

УДК 616.248-06:616.24-002:579.882

Бронхиальная астма, ассоциированная с *Chlamydomphila pneumoniae*-инфекцией

Ю.Г. Белоцерковская¹, С.П. Казаков², А.И. Синопальников¹¹Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва, Россия²Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко, Москва, Россия

В открытом рандомизированном сравнительном исследовании эффективности 8-недельной терапии азитромицином участвовал 71 пациент с нетяжелой стабильной бронхиальной астмой. Диагностика хронической инфекции, вызванной *Chlamydomphila pneumoniae*, осуществлялась серологическими методами. Затем пациенты распределялись в 4 группы: 2 лечебные (серопозитивная и серонегативная) и 2 группы контроля (серопозитивная и серонегативная). В определенные временные точки (до и после лечения; через 4 и 16 нед после окончания лечения) у пациентов оценивались дневные и ночные симптомы, ОФВ₁, утренняя ПСВ и частота использования вентолина по требованию. По

окончании лечения было выявлено достоверное улучшение ОФВ₁ и ПСВ только в группе серопозитивных пациентов. В то же время не было выявлено достоверного изменения дневных и ночных симптомов и частоты приема вентолина. По результатам исследования был сделан вывод о том, что легкое течение заболевания в меньшей степени ассоциируется с феноменом серопозитивности (IgA + IgG), нежели среднетяжелое, а терапия азитромицином может быть эффективной только у пациентов с подтвержденной инфекцией.

Ключевые слова: бронхиальная астма, *Chlamydomphila pneumoniae*, макролиды, азитромицин.

Asthma Associated with *Chlamydomphila pneumoniae* infection

Y.G. Belotserkovskaya¹, S.P. Kazakov², A.I. Sinopalnikov¹¹ State Institute for Postgraduate Medical Education of the Ministry of Defence, Moscow, Russia² Main Military Clinical Hospital named after N.N.Burdenko, Moscow, Russia

The present open-label, randomized, comparative study of efficacy of 8-week Azithromycin therapy in mild-to-moderate stable asthma included 71 patients. After evaluation for *C. pneumoniae* infection by serologic tests, patients were randomized into 4 groups (2 treatment [seronegative and seropositive] or 2 control groups [seronegative and seropositive]). Day and night symptoms, morning PEFr, FEV₁, rescue medication use measured pre-, post-therapy and at 4- and 16-week follow up. Treatment resulted in a significant improvement in FEV₁

and PEFr, but only in the seropositive subjects. There were differences, but not significant, in rescue medication use day and night symptoms dynamics in both treatment groups. We concluded that mild asthma, associated with chronic *C. pneumoniae* infection less is commonly than moderate asthma and that macrolides are useful in the treatment of asthma but only in those subjects who are infected with *C. pneumoniae*.

Key words: asthma, *Chlamydomphila pneumoniae*, macrolides, Azithromycin.

Контактный адрес:

Александр Игоревич Синопальников

Тел./факс: +(495) 263-5372

Введение

Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, обуславливающее развитие бронхиальной гиперреактивности, которая приводит к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки/удушья, чувства заложенности в груди и кашля. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности обструкцией дыхательных путей, которая часто бывает обратимой либо спонтанно, либо под влиянием лечения [1]. Едва ли не повсеместный рост заболеваемости и усиление влияния БА на состояние здоровья людей заставляют вновь обращаться к вопросу о причинах развития данного заболевания.

В настоящее время хорошо изучены различные факторы окружающей среды, запускающие механизмы гиперреактивности и воспаления воздухоносных путей у предрасположенных лиц. К таким факторам относятся экзоаллергены растительного, животного и промышленного происхождения, аэрополлютанты, химические вещества, выделяющиеся при табакокурении и др.

В последние годы были проведены исследования, результаты которых заставили говорить и о возможном этиопатогенетическом значении отдельных видов «пневмотропных» микроорганизмов в развитии БА. Впервые связь между респираторной вирусной инфекцией и обострением астмы была отмечена в начале 70-х гг. прошлого столетия. Среди микроорганизмов, попавших в поле зрения исследователей, оказалась и *Chlamydomydia pneumoniae* – облигатный внутриклеточный патоген, способный вызывать персистирующую инфекцию [2–5]. При этом ставились вопросы о влиянии *S. pneumoniae* на манифестацию БА у предрасположенных лиц, частоту и тяжесть обострений, а также естественное течение заболевания [6].

Так, в ходе первых клинических исследований была предпринята попытка установления связи между острой, повторной или персистирующей хламидийной инфекцией и симптомами обструкции дыхательных путей [7]. При этом были получены доказательства «способности» острой *S. pneumoniae*-инфекции инициировать развитие клинических проявлений БА у предрасположенных пациентов [3]. Другое доказательство состояло в обнаружении четкой корреляции между повышением в сыворотке крови уровня специфических антихламидийных IgA и IgG, характеризующих хроническую *S. pneumoniae*-инфекцию, и длительно существующей неатопической БА (по сравнению с «неастматической» популяцией) [2, 8]. В целом же

из 18 контролируемых эпидемиологических исследований («случай/контроль», более 4000 наблюдений), проведенных с января 1984 г. по март 1999 г., в 15 была продемонстрирована значимая корреляция между хламидийной инфекцией и БА [9].

