

7. *Guyatt G.H., Feeny D., Patrick D.* Proceedings of the international conference on the measurement of quality of life as an outcome in clinical trials: postscript. *Controll. Clin. Trials.* 1991; 12: 266–269.
8. *Jones P.W.* Quirk of health status for chronic air flow limitation — the St. George's Respiratory Questionnaire. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145 (6): 1321–1327.
9. *Mahler D.A., Rosiello R.A., Harver A. et al.* Comparison of clinical dyspnea ratings and psychophysical measurements on respiratory sensation in obstructive airway disease. *Ibid.* 1987; 135: 1229–1233.
10. *Pinelli E., Frisach M.F., Crambes O., Pipy B.* Fenspiride inhibits the production of eicosanoids after stimulation of airways epithelial cells by histamine. *Eur. Respir. J.* 1994; 7 (suppl.18): 186S.
11. *Pipy B., Pinelli E., Forgue M.F. et al.* Fenspiride inhibits arachidonic acid metabolite production and cytosolic Ca<sup>2+</sup> increase by inflammatory macrophages. *Ibid.* 1992; 5: 237.
12. *Pipy B., Quartulli F., Pinelli E. et al.* Histamine H1 receptor mediated calcium increase and eicosanoid production in WI 26VA4 human lung epithelial cell line: effect of fenspiride. *Ibid.* 1995; 8 (suppl.19): 43S.
13. *Siafakas N.M. et al.* Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Ibid.* 1995; 8: 1398–1420.
14. *Tardif C., Ozenne G., Patron P. et al.* Effect of fenspiride on exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Ibid.* 1993; 6 (suppl.17): 426S.

Поступила 22.05.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248–085.272.4.032.23

*Е.И.Соколов, К.А.Зыков, А.Л.Пухальский, В.Г.Цыпленкова, В.И.Шевелев*

## ИНГАЛЯЦИИ УЛЬТРАМАЛЫХ ДОЗ АЛКИЛИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ<sup>1</sup>

Лаборатория пульмонологии Московского государственного  
медико-стоматологического университета, Москва

INHALATIONS OF ULTRA-LOW DOSES OF ALKYLATING DRUGS IN THE TREATMENT OF ASTHMA

*E.I.Sokolov, K.A.Zykov, A.L.Pukhalsky, V.G.Tsyplenkova, V.I.Shevelev*

### Summary

The treatment of severe steroid-dependent asthma is a very serious problem. Our aim was to work out a new method of asthma treatment with inhalations of ultra-low (non-cytotoxic) doses of an alkylating drug (Melphalan) and to investigate its efficacy and tolerability.

Forty-two patients with moderate and severe asthma, enrolled into a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, were divided into two groups: 21 patients from the Melphalan-treated group (MTG) were treated with the standard therapy plus 5 daily inhalations of 0.1 mg of Melphalan, while the control group (CG) patients (21 persons) were treated with the standard therapy plus placebo inhalations. Spirometric, biochemical, hematological and immunological data were obtained before and 10 days after the treatment. Fiberoptic bronchoscopy with further investigation of bronchial mucosa biopsies was performed in 33 of 42 patients. There were no adverse events during the study. No patient dropped out of this study. An exertion tolerance increased and exacerbation severity and frequency of  $\beta_2$ -agonist inhalations markedly reduced in MTG. A positive dynamics of lung ventilation parameters ( $p < 0.05$ ) and of the exertion tolerance was revealed in MTG, while changes in the CG were unreliable. In 60% of MTG patients histo-ultrastructural signs of bronchial epithelium regeneration were revealed.

In conclusion, our data suggest that combined therapy with inhalation of ultra-low doses of Melphalan is a safe and effective method of asthma treatment and needs further investigations.

### Резюме

Лечение тяжелой бронхиальной астмы (БА) в настоящее время является серьезной проблемой. Целью исследования является разработка нового метода лечения БА ультранизкими (не цитотоксическими) дозами алкилирующего препарата мелфалана и оценка его эффективности и безопасности.

В одноцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании участвовали 42 пациента с БА среднетяжелой и тяжелой степени. Пациентам контрольной группы (21 человек) проводилось стандартное общепринятое лечение с дополнительными ежедневными ингаляциями плацебо. Пациентам основной группы (21 человек), помимо стандартной терапии, проводились ежедневные

<sup>1</sup> Авторским коллективом получен патент Российской Федерации № 2162322 на изобретение "Способ лечения бронхиальной астмы и препарат для ее лечения".

