А.И. Синопальников, д.м.н., профессор, **Ю.Г. Белоцерковская**, кафедра пульмонологии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ, г. Москва, Россия

Бронхиальная астма, инфекция Chlamydophila pneumonia и макролиды: дискуссия продолжается

А.И. Синопальников

В последние годы были проведены исследования, результаты которых заставили говорить о возможном этиопатогенетическом значении отдельных видов «пневмотропных» микроорганизмов в развитии БА. Среди микроорганизмов, попавших в поле зрения исследователей, оказалась и Chlamydophila pneumoniae – облигатный внутриклеточный патоген, способный вызывать персистирующую инфекцию.

По данным различных авторов, от 5 до 30% всех обострений БА связано с развитием острой инфекции, вызванной атипичными возбудителями – C. pneumoniae (CP-инфекция) и Mycoplasma pneumoniae (MP-инфекция). Убедительными представляются результаты, свидетельствующие о пусковой роли CP-инфекции в развитии обострения заболевания. Недавние исследования продемонстрировали не просто связь инфекции и обострения БА, но и влияние C. pneumoniae на тяжесть обострения. Такие выводы были сделаны после обнаружения четкой корреляции между маркерами острой CP-инфекции и выраженностью функциональных нарушений у пациентов, переносящих обострение БА.

Непреходящий интерес к обсуждаемой проблеме, подкрепленный результатами большого числа исследований, свидетельствует, что инфекция, вызванная атипичными микроорганизмами (в частности, C. pneumoniae), не является артефактом выборочных исследований, а закономерно присутствует в качестве одного из звеньев патогенеза БА. Высказывающиеся в пользу этого предположения исследователи обращают внимание на особенности морфологии C. pneumoniae, взаимодействия микроорганизма с анатомическими структурами и иммунной системой организма «хозяина». В ряду таких особенностей выделяют рост и размножение C. pneumoniae внутри клеток эпителия дыхательных путей, макрофагов, эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток; природную способность микроорганизма вызывать хроническую инфекцию, часто протекающую субклинически или асимптомно; цилиостаз ресничек мерцательного эпителия бронхов; экспрессию провоспалительных цитокинов инфицированными клетками макроорганизма.

Расширение знаний об участии C. pneumoniae в патогенезе БА привело к определенному изменению взглядов на лечение астмы. На сегодняшний день не существует никаких четких рекомендаций в отношении терапии хронической инфекции при этом заболевании, хотя опыт использования макролидов как возможного дополнительного метода лечения БА насчитывает более 40 лет. Известно, что макролиды обладают не только прямой антибактериальной активностью в отношении внутриклеточных микроорганизмов, к которым относится C. pneumoniae, но и противовоспалительным действием. Именно эти особенности стали основным аргументом в пользу назначения макролидов больным БА с целью оптимизации течения заболевания.

Новые исследования показали, что антибактериальная терапия не может быть альтернативой общепринятому базовому противовоспалительному лечению. Однако применение макролидов может уменьшить количество симптомов и улучшить показатели ФВД у пациентов с подтвержденной инфекцией и трудноконтролируемыми на фоне кортикостероидной терапии проявлениями астмы.

Несмотря на очевидную способность макролидов к противовоспалительному и иммуномодулирующему действиям, эффективность этой группы антибиотиков у пациентов с БА в первую очередь может быть связана с антибактериальным действием. Об этом свидетельствуют данные о сомнительной пользе макролидов при назначении всем категориям пациентов без предварительной селекции по степени тяжести БА и наличию хронической персистирующей CP-инфекции.

Учитывая все вышеизложенное, нами было проведено исследование, целью которого явилось изучение возможности оптимизации контроля БА на основе установления влияния хронической персистирующей CP-инфекции на естественное течение заболевания и оценки эффективности длительной терапии азитромицином у больных БА.

Материал и методы

В 26-недельное открытое сравнительное рандомизированное исследование последовательно включались амбулаторные пациенты старше 18 лет с диагнозом легкой или среднетяжелой персистирующей БА, установленным более чем за 6 мес до включения, с предбронхолитическими значениями $ОФВ_1$>60% от должных величин.