Более поздние исследования свидетельствовали о том, что диагностически значимый титр IgA в большей степени ассоциируется с БА тяжелого и среднетяжелого персистирующего течения [10]. Так, в частности, в ходе одного из таких исследований оценивалась связь между серологическими признаками хламидийной инфекции и степенью тяжести заболевания [11]. Повышение титров специфических антител – IgG >1:64 и/или IgA >1:16 – были выявлены у 212 из 619 обследованных больных, причем среди пациентов с высокими титрами IgA в 70,6% случаях имела место терапия высокими дозами ингаляционных глюкокортикоидов (ИГК). Помимо этого, в группе серопозитивных пациентов регистрировались более низкие значения объема форсированного выдоха за первую секунду, а также и большая частота дневных симптомов. Таким образом, *S. pneumoniae*-инфекция служила своеобразным маркером степени тяжести БА.

По данным различных авторов, от 5 до 30% всех обострений БА связано с острой инфекцией, вызванной «атипичными» возбудителями – *S. pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* [4, 12]. Так, в частности, в исследовании с участием 74 взрослых пациентов оценивался «вклад» вирусной и бактериальной инфекции в развитие обострений заболевания. Оказалось, что 7 (9,5%) пациентов, переносящих обострение БА, были инфицированы *S. pneumoniae* [13]. Еще более убедительными представляются следующие доказательства триггерной роли *S. pneumoniae*-инфекции в развитии обострения заболевания: из 168 пациентов с клинически очерченным обострением БА серологические признаки острой хламидийной инфекции присутствовали у 15 (8,9%) обследуемых [14]; в контрольной группе эта цифра составила 2,8%. Кроме того, у пациентов с БА чаще имело место повышение титров специфических Ig A ≥1:16 (в 47,6% и 16,7% случаев у больных БА и обследуемых контрольной группы соответственно) и IgG ≥1:16 (в 85,1% и 67,6% случаев у больных БА и обследуемых контрольной группы соответственно).

Наличие корреляции между хронической инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*, и частотой обострений БА подтверждается и в исследованиях, проведенных в детской популяции больных. Так, специфический секреторный иммуноглобулин А, служивший маркером хламидийной инфекции при обследовании 108 детей в возрасте 9–11 лет,

Таблица 1. Факторы, поддерживающие предположение об участии *S. pneumoniae* в патогенезе астмы ([16], с дополнениями)

Факторы	Ссылка
Природная особенность <i>S. pneumoniae</i> вызывать хроническую инфекцию, часто протекающую субклинически или асимптомно	[17–19]
Способность <i>S. pneumoniae</i> к росту и размножению внутри клеток эпителия дыхательных путей, макрофагов, эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток	[20–25]
Эпидемиологические данные, свидетельствующие о связи между предполагаемой персистирующей инфекцией и распространенностью астмы	[9]
Связь между степенью тяжести астмы и повышенными титрами антител к <i>S. pneumoniae</i> (в отличие от других респираторных патогенов)	[10, 11]
Способность <i>S. pneumoniae</i> индуцировать цилиостаз в бронхах	[26]
Способность <i>S. pneumoniae</i> индуцировать выработку провоспалительных цитокинов в инфицированных клетках	[24, 25, 27, 28]

определялся у пациентов с частыми обострениями (4 эпизода и более в течение 13 месяцев наблюдения) в 7 раз чаще, по сравнению с теми, у кого регистрировалось только одно обострение [15].

Непроходящий интерес к проблеме, подкрепленный результатами большого числа исследований, свидетельствует, что инфекция, вызванная атипичными микроорганизмами, и *S. pneumoniae* в частности, не является артефактом выборочных исследований, а закономерно присутствует в качестве одного из звеньев патогенеза БА (табл. 1).

S. pneumoniae является весьма распространенным внутриклеточным бактериальным патогеном, часто вызывающим поражение воздухоносных путей и легочной ткани. Результаты сероэпидемиологических исследований свидетельствуют, что первичное инфицирование происходит чаще у детей и подростков в возрасте от 5 до 15 лет, а реинфицирование может наблюдаться в течение всей жизни человека. С возрастом происходит нарастание числа лиц, инфицированных *S. pneumoniae*. При этом во взрослой популяции серопозитивными чаще оказываются мужчины, нежели женщины. Данные о распространенности *S. pneumoniae* варьируются от 40–68% среди женщин до 55–76% среди мужчин [29–32].

Хламидии относятся к облигатным внутриклеточным патогенам, тропным к эпителию дыхательных путей и клеткам макрофагального ряда, и характеризуются наличием двухфазного цикла развития, представляющего собой чередование двух функционально и морфологически различных форм: элементарных и ретикулярных телец. *Элементарные тельца* (ЭТ) являются инфекционной формой, метаболически малоактивной, адаптированной к внеклеточному существованию. ЭТ прикрепляются к специфическим центрам и путем эндоцитоза поглощаются клетками-мишенями.

Следует отметить, что одним из факторов «ускользания» бактериальной клетки от действия механизмов защиты является ее способность не сливаться с лизосомами. В цитоплазме клетки-хозяина происходит трансформация в *ретикулярные тельца* (РТ). РТ представляют собой внутриклеточную, метаболически активную форму, обеспечивающую репродукцию микроорганизма. Полный цикл развития занимает 48–72 часа. Благодаря своим морфологическим и функциональным особенностям хламидии способны к латентному паразитированию и персистенции в клетках хозяина и индукции слабого иммунного ответа [17].

Иммунный ответ включает активацию гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Причем клеточно-опосредованные реакции играют ключевую роль, что обусловлено особенностями жизнедеятельности *S. pneumoniae* как внутриклеточного микроорганизма. Реакция макроорганизма на начальной стадии инфекции осуществляется при участии клеток моноцитарно-макрофагальной системы. Причем *цитотоксические лимфоциты* (CD8+), синтезирующие различные растворимые факторы, включая *интерферон-гамма* (IFN- γ), являются основными участниками протективного иммунитета за счет лизиса инфицированных макрофагов и подавления роста *S. pneumoniae*. В исследованиях *in vitro* и у инфицированных мышей было показано, что отсутствие CD8+ и IFN- γ приводит к усилению микробной нагрузки и степени тяжести заболевания, а также к затруднению клиренса микроорганизмов [33–35].