ингаляции 0,1 мг мелфалана в течение 5 дней. Всем больным до и через 10 дней после лечения выполняли спирометрические, биохимические, гематологические и иммунологические исследования. У 33 из 42 пациентов проведены фибробронхоскопии с последующим гистоультраструктурным исследованием бронхобиоптатов. Побочных реакций на ингаляции ультранизких доз мелфалана не было отмечено. Ни один пациент не выбыл из исследования. Толерантность к физической нагрузке увеличилась, а частота использования  $\beta_2$ -агонистов и тяжесть приступов БА в основной группе значительно снизились ( $p < 0,05$ ). Позитивные изменения показателей функции внешнего дыхания также были более выражены у пациентов основной группы. Отмечена достоверная положительная динамика показателей клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета у пациентов основной группы, в то время как изменения аналогичных параметров в контрольной группе были незначимы. У 60% пациентов основной группы после лечения отмечены гистоультраструктурные признаки регенерации эпителия.

Полученные данные показали, что ингаляционная терапия БА ультранизкими дозами мелфалана является безопасным и эффективным методом лечения данного заболевания; требуются дальнейшие разработки в этом направлении.

В последние годы в общей структуре заболеваемости и смертности отмечается тенденция к увеличению удельного веса хронических обструктивных заболеваний легких, из которых основными являются хронический бронхит и бронхиальная астма (БА). В промышленно развитых странах количество больных БА составляет около 5% населения [7]. В России более 7 млн человек страдают астмой, причем около 1 млн из них имеют тяжелые формы болезни [4,5].

БА представляет собой не только медицинскую, но и серьезную экономическую проблему. Прямые и косвенные годовые затраты, связанные с этой патологией, в США в 1998 г. составили более 12,7 млрд долларов [10].

Основной патогенеза БА являются воспалительные изменения бронхиального дерева, выраженность которых играет главную роль в формировании клинической картины заболевания и характеризуется увеличением числа активированных Т-лимфоцитов, эозинофилов и тучных клеток [7].

Наиболее выраженным противовоспалительным эффектом обладают глюкокортикостероиды (ГКС), которые широко применяются для терапии БА. Разработка воспалительной теории БА привела к созданию новых групп противовоспалительных препаратов, однако появление новых лекарств и схем лечения не привело к кардинальному улучшению ситуации. Некоторые авторы даже полагают, что терапия ингаляционными ГКС является паллиативом [2]. В то же время пероральные формы ГКС зачастую назначались бессистемно и бесконтрольно, что привело к появлению большого числа пациентов, нуждающихся в поддерживающей терапии системными ГКС. Лечение таких больных представляет на настоящий момент серьезную проблему [5].

Для снижения зависимости пациента от приема пероральных ГКС применяется ряд препаратов: циклоспорин, метотрексат и др., которые позволяли снизить поддерживающую дозу ГКС. Однако их применение при БА остается сомнительным из-за большой вариабельности эффектов, значительного количества побочных реакций и ограниченного клинического опыта [6].

Активность алкилирующих соединений в настоя-

щий момент объясняется универсальным механизмом их действия, согласно которому цитостатический эффект связан с образованием внутри- и межмолекулярных сшивок ДНК-ДНК, а также со вступлением в реакцию алкилирования аминокислотных остатков, в результате чего нарушается вторичная и третичная структура белковой молекулы [4].

В настоящий момент можно говорить лишь об отдельных попытках сформулировать тактику лечения стероидозависимых больных БА иммуносупрессивными препаратами.

Одним из них является мелфалан — бифункциональное алкилирующее соединение, которое (как и другие препараты этого класса) алкилирует многие внутриклеточные структуры за счет образования нестабильного иона этилениммониума при режиме дозирования, применяемом в онкологической практике (10 мг/сут для больного массой тела 70 кг). Следует отметить, что наименьшая доза, применяемая в клинике, была 2,0 мг/сут [8,11].

