Эффективность применения селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 в комплексной терапии больных с перекрестным синдромом бронхиальная астма / хроническая обструктивная болезнь легких (overlap-синдром)

В.А.Белоглазов, Ю.О.Попенко, А.И.Гордиенко

Государственное учреждение "Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского": 295006, Россия, Республика Крым, Симферополь, бул. Ленина, 5 / 7

Efficacy of a selective phosphodiesterase-4 inhibitor in patients with asthma-COPD overlap syndrome

V.A.Beloglazov, Yu.O.Popenko, A.I.Gordienko

State Institution "S.I.Georgievskiy Crimea State Medical University": 5 / 7, Lenina av., Simferopol', 295006, Crimea Republic, Russia

Резюме

Целью исследования явилось изучение влияния дополнительного применения селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 в комбинированной терапии больных с перекрестным синдромом бронхиальная астма / хроническая обструктивная болезнь легких (ПС БА / ХОБЛ – overlap-синдром) на клинические параметры, маркеры системного воспаления, состояние местного и общего гуморального антиэндотоксинового иммунитета. *Материалы и методы.* Больные с характерными признаками БА и ХОБЛ (n = 40) были разделены на 2 группы: 1-я (n = 20) – получавшие комбинированную терапию; 2-я (n = 20) – дополнительно к комбинированной терапии в течение 1 мес. получавшие рофлумиласт. Анализ клинических параметров осуществлялся с помощью опросника ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) *Elizabeth Juniper* (1999), модифицированной шкалы одышки mMRC (*Modified Medical Research Council*); проводилось спирометрическое исследование. Уровни антиэндотоксиновых антител классов A, M, G, а также С-реактивного белка определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа. *Результаты.* Установлено, что при дополнительном назначении рофлумиласта у пациентов с ПС БА / ХОБЛ достоверно улучшились контроль над заболеванием и состояние мукозального антиэндотоксинового иммунитета с преимущественно нейтрофильным компонентом воспаления, снизилось системное воспаление. *Заключение.* При динамическом наблюдении в течение 6 мес. показано сохранение эффекта у 15,8 % больных 2-й группы, что требует дальнейших научных исследований длительности и эффективности применения рофлумиласта.

Ключевые слова: перекрестный синдром бронхиальная астма / хроническая обструктивная болезнь легких, рофлумиласт, нейтрофилы, воспаление, антиэндотоксиновый иммунитет.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-227-332

Summary

The aim of the study was to investigate effects of roflumilast on the level of control, systemic inflammation markers, general and mucosal humoral anti-endotoxin immunity in patients with asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). *Methods.* Forty patients with ACOS were involved. All the patients were treated with a standard therapy. Of them, 20 patients received roflumilast additionally during 1 month. Clinical parameters were analyzed using ACQ Elizabeth Juniper questionnaire, mMRC scale and spirometry. Anti-endotoxin antibodies A, M, G classes and C-reactive protein were measured by ELISA. *Results.* Additional administration of roflumilast significantly improved control of the disease, reduced systemic inflammation and improved mucosal anti-endotoxin immunity in patients ACOS with neutrophil inflammation. Six-month follow-up showed that the effect prolonged in 15.8% of the patients. *Conclusion.* Efficacy and duration of effects of roflumilast in ACOS patients requires further research.

Key words: asthma – COPD overlap syndrome, roflumilast, neutrophils, inflammation, anti-endotoxin immunity.

В клинической практике у ≈ 15–20 % больных диагностируются симптомы как хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), так и бронхиальной астмы (БА), что побудило научные общества GINA и GOLD (2014) подготовить и опубликовать документ *Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma*, COPD *and asthma* – COPD *overlap syndrome*, в котором освещается проблема перекрестного синдрома БА / ХОБЛ (ПС БА / ХОБЛ – *overlap*-синдром) [1–3].