Изучая особенности иммунного ответа, некоторые авторы обнаружили, что *S. pneumoniae* индуцирует выработку целого ряда провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α и IFN- γ . Синтез цитокинов может осуществляться различными клеточными элементами, участвующи-

ми в воспалительной реакции организма: клетками эпителия дыхательных путей, альвеолярными макрофагами, моноцитами, эозинофильными нейтрофилами, эндотелиоцитами сосудов [36, 37]. Более того, эпителиоциты дыхательных путей и альвеолярные макрофаги, являясь одними из основных мишеней для внутриклеточного микроорганизма, могут усиливать иммунопатологию дыхательных путей. Так, у пациентов с доказанной пневмонией, вызванной *S. pneumoniae*, высвобождение антимикробных противовоспалительных медиаторов (IL-1 β , IL-8, TNF- α) не только не предотвращает репликацию возбудителя в макрофагах, но усиливает местную воспалительную реакцию [38].

Наряду с множеством белых пятен, касающихся развития местной, а возможно и системной воспалительной реакции, остается также мало изученным вопрос о том, какие структурные элементы микроорганизма индуцируют клеточную активацию и выработку цитокинов. Роль хламидийного белка теплового шока (*S. pneumoniae* heat shock protein 60 – Chsp60), мембранного белка, которому в последние годы уделяется немалое внимание, более определена в иммунопатогенезе заболеваний с участием *S. trachomatis* – трахомы, воспалительных процессов в малом тазу, некоторых видов бесплодия и эктопической беременности [39–42]. Однако имеются данные, что анти-Chsp60-антитела выявляются при БА и атеросклерозе, а сам Chsp60 способен активировать функцию макрофагов [43, 44]. Обнаруженная связь между уровнем IgA к Chsp60 и БА в целом, а также возможная связь между IgA к Chsp60 и степенью тяжести бронхиальной обструкции поддерживают версию о том, что Chsp60 может играть роль в формировании гиперреактивности бронхов. Несмотря на то, что корреляция между уровнем анти-Chsp60-антител и степенью изменения функции дыхания была статистически достоверна, для подтверждения гипотезы требуются дальнейшие исследования [45].

Участие гуморального звена иммунитета проявляется поликлональной активацией В-лимфоцитов. После инфицирования *S. pneumoniae* последовательно образуются иммуноглобулины классов М, G и А. Отражением острой фазы первичной инфекции со 2-й по 4-ую неделю является преобладание IgM. В течение последующих 2-6 месяцев титр IgM постепенно снижается до полного исчезновения. Появление IgA и IgG при первичной инфекции ассоциируется с 6-8 неделями заболевания. При проведении адекватной терапии и элиминации возбудителя титр IgA резко уменьшается до полного исчезновения, тогда как IgG могут определяться на протяжении длительного времени. Хроническая

фаза хламидийной инфекции характеризуется сохранением повышенных титров IgA. При повторном инфицировании отмечается нарастание уровня IgG до 4 раз, а также нарастание/повторное появление IgA.

Расширение знаний об участии *S. pneumoniae* в патогенезе БА заставило исследователей предпринять попытки к изменению взглядов на существующее лечение БА. Опыт исследования макролидов как возможного дополнительного метода лечения БА насчитывает более 40 лет [46]. В самых первых исследованиях на фоне применения *триацетил олеандомицина* (ТАО) у пациентов снижалась потребность в глюкокортикостероидах, уменьшались проявления гиперреактивности дыхательных путей, улучшались показатели функции дыхания (*объем форсированного выдоха за первую секунду* – ОФВ₁ и *форсированная жизненная емкость легких* – ФЖЕЛ). В дальнейшем стали применяться и другие, в том числе «новые» макролиды – азитромицин и кларитромицин (табл. 2).

Целью настоящего исследования явилось уточнение обоснованности назначения антибактериальной терапии определенным группам пациентов с легкой/среднетяжелой персистирующей БА для оптимизации контроля над течением заболевания.

Материал и методы исследования

В 26-недельное открытое сравнительное рандомизированное исследование последовательно включались амбулаторные пациенты с диагнозом легкой или среднетяжелой персистирующей БА, установленным более чем за 6 месяцев до включения, старше 18 лет с предбронхолитическим ОФВ₁ > 60% от должных величин. Степень тяжести заболевания оценивалась по актуальным значениям ОФВ₁, частоте и выраженности дневных и ночных симптомов с использованием аналоговой шкалы (табл. 3), по вариабельности утренних и вечерних значений *пиковой скорости выдоха* (ПСВ).

Количество антител классов А и G определяли в сыворотке крови методом sELISA (Medak, Германия). Результат оценивали по индексу оптической плотности с учетом оптической плотности образца, контроля и относительных коэффициентов: значение индекса < 0,9 рассматривалось как отрицательный результат, 0,9–1,1 – как сомнительный, а > 1,1 – как положительный.

Серонегативными считались пациенты с положительным результатом для IgG (перенесенная ранее инфекция) или с отсутствием специфических иммуноглобулинов, серопозитивными – с положительным результатом для IgA+IgG (хроническая персистирующая инфекция).