Антитела классов A и G определялись количественно в сыворотке крови методом sELISA. Серонегативными считались пациенты с положительным результатом для IgG (перенесенная ранее инфекция) или отсутствием специфических иммуноглобулинов, серопозитивными – с положительным результатом для IgA + IgG (хроническая персистируюшая инфекция).

Исследование состояло из 2-недельного этапа отбора пациентов, 8-недельного этапа лечения и 16-недельного этапа проспективного наблюдения. Во время этапа отбора и на протяжении всего исследования пациенты ежедневно оценивали симптомы, проводили измерение ПСВ, учитывали количество ингаляций препарата вспомогательной (ситуационной) терапии (сальбутамол). После завершения этапа отбора пациенты переходили в этап лечения и случайным образом распределялись по четырем группам: I группа – лечебная, серопозитивные пациенты; II – лечебная, серонегативные пациенты; III – сравнения, серопозитивные пациенты; IV группа – сравнения, серонегативные пациенты. Лечение состояло в назначении азитромицина (Хемомицин®, Hemofarm A.D., Сербия) по 250 мг внутрь 2 р/нед в течение 8 нед.

Во время каждого визита проводились осмотр пациента, оценка симптомов БА, регистрация прогивоастматической/бронхолитической терапии, оценка частоты и выраженности перенесенных обострений заболевания, нежелательных явлений проводимой терапии, исследование ФВД (спирометрия), тестирование с помощью формализованного теста по контролю над астмой.

Оценка клинической эффективности проводилась с учетом динамики $ОФВ_1$, ПСВ, дневных и ночных симптомов астмы, приема сальбутамола (Вентолин®, GSK, Великобритания).

В исследование был включен 71 пациент с БА (33 с легким персистирующим и 38 со среднетяжелым персистирующим течением заболевания). Средний возраст пациентов составил 56 лет (29-83 года). Все больные ло начала исследования получали терапию ИКС в малых (≤500 мкг/сут в пересчете на беклометазон) или средних (>500-1000 мкг/сут в пересчете на беклометазон) дозах. 37 больных получили терапию азитромицином в полном объеме, т. е. в течение 8 нед в указанной выше дозе.

Результаты

У 33 пациентов (46,5% от общего числа; 19 (57,6%) мужчин и 14 (42,4%) женщин) были выявлены диагностически значимые титры IgA и IgG, что свидетельствовало о хронической персистирующей CP-инфекции. У 22 из их числа (66,7%) имело место среднетяжелое течение БА. В противоположность этому среди 38 серонегативных пациентов среднетяжелое течение заболевания наблюдалось менее чем в половине случаев (42,1%).

К моменту окончания 8-недельной терапии у пациентов I и II лечебных групп отмечено увеличение предбронхолитического $ОФВ_1$ по сравнению с исходным, однако только в I группе изменение показателя было статистически достоверным (с 1,99 до 2,25 л; p=0,01). В то же время отсутствовали достоверные различия при сравнении $ОФВ_1$ у серонегативных пациентов, составлявших II лечебную и IV контрольную группы. Оценка $ОФВ_1$ в различных временных точках относительно исходных величин свидетельствовала, что только у пациентов I группы достоверное улучшение анализируемого показателя сохранялось до конца периода наблюдения.

В I лечебной группе показатель ПСВ также увеличился на фоне лечения азитромицином (с 305,1 до 348 л/мин; p=0,03), достоверно превосходя исходные значения этого показателя в течение всего периода наблюдения. Несмотря на то что во II лечебной и III-IV контрольных группах также имела место тенденция к повышению ПСВ, достоверных различий по сравнению с исходными значениями показателя выявлено не было. Более того, к окончанию проспективного периода наблюдения было отмечено возвращение ПСВ к исходно низким значениям.

По мнению пациентов лечебных групп, в результате проведенного курса антибактериальной терапии выявлено достоверное увеличение балльной оценки уровня контроля над заболеванием (с 17,72±0,96 до 18,61±1,42 балла; p=0,002). На протяжении всего периода наблюдения у этих пациентов сохранялось достигнутое улучшение (17,72±0,96 балла до лечения и 18,78±1,56 балла в конце периода наблюдения). Напротив, пациенты, не получавшие азитромицин, не отметили существенного улучшения уровня контроля над своим заболеванием за все время участия в исследовании.