Наличие ПС БА / ХОБЛ в клинической практике вызывает трудности как в диагностическом, так и лечебном аспектах. Не исключено, что при наличии ПС БА / ХОБЛ у пациента, получающего ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) согласно протоколам лечения БА, обусловлена невозможность достижения контролируемого течения. Так, при наличии нейтрофильного воспаления в бронхах при ПС БА / ХОБЛ уменьшается эффективность действия иГКС, которые имеют выраженный дозозависимый эффект при БА. Более того, при воздействии иГКС увеличивается аккумуляция нейтрофилов в дыхательных путях [4].

При использовании ингибиторов фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4) подавляется нейтрофильное воспаление за счет повышения содержания внутриклеточ-

ного уровня циклического аденозинмонофосфата, закономерным следствием этого является торможение функциональной активности нейтрофилов [5–9], поэтому селективный ингибитор ФДЭ-4 рофлумиласт включен в рекомендации по лечению больных ХОБЛ разных стран.

Целью исследования явилось изучение влияния дополнительного применения селективного ингибитора ФДЭ-4 в комбинированной терапии у больных ПС БА / ХОБЛ на клинические параметры, маркер системного воспаления, состояние местного и общего гуморального антиэндотоксинового иммунитета.

Материалы и методы

Обследованы больные (n = 40: 16 (40 %) мужчин, 24 (60 %) женщины; средний возраст – 45 ± 2,4 года) с характерными признаками БА и ХОБЛ (отягощенный аллергический анамнез, приступы удушья, кашель, несущественное отделение мокроты, медленное нарастание одышки, снижение толерантности к физической нагрузке, чувство стеснения в грудной клетке). Средний балл по опроснику ACQ (A*sthma Control Questionnaire*) *Elizabeth Juniper* (1999) составил 3,2 ± 0,2; по модифицированной шкале одышки mMRC (*Modified Medical Research Council*) – 2,15 ± 0,1 балла; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) – 54,8 ± 2,8 %. Все больные находились на амбулаторном лечении и получали комбинированную терапию (флутиказона пропионат 500–1 000 мкг и салметерол 100 мкг в сутки). На момент обследования активных курильщиков не отмечено. Из анамнеза жизни выявлены экс-курильщики (n = 17) (индекс курения – 14 (10–20) пачко-лет); пассивные курильщики (n = 22); профессиональные вредности (n = 1).

Критерии включения в исследование: персистирующая БА III и IV степени, неконтролируемое течение; ретроспективно выявлены симптомы ХОБЛ у больных БА; отсутствие обострений заболевания в течение 6 нед., предшествующих включению в исследование; отягощенный аллергический анамнез; применение комбинированной терапии ≥ 1 года (прием иГКС и β_2-агонистов длительного действия). Критерии исключения: острые и хронические инфекционные заболевания (активный туберкулез); тяжелые заболевания внутренних органов, нервной, эндокринной систем с нарушением их функции (системные заболевания соединительной ткани, неконтролируемый сахарный диабет, выраженная почечная и печеночная недостаточность, сердечная недостаточность IIA–III степени); онкологические заболевания; операции, связанные с уменьшением объема легких; беременность; терапия цитостатическими препаратами; внутривенными иммуноглобулинами (Ig), имуномодуляторами / иммуностимуляторами.

Методом простой рандомизации в соотношении 1 : 1 все обследуемые были разделены на 2 группы: 1-я (сравнения; n = 20) – получавшие комбинированную терапию; 2-я (терапевтического вмешательства; n = 20) – дополнительно к комбинированной терапии получавшие рофлумиласт 500 мг в сутки в течение 1 мес. Исследование было разделено на 2 стадии: I – обследование всех больных ПС БА / ХОБЛ до терапевтического вмешательства; II – обследование пациентов 1-й группы через 1 мес. применения комбинированной терапии, 2-й – через 1 мес. после комбинированной терапии и приема рофлумиласта. В ходе лечения 1 пациент из 2-й группы выбыл из исследования из-за побочного эффекта рофлумиласта (бессонница). Таким образом, во 2-й группе показатели оценены у 19 человек. Динамически-клинические наблюдения, телефонные опросы больных проводились в течение 6 мес. по окончании лечения. В ходе исследования больные 2-й группы в зависимости от результата эффективности дополнительного применения рофлумиласта были разделены на 2 подгруппы: 2A (респондеры; n = 15: 6 (40 %) мужчин, 9 (60 %) женщин), у которых был зарегистрирован позитивный ответ на дополнительное применение рофлумиласта; 2B (нонреспондеры; n = 4: 2 (50 %) мужчин, 2 (50 %) женщины) – лица с низкой эффективностью на дополнительное применение рофлумиласта.