Ранее было показано *in vitro*, что очень низкие дозы (более чем в 100 раз ниже терапевтических) алкилирующих препаратов оказывают не цитостатическое действие, призванное полностью подавить иммунный ответ, а проявляют иммуномодуляторный эффект. В экспериментах установлено, что в ультранизких дозах алкилирующие препараты не вызывают образование перекрестных сшивок ДНК-ДНК и ДНК с белками, а взаимодействуют с поверхностными клеточными рецепторами к различным цитокинам. В частности, данный эффект был выявлен в отношении тяжелой  $\beta$ -цепи рецептора к IL-2, блокада проведения по которому приводила к подавлению пролиферации лимфоцитов, предварительно стимулированных фитогемагглютинином или конканавалином А [9].

Как известно, CD3-лимфоциты являются "оркестрантами" воспаления в бронхиальном дереве, а IL-2 — ключевым фактором клеточной пролиферации и активации, поэтому блокада IL-2R приводит к снижению активации клеток (как лимфоцитов, так и эозинофилов), что уменьшает интенсивность воспаления в месте действия ультрамалых доз мелфалана.

Целью нашего исследования явилась разработка нового метода лечения тяжелой БА ингаляциями ультрамалых доз мелфалана<sup>2</sup>.

### Материалы и методы

В исследование были включены 42 больных (мужчин 22 и женщин 20), соответствующих критериям неатопической среднетяжелой и тяжелой БА, поступивших в пульмонологическое отделение Спасо-Перовского госпиталя Мира и Милосердия (Москва). Степень тяжести астмы определялась по критериям Европейской сети для изучения механизмов тяжелой астмы (*ENFUMOSA*). Средний возраст больных составил  $56,4 \pm 16,9$  года. Средняя продолжительность заболевания составила 8,5 года. Табакокурением злоупотребляли 12 (29%) пациентов.

Критериями исключения из исследования являлись беременность, нарушения функции почек или печени, сахарный диабет, туберкулез, онкологические заболевания.

Из 42 человек 31 (74%) находился на постоянной поддерживающей терапии пероральными ГКС, а 11 (26%) их получали курсами. Все больные использовали бронходилататоры и большие дозы ингаляционных ГКС.

Пациенты случайным методом были разделены на 2 группы по 21 человеку в каждой (контрольная и основная). Всем пациентам контрольной группы проводилась стандартная терапия и ежедневные ингаляции плацебо (изотонический раствор хлорида натрия) в течение 5 дней, а пациентам основной группы — стандартная терапия в комбинации с ингаляциями ультранизких доз мелфалана. Ингаляции проводились в дозе 0,1 мг мелфалана ежедневно в течение 5 дней (в качестве растворителя использовался изотонический раствор хлорида натрия). Поддерживающая терапия после лечения оставалась без изменений. После проведения курса ингаляционной терапии стероидозависимым пациентам даже при хорошем самочувствии было рекомендовано не снижать обычную поддерживающую дозу пероральных ГКС.

Обследование проводилось в динамике (до и через 5 дней после окончания курса ингаляционной терапии) с использованием общеклинических (развернутый анализ крови, анализ мочи, биохимический анализ крови), функциональных, лабораторных и специальных методов исследования.

Для удобства статистической обработки был применен клинический индекс (КИ), который рассчитывали на основании следующих показателей: одышка, кашель, толерантность к физической нагрузке, субъективное самочувствие пациента в межприступный период до и после лечения. Отдельно определялись частота использования короткодействующих ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов, а также частота и тяжесть приступов. Для оценки признаков мы использовали

5-балльную систему. Наименьшая выраженность признака соответствовала 1 баллу, наибольшая — 5. Для оценки частоты использования ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов применена следующая схема: 0–2 р/сут — 1 балл; 2–4 р/сут — 2 балла; 4–6 р/сут — 3 балла; 6–8 р/сут — 4 балла; более 8 р/сут — 5 баллов.

Анализ показателей механики дыхания проводился методом компьютерной флоуметрии на системе "SuperSpiro" ("MicroMedical", Великобритания), получаемые результаты выражались в процентах к должной величине. Оценивались следующие показатели: FVC, FEV<sub>1</sub>, PEF, MEF<sub>75</sub>, MEF<sub>50</sub> и MEF<sub>25</sub>. Пикфлоуметром ("MicroMedical", Великобритания) пациенты 2 раза в день фиксировали пиковую скорость выдоха (ПСВ).