Таблица 2. Исследования по применению макролидов в лечении БА

Авторы, ссылка	Дизайн исследования	Длительность лечения	Группы терапии	Количество пациентов	Параметры оценки
Kamada A.K., et al., 1993 [47]	Рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое	12 недель	1. ТАО (250 мг) + метилпреднизолон, 1 раз в день 2. ТАО (250 мг) + преднизолон, 1 раз в день 3. Плацебо + метилпреднизолон, 1 раз в день	19 (6–17 лет)	Динамика симптомов, ОФВ ₁ , РС20*, изменение дозы ИКС
Shoji T., et al., 1999 [48]	Рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое, с перекрестным дизайном	8 недель	1. Рокситромицин (150 мг) 2 раза в день 2. Плацебо	14 взрослых пациентов с аспириновой астмой	Динамика симптомов, ОФВ ₁ , ФЖЕЛ, РС20, эозинофилы и нейтрофилы крови и в мокроте
Amayasu H., et al., 2000 [49]	Рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое, с перекрестным дизайном	8 недель	1. Кларитромицин (200 мг) 2 раза в день 2. Плацебо	17 взрослых пациентов с атопической астмой	Эозинофилы и нейтрофилы крови и в мокроте; эозинофильный катионный протеин (ECP)
Black P.N., et al., 2001 SARM** [50]	Многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое	6 недель	1. Рокситромицин (150 мг) 2 раза в день 2. Плацебо	219 взрослых пациентов	Динамика симптомов, утренних и вечерних показателей ПСВ и ОФВ ₁ , применение бронхолитиков «по требованию»
Kraft M., et al., 2002 [51]	Рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое	6 недель	1. Кларитромицин (500 мг) 2 раза в день 2. Плацебо	55 взрослых пациентов (у 31 подтверждена <i>S. pneumoniae</i> - или <i>M. pneumoniae</i> - инфекция)	Динамика показателей функции внешнего дыхания (ФВД); продукция цитокинов (<i>in situ</i>)
Ekici A., et al., 2002 [52]	Неконтролируемое	8 недель	Азитромицин (250 мг) 2 раза в неделю	11 взрослых пациентов с легкой БА	Динамика РС20
Kostadima E., et al., 2004 [53]	Рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое	8 недель	1. Кларитромицин (250 мг) 2 раза в день 2. Кларитромицин (250 мг) 3 раза в день 3. Плацебо	75 взрослых пациентов	Динамика РС20
Nahn D.L., et al., 2006 [54]	Рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое	6 недель	1. Азитромицин (250 мг) 2 раза в неделю 2. Плацебо	45 взрослых пациентов	Оценка качества жизни с использованием анкет AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire); динамика симптомов, применение бронходилататоров «по требованию»

Примечание: * – РС20 - концентрация метахолина, требуемая для снижения ОФВ₁ на 20%; ** – the *S. pneumoniae*, Asthma, Roxithromycin, Multinational study

Таблица 3. Шкала оценки симптомов БА

Подсчет дневных симптомов	Оценка симптомов
Симптомов днем не было	0
Симптомы отмечались в течение одного короткого периода в дневное время	1
Симптомы отмечались в течение двух и более коротких периодов в дневное время	2
Симптомы отмечались в течение большей части дня, но не влияли на мою повседневную деятельность	3
Симптомы отмечались в течение большей части дня и влияли на мою повседневную деятельность	4
Симптомы были настолько значительны, что я не смог пойти на работу или осуществлять повседневную деятельность	5
Подсчет ночных симптомов	
Симптомов ночью не было	0
Симптомы вынуждали меня просыпаться один раз или встать раньше обычного	1
Симптомы вынуждали меня просыпаться два раза или более (включая преждевременное вставание)	2
Симптомы вынуждали меня бодрствовать большую часть ночи	3
Симптомы были настолько значительны, что я совсем не спал	4

В исследование не включались следующие пациенты: с серьезными сопутствующими заболеваниями, способными повлиять на ход исследования; при модификации привычной противовоспалительной/бронхолитической терапии в течение последних 4 недель до включения в исследование; получавшие терапию макролидами, тетрациклинами или фторхинолонами в течение последних 3 месяцев до включения в исследование; имевшие стаж курения на момент начала исследования или в предшествующий период жизни ≥ 10 пачек/лет.

Исследование состояло из 2-недельного этапа отбора пациентов (визиты В0 и В2), 8-недельного этапа лечения (визиты Т0, Т2, Т4, Т8) и 16-недельного этапа проспективного наблюдения (визиты F12, F24) (рис. 1). В течение этапа отбора и на протяжении всего исследования пациенты ежедневно оценивали симптомы, проводили измерение ПСВ с использованием пикфлоуметра «Mini-Wright» (Великобритания) и учитывали число ингаляций препарата вспомогательной (ситуационной) терапии (сальбутамола).

Пациенты соответствовали критериям рандомизации при:

- наличии обратимой бронхиальной обструкции (увеличение $ОФВ_1$ на 15% и более по сравнению с исходными значениями этого показателя после приема 200–400 мкг сальбутамола и/или суточное колебание ПСВ в пределах 15% и более на протяжении 3 дней в течение последней недели этапа отбора);

- итоговой балльной оценки дневных и ночных

симптомов ≥ 2 баллов на протяжении ≥ 4 дней в течение последней недели этапа отбора.

Эти пациенты переходили в этап лечения и случайным образом распределялись по 4 группам: группа I – лечебная группа, серопозитивные пациенты; группа II – лечебная группа, серонегативные пациенты; группа III – группа сравнения, серопозитивные пациенты, группа IV – группа сравнения, серонегативные пациенты.

Лечение состояло в назначении азитромицина («Хемомицин»[®], Nemofarm, Сербия) по 250 мг внутрь 2 раза в неделю в течение 8 недель.