Материалы планируемого исследования 22.03.13 были одобрены комитетом по вопросам биоэтики ГУ "Крымский государственный университет имени С.И.Георгиевского". Все больные подписали информированное добровольное согласие.

Анализ клинических параметров осуществлялся с помощью опросника ACQ и шкалы mMRC. Согласно опроснику ACQ, верхней границей считался средний балл 0,75 – контролируемая БА; 0,75–1,5 балла – частично контролируемая БА; > 1,5 балла – неконтролируемая БА.

Всем пациентам проводилось спирометрическое исследование с использованием критериев Американского торакального / Европейского респираторного обществ (ATS / ERS, 2005) дважды с помощью спирометрического комплекса "Спироком" (ХИА-Медика, Украина) и компьютерного диагностического комплекса "Микролаб" (ХИА-Медика, Украина): до начала наблюдения (дополнительного назначения рофлумиласта) и через 30 дней после наблюдения.

Уровни антиэндотоксиновых антител классов A, M, G (соответственно анти-ЛПС IgA, анти-ЛПС IgM и анти-ЛПС IgG), С-реактивный белок (СРБ), секреторный антиэндотоксиновый IgA (анти-ЛПС-sIgA) и общий секреторный IgA (sIgA) в индуцированной мокроте определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа по протоколам, разработанным в лаборатории клинической иммунологии ЦНИЛ ГУ "Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского" [10, 11].

Определение характера воспаления осуществлялось с помощью изучения количества нейтрофилов и эозинофилов в индуцированной мокроте, полученной в соответствии с рекомендациями ERS [12].

Все полученные результаты подвергнуты статистической обработке с использованием авторской

программы *MedStat* (№ MS0011) (ДНПП ТОВ "Альфа", Украина).

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования представлены в табл. 1. Как видно из табл. 1, на I этапе обследования в обеих клинических группах средний балл опросника ACQ составил: в 1-й – 3,0, во 2-й – 3,83, что расценивалось как неконтролируемое течение заболевания. Достоверного межгруппового различия не обнаружено. На II этапе достоверной динамики в 1-й клинической группе не определялось ($p = 0,98$), в то время как во 2-й группе средний балл уменьшился до 1,23 (1,00–2,43) ($p < 0,01$), что расценивалось как частично контролируемое течение. При этом на II этапе во 2-й группе изученный показатель достоверно снизился по сравнению с 1-й. При оценке показателей по шкале mMRC установлено, что на I этапе в обеих клинических группах зарегистрирована среднетяжелая одышка, на II этапе достоверной динамики в 1-й группе не определялось ($p > 0,05$), в то время как во 2-й группе одышка уменьшилась – 1,0 (0,0–2,0) балл ($p < 0,01$). Из табл. 1 также следует, что при дополнительном назначении рофлумиласта зарегистрировано достоверное увеличение показателя $ОФВ_1$ с 52,55 до 79,32 % во 2-й группе. При этом на II этапе данный показатель в группе терапевтического вмешательства достоверно выше, чем в группе сравнения. Также в группе терапевтического вмешательства установлено достоверное снижение уровня СРБ с 1,68 до 0,65 мг / л, что достоверно

Таблица 1

Влияние рофлумиласта на показатели качества жизни, степени бронхообструкции, уровень системного воспаления и состояние местного и общего антиэндотоксинового иммунитета

Table 1

Effect of roflumilast on quality of life, bronchial obstruction, systemic inflammation and mucosal and general anti-endotoxin immunity

