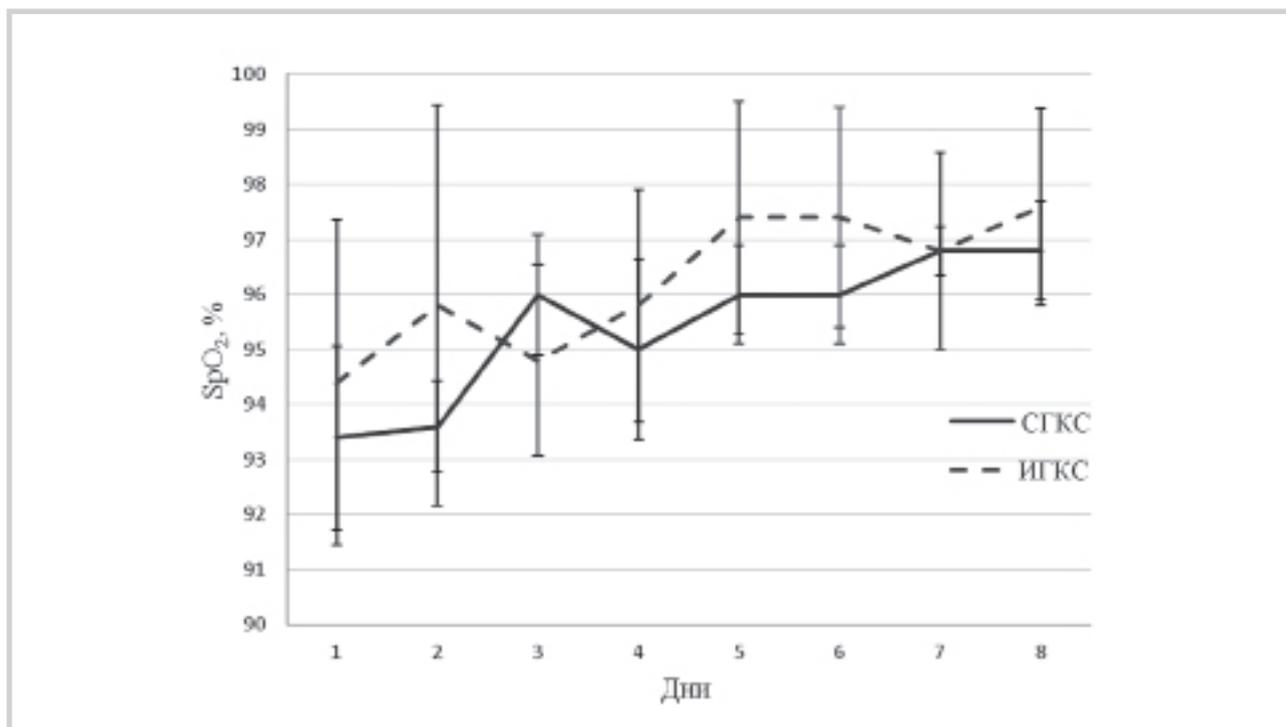
Содержание в сыворотке крови растворимых молекул адгезии и молекул активации лимфоцитов и их динамика в процессе лечения. Результаты изучения растворимых дифференцировочных молекул представлены в табл. 4. При анализе исходных данных у больных ХОБЛ выявлен низкий уровень растворимых молекул адгезии (снижение sCD50 и олигомерной фракции sCD54 в обеих группах) и

маркеров активации иммунных клеток (снижение олигомерной фракции sCD38 в обеих группах и суммарного sCD38 антигена в группе будесонида) по сравнению со здоровыми донорами.

В процессе лечения ГКС в обеих группах отмечалось уменьшение концентрации антигена sCD25 в сыворотке крови. Использование преднизолона вызывало также достоверное снижение уровня sCD50, олигомерной фракции sCD54 и тенденцию к снижению суммарного антигена sCD38. Уменьшение концентрации антигена sCD50 в сыворотке крови связано с дозой ($r=-0,76$; $p=0,01$) и длительностью ($r=-0,68$; $p=0,04$) терапии преднизолоном. При этом у пациентов, получавших будесонид, статистически значимых изменений по уровню данных антигенов не выявлено.