Во время каждого визита проводились осмотр пациента, оценка симптомов БА, регистрация противоастматической/бронхолитической терапии, оценка частоты и выраженности перенесенных обострений заболевания, нежелательных явлений проводимой терапии, исследование ФВД (спиро-

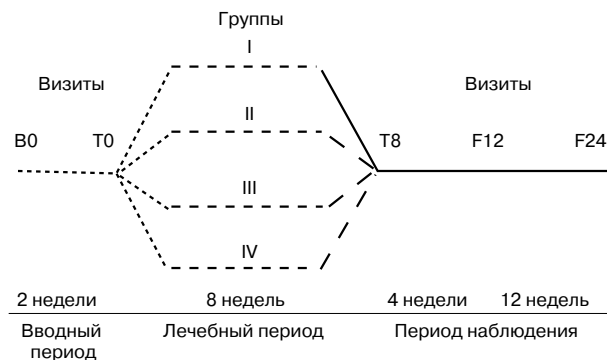


Рис. 1. Дизайн исследования

Таблица 4. Общая характеристика больных

Всего пациентов (мужчины/женщины), п	71 (39/32)
Возраст, лет	56 (29–83)
Степень тяжести астмы (легкая персистирующая / среднетяжелая персистирующая), п	33/38
Терапия астмы:	
ингаляционные глюкокортикоиды*, п	71
ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия, п	42
β_2 -агонисты короткого действия, п	71
IgA+IgG (серопозитивные/серонегативные), п	33/38
Исследуемая терапия (азитромицин/контроль), п	37/34

Примечание: * – пациенты принимали ИГК в малых (≤ 500 мкг/сут, в пересчете на беклометазон) или средних (>500 –1000 мкг/сут, в пересчете на беклометазон) дозах

Таблица 5. Характеристика пациентов, вошедших в лечебные группы и группы сравнения

Характеристика	Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV
Количество (м/ж), п	17 (10/7)	20 (11/9)	16 (9/7)	18 (9/9)
Возраст, лет	57 (34–72)	58 (29–83)	52 (35–66)	52 (35–76)
Предбронхолитический ОФВ ₁ , л·с ⁻¹ (исходные значения)	1,99 (1,17–3,21)	2,16 (0,85–3,0)	2,29 (1,76–3,14)	2,56 (1,9–3,11)
Утренняя ПСВ, л/мин (исходные значения)	305 (126–560)	316 (164–433)	321 (221–407)	327 (230–390)
Дневные симптомы, баллы	1,54 (0,3–3,0)	1,07 (0,8–2,0)	1,68 (0,4–3,3)	1,03 (0,4–2,0)
Ночные симптомы, баллы	0,34 (0–0,9)	0,07 (0–0,4)	0,45 (0–1,0)	0,39 (0,1–0,9)
Прием β_2 -агонистов короткого действия «по требованию», раз в сутки	1,58 (0,4–3,3)	0,91 (0,5–1,5)	1,82 (0,5–3,0)	1,5 (0,9–2,5)

метрия), в ходе которого определялись следующие показатели: ОФВ₁, ПСВ, ФЖЕЛ, СФВ_{25–75%} (средняя скорость форсированного выдоха в пределах 25–75% от ФЖЕЛ).

Оценка клинической эффективности проводилась с учетом следующих критериев:

- динамика ОФВ₁ (сравнение показателей, полученных на визитах Т0, Т8, F12, F24);
- динамика утренних значений ПСВ (путем сравнения данных за последнюю неделю до Т0, Т8, F12, F24);
- динамика дневных и ночных симптомов астмы (путем сравнения данных за последнюю неделю до Т0, Т8, F12, F24);
- динамика приема салбутамола (Вентолин®, GSK, Великобритания) путем сравнения данных за последнюю неделю до Т0, Т8, F12, F24).

Результаты исследования

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 (от 29 до 83 лет). Терапию азитромицином в полном объеме, т.е. в течение 8 недель в указанной выше дозе, получили 37 больных.

Общая характеристика пациентов, включенных в лечебные группы и группы сравнения, представлена в табл. 4 и 5.

У 33 (46,5%) пациентов были выявлены диагностически значимые титры IgA и IgG, что свидетельствовало о хронической персистирующей *S. pneumoniae*-инфекции: 19 (57,6%) мужчин и 14 (42,4%) женщин (рис. 2). Из их числа у 22 (66,7%) больных 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 отмечалось увеличение предбронхолитического ОФВ₁ по сравнению с исходным, однако только в I группе изменение показателя было статистически достоверным (с 1,99 до 2,25 л·с⁻¹, $p = 0,01$). В то же время отсутствовали достоверные различия при сравнении ОФВ₁ у серонегативных пациентов, составлявших II лечебную и IV контрольную группы. Оценка ОФВ₁ в различных временных точках относительно исходных величин свидетельствовала, что только у пациентов I группы достоверное улучшение анализируемого показателя сохранялось в течение лечебного периода (Т0–Т8) и до конца периода наблюдения (рис. 3).



Рис. 2. Распространенность (в %) хронической персистирующей *S. pneumoniae*-инфекции у обследованных больных БА.

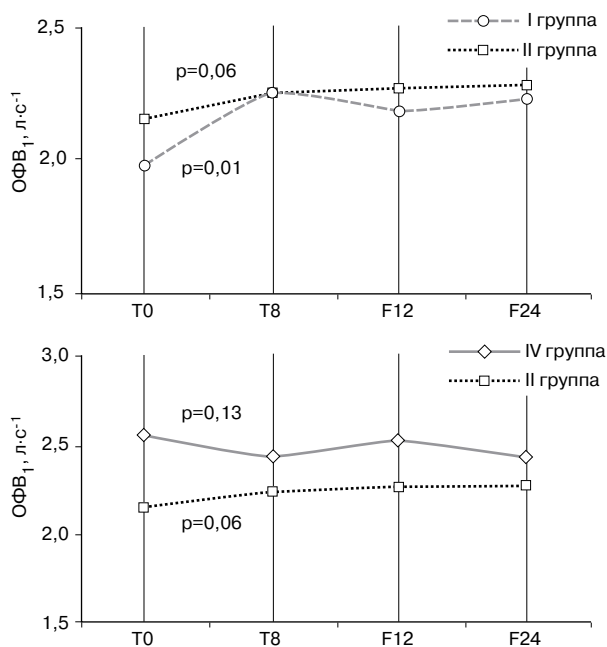


Рис. 3. Динамика ОФВ₁ в выделенных группах больных БА на фоне приема азитромицина.