Показатель	Норма, $n = 20$	1-я группа, $n = 20$; *Me* (I–II квартиль)		2-я группа, $n = 19$; *Me* (I–III квартиль)	
		I этап	II этап	I этап	II этап
Оценка по опроснику ACQ, средний балл	0,0	3,00 (2,22–3,93) $p < 0,01$	2,71 (2,22–3,71) $p < 0,01$	3,83 (2,50–4,43) $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	1,23* (1,00–2,43) $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$
Оценка по шкале mMRC, балл	0,0	2,00 (1,50–3,00) $p < 0,01$	2,00 (1,00–3,00) $p < 0,01$	2,00 (2,00–3,00) $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	1,00* (0,00–2,00) $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$
$ОФВ_1$, %	95,3 (91,43–100,00)	58,7 (43,3–69,7) $p < 0,01$	61,4 (39,2–68,9) $p < 0,01$	52,6 (40,6–59,9) $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	79,3* (69,4–87,4) $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
СРБ, мг / л	0,20 (0,10–0,26)	1,68 (1,16–2,46) $p < 0,01$	1,59 (1,16–2,46) $p < 0,01$	1,68 (1,18–3,49) $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	0,65* (0,20–1,16) $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
Анти-ЛПС, усл. ед. опт. плотн.:					
IgA	0,131 (0,109–0,196)	0,276 (0,234–0514) $p < 0,01$	0,378 (0,248–0,418) $p < 0,01$	0,319 (0,200–0,379) $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	0,232 (0,178–366) $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$
IgM	0,095 (0,060–0,244)	0,536 (0,297–0,674) $p < 0,01$	0,453 (0,338–0,638) $p < 0,01$	0,510 (0,384–0,690) $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	0,345 (0,172–0,522) $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$
IgG	0,614 (0,429–0,960)	0,578 (0,463–0,753) $p > 0,05$	0,678 (0,444–0,882) $p > 0,05$	0,424 (0,356–0,555) $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	0,444 (0,373–0,685) $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
sIgA	0,037 (0,030–0,053)	0,289 (0,207–0,412) $p < 0,01$	0,283 (0,192–0,401) $p < 0,01$	0,298 (0,243–0,460) $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	0,142* (0,087–0,194) $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
sIgA, мг / л	31,1 (15,0–41,8)	196,3 (108,1–274,6) $p < 0,01$	166,8 (105,1–233,1) $p < 0,01$	196,3 (103,3–118,9) $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	66,0* (39,0–119,7) $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
Наличие в мокроте, %:					
эозинофилов	1,0 (0,0–2,0)	4,5 (2,0–12,5) $p < 0,05$	4,0 (2,0–10,0) $p < 0,05$	3,0 (2,0–4,0) $p < 0,05$ $p_1 = 0,48$	3,0 (2,0–4,0) $p < 0,05$ $p_1 = 0,48$
нейтрофильных лейкоцитов	26,0 (20,0–32,5)	52,5 (42,5–75,0) $p < 0,05$	50,0 (45,0–72,5) $p < 0,05$	55,0 (40,0–75,0) $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	30,0* (24,0–45,0) $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$

Примечание: *Me* – медиана; p – достоверность показателя по сравнению с нормой; p_1 – достоверность соответствующих показателей при сравнении показателей у пациентов 1-й и 2-й групп; * – достоверность в одной группе между I и II этапами исследования ($p < 0,01$).

Notes. p, statistically significant difference for comparisons between measured and normal values; p_1, statistically significant difference between groups 1 and 2; *, $p < 0.01$ for comparisons between baseline and 1-month after administration of roflumilast within a group.