Во всех четырех группах по окончании лечебного периода снижалась потребность в препаратах «по требованию», уменьшались выраженность и частота дневных и ночных симптомов БА, однако ни в одном случае различия по сравнению с исходным уровнем не были достоверными. Тем не менее дальнейшее наблюдение показало, что на протяжении 16 нед после прекращения приема азитромицина подобная тенденция в отношении частоты потребления сальбутамола «по требованию» и балльной оценки выраженности ночных симптомов сохранялась только в I группе. Выраженность же дневных симптомов БА никак не коррелировала с предшествующим приемом исследуемого препарата.

Обсуждение

Основываясь на научных данных последних лет, CP-инфекцию можно отнести к модифицируемым факторам патогенеза БА. В качестве первого доказательства неслучайной связи хронической CP-инфекции с астмой приводятся результаты сероэпидемиологических исследований, свидетельствующие о высокой частоте обнаружения специфических антител (IgA и IgG) у пациентов с БА по сравнению с общей популяцией. В общей популяции взрослого населения инфицированность C. pneumoniae весьма высока и воспроизводится в достаточно узких пределах: 55-76% – у мужчин и 40-68% – у женщин. Данные исследований, направленных на изучение степени инфицированности больных БА, демонстрируют меньшую определенность. Причина этого может быть скрыта в различии дизайна проводимых в данной области исследований.

Полученные нами данные свидетельствуют, что уровень инфицированности обследованных больных БА не превышает таковой в общей популяции. Более того, он оказался даже более низким, по крайней мере, в отношении мужской популяции. Несмотря на это, наши результаты подтвердили, что во взрослой популяции серопозитивными чаще оказываются мужчины, чем женщины.

Нами была подтверждена справедливость ранее высказанного многими авторами предположения о влиянии хронической хламидийной инфекции на тяжесть БА. Легкое течение заболевания в меньшей степени ассоциировалось с феноменом серопозитивности, нежели среднетяжелое. Это означает, что выявление хронической персистирующей CP-инфекции может служить маркером тяжелого течения БА наряду со степенью бронхиальной обструкции и частотой ежедневных симптомов заболевания.

Существующие стандарты антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей, очевидно, не применимы в отношении хронической персистируюшей CP-инфекции у пациентов с БА. При выборе оптимального антибиотика необходимо учитывать не только особенности спектра активности, но фармакокинетический профиль и профиль безопасности. С этой точки зрения накопленный клинический опыт позволяет считать макролиды наиболее привлекательной группой. Именно этим мы руководствовались при выборе азитромицина для лечения пациентов с БА в нашем исследовании.

В отличие от острой CP-инфекции (например, при внебольничной пневмонии) режимы дозирования макролидов в отношении хронической CP-инфекции не стандартизованы и отличаются от общепринятых (по данным исследований, проводимых на протяжении последних 40 лет). Режим дозирования азитромицина в нашем исследовании – 250 мг 2 р/нед в течение 8 нед – подбирался с учетом результатов уже проведенных исследований с подобным дизайном.

Мониторинг клинических и функциональных показателей являлся основным критерием для оценки эффективности исследуемого метода лечения БА. На первом этапе оценки проводился анализ показателей в двух группах – лечебной и контрольной – без учета серопозитивности. По мнению ряда исследователей, успех применения макролидов при БА в большей мере обусловлен их противовоспалительным действием, особенно при назначении в дозах ниже среднетерапевтических. Мы предположили, что если антибактериальное действие азитромицина не играет существенной роли, то его назначение приведет к ослаблению проявлений БА у всех пациентов независимо от наличия хронической персистирующей CP-инфекции. В действительности при оценке клинических и функциональных параметров по окончании 8-недельного курса лечения мы наблюдали тенденцию к улучшению всех показателей. Изменения не были достоверными. Необходимо отметить, что в отношении ночных проявлений БА и частоты ежедневного приема Вентолина мы наблюдали такую же тенденцию и в контрольной группе. Полученные недостоверные изменения сохранялись в обеих группах до конца периода наблюдения. Таким образом, следует считать, что добавление антибиотика к базисной терапии любому пациенту с неконтролируемыми проявлениями БА не приводило к существенному ослаблению симптомов заболевания, и, следовательно, нельзя связывать предполагаемый эффект препарата только с его противовоспалительным и иммуномодулирующим действием.