Обсуждение

В настоящем исследовании мы изучали эффективность и безопасность НБ по сравнению с СГКС при лечении обострений ХОБЛ. По влиянию на ОФВ₁, являющийся основным показателем тяжести обструкции бронхов при ХОБЛ, на клинические симптомы и SpO₂ ИГКС не уступал преднизолону. Эти данные согласуются с результатами других исследователей, которые изучали эффективность НБ при обострениях БА [11, 12] и ХОБЛ [13–17]. Вместе с тем необходимо отметить, что в нашем исследовании преднизолон оказывал более выраженное влияние на результаты спирометрии, вызывая изменения таких показателей, как ФЖЕЛ и индекс Тиффно, отражающих



Динамика SpO₂ в процессе лечения.

Данные представлены в виде средних значений и 95% доверительных интервалов. Достоверный прирост SpO₂ в обеих группах, $p < 0,0001$. Различия между группами недостоверны, $p = 0,14744$ (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с повторными измерениями).

Таблица 4. Изменение в сыворотке крови уровня растворимых молекул адгезии и молекул активации лимфоцитов у больных ХОБЛ на фоне лечения ГКС

Показатель	Доноры	1-я группа (ИГКС)		p_1	2-я группа (СГКС)		p_2
		до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
sCD54 суммарный	64 (59; 69)	59 (29; 77)	50 (36; 74)	н.д.	68 (53; 76)	62 (50; 77)	н.д.
sCD54 олигомерный	151 (142; 183)	77 (39; 275)*	90 (29; 179)*	н.д.	130 (86; 196)*	84 (47; 166)*	0,04
sCD50	354 (336; 368)	285 (223; 315)*	310 (294; 315)	н.д.	330 (254; 364)*	268 (233; 313)*	0,03
sCD38 суммарный	200 (175; 213)	110 (55; 188)*	92 (28; 230)*	н.д.	211 (163; 241)	139 (20; 214)*	0,05
sCD38 олигомерный	257 (238; 269)	113 (91; 220)*	158 (95; 292)*	н.д.	168 (83; 306)*	157 (123; 312)*	н.д.
sCD25	402 (385; 422)	405 (156; 504)	248 (53; 359)*	0,04	300 (98; 410)	260 (80; 398)*	0,02

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с донорами; н.д. — недостоверно.

ограничение скорости воздушного потока. Это может свидетельствовать о более высокой эффективности преднизолона у некоторых пациентов. Особенно важным это является для тяжелых больных с угрозой респираторной недостаточности, обуславливающей необходимость вентилиационной поддержки и перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии. При этом, возможно, увеличение дозы или частоты введения ИГКС обеспечит повышение их эффективности.

При этом нельзя не учитывать, что повторные курсы СГКС, которые требуются больным с частыми обострениями, создают дополнительный риск, особенно для пациентов с сопутствующей патологией, так как чреват

побочными действиями, зависящими от кумулятивной дозы [18—20]. В отличие от преднизолона НБ показал более благоприятный профиль безопасности, в частности по влиянию на углеводный обмен, что согласуется с результатами других авторов [15, 21].

В нашей работе впервые проведена комплексная оценка эффектов ГКС, включая их влияние не только на клинико-функциональные параметры, но и на молекулярные маркеры клеточного иммунитета и системного воспаления. Известно, что ГКС оказывают прямое ингибирующее действие на клетки, участвующие в воспалении, и тормозят высвобождение воспалительных медиаторов и цитокинов [22]. Одним из механизмов противо-

воспалительного действия ГКС является их действие на интерлейкин-2 и его рецептор CD25. Функционирование системы интерлейкин-2—рецептор интерлейкина-2 является решающим в запуске пролиферации Т-лимфоцитов и индукции иммунного ответа [23]. В обеих группах нами зарегистрировано уменьшение концентрации растворимых форм CD25, что, видимо, отражает изменение уровня экспрессии на мембране рецептора и является проявлением противовоспалительного действия ГКС. Угнетающее влияние преднизолона на уровень растворимых антигенов sCD25, sCD38 и других маркеров воспаления (интерлейкина-5, эозинофильного катионного белка) выявлено и при лечении больных БА [24, 25].