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, досто-

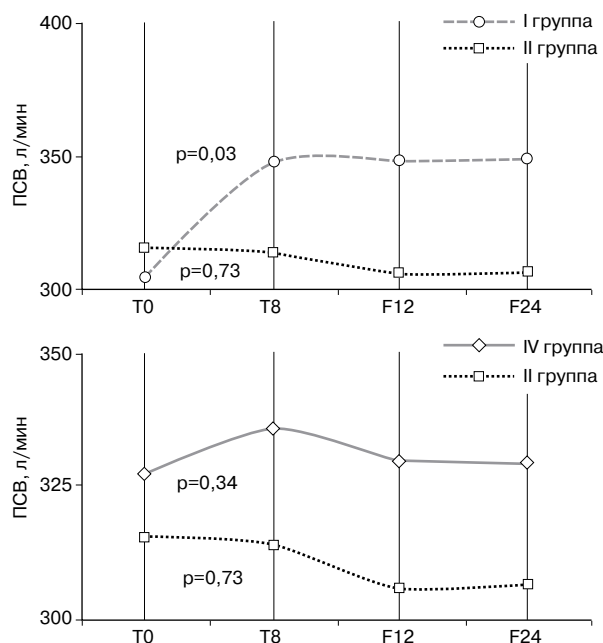


Рис. 4. Динамика ПСВ в выделенных группах больных БА на фоне приема азитромицина.

верных 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 (рис. 4).

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 из этих случаев различия по сравнению с исходным уровнем не были достоверными. Тем не менее, дальнейшее наблюдение показало, что на протяжении 16 недель после прекращения приема азитромицина подобная тенденция в отношении частоты потребления сальбутамола «по требованию» и балльной оценки выраженности ночных симптомов сохранялись только в I группе. Выраженность же дневных симптомов БА никак не коррелировала с предшествующим приемом исследуемого препарата.

Наиболее распространенные из известных нежелательных явлений при приеме макролидов, в частности азитромицина, – диарея и тошнота не наблюдались ни у одного пациента. Возможно это было связано с выбранным режимом дозирования.

Обсуждение результатов исследования

Анализ результатов ряда сероэпидемиологических исследований, проведенных в последние десятилетия, свидетельствует, что в общей популяции взрослого населения инфицированность *S. pneu-*

toniae 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.

В настоящем исследовании показатели распространенности персистирующей *C. pneumoniae*-инфекции соответствовали таковым в общей популяции и составили 57,6% для мужчин и 42,4% – для женщин. Нами была подтверждена справедливость высказываемого ранее многими авторами предположения о влиянии хронической хламидийной инфекции на степень тяжести БА: легкое течение заболевания в меньшей степени ассоциировалось с феноменом серопозитивности (IgA + IgG), нежели среднетяжелое.

Антибактериальная терапия не является общепринятым подходом в лечении БА. Учитывая имеющиеся данные, можно предположить, что терапия активными в отношении *C. pneumoniae* антибактериальными препаратами (в частности, макролидами) может уменьшить количество и выраженность симптомов, а также улучшить показатели бронхиальной проходимости у пациентов с подтвержденной хронической хламидийной инфекцией и отсутствием оптимального контроля за течением БА при приеме малых/средних доз ИГК.

Режим дозирования азитромицина в настоящем исследовании был выбран с учетом данных ряда авторов, свидетельствующих, что длительный прием малых доз макролидов обеспечивает элиминацию *C. pneumoniae*. Эффективность проводимого лечения оценивалась нами только по динамике клинических и спирометрических показателей. Полученные нами данными свидетельствовали об уменьшении частоты и выраженности дневных и ночных симптомов БА, снижении среднесуточного приема β_2 -агонистов короткого действия «по требованию» и оптимизации показателей бронхиальной проходимости (предбронхолитические ОФВ₁, ПСВ), наиболее демонстративных у серопозитивных пациентов лечебной группы. Эти результаты согласуются с выводами других авторов. Так, в частности, при наблюдении за пациентами с длительно существующей БА стабильного течения улучшение показателей бронхиальной проходимости при приеме

ме кларитромицина наблюдалось только у пациентов, инфицированных *C. pneumoniae* [51].

В другом исследовании оценивалась эффективность 6-недельного приема рокситромицина по 150 мг 2 раза в день больными БА с диагностически значимыми титрами специфических антител (IgG>1:64 и/или IgA>1:16) [50]. По окончании 6-недельного лечебного периода были получены результаты, свидетельствующие о том, что утренние значения ПСВ у пациентов, получавших рокситромицин, повысились достоверно в сравнении с группой плацебо (18 л/мин и 4 л/мин соответственно).

Еще одним подобным примером может служить исследование по оценке влияния терапии азитромицином (по 250 мг 2 раза в неделю в течение 8 недель) на качество жизни пациентов, симптомы БА, применение β_2 -агонистов короткого действия «по требованию» у взрослых пациентов со стабильным течением персистирующей БА. По окончании приема антибиотика оказалось, что уменьшение частоты и выраженности симптомов заболевания ассоциировалось с диагностически значимыми титрами специфических антител. Максимальный эффект при этом достигался к исходу 3-го месяца от начала лечения и удерживался весь последующий 4-месячный период наблюдения [54].