Дальнейшая оценка эффективности антибактериальной терапии проводилась в каждой группе отдельно. Выделение четырех групп и сравнение динамики оцениваемых клинических и функциональных показателей в двух лечебных (I и II) и двух серонегативных группах (II и IV) также проводились нами с целью попытки оценить вклад противовоспалительного и антибактериального эффектов азитромицина в динамику состояния обследуемых пациентов.

Наше исследование показало, что ФВД (величина $ОФВ_1$, значение утренней ПСВ) достоверно улучшалась на фоне лечения только у пациентов с подтвержденной инфекцией, т. е. в группе I. Более того, важным фактом является то, что описанные изменения сохранялись у пациентов на протяжении всего периода наблюдения. В то же время во II группе, включавшей серонегативных пациентов, а потому не предполагавшей развития антибактериального эффекта азитромицина, $ОФВ_1$

увеличился недостоверно, а утренняя ПСВ и вовсе не изменялась на протяжении лечебного периода и периода наблюдения. Подтверждением противовоспалительного действия азитромицина могла бы служить положительная динамика показателей ФВД при сравнении их в двух серонегативных группах. Однако мы не наблюдали достоверных различий в уровнях $ОФВ_1$ и ПСВ у пациентов упомянутых групп.

Дневные и ночные проявления БА, а также потребность в ежедневном приеме вспомогательной терапии (Вентолин) уменьшались у обследованных пациентов во всех группах на фоне лечения азитромицином, однако эти изменения не были достоверными и носили кратковременный характер. Исключение составили пациенты III и IV групп, дневные симптомы БА у которых не изменялись в ходе исследования.

Таким образом, мы подтвердили антибактериальную эффективность азитромицина у пациентов с БА, инфицированных C. pneumoniae, что соотносится с данными ряда исследований последних лет, описанных выше.

Одним из критериев включения пациентов в наше исследование была оценка степени тяжести БА. В дальнейшем на протяжении всего исследования для определения степени эффективности проводимого лечения нами использовалась периодическая оценка уровня контроля над БА. Такой подход, согласно последним рекомендациям GINA, является оптимальным для предсказания объема терапии, в которой нуждается или будет нуждаться пациент, а также ответа на проводимое лечение. Правильная оценка контроля над БА является весьма важным моментом при принятии решения о текущей терапии. В ряде случаев пациенты с БА склонны переоценивать степень контроля над своей болезнью, а также самостоятельно изменять объем терапии при ухудшении симптомов, в основном за счет увеличения суточной дозы препаратов экстренной помощи. С другой стороны, недавние исследования, посвященные изучению проблемы контроля над БА, показывают, что полный контроль над заболеванием достигается лишь у небольшого числа пациентов и зачастую не превышает 5%. Число больных, использующих ИКС, не превышает в разных странах 30%, оценка ФВД за последний год проведена не более чем у 35% больных, при этом, несмотря на наличие симптомов, пациенты считают, что заболевание у них хорошо контролируется.