Для проведения ингаляций применялся аппарат "Bronchoscreen" ("Erich Jaeger", Германия), который позволял оценить точную дозу введенного препарата и контролировать уровень аэродинамического сопротивления (RAW) методом перекрытия воздушного потока для исключения местного ирритативного действия мелфалана.

Фибробронхоскопия (ФБС) с биопсией слизистой оболочки бронхиального дерева была проведена 33 из 42 пациентов. Выполнение исследования 9 больным не представлялось возможным из-за тяжести состояния больных. ФБС выполняли по стандартной методике под местной анестезией фибробронхоскопом BF-30 фирмы "Olympus", Япония.

Для характеристики эндоскопической картины воспалительных изменений бронхов использовалась классификация Г.И.Лукомского и соавт. С целью математической обработки результатов эндоскопического исследования применялась качественно-количественная оценка воспалительных изменений бронхиального дерева. Учитывались гиперемия, отек, количество секрета, его вязкость и характер. Данная оценка проводилась по 4-балльной шкале, при этом отсутствие патологических изменений принималось за 0 баллов, а максимальная выраженность признака — за 3 балла.

Бронхиопаты обрабатывались по стандартной методике с заливкой в аралдит. Полутонкие срезы толщиной 1–2 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и толудиновым синим; ультратонкие срезы толщиной 70–80 нм после двойного контрастирования уранилацетатом и цитратом свинца просматривали в электронном микроскопе JEM-100 C-X (Япония) при ускоряющем напряжении 80 кВ.

Фенотипирование лимфоцитов периферической крови проводилось на лазерном проточном цитометре Beckman Coulter Epics XL реагентами Caltag Laboratories с одинарной меткой. Определялись уровни следующих CD-маркеров: CD3, CD4, CD8, CD20, CD25 (легкая цепь IL-2R), CD16, CD95 (Fas-рецептор).

Функциональная активность фагоцитов оценивалась по результатам латекс-теста, теста с зимозаном и нитросиним тетразолием.

<sup>2</sup> Материал исследований доложен на ежегодных конгрессах ERS в Мадриде, 1999 г.; Флоренции, 2000 г. и Берлине 2001 г.



Рис.1. Динамика частота и тяжести приступов астмы.

Статистическая обработка результатов для параметрических данных проводилась с использованием *t*-критерия Стьюдента, для непараметрических — критерия Вилкоксона.

Все больные заполняли форму информированного согласия для участия в данном исследовании, которое проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией в модификации 41-й Всемирной медицинской ассамблеи (Гонконг, 1989 г.) и законами Российской Федерации.

## Результаты

Побочных эффектов в процессе лечения мелфаланом отмечено не было. При проведении данной работы ни один из пациентов основной или контрольной групп не выбыл из исследования.

В ходе лечения как у пациентов контрольной, так и основной группы отмечены уменьшение одышки и кашля, но в основной группе выявлено статистически значимое увеличение толерантности к физической нагрузке (с  $2,1 \pm 0,6$  до  $4,4 \pm 0,7$  балла,  $p < 0,05$ ), тогда как в контрольной — с  $4,0 \pm 0,6$  до  $4,2 \pm 0,4$  балла. В основной группе достоверно снизилась час-

тота использования ингаляционных короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов с  $4,6 \pm 0,5$  до  $3,6 \pm 0,5$  балла ( $p < 0,05$ ), в контрольной — с  $4,5 \pm 0,6$  до  $4,3 \pm 0,5$  балла. КИ при терапии мелфаланом снизился с 4,3 до 2,9 балла, в то время как в контрольной группе, получавшей в ингаляциях плацебо, КИ изменился лишь с 4,2 до 3,9 балла.

Частота приступов БА у больных обеих групп не изменилась, однако их тяжесть достоверно снизилась в основной группе по сравнению с контрольной (рис.1). Пациенты после курса ингаляций мелфалана купировали возникающие приступы самостоятельно (в основном, ингаляциями короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов), в то время как больные контрольной группы часто были вынуждены прибегать к медицинской помощи. Данные ФВД больных представлены в табл.1.