Как известно, макролиды обладают не только антибактериальной, но и противовоспалительной активностью. Уменьшение воспаления в дыхательных путях связано со способностью этого класса антибиотиков блокировать синтез и высвобождение ряда провоспалительных цитокинов [55]. Отсюда можно было бы предположить, что оптимизация симптоматического и функционального контроля БА при длительном приеме азитромицина достигается за счет не только антибактериального, но и противовоспалительного действия антибиотика. Однако анализ полученных нами данных не выявил существенного симптоматического улучшения на фоне длительного приема азитромицина у больных БА без серологических признаков хронической *C. pneumoniae*-инфекции. Отчетливый эффект при приеме азитромицина был продемонстрирован только в группе больных БА с доказанной хламидийной инфекцией.

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. Чучалина А.Г. М.: Изд. дом «Атмосфера»; 2007. 104 с.

2. Biscione G.L., Corne J., Chauhan A.J., et al. Increased frequency of detection of *Chlamydia pneumoniae* in asthma. Eur Respir J 2004; 24:745-9.
3. Hahn D.L., McDonald R. Can acute *Chlamydia pneumoniae* respiratory tract infection initiate chronic asthma? Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81:339-44.

4. Esposito S., Principi N. Asthma in children: are chlamydia or mycoplasma involved? *Paediatr Drugs* 2001; 3:159-68.
5. Blasi F., Cosentini R., Tarsia P., Capone P., Allegra L. Atypical pathogens and asthma: can they influence the natural history of the disease? *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56:276-80.
6. Daian C.M., Wolff A.H., Bielory L. The role of atypical organisms in asthma. *Allergy Asthma Proc* 2000; 21:107-11.
7. Hahn D.L., Dodge R.W., Golubjatnikov R. Association of *Chlamydia pneumoniae* (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult-onset asthma. *JAMA* 1991; 266:225-30.
8. Von Hertzen L., Toyryla M., Gimishanov A., et al. Asthma, atopy and *Chlamydia pneumoniae* antibodies in adults. *Clin Exp Allergy*. 1999; 29:522-28.
9. Hahn D.L. *Chlamydia pneumoniae*, asthma and COPD: What is the evidence? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83:271-88.
10. Von Hertzen L., Vasankari T., Liippo K., et al. *Chlamydia pneumoniae* and severity of asthma. *Scand J Infect Dis* 2002; 34:22-7.
11. Black P.N., Scicchitano R., Jenkins C.R. Serological evidence of infection with *Chlamydia pneumoniae* is related to the severity of asthma. *Eur Respir J* 2000; 15:254-9.
12. Isaacs D., Joshi P. Respiratory infections and asthma. *Med J Aust* 2002;177(Suppl):S50-51.
13. Allegra L., Blasi F., Centanni S. et al. Acute exacerbations of asthma in adults: role of *Chlamydia pneumoniae* infection. *Eur Respir J*. 1994; 7:2165-8.
14. Miyashita N., Kubota Y., Nakajima M. et al. *Chlamydia pneumoniae* and exacerbations of asthma in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998; 80:405-9.
15. Cunningham A.F., Johnston S.L., Julious S.A., et al. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection and asthma exacerbations in children. *Eur Respir J* 1998; 11:345-9.
16. Von Hertzen L.C. Role of persistent infection in the control and severity of asthma: focus on *Chlamydia pneumoniae*. *Eur Respir J* 2002; 19: 546-56.
17. Ward M.E. The immunobiology and immunopathology of chlamydial infections. *APMIS* 1995; 103:769-96.
18. Kuo C.C., Jackson L.A., Campbell L.A., Grayston J.T. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR). *Clin Microbiol Rev* 1995; 8:451-61.
19. Beatty W.L., Morrison R.P., Byrne G. Persistent *Chlamydiae*: from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis. *Microbiol Rev* 1994; 58:686-99.
20. Yang Z., Cummings P.K., Patton D.L., Kuo C. Ultrastructural lung pathology of experimental *Chlamydia pneumoniae* pneumonitis in mice. *J Infect Dis* 1994; 170:464-7.
21. Gaydos G.A., Summersgill J.T., Sahany N.N., et al. Replication of *Chlamydia pneumoniae* in vitro in human macrophages, endothelial cells, and aortic artery smooth muscle cells. *Infect Immun* 1996; 64:1614-20.
22. Kaukoranta-Tolvanen S.S., Laitinen K., Saikku P., Leinonen M. *Chlamydia pneumoniae* multiplies in human endothelial cells in vitro. *Microb Pathog* 1994; 16:313-9.
23. Kaukoranta-Tolvanen S.S., Teppo A.M., Laitinen K., et al. Growth of *Chlamydia pneumoniae* in cultured human peripheral blood mononuclear cells and induction of a cytokine response. *Microb Pathog* 1996; 21:215-21.
24. Airene S., Surcel H.M., Alakarppa H., et al. *Chlamydia pneumoniae* infection in human monocytes. *Infect Immun* 1999; 67:1445-9.
25. Redecke V., Dalhoff K., Bohnet S., et al. Interaction of *Chlamydia pneumoniae* and human alveolar macrophages: infection and inflammatory response. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19:721-7.
26. Shemer-Avni Y., Lieberman D. *Chlamydia pneumoniae* induced ciliostasis in ciliated bronchial epithelial cells. *Infect Dis* 1995; 171: 1274-8.
27. Yang J., Hooper W.C., Phillips D.J., et al. Induction of proinflammatory cytokines in human lung epithelial cells during *Chlamydia pneumoniae* infection. *Infect Immun* 2003; 71:614-20.
28. Halme S., Latvala J., Karttunen R., et al. Cell-mediated innate response during primary *Chlamydia pneumoniae* infection. *Infect. Immun* 2000; 68:7156-8.
29. Koh W.P., Taylor M.B., Hughes K., et al. Seroprevalence of IgG antibodies against *Chlamydia pneumoniae* in Chinese, Malays and Asian Indians in Singapore. *Int J Epidemiol* 2002; 31:1001-7.
30. Ferrari M., Poli A., Olivieri M., et al. Seroprevalence of *Chlamydia pneumoniae* antibodies in a young adult population sample living in Verona. European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) Verona. *Infection* 2000; 28:38-41.
31. Leowattana W., Mahanonda N., Bhuripanyo K., et al. Seroprevalence of *Chlamydia pneumoniae* infection in Thailand. *J med Assoc Thai* 2000; 83(Suppl 2):S1-S5.
32. Blasi F., Tarsia P., Arosio C., et al. Epidemiology of *Chlamydia pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4 (Suppl 4):S1-S6.
33. Rottenberg M.E., Rothfuchs A.C., Gigliotti D., et al. Role of innate and adaptive immunity in the outcome of primary infection with *Chlamydia pneumoniae*, as analyzed in genetically modified mice. *J. Immunol* 1999; 162:2829.
34. Rottenberg M.E., Rothfuchs A., Gigliotti D., et al. Regulation and role of IFN- γ in the innate resistance to infection with *Chlamydia pneumoniae*. *J. Immunol* 2000; 164:4812.
35. Benjamin W., Starcher B.C., Samten B., et al. Multiple *Chlamydia pneumoniae* Antigens prime CD8⁺ Tc1 responses that inhibit intracellular growth of this vacuolar pathogen. *J Immunol* 2002; 169:2524-35.
36. Yang J., Hooper W.C., Phillips D.J., et al. Induction of proinflammatory cytokines in human lung epithelial cells during *Chlamydia pneumoniae* Infection. *Infect Immun* 2003; 71:614-20.
37. Halme S., Latvala J., Karttunen R., et al. Cell-mediated innate response during primary *Chlamydia pneumoniae* infection. *Infect Immun* 2000; 68:7156-8.
38. Redecke V., Dalhoff K., Bohnet S., et al. Interaction of *Chlamydia pneumoniae* and Human Alveolar Macrophages: Infection and Inflammatory Response. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19:721-7.

