

На правах рукописи

СМЕТАНЕНКО ТАТЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА

**ОСОБЕННОСТИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

14.00.43 – пульмонология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Томск - 2005

Работа выполнена в ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Огородова Людмила Михайловна

Научный консультант:

кандидат медицинских наук, доцент Краюшкина Нина Петровна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Волкова Людмила Ивановна

кандидат медицинских наук Сереброва Марина Владимировна

Ведущая организация: ГОУ ВПО Новосибирская государственная медицинская академия Росздрава

Защита состоится «___» _____ года в «___» часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск, пр. Ленина, 107).

Автореферат разослан «__» _____ 2005 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

Тюкалова Л.И.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Бронхиальная астма является одним из наиболее распространенных хронических неспецифических заболеваний легких, в настоящее время число больных оценивается в 300 миллионов человек [Чучалин А.Г., 2004, Abramson M., 1998]. Несмотря на цели лечения бронхиальной астмы, изложенные в руководстве GINA, заболевание не контролируется у многих больных, а уровень медицинской помощи не соответствует современным стандартам. По данным недавно проведенных эпидемиологических исследований (AIRE, AIA, GOAL и др.) лишь 5 - 30% пациентов продемонстрировали контроль над заболеванием.

Тяжелая бронхиальная астма представляет собой средоточение всех негативных проявлений заболевания: наиболее выраженные симптомы болезни, частая потребность в неотложной помощи и высокий риск смерти [Авдеев С.Н., 2002; Чучалин А.Г., 2002; Colice G.L., 1999]. При этом в современных международных согласительных документах по ведению больных бронхиальной астмой (GINA, 2002 и др.) проблеме тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы уделяется недостаточно внимания и не учитывается клиническая и патогенетическая гетерогенность этой формы заболевания.

Учитывая приоритеты современной медицины, помимо стремления к исчезновению клинических симптомов болезни и улучшению функциональных показателей, конечной целью лечения следует считать повышение качества жизни больного [Белевский А.С., 2000; Сенкевич Н.Ю., 2000, Juniper E.F., 2005]. Качество жизни – интегральный показатель, отражающий степень адаптации человека к болезни и возможность выполнения им привычных функций, соответствующих его социально-экономическому положению (ВОЗ, 1995).

Бронхиальная астма, как и любое хроническое заболевание, характеризуется снижением качества жизни больных практически во всех сферах их жизни [Смоленов И.В., 1999, Черняк Б.А., 2000; Сидорова Л.Д., 2002]. В настоящее время исследователи располагают данными о качестве жизни больных бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести заболевания, от уровня социального статуса (образование и пр.) [Чучалин А.Г., 2004; Apter A.J., 1999]. Ведутся активные исследования качества жизни при апробации новых методов лечения [Ильина Н.И., 2002; Цой А.Н., 2003; Juniper E.F., 2001]. Тем не менее, в доступной литературе отсутствуют сведения о качестве жизни больных тяжелой неконтролируемой астмой: не ясно пациенты с какими фенотипами заболевания больше страдают в связи с болезнью и является ли реальной возможность восстановления качества жизни у больных тяжелой терапевтически резистентной астмой. Эти данные помогут правильно выстроить стратегию ведения пациента с тем или иным фенотипом тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы, что позволит решить проблему улучшения качества жизни больных.

Таким образом, исследование качества жизни больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой в целом и при различных фенотипах данного заболевания в частности, является актуальной задачей, и представляет научный и практический интерес.

Цель исследования. Установить особенности качества жизни больных с различными фенотипами тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы для оптимизации ведения этой категории больных.

Задачи исследования

1. Оценить уровень качества жизни больных с различной тяжестью бронхиальной астмы и в зависимости от чувствительности к стандартной базисной фармакотерапии с использованием общего SF-36 и специализированного AQLQ вопросников.
2. Изучить нарушение качества жизни у пациентов с различными фенотипами тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы при помощи общего SF-36 и специализированного AQLQ вопросников.
3. Изучить взаимосвязь нарушений в различных сферах качества жизни с клинико-функциональными проявлениями болезни при различных фенотипах тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы.
4. Проанализировать уровень качества жизни больных тяжелой бронхиальной астмой при достижении контроля над заболеванием.
5. Изучить динамику качества жизни больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой (фенотип «brittle») на фоне использования высоких доз ингаляционных кортикостероидов в составе комбинированной терапии с использованием общего SF-36 и специализированного AQLQ вопросников.

Научная новизна. Впервые проведена сравнительная комплексная оценка уровня качества жизни у больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой и выделена группа пациентов, отличающихся низкой чувствительностью к стандартной базисной терапии бронхиальной астмы и характеризующихся значительными изменениями качества жизни. Установлено, что больные тяжелой неконтролируемой терапевтически резистентной астмой имеют достоверно более выраженные ограничения во всех сферах жизнедеятельности. При этом терапевтически резистентная астма – самостоятельный фенотип заболевания по психосоциальным последствиям.

Получены приоритетные данные о специфических нарушениях качества жизни больных с различными фенотипами тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы. Так, фенотип «brittle» бронхиальная астма способствует формированию выраженных ограничений качества жизни в ментальной сфере, влияя на жизнеспособность пациентов (ЖС – $30,0 \pm 0,6$ по вопроснику SF-36). Фенотип «хроническая астма с постоянной бронхообструкцией» ассоциирован

с максимальными ограничениями в физическом аспекте жизнедеятельности больных (ФА – $25,83 \pm 4,3$ по вопроснику SF-36).

Установлена прямая корреляционная связь показателей качества жизни по общему и специализированному вопросам и значений функции легких. При этом критерии, характеризующие КЖ, наиболее чувствительны к изменениям показателя ОФВ1.

Доказана возможность улучшения и/или восстановления качества жизни больных тяжелой неконтролируемой терапевтически резистентной бронхиальной астмой до уровня практически здоровых лиц. Доказана взаимосвязь поддержания контроля над заболеванием и сохранения качества жизни больных тяжелой бронхиальной астмой.

Практическая значимость. Установленные особенности качества жизни у больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой в зависимости от чувствительности к стандартной базисной терапии помогут ориентироваться практическому врачу при выборе наиболее оптимальной тактики ведения больного с позиции максимального воздействия не только на клинико-функциональные показатели, но и на изменения в специфических сферах качества жизни пациента.

Используя данные, полученные при изучении качества жизни больных терапевтически резистентной астмой, можно сфокусировать внимание на определенной составляющей качества жизни респондентов – психоэмоциональной сфере. Клинические фенотипы, такие как: «brittle» астма и «хроническая астма с постоянной бронхообструкцией» ассоциированы с нарушением специфического параметра качества жизни, это утверждение позволит оптимизировать тактику ведения пациентов, ориентируясь на измененные составляющие качества жизни (для больных «brittle» астмой – на ментальную сферу, для больных «хронической астмой с постоянной бронхообструкцией» - на физическую сферу). Полученные индивидуальные характеристики качества жизни больных с различными фенотипами тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы можно использовать при оценке эффективности проводимой терапии заболевания, а их улучшение – как конечную цель лечения.