Как видно из приведенной табл.1, у пациентов основной группы отмечается достоверное улучшение показателей легочной вентиляции (более выраженное, чем у пациентов контрольной группы).

Ни в основной, ни в контрольной группе значимого роста RAW во время ингаляций при вдыхании аэрозоли с мелфаланом и плацебо не зафиксировано, что свидетельствовало об отсутствии раздражительного эффекта применяемых препаратов. Циркадные колебания ПСВ по данным пикфлоуметрии в основной группе оказались ниже, чем в контрольной.

Показатели клинического анализа крови не претерпели изменений в обеих группах. Лишь в основной группе отмечено достоверное повышение количества тромбоцитов (с  $302,82 \pm 15,17$  до  $362,56 \pm 24,62 \cdot 10^9/\text{л}$ ), в то время как в контрольной изменения были незначимы.

Динамика показателей биохимического анализа крови, анализа мочи была незначима в обеих группах.

При фенотипировании лимфоцитов периферической крови после лечения в обеих группах не было зафиксировано значимых изменений уровней CD3, CD4,

Таблица 1

Показатели ФВД у больных основной и контрольной групп до и после лечения

Показатель ФВД	Основная группа		Контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
FVC	75,9 $\pm$ 4,1	90,8 $\pm$ 4,43*	71,7 $\pm$ 4,4	81,99 $\pm$ 5,17
FEV <sub>1</sub>	55,3 $\pm$ 4,5	69,15 $\pm$ 5,62*	53,0 $\pm$ 4,3	65,00 $\pm$ 5,52*
PEF	50,9 $\pm$ 3,8	70,5 $\pm$ 5,27*	48,8 $\pm$ 3,8	64,81 $\pm$ 4,7*
MEF <sub>75</sub>	31,2 $\pm$ 3,9	43,75 $\pm$ 5,90*	30,8 $\pm$ 4,6	40,57 $\pm$ 5,51*
MEF <sub>50</sub>	26,8 $\pm$ 3,3	38,1 $\pm$ 4,46*	23,8 $\pm$ 3,6	31,85 $\pm$ 4,06
MEF <sub>25</sub>	34,2 $\pm$ 3,1	44,05 $\pm$ 4,12*	32,3 $\pm$ 3,0	38,37 $\pm$ 3,88

\* — Статистически значимые изменения.



Рис.2. Показатели фенотипирования лимфоцитов больных основной и контрольной групп до и после лечения (в % к исходному уровню), \* — данные медиан.

Таблица 2

Показатели фагоцитоза больных основной и контрольной групп до и после лечения

Показатели фагоцитоза	Основная группа		Контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФАН	47±3,01	45,5±2,22	46,4±2,39	47,8±2,87
ФЧ	3,8±0,24	4,5±0,29*	4,4±0,38	3,98±0,21
ФР	11,8±1,53	13,7±1,54	13,7±1,78	13,78±1,56

\* Изменение показателя является достоверным ( $p < 0,05$ ).

CD8, CD16, CD20. В то же время при лечении ингаляциями ультрамалых доз мелфалана выявлено достоверное снижение уровня CD95 (*Fas*-рецептор) (рис.2) с  $32,85 \pm 4,71$  до  $21,16 \pm 4,01$  ( $p < 0,05$ ), что происходило из-за снижения активации этих клеток. У пациентов основной группы отмечена тенденция к снижению экспрессии CD25 (легкая цепь рецептора к IL-2). В контрольной группе этот показатель увеличился.

При исследовании функциональной активности фагоцитов в основной группе отмечено достоверно возрастание фагоцитарного числа (ФЧ), отражающее способность клеток к захвату фагоцитируемых частиц при незначительных изменениях фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН) и фагоцитарного резерва (ФР) (табл.2).