ниже соответствующего показателя в группе сравнения. При изучении системного гуморального антиэндотоксинового иммунитета в обеих клинических группах на I этапе установлено повышение анти-ЛПС IgA и анти-ЛПС IgM на фоне не измененной концентрации анти-ЛПС IgG без существенных межгрупповых различий. На II этапе исследования достоверных изменений динамики системного антиэндотоксинового иммунитета не выявлено. При изучении показателей местного иммунитета у больных ПС БА / ХОБЛ установлено повышение общего секреторного и антиэндотоксинового sIgA без межгрупповых различий. На II этапе исследования выявлена динамика показателей местного мукозального иммунитета лишь во 2-й группе, что выражалось в снижении изначально повышенного общего sIgA и антиэндотоксинового секреторного IgA ($p < 0,01$). При изучении клеточного состава индуцированной мокроты на I этапе зарегистрирован преимущественно нейтрофильнный характер эндобронхиального содержимого в обеих группах, а на II этапе снижение уровня нейтрофилов в мокроте в динамике лечения выявлено только во 2-й группе ($p < 0,05$).

Анализ динамики показателей (качества жизни, бронхообструкции, уровня системного воспаления) в зависимости от эффективности применения рофлумиласта представлен в табл. 2. Как видно из табл. 2, при дополнительном назначении к комбинированной терапии рофлумиласта у больных ПС БА / ХОБЛ выявлено достоверное улучшение клинических параметров (по показателям ACQ, mMRC и $ОФВ_1$), снижение системного воспаления (по уровню СРБ); у больных с преимущественно нейтрофильным характером воспаления ($n = 15$) получен позитивный ответ (см. табл. 2), а у пациентов с преобладанием эозинофильного характера воспаления ($n = 4$) – негативный ответ.

При динамическом наблюдении в течение 6 мес. показано, что в 1-й группе у 1 (5 %) пациента с ПС БА / ХОБЛ улучшилось качество жизни (уменьшилось число приступов удушья и кашля, снизилась одышка), у 18 (90 %) существенных изменений не отмечено, у 1 (5 %) зарегистрировано ухудшение состояния в связи с частыми госпитализациями и назначением курса системных ГКС. Во 2-й группе: у 3 (15,8 %) больных после приема рофлумиласта в течение 1 мес. положительный эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения (уменьшение числа ночных и дневных приступов удушья, обострений, кашля, снижение одышки и улучшение показателей при проведении спирографии), у 4 (21,1 %) – положительного эффекта не выявлено и у 12 (63,1 %) отмечался положительный эффект на протяжении 40 дней по окончании приема рофлумиласта, затем наблюдалось возвращение к исходному состоянию. Повторно препарат не назначался.

Применение рофлумиласта отмечено в рекомендациях по лечению ХОБЛ [13]; в научной литературе (база *Medline*) также имеется информация об успешном проведении 14-дневного курса терапии рофлумиластом у больных БА, у которых применялись β_2-агонисты короткого действия и иГКС [5, 14].

Выявленный факт связан с потенцирующим действием рофлумиласта на противовоспалительный эффект базисной терапии, прежде всего иГКС. При ПС БА / ХОБЛ факторами "ускользающего" от-

Таблица 2

Динамика показателей в зависимости от эффективности применения рофлумиласта

Table 2

Change in parameters in responders and non-responders of the roflumilast group

Показатель	Норма	Подгруппа 2А (респондеры), $n = 15$; *Me* (I–III квартиль)		Подгруппа 2В (нонреспондеры), $n = 4$; *Me* (I–III квартиль)	
		I этап	II этап	I этап	II этап
Оценка по опроснику ACQ, средний балл	0	2,71 (2,43–4,43) $p < 0,01$	1,23* (1,0–1,4) $p < 0,01$	3,83 (3,4–4,0) $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	3,5 (3,15–4,00) $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$
Оценка по шкале mMRC, балл	0	2,0 (2,0–3,0) $p < 0,01$	1,0* (0,0–2,0) $p > 0,05$	2,0 (1,0–3,0) $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	2,0 (1,0–3,0) $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
$ОФВ_1$, %	95,3 (91,43–100,00)	52,66 (41,79–58,90) $p < 0,01$	81,73* (72,87–92,5) $p < 0,05$	59,44 (40,1–77,10) $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	62,05 (42,14–82,39) $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$
СРБ, мг / л	0,20 (0,10–0,26)	1,75 (1,18–3,50) $p < 0,05$	0,20* (0,19–1,07) $p > 0,05$	1,40 (0,77–2,04) $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	1,38 (0,76–1,89) $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
Количество в мокроте, %:					
эозинофилов	1,0 (0,0–2,0)	2,0 (2,0–3,0) $p > 0,05$	2,0 (2,0–4,0) $p > 0,05$	21,0 (17,5–23,5) $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$	21,0 (17,5–25,0) $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$
нейтрофильных лейкоцитов	26,0 (20,0–32,5)	63,0 (50,0–75,0) $p < 0,05$	40,0 (25,0–45,0)* $p > 0,05$	20,0 (13,5–27,5) $p > 0,05$ $p_1 < 0,01$	21,0 (13,5–27,5) $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$