39. Peeling R.W., Bailey R.L., Conway D.J., et al. Antibody response to the 60-kDa chlamydial heat-shock protein is associated with scarring trachoma. *J Infect Dis* 1998; 177:256-9.
40. Peeling R.W., Kimani J., Plummer F., et al. Antibody to chlamydial hsp60 predicts an increased risk for chlamydial pelvic inflammatory disease. *J Infect Dis* 1997; 175:1153-8.
41. Toye B., Laferriere C., Claman P., et al. Association between antibody to the chlamydial heat-shock protein and tubal infertility. *J Infect Dis* 1993; 168:1236-40.
42. Brunham R.C., Peeling R., Maclean I., Kosseim M.L., Paraskevas M. *Chlamydia trachomatis*-associated ectopic pregnancy: serologic and histologic correlates. *J Infect Dis* 1992; 165:1076-81.
43. Huittinen T., Hahn D., Anttila T., et al. Host immune response to *Chlamydia pneumoniae* heat shock protein 60 is associated with asthma. *Eur Respir J* 2001; 17:1078-82.
44. Mayr M., Metzler B., Kiechl S., et al. Endothelial cytotoxicity mediated by serum antibodies to heat shock proteins of *Escherichia coli* and *Chlamydia pneumoniae*: immune reactions to heat shock proteins as a possible link between infection and atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99:1560-6.
45. Huittinen T., Hahn D., Anttila T., et al. Host immune response to *Chlamydia pneumoniae* heat shock protein 60 is associated with asthma. *Eur Respir J* 2001; 17:1078-82.
46. Kaplan M.A., Goldin M. The use of triacetyloleandomycin in chronic infectious asthma. In: Welsh H., Marti-Ibanez F. eds. Antibiotic annual 1958-1959, Interscience Publishers. 1959. New York, NY: 273-6.
47. Kamada A.K., Hill M.R., Ikle D.N., et al. Efficacy and safety of low-dose troleandomycin therapy in children with severe, steroid-requiring asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91:873-82.
48. Shoji T., Yoshida S., Sakamoto H., et al. Anti-inflammatory effect of roxithromycin in patients with aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:950-6.
49. Amayasu H., Yoshida S., Ebana S., et al. Clarithromycin suppresses bronchial hyperresponsiveness associated with eosinophilic inflammation in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 4:594-8.
50. Black P.N., Blasi F., Jenkins C.R., et al. Trial of roxithromycin in subjects with asthma and serological evidence of infection with *Chlamydia pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care* 2001; 164:536-41.
51. Kraft M., Cassell G.H., Pak J., et al. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in Asthma. Effect of Clarithromycin. *Chest* 2002; 121:1782-8.
52. Ekici A., Ekici M., Erdemoglu A.K. Effect of azithromycin on the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with mild asthma. *J Asthma*. 2002; 39:181-5.
53. Kostadima E., Tsiodras S., Alexopoulos E.I., et al. Clarithromycin reduces the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma. *Eur Respir J* 2004; 23:714-7.
54. Hahn D.L., Plane M.B., Mahdi O.S., et al. secondary outcomes of a pilot randomized trial of azithromycin treatment for asthma. *PLoS Clin Trials* 2006; 1:e11.
55. Cazzola M., Matera M.G., Blasi F. Macrolide and occult infection in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10:7-14.