По данным фибробронхоскопии при лечении ингаляциями ультрамалых доз мелфалана наблюдалось резкое снижение вязкости секрета (с  $1,8 \pm 0,2$  до  $0,75 \pm 0,09$ ,  $p < 0,01$ ) при незначительном снижении его количества. Отмечено изменение характера секрета с серозно-гнойного на слизистый (с  $1,10 \pm 0,10$  до  $0,75 \pm 0,09$ ,  $p < 0,03$ ), в то время как в контрольной группе его вязкость и характер менялись незначительно: с  $1,31 \pm 0,19$  до  $1,08 \pm 0,22$  и с  $1,0 \pm 0,15$  до

$0,92 \pm 0,16$  соответственно. Гиперемия и отек слизистой оболочки бронхиального дерева значительно уменьшались в основной группе (с  $0,45 \pm 0,14$  до  $0,1 \pm 0,07$ ,  $p < 0,01$  и с  $1,4 \pm 0,17$  до  $0,6 \pm 0,13$ ,  $p < 0,03$  соответственно) по сравнению с контрольной (с  $0,69 \pm 0,12$  до  $0,46 \pm 0,17$  и с  $1,15 \pm 0,13$  до  $0,62 \pm 0,17$ ,  $p < 0,03$  соответственно).

Число пациентов с положительной динамикой по данным ФБС среди больных основной группы больше, чем в контрольной группе (85 и 61% соответственно).

По данным гистологического исследования бронхобиоптатов до лечения у всех больных отмечались характерные для БА гистоультраструктурные изменения слизистой оболочки бронхиального дерева [3] (редукция мерцательного аппарата, утолщение базальной мембраны, инфильтрация эпителия и подслизистого слоя воспалительными клетками, гипертрофия подслизистых желез, гипертрофия гладких мышц, субэпителиальный фиброз) (рис.3).

После лечения мелфаланом в 60% случаев у пациентов отмечалась положительная динамика в гистоультраструктуре слизистой оболочки бронхов. Морфологические изменения заключались в восстановлении мукоцилиарного аппарата эпителиоцитов, нормализации количества и ультраструктур бокаловидных клеток, восстановлении межклеточных контактов, пролиферации эпителиоцитов и их органелл (в основном митохондрий), уменьшении отека слизистой оболочки, уменьшении количества клеток воспаления в подслизистом слое (рис.4).

При традиционном лечении положительная динамика по данным бронхобиоптатов отмечалась только в 23% случаев и заключалась в уменьшении инфильтрации клеточными элементами слизистой оболочки без полноценной регенерации эпителия.

### Заключение

Как известно, применение терапевтических доз алкилирующих препаратов приводит к развитию



Рис.3. Трансформация бронхиального эпителия при астме. Слущивание эпителиоцитов. Сосуды полнокровны с большим количеством эозинофилов. Полутоновый срез, окраска гематоксилином и эозином.  $\times 600$ .

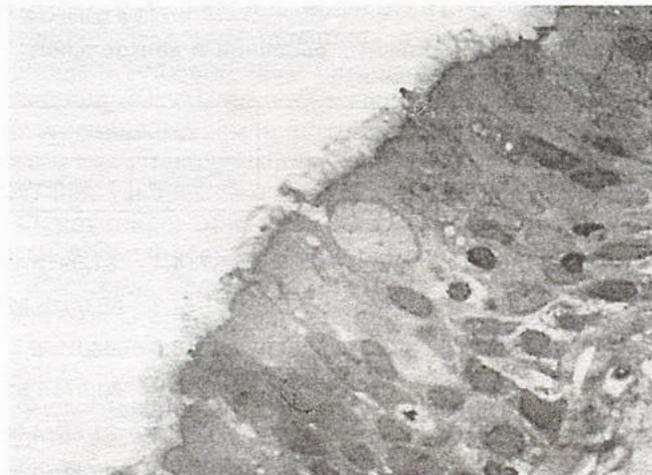


Рис.4. Восстановление эпителиальных структур. Большое количество ресничек. Нормализация соотношения реснитчатые/бокаловидные клетки. Полутоновый срез, окраска гематоксилином и эозином.  $\times 600$ .

большого количества побочных эффектов, что является лимитирующим фактором их использования для лечения БА. В случае применения ультранизких доз мелфалана резко уменьшаются общерезорбтивное действие и риск развития побочных реакций. Снижение дозы препарата повышает специфичность, когда алкилируются только наиболее чувствительные к действию препарата структуры.

Ингаляции ультранизких доз мелфалана давали хороший клинический эффект, выражающийся в уменьшении одышки и кашля, увеличении толерантности к физической нагрузке, а также в снижении частоты использования ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов. В ходе исследования нами отдельно не ставилась задача оценки возможности снижения использования ГКС, поэтому всем пациентам было рекомендовано сохранять поддерживающую дозу после лечения.

