

На правах рукописи

КОБЯКОВА ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И БАЗИСНАЯ  
ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОЙ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

14.00.43 - пульмонология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Томск – 2005

Работа выполнена в ГОУВПО Сибирском государственном медицинском университете МЗ и СР РФ

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор Огородова Людмила Михайловна

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор Волкова Людмила Ивановна

доктор медицинских наук, профессор Удут Владимир Васильевич

доктор медицинских наук, профессор Черняк Борис Анатольевич

**Ведущая организация**

ГУ НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ, г. Москва

Защита состоится «11» апреля 2005 года в «9.00» 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 научной медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск, пр. Ленина 107).

Автореферат разослан «04» марта 2005 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

Тюкалова Л.И.

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность работы.** Бронхиальная астма является глобальной медицинской проблемой. Число больных оценивается в 300 миллионов человек, что эквивалентно населению США. Несмотря на революционные изменения, произошедшие в терапии БА за последние 40 лет (переход от перорального использования неселективных адrenomергических бронходилататоров к новым симптоматическим и профилактическим методам терапии с применением удобных ингаляторов), ситуация в отношении контроля данного заболевания по-прежнему остается напряженной [Чучалин А.Г., 2004].

Недавно были опубликованы обескураживающие результаты международных эпидемиологических исследований (AIRE, AIRCEE и др.), согласно которым контроль над болезнью был зарегистрирован только у 5-30% пациентов. Данные эпидемиологических исследований, проведенных в Томской области в 2001-2002 годах, свидетельствуют об отсутствии контроля над симптомами БА у 86,1% пациентов [Ленская Л.Г., 2004].

В настоящее время неконтролируемая бронхиальная астма представляет собой значительную медико-социальную проблему, прежде всего по причине высокой смертности среди этой категории больных [Чучалин А.Г., 2004; Cambell M.J., 1997; Colice G.L., 1999]. Кроме того, актуальными являются социально-экономические аспекты неконтролируемой астмы (высокая стоимость лечения, снижение трудоспособности, трудозатраты врача) [Чучалин А.Г., 1997; Barnes P.J., 1996].

В современных международных рекомендательных документах (GINA и др.) недостаточно освещена проблема тяжелой неконтролируемой астмы. В частности, не принята во внимание ее клиническая и патогенетическая гетерогенность, не указаны предикторы формирования и тактика терапевтических интервенций при различных клинических вариантах этого заболевания.

В литературе активно обсуждаются возможные причины отсутствия контроля над симптомами бронхиальной астмы (наследственная предрасположенность, ремоделирование, бронхиальная гиперреактивность) [Bousquet J., 2000; Wenzel S.E., 1999; Hegele R.G., 1996; Hirst S.J., 1996; Vignola A.M., 2000]. Однако, в настоящее время по-прежнему не названы биологические маркеры неконтролируемой астмы, принятая классификация основана на сугубо клинических характеристиках [Picado C., 1996; Colice G.L., 1999; Holgate S., 1999].

Отсутствуют патогенетически обоснованные подходы к ведению пациентов с неконтролируемой БА. Существующие способы лечения носят в большей степени эмпирический характер. В частности сегодня, несмотря на доказанную целесообразность использования комбинированной терапии у этой категории пациентов [Busse W.W., 1999; Juniper E.F., 1999; Kelsen S.G., 1999], целый ряд аспектов, как то: выбор фармакологической группы для комбинации с ИКС в целях усиления базисной терапии БА на этапе III и IV ступеней согласно проекту GINA, продолжительность стартовой терапии, формулировка адекватных целей терапии, возможность поддержания стабильной ремиссии, остается невыясненным. Ответы на эти вопросы позволят сформулировать клинические рекомендации по ведению пациентов с тяжелой неконтролируемой БА.

Таким образом, изучение клинических и патогенетических характеристик тяжелой неконтролируемой БА представляет значительный научный и практический интерес с точки зрения разработки диагностических подходов к верификации различных фенотипов этого заболевания, а также формулировки клинических рекомендаций по ведению больных.

**Цель исследования.** Установить клинические и патогенетические особенности течения тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы у больных с различными фенотипами данного заболевания для разработки мероприятий патогенетически обоснованной терапии.

**Задачи исследования.**

1. Проанализировать смертность по причине БА на территории Томской области за 2000 и 2001 годы.
2. Представить клинико-функциональную характеристику различных фенотипов неконтролируемой БА.
3. Дать характеристику маркеров воспаления у больных с различными фенотипами тяжелой неконтролируемой БА.
4. Проанализировать качество жизни у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА в зависимости от фактора чувствительности к терапии.
5. Изучить возможность преодоления терапевтической резистентности у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА (фенотип brittle).
6. Дать сравнительную оценку эффективности использования различных фармакотерапевтических режимов у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА с позиции возможности и сроков достижения контроля над симптомами болезни, а также динамики качества жизни.
7. Изучить безопасность использования высоких доз ингаляционных кортикостероидов в составе комбинированной терапии у больных тяжелой неконтролируемой БА.
8. Разработать клинические рекомендации по ведению пациентов с тяжелой неконтролируемой БА.

**Научная новизна.** В результате выполнения настоящей диссертационной работы получены новые теоретические знания, касающиеся патогенетических механизмов и клинических особенностей тяжелой неконтролируемой БА.

Впервые проведен системный анализ различных фенотипов тяжелой неконтролируемой БА с позиции клинико-функциональных, патогенетических характеристик болезни и ответа на проводимое лечение. Выделена группа больных, отличающихся низкой чувствительностью к терапии. Приоритетными являются результаты, свидетельствующие о том, что терапевтически резистентная БА - это фенотип тяжелой БА, отличающийся от других вариантов болезни большей тяжестью клинических проявлений и психосоциальных последствий болезни.

Доказано, что, независимо от клинического фенотипа тяжелой БА, низкая чувствительность к терапии ассоциирована с прогрессирующим воспалением

и достоверно более высоким уровнем таких маркеров, как ИЛ-5 индуцированной мокроты, абсолютное и относительное содержание эозинофилов и нейтрофилов индуцированной мокроты, бронхиальная гиперреактивность, по сравнению с больными терапевтически чувствительной формой заболевания. Новыми являются результаты, полученные методом дискриминантного анализа, показавшие, что наибольший вклад в формирование различий между этими группами вносят относительное содержание нейтрофилов и эозинофилов индуцированной мокроты, а также уровень бронхиальной гиперреактивности.

В результате обобщения клинических, функциональных, биологических характеристик пациентов с привлечением многофакторного дискриминантного анализа получены приоритетные данные о патогенетической гетерогенности пациентов с тяжелой терапевтически резистентной БА. Так, бронхиальная гиперреактивность имеет важное значение в механизмах развития фатальной и brittle астмы. В случае brittle астмы реализация указанного механизма ассоциирована с уровнем выраженности аллергенной агрессии. Тогда как пациенты с фатальной астмой демонстрируют стабильно высокий (критический) уровень бронхиальной гиперреактивности, предшествующий экзогенным воздействиям.

Доказано значение атопии в качестве механизма развития тяжелой неконтролируемой БА. Однако роль атопии как фактора риска развития терапевтической резистентности неоднозначна для различных фенотипов неконтролируемой бронхиальной астмы: наибольший вклад этого механизма установлен у больных brittle астмой; наименьший – при хронической астме с постоянной бронхообструкцией.

Наибольшая выраженность вентиляционных нарушений отмечена у больных хронической астмой с постоянной бронхообструкцией, показатели функции внешнего дыхания которых характеризуются как низкие и монотонные. У пациентов с brittle астмой I и II типов, предменструальной астмой (вне периода обострения) и ночной астмой (в дневные часы) регистрируется минимальная степень выраженности обструктивных изменений.

Впервые, с помощью методов многофакторной статистики, показано, что воспаление, ключевыми цитокинами которого являются ИЛ-5 и ИЛ-4 - базисный механизм, характерный для пациентов с тяжелой неконтролируемой БА вне зависимости от фактора чувствительности к терапии.

Доказан вторичный характер и возможность обратного развития терапевтической резистентности. Такие выводы были сделаны на основании сопоставления истории развития БА и профиля показателей воспаления у пациентов с терапевтически чувствительной и терапевтически резистентной БА, а также результатов клинико-фармакологических исследований BRILLIANT-I и BRILLIANT-II.

Приоритетными являются данные, подтверждающие возможность достижения полного контроля заболевания у пациентов с тяжелой неконтролируемой терапевтически резистентной БА.

Знания о механизмах формирования и особенностях клинического течения тяжелой неконтролируемой БА легли в основу клинических рекомендаций по

ведению пациентов с этой формой заболевания с применением максимально высоких доз противовоспалительных препаратов.

**Практическая значимость.** Настоящая диссертационная работа выполнялась в рамках областной программы “Ведение пациентов с тяжелой бронхиальной астмой” на базе ГУЗ “Томская областная клиническая больница”, клиник Сибирского государственного медицинского университета в 2001 – 2004 годах.

Впервые изучена смертность вследствие бронхиальной астмы на территории Томской области за период 2000-2001 годов путем анализа сведений, представленных в медицинских свидетельствах о смерти. Уровень смертности вследствие астмы в Томской области достаточно высок, что имело объективные и субъективные причины. За период реализации указанной областной программы уровень смертности снизился на 18,3%, число вызовов скорой медицинской помощи по поводу острого тяжелого (жизнеугрожающего) обострения БА сократилось в 7,8 раз.

Анализ клинико-функциональных и патогенетических характеристик тяжелой неконтролируемой БА показал, что терапевтически резистентной форме заболевания следует присвоить термин “крайне тяжелая” БА в рамках V ступени согласно GINA, что подразумевает иные подходы к ведению данной группы больных.

Полученные данные отражены в клинических рекомендациях по ведению пациентов с тяжелой терапевтически резистентной БА, созданных по результатам проведения многоцентровых открытых рандомизированных исследований “BRILLIANT-I” и “BRILLIANT-II”.

Результаты указанных исследований позволили получить ответ на ряд принципиальных с точки зрения тактики ведения пациентов, страдающих тяжелой неконтролируемой терапевтически резистентной БА, вопросов. В частности, доказана возможность преодоления терапевтической резистентности и достижения контроля у большинства пациентов с тяжелой терапевтически резистентной БА на фоне использования комбинированной терапии. У трети пациентов с терапевтически резистентной БА возможно достижение и поддержание полного контроля над симптомами болезни (“золотой стандарт” по критериям E. Bateman), что очень важно с позиции менеджмента этого заболевания. Социальный аспект заключался в статистически значимом улучшении качества жизни участников исследований на фоне достижения контроля над болезнью.

Обосновано использование высоких доз ингаляционных кортикостероидов (ИКС) в составе комбинированной терапии для преодоления терапевтической резистентности. Необходимость применения высоких доз ИКС (1000 мкг в сутки по флутиказону пропионату) доказана как с точки зрения клинической эффективности, так и с позиции максимального подавления воспалительного процесса, что является обязательным условием преодоления терапевтической резистентности.

В рамках проведенного исследования доказана безопасность использования изучаемых фармакотерапевтических режимов с позиции риска развития

гипокалиемии, остеопороза и подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Внедрение настоящих клинических рекомендаций позволит существенным образом снизить бремя неконтролируемой БА для общества в целом (снижение смертности вследствие БА, социальная реабилитация, снижение государственных расходов на лечение) и значительно повысить качество жизни каждого пациента.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Фенотипы тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы значительно различаются между собой по клинико-функциональным и патогенетическим характеристикам. Тяжелая неконтролируемая терапевтически резистентная астма достоверно отличается от других вариантов болезни большей тяжестью клинических проявлений и значимым снижением качества жизни пациентов.
2. Тяжелая неконтролируемая БА характеризуется развитием терапевтической резистентности у части больных. Феномен терапевтической резистентности ассоциирован с высокой активностью воспаления. Терапевтическая резистентность носит вторичный характер и принципиально обратима на фоне использования высоких доз противовоспалительных препаратов.
3. У большинства пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой возможно достижение критериев “хорошо контролируемая астма” по E. Bateman на фоне использования высоких доз ингаляционных кортикостероидов и пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов в составе комбинированной терапии не менее 12 недель, а у трети больных – полного контроля над симптомами заболевания.
4. Целесообразность длительного использования высоких доз ингаляционных кортикостероидов в составе комбинированной терапии (1000 мкг в сутки по ФП) у пациентов с тяжелой неконтролируемой терапевтически резистентной бронхиальной астмой доказана в рамках проведенного исследования с точки зрения клинической эффективности и безопасности.

**Внедрение в практику.** Комплекс мероприятий по ведению пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой используется в практике специалистов-пульмонологов ГУЗ “Томская областная клиническая больница” и Томского областного Астма-центра, МУЗ Городская больница №5 г. Барнаула, МЛПМУ Городская больница №1 г. Смоленска, Областной клинической больницы г. Саратова.

Результаты работы, касающиеся клинико-патогенетической характеристики фенотипов тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы, применяются в учебном процессе кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ, кафедры факультетской терапии СГМА (Смоленск), кафедры аллергологии и пульмонологии Иркутского ГИУВа, кафедры госпитальной терапии Саратовского государственного медицинского университета. Издано пособие для врачей «Ведение больных с бронхиальной астмой» (Томск, 2002) с грифом учебно-методического объединения по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России, опубликована

глава «Взаимосвязь генетических и внешнесредовых факторов в формировании клинического фенотипа бронхиальной астмы» в монографии «Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит» под редакцией А.Г. Чучалина (Москва, 2002), подготовлено учебное пособие для студентов, обучающихся по специальности 040100 – лечебное дело с грифом учебно-методического объединения по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России, – “Дифференциальная диагностика при бронхообструктивном синдроме” (2003).

**Апробация работы.** Основные результаты работы доложены и обсуждены на Национальном конгрессе «Человек и лекарство» (г.Москва, 2001), ежегодном конгрессе Европейского Респираторного Общества (г.Вена, 2003), Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (г.Москва, 2000), 3-rd European Congress of IUATLD и XIV Национальном Российском Конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2004), областных научно-практических конференциях: “Контроль над бронхиальной астмой и его значение в реальной клинической практике” (Томск, 2002) и “Новые аспекты ведения больных бронхиальной астмой” (Томск, 2003), заседаниях областного научно-практического общества терапевтов (Томск, 2003), клинических семинарах кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 38 печатных работ, из них 18 статей в центральной печати и глава в монографии под редакцией академика РАМН А.Г. Чучалина “Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит”.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 290 страницах машинописного текста, содержит 68 таблиц, иллюстрирована 52 рисунками и состоит из введения, обзора литературы (первая глава), материала и методов исследования (вторая глава), результатов исследования (главы 3-5), обсуждения (шестая глава), выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель содержит 259 источников литературы, из которых 49 на русском и 210 на иностранном языке.



## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Клинические группы

В исследовании участвовали 292 человека. Среди них – 142 пациента с тяжелым неконтролируемым течением заболевания. Исследование проводилось на базе ГУЗ “Областная клиническая больница” г. Томска. Данное учреждение обладает широкими возможностями для проведения дифференциальной диагностики. Пациенты в зависимости от чувствительности к стандартной базисной терапии были разделены на две группы: терапевтически резистентные (n=121 чел., в возрасте от 17 до 60 лет ( $47,8 \pm 4,9$  лет)) и терапевтически чувствительные (n=21 чел., в возрасте от 17 до 60 лет ( $44,3 \pm 3,6$  лет)). Для изучения клинических и патогенетических особенностей неконтролируемой БА, а также оценки механизмов резистентности к терапии выделялись различные фенотипы терапевтически резистентной БА, а именно:

#### Клинические фенотипы

1. Сложная БА (n=91)
  - Фатальная (n=10)
  - Brittle I (n=63)
  - Brittle II (n=3)
  - Хроническая астма с постоянной бронхообструкцией (n=15)
2. Особые формы терапевтически резистентной БА (n=15)
  - КС-резистентная II тип (n=2)
  - Ночная (n=10)
  - Предменструальная (n=3)

#### Патогенетические фенотипы

1. Атопическая (экзогенная) (n=80)
2. Неатопическая (эндогенная) (n=30)
3. Аспириновая (вариант эндогенной астмы) (n=15)

Клинические и патогенетические фенотипы не являются взаимоисключающими, поэтому группы больных, страдающих атопической (экзогенной, n=80) и неатопической (эндогенной, n=30) астмой, были сформированы из числа пациентов, относящихся к различным клиническим фенотипам тяжелой неконтролируемой терапевтически резистентной БА. Таким образом, общее количество пациентов с различными клиническими и патогенетическими фенотипами терапевтически резистентной БА составило 121 чел.

В группу контроля были включены 50 чел. в возрасте от 17 до 54 лет (средний возраст  $35,5 \pm 1,5$  лет). Это – добровольцы, не страдающие БА, другими атопическими заболеваниями, гельминтозами (по 10 человек в каждой возрастной группе). Критериями включения в группу контроля также служили отсутствие острых и хронических заболеваний в стадии обострения в течение трех месяцев, предшествующих процедуре обследования.

Одним из разделов настоящей диссертационной работы было изучение качества жизни (КЖ) у больных тяжелой неконтролируемой БА.

С этой целью был обследован 212 респондент, которые составили три группы. Группа I (n=100) – практически здоровые лица (контрольная группа), группа Z (n=21) – больные тяжелой неконтролируемой терапевтически чувствительной БА, группа X (n=91) – больные тяжелой неконтролируемой терапевтически резистентной БА.

### Методы исследования

- 1. Клинико-anamнестические:** оценка степени тяжести заболевания согласно критериям, предложенным в проекте GINA, 2002; определение уровня контроля над симптомами БА по критериям E. Bateman, 2001 (табл.1). Клинико-функциональное мониторинг осуществлялось путем ведения Дневника самонаблюдения, в котором отражались кратность симптомов, потребность в бронхолитиках.

Таблица 1

Критерии контроля над симптомами астмы по E. Bateman

Критерии контроля	I уровень контроля “золотой стандарт”	II уровень контроля “хорошо контролируемая астма”	III уровень контроля**
1. Дневные симптомы*	0	0 – 1	> 1 не более 3х раз в неделю
2. Ночные симптомы*	0	0	> 0 не более 3х раз в месяц
3. Потребность в бронхолитиках, доз/сутки	0	≤ 1	не более 1 ингалятора в месяц (200 доз)
4. Обострения	0	0	отсутствие среднетяжелых и тяжелых
5. Суточная лабильность бронхов, %	< 20%	< 20%	< 20%
6. Среднесуточные значения пиковой скорости выдоха, %	> 85%	≥ 80%	≥ 80%
7. НЛЯ**	нет	нет	нет

Примечание: \* - среднемесячная оценка по шкале симптомов; \*\* - дополнительные критерии III уровня контроля: не более 4х последовательных дней с симптомами в месяц (пиковая скорость выдоха (ПСВ) < 80%, суточная лабильность > 20%); \*\* - НЛЯ – нежелательные лекарственные явления.

- 2. Аллергологические:** кожное скарификационное тестирование с бытовыми, эпидермальными, пылевыми, грибковыми аллергенами. Для проведения

кожных аллергопроб с ингаляционными и эпидермальными аллергенами использовали наборы «Биомед» (г. Москва) с растительными и грибковыми аллергенами фирмы «Immuno Tek» (Испания).

3. **Функциональные:** оценка функции внешнего дыхания, проведение бронхопровокационных тестов с метахолином согласно протоколу “Стандартизация легочных функциональных тестов” Европейского респираторного общества; количественное ультразвуковое исследование минеральной плотности пяточной кости на ультразвуковом пяточном остеометре «Achilles Express» (Lunar, USA) в соответствии с рекомендациями Рабочей группы Всемирной Организации Здравоохранения, 1994; электрокардиография (ЭКГ) по стандартной методике .
4. **Иммунологические:** оценка уровней общего IgE (ИФА, “Veda-lab”, Франция), кортизола в сыворотке крови (радиоиммунный метод, (“Cytelisa”, США), интерлейкина-5 (“Cytelisa”, США), интерлейкина-4 (ProCon, Санкт-Петербург, Россия), в индуцированной мокроте (ИФА) в соответствии с рекомендациями фирм производителей.
5. **Цитологические:** изучение содержания эозинофилов и нейтрофилов в индуцированной мокроте (ИМ) по методу Голофеевского В.Ю., 1987.
6. **Методики оценки качества жизни:** “Краткий общий опросник оценки статуса здоровья” – русскоязычный аналог опросника SF-36 (short form – 36), автор оригинала: John E. Ware; специальный опросник “Качество Жизни больных бронхиальной астмой” – русскоязычный аналог опросника AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire), автор оригинала: Elizabeth F. Juniper.
7. **Биохимические:** оценка уровня калия в сыворотке крови проводилась способом селективной ионометрии по стандартной методике.
8. **Статистические:** анализ данных осуществлялся при помощи пакета программ Statistica 6,0 (StatSoft, USA). В работе проводился анализ вариационных рядов методами описательной статистики с вычислением среднего значения (M) и ошибки среднего (m), медианы (Me) и интерквартильного интервала. Описание качественных признаков осуществлялось путем вычисления абсолютных и относительных частот. Анализ различий по количественным признакам выполнялся методами множественного сравнения зависимых и независимых групп (ANOVA Фридмана, ANOVA Краскела-Уоллиса) и методами сравнения двух зависимых и независимых групп (парный тест Вилкоксона, U-тест Манна-Уитни). Для изучения связей между признаками применялся корреляционный анализ Спирмена. Кроме одно- и двумерного анализа в работе также использовался многофакторный дискриминантный анализ [Гланц С., 1999, Боровиков В.П., 2001; Реброва О.Ю., 2002].

Оценка эффективности и безопасности противовоспалительной терапии у пациентов с неконтролируемой БА проводилась в рамках двух **сравнительных рандомизированных открытых многоцентровых клинико-фармакологических исследований “BRILLIANT-I” и “BRILLIANT-II”** с соблюдением правил “Good clinical practice”.

В настоящем исследовании в качестве препаратов базисной терапии БА использовались: ИКС – флутиказона пропионат (Фликсотид, “ГлаксoСмитКляйн”), пролонгированный бронходилататор сальметерол (Серевент, “ГлаксoСмитКляйн”), препарат комбинированной терапии флутиказона пропионат/сальметерол (Серетид, “ГлаксoСмитКляйн”), антагонист антилейкотриеновых рецепторов – аколлат (Astra Zeneca), пролонгированные теофиллины – теопек (Россия); системный кортикостероид – преднизолон (Акрихин). Симптоматическая терапия  $\beta$ 2-агонистами короткого действия (вентолин, вентодиски “ГлаксoСмитКляйн”) применялась в режиме “по требованию”. Диапазон доз базисных препаратов выбирался с учетом рекомендаций, приведенных в проекте GINA, 2002. Все пациенты были обучены правильной технике пользования ингаляторами.

### **Исследование BRILLIANT – I**

Сравнительное рандомизированное открытое многоцентровое (Барнаул, Волгоград, Саратов, Смоленск, Томск) исследование “BRILLIANT-I” соответствует целям клинико-фармакологического исследования фазы IV. В программе приняли участие 63 пациента, соответствующие следующим критериям включения:

- амбулаторные больные с ранее подтвержденным данными инструментального исследования (ОФВ1 < 80%, обратимость обструкции при пробе с короткодействующим  $\beta$ 2-агонистом > 12%) диагнозом “бронхиальная астма”;
- пациенты, умеющие правильно пользоваться ингалятором, пикфлоуметром, способные адекватно оценивать свое состояние;
- больные БА, длительно (не менее 2,5 месяцев) получавшие терапию БДП 1600 мкг/сут (или любым другим ИКС в эквивалентной дозе), на фоне которой у них сохранялась среднесуточная лабильность бронхов > 40% на протяжении не менее 50% времени за последние 75 дней;
- пациенты, с доказанной чувствительностью к кортикостероидной терапии по данным анамнеза (изменения ОФВ1 > 20% при терапии преднизолоном в дозе 20 мг 2 раза в день в течение 14 дней).

Все пациенты были ознакомлены с целью и условиями проведения настоящей программы, после чего дали письменное информированное согласие на участие.

#### Критерии исключения:

В программу “BRILLIANT – I” не включались пациенты с другими хроническими легочными и сердечно-сосудистыми заболеваниями, респираторными инфекциями, а также больные БА, систематически и/или эпизодически принимающие препараты, не входящие в группы фармакологического сравнения, и потенциально способные повлиять на течение заболевания и эффективность терапии в рамках данного проекта.

#### Дизайн исследования

Исследование “BRILLIANT – I” состояло из двух этапов (предварительного и основного). Предварительный этап заключался в назначении предшествующей

терапии (БДП 1600 мкг в сутки (или любой другой ингаляционный кортикостероид в эквивалентной дозе) в течение 2,5 месяцев с целью стандартной оценки клинико-функциональных показателей и контроля соответствия критериям включения. Обязательным условием являлось отсутствие приема системных кортикостероидов, антилейкотриеновых препаратов, препаратов пролонгированного теофиллина и пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов в течение не менее 4 недель перед началом программы. Основной этап – собственно применение различных режимов комбинированной терапии у пациентов с brittle БА в течение 20 недель (рис. 1).

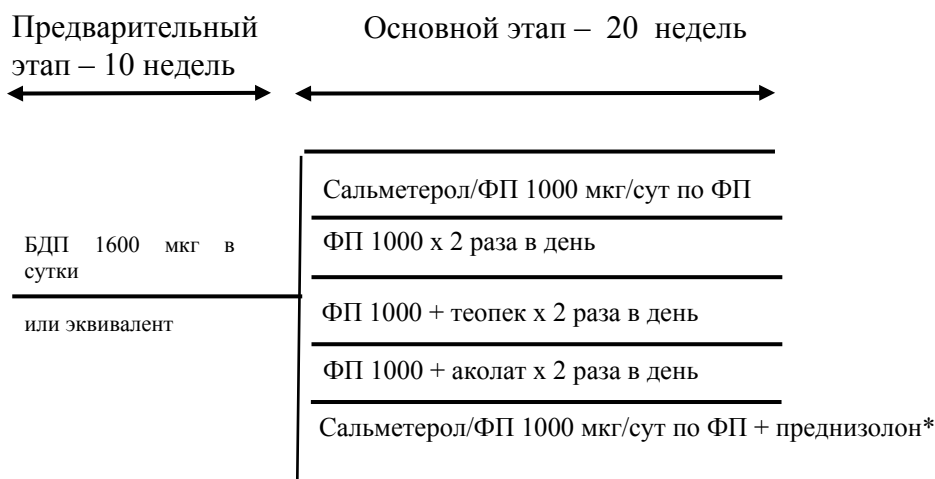


Рис. 1. Дизайн исследования “BRILLIANT – I”

\* - начальная доза преднизолона - 30 мг/сутки, в дальнейшем постепенное снижение до минимально эффективной дозы или полная отмена.

#### Фармакотерапевтические режимы.

На втором этапе после оценки соответствия критериям включения пациенты рандомизированным способом разделялись на 5 клинических групп в зависимости от фармакотерапевтического режима (рис.1).

Для всех клинических групп режим дозирования – дважды в сутки.

#### Критерии оценки эффективности

Ежемесячно проводилась оценка эффективности терапии, включающая:

- определение выраженности клинических проявлений БА за предшествующие 4 недели;
- проведение пикфлоуметрии с определением недельной лабильности ПСВ;
- анализ уровня контроля над симптомами БА (по критериям E. Bateman).

Кроме того, исходно и по окончании проекта исследовались:

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

#### Безопасность терапии

Безопасность терапии исследовалась путем выявления НЛЯ методом открытого стандартного опроса. Проводилось ЭКГ, определение уровня калия в



медицинскими документами (диагноз лабильной астмы должен быть подтвержден не ранее чем за 1 год до включения больного в исследования): 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 дозы ИКС (прием беклометазона в суточной дозе >1600 мкг, частых ингаляций бронхолитиков или с приемом системных КС внутрь);

- отсутствие у больного обострений БА в течение предварительного этапа;
- отсутствие у больного обострений БА в течение первой фазы лечебного периода;
- к моменту окончания первой фазы лечебного периода у больного достигнут хороший контроль над симптомами БА по критериям E. Wateman.

#### Критерии исключения:

- прием системных КС внутрь в суточной дозе >5 мг преднизолона или >4 мг метилпреднизолона или прием КС в виде депо-препаратов, в течение 4х недель, предшествующих началу исходного периода;
- курение >10 пачко/лет;
- признаки респираторной инфекции на момент включения больного в исследование;
- наличие беременности и лактации;
- другие заболевания бронхолегочной системы;
- тяжелые неконтролируемые заболевания, которые, по мнению исследователя, могут повлиять на результаты исследования;
- участие в других клинических исследованиях;
- гиперчувствительность к исследуемым препаратам;
- неспособность больного правильно осуществлять ингаляции исследуемого препарата, самостоятельно проводить пикфлоуметрию и заполнять дневник самонаблюдения.

#### Фармакотерапевтические режимы

Во второй фазе основного этапа исследования после оценки соответствия критериям включения пациенты рандомизированным способом разделялись на 4 лечебных группы в зависимости от используемого фармакотерапевтического режима (рис. 2).

Для всех лечебных групп режим дозирования – дважды в сутки.

В случае развития обострения БА или появления нежелательных лекарственных явлений в течение первой фазы основного периода пациент исключался из исследования. После купирования обострения, возникшего во второй фазе основного этапа исследования, пациент возвращался к лечению в прежнем фармакотерапевтическом режиме в соответствии с протоколом рандомизации.

#### Критерии оценки эффективности

Оценка эффективности терапии проводилась с использованием критериев, изложенных при описании программы “BRILLIANT-I”.

Безопасность терапии исследовалась путем выявления НЛЯ методом открытого стандартного опроса. Кроме того, с целью оценки риска развития

остеопороза на фоне длительной терапии высокими дозами ИКС пациентам с тяжелой неконтролируемой БА выполнялось количественное ультразвуковое исследование костной ткани в динамике.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 1. Сравнительная клинико-функциональная и патогенетическая характеристика пациентов с тяжелой неконтролируемой терапевтически резистентной и чувствительной бронхиальной астмой

Анализ клинико-функциональных показателей у пациентов с различными клиническими и патогенетическими фенотипами тяжелой неконтролируемой БА показал значительную гетерогенность этой группы больных.

В первую очередь пациенты значительно различались между собой по ответу на 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=121) статистически значимо ( $p < 0,05$ ) отличались от пациентов с терапевтически чувствительной БА (n=21) большей длительностью заболевания. Больные терапевтически резистентной БА активно сотрудничали с врачами в процессе лечения (регулярное амбулаторное наблюдение и выполнение рекомендаций специалистов – 80%, обучение в Астма-школе – 71%). Тогда как в 85,7% случаев у пациентов с терапевтически чувствительной БА отсутствовало регулярное амбулаторное наблюдение; базисная терапия у всех представителей этой группы характеризовалась как неадекватная, а у 51,7% пациентов отсутствовала вообще.

Тяжесть течения БА у пациентов с терапевтически резистентной формой заболевания была достоверно более выражена, чем у пациентов с терапевтически чувствительной БА по ряду критериев: число обострений, частота госпитализаций, число вызовов скорой помощи и количество курсов системных кортикостероидов. Кроме того, у пациентов с терапевтически резистентной БА в отличие от больных терапевтически чувствительной формой заболевания в 12,3% случаев имели место госпитализации в реанимационное отделение и в 28,9% – инвалидность вследствие БА (табл. 2).

По данным Р. Barnes удельный вес пациентов, страдающих терапевтически резистентной БА, не превышает 5-10% общей популяции больных данным заболеванием. В сравнении с этим проблема неконтролируемого течения БА гораздо более масштабна – 70-90% больных БА [AIRCEE, AIRE, Огородова Л.М., 2004]. Чем же обусловлено развитие терапевтической резистентности у некоторых больных тяжелой неконтролируемой БА?

Для ответа на этот вопрос в рамках настоящей работы проведена сравнительная оценка маркеров воспаления у пациентов, страдающих терапевтически чувствительной и терапевтически резистентной БА.

Так, зарегистрирован достоверно более высокий уровень показателей, характеризующих выраженность воспаления: уровень ИЛ-5 ИМ, абсолютное и



относительное содержание эозинофилов и нейтрофилов ИМ, уровень бронхиальной гиперреактивности в группе больных терапевтически резистентной БА (табл.3).

Таблица 2

Сравнительная клиническая характеристика больных тяжелой неконтролируемой терапевтически чувствительной и терапевтически резистентной БА,  $M \pm m$

Показатели тяжести течения БА	Больные терапевтически чувствительной БА (n=21)	Больные терапевтически резистентной БА (n=121)
Число обострений в год	4,6±0,7	8,6±1,2*
Частота госпитализаций в год **	2,9±0,4	4,3±0,8*
Частота госпитализаций в ПИТ	0	12,3%
Инвалидность по БА	0	28,9%
Количество курсов ГКС в год	2,5±0,2	5,7±1,1*
Число вызовов скорой помощи в год	1,8±0,1	11,3±2,2*

Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сравнении пациентов с терапевтически резистентной и чувствительной астмой; \*\* - имеется в виду госпитализация в терапевтическое или специализированное (аллергологическое, пульмонологическое) отделение.

Значение атопии как фактора риска развития терапевтической резистентности оказалось неоднозначным для различных фенотипов неконтролируемой бронхиальной астмы: наибольший вклад этого механизма установлен у больных brittle астмой; наименьший – при хронической астме с постоянной бронхообструкцией.

Методом дискриминантного анализа был доказан наибольший вклад в формирование различий между группами больных с терапевтически чувствительной и терапевтически резистентной БА следующих маркеров воспаления: относительное содержание нейтрофилов и эозинофилов ИМ, а также ПК20. Уровень ИЛ-5 ИМ обладал наименьшими дискриминирующими свойствами (табл. 4). Полученные результаты свидетельствуют о том, что воспаление, ключевыми цитокинами которого являются ИЛ-5 и ИЛ-4 [N.H.T. ten Hacken, 1998; Kauffman F., 1997; Warner J.O., 2000], - базисный механизм, характерный для пациентов с тяжелой неконтролируемой БА вне зависимости от фактора чувствительности к терапии.

Ранее нами была доказана генетическая предрасположенность к более тяжелому течению заболевания и более активно текущему воспалению у больных, гомозиготных по аллелям С (С-703Т ген ИЛ-5) и G (А-80G ген рецептора к ИЛ-5), ряду полиморфизмов гена ИЛ-4 и его рецепторов [О. С. Кобякова, 2001; Пузырев В.П., 2000; Пузырев В.П., 2002 и 2003]. Эти результаты подтверждают, что формирование резистентности к терапии происходит у пациентов с наследственной предрасположенностью под влиянием факторов риска и, прежде всего, неадекватной базисной терапии.

Сравнительная характеристика маркеров воспаления в группах больных тяжелой неконтролируемой терапевтически чувствительной БА и тяжелой неконтролируемой терапевтически резистентной БА, Me (25%-75%)

Маркеры воспаления	Группа больных тяжелой терапевтически чувствительной БА (n=21)	Группа больных тяжелой терапевтически резистентной БА (n=112)	Контрольная группа (n=50)	p	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
ИЛ-5 ИМ, пг/мл	203,1 (110,7-366,8)	388,2 (300,0-512,6)	44,1 (21,7-56,8)	0,040	0,010	0,006
ИЛ-4 ИМ, пг/мл	218,2 (98,9 – 386,4)	212,2 (80,5 – 403,6)	88,5 (68,1 – 100,0)	0,190	0,030	0,001
Э ИМ, абс. ч.	0,1 (0,0-0,2)	0,2 (0,1-0,2)	0,0 (0,0-0,0)	0,030	0,030	0,005
Э ИМ, %	2,3 (1,1-3,7)	6,4 (3,0-14,6)	1,1 (0,3-3,2)	0,010	0,015	0,005
н/ф ИМ, абс. ч.	0,3 (0,2-0,4)	0,7 (0,5-0,8)	0,3 (0,2-0,4)	0,030	0,070	0,065
н/ф ИМ, %	18,4 (13,3-29,5)	30,9 (25,0-33,0)	8,0 (4,6-12,5)	0,020	0,200	0,018
ПК20, мг/мл	0,06 (0,02-1,00)	0,03 (0,01-0,05)	16,8 (8,5-32,8)	0,010	0,040	0,020
Общий IgE, МЕ/мл	276,4 (188,8-312,4)	392,3 (266,3-458,9)	36,4 (17,8-79,4)	0,070	0,010	0,004
ОФВ1, %	57,1 (34,4-72,4)	56,7 (32,3-75,8)	88,8 (74,4-115,6)	0,380	0,045	0,001
СЛБ, %	30,2 (20,6-50,0)	35,8 (22,3-63,9)		0,120		

Примечание: p – значимость различий при сравнении между группами больных тяжелой терапевтически чувствительной БА и тяжелой неконтролируемой терапевтически резистентной БА; p<sub>1</sub> – значимость различий при сравнении между группой больных тяжелой терапевтически чувствительной БА и контрольной группой; p<sub>2</sub> – значимость различий при сравнении между группой больных тяжелой терапевтически резистентной БА и контрольной группой.

Терапевтическая резистентность не абсолютна, так как применение системных стероидов (КС), ИКС с высокой противовоспалительной активностью и/или эффективным средством доставки может вызвать редукцию воспаления и привести к восстановлению чувствительности [Corrigan C. J., 1996; H. Z. Shi, 1998; Leung D. Y. M., 1997]. Доказательством вторичного характера данного вида резистентности являются анамнестические указания на положительные результаты преднизолонового теста, что укладывается в концепцию постепенного формирования сниженной чувствительности к КС.

Таблица 4

Результаты дискриминантного анализа характеристик воспаления при сравнении групп больных тяжелой терапевтически чувствительной БА и тяжелой неконтролируемой терапевтически резистентной астмой

Показатели	Пациенты с тяжелой неконтролируемой БА	
	Терапевтически чувствительная БА	Терапевтически резистентная БА
Число больных	21	112
Правильная классификации, %	88	100
Включенные в уравнение ЛДФ характеристики индуцированной мокроты, $\lambda$ Уилкса и уровень значимости	ЭИМ отн.; 0,63; $p < 0,001$	
	НИМ отн.; 0,72; $p < 0,001$	
	ЭИМ абс.; 0,22; $p = 0,003$	
	НИМ абс.; 0,29; $p = 0,002$	
	ИЛ-5; 0,19; $p = 0,040$	
	ПК20; 0,45; $p < 0,001$	
Характеристики уравнения ЛДФ	$\lambda = 0,18$ ; $F = 54,7$ ; $p < 0,0001$	

Примечание: ЛДФ – линейная дискриминантная функция

## 2. Качество жизни у больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой

Социальный аспект тяжелой неконтролируемой БА заключается в значимом снижении КЖ больных. В этой связи актуальным явилось изучение возможности восстановления уровня КЖ у этих пациентов на фоне достижения контроля БА.

Результаты исследования качества жизни в группах больных терапевтически резистентной ( $n=91$ ) и терапевтически чувствительной БА ( $n=21$ ) и, в качестве сравнения, в группе практически здоровых респондентов ( $n=100$ ) наглядно

продемонстрировали негативное влияние БА на качество жизни респондентов (рис. 3).

Кроме этого, достоверно установлено, что тяжелая неконтролируемая терапевтически резистентная БА (группа X) оказывает более выраженное негативное влияние на КЖ больных, чем терапевтически чувствительная БА (группа Z). В частности это связано с преобладанием ограничения физической активности (ФА –  $p < 0,01$ ), крайне низкой жизнеспособностью (ЖС -  $p < 0,05$ ) и общим восприятием здоровья (ОЗ –  $p < 0,01$ ) у больных терапевтически резистентной БА (рис. 3).

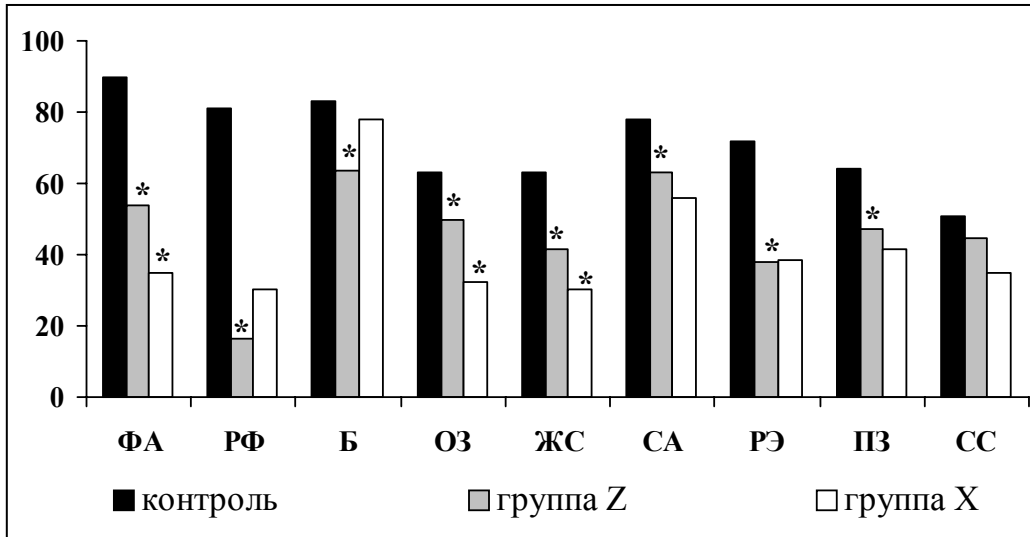


Рис. 3. Влияние БА на КЖ больных по опроснику SF-36.

Примечание: по оси ординат – уровень КЖ (%); по оси абсцисс – критерии КЖ (по опроснику SF-36): ФА – физическая активность; РФ – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности; Б – субъективное ощущение боли; ОЗ – общее восприятие здоровья; ЖС – жизнеспособность; СА – социальная активность; РЭ – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности; ПЗ – психическое здоровье; СС – сравнения самочувствия с предыдущим годом.

\*- достоверность различий с предыдущей группой ( $p < 0,05$ ).

У пациентов с терапевтически резистентной БА имели место адаптационные механизмы к длительно текущему тяжелому состоянию, основанные на перераспределении потребностей личности. Указанные адаптационные механизмы проявились в меньшей роли физических проблем (критерий РФ по опроснику SF-36) и субъектного ощущения боли (критерий Б по опроснику SF-36) по сравнению с больными терапевтически чувствительной БА. Последний показатель характеризует не столько реальный болевой синдром, сколько состояние психо-эмоциональной сферы индивидуума [Калиева А. Д., 1998; Шмелев Е.И., 1998].

Результаты исследования качества жизни свидетельствуют, что БА приводит к ограничениям во всех составляющих (физической, психической, социальной) нормальной жизни человека. Однако наибольшее влияние на физическую и социальную дезадаптацию больных оказывает тяжелая неконтролируемая терапевтически резистентная БА, что позволяет рассматривать

данный фенотип как самостоятельную форму заболевания по психосоциальным последствиям.

В целом результаты клинико-функционального исследования и оценки КЖ показали, что в рамках одной степени тяжести (IV ступень согласно GINA, 2002) имеют место “тяжелый” и “крайне тяжелый” варианты БА, требующие различных подходов к ведению пациентов, в том числе и в плане социальной реабилитации. В случае терапевтически чувствительной БА достаточно назначения стандартной базисной противовоспалительной терапии в объеме IV ступени, тогда как достижение контроля у пациентов с терапевтически резистентной БА требует устранения эндогенных факторов отсутствия контроля.

Обращает внимание существенное преобладание женщин среди пациентов с тяжелой терапевтически резистентной БА. В целом соотношение мужчины/женщины составило 1:2. Сравнительный анализ клинико-функциональных характеристик у больных тяжелой терапевтически резистентной БА разного пола показал достоверно более тяжелое течение заболевания у женщин по целому ряду параметров (количество вызовов скорой медицинской помощи, визиты по поводу ухудшения состояния, число госпитализаций и т.д.)

Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что тяжелая астма является заболеванием, связанным с полом, и женский пол – фактор риска по развитию данного фенотипа БА [Chan M. T. S. , 1998; M. L. Moy, 2001; S. T. Holgate, 2003]. Эта точка зрения подтвердилась и результатами недавно завершеного мультицентрового Европейского исследования по изучению клинических фенотипов тяжелой астмы – ENFUMOSA.

Причины того, что тяжелая астма является заболеванием, связанным с полом, до настоящего времени остаются невыясненными. В этой связи следует признать, что данный феномен требует дальнейшего изучения, проведения качественных клинических исследований.

### **3. Клинико-функциональная и патогенетическая характеристика различных фенотипов тяжелой неконтролируемой терапевтически резистентной бронхиальной астмы**

Пациенты, не отвечающие на “адекватную” терапию, значительно отличались друг от друга, имели различную симптоматику, функциональные показатели, историю болезни, и прогноз, но, тем не менее, все они относились к группе пациентов с терапевтически резистентной БА. Единственный признак, объединяющий этих пациентов – терапевтическая сложность. В настоящей работе изучались следующие клинические фенотипы: сложная БА (фатальная БА, brittle I и brittle II БА, хроническая астма с постоянной бронхообструкцией), особые формы (КС-резистентная БА II типа, ночная астма, предменструальная астма).

Так, пациенты **с brittle астмой I типа** отличались от представителей других фенотипов терапевтически резистентной БА ранним возрастом манифестации заболевания –  $15,4 \pm 3,7$  лет; наиболее высоким индексом атопии. Уровень общего IgE в сыворотке крови у этих больных превышал контрольные значения более чем в 6 раз ( $570 \pm 65$  МЕ/мл), у 90,5% пациентов выявлен поливалентный характер сенсibilизации, системные проявления атопии зарегистрированы в 92,1% случаев и в 76,9% случаев имела место наследственная отягощенность по аллергопатологии. Кроме того, в этой группе больных зафиксированы

относительно высокие по сравнению с другими пациентами показатели ОФВ1 ( $65,1 \pm 9,0\%$ ), тогда как значения ПК 20 были одни из наиболее низких ( $0,01 \pm 0,0$  мг/мл), что свидетельствовало о высоком уровне БГР. Патогномичным признаком brittle астмы I типа, лежащим в основе определения этого фенотипа [ERS Task Force on Difficult/therapy-resistant asthma, 1999], явилась высокая суточная лабильность бронхов –  $48,9 \pm 5,7\%$  (рис 4).

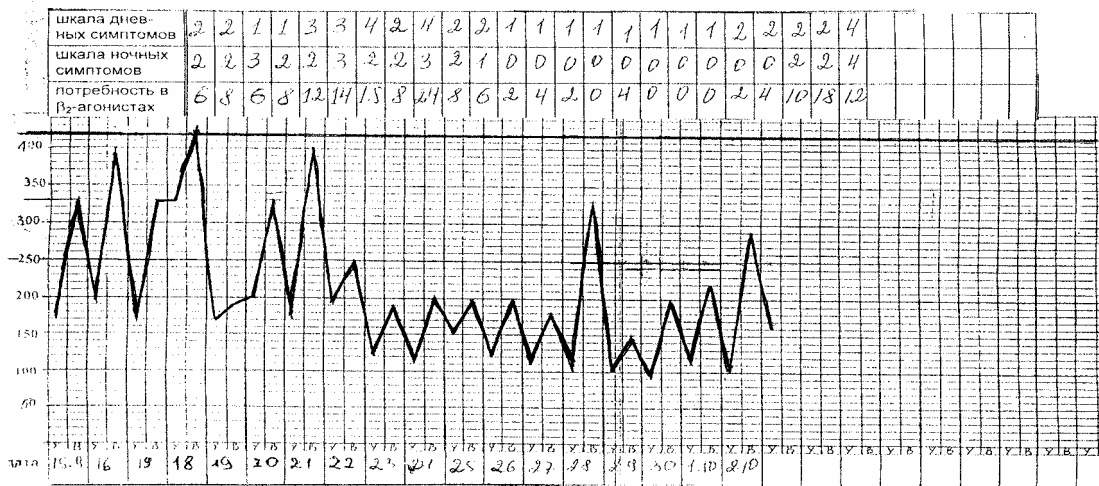


Рис. 4. Показатели пикфлоуметрии пациентки К. (brittle астма I типа).

Вероятно, ведущее место в механизмах развития данного фенотипа терапевтически резистентной БА занимали атопия и БГР. Данное предположение было подтверждено результатами дискриминантного анализа маркеров воспаления ИМ у пациентов с различными фенотипами терапевтически резистентной БА. Так, значения дискриминантной функции распределились на три группы: brittle астма I типа, гормонозависимая астма и группа, объединяющая аспириновую, ночную и фатальную неконтролируемую БА (рис. 5). Достоверность отличий группы больных brittle астмой I типа от двух других групп была очень высокой (качество классификации составило 85,7%). Показателями, определяющими статистически значимые отличия группы пациентов с brittle астмой I типа, были суточная лабильность бронхов и характеристика бронхиальной гиперреактивности – ПК20 (табл. 5).

Клинико-функциональная характеристика пациентов с **brittle астмой II типа** в целом соответствовала таковой у больных brittle астмой I типа. В качестве отличительных особенностей установлено раннее (до двух лет) начало заболевания, а также развитие только тяжелых (но не фатальных) обострений БА (рис. 6). Обострения у представителей этой группы отмечались относительно редко (от одного до трех раз в год). Периоды между обострениями характеризовались контролируемым течением заболевания, а также относительно низким уровнем БГР (ПК20=2 мг/мл).

Таким образом, предположения о механизмах формирования brittle астмы I типа, в целом, распространялись и на данный фенотип терапевтически резистентной БА.

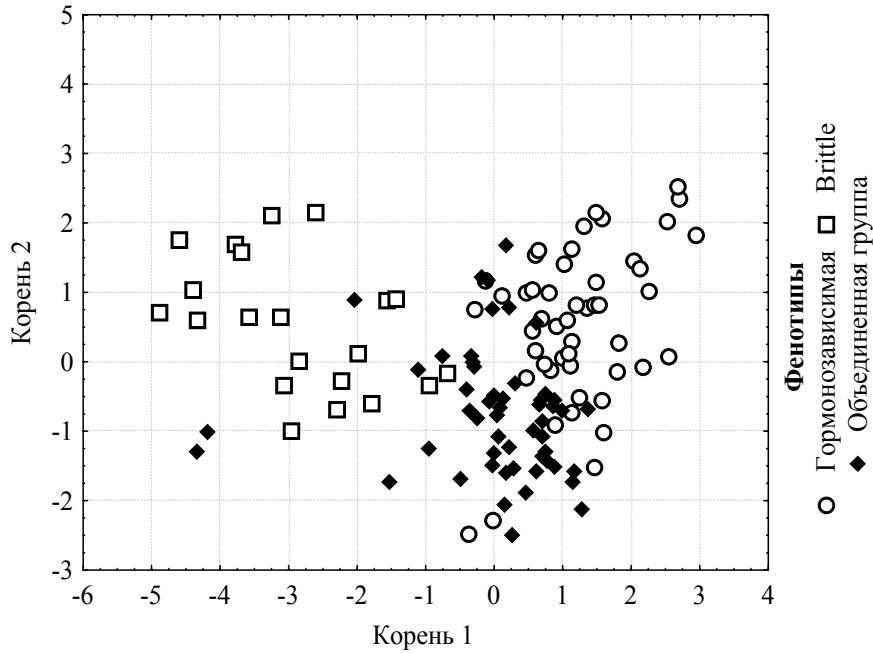


Рис. 5. Рассеяние значений дискриминантной функции при сравнении больных с гормонозависимой БА, brittle БА и группой, объединяющей фенотипы аспириновой, ночной и фатальной БА, по характеристикам воспаления (см. табл. 5).

Таблица 5

Результаты дискриминантного анализа при сравнении групп больных с гормонозависимой БА, brittle БА и группой, объединяющей фенотипы аспириновой, ночной и фатальной БА, по характеристикам воспаления

Показатели	Фенотипы больных тяжелой неконтролируемой терапевтически резистентной БА		
	Brittle астма I типа (n=48)	Гормонозависимая астма (n=15)	Объединенная группа (n=35)
Число больных	48	15	35
Правильная классификация, %	83,7	85,7	81,3
Включенные в уравнение ЛДФ характеристики индуцированной мокроты, $\lambda$ Уилкса и уровень значимости	ЭИМ отн., 0,27; p<0,001		
	НИМ отн.; 0,26; p=0,002		
	ЭИМ абс.; 0,19; p=0,005		
	НИМ абс; 0,14; p=0,023		
	СЛБ; 0,58; p<0,001		
	ПК20; 0,45; p<0,001		
Характеристики уравнения ЛДФ	ОФВ1; 0,17; p<0,001		
	$\lambda=0,23$ ; F=25,2; p<0,001		

Примечание: ЛДФ – линейная дискриминантная функция

Пациенты с **фатальной БА** представляли собой наиболее гетерогенную группу по изучаемым клинико-функциональным характеристикам. Анамнестически установлена их принадлежность к различным фенотипам тяжелой неконтролируемой терапевтически резистентной БА. Единственным объединяющим признаком служило наличие фатальных обострений БА, причем у 70% пациентов регистрировался сценарий обострения с медленным темпом развития (в течение нескольких дней), у 30% - молниеносное возникновение жизнеугрожающего обострения (1-3 часа) (рис. 7).

У пациентов с фатальной БА выявлены клинические характеристики, ассоциированные с высоким риском развития фатальных обострений: сенсбилизация к *Alternaria*, относительно высокий индекс атопии, и, особенно, психологические проблемы (отрицание серьезности своего заболевания), отсутствие кооперативности пациентов, в том числе и вследствие их низкого социального статуса. Каждый из приведенных параметров в отдельности не являлся патогномичным и встречался при любых других фенотипах заболевания, в том числе и терапевтически чувствительной БА.

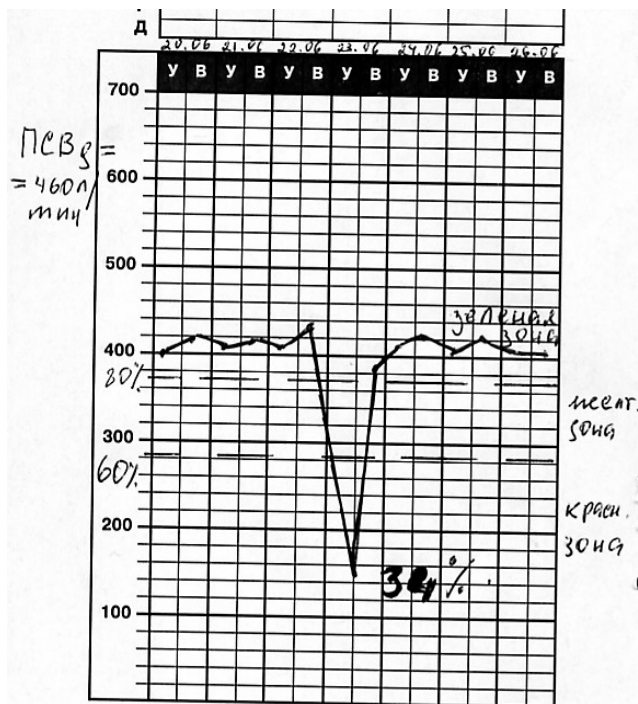


Рис. 6. Показатели пикфлоуметрии у пациента Ц. с brittle астмой II типа.

Анализ характеристик маркеров воспаления выявил у этих пациентов наиболее низкие значения ПК20 ( $0,008 \pm 0,0$  мг/мл) по сравнению с другими фенотипами терапевтически резистентной БА. Установлено, что пациенты с фатальной астмой демонстрировали стабильно высокий (критический) уровень БГР независимо от выраженности воспаления или аллергенной агрессии. Вероятно, этот признак является генетически детерминированным.

При проведении дискриминантного анализа с целью выявления различий между фенотипами терапевтически резистентной БА по характеристикам воспаления установлено, что фатальная БА входит в состав группы, объединяющей, помимо данного фенотипа, пациентов с ночной и аспириновой



БА. Таким образом, различия между вышеуказанными фенотипами терапевтически резистентной БА по изучаемым маркерам воспаления не зарегистрированы, что объяснимо с позиции клинико-патогенетической гетерогенности этой группы больных (рис. 5)

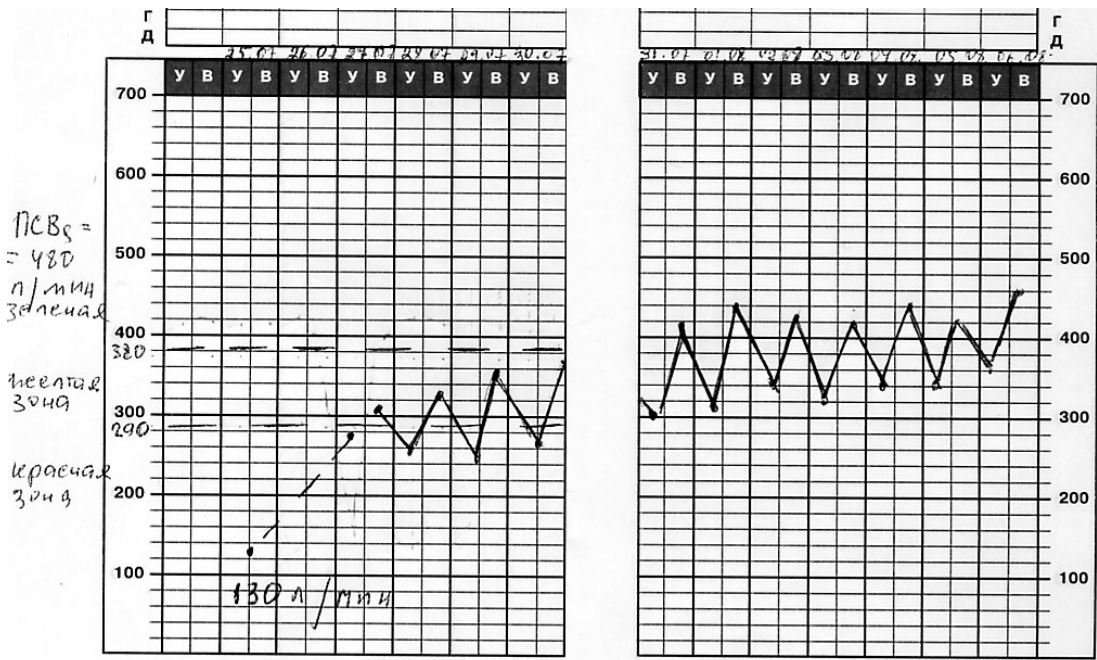


Рис. 7. Пикфлоуметрия пациента У. с фатальной БА.

По своим клинико-функциональным характеристикам фенотип **“хроническая астма с постоянной бронхообструкцией (гормонозависимая астма)”** явилась антиподом фенотипу “brittle астма”. Пациентов этой клинической группы отличал поздний дебют БА –  $52,4 \pm 6,7$  лет, в подавляющем большинстве случаев прогрессирующий характер течения заболевания, стабильно высокая частота клинических проявлений по сравнению с другими фенотипами терапевтически резистентной БА при отсутствии фатальных обострений. Так, частота обострений в год в этой группе пациентов составила  $7,9 \pm 1,4$ , из них приводящих к госпитализации –  $5,2 \pm 1,6$ ; число вызовов скорой помощи –  $27,9 \pm 5,6$  раз в год. В 86,7% случаев пациенты с гормонозависимой БА имели инвалидность II и III группы вследствие БА. Другой важной характеристикой данного фенотипа явился низкий индекс атопии (уровень общего IgE в сыворотке крови –  $94,5 \pm 12,6$  МЕ/мл). У пациентов этой группы отмечена наибольшая, по сравнению с другими фенотипами терапевтически резистентной БА, степень выраженности вентиляционных нарушений. Показатели функции внешнего дыхания характеризовались как низкие и монотонные, при этом лабильность бронхов была минимальной –  $6,1 \pm 0,1\%$  (рис. 8). Качество жизни пациентов этой группы характеризовалось как наиболее низкое, на что значительным образом влияли осложнения стероидной терапии.

Распределение по полу среди представителей данной группы было еще более неравномерным, чем в общей популяции больных терапевтически резистентной БА: мужчины/женщины – 1:4.

Результаты оценки клинико-функциональных характеристик гормонозависимой БА подтверждались данными, полученными в результате дискриминантного анализа маркеров воспаления у пациентов с различными фенотипами терапевтически резистентной астмы. Так, группы пациентов с brittle астмой I типа и гормонозависимой БА имели наиболее контрастные различия по изучаемым маркерам воспаления, таким как суточная лабильность бронхов, ПК 20 и содержание эозинофилов в индуцированной мокроте. Максимальная выраженность этих признаков отмечена у пациентов с brittle астмой I типа (табл. 6). В свою очередь наибольшее содержание нейтрофилов ИМ имело место у пациентов с гормонозависимой БА, что согласуется с результатами недавних исследований [ E. R. Sher , 1997].

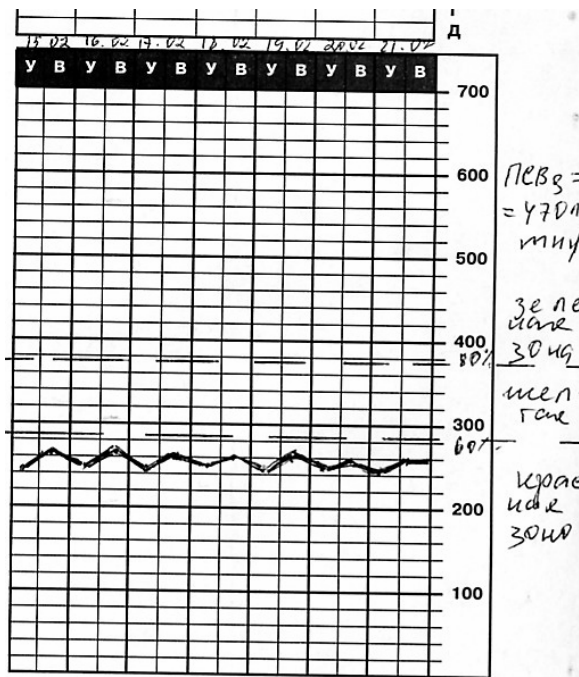


Рис. 8. Пикфлоуметрия больного Р. с хронической астмой с постоянной бронхообструкцией.

Таблица 6

Результаты дискриминантного анализа показателей воспаления в группах больных гормонозависимой астмой и brittle астмой I типа

Показатели	Фенотипы	
	Гормонозависимая астма	Brittle астма I типа
Число больных	15	48
Правильная классификация, %	100	100
Включенные в уравнение ЛДФ характеристики индуцированной мокроты, $\lambda$ Уилкса и уровень значимости	ЭИМ отн.; 0,18; $p=0,046$	
	ЭИМ абс.; 0,19; $p=0,030$	
	СЛБ; 0,98; $p<0,001$	
	ПК20; 0,45; $p<0,001$	
Характеристики уравнения ЛДФ	$\lambda=0,18$ ; $F=75,4$ ; $p<0,0001$	

Примечание: ЛДФ – линейная дискриминантная функция

В патогенезе фенотипа “хроническая астма с постоянной бронхообструкцией” в большей степени имеет значение прогрессирующее текущее воспаление, в пользу чего свидетельствует прогрессирующий характер течения заболевания, стабильно высокая частота клинических проявлений болезни, низкий индекс атопии.

**КС-резистентность** – исключительно редкий феномен. В настоящем исследовании не удалось выявить ни одного пациента с первичной КС-резистентностью (тип II). Такой результат вполне закономерен, поскольку в Томской области в 2002 году было зарегистрировано порядка 6 тысяч взрослых больных БА (данные Томского областного бюро медицинской статистики), а частота встречаемости этого фенотипа в популяции больных БА составляет 1 : 10 000. Случаи вторичной КС-резистентности (тип I) также являются единичными. За период набора больных для настоящего исследования 2001 – 2004 годы удалось выявить 1 пациента со вторичной КС-резистентностью в Томской области. Описание другого пациента с аналогичным фенотипом неконтролируемой БА по нашей просьбе предоставили коллеги из города Иркутска (профессор Черняк Б.А.).

Термины “терапевтическая резистентность” и “КС-резистентность” не являются взаимоисключающими и взаимозаменяемыми. КС-резистентность – частный случай, крайне выраженный вариант терапевтической резистентности, со сходным механизмом развития. Все пациенты с КС-резистентной БА относятся в категорию больных тяжелой неконтролируемой терапевтически резистентной БА, однако далеко не все терапевтически резистентные больные БА имеют КС-резистентность.

Определенно установить, на каком этапе течения болезни происходит переход терапевтической резистентности в кортикостероидную, и что является пусковым механизмом данной трансформации не представляется возможным. Однако дальнейшее изучение этой проблемы представляется актуальным в связи с тем, что в настоящее время осуществляется пересмотр критериев КС резистентности.

**Ночная БА** представляет собой фенотип неконтролируемой терапевтически резистентной БА с ярко выраженными клиническими и патогенетическими особенностями. К диагностически значимым клиническим маркерам следует отнести прогрессирующий характер течения болезни с преимущественным нарастанием ночных симптомов. Значительный интерес представляли особенности показателей функции внешнего дыхания (ФВД) у пациентов с ночной астмой, патогномоничные для данного фенотипа. Так, спирография, выполненная в утренние часы, выявила лишь незначительные (I степени) обструктивные изменения (ОФВ1 –  $77,9 \pm 7,4\%$ ). Тогда как результаты исследования ФВД в вечернее время продемонстрировали выраженное (II степени) снижение показателя ОФВ1 (ОФВ1 –  $62,2 \pm 12,3\%$ ).

Исследование маркеров воспаления у пациентов с ночной астмой также выявило изменение состава ИМ в плане увеличения содержания клеток воспаления преимущественно за счет эозинофилов (Э ИМ – 13,2%). Полученные данные соответствуют результатам ряда работ, в которых показано, что ночное ухудшение функциональных показателей ассоциировано с повышением

количества клеточных элементов (эозинофилов, макрофагов, лимфоцитов) в перибронхиальной альвеолярной ткани, в то время как их количество в проксимальных дыхательных путях не изменяется [D. Y. M. Leung, 1998 и 1999; V. Vrugt, 1996]. Это свидетельствует о том, что ночное ухудшение симптомов астмы связано с усилением воспаления в периферических дыхательных путях.

**Предменструальная астма** является редким фенотипом неконтролируемой терапевтически резистентной БА. Пациентки с документально подтвержденным ухудшением клинико-функциональных показателей течения астмы в предменструальном периоде - женщины в возрасте 36-40 лет, страдавшие заболеваниями репродуктивных органов (рис. 9). Препредиктивное назначение агрессивной противовоспалительной терапии не предотвращало возникновения тяжелого обострения в указанную фазу менструального цикла. Возможно воспаление, атопия и БГР не являются определяющими в развитии предменструальной БА. В этом смысле следует согласиться с гипотезой Веупон Н.Л.С., 1998, в соответствии с которой, в основе формирования предменструального фенотипа терапевтически резистентной БА лежит снижение секреции прогестерона, обладающего противовоспалительным действием. Реализация указанного механизма у небольшого количества больных БА женского пола, по всей вероятности, детерминирована генетически.

**Аспириновая БА** является патогенетическим фенотипом, в основе которого лежит активация метаболизма арахидоновой кислоты по 5-липоксигеназному пути и появлением ее провоспалительных дериватов [Israel E., 2000]. Однако аспириновую астму в полной мере можно считать и клиническим фенотипом, поскольку данный вариант терапевтически резистентной БА имеет четкие клинические признаки: полипозный риносинусит, предшествующий развитию астмы в 40% случаев, значимость в качестве триггеров природных салицилатов и нестероидных противовоспалительных препаратов, парадоксальное действие теофедрина. Результаты настоящей работы показали, что аспириновая БА в качестве патогенетического фенотипа достаточно редко встречается изолированно, сочетаясь наиболее часто с атопической БА. В процессе проведения дискриминантного анализа среди пациентов с терапевтически резистентными формами заболевания установлено, что аспириновая БА входит в состав группы, объединяющей помимо данного фенотипа пациентов с ночной и фатальной астмой. Анализ изучаемых маркеров воспаления у больных аспириновой БА показал отсутствие каких-либо отличительных особенностей (рис. 5).

*Наряду с неопределенностью по вопросам патогенетических механизмов, лежащих в основе клинического полиморфизма тяжелой неконтролируемой БА, в настоящее время отсутствуют алгоритмы ведения этой категории пациентов, дискутируются вопросы выбора препаратов, объемов базисной терапии с позиции максимальной эффективности и безопасности.*

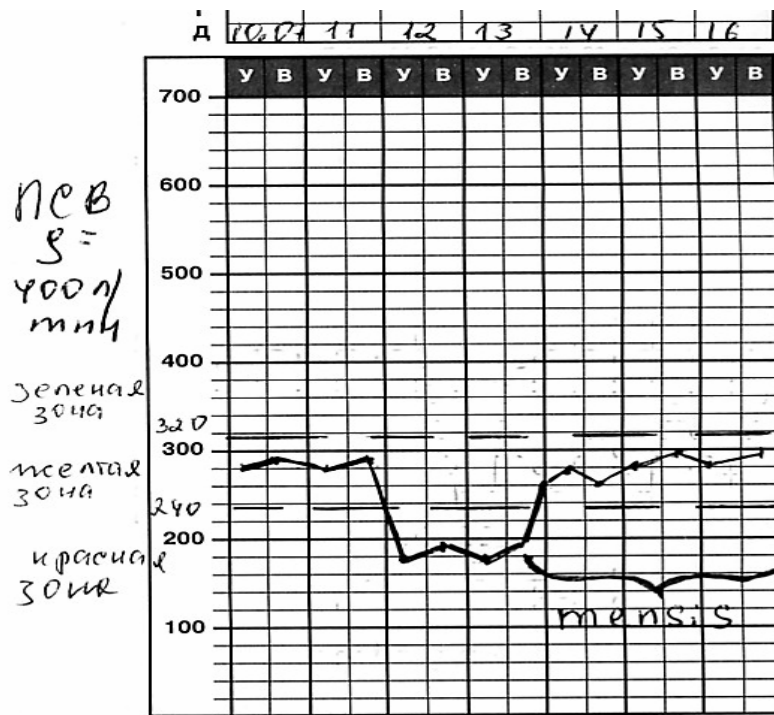


Рис. 9. Пикфлоуметрия у больной Г. с предменструальной астмой.

#### 4. Оценка эффективности и безопасности базисной противовоспалительной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой.

Решение данной задачи проводилось в два этапа. Каждый этап подразумевал проведение открытого сравнительного рандомизированного многоцентрового исследования: “BRILLIANT I” и “BRILLIANT II”.

В качестве модели неконтролируемой астмы использовался фенотип brittle. Данная клиническая форма тяжелой БА выбрана в связи с наличием строгих количественных критериев определения, что позволяет сформировать максимально однородную выборку пациентов. Кроме того, фенотип brittle в полной мере соответствует стандарту тяжелой неконтролируемой терапевтически резистентной БА.

##### Исследование “BRILLIANT- I”

Применение комбинированной терапии в группе пациентов с тяжелой терапевтически резистентной БА (фенотип brittle), в целом, позволило получить положительную динамику клинико-функциональных показателей, характеризующих текущую тяжесть заболевания. Однако, результаты сравнительного анализа клинической эффективности различных вариантов комбинированной терапии показали, что возможность достижения контроля в значительной степени обусловлена выбором фармакотерапевтического режима.

Так, в случае использования комбинированной терапии (сальметерол/ФП) в суточной дозе 1000 мкг по ФП, по окончании 12 недель терапии критериев “хорошо контролируемая астма” достигли 87%, а “золотого стандарта” – 53%. К моменту завершения исследования соответствие указанным уровням контроля над симптомами болезни продемонстрировали 87% и 60% пациентов данной группы (табл. 7).

Аналогичный уровень контроля над симптомами болезни отмечен и у пациентов, получавших комбинацию сальметерола/ФП в суточной дозе 1000 мкг по ФП и преднизолона в минимально эффективной дозе. На этапе 12 недель терапии 83% представителей этой группы продемонстрировали соответствие критериям “хорошо контролируемая астма”, а 50% - “золотому стандарту”. По окончании 20 недель лечения удельный вес пациентов, получавших комбинацию сальметерола/ФП и преднизолона, с хорошим уровнем контроля БА составил 67%, а с “золотым стандартом” – 33% (табл. 7). На основании анализа эффективности и безопасности использования комбинированной терапии (сальметерол/ФП) изолированно и в сочетании с преднизолоном установлено, что комбинация сальметерола/ФП и системных кортикостероидов не приводит, вопреки ожиданиям, к более выраженному клиническому эффекту.

Таким образом, при использовании комбинированной терапии (сальметерол/ФП) у большинства больных удалось достичь контроля над симптомами БА в соответствии с критериями E. Wateman, что в данном случае следует расценивать как успешное преодоление терапевтической резистентности. Кроме того, приблизительно в половине случаев пациенты, применявшие комбинированную терапию (сальметерол/ФП), показали соответствие “золотому стандарту” контроля БА. Этот результат важен для понимания наших возможностей при формулировке целей терапии: у больных с тяжелой терапевтически резистентной БА приемлемо достижение полного контроля над симптомами болезни путем назначения адекватной комбинированной терапии.

Отличительной особенностью терапии с использованием сальметерола/ФП явилась высокая скорость достижения контроля болезни. Так, уже в течение первых четырех недель установлена выраженная положительная динамика со стороны изучаемых клинико-функциональных показателей, тогда как для остальных режимов терапии (удвоенная доза ФП, сочетание ФП с пролонгированными теофиллинами и антилейкотриеновыми препаратами) значимые изменения клинических симптомов и показателей пикфлоуметрии отмечены только по окончании 12 недель терапии.

Значительно меньшие возможности в плане достижения контроля астмы у участников исследования продемонстрировали другие режимы терапии (удвоенная доза ФП, сочетание ФП с теопеком и аколатором). Так, несмотря на положительную, в целом, динамику течения заболевания у данных больных, уровень контроля над симптомами болезни ни в одной из перечисленных групп не превысил 25%, что следует признать неудовлетворительным результатом лечения. Критерии “золотого стандарта” по E. Wateman не были достигнуты по окончании терапии ни у одного пациента (табл. 7). Уместно заметить, что в реальной клинической практике результаты лечения в группах фармакологического сравнения вполне могли быть расценены как достаточные с учетом субъективной оценки больного и в целом положительной динамики симптомов болезни. Избежать ошибки в значительной степени помогает клинико-функциональное мониторирование больных и анализ соответствия клинических маркеров болезни унифицированным количественным критериям E. Wateman, которые в данном случае выступают в роли “стандарта качества” терапии.

Уровень контроля над бронхиальной астмой по критериям E. Bateman в ходе исследования BRILLIANT-I

Клинические группы	“Хорошо контролируемая астма”	“Золотой стандарт”
Группа 1 (n=15)	87%	60%
Группа 2 (n=12)	25%	0
Группа 3 (n=12)	17%	0
Группа 4 (n=12)	8%	0
Группа 5 (n=12)	67%	33%

Примечание: группа 1: пациенты, получавшие сальметерол/ФП 1000 мкг/сутки по ФП; группа 2: пациенты, получавшие ФП 2000 мкг/сутки; группа 3: пациенты, получавшие ФП 1000 мкг/сутки + теопек; группа 4: пациенты, получавшие ФП 1000 мкг/сутки + аколлат; группа 5: пациенты, получавшие сальметерол/ФП 1000 мкг/сутки по ФП + преднизолон в минимально эффективной дозе.

### **Безопасность изучаемых фармакотерапевтических режимов**

Вопросы эффективности использования различных фармакотерапевтических режимов неразрывно связаны с проблемой их безопасности.

В исследовании “BRILLIANT-I” безопасность изучаемых режимов терапии исследовалась путем выявления неблагоприятных лекарственных явлений методом открытого стандартного опроса, регистрации ЭКГ, оценки уровня калия в сыворотке крови методом селективной ионометрии и определения базального уровня кортизола в сыворотке крови радиоиммунным методом.

Следует отметить, что в ходе настоящего исследования не было зарегистрировано серьезных нежелательных лекарственных явлений. Кроме того, у всех пациентов, принимавших участие в исследовании “BRILLIANT-I”, по данным ЭКГ и исследования калия в сыворотке крови отсутствовали признаки гипокалиемии (рис. 10), как наиболее часто встречающегося нежелательного лекарственного явления при длительной терапии  $\beta_2$ -агонистами пролонгированного действия.

Оценка функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы путем измерения базального уровня кортизола в сыворотке крови продемонстрировала отсутствие снижения данного показателя у пациентов, получавших комбинированную терапию (сальметерол/ФП), удвоенную дозу ФП, сочетание ФП с теопеком и аколлатом (рис. 11).

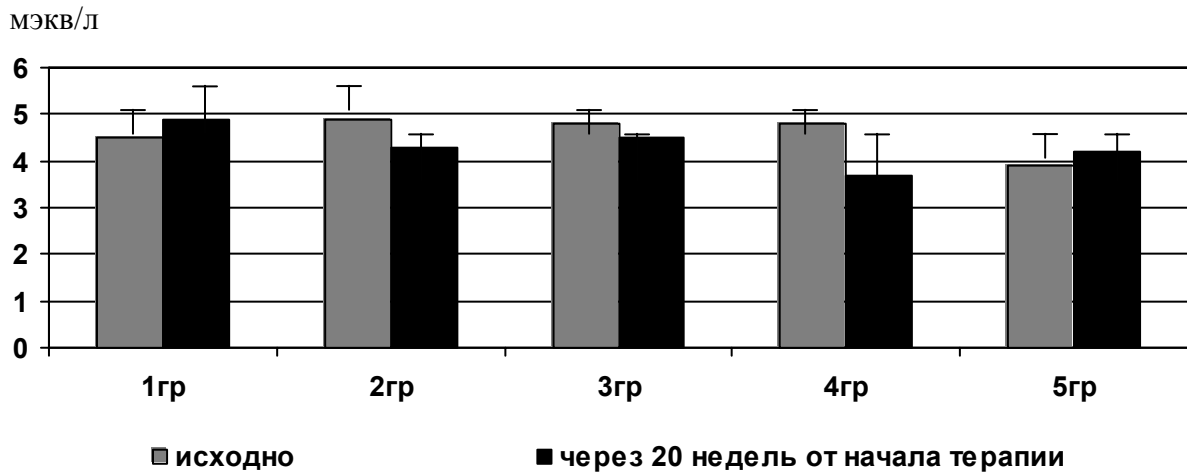


Рис. 10. Динамика уровня калия сыворотки крови у участников исследования BRILLIANT-I через 20 недель терапии.

Примечание:

Гр. 1. Сальметерол/ФП 1000 мкг/сутки по ФП, n=15

Гр. 2. ФП 2000 мкг в сутки, n=12

Гр. 3. ФП 1000 мкг в сутки + теопек, n=12

Гр. 4. ФП 1000 мкг в сутки + аколлат, n=12

Гр. 5. Сальметерол/ФП + преднизолон, n=12

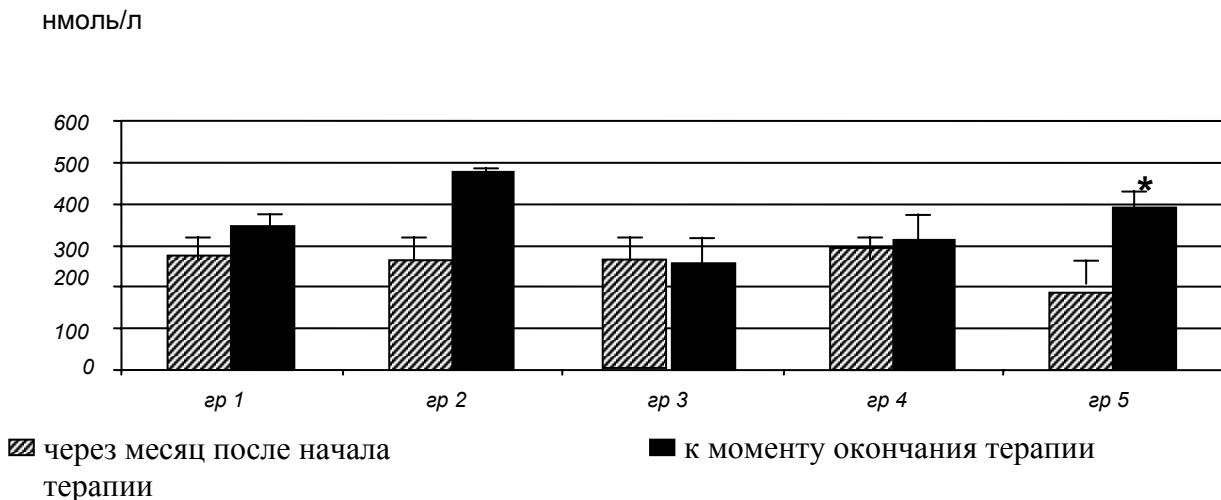


Рис. 11. Динамика уровня кортизола сыворотки крови у участников исследования BRILLIANT-I через 20 недель терапии, \* -  $p < 0,05$  – к моменту окончания терапии по сравнению с исходными значениями.

Примечание:

Гр. 1. Сальметерол/ФП 1000 мкг/сутки по ФП, n=15

Гр. 2. ФП 2000 мкг в сутки, n=12

Гр. 3. ФП 1000 мкг в сутки + теопек, n=12

Гр. 4. ФП 1000 мкг в сутки + аколлат, n=12

Гр. 5. Сальметерол/ФП + преднизолон, n=12.



Особого внимания заслуживают результаты, зарегистрированные в группе больных, получавших сальметерол/ФП в сочетании с преднизолоном. По окончании 4 недель терапии имело место снижение уровня кортизола сыворотки крови, что косвенно отражает подавление синтеза эндогенного кортизола под влиянием системных стероидов [Е. Tabachnik , 2001]. К моменту окончания терапии на фоне постепенной отмены преднизолона зафиксирован достоверный прирост уровня указанного показателя, что свидетельствует о том, что угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в рамках такой продолжительности курса системных кортикостероидов является обратимым (рис. 11).

Итак, исследование “BRILLIANT-I” показало, что:

- у подавляющего большинства пациентов с тяжелой неконтролируемой (вариант – brittle) бронхиальной астмой возможно преодоление терапевтической резистентности и достижение контроля над симптомами болезни на фоне комбинированной терапии (сальметерол/ФП);
- при использовании комбинированной терапии (сальметерол/ФП) продолжительностью не менее 12 недель для больных с brittle астмой возможна формулировка целей терапии, соответствующая “хорошо контролируемой астме” и “золотому стандарту” лечения;
- использование комбинированной терапии (сальметерол/ФП) демонстрирует превосходящую клиническую эффективность и безопасность по сравнению с другими изучаемыми фармакотерапевтическими режимами (удвоенная доза ФП, сочетание ФП с теопеком и с аколатором) у пациентов тяжелой неконтролируемой терапевтически резистентной астмой (фенотип brittle).

### **Исследование “BRILLIANT- II”**

Как было доказано ранее результатами исследования “BRILLIANT-I”, применение адекватной комбинированной терапии в группе пациентов с тяжелой терапевтически резистентной БА (фенотип brittle) в подавляющем большинстве случаев позволяет достичь контроля над симптомами болезни. Так, к моменту окончания первой фазы лечебного периода исследования “BRILLIANT-II” соответствие критериям “хорошо контролируемая астма” продемонстрировали 79% участников исследования, критериям “золотого стандарта” – 29%.

Результаты сравнительного анализа клинической эффективности различных вариантов down-титрации свидетельствовали о том, что возможность поддержания стабильной ремиссии у больных тяжелой неконтролируемой БА в значительной степени зависела от выбора фармакотерапевтического режима. Среди пациентов, получавших сальметерол/ФП в суточной дозе 750 мкг по ФП со снижением дозы на 250 мкг по ФП ежемесячно, по окончании второй фазы лечебного периода соответствие критериям “хорошо контролируемая астма” продемонстрировали 80%, а критериям “золотого стандарта” – 30%. Уровень контроля над симптомами болезни у представителей данной группы оставался стабильным на всем протяжении исследования и не имел тенденции к снижению. Минимальная доза сальметерола/ФП, обеспечивающая контроль над симптомами БА, у представителей этой группы составила 500 мкг в сутки по ФП (табл. 8).

Уровень контроля над бронхиальной астмой по E. Bateman критериям по окончании исследования BRILLIANT-II

Клинические группы	“Хорошо контролируемая астма”	“Золотой стандарт”
Группа 1 (n=9)	78%	33%
Группа 2 (n=10)	64%	18%
Группа 3 (n=11)	80%	30%
Группа 4 (n=8)	38%	25%

Примечание: группа 1: пациенты, получавшие сальметерол/ФП в суточной дозе 1000 мкг по ФП; группа 2 пациенты, получавшие комбинированную терапию (сальметерол/ФП) в суточной дозе 500 мкг по ФП; группа 3 –пациенты, получавшие сальметерол/ФП в суточной дозе 750 мкг по ФП со снижением дозы на 250 мкг по ФП ежемесячно; группа 4 – пациенты, получавшие ФП 1000 мкг в сутки.

У 78% пациентов, получавших сальметерол/ФП в дозе 1000 мкг в сутки по ФП на всем протяжении исследования (отсутствие снижения дозы ИКС) к моменту завершения терапии уровень контроля соответствовал критериям “хорошо контролируемая астма” и у 33% - “золотому стандарту”. Таким образом, среди пациентов, принимавших стабильно высокую дозу сальметерола/ФП на всем протяжении исследования, к моменту завершения терапии зарегистрирован рост числа больных БА, достигших критериев контроля “золотой стандарт” (29% - по окончании I фазы терапии; 33% - по окончании II фазы лечения) (табл. 8).

Более низкие возможности в плане достижения контроля астмы у больных БА, принимавших участие в исследовании, продемонстрировали режимы down-титрации с использованием сальметерола/ФП 500 мкг в сутки по ФП и ФП в суточной дозе 1000 мкг. Уровень “хорошо контролируемой астмы” к моменту окончания исследования зарегистрирован у 64% пациентов, получавших сальметеро/ФП 500 мкг в сутки по ФП, и у 38% пациентов, применявших ФП 1000 мкг в сутки (табл. 8).

Таким образом, по результатам анализа уровня контроля над симптомами БА, динамики клинико-функциональных показателей, характеристик ФВД и показателей БГР в ходе настоящего исследования были сделаны следующие выводы:

- адекватным фармакотерапевтическим режимом проведения II фазы лечения у пациентов с тяжелой неконтролируемой терапевтически резистентной БА (фенотип brittle) является, наряду с использованием стабильно высоких доз ИКС в составе комбинированной терапии - 1000 мкг/сутки по ФП, назначение сальметерола/ФП в суточной дозе 750 мкг по ФП со снижением дозы на 250 мкг по ФП ежемесячно;

- режимы down-титрации с использованием сальметерола/ФП 500 мкг в сутки по ФП и ФП в суточной дозе 1000 мкг следует признать неудовлетворительными, поскольку высокий уровень БГР у пациентов, страдающих brittle астмой, обеспечивает значительный риск развития жизнеугрожающих обострений.

Результаты, полученные в рамках настоящей работы по тяжелой неконтролируемой БА, дополняют данные крупномасштабного международного исследования GOAL с участием больных легкой и среднетяжелой формами заболевания, согласно которым достижение полного контроля над болезнью – реальная цель терапии для всех пациентов, страдающих БА. Оптимальной тактикой лечения больных БА является достижение контроля над симптомами болезни путем назначения высоких, в ряде случаев максимально допустимых доз препаратов базисной терапии и дальнейшее ведение пациентов на этих дозах. Отдаленные результаты исследования GOAL, продолжительность которого составила 52 недели терапии, показали, что отсутствие снижения дозы ИКС в составе комбинированной терапии позволяет в последующем увеличить удельный вес пациентов, достигших полного контроля над симптомами БА и улучшить качество жизни больных [Clark T. J. H., 2002; GOAL].

Косвенным подтверждением этому служат и результаты исследования “BRILLIANT-II”, согласно которым одномоментное снижение дозы сальметерола/ФП до 500 мкг/сутки по ФП привело к потере контроля над симптомами БА практически у половины пациентов (табл. 8).

Дополнительным подтверждением превосходящей эффективности комбинированной терапии (сальметерол/ФП) у пациентов с тяжелой терапевтически резистентной БА явились результаты, оценивающие динамику показателей воспаления ИМ у больных brittle астмой в рамках исследования BRILLIANT-II.

Так, возможность достижения контроля у большинства больных терапевтически резистентной БА, в течение 12-недельного курса терапии сальметерол/ФП, доказанная на основе динамики клинико-функциональных показателей в ходе исследований “BRILLIANT-I” и “BRILLIANT-II”, была продемонстрирована в том числе и статистически значимым снижением уровней изучаемых маркеров воспаления ИМ (относительное и абсолютное содержание эозинофилов и нейтрофилов) на фоне проводимой терапии. Другими словами, назначение высоких доз комбинированной терапии сальметерол/ФП пациентам brittle астмой сроком не менее 12 недель достоверно снизило выраженность воспалительного процесса, что является обязательным условием преодоления терапевтической резистентности (табл. 9).

В ходе исследования “BRILLIANT-II” показана также безопасность длительного использования высоких доз комбинированной терапии в плане риска развития остеопороза у пациентов с brittle астмой.

Таким образом, необходимость и возможность назначения высоких, в ряде случаев максимальных, доз комбинированной терапии доказана как с точки зрения клинической эффективности и безопасности, так и с позиций механизмов формирования терапевтической резистентности. Преодоление терапевтической

резистентности, как основного фактора, препятствующего достижению контроля над заболеванием, является основной патогенетической целью терапии тяжелой неконтролируемой БА.

### **3. Клинические рекомендации по ведению пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой.**

Полученные в рамках клинико-фармакологических исследований “BRILLIANT-I” и “BRILLIANT-II” результаты легли в основу клинических рекомендаций по ведению пациентов с тяжелой неконтролируемой формой заболевания с применением максимально высоких доз противовоспалительных препаратов (рис. 12).

Схема ведения этой категории больных заключалась в следующем. На I этапе терапии (достижение контроля) назначается комбинированная терапия (сальметерол/ФП) в суточной дозе 1000 мкг по ФП сроком не менее 12 недель. Продолжительность II этапа терапии (стабилизация ремиссии) составляет 12 – 24 недели, на протяжении которых доза ИКС в составе комбинированной терапии или остается прежней, или снижается на 250 мкг по ФП ежемесячно до минимально эффективной, обеспечивавшей контроль над симптомами болезни. Минимально эффективная доза комбинированной терапии по результатам исследования BRILLIANT-II составляет 500 мкг/сутки по ФП. Заключительный (III) этап терапии БА подразумевает постоянное использование комбинированной терапии (сальметерол/ФП) в дозе не менее 500 мкг в сутки по ФП.

Динамика показателей индуцированной мокроты у пациентов с brittle астмой до начала и по окончании первой фазы лечебного периода исследования “BRILLIANT-II”, Me (25%-75% интервал)

Показатели	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4	
	До начала I фазы (n=12)	По окончании I фазы (n=9)	До начала I фазы (n=12)	По окончании I фазы (n=11)	До начала I фазы (n=12)	По окончании I фазы (n=10)	До начала I фазы (n=12)	По окончании I фазы (n=8)
Э ИМ, %	6,0 (3,5-10,9)	3,0* (3,0-4,5)	6,1 (3,0-14,6)	3,8* (3,5-4,0)	6,3 (3,6-7,2)	3,9* (1,2-7,2)	6,9 (4,9-9,6)	4,1* (3,6-4,8)
Э абс. ч.	0,16 (0,1-0,3)	0,04* (0,0-0,1)	0,15 (0,1-0,2)	0,09* (0,1-0,1)	0,19 (0,1-0,3)	0,05* (0,0-0,1)	0,14 (0,1-0,2)	0,03* (0,0-0,1)
Н/ф ИМ, %	30,9 (25,6-32,0)	17,5* (17,0-25,3)	32,0 (25,4-46,3)	16,8* (10,5-24,0)	26,2 (20,4-32,5)	18,2* (13,4-28,7)	32,4 (25,4-40,6)	25,4* (24,2-29,3)
Н/ф ИМ абс.ч.	0,70 (0,5-0,8)	0,25* (0,2-0,3)	0,71 (0,5-0,8)	0,25* (0,2-0,3)	0,60 (0,3-0,8)	0,32* (0,2-0,4)	0,69 (0,4-0,8)	0,22* (0,2-0,3)
ИЛ-5 ИМ, пг/мл	236,8 (105,7-290,4)	122,6* (69,4-194,2)	250,1 (132,4-312,8)	118,7* (87,4-189,2)	222,2 (118,8-271,4)	121,5* (80,5-179,8)	270,9 (153,1-301,4)	117,6* (64,4-180,8)

Примечание: \*p < 0,05 при сравнении показателей до начала и по окончании I фазы лечебного периода (парный критерий Вилкоксона для двух зависимых групп). Группа 1: пациенты, получавшие сальметерол/ФП в суточной дозе 1000 мкг по ФП; группа 2 пациенты, получавшие комбинированную терапию (сальметерол/ФП) в суточной дозе 500 мкг по ФП; группа 3 – пациенты, получавшие сальметерол/ФП в суточной дозе 750 мкг по ФП со снижением дозы на 250 мкг по ФП ежемесячно; группа 4 – пациенты, получавшие ФП 1000 мкг в сутки.

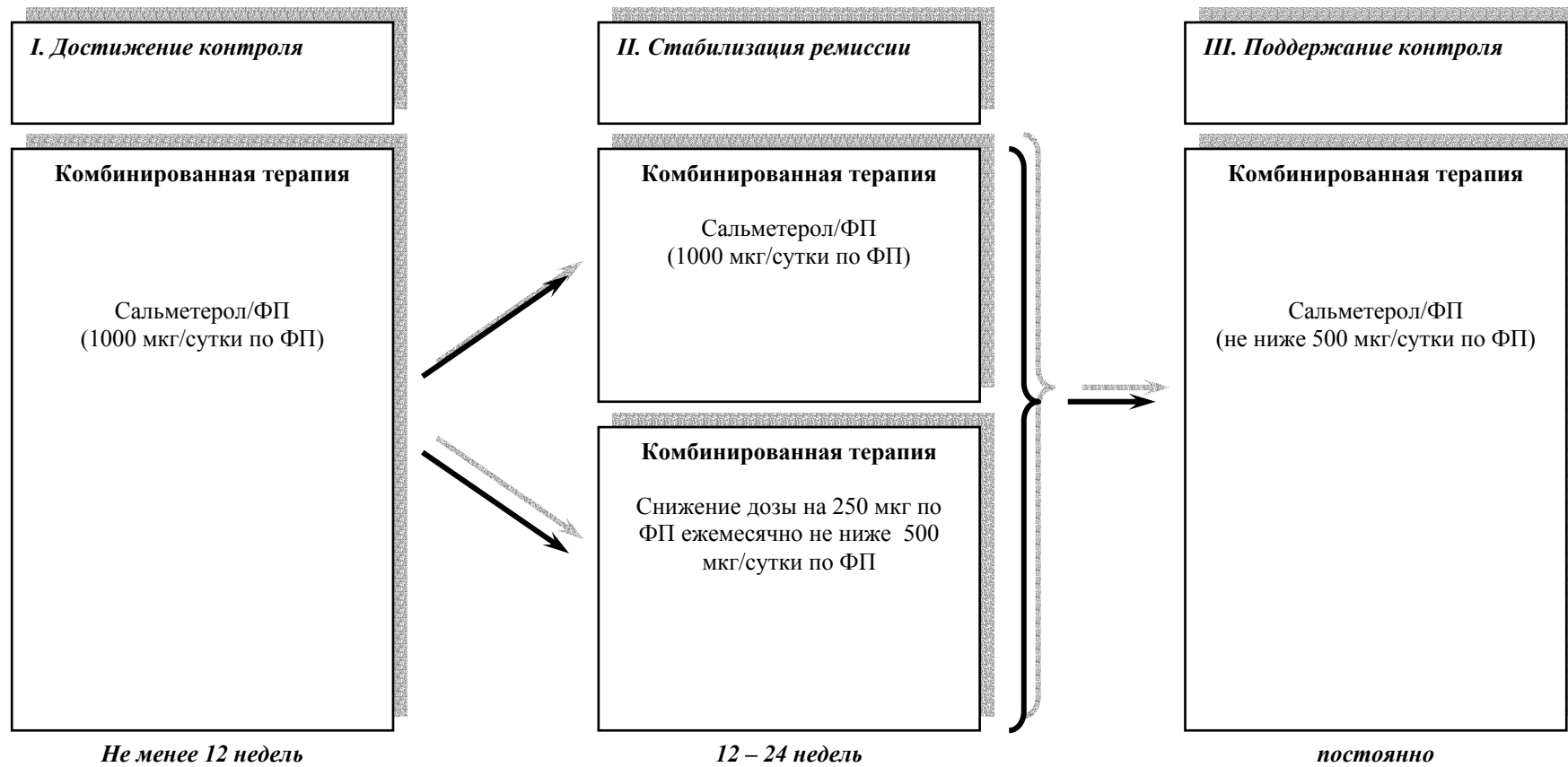


Рис. 12. Клинические рекомендации по ведению пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой

### Выводы

1. Уровень смертности вследствие бронхиальной астмы на территории Томской области в 2000 и 2001 годах составил 6,0 и 4,9 на 100 000 населения соответственно, что приблизительно в 2,5 раза превышает данные официальной мировой статистики. Это связано с тем, что часть пациентов с хронической обструктивной болезнью легких регистрируется как больные бронхиальной астмой.
2. Среди пациентов с тяжелой терапевтически резистентной астмой зарегистрировано существенное преобладание женщин (соотношение мужчины/женщины составило 1:2). Сравнительный анализ клинико-функциональных характеристик у больных тяжелой терапевтически резистентной БА разного пола показал достоверно более тяжелое течение заболевания у женщин по целому ряду параметров (количество вызовов скорой медицинской помощи, визиты по поводу ухудшения состояния, число госпитализаций и т.д.).
3. Пациенты с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой демонстрируют феномен терапевтической резистентности. Формирование терапевтической резистентности происходит постепенно, возможна принципиальная ее обратимость на фоне высоких доз противовоспалительных препаратов.
4. Тяжесть течения бронхиальной астмы у пациентов с терапевтически резистентной формой заболевания достоверно более выражена, чем у больных с терапевтически чувствительной астмой по числу обострений, частоте госпитализаций, числу вызовов скорой медицинской помощи, количеству курсов системных кортикостероидов.
5. Значение атопии как фактора риска развития терапевтической резистентности неоднозначно для различных фенотипов неконтролируемой бронхиальной астмы: наибольший вклад этого механизма установлен у больных brittle астмой; наименьший – при хронической астме с постоянной бронхообструкцией.
6. Бронхиальная астма приводит к ограничению всех составляющих (физической, психической, социальной) нормальной жизни человека. Низкая чувствительность к терапии – фактор, оказывающий наиболее выраженное негативное влияние на качество жизни больных бронхиальной астмы. В связи с этим тяжелая неконтролируемая терапевтически резистентная астма является самостоятельной формой заболевания по психосоциальным последствиям.
7. Тяжелая неконтролируемая бронхиальная астма является гетерогенной не только по клинико-функциональным параметрам, но и по патогенетическим характеристикам. При классификации фенотипов терапевтически резистентной астмы с помощью многофакторного дискриминантного анализа пациенты, в зависимости от профиля маркеров воспаления, распределились на три группы: brittle астма I типа, гормонозависимая астма, а также группа, объединяющая аспириновую, ночную и фатальную неконтролируемую БА.

8. Пациенты с терапевтически резистентной формой заболевания отличаются от больных терапевтически чувствительной астмой более высокой активностью воспаления (уровень ИЛ-5 индуцированной мокроты, абсолютное и относительное содержание эозинофилов и нейтрофилов индуцированной мокроты, бронхиальная гиперреактивность).
9. У большинства пациентов с тяжелой неконтролируемой терапевтически резистентной (вариант – brittle) бронхиальной астмой возможно преодоление терапевтической резистентности и достижение контроля над симптомами болезни по критериям E. Bateman (“хорошо контролируемая астма” – 78%; “золотой стандарт” – 33%) на фоне использования комбинированной терапии (сальметерол/флутиказона пропионат) в суточной дозе 1000 мкг по флутиказону пропионату.
10. Использование комбинированной терапии (сальметерол/флутиказона пропионат) демонстрирует превосходящую клиническую эффективность по сравнению с удвоенной дозой флутиказона пропионата, сочетанием флутиказона пропионата с пролонгированными теофиллинами и с антилейкотриеновыми препаратами у пациентов тяжелой неконтролируемой терапевтически резистентной астмой.
11. Применение высоких доз комбинированной терапии в течение не менее 12 недель у пациентов с тяжелой неконтролируемой терапевтически резистентной БА (фенотип brittle) сопровождалось достоверным снижением показателей воспаления индуцированной мокроты (относительное и абсолютное содержание эозинофилов и нейтрофилов, уровень ИЛ-5), что является обязательным условием преодоления терапевтической резистентности.
12. Безопасность использования высоких доз ингаляционных кортикостероидов в составе комбинированной терапии (сальметерол/флутиказона пропионат) доказана в рамках проведенного исследования с позиции риска развития гипокалиемии, остеопороза, и подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

### **Практические рекомендации**

1. Тактически важным является тщательное выяснение причин отсутствия контроля для каждого больного бронхиальной астмой, а именно: неадекватности базисной терапии, уровня кооперативности, наличия сопутствующих заболеваний и др.
2. В качестве конечных показателей эффективности терапии бронхиальной астмы следует использовать совокупность 7 целей лечения (критерии контроля над симптомами болезни по E. Bateman (“золотой стандарт”, “хорошо контролируемая астма”). Указанные критерии клинически релевантны, являются строго количественными и доступными широкому кругу врачей.
3. У всех пациентов с верифицированным диагнозом “бронхиальная астма” необходимо стремиться к достижению полного контроля над симптомами болезни (“золотой стандарт” по E. Bateman), независимо от исходной тяжести течения заболевания.



4. Течение заболевания у пациентов с тяжелой неконтролируемой терапевтически резистентной бронхиальной астмой следует расценивать как “крайне тяжелое”, что подразумевает назначение высоких (1000 мкг/сутки по флутиказону пропионату) доз ингаляционных кортикостероидов в сочетании с пролонгированными  $\beta$ 2-агонистами. Терапию указанными дозами следует продолжать до достижения полного контроля над симптомами астмы (“золотой стандарт” по критериям E. Bateman).
5. Оптимальным режимом поддержания контроля у пациентов с тяжелой неконтролируемой терапевтически резистентной астмы является постоянное использование стабильно высоких доз ингаляционных кортикостероидов в составе комбинированной терапии - 1000 мкг/сутки по флутиказону пропионату, что позволяет не только удерживать контроль на прежнем уровне (как в случае назначения комбинированной терапии в суточной дозе 750 мкг по флутиказону пропионату со снижением дозы на 250 мкг по флутиказону пропионату ежемесячно), но и приводит к росту числа больных бронхиальной астмой, достигших полного контроля над симптомами заболевания.
6. Резкое снижение дозы ингаляционных кортикостероидов в составе комбинированной терапии (500 мкг/сутки по флутиказону пропионату и ниже) у пациентов с тяжелой неконтролируемой терапевтически резистентной астмой после достижения контроля над симптомами болезни является недопустимым, поскольку приводит к потере контроля.
7. Для оценки эффективности противовоспалительной терапии, помимо клинико-функциональных характеристик астмы, целесообразно оценивать динамику показателей воспаления индуцированной мокроты (уровень ИЛ-5, абсолютное и относительное содержание эозинофилов и нейтрофилов). Отсутствие снижения или нарастание уровней указанных воспалительных маркеров свидетельствует о недостаточном контроле бронхиальной астмы и о возможности развития обострения заболевания.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Бронхиальная гиперреактивность // Современные проблемы фундаментальной и клинической медицины / Сборник статей молодых ученых и студентов. – Томск, 1999. – С. 140-141. (Соавт. Дубаков А.В., Реутова Л.Ю.).
2. Роль интерлейкина-5 в патогенезе бронхиальной астмы // Аллергология. – 1999. – №4. – С.32-36. (Соавт. Огородова Л.М., Фрейдин М.Б., Пузырев В.П., Салюкова О.А., Пугачева О.В).
3. Анализ взаимосвязи некоторых маркеров хронического воспаления в семьях больных бронхиальной астмой // Бюл. экспер. биол. – 2000. – Том 129, Приложение 1. – С.93-94. (Соавт. Фрейдин М.Б., Пузырев В.П., Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А., Сальников А.В., Дубаков А.В).
4. Характеристика маркеров воспаления у больных бронхиальной астмой // Научная молодежь на пороге XXI века. Науки о человеке / Сборник

- статей молодых ученых и специалистов. – Томск, 2000. – С.128-129. (Соавт. Дубаков А.В., Реутова Л.Ю.).
5. Роль интерлейкина-5 в регуляции воспаления у больных бронхиальной астмой // Аллергология. – 2000. – №3. – С.3-7. (Соавт. Огородова Л.М., Фрейдин М.Б., Пузырев В.П., Тадао Еномото, Петровская Ю.А., Петровский Ф.И.).
  6. Характеристика взаимосвязи некоторых маркеров эозинофильного воспаления в семьях больных бронхиальной астмой // Сборник “Генетика человека и патология”, выпуск 5. – Томск, 2000. – С.321-325. (Соавт. Дубаков А.В., Реутова Л.Ю.).
  7. Бронхиальная гиперреактивность: характеристика активности воспалительного процесса при астме // Сборник резюме. Пульмонология 2000/ Десятый Национальный конгресс по болезням органов дыхания. С.-П., 2000. – С.126. (Соавт. Огородова Л.М., Дубаков А.В.).
  8. Применение Фликсотид у больных бронхиальной астмой // Материалы VI-итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых. Киров, 2000. – С.24. (Соавт. Реутова Л.Ю.).
  9. Бронхиальная гиперреактивность – критерий эффективности терапии у больных бронхиальной астмой // Материалы III конгресса с международным участием “Паллиативная медицина и реабилитация в здравоохранении”, Анталия, 2000. – С. 95. (Соавт. А.В. Дубаков, Ф.И. Абазова, Л.Ю. Реутова).
  10. Некоторые аспекты резистентности к стандартной базисной терапии астмы // Пульмонология. – 2001. – №2. – С. 69-74. (Соавт. Петровский Ф.И., Петровская Ю.А., Огородова Л.М., Абазова Ф.И., Сальников А.В.).
  11. Сложная астма // Пульмонология. – 2001. – №1. – С.94-100. (Соавт. Петровский Ф.И., Петровская Ю.А., Огородова Л.М.).
  12. Комбинированная терапия: современный подход к ведению пациентов с неконтролируемой бронхиальной астмой // Лечащий врач. – 2001. – №10. – С.38-43. (Соавт. Петровский Ф.И., Петровская Ю.А., Огородова Л.М.).
  13. “Global asthma control”: возможно ли достижение целей терапии? (результаты исследования в группе больных среднетяжелой бронхиальной астмой) // Аллергология. – 2001. – №1. – С.15-20. (Соавт. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Абазова Ф.И., Геренг Е.А., Петровская Ю.А., Дубаков А.В.).
  14. Оптимизация лечения больных как результат реализации антиастматической программы в Томской области // Вестник Межрегиональной ассоциации “Здравоохранение Сибири”. – 2001. – №2. – С.14-16. (Соавт. Огородова Л.М., Ленская Л.Г., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А., Абазова Ф.И.).
  15. Уровень эозинофилов индуцированной мокроты – информативная характеристика воспаления при бронхиальной астме // Сборник научных трудов Областной клинической больницы. – Томск. – 2001.- Выпуск VII. – С.29-31. (Соавт. Меренкова Р.А., Можейкина И.Н.).

16. Применение  $\beta_2$ -агонистов в терапии бронхиальной астмы // Пособие для врачей, утвержденное Всероссийским учебно-научно-методическим центром по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию. – Томск. – 2001. – 32с. (Соавт. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А.).
17. Ингаляционные системы доставки препаратов, применяемых в терапии бронхиальной астмы // Пособие для врачей, утвержденное Всероссийским учебно-научно-методическим центром по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию. – Томск. – 2001. – 32с. (Соавт. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А., Гвоздь Н.Г.).
18. Клиническая фармакология ингаляционных кортикостероидов // Пособие для врачей, утвержденное Всероссийским учебно-научно-методическим центром по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию. – Томск. – 2001. – 40с. (Соавт. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А.).
19. Динамика маркеров эозинофильного воспаления у больных бронхиальной астмой // Материалы VIII Российского национального конгресса “Человек и лекарство”, М.2001. – С.145. (Соавт. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А., Геренг Е.А., Сальников А.В., Евдокимова Т.А.).
20. Взаимосвязь генетических и внешнесредовых факторов в формировании клинического фенотипа бронхиальной астмы // В монографии под редакцией А.Г. Чучалина “Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит”/ Изд-во Атмосфера. – 2002. – С.23-43. (Соавт. Огородова Л.М., Пузырев В.П., Фрейдин М.Б.).
21. 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., Смоленов И.В., Ребров А.П., Пунин А.А., Скалозуб Е.А., Сметаненко Т. В., Кароли Н.А., Сосонная Н.А., Молотков А.О., Иванова Т.В., Деев И.А.).
22. Новые подходы к ведению пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой (результаты открытого многоцентрового рандомизированного исследования “BRILLIANT”) – часть I // Аллергология. – 2002. – №1. – С.3-11. (Соавт. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Смоленов И.В., Ребров А.П., Пунин А.А., Скалозуб Е.А., Иванова У. В., Кароли Н.А., Сосонная Н.А., Молотков А.О., Иванова Т.В., Стреж Ю.А.).
23. Комбинированная терапия при тяжелой неконтролируемой бронхиальной астме // Врач. – 2002. – №3. – С.31-35. (Соавт. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Смоленов И.В., Ребров А.П., Пунин А.А., Скалозуб Е.А., Иванова У. В., Кароли Н.А., Деев И.А., Молотков А.О., Иванова Т.В., Стреж Ю.А.).
24. Безопасность использования различных режимов комбинированной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой

- // Сборник статей “Актуальные проблемы медицинской биологии” – Томск, 2002. – С.119. (Соавт. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А., Ханова Ф.М., Иванова У.В.).
25. Астмоподобные синдромы // Сборник статей по итогам II Межрегиональной научно-практической конференции “Здоровье детей – наше будущее”. – Томск. – 2002. – С. 58-59. (Соавт. Иванова У.В., Сметаненко Т.В.).
26. Сравнительная морфо-функциональная характеристика эозинофилов крови и индуцированной мокроты // Сборник статей “Актуальные проблемы медицинской биологии” – Томск, 2002. – С.50-52. (Соавт. Геренг Е.А., Огородова Л.М., Суходоло И.В., Петровская Ю.А.).
27. Ведение больных с неконтролируемой бронхиальной астмой // Пособие для врачей, утвержденное Всероссийским учебно-научно-методическим центром по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию. – 2002. – 32с. ( Б.Т. Серых, Л.М. Огородова, Б.В. Головачев, Р.А. Меренкова, В.С. Сиянов, С.А. Васильева, Л.Г. Ленская, Ю.А. Петровская).
28. Серетид: достижение контроля бронхиальной астмы и улучшение качества жизни пациентов // Пульмонология. – 2002. – №4. – С. 58-64. (Соавт. Ханова Ф.М., Н.И. Ильина, В.З. Агранат, Ю.А. Шашко, Червинская, Г.П. Бондарева, Т.Г.).
29. 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., Ханова Ф.М., Петровский Ф.И., Иванова У.В., Сметаненко Т.В., Реутова Л.Ю., Краюшкина Н.П.).
30. Влияние “brittle” бронхиальной астмы на качество жизни больных // Аллергология. – 2002. - №4. – С. 4-11. (Соавт. Ханова Ф.М., Н.И. Ильина, Сенкевич Н.Ю., Огородова Л.М., Сметаненко Т.В.).
31. Характеристика цитокинового профиля у пациентов с терапевтически резистентной бронхиальной астмой // Иммунология. – 2003. – №4 – С. 223-226. (Соавт. Ильина Н.И., Огородова Л.М., Ханова Ф.М., Петровский Ф.И.).
32. Induced sputum free interleukin-5 level and its mRNA expression in atopic asthma. Тезисы // European Respiratory Society Annual Congress 2003 (Coathor. I. Ivanchuk, A.E. Sazonov, U. V. Ivanova, A. P. Kopieva, I. S. Lescheva, L. M. Ogorodova).
33. Клиническая значимость определения интерлейкин-5 (IL-5) различными методами в сыворотке крови и мокроте больных бронхиальной астмой // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. - №4. – с. 38-41. (Соавт. Л.М. Огородова, И.И. Иванчук, А.Э. Сазонов, А.П. Копьева).
34. Клиническое значение исследования экспрессии гена IL-5 при бронхиальной астме // Пульмонология. – 2004. – №4. – С. 54-59 (Соавт. Огородова Л.М., А.Э. Сазонов, И.И. Иванчук, Ф.И. Петровский, И.С. Лещевой).

35. Экспрессия мРНК интерлейкина-5, мембраносвязанной и растворимой формы α-субъединицы рецептора интерлейкина-5 в мокроте больных бронхиальной астмой // Физиология и патология иммунной системы. – 2004. – Т.8. – №6. – С.29-31. (Соавт. А.Э. Сазонов, И.И. Иванчук, Л.М. Огородова, Копьева А.П., Лещева И.С.)
36. Анализ смертности вследствие заболеваний органов дыхания в Томской области // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2004. – №1. – С.45-46. (Соавт. Л.М. Огородова, Б.В. Головачев, О.С. Федорова, Л.Ю. Реутова).
37. Дифференциальная диагностика при бронхообструктивном синдроме. Современный подход к лечению бронхиальной астмы // Учебное пособие для студентов обучающихся по специальности 040100 – лечебное дело. – Томск. – 2004. – 96с., с грифом “Рекомендуется Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для студентов медицинских вузов” (Соавт. Н.П. Краюшкина, Г.Э. Черногорюк).
38. Многоцентровое исследование эффективности и безопасности противовоспалительной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой – BRILLIANT II // Качественная клиническая практика. – 2004. – №2. – С.22-31. (Соавт. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Ребров А.П., Пунин А.А., Сметаненко Т. В., Кароли Н.А., Сосонная Н.А., Молотков А.О., Деев И.А.).

### **Авторские свидетельства и патенты на изобретения:**

Патент на изобретение № 2202111 “Способ диагностики обострения бронхиальной астмы”.

### **Список сокращений**

БА	–	бронхиальная астма
ПСВ	–	пиковая скорость выдоха
КС	–	кортикостероиды
ОФВ1	–	объем форсированного выдоха за 1 секунду
ИКС	–	ингаляционные кортикостероиды
ИЛ	–	интерлейкин
IgE	–	иммуноглобулин E
БГР	–	бронхиальная гиперреактивность
ФП	–	флутиказона пропионат
БДП	–	беклометазона дипропионат
ГГНС	–	гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
КЖ	–	качество жизни
ФВД	–	функция внешнего дыхания

SF-36	– short form-36
AQLQ	– Asthma Quality of Life Questionnaire
GINA	– Global Initiative for asthma
СЛБ	– суточная лабильность бронхов
ИФА	– иммуноферментный анализ
Г/л	– гига/л ( $\times 10^9$ /л)
ПК 20	– концентрация метахолина, вызывающая 20% снижение ОФВ1
ИМ	– индуцированная мокрота
НЛЯ	– нежелательные лекарственные явления
ЭКГ	– электрокардиография
Э	– эозинофилы