Примечание: p – достоверность показателя по сравнению с нормой; p_1 – достоверность соответствующих показателей при сравнении подгрупп 2А и 2В; * – достоверность в одной группе между 1-м и 2-м этапами исследования ($p < 0,01$).

Notes. p, statistically significant difference for comparisons between measured and normal values; p_1, statistically significant difference between 2A and 2B subgroups; *, $p < 0.01$ for comparisons between baseline and 1-month after administration of roflumilast within a group.

вета на терапию ГКС могут являться ингибирующий эффект сигаретного дыма, окислительного стресса на активность деацетилазы гистонов-2, опосредующий действие ГКС [15]. Кроме этого, нейтрофильный характер воспаления и связанный с этим высокий уровень интерлейкина-8 при наличии компонента ХОБЛ при ПС БА / ХОБЛ в данном исследовании не контролируется ГКС [15]. При воздействии рофлумиласта дополняется топический противовоспалительный компонент ГКС при ПС БА / ХОБЛ путем подавления активности нейтрофилов за счет ингибирования экспрессии CD11b-рецепторов и блокирования секреции различных провоспалительных медиаторов, включая фактор некроза опухоли-α, лейкотриен-В4, а также уменьшения количества воспалительных клеток [5]. Именно этим и определяется позитивный эффект рофлумиласта в группе больных с преобладанием нейтрофильного воспаления и отсутствие эффекта при преобладании эозинофильного воспаления. Поэтому в прогностическом плане относительно эффективности рофлумиласта критически важным является изначальное определение превалирования либо нейтрофильного, либо эозинофильного типов эндобронхиального воспаления при ПС БА / ХОБЛ. Это не означает, что рофлумиласт не способствует уменьшению эозинофильного компонента воспаления [16], однако убирая неподдающийся действию ГКС нейтрофильный компонент, рофлумиласт открывает путь к эффективному ответу ГКС на эозинофильный компонент у данной категории больных.

Снижение изначально высокого уровня общего и антиэндотоксинового sIgA, выявленное у больных ПС БА / ХОБЛ во 2-й клинической группе, является еще одним эффектом рофлумиласта, связанным с его противовоспалительными эффектами (в локальном и системном компартментах), и опосредуется уменьшением активности нейтрофилов, макрофагальных, дендритных клеток и лимфоцитов иммунных структур, ассоциированных со слизистыми оболочками (MALT). [17]. Известно, что высокий уровень sIgA рассматривается как отражение интенсивного эндотоксинового стимула на MALT. Поэтому снижение общего и антиэндоксинового sIgA при назначении рофлумиласта можно трактовать как уменьшение выраженности эндотоксинового стимула на слизистую оболочку, что косвенно отражает локальный противовоспалительный эффект данной комбинации, улучшающей протективные свойства слизистой дыхательных путей по отношению к такому мощнейшему провоспалительному фактору, каковым и является эндотоксин [18].

Заключение

При дополнительном применении в комбинированной терапии препарата рофлумиласт у больных ПС БА / ХОБЛ отмечено:

- улучшение клинических параметров по опроснику ACQ, шкале одышки mMCR, а также состояния мукозального антиэндотоксинового иммунитета; увеличение $ОФВ_1$, уменьшение системного воспаления (по уровню СРБ);
- у больных респондеров выявлен преимущественно нейтрофильный характер воспаления, в то время как у нонреспондеров преобладал эозинофильный компонент воспаления;
- при динамическом наблюдении в течение 6 мес. у 15,8 % больных, получавших дополнительно рофлумиласт в течение 1 мес. дополнительно к комбинированной терапии, показан стабильный позитивный эффект. Это обстоятельство требует дальнейших научных исследований для получения научных данных относительно длительности применения рофлумиласта.