Как отмечалось, частота приступов БА у больных контрольной и основной групп после проведенного лечения не отличалась. Однако тяжесть приступов при этом резко снизилась в группе больных, получавших терапию мелфаланом. Мы предположили, что ультранизкие дозы мелфалана не элиминируют триггерных механизмов бронхоспазма, а, снижая интенсивность воспаления в бронхиальном дереве, приводят к уменьшению тяжести приступов. Данные изменения подтверждаются улучшением показателей спирометрии у больных астмой при ингаляционном лечении ультранизкими дозами мелфалана.

Для терапевтических доз мелфалана в качестве одного из побочных действий описана тромбоцитопения, однако при применении ультранизких доз препарата нами отмечено достоверное увеличение количества тромбоцитов в периферической крови. Как известно, степень активации тромбоцитов и их потребление в легких прямо коррелируют с тяжестью БА, поэтому отмеченные нами изменения можно объяснить снижением воспаления в бронхиальном дереве, уменьшением активации тромбоцитов, уменьшением их потребления в легких и соответственно повышением их количества в периферической крови.

Важным результатом исследования мы считаем отсутствие иммунодепрессивного влияния ингаляций ультранизких доз мелфалана на состояние клеточного иммунитета (после лечения уровни CD3,4,8,16,20 в обеих группах не изменились). Также не отмечены отличия в фагоцитарной активности нейтрофилов и уровнях фагоцитарного резерва. При этом ФЧ в основной группе достоверно увеличилось, что отражает положительное влияние проводимой терапии на фагоцитарное звено иммунной системы. Эти данные доказывают, что ультранизкие дозы алкилирующих препаратов не обладают цитостатическим действием, являясь, скорее, иммуномодуляторами.

Как известно, хроническое воспаление воздухоносных путей ассоциировано с повреждением эпителия (играющим одну из важнейших ролей в патогенезе БА) и притоком клеток воспаления (лимфоцитов и гранулоцитов), несущих на своей поверхности *Fas*-

лиганд. Одновременно с этим активируется регенераторный процесс в эпителии, и поэтому повышается экспрессия *Fas*-рецептора на пролиферирующих эпителиоцитах. Связывание *Fas*-рецептора и *Fas*-лиганда приводит к повышенной активации процесса апоптоза в клетках эпителия и его дегенерации. В соответствии с полученными нами данными уровень CD95 (*Fas*-рецептор) лимфоцитов снизился в основной группе ( $p < 0,05$ ), не претерпев изменения в контрольной. По нашему мнению, это происходит из-за блокады *Fas*-рецептора мелфаланом.

При ингаляциях препарата блокада CD95 на эпителиоцитах может прервать апоптотический каскад, вследствие чего становится возможной полноценная регенерация эпителия с восстановлением его структурной и функциональной целостности.

Противовоспалительная активность ультранизких доз мелфалана отражена в снижении уровня CD25 (легкая цепь IL-2R) в основной группе. Как указывалось выше, при действии ультранизких доз алкилирующих препаратов происходит блокирование проведения сигнала по IL-2R, что приводит к снижению активации лейкоцитов и интенсивности воспаления в бронхах.

Наши предположения о механизме действия предлагаемого метода подтверждаются эндоскопическими и морфологическими критериями. В основной группе по данным ФБС воспалительные изменения бронхиального дерева значительно менее выражены после лечения, чем в контрольной группе. Проведенные гистологические исследования доказывают, что при лечении больных с БА ингаляциями ультрамалых доз мелфалана происходят регенеративные изменения эпителия, вплоть до восстановления его структурной целостности как пласта.

Проведенное исследование показало, что ингаляционная терапия БА ультранизкими дозами мелфалана является безопасным и эффективным методом лечения данного заболевания; требуются дальнейшие разработки в данном направлении.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Волков В.Т., Стрелис А.К. Бронхиальная астма (метаболическая концепция, новое в патогенезе и лечении). Томск: Сиб. мед. ун-т; 1996.
2. Соколов Е.И., Зыков К.А., Вешкина А.И. и др. Сравнительная морфологическая характеристика слизистой оболочки бронхов у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. *Арх. пат.* 2000; 4: 31–37.
3. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис; 1999. Е-144.
4. Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997.
5. Чучалин А.Г. Тяжелая бронхиальная астма. *Рус. мед. журн.* 2000; 12: 482–487.
6. Executive summary: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Asthma Education Program Office of Prevention, Education, and Control National Heart, Lung, and Blood Institute National Institutes of Health Bethesda, Maryland 20892 Publication No. 94-3042A Reprint. July 1994, p i.
7. McFadden E.R., Jr. In: Braunwald E. et al., eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th ed. New York; 2001. 1456–1463.