Положения, выносимые на защиту

1. В группе больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой достоверно более низкое КЖ демонстрируют пациенты с терапевтически резистентной формой заболевания. В свою очередь нарушение КЖ больных имеет особенности в зависимости от фенотипа терапевтически резистентной бронхиальной астмы. Фенотип «brittle» бронхиальной астмы ассоциирован с ограничениями в ментальной сфере больных. Фенотип «хроническая астма с постоянной бронхообструкцией» приводит к максимальному ограничению в физическом аспекте жизнедеятельности.

2. Достижение контроля над заболеванием при тяжелой терапевтически резистентной астме ассоциировано с улучшением КЖ больных до уровня здоровых респондентов, в том числе и в специфических для каждого фенотипа сферах. Стабильно высокие показатели КЖ взаимосвязаны с поддержанием контроля над заболеванием.

Внедрение в практику. Результаты работы применяются в учебном процессе кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ, в лечебном процессе пульмонологического отделения Областной клинической больницы г. Томска.

Апробация работы. Основные результаты работы доложены и обсуждены на конгрессе с молодых ученых «Здоровье человека XXI век» (Томск, 2000), областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы аллергологии и пульмонологии» (Томск, 2002), V международном конгрессе молодых учёных и специалистов «Науки о человеке» (Томск, 2004), практической конференции для врачей ОГУЗ «Областная клиническая больница» (Томск, 2003, 2005), IV межрегиональной научно-практической конференции молодых учёных «Здоровье детей – наше будущее!» (Томск, 2004); клинических семинарах кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, на проблемной комиссии по пульмонологии СибГМУ.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 9 публикаций в журналах «Перечня...» ВАК РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 197 страницах машинописного текста, содержит 28 таблиц, иллюстрирована 25 рисунками и состоит из введения, обзора литературы (первая глава), материалов и методов исследования (вторая глава), результатов исследования (главы 3-5), обсуждения (глава 6), выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель содержит 168 источников литературы, из которых 35 на русском языке, 133 на английском языке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические группы

В исследование включено 276 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет: больные легкой БА (n=50), среднетяжелой БА (n=50) и тяжелой БА (n=176). Обследование больных проводилось на базе ГУЗ “Областная клиническая больница” г. Томска. Данное учреждение обладает широкими возможностями для проведения диагностики и дифференциальной диагностики. Больные с тяжелым неконтролируемым течением астмы в зависимости от чувствительности к стандартной базисной фармакотерапии разделялись на две группы: пациенты с терапевтически чувствительной астмой (n=50) и терапевтически резистентной астмой (n=126), табл. 1.

Таблица 1

Распределение пациентов с различной степенью тяжести БА по полу и возрасту

Группа	Пол		Возраст, лет
	Мужчины, n	Женщины, n	
Пациенты с легкой БА	15	35	33,9±6,8
Пациенты со среднетяжелой БА	16	34	42,7±5,3
Пациенты с тяжелой БА:	58	118	44,1±5,3
с терапевтически чувствительной БА	21	29	40,8±1,5
с терапевтически резистентной БА	37	89	48,5±1,5

Для изучения КЖ пациентов с неконтролируемой астмой выделялись различные фенотипы терапевтически резистентной БА, а именно:

Клинические фенотипы

- Фатальная (n=15)
- Brittle I (n=63)
- Хроническая астма с постоянной бронхообструкцией (n=18)

Особая форма терапевтически резистентной БА

- Ночная (n=15)

Патогенетические фенотипы

- Аспириновая (n=15)

Кроме того, в зависимости от степени контроля (GOAL, 2004) над заболеванием пациенты с тяжелой БА разделялись на группы с контролируемым и неконтролируемым течением болезни. В качестве модели контролируемой БА выступали больные brittle астмой I типа (n=22), которые

достигли контроля болезни на фоне комбинированной терапии в рамках исследования «BRILLIANT - II».

Группу контроля составили 100 человек в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст $34,0 \pm 5,9$ лет). Это – добровольцы, не страдающие БА, другими atopическими заболеваниями, гельминтозами, имеющие хронические заболевания, но не требующие постоянного лечения в течение последнего года.

Методы исследования

1. Клинико-anamнестические: оценка степени тяжести заболевания согласно критериям, изложенным в проекте GINA, 2002; определение уровня контроля над БА по критериям GOAL, 2004 (табл. 2); клинико-функциональное мониторингирование путем ведения стандартного Дневника самонаблюдения, в котором отражались симптомы астмы, потребность в бронхолитиках и данные пикфлоуметрии.

Таблица 2

Критерии контроля над БА, принятые в исследовании GOAL

«Хороший контроль» well-control	«Полный контроль» total-control*
<p>2 и более из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> • симптомы >1 но ≤ 2 дней в неделю; • использование $\beta 2$-агонистов в качестве средства скорой помощи ≤ 2 дней в неделю, но не больше 8 вдохов в нед.; • величина ПСВ, измеренная в утренние часы каждый день $\geq 80\%$ от должного показателя; <p>И все следующие критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • нет симптомов БА в ночное время; • нет обострений БА; • нет необходимости обращения за неотложной медицинской помощью; • нет НЛР, требующих изменений в проводимом лечении. 	<p>Все следующие критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • нет симптомов в дневные часы; • больной не применяет $\beta 2$-агонистов в качестве средства скорой помощи; • величина ПСВ, измеренная в утренние часы каждый день $\geq 80\%$ от должного показателя; • нет симптомов БА в ночное время; • нет обострений БА; • нет необходимости обращения за неотложной медицинской помощью; • нет НЛР, требующих изменений в проводимом лечении.

Примечание: * - все перечисленные критерии должны сохраняться в течение 7-ми из 8-ми последовательных недель;

2. Методики оценки качества жизни: “Краткий общий вопросник оценки статуса здоровья” – русскоязычный аналог вопросника SF-36 (Ware J., 1993), оценка производится по 100-балльной шкале,%; специальный вопросник “Качество Жизни больных бронхиальной астмой” – русскоязычный аналог вопросника AQLQ (Juniper E., 1992), оценка производится по шкале от 1 до 7 баллов (1 – максимальное влияние БА; 7 – отсутствие влияния БА).

3. Функциональные: оценка функции внешнего дыхания проведение бронхопровокационного теста с метахолином (ATS, 1999), аппарат “Erich Jaeger”.

4. Аллергологические: кожное скарификационное и прик-тестирование с бытовыми, эпидермальными, пыльцевыми, грибковыми аллергенами. Для проведения кожных аллергопроб с ингаляционными и эпидермальными аллергенами использовали наборы «Биомед» (г. Москва), с растительными и грибковыми аллергенами - фирмы «Immuno Тек» (Испания).

5. Иммунологические: исследование уровня общего IgE (ИФА, “Veda-Lab”, Франция).