Важными свойствами современных ИГКС являются их высокая местная противовоспалительная активность и слабое системное действие, что может объяснить отсутствие сдвигов других растворимых дифференцировочных молекул в сыворотке крови после короткого курса НБ у наших больных.

В отличие от него преднизолон оказывал угнетающее действие на другие циркулирующие растворимые молекулы лейкоцитов, содержание которых исходно было снижено. Использование СГКС усугубило существующие нарушения в сети молекул адгезии, обусловив дальнейшее снижение уровня растворимых форм олигомерной фракции антигенов ICAM-1 (CD54) и ICAM-3 (CD50), которые обеспечивают миграцию лейкоцитов в легкие и участвуют в формировании нейтрофильного воспаления при ХОБЛ [26]. При этом влияние преднизолона на уровень sCD50 являлось дозозависимым, о чем свидетельствует выявленная нами корреляция между снижением уровня sCD50 как дозой, так и длительностью курса СГКС. Кроме того, под действием преднизолона уменьшилось содержание растворимых молекул CD38, которые играют важную роль в процессах клеточной адгезии, трансдукции сигналов и мобилизации кальция в гладкой мускулатуре бронхов, обуславливающей их обструкцию [27]. Ранее другими исследователями обнаружено снижение экспрессии на мембране молекул адгезии [28] и антигенов CD38 [29], индуцированное ГКС. Выявленный нами низкий уровень этих молекул может в сыворотке крови может отражать угнетение их экспрессии на мембране под влиянием СГКС, что обуславливает ослабление активности межклеточных взаимодействий в процессе реализации иммунного ответа. По экспериментальным данным, снижение экспрессии молекул адгезии эпителием дыхательных путей приводит к колонизации легких условно-патогенной микрофлорой и повышению риска развития пневмоний [30]. Ранее нашей группой было установлено, что низкий уровень растворимых дифференцировочных антигенов ассоциирован с более тяжелым течением ХОБЛ, частыми обострениями, выраженными нарушениями ФВД [31].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011)*. Под ред. Белевского А.С.; пер. с англ. М.: Атмосфера; 2012
2. Chung K, Adcock I. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *Eur Respir J*. 2008;31(6):1334-1356. doi:0.1183/09031936.00018908.

Другие препараты, используемые при лечении больных ХОБЛ (фенотерол, тиотропий, амброксол, макролиды), также способны влиять на уровень экспрессии на мембране молекул адгезии [32—35]. Однако различий по частоте использования этих препаратов между сравниваемыми группами не было.

Все перечисленное позволяет констатировать наличие иммуносупрессивных эффектов СГКС, которые хорошо известны в клинической практике и могут быть выявлены на тонком молекулярном уровне при изучении растворимых антигенов клеток иммунной системы. В отличие от преднизолона будесонид не вызывал иммунодепрессии. И хотя по данным метаанализов длительное использование ИГКС при ХОБЛ повышает риск развития пневмонии [36, 37], короткий курс НБ не был ассоциирован ни с клиническими проявлениями иммуносупрессии, ни с угнетением молекулярных маркеров.

Выявленные особенности действия НБ наиболее важны для пациентов с сочетанными заболеваниями и нарушенным иммунитетом, для фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями, обуславливающими необходимость назначения ГКС. При лечении СГКС целесообразно осуществлять мониторинг состояния иммунитета (включая контроль растворимых дифференцировочных антигенов). Возможно, включение иммуномодулирующей терапии в комплекс лечебных мероприятий при ХОБЛ позволит повысить их эффективность и безопасность.

Заключение

НБ представляет собой эффективную и безопасную альтернативу преднизолону при обострении ХОБЛ. Будесонид обеспечивает повышение ОФВ₁, SpO₂ и улучшение клинической симптоматики, сопоставимое с действием СГКС, и при этом реже ассоциируется не только с развитием гипергликемии, но и угнетением растворимых дифференцировочных лейкоцитарных антигенов. Одним из механизмов противовоспалительного действия НБ является его влияние на растворимые формы антигена CD25, рецептора к интерлейкину-2. Для СГКС характерно выраженное иммуносупрессивное действие, которое на молекулярном уровне проявляется значительным снижением концентрации в сыворотке крови растворимых молекул адгезии sCD54, sCD50 и активации лимфоцитов sCD38, усугубляющим существующие иммунные нарушения.

Исследование выполнено в рамках проектной части государственного задания в сфере научной деятельности (проект №20.223.2014/К) и при поддержке гранта Министерства образования и науки РФ и ННГУ им. Н.И. Лобачевского (соглашение №02.В.49.21.0003 от 27.08.2013).

Конфликт интересов отсутствует.

3. Хроническая обструктивная болезнь легких. Под ред. Чучалина А.Г. М.: Атмосфера; 2008.
4. Рабсон А., Ройт А., Делвз П. *Основы медицинской иммунологии*. Пер. с англ. М.: Мир; 2006.
5. Lebedev MJ, Krizhanova MA, Vilkov SA et al. Peripheral blood lymphocytes immunophenotype and serum concentration of soluble HLA class I in burn patients. *BURNS*. 2003;29(2):123-128.
6. Кравченко Г.А., Новиков Д.В., Птицына Ю.С., Новиков В.В. Сывороточный уровень растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы у носителей маркеров вирусного гепатита G. *Вопросы вирусологии*. 2005;50(5):19-22.
7. Lebedev MJ, Egorova NI, Sholkina MN et al. Serum levels of different forms of soluble CD38 antigen in burned patients. *BURNS*. 2004;30(6):552-556.
8. Novikov VV, Egorova NI, Kurnikov GYu et al. Serum levels of soluble HLA and IL-2R molecules in patients with urogenital Chlamydia infection. Immune-mediated diseases: from theory to therapy book series. *Advances In Experl Medi Biol*. 2007;601:285-289.
9. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Доступно по: <http://www.goldcopd.org/>. Ссылка активна на 20.07.2015.
10. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014;3:15-54.
11. Овчаренко С.И., Передельская О.А., Морозова Н.В., Маколкин В.И. Небулайзерная терапия бронхолитиками и суспензией пульмикорта в лечении тяжелого обострения бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2003;6:75-83.
12. Rodrigo G. Rapid Effects of Inhaled Corticosteroids in Acute Asthma: an evidence-based evaluation. *Chest*. 2006;130(5):1301-1311.
doi:10.1378/chest.130.5.1301.
13. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(5):698-703.
doi:10.1164/ajrccm.165.5.2109093.
14. Авдеев С.Н., Суточникова О.А., Белевский А.С., Чучалин А.Г. Небулизированный будесонид (суспензия Пульмикорта) при тяжелом обострении ХОБЛ. *Пульмонология*. 2003;5:81-88.
15. Gunen H, Nacievliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu GL, In E. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2007;29(4):660-667.
doi:10.1183/09031936.00073506.
16. Yilmazel Ucar E, Araz O, Meral M, Sonkaya E, Saglam L, Kaynar H, Gorguner AM, Akgun M. Two different dosages of nebulized steroid versus parenteral steroid in the management of COPD exacerbations: A randomized control trial. *Med Sci Monit*. 2014;20:513-520.
doi:10.12659/msm.890210.
17. Sun X, He Z, Zhang J et al. Compare the efficacy of inhaled budesonide and systemic methylprednisolone on systemic inflammation of AECOPD. *Pulmon Pharmacol Ther*. 2015;31:111-116.
doi:10.1016/j.pupt.2014.09.004.
18. Garnacho-Montero J, Olaechea P, Alvarez-Lerma F, Alvarez-Rocha L, Blanquer J, Galván B, Rodriguez A, Zaragoza R, Aguardo JM, Mensa J, Solé A, Barberán J. Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infections in the critically ill patient. *Rev Esp Quimioter*. 2013;26(2):173-188.
19. Vogelmeier C. Systemic steroids in COPD—the beauty and the beast. *Respir Res*. 2014;15(1):38.
doi:10.1186/1465-9921-15-38.
20. Kiser TH, Allen RR, Valuck RJ, Moss M, Vandivier RW. Outcomes associated with corticosteroid dosage in critically ill patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(9):1052-1064.
doi:10.1164/rccm.201401-0058OC.
21. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9:CD001288.
doi:0.1002/14651858.CD001288.pub4.
22. Barnes P. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):636-645.
doi:10.1016/j.jaci.2012.12.1564.
23. Митюшова Е.В. *Роль интерлейкина-2 и JAK/STAT сигнализации в экспрессии рецептора интерлейкина-2 в лимфоцитах человека*: Дис. ... канд. биол. наук. СПб; 2013.
24. Sahid El-Radhi A, Hogg CL, Bungre JK, Bush A, Corrigan CJ. Effect of oral glucocorticoid treatment on serum inflammatory markers in acute asthma. *Arch Dis Child*. 2000;83(2):158-162.
25. Любавина Н.А., Варварина Г.Н., Макарова Е.В., Меньков Н.В., Преснякова Н.Б., Караулов А.В., Новиков В.В. Влияние стандартной патогенетической терапии на сывороточный уровень молекул sCD38, sCD25 и sCD95 у больных бронхиальной астмой смешанного типа. *Иммунология*. 2011;5:267-269.
26. Blidberg K, Palmberg L, James A et al. Adhesion molecules in subjects with COPD and healthy non-smokers: a cross sectional parallel group study. *Respir Res*. 2013;14(1):47.
doi:10.1186/1465-9921-14-47.
27. Orciani M, Trubiani O, Guarnieri S, Ferrero E, Di Primio R. CD38 is constitutively expressed in the nucleus of human hematopoietic cells. *J Cell Biochem*. 2008;105(3):905-912.
doi:10.1002/jcb.21887.
28. Gorska-Ciebiada M, Ciebiada M, Gorska M, Gorski P, Grzelewska-Rzymowska I. Intercellular adhesion molecule 1 and tumor necrosis factor α in asthma and persistent allergic rhinitis: relationship with disease severity. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2006;97(1):66-72.
doi:10.1016/s1081-1206(10)61372-5.
29. Tirumurugaan K, Kang B, Panettieri R, Foster D, Walseth T, Kannan M. Regulation of the cd38 promoter in human airway smooth muscle cells by TNF- α and dexamethasone. *Respir Res*. 2008;9(1):26.
doi:10.1186/1465-9921-9-26.
30. Pang B, Hong W, West-Barnette SL, Kock ND, Swords WE. Diminished ICAM-1 expression and impaired pulmonary clearance of nontypeable Haemophilus influenzae in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease/emphysema. *Infect Immun*. 2008;76(11):4959-4967.
doi:10.1128/IAI.00664-08.
31. Любавина Н.А., Макарова Е.В., Меньков Н.В., Майорова Л.В., Шония М.Л., Преснякова Н.Б., Королева В.В., Варварина Г.Н., Новиков В.В. Особенности клинического течения хронической обструктивной болезни легких в зависимости от продолжительности курения и состояния иммунного ответа пациентов. *Пульмонология*. 2013;4:52-55.

32. Oddera S, Silvestri M, Lantero S, Sacco O, Rossi G. Downregulation of the Expression of Intercellular Adhesion Molecule (ICAM)-1 on Bronchial Epithelial Cells by Fenoterol, a β_2 -Adrenoceptor Agonist. *J Asthma*. 1998;35(5):401-408. doi:10.3109/02770909809048948.
33. Kanoh S, Rubin B. Mechanisms of Action and Clinical Application of Macrolides as Immunomodulatory Medications. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(3):590-615. doi:10.1128/cmr.00078-09.
34. Yamaya M, Nishimura H, Hatachi Y et al. Inhibitory effects of tiotropium on rhinovirus infection in human airway epithelial cells. *Eur Respir J*. 2012;40(1):122-132. doi:10.1183/09031936.00065111.
35. Yamaya M, Nishimura H, Nadine LK, Ota C, Kubo H, Nagatomi R. Ambroxol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Arch Pharm Res*. 2014;37(4):520-529. doi:10.1007/s12272-013-0210-7.
36. Singh S, Loke Y. Risk of pneumonia associated with long-term use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a critical review and update. *Cur Opin Pulmon Med*. 2010;16(2):118-122. doi:10.1097/mcp.0b013e328334c085.
37. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3:CD010115. doi:10.1002/14651858.CD010115.pub2.

Поступила 09.09.2015