8. *Omoto E., Deguchi S., Kimura F.* Low-dose melphalan for treatment of high-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1996; 10 (4): 609–614.
9. *Pukhalsky A., Topiygina A., Khaidukov S.* *Mediat. Inflamm.* 1995; 4: 175–180.
10. Self-reported asthma prevalence among adults — United States, 2000. *Morbid. Mortal. Wkly Rep.* 2001; 50 (32): 682–686.
11. U.S. pharmacopeial convention drug information — United States pharmacopeial convention. Updated: March 1997. New York; 1997; vol.I.

Поступила 23.05.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248–085.357.45.032.23

*А.Н.Цой, Л.С.Аржакова, В.В.Архипов*

## ФАРМАКОДИНАМИКА И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ У БОЛЬНЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

ММА им. И.М.Сеченова

PHARMACODYNAMICS AND CLINICAL EFFICACY OF INHALED GLUCOCORTICOSTEROIDS  
IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA EXACERBATION

*A.N.Tsoy, L.S.Arzhakova, V.V.Arkipov*

### Summary

The aim of the study was to evaluate pharmacodynamics and clinical efficacy of inhaled glucocorticosteroids (IGCS) when used via nebulizer or spacer in patients with bronchial asthma (BA) exacerbation needed to be admitted to a hospital.

The study involved 40 patients with BA exacerbation (the average age was 40.1±5 years, males/females ratio was 27.5%/72.5%) having the forced expiratory volume for 1 sec (FEV<sub>1</sub>) of 30–65% of the predictive values.

The patients were randomly divided to 3 groups: 13 patients received budesonide suspension via nebulizer in the dose of 1000 mcg once, 11 patients received flunisolide hemihydrate in a form of an aerosol inhaler with a high volume spacer (1 l) in the dose of 250 mcg every 10 min during 2.2 h (the total dose was 3250 mcg). Other 16 patients were given oral prednisolone 40 mg once.

The therapy efficacy was assessed with regard to FEV<sub>1</sub> dynamics in 1, 3 and 6 h starting the therapy. The treatment safety was evaluated regarding the patients' complaints, arterial blood pressure level, heart beat rate and a length of the QT interval.

All the patients demonstrated the FEV<sub>1</sub> growth which was the higher in the patients treated with budesonide. The maximal FEV<sub>1</sub> growth level (189.1% of the initial value) in this group was noted in 6 h after beginning the treatment. Flunisolide patients showed the maximal FEV<sub>1</sub> increase (150% of the initial value) in 1 h of the therapy, but there was no the further FEV<sub>1</sub> growth and for the next 5 h there was no any significant changes in the FEV<sub>1</sub> level.

The high doses of IGCS in patients with moderate and severe BA exacerbations who had not received GCS before were more effective and an action came faster compared with those of the oral prednisolone. The less doses of budesonide influenced to bronchial passability parameters more considerable than flunisolide.

### Резюме

Целью исследования была оценка фармакодинамики и клинической эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) при их применении через небулайзер и спейсер у больных с обострением бронхиальной астмы (БА), требующим госпитализации в стационар.

В исследование было включено 40 больных с обострением БА (средний возраст 40,1±5 лет, отношение мужчины/женщины — 27,5%/72,5%) и объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) 30–65% от должной величины.

Больные были рандомизированы для участия в исследовании на 3 группы: 13 больных получили суспензию будесонида через небулайзер — 1000 мкг однократно, 11 больных получали флунизолид гемигидрат в виде аэрозольного ингалятора со спейсером большого (1 л) объема по 250 мкг каждые 10 мин в течение 2,2 ч (общая доза 3250 мкг). Еще 16 больных получали при поступлении преднизолон внутрь в дозе 40 мг однократно.