Литература

1. Global initiative for asthma: Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome. *http:// www.ginasthma. org*
2. Global initiative for chronic obstructive lung disease diagnosis: Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome. *http:// www. goldcopd.org*
3. Белевский А.С. Синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (по материалам совместного документа рабочих групп экспертов GINA и GOLD). *Практическая пульмонология*. 2014; 2: 12–19.
4. Qiu Y., Zhu J., Bandi V. et al. Bronchial mucosal inflammation and upregulation of CXC chemoattractants and receptors in severe exacerbations of asthma. *Thorax*. 2007; 62: 475–482.
5. Gauvreau G.M., Boulet L.-P., Schmid-Wirlitsch C. et al. Roflumilast attenuates allergen-induced inflammation in mild asthmatic subjects. *Respir. Res*. 2011; 12: 140. *http:// respiratory-research.com/content/12/1/140*
6. Calverley P.M., Rabe K.F., Goehring U.M. et al. M2–124 and M2–125 study groups: Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009; 374: 685–694.
7. Simpson J.L., Grissell T.V., Douwes J. et al. Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis. *Thorax*. 2007; 62: 211–218.
8. Fabbri L.M., Calverley P.M., Izquierdo-Alonso J.L. et al. M2–127 and M2–128 study groups: Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009; 374: 695–703.
9. Яшина Л.А. Симпозіум. Рофлуміласт: терапія ХОЗЛ на максимальній глубині. *Український пульмонологічний журнал*. 2011; 2: 23–25.
10. Гордієнко А.І. Білоглазов В.О., Бакова А.А. Високочутливий імуноферментний метод кількісного визначення вмісту С-реактивного білка в крові: Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 139. Киев: *Укрмедпатентінформ*; 2010.
11. Гордиенко А.И. Использование твердофазного иммуноферментного анализа для определения общего и антиэндотоксинового секреторного IgA человека. *Таврический медико-биологический вестник*. 2009; 3 (47): 82–89.
12. Paggiaro P.L., Chanez P., Holz O. et al. Sputum induction. *Eur. Respir. J*. 2002; 22 (Suppl. 37): 3–8.

13. Global initiative for chronic obstructive lung disease: Global strategy for diagnosis management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2010. *http://www.goldcopd.org*
14. Lu S., Lui N., Dass B. et al. Randomized, placebo-controlled study of a selective PDE4 inhibitor in the treatment of asthma. *Respir. Med.* 2009; 103 (3): 342–347.
15. Barnes P.J. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 148: 245–254.
16. Grootendorst D.C., Gauw S.A., Verhoosel R. M. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. *Thorax.* 2007; 62 (12): 1081–1087.
17. Синопальников А.И., Романовских А.Г. Рофлумиласт: новые возможности фармакотерапии ХОБЛ. *Русский медицинский журнал*. 2012; 12: 1339–1343.
18. Currie C.G., McCallum K., Poxton I.R. Mucosal and systemic antibody responses to the lipopolysaccharide of Escherichia coli O157 in health and disease. *Med. Microbiol.* 2001; 50: 345–354.

