

"Терапевтическая резистентность" у больных тяжелой бронхиальной астмой

1 – кафедра госпитальной терапии им. акад. М.В.Чернуцкого ГОУ ВПО "Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Росздрава": 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6 / 8

2 – отдел молекулярно-генетических технологий НИЦ ГОУ ВПО "Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Росздрава": 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6 / 8

M.A.Simakova, Zh.A.Mironova, V.I.Trofimov, E.D.Yantchina, M.V.Dubina

"Therapeutic resistance" in patients with severe asthma

Key words: asthma control, severe asthma, phenotypes, "therapeutic resistance", inhaled corticosteroids.

Ключевые слова: контроль бронхиальной астмы, тяжелая бронхиальная астма, фенотипы, "терапевтическая резистентность", ингаляционные глюкокортикостероиды.

В последние годы в лечении бронхиальной астмы (БА) достигнуты большие успехи. Имеется широкий спектр высокоэффективных препаратов, ежегодно совершенствуются лекарственные режимы терапии, однако ситуация в отношении контроля данного заболевания остается напряженной [1]. Имеющаяся статистика свидетельствует о сохраняющейся тенденции роста заболеваемости, инвалидности и смертности, обусловленных БА. В мире насчитывается 300 млн больных, что эквивалентно населению США [2]. Согласно результатам отечественных эпидемиологических исследований, общее число пациентов с БА в России приближается к 7 млн. Однако Минздравсоцразвития РФ приводит данные о < 1 млн больных, поскольку в первую очередь в официальную медицинскую статистику включаются сведения о случаях тяжелого, часто инвалидизирующего течения заболевания [3].

При этом, согласно опубликованным результатам международных эпидемиологических исследований (AIRE, AIRCEE и др.), контроль над болезнью был зарегистрирован только у 5–30 % пациентов. Данные эпидемиологических исследований, проведенных в Томской обл. в 2001–2002 гг., свидетельствуют об отсутствии контроля над симптомами БА у 86,1 % пациентов [4].

В настоящее время неконтролируемая БА представляет собой значительную медико-социальную проблему – прежде всего по причине высокой смертности среди этой категории больных и больших затрат на их лечение. В современных международных согласительных документах, таких как GINA, недостаточно освещена проблема тяжелой неконтролируемой БА, не принята во внимание ее клиническая и патогенетическая гетерогенность, не указаны предикторы формирования и оптимальная терапевтическая тактика [5].

Формулировка диагноза

За рубежом и в России в течение последних 10 лет активно разрабатывается тема тяжелой, трудно контролируемой БА. Эксперты сходятся во мнении, что необходимо выработать единые критерии постановки данного диагноза. Задача весьма сложная, учитывая очевидное существование нескольких фенотипов данной формы БА. В англоязычной медицинской литературе для обозначений разных вариантов течения используются следующие названия: *brittle asthma*, *fatal asthma*, *chronic difficult asthma*, *difficult-to-treat asthma*, при этом в отношении одного и того же пациента могут использоваться сразу несколько формулировок [6].

Термин *brittle asthma* (дословно – "хрупкая астма") был введен в 1977 г. *W.M. Turner* для обозначения случаев с большой вариабельностью показателей пикфлоуметрии в течение дня на фоне приема высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС). В 1998 г. вышла статья *J.G. Ayres* и *P.J. Barnes* "*Brittle asthma*", в которой авторы выделили 2 типа этого варианта БА. Первый тип характеризуется дневной вариабельностью пиковой скорости выдоха (ПСВ) > 40 % в течение 50 % времени наблюдения (период – не менее 150 дней) на фоне терапии иГКС в дозе $\geq 1,5$ мг в пересчете на беклометазон. Критерием 2-го типа является развитие тяжелого приступа в течение < 3 ч без очевидных причин, на фоне хорошо контролируемой БА. Пытаясь выделить особенности каждого типа, авторы подчеркивают связь 2-го типа с эозинофильным воспалением и более коротким периодом искусственной вентиляции легких в ходе реанимационных мероприятий. В качестве неотложной самопомощи таким пациентам предлагаются инъекции адреналина с помощью шприц-ручек [7].

Учитывая возрастающие расходы на лечение больных БА, в США при участии Американского торакального общества (ATS) была создана рабочая группа по изучению *refractory asthma* ("резистентной астмы"), которая включает в себя такие фенотипы, как *severe asthma*, *steroid-dependent and / or resistant asthma*, *difficult to control asthma*, *brittle asthma*. В 2000 г. на основании метаанализа многих исследований в ATS были выработаны критерии "резистентной" к терапии БА (таблица). Для постановки диагноза достаточно 1 большого критерия в сочетании с 2 малыми. При этом авторы подчеркивают необходимость верификации диагноза астмы в начале диагностического пути, выявления и устранения факторов, провоцирующих обострение в дальнейшем [8].

Важным моментом перед присвоением категории *refractory asthma* является подтверждение приверженности пациента к терапии, которая зачастую переоценивается врачом [9]. Выделяя разные теории патогенеза "резистентной" БА, у одних пациентов с быстро развивающимся обострением авторы четко выявляют ассоциацию с эозинофильным воспалением, преобладанием интерлейкинов — IL-4 и IL-5 — в смывах из бронхов. В других работах подчеркивается преобладание активных нейтрофилов, выделяющих матриксные металлопротеиназы и активные радикалы кислорода, повреждающие бронхи. Оптимальным считается применение высоких доз ИГКС в сочетании с пролонгированными β_2 -агонистами. Однако не дается точных советов о "следующем шаге" при неэффективности этой комбинации. Поощряется тактика аккуратного подбора оптимального сочетания лекарственных средств, которое может включать в себя антилейкотриеновые препараты и теофиллин с медленным высвобождением [8].

В 2003 г. в Европе было проведено многоцентровое исследование клинических фенотипов хронической тяжелой БА — *European Network For Understanding Mechanisms Of Severe Asthma* (ENFUMOSA),

Таблица
Диагностические критерии
"терапевтически резистентной" БА

Большие критерии
потребность в применении сГКС > 50 % времени
необходимость использования высоких доз ИГКС ($\geq 1,260$ мг в сутки беклометазона или эквивалентные дозы других ИГКС)
Малые критерии
ежедневная потребность в длительно действующих β_2 -агонистах, теофиллине, антилейкотриеновых препаратах
ежедневные симптомы БА, требующие применения коротко действующих β_2 -агонистов
сохраняющаяся бронхообструкция (ОФВ ₁ < 80 %, дневная вариабельность ПСВ > 20 %)
≥ 1 вызова скорой помощи за последний год
≥ 3 курсов сГКС за последний год
быстрое обострение БА при уменьшении на ≤ 25 % дозы ИГКС или сГКС жизнеугрожающие события, связанные с БА в прошлом

Примечание: сГКС — системные глюкокортикостероиды; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю с.

в котором сравнивались средняя и тяжелая формы БА. Критериями включения в последнюю группу были: ежедневная потребность в высоких дозах ИГКС (средняя доза — 1 773 мкг в сутки), наличие хотя бы 1 обострения заболевания в предыдущем году, потребовавшего курса системных глюкокортикостероидов (сГКС). У пациентов с тяжелой БА достоверно чаще индекс массы тела был повышен, причина чего не вполне ясна. Подчеркивается ассоциация непереносимости аспирин с тяжелым течением. Атопия по-прежнему рассматривается как важнейший фактор риска развития БА, однако по результатам ENFUMOSA ее нельзя считать предиктором тяжелого течения. Сохраняющаяся эозинофилия на фоне терапии стероидами рассматривается как доказательство "резистентности" тяжелой БА к терапии. Авторы обращают внимание на часто встречающуюся нейтрофилию в периферической крови и мокроте как фактор хронизации и прогредиентного течения заболевания с формированием необратимых изменений в бронхах, подобных тем, что встречаются при ХОБЛ [10].

В 2006 г. опубликованы результаты 3-летнего американского исследования *The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens study* (TENOR) с участием большой когорты пациентов. Критерием включения была констатация лечащим врачом "резистентности" к терапии, включающей в себя не менее 3 препаратов в течение года наблюдения пациента с тяжелой БА. Целью работы стало выявление предикторов обострения и составление шкалы для индивидуальной оценки вероятности скорого обострения заболевания. Пациентам с высоким риском обострения (> 9 баллов) показан курс сГКС для профилактики жизнеугрожающего обострения БА [11].

В России проблема контроля тяжелой БА еще более актуальна, нежели в экономически развитых странах, учитывая низкий прожиточный минимум граждан и небрежное отношение многих россиян к собственному здоровью. В 2004 г. обнародованы результаты исследования НАБАТ (Национальное эпидемиологическое исследование БА тяжелого течения), которое показало, что терапия тяжелой БА в России как на стационарном, так и на амбулаторном этапе не соответствует рекомендованным стандартам. Несмотря на убедительные и многочисленные доказательства преимущества комбинации ИГКС и длительнодействующих β_2 -агонистов (ДДБА), большинство пациентов используют монотерапию ИГКС [1].

Фенотип *brittle asthma* изучался в исследовании BRILLIANT у пациентов с подтвержденной чувствительностью к стероидам. Наилучший контроль БА (согласно критериям *Bateman*) был достигнут при использовании комбинации ИГКС с ДДБА. При этом добавление к ней сГКС повышало долю пациентов с БА фенотипа *total-controlled* лишь на 2 %, значимо проигрывая при этом по числу побочных эффектов [12, 13]. Несмотря на это, ~ 30 % больных получают сГКС в виде таблеток или инъекций по

причине "стероидорезистентности", констатируемой врачами.

Проблеме стероидорезистентной БА было посвящено исследование ГРОЗА, проведенное в 2004–2005 гг. Выявлена такая ее причина, как некорректная диагностика и фармакотерапия. Вновь подчеркнута значимость приверженности к терапии, обнаружения и устранения триггеров. Разработана схема ухода от сГКС с помощью подключения комбинированного ингаляционного препарата иГКС / ДДБА. При этом у $1/2$ пациентов, получающих комбинированный препарат, удалось отменить таблетированные стероиды, что заставляет отказаться от термина "стероидорезистентность" и говорить о стероидозависимости в большинстве случаев "терапевтически резистентной" БА [14].

Несмотря на продолжающиеся споры по поводу определения сложной БА клиническая ситуация хорошо знакома каждому врачу и легко распознается, поскольку таких больных очень трудно лечить. К сожалению, это единственный признак данного фенотипа, поскольку отсутствуют четкие сведения об этиологии и патогенезе различных клинических вариантов данного фенотипа. При этом ключевым критерием является объем лечения, необходимый для достижения контроля [15, 16].

Под "терапевтически резистентной" БА понимают состояние, которое недостаточно контролируется (имеются хронических симптомы, эпизодические обострения, персистирующая и варьирующая обструкция воздухоносных путей, постоянная потребность в β_2 -агонистах короткого действия), несмотря на применение адекватных доз ГКС. Данная форма БА диагностируется при следующем условии: если за последний год наблюдения и последние 6 мес. адекватного лечения (средние дозы иГКС) у пациента с тяжелой БА не удается достичь контроля. Таких больных необходимо дополнительно обследовать для выявления причин неконтролируемого течения [15].

Факторы, предрасполагающие к неконтролируемому течению БА

Клинически доказано, что такие коморбидные состояния, как риносинусопатия, респираторные инфекции, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ночное апноэ, ожирение, психиатрические расстройства ухудшают течение БА и требуют коррекции [17]. Особенно трудны для терапевта оценка и лечение психических нарушений — анорексии, депрессии, панических расстройств, являющихся, как и синусопатия, независимыми факторами риска сложной БА [18, 19].

В исследовании D.W.Denning показано, что тяжелая неконтролируемая БА часто ассоциируется с бронхолегочным аспиргиллезом. Выдвигается предположение, что тяжелая БА с грибковой сенсibilизацией — один из фенотипов сложной БА, требующий этиотропной терапии [20].

В некоторых работах выделяется возрастной аспект: ранний дебют БА чаще ассоциирован с аллер-

гическим генезом и жизнеугрожающими обострениями [21]. Это требует тщательного диспансерного наблюдения детей и применения изначально верной терапевтической тактики, включая и нефармакологические методы лечения.

Актуальной проблемой остается курение. По данным N.C.Thomson, 25 % астматиков развитых странах являются курильщиками, что усугубляет симптомы заболевания и ослабляет эффект иГКС. Механизм до конца неизвестен, автор высказывает предположение о повышении числа нейтрофилов и изменении свойств глюкокортикоидного рецептора (ГР) [22]. В исследовании GOAL доказана роль курения как модифицируемого фактора риска неконтролируемого течения БА [23].

Морфологические особенности

Структурная перестройка бронхиального дерева (гипертрофия и гиперплазия гладких мышечных клеток и субэпителиальный фиброз), по мнению многих авторов, вносит большой вклад в клинические проявления тяжелой БА [24, 25]. Считается, что ремоделирование дыхательных путей является важным компонентом патогенеза тяжелой БА [26]. Повышенная продукция слизи как одна из главных причин бронхообструкции при тяжелой (особенно фатальной) БА обусловлена гипертрофией и гиперплазией желез и повышенным образованием секрета. Эозинофилы являются главным источником трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), IL-11 и тромбоцитарного фактора роста, отвечающих за стимуляцию пролиферации гладких мышц и синтез коллагена. Таким образом, эозинофилы могут быть главным связующим звеном между воспалением и ремоделированием при БА [15]. Интересно, что при обследовании пациентов с БА не удавалось выявить различия в толщине базальной мембраны при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания, но значительно большей толщина мембраны была у пациентов с высоким содержанием эозинофилов в слизистой бронхов. В этой группе также было увеличено количество клеток, положительных на наличие TGF- β . Данные результаты имеют клиническое значение, поскольку у таких больных было значительно больше случаев жизнеугрожающих событий [27].

Патогенетические особенности формирования "терапевтической резистентности"

В диссертационной работе О.С.Кобяковой [5] доказано, что, независимо от клинического фенотипа тяжелой БА, низкая чувствительность к терапии ассоциирована с проградентно текущим воспалением и достоверно более высоким уровнем таких маркеров, как бронхиальная гиперреактивность, IL-5 индуцированной мокроты, абсолютное и относительное содержание эозинофилов и нейтрофилов индуцированной мокроты. Автором получены данные о патогенетической гетерогенности пациентов с тяжелой "те-

рапевтически резистентной" БА. Так, бронхиальная гиперреактивность имеет важное значение в механизмах развития фатальной и *brittle* БА. В случае фенотипа *brittle* БА реализация указанного механизма ассоциирована с выраженностью аллергической агрессии. Тогда как у пациентов с фатальной формой заболевания уровень бронхиальной гиперреактивности, предшествующий экзогенным триггерам, стабильно высокий. Роль атопии как фактора риска неоднозначна для различных фенотипов неконтролируемой БА: наибольший вклад этого механизма установлен у больных *brittle* БА, наименьший — при хронической БА с постоянной бронхообструкцией [5].

Продолжает активно изучаться цитокиновый дисбаланс как одна из причин вторичной стероидорезистентности. Так, в одном из исследований у пациентов с неконтролируемым течением БА на фоне адекватной базисной терапии присутствовала тенденция к росту содержания IL-4, IL-5, фактора некроза опухоли- α (TNF- α) в сыворотке крови [28]. Известно, что IL-5 увеличивает жизнеспособность эозинофилов, ингибируя апоптоз, что может приводить к увеличению доли эозинофилов, гибнущих по некротическому пути, и усилению воспалительного процесса в тканях легкого. На сегодняшний день установлена ассоциация полиморфизма C703T гена IL-5 с БА [29, 30]. Активно изучаются механизмы стероидорезистентности при БА. Следует вновь подчеркнуть условность определения "стероидорезистентной БА", т. к. в большинстве случаев пациенты оказываются лишь менее чувствительными к действию ГКС. Так, в исследовании *В.И. Трофимова и соавт.* было подтверждено нарушение клеточной чувствительности к ГКС в виде снижения кортизолопоглощения лимфоцитов у гормонозависимых больных [31, 32].

Небольшая группа пациентов имеет первичную "резистентность" (2-й тип), характеризующуюся необратимостью, отсутствием побочных эффектов и подавления кортизола надпочечников, ассоциацией с патологией глюкокортикоидного рецептора. Выявлено > 20 полиморфизмов в гене GR NR3C1, приводящих к снижению количества рецепторов или их аффинности. Наиболее часто упоминается в литературе полиморфизм в 5-м экзоне Ile559Asn [33].

Большинство пациентов приобретают "резистентность" в процессе заболевания (2-й тип). В основе "стероидорезистентности" 2-го типа в большинстве случаев лежат различные механизмы нарушения функции и / или аффинности кортикостероидных рецепторов, а также нарушения взаимодействия с транскрипционными белками [34]:

- нарушение связывания GR с ДНК;
- снижение аффинности GR, вызванное IL-2, IL-4, IL-5 и TNF- α ;
- уменьшение числа доступных рецепторов из-за конкуренции с провоспалительными факторами (активатор протеина-1);
- уменьшение числа доступных рецепторов из-за конкуренции с цАМФ-связывающим белком, количество которого увеличивается под действием β_2 -агонистов.

Другой механизм дефектного ответа на терапию — снижение обратимости бронхообструкции в ответ на β_2 -агонисты, вызванное нарушением функции β_2 -адренорецепторов, регуляция которых находится под генетическим контролем, а также ремоделировании бронхиальной стенки [35].

Одним из важных аспектов фармакогенетики является фармакокинетика. В геноме человека обнаружено > 30 семейств ферментов, участвующих в метаболизме лекарств. Транспортные белки активно участвуют в регуляции абсорбции, распределения и экскреции многих лекарств. Один из членов семейства транспортных белков (АТФ-зависимый транспортный белок) кодируется геном человека ABCB1, называемым также MDR1 (*multidrug resistance gene*). Этот ген кодирует специальную помпу — Р-гликопротеин 170, который располагается на апикальной поверхности лимфоцитов и клеток кишечного эпителия, активно выводя при этом ГКС и другие лекарства из клеток мишеней и снижая, таким образом, эффективность препаратов. Предполагается, что "резистентность" к иммуносупрессивной терапии связана с тем, что препараты (ГКС, циклоспорин), являясь субстратом MDR1, "выкачиваются" из клеток-мишеней этой помпой. Недавно было показано, что специфические ингибиторы MDR1-помпы (PSC 833) значительно повышают внутриклеточный уровень ГКС и циклоспорина в Т-лимфоцитах и клетках кишечного эпителия. Высокий уровень экспрессии MDR1 обнаружен в надпочечниках и нормальных Т-лимфоцитах — это свидетельствует о том, что MDR1 может играть роль защитника лимфоидных клеток от ГК-индуцированного апоптоза. В этом видится физиологическая роль Р-гликопротеина 170 в транспорте ГКС. Существуют доказательства того, что MDR1-ингибиторы могут использоваться в терапевтических целях для преодоления "стероидорезистентности" [33].

Новое в терапии сложной БА

Оптимальной комбинацией считается сочетание иГКС и ДДБА. При этом, по мнению *Н.К. Reddel et al.*, во время обострения тяжелой БА не эффективно простое удвоение дозы иГКС — требуется значительное ее увеличение, при этом в сутки она может достигать 3 200–4 000 мкг [36]. Однако в исследовании *J.D. Campbell* высокодозная терапия иГКС не принесла дополнительного улучшения, возможно потому, что исходно группы больных были не однородны по тяжести состояния [37].

При аспириновой БА могут быть эффективны антилейкотриеновые препараты. У больных с доказанным аллергическим генезом целесообразно применение анти-IgE терапии (IgE — иммуноглобулин Е). Оптимистичны результаты испытания человеческих моноклональных антител к TNF- α у больных с "терапевтически резистентной" БА [17]. В работе *L.J. Janssen* рассматривается сигнальный путь сокращения гладких мышц. Изучение киназы легких цепей миозина, необходимой для перехода миозина

в активную форму, представляется перспективным направлением, которое может заложить основы разработки новых лекарственных препаратов [38].

Заключение

Несмотря на достижения современной медицины, проблема тяжелой БА остается актуальной. Требуются новые лекарственные средства, т. к. у большинства таких пациентов максимальных доз рекомендуемой базисной терапии не достаточно для значимого улучшения их клинического состояния. Необходим поиск маркеров контроля над БА — именно над заболеванием в целом, а не его симптомами. Вполне возможен пересмотр классификации с внедрением таких новых терминов, как "терапевтически резистентная" БА.

Перспективными являются современные фармакогенетические исследования, направленные на выявление маркерных профилей для дифференциальной диагностики фенотипов тяжелой БА. Это, в свою очередь, сделает подход к пациентам индивидуальным, терапию — более эффективной, откроет возможности для синтеза новых препаратов.

Литература

- Чучалин А. Г., Огородова Л. М., Петровский Ф. И. и др. Мониторинг и лечение тяжелой бронхиальной астмы у взрослых: результаты национального многоцентрового исследования НАБАТ. Тер. архив 2005; 77 (3): 36–42.
- Masoli M., Fabian D., Holt S. et al. for the Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy 2004; 59: 469–478.
- Княжеская Н.П. Тяжелая бронхиальная астма. Consilium Medicum 2002; 4 (4). <http://www.consilium-medicum.com/article/13907>
- Ленская Л.Г., Огородова Л.М., Малаховская М.В. и др. Анализ прямых медицинских затрат на лечение бронхиальной астмы в Томской области. Пульмонология 2004; 4: 37–43.
- Кобякова О.С. Клинико-патогенетическая характеристика и базисная терапия тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск; 2005.
- Roberts N.J., Robinson D.S., Partridge M.R. How is difficult asthma managed? Eur. Respir. J. 2006; 28: 968–973.
- Ayres J.G., Miles J.F., Barnes P.J. Brittle asthma. Thorax 1998; 53: 315–321.
- American Thoracic Society. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162: 2341–2351.
- Barnes P.J., Woolcock A.J. Difficult asthma. Eur. Respir. J. 1998; 12: 1209–1218.
- The ENFUMOSA Study Group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. Eur. Respir. J. 2003; 22: 470–477.
- Miller M.K., Lee J.H., Blanc P.D. et al. TENOR risk score predicts healthcare in adults with severe or difficult-to-treat asthma. Eur. Respir. J. 2006; 28: 1145–1155.
- ERS Task Force on Difficult / therapy-resistant asthma. Difficult / therapy-resistant asthma. Eur. Respir. J. 1999; 13: 1198–1208.
- Петровский Ф.И., Огородова Л.М., Кобякова О.С. и др. Эффективность и безопасность использования различных режимов комбинированной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой. Пульмонология 2003; 1: 75–79.
- Фассахов Р.С., Ильина Н.М., Решетникова И.Д. и др. Гормональнозависимая бронхиальная астма: эффективный подход к снижению дозы системных глюкокортикостероидов (результаты российского многоцентрового исследования ГРОЗА). Пульмонология и аллергология 2005; 2: 56–59.
- Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А. и др. Сложная астма. Пульмонология 2001; 1: 94–100.
- Taylor D.R., Bateman E.D., Boulet L.-P. et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. Eur. Respir. J. 2008; 32: 545–554.
- Bel E.H. Severe asthma. Breathe 2006; 3 (2): 129–139.
- Brinke A.T., Sterk P.J., Masclee A.M. et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. Eur. Respir. J. 2005; 26: 812–818.
- Boulet L.-P. Influence of comorbid conditions on asthma. Eur. Respir. J. 2009; 33: 897–906.
- Denning D.W., O'Driscoll B.R., Hogaboam C.M. et al. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. Eur. Respir. J. 2006; 27: 615–626.
- Wenzel S. Severe asthma in adults. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 172: 149–160.
- Thomson N.C., Chaudhuri R., Livingston E. Asthma and cigarette smoking. Eur. Respir. J. 2004; 24: 822–833.
- Огородова Л.М., Петровский Ф.И. Стремление к контролю астмы: новые данные исследования GOAL. Пульмонология 2008; 2: 105–110.
- Bousquet J., Jeffery P.K., Busse W.W. et al. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 1720–1745.
- Chetta A., Foresi A., Donno M.D. et al. Airway remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of asthma. Chest 1997; 111: 852–857.
- Vrugt B., Wilson S., Bron A. et al. Bronchial angiogenesis in severe glucocorticoid-dependent asthma. Eur. Respir. J. 2000; 15: 1014–1021.
- Carroll N., Elliot J., Morton A. et al. The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 147: 405–410.
- Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И. Некоторые аспекты резистентности к стандартной базисной терапии (результаты исследования в группе больных среднетяжелой бронхиальной астмой). Пульмонология 2001; 2: 69–74.
- Огородова Л.М., Пузырев В.П., Кобякова О.С. и др. Полиморфизм C-703T-гена интерлейкина-5 и маркеры эозинофильного воспаления у больных бронхиальной астмой и их родственников. Пульмонология 2003; 5: 31–34.
- Никитина Л.Ю., Петровский Ф.И., Иванчук И.И. и др. Особенности нарушения апоптоза эозинофилов при тяжелой терапевтически-резистентной бронхиальной астме. Бюл. сиб. мед. 2005; 4 (4): 64–70.
- Трофимов В.И., Шапорова Н.Л., Дудина О.В. и др. Гормонезависимая бронхиальная астма: особенности патогенеза, клиники, течения. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова 2001; 8 (1): 52–55.

32. Шапорова Н.Л. Механизмы формирования и методы коррекции кортикозависимости и стероидрезистентности у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. СПб.; 2002.
33. Трофимов В.И