6. Клинико-фармакологическое исследование: сравнительное рандомизированное открытое многоцентровое (пульмонологические центры в гг. Саратов, Волгоград, Смоленск, Томск) исследование «BRILLIANT - II».

7. Методы математической обработки полученных результатов. Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета программ Statistica for Windows 6.0. Для сравнения частот качественных признаков использовался критерий χ^2 , для сравнения количественных и полуколичественных признаков в несвязанных выборках – U критерий Манна-Уитни, ANOVA Крускала-Уоллиса. Для сравнения связанных выборок использовались критерии Вилкоксона и Фридмана. Степень взаимосвязи между признаками оценивали, вычисляя коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Проводился дисперсионный анализ для параметров, определяющих КЖ. Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) значений, количественные - в виде $X \pm x$, где X – среднее арифметическое, x – ошибка среднего. Разницу значений считали значимой при $p < 0,05$. Использовался многофакторный дискриминантный анализ [Гланц С., 1999, Боровиков В.П., 2001, Реброва О.Ю., 2002].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Характеристика качества жизни больных тяжелой бронхиальной астмой

Результаты исследования качества жизни больных БА и, в качестве сравнения, в группе практически здоровых лиц наглядно продемонстрировали негативное влияние БА на КЖ респондентов вне зависимости от степени тяжести заболевания (рис. 1). У больных с легким течением заболевания (n=50) были зарегистрированы более низкие показатели КЖ при сравнении с данными

КЖ здоровых респондентов по критериям, характеризующим физический аспект здоровья (ФА, РФ, $p < 0,05$). Однако у пациентов с легким течением заболевания сохранялась социальная активность, уровень СА составил $68,75 \pm 4,4$, ($77,46 \pm 0,6$ в группе контроля), что обусловлено в первую очередь, высокой профессиональной занятостью респондентов, а также отсутствием роли физических и эмоциональных проблем в ограничении повседневной деятельности больных легкой БА. По мере прогрессирования тяжести заболевания наблюдалось снижение КЖ во всех сферах жизнедеятельности больных БА. Так, больные среднетяжелой астмой ($n=50$) имели достоверно более низкие показатели КЖ по всем критериям общего и специализированного вопросников при сравнении с пациентами с легкой БА ($p < 0,01$). Среднетяжелая БА оказывала отрицательное влияние на социальную и психоэмоциональную сферы больных (рис. 1).

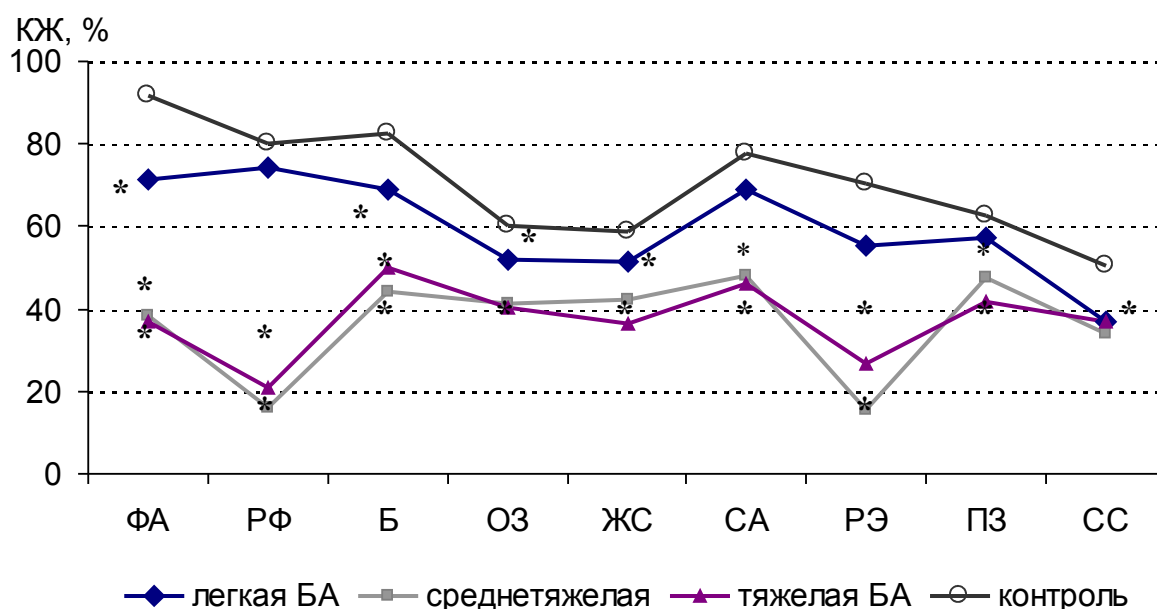


Рис. 1. КЖ у больных БА различной тяжести по общему вопроснику SF-36.

Примечание: ФА – физическая активность; РФ – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности; Б – боль; ОЗ – общее здоровье; ЖС – жизнеспособность; СА – социальная активность; РЭ – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности; ПЗ – психическое здоровье; СС – сравнение самочувствия с предыдущим годом;

* – $p < 0,05$ по отношению к показателям контроля.

Заслуживают внимания результаты, полученные при сравнении КЖ у больных среднетяжелой и тяжелой БА. Так, были обнаружены достоверные отличия КЖ лишь по двум критериям общего вопросника SF-36 – «жизнеспособность» и «психическое здоровье» ($p < 0,01$) и отсутствие различий по критериям специализированного вопросника AQLQ. Объяснить отсутствие

отличий КЖ по специализированному вопроснику AQLQ у больных со среднетяжелой и тяжелой БА можно тем, что последние в процессе более длительного и тяжелого течения астмы адаптировались к болезни путем изменения (упрощения) жизненных потребностей, которые не требуют значительных физических усилий от больных.

Установлена взаимосвязь между $ОФВ_1$ и показателями КЖ. Так, для больных легкой БА обнаружена корреляционная связь показателей $ОФВ_1, \%$ и $ПОСВ, \%$ с критерием «общее здоровье» ($r=0,45$; $p=0,013$ и $r=0,47$; $p=0,0095$ соответственно); для больных среднетяжелой БА зарегистрировано влияние значений $ОФВ_1, \%$ и $ПСВ$ на уровень социальной активности ($r=0,38$; $p=0,039$ и $r=0,36$; $p=0,049$ соответственно). В группе больных тяжелой БА взаимосвязь $ОФВ_1$ и показателей КЖ выявлена по всем критериям общего вопросника SF-36.

Таким образом, обнаруженная корреляционная зависимость критериев КЖ больных БА и показателей ФВД свидетельствует о непосредственном влиянии объективных клинических характеристик течения заболевания на КЖ больных. Причем, если при легкой и среднетяжелой астме изменение характеристик ФВД ($ОФВ_1$) связано с ограничением КЖ в одной из сфер, то при тяжелом течении заболевания эти ограничения распространяются на все составляющие КЖ больного.

2. Характеристика качества жизни больных тяжелой бронхиальной астмой в зависимости от чувствительности к терапии

Тяжелая БА представляет собой значительную медико-социальную проблему, прежде всего по причине высокой смертности среди этой категории больных [Мартыненко Т.И., 2002; Cambell M.J., 1999]. При анализе клинико-функциональных данных был выявлен ряд особенностей течения заболевания в группе больных тяжелой БА, при этом пациенты значительно различались между собой по ответу на проводимую терапию. Согласно заключению рабочей группы Европейского респираторного общества (1999), терапевтическая резистентность – отсутствие контроля над симптомами БА, несмотря на применение адекватных доз ИКС (2000 мкг/сутки по БДП для взрослых больных или эквивалент) в течение не менее 6 месяцев.

Так, пациенты с терапевтически резистентной БА ($n=126$) достоверно отличались от пациентов с терапевтически чувствительной БА ($n=50$) большей длительностью заболевания и более тяжелым течением астмы по ряду критериев: частота госпитализаций, число вызовов скорой помощи и количество курсов системных кортикостероидов ($p<0,05$). Кроме того, у больных терапевтически резистентной БА в 11,9% случаев имели место госпитализации в реанимационное отделение вследствие жизнеугрожающих обострений астмы.

В настоящем исследовании важными явились данные, касающиеся КЖ в зависимости от чувствительности к стандартной базисной терапии БА. Установлено, что пациенты с терапевтически резистентной БА имели более

низкий уровень КЖ ($p < 0,05$) по сравнению с КЖ пациентов с терапевтически чувствительной БА по вопроснику SF-36. Это было связано с преобладанием ограничения физической активности (ФА, $p < 0,05$), крайне низкой жизнеспособностью (ЖС, $p < 0,001$) и психическим здоровьем (ПЗ, $p < 0,01$) у больных терапевтически резистентной БА. Снижение ЖС и ПЗ у больных БА некоторые авторы рассматривают как фактор риска формирования депрессивных расстройств [Калиева А.Д., 1998; Шмелев Е.И., 1998]. Согласно мнению психиатров, нарушения в эмоциональной сфере у больных БА является первым и наиболее чувствительным адаптивным механизмом, через который реализуется влияние комплекса факторов внешней среды [Будневский А.В., 2001]. Речь идет о так называемых алекситимических больных БА, которые в силу своих личностных характеристик социально дезадаптированы и имеют склонность к депрессивному типу реагирования на дистресс. Суммируя эти данные, возможно предположить, что пациенты с терапевтически резистентной БА, отличающиеся сниженным психоэмоциональным фоном, являются группой высокого риска по развитию депрессивных состояний.

При проведении сравнительного анализа КЖ больных терапевтически чувствительной и терапевтически резистентной БА по специализированному вопроснику AQLQ были выявлены достоверные различия лишь по одному критерию – «симптоматика», $p < 0,05$.

В целом, результаты исследования КЖ больных тяжелой БА свидетельствуют, что данное заболевание приводит к ограничениям во всех составляющих (физической, психической, социальной) нормальной жизни человека. Однако достоверно большее влияние на физическую и психосоциальную дезадаптацию больных оказывает тяжелая неконтролируемая терапевтически резистентная БА, что позволяет рассматривать ее как самостоятельный фенотип заболевания по психосоциальным последствиям.

3. Клинико-функциональная характеристика и качество жизни больных с различными фенотипами терапевтически резистентной бронхиальной астмы

В группе терапевтически резистентной БА больные значительно различались по своим клинико-функциональным характеристикам (табл. 3). Так, пациенты с фенотипом «brittle БА I типа» отличались высоким индексом атопии и выраженной СЛБ. У больных фатальной БА выявленные клинико-функциональные особенности (БГР, грибковая сенсibilизация) были ассоциированы с высоким риском развития фатальных обострений астмы.

Больные хронической астмой с постоянной бронхообструкцией, имели более тяжелое течение болезни по ряду критериев: количество госпитализаций и число обращений за неотложной помощью, низкие показатели ФВД.

Сравнительная клинико-функциональная характеристика больных с различными фенотипами терапевтически резистентной БА

Показатели	Фатальная БА (n=15)	Brittle БА (n=63)	Хроническая астма с постоянной бронхообструкцией (n=18)
Стаж заболевания, лет	18,3±2,2	16,2±1,6	19,8±1,6
ОФВ ₁ ,%	69,1±5,6	65,2±5,3	57,4±5,4 ^{1,2}
ФЖЕЛ,%	71,7±6,5	77,4±2,6	66,2±1,8 ²
СЛБ,%	29,6±3,3	48,9±5,7	8,4±3,5 ^{1,2}
ПК20 мг/мл	0,008±0,1	0,01±0,0	0,03±0,2 ²
Уровень общего IgE в сыворотке крови, МЕ/мл	221,3±31,5	565,7±33,8 ¹	93,8±14,5 ^{1,2}
Дневные симптомы (количество в неделю)	17,6±2,9	12,2±1,7 ¹	22,5±1,2 ²
Ночные симптомы (количество в неделю)	10,7±1,5	6,9±1,1 ¹	9,3±1,1 ²
Количество курсов СКС в год	2,1±0,5	2,2±0,9	-
Количество госпитализаций в год	1,8±0,4	2,6±1,2 ¹	4,3±1,3 ^{1,2}
Количество вызовов скорой помощи в год	2,2±1,9	5,8±1,4	26,8±5,5 ^{1,2}

Примечание: ¹ – p<0,05 по сравнению с показателем фенотипа «фатальная» БА;

² – p<0,05 по сравнению с показателем фенотипа «brittle» БА

У пациентов с фенотипом «ночная» БА преобладали симптомы болезни в ночное время (16,7±1,2/нед.) и отмечались характерные суточные колебания показателей ФВД: в дневные часы значения ОФВ₁ составляли 77,8±7,2% от должных величин, а в период с 16 до 4 часов показатели ОФВ₁ снижались более чем на 15% от исходных (ОФВ₁ – 62,2±5,7%), что являлось диагностическим критерием ночной астмы.

Заболевание у больных аспириновой БА характеризовалось тяжелым рецидивирующим течением и высокой инвалидизацией (93,3% пациентов имели стойкое ограничение трудоспособности).

При анализе показателей КЖ больных были выявлены специфические изменения при различных фенотипах терапевтически резистентной БА. Пациенты с фенотипом «brittle» БА имели наиболее низкие показатели КЖ по критериям, характеризующим ментальную сферу (ЖС – $30,0 \pm 0,6$, ОЗ – $31,8 \pm 0,5$) по сравнению со значениями пациентов с другими изучаемыми фенотипами, $p < 0,05$. Установлено, что наличие фенотипа «brittle» БА делает пациента уязвимым с точки зрения нарушения в психоэмоциональной сфере. Вероятно, что столь высокая роль психоэмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности больных «brittle» БА обусловлена возрастом респондентов. Так, в силу молодости этих пациентов ограничения в профессиональной сфере, интимных отношениях и др. вследствие заболевания выходят на первый план и сопровождаются негативными эмоциональными переживаниями. Однако возможно объяснение этого феномена с психосоматических позиций. Известно, что у больных с невротическими расстройствами (в частности с гипервентиляционным синдромом и нозогенными тревожно-фобическими реакциями) достоверно чаще встречается атопическая БА. При этом некоторые авторы обоснованно рассматривают БА, обнаруживающую аффиinitет к указанным невротическим расстройствам, в качестве особого психосоматического варианта заболевания [Вишневецкая О.В., 2003; Homnick D.N. 2000]. Больные brittle астмой, вследствие своих клинических характеристик (высокий уровень атопии, значительная СЛБ), могут принадлежать к группе пациентов с риском развития невротических расстройств (страх обострения заболевания, перспектива инвалидизации и т.п.). Все это находит отражение в первую очередь в ментальной сфере КЖ больных: осмысление и переживание своей болезни, и связанное с этим постоянное эмоциональное напряжение.

Результаты проведенного дискриминантного анализа также указывают на специфические изменения КЖ у больных brittle астмой I типа в сравнении с КЖ других респондентов (рис. 2).

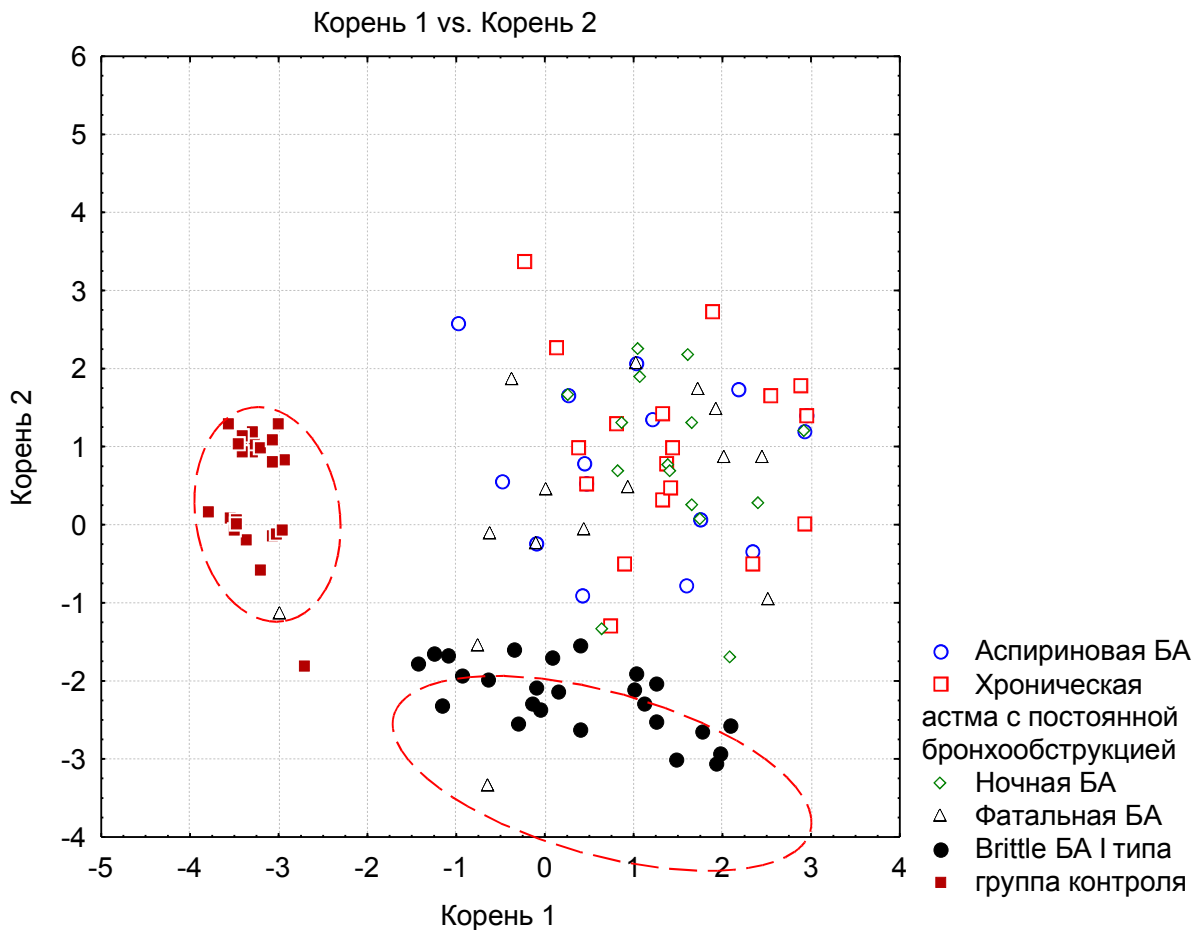


Рис. 2. Рассеяние значений дискриминантной функции при сравнении больных с различными фенотипами терапевтически резистентной БА и группы контроля КЖ по критериям общего вопросника SF-36.

Таким образом, наличие brittle астмы обуславливает изменения в ментальной сфере КЖ больных, которые, в свою очередь, могут быть чувствительным индикатором эффективности проводимой базисной терапии.

Неожиданными оказались результаты изучения КЖ в группе больных фатальной БА. Больные оценивали свое самочувствие как стабильное на протяжении последнего года ($CC = 45,0 \pm 6,1$), также как и здоровые

респонденты ($CC = 50,5 \pm 1,5$), $p > 0,05$. Вероятно, это обусловлено тем, что по своим клинико-функциональным характеристикам пациенты с фатальной БА представляли наиболее разнородную группу больных. Единственным объединяющим признаком, помимо наличия фатальных/жизнеугрожающих обострений, явилась неадекватная оценка тяжести течения своего заболевания, и, как следствие, игнорирование рекомендаций врача, включая базисную терапию.

Больные хронической астмой с постоянной бронхообструкцией демонстрировали наиболее низкие значения КЖ по критериям, связанным с физической активностью: ФА – $25,83 \pm 4,3$ по общему вопроснику SF-36 и «активность», А – $2,79 \pm 0,2$ балла по специализированному вопроснику AQLQ при сравнении с показателями респондентов других изучаемых групп ($p < 0,05$). Данные результаты, возможно, обусловлены особенностями течения астмы у этих больных: достоверно более тяжелое течение заболевания по клиническим и функциональным характеристикам (ОФВ₁) по сравнению с больными фатальной и brittle БА (табл.3). Вероятно, низкие значения функции легких максимально влияют в первую очередь на физическое состояние больных хронической астмой с постоянной бронхообструкцией, при этом ограничения в выполнении физических нагрузок (вплоть до элементов самообслуживания) у этих больных настолько выражены, что нарушения в остальных сферах повседневной деятельности не актуальны.

Это предположение подтвердилось наличием высоких корреляционных взаимосвязей показателя ОФВ₁ с критериями ФА и А ($r = 0,56$; $p = 0,007$; $r = 0,59$; $p = 0,016$ соответственно) у больных хронической астмой с постоянной бронхообструкцией.

Больные ночной БА имели более низкое КЖ по критериям вопросника SF-36 при сравнении с КЖ больных brittle БА (ПЗ, Б, РФ, СА, $p < 0,05$), с КЖ больных фатальной БА (РФ, РЭ, $p < 0,05$) и КЖ больных хронической астмой с постоянной бронхообструкцией (РФ, $p < 0,05$). Подобные изменения обнаруживались при использовании специализированного вопросника AQLQ, при этом не удалось выявить каких-либо особенностей КЖ, отличающих группу больных ночной БА. В целом нарушения КЖ больных ночной астмой носили хаотичный характер, что возможно обусловлено нестабильным эмоциональным и физическим состоянием вследствие преобладания ночных симптомов болезни и лабильности функции легких у этих пациентов.

Больные аспириновой БА не имели каких-либо отличительных показателей КЖ в общей выборке больных терапевтически резистентной астмой. Однако следует отметить, что эти пациенты ниже оценивали свое КЖ по сравнению с больными brittle БА, но только по критериям общего вопросника SF-36. В этой связи, в клинической практике нецелесообразно выделять фенотип аспириновой БА как самостоятельный по формированию специфического влияния на КЖ.

Таким образом, каждый отдельный фенотип терапевтически резистентной БА, за исключением ночной и аспириновой БА, характеризуется

специфическими нарушениями КЖ, что является доказательством гетерогенности тяжелой БА и служит обоснованием для разработки различных подходов к ведению больных в зависимости от фенотипа заболевания.

4. Качество жизни больных тяжелой контролируемой бронхиальной астмой

Социальный аспект тяжелой неконтролируемой БА заключается в значимом снижении КЖ больных. В этой связи актуальным явилось изучение возможности восстановления КЖ у этих пациентов на фоне достижения контроля над БА путем адекватного лечения, а также оценка перспектив сохранения достигнутого КЖ.

С этой целью в рамках исследования «BRILLIANT – II» проведено изучение КЖ больных brittle БА I типа (n=22).

Исследование «BRILLIANT - II»

Сравнительное рандомизированное открытое многоцентровое (г. Саратов, г. Волгоград, г. Смоленск, г. Томск) исследование. В программе принимали участие 48 пациентов, соответствующие следующим критериям включения:

- подписанное письменное информированное согласие больного на участие в исследовании;
- мужчины и женщины от 18 до 60 лет включительно;
- наличие у больного brittle фенотипа бронхиальной астмы, подтвержденного медицинскими документами (диагноз лабильной астмы должен быть подтвержден не ранее чем за 1 год до включения больного в исследование): наличие суточной вариабельности уровня ПСВ с амплитудой > 40% в течение более 50% времени за 5-ти месячный период, на фоне максимально интенсивного лечения с применением высоких доз ИКС (>1600 мкг/сутки по БДП или эквивалент);
- отсутствие обострений в течение 2х недель до включения в исследование;
- пациенты, умеющие правильно пользоваться ингалятором, пикфлоуметром, способные адекватно оценивать свое состояние;

Критерии исключения

- курение > 10 пачко/лет;
- признаки респираторной инфекции на момент включения больного в исследование;
- беременность или лактация;
- другие заболевания бронхолегочной системы;
- тяжелые неконтролируемые заболевания, которые, по мнению исследователя, могут повлиять на результаты исследования.

Дизайн исследования

Исследование «BRILLIANT - II» состояло из двух этапов (рис. 3). Первый этап – предварительный, продолжительностью 2 недели ± 7 дней, в течение

которых проводилось наблюдение за симптомами заболевания для исключения из исследования больных с явлениями обострения БА. Основной этап – период лечения продолжительностью 24 недели \pm 7 дней, разделенный на две фазы. В течение I фазы (12 недель) все пациенты получали терапию сальметерол/ФП в суточной дозе 1000 мкг по ФП. На протяжении этой фазы у больных оценивалась степень контроля над симптомами БА, во II фазу исследования перешли только те пациенты, которые достигли контроля над заболеванием.

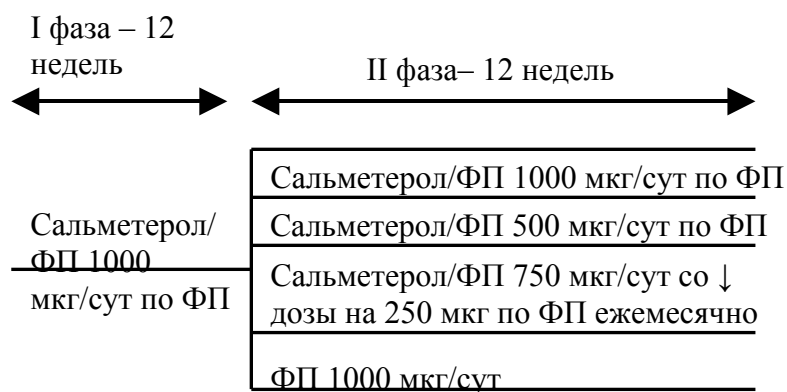


Рис. 3. Дизайн исследования «BRILLIANT - II».

Фармакотерапевтические режимы

Во II фазе исследования после оценки соответствия критериям включения пациенты рандомизированным способом разделялись на 4 клинические группы в зависимости от фармакотерапевтического режима (рис. 3).

В случае необходимости применялась стандартная терапия обострения БА с использованием системных кортикостероидов. После купирования обострения пациент возвращался к прежнему фармакотерапевтическому режиму в соответствии с протоколом рандомизации.

Критерии оценки эффективности

Ежемесячно проводилась оценка эффективности терапии, включающая:

- определение выраженности клинических проявлений БА за предшествующие 4 недели (число дневных и ночных симптомов, количества дней без симптомов, кратность применения β_2 -агонистов короткого действия) с помощью стандартного дневника самонаблюдения;
- проведение пикфлоуметрии с определением недельной лабильности ПСВ;
- анализ уровня контроля над симптомами БА (по критериям GOAL).

Кроме того, исходно и по окончании проекта исследовались:

- функция внешнего дыхания: спирометрия, кривая поток-объем (Master Lab Pro, “Erich Jaeger”);
- бронхиальная гиперреактивность в метахолиновом тесте.

Исследование КЖ

Изучение КЖ больных БА проводилось в течение всего периода исследования, при этом опрос респондентов осуществлялся по следующей схеме: для вопросника SF-36 в 4 визита: исходно, через 1 мес; через 3 мес и

через 6 мес; для вопросника AQLQ в 6 визитов: исходно, через 3 дня, через 1 нед, через 2 нед, через 1 мес и через 6 мес после начала терапии.

В результате данного исследования было установлено, что по мере достижения контроля над БА, помимо улучшения клинико-функциональных параметров заболевания, значительно повышается КЖ больных, достигая уровня практически здоровых лиц (рис. 4).

Результаты проведенной работы свидетельствуют о безусловной связи полного контроля заболевания и уровня КЖ больных БА. Применение специализированного вопросника, предназначенного для выявления изменений КЖ за относительно непродолжительный период времени, позволило обнаружить быстрый темп роста уровня КЖ при достижении контроля БА на фоне проводимой комбинированной терапии в течение 12 недель (табл. 4).

Таблица 4

Влияние терапии фиксированной комбинацией сальметерол/флутиказона пропионат на КЖ больных brittle БА по специализированному вопроснику AQLQ

Критерии КЖ	Периоды исследования				
	исходно	через 3 дня	через 1 нед.	через 2 нед.	через 1 мес.
Ограничение активности	3,6±1,4	3,7±1,3	4,2±1,1	4,7±1,0	5,1±0,9*
Выраженность симптомов	3,5±1,4	3,9±1,3	4,2±0,8	4,8±0,9	5,2±0,8*
Эмоциональное состояние	3,2±1,5	3,6±1,4	4,2±1,2	4,8±0,8	5,1±0,7*
Влияние окружающей среды	3,8±1,6	3,9±1,5	4,5±1,3	5,0±1,2	5,5±1,2*
Общий показатель КЖ	3,5±1,3	3,6±1,2	4,3±0,9	4,8±0,9	5,2±0,8*

Примечание:* – $p < 0,05$ при сравнении с исходными показателями

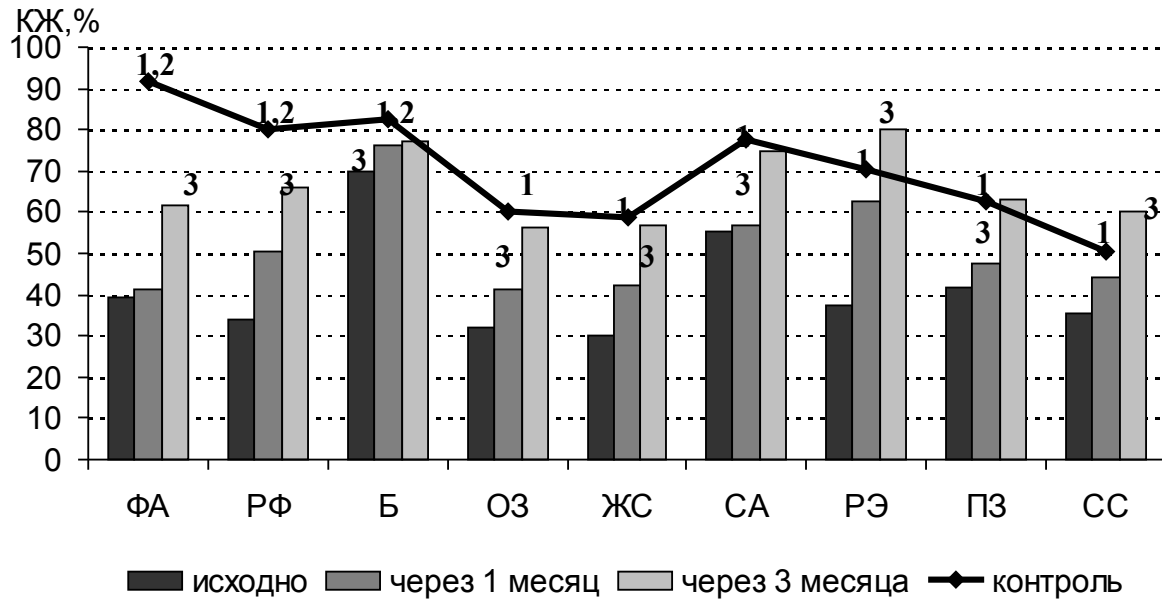


Рис. 4. Влияние терапии фиксированной комбинацией сальметерол/флутиказона пропионат на КЖ больных brittle БА по общему вопроснику SF-36.

Примечание: ФА – физическая активность; РФ – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности; Б – боль; ОЗ – общее здоровье; ЖС – жизнеспособность; СА – социальная активность; РЭ – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности; ПЗ – психическое здоровье; СС – сравнение самочувствия с предыдущим годом;

¹ – $p < 0,001$ – при сравнении с группой контроля и показателями КЖ больных brittle БА на исходном этапе;

² – $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля и показателями КЖ больных brittle БА на этапе 12 недель терапии;

³ – $p < 0,05$ при сравнении с исходными данными для больных БА.

Анализ минимально значимых различий показателей КЖ продемонстрировал значительные изменения КЖ ($\geq 1,5$ балла) по вопроснику AQLQ. При этом полный контроль над заболеванием был достигнут по окончании 12 недель терапии (I фаза исследования). По окончании II фазы исследования уровень достигнутого КЖ сохранялся только у тех больных, которые продолжали соответствовать критериям полного контроля над БА (рис. 5).

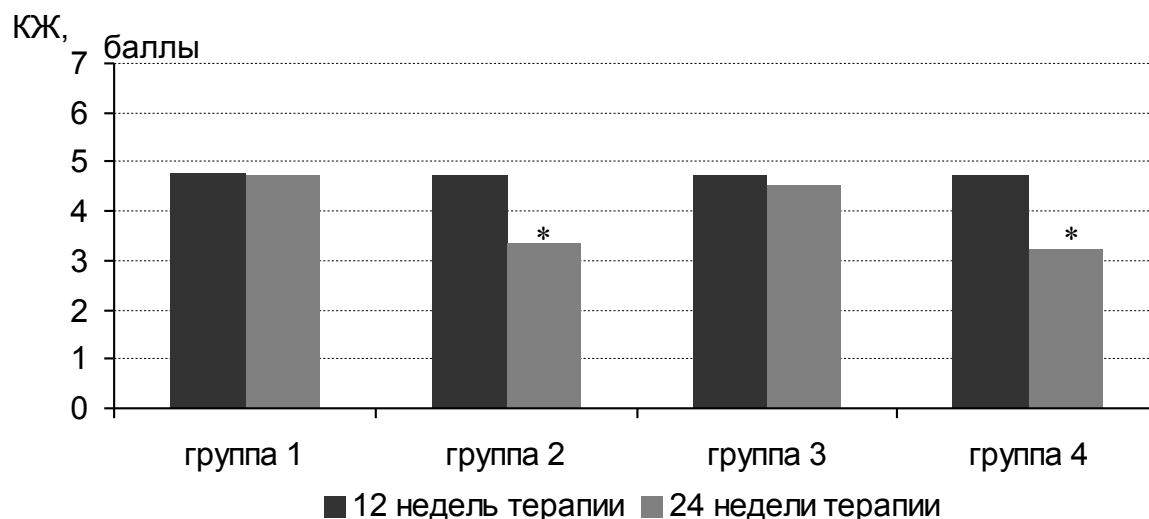


Рис. 5. Динамика общего КЖ больных brittle БА на фоне терапии по специализированному вопроснику AQLQ.

Примечание: группа 1 – сальметерол/ФП 1000 мкг/сут по ФП; группа 2 – сальметерол/ФП 500 мкг/сут по ФП; группа 3 – сальметерол/ФП 750 мкг/сут со снижением дозы на 250 мкг по ФП ежемесячно; группа 4 – ФП 1000 мкг/сут; * – $p < 0,05$ при сравнении с показателями на этапе 12 недель терапии.

Таким образом, достижение совокупности целей лечения, сформулированной как полный контроль БА, положительно влияет на все (физические, социальные, психические) составляющие КЖ больных тяжелой терапевтически резистентной БА, приближаясь к уровню практически здоровых лиц, при этом специфические для фенотипов изменения КЖ нивелируются. Стабильно высокие показатели КЖ взаимосвязаны с поддержанием контроля над заболеванием.

Выводы

1. Бронхиальная астма отрицательно влияет на все составляющие качества жизни больных по сравнению со здоровыми респондентами. При этом пациенты с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой демонстрируют наиболее низкие показатели качества жизни по общему вопросу SF-36 в общей популяции больных.
2. Низкие показатели функции легких (ОФВ1, ПСВ) ассоциированы с низким качеством жизни больных БА по критериям общего и специализированного вопросников, что подтверждается наличием корреляционных взаимосвязей между ними.
3. Тяжелая неконтролируемая терапевтически резистентная астма оказывает достоверно более выраженное негативное влияние на все составляющие качества жизни больных в сравнении с терапевтически чувствительной формой заболевания по общему и специализированному вопросам. Терапевтически резистентная бронхиальная астма является самостоятельным фенотипом заболевания по психосоциальным последствиям.
4. Нарушения качества жизни у больных с различными фенотипами терапевтически резистентной бронхиальной астмы имеют специфические характеристики по общему вопросу SF-36: фенотип «brittle» астма обуславливает изменения в ментальной сфере, фенотип «хроническая астма с постоянной бронхообструкцией» - в физической сфере. Остальные фенотипы не имеют значимого специфического влияния на качество жизни больного.
5. Доказана возможность восстановления КЖ у больных тяжелой терапевтически резистентной БА (фенотип «brittle») при достижении полного контроля заболевания путем применения высоких доз ингаляционных кортикостероидов в составе комбинированной терапии в течение 12 недель, при этом дальнейшее сохранение КЖ взаимосвязано с поддержанием контроля над заболеванием.
6. Контроль над бронхиальной астмой ассоциирован с улучшением качества жизни больных до уровня, соответствующего качеству жизни здоровых респондентов, независимо от степени тяжести и формы заболевания.

Практические рекомендации

1. Оценку качества жизни больных следует рассматривать как один из конечных показателей эффективности проводимой базисной терапии бронхиальной астмы.
2. При ведении больных бронхиальной астмой необходимо стремиться к восстановлению их качества жизни путем достижения совокупности целей лечения, сформулированной как полный контроль астмы, вне зависимости от тяжести течения и формы заболевания.
3. Для пациентов с тяжелой терапевтически резистентной бронхиальной астмой с целью улучшения/восстановления качества жизни необходимо

применение высоких доз ингаляционных кортикостероидов в составе комбинированной базисной терапии в течение не менее 12 недель. При этом сохранение достигнутого уровня качества жизни обеспечивается поддержанием полного контроля над заболеванием.

4. У больных хронической астмой с постоянной бронхообструкцией следует стремиться к таким показателям функции легких (ОФВ₁), которые будут сопровождаться улучшением/восстановлением качества жизни по критериям, характеризующим физическую сферу.

5. Изменение показателей качества жизни, связанных с ментальной сферой, можно использовать как наиболее чувствительный критерий адекватно проводимой базисной терапии у больных с фенотипом «brittle» терапевтически резистентной бронхиальной астмы уже на первом этапе лечения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Эффективность препарата комбинированной терапии – Серетид мультидиска у больных среднетяжелой бронхиальной астмой // Пульмонология. – 2002. – №3. – С.70-75. (Соавт. Смоленов И.В., Огородова Л.М., Ребров А.П., Кобякова О.С., Пунин А.А., Пономарева Ю.В., Стреж Ю.А., Кароли Н.А., Машуков Н.Г.).
2. Многоцентровое исследование сравнительной эффективности режимов комбинированной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой // Качественная клиническая практика. – 2002. – №2. С.32-40. (Соавт. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Кобякова О.С., Смоленов И.В., Ребров А.П., Пунин А.А., Скалзуб Е.А., Кароли Н.А., Сосонная Н.А., Молотков А.О., Иванова Т.В., Деев И.А.).
3. Влияние социальных факторов на эффективность контроля над симптомами бронхиальной астмы в Томской области // Вестник Межрегиональной Ассоциации “Здравоохранение Сибири”. – 2002. – №2-3. – С. 21-28. (Соавт. Ленская Л.Г., Ковалева Е.В., Стреж Ю.А., Иванова У.В.).
5. Качество жизни больных нестабильной бронхиальной астмой: влияние комбинированной терапии // Пульмонология. – 2002. – №5. – С. 76-81. (Соавт. Ханова Ф.М., Ильина Н.И., Сенкевич Н.Ю., Кобякова О.С.).
6. Влияние “brittle” бронхиальной астмы на качество жизни больных // Аллергология. – 2002. – №4. – С.4-11. (Соавт. Ханова Ф.М., Ильина И.И., Сенкевич Н.Ю., Огородова Л.М., Кобякова О.С.).
7. Астмаподобные синдромы // Сборник статей по итогам II межрегиональной научно-практической конференции “Здоровье детей – наше будущее”. – Томск. – 2002. – С. 58-59. (Соавт. Кобякова О.С., Иванова У.В.)
8. Эффективность и безопасность использования различных режимов комбинированной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой // Пульмонология. – 2003. – №1. – С. 75-79. (Соавт. Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И., Иванова У.В., Ханова Ф.М., Деев И.А., Реутова Л.Ю., Краюшкина Н.П.).

9. Оказание амбулаторной помощи больным бронхиальной астмой в Томской области как фактор риска несоблюдения режима лечения // Вестник Межрегиональной Ассоциации “Здравоохранение Сибири”. – 2003. – №4. – С. 35-39. (Соавт. Ленская Л.Г., Огородова Л.М., Малаховская М.В., Иванова У.В.).
10. Многоцентровое исследование эффективности безопасности противовоспалительной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой – BRILLIANT – II // Качественная клиническая практика. – 2004. – №2. – С.22-28. (Соавт. Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И., Ребров А.П., Пунин А.А., Карли Н.А., Деев И.А., Молотков А.О., Сосонная Н.А.).

Список сокращений

- БА – бронхиальная астма
БГР – бронхиальная гиперреактивность
ИКС – ингаляционные кортикостероиды
КЖ – качество жизни
НЛР – нежелательные лекарственные реакции
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду
ФП – флутиказона пропионат
БДП – беклометазона дипропионат
СКС – системные кортикостероиды
СЛБ – среднесуточная лабильность бронхов
ФВД – функция внешнего дыхания
SF-36 – short form-36
AQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire
ПК20 – предельная концентрация метахолина, вызывающая падение
ОФВ₁ на 20%