Поступила 26.01.15
УДК [616.24-036.12-06:616.248]-085.355

References

1. Global initiative for asthma: Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome. *http:// www.ginasthma. org*
2. Global initiative for chronic obstructive lung disease diagnosis: Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome. *http://www. goldcopd.org*
3. Belevskiy A.S. Asthma-COPD overlap syndrome (according to the Consensus of GINA / GOLD Expert Task Force). *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014; 2: 12–19 (in Russian).
4. Qiu Y., Zhu J., Bandi V. et al. Bronchial mucosal inflammation and upregulation of CXC chemoattractants and receptors in severe exacerbations of asthma. *Thorax.* 2007; 62: 475–482.
5. Gauvreau G.M., Boulet L.-P., Schmid-Wirlitsch C. et al. Roflumilast attenuates allergen-induced inflammation in mild asthmatic subjects. Respir. Res. 2011; 12: 140. *http://respiratory-research.com/content/12/1/140*
6. Calverley P.M., Rabe K.F., Goehring U.M. et al. M2–124 and M2–125 study groups: Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009; 374: 685–694.
7. Simpson J.L., Grissell T.V., Douwes J. et al. Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis. *Thorax.* 2007; 62: 211–218.
8. Fabbri L.M., Calverley P.M., Izquierdo-Alonso J.L. et al. M2–127 and M2–128 study groups: Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009; 374: 695–703.
9. Yashina L.A. Symposium. Roflumilast: the optimal therapy of COPD. Ukraïns'kiy pul'monologichniy zhurnal. 2011; 2: 23–25 (in Ukrainian).
10. Gordienko A.I., Biloglazov V.O., Bakova A.A. High-sensitive quantitative enzyme immunoassay for serum C-reactive protein measurement. Informatsiyniy list pro novovvedennya v sistemi okhoroni zdorov'ya № 139. Kiev: *Ukrmedpatentinform*; 2010 (in Ukrainian).
11. Gordienko A.I. Use of solid phase enzyme immunoassay for measurement of human total and antiendotoxine secretory IgA. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2009; 3 (47): 82–89 (in Russian).
12. Paggiaro P.L., Chanez P., Holz O. et al. Sputum induction. *Eur. Respir. J.* 2002; 22 (Suppl. 37): 3–8.
13. Global initiative for chronic obstructive lung disease: Global strategy for diagnosis management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (update 2010). *http://www.goldcopd.org*
14. Lu S., Lui N., Dass B. et al. Randomized, placebo-controlled study of a selective PDE4 inhibitor in the treatment of asthma. *Respir. Med.* 2009; 103 (3): 342–347.
15. Barnes P.J. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 148: 245–254.
16. Grootendorst D.C., Gauw S.A., Verhoosel R. M. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. *Thorax.* 2007; 62 (12): 1081–1087.
17. Sinopal'nikov A.I., Romanovskikh A.G. Roflumilast: new opportunities for pharmacotherapy of COPD. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 12: 1339–1343 (in Russian).
18. Currie C.G., McCallum K., Poxton I.R. Mucosal and systemic antibody responses to the lipopolysaccharide of Escherichia coli O157 in health and disease. *Med. Microbiol.* 2001; 50: 345–354.

Received January 01, 2015
UDC [616.24-036.12-06:616.248]-085.355

Информация об авторах

Белоглазов Владимир Алексеевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренней медицины № 2 ГУ "Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского"; тел. / факс: (380 652) 247-530, тел.: (380 652) 37-35-30; e-mail: biloglazov@mail.ru
Попенко Юлия Олеговна – аспирант кафедры внутренней медицины № 2 ГУ "Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского"; тел.: (380 652) 37-35-30; e-mail: juska_@mail.ru
Гордиенко Андрей Иванович – к. б. н., зав. клинической иммунологической лабораторией Центральной научно-исследовательской лаборатории ГУ "Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского"; тел.: (380 652) 554-896; e-mail: uu4jey @csmu.strace.net

Authors information

Beloglazov Vladimir Alekseevich, MD, Professor, Head of Department of Internal Medicine N2; State Institution "S.I.Georgievskiy Crimea State Medical University"; tel. / fax: (380 652) 247-530 tel.: (380 652) 37-35-30; e-mail: biloglazov@mail.ru
Popenko Yuliya Olegovna, PhD student at the Department of Internal Medicine N2; State Institution "S.I.Georgievskiy Crimea State Medical University"; tel.: (380 652) 37-35-30; e-mail: juska_@mail.ru
Gordienko Andrey Ivanovich, PhD in Biology, Head of Clinical and Immunological Laboratory of the Central Scientific Laboratory; tel.: (380 652) 554-896; e-mail: uu4jey@csmu.strace.net