В ряду валидированных инструментов для оценки контроля над клиническими проявлениями БА в GINA предлагается тест по контролю над астмой (АСТ). В нашем исследовании АСТ применялся у всех пациентов, поскольку является простым и удобным для использования в амбулаторных условиях, достаточно чувствительным к изменению состояния больного и позволяет легко интерпретировать результаты контроля астмы в рамках 4 нед наблюдения. На момент включения в исследование ни один пациент не демонстрировал полного контроля над заболеванием по результатам тестирования. Это соответствовало критериям включения в исследование. Большинство пациентов лечебной группы (34; 91,9%) и группы контроля (32; 94,1%) исходно имели плохой контроль над БА. Остальные пациенты демонстрировали неполный контроль над заболеванием. В результате проведенного курса антибактериальной терапии выявлено достоверное увеличение балльной оценки уровня контроля над заболеванием, по мнению пациентов обеих лечебных групп – как I (18,00±0,93 балла исходно и 19,38±1,51 балла по окончании лечения; p=0,03), так и II (17,80±1,03 балла исходно и 18,50±1,08 балла по окончании лечения; p=0,03). Напротив, пациенты, не получавшие азитромицин, не отметили существенного улучшения уровня контроля над своим заболеванием за все время участия в исследовании. Таким образом, мы получили данные об эффективности макролидов в отношении улучшения контроля над БА без изменения объема основной противовоспалительной терапии ИКС и на фоне тенденции к уменьшению приема Вентолина.

Несмотря на то что в обеих лечебных группах были получены положительные достоверные результаты без акцента на наличии СР-инфекции, увеличение доли пациентов с неполным контролем до 10 (27,0%) произошло за счет тех, кто составил I серопозитивную группу. Таким образом, можно говорить о том, что назначение макролидов позволяет добиться лучшего контроля над БА именно у пациентов с доказанной СР-инфекцией.

Частота и тяжесть обострений у пациентов с БА также могут свидетельствовать об уровне контроля над заболеванием. Мониторинг состояния пациентов в нашем исследовании показал преобладание обострений легкой степени тяжести, за исключением одного случая среднетяжелого обострения в группе контроля. Достоверных различий в частоте обострений БА в различных группах отмечено не было, однако в контрольных группах обострения развивались чаще. Из четырех случаев, зарегистрированных в лечебных группах, три произошло во II (серонегативной) группе. Необходимо отметить, что меньшая встречаемость обострений, хотя и недостоверная (p>0,05), сочеталась с большей эффективностью исследуемой терапии в I группе. Такой вывод можно сделать на основании подтверждения достоверного улучшения показателей ФВД в данной группе на фоне лечения азитромицином и сохранения достоверно высоких показателей ФВД в течение всего периода наблюдения.

Назначение адекватной терапии БА всегда необходимо осуществлять с должным вниманием к безопасности лечения, риску развития побочных эффектов. За все время нашего исследования было зарегистрировано 55 нежелательных явлений (НЯ) у 32 пациентов. При этом отсутствовала достоверная разница в частоте НЯ между лечебными группами (29) и группами контроля (26) – p=0,46. В большинстве своем НЯ имели легкую степень тяжести; ни одного тяжелого или серьезного НЯ зарегистрировано не было. В результате ни один пациент не был исключен из исследования по причине развития НЯ.

Часть НЯ была отнесена к группе имеющих возможную связь с приемом исследуемого препарата, поскольку регистрировалась во время лечебного периода. Во всех случаях симптомы проходили до завершения лечебного периода и не требовали досрочного прекращения приема азитромицина. Таким образом, можно говорить о том, что применение азитромицина у пациентов с БА в дозе 250 мг 2 р/нед в течение 8 нед является безопасным.

Недостатком нашего исследования был его открытый дизайн, т. е. отсутствие группы плацебо. Во всех исследованиях подобного типа отсутствие плацебо контроля снижает ценность полученных результатов. Однако, разделив всех пациентов на четыре группы, мы попытались уменьшить вероятность получения ложных результатов. Своеобразным плацебо в таком случае можно было бы назвать неинформированность пациентов, получавших лечение азитромицином, о наличии или отсутствии у них хронической персистирующей СР-инфекции. Кроме того, в нашем исследовании использовались только клинические критерии оценки эффективности антибактериальной терапии. Дальнейшие исследования должны быть направлены на выявление степени воздействия макролидов на воспаление в дыхательных путях.

Список литературы находится в редакции.
Статья напечатана в сокращении.

Фарматека, 2009, № 19.

Наш сайт www.health-ua.com В среднем более 8000 посещений в день* • Архив «Медичної газети «Здоров'я України» с 2003 года *http://top.bigmir.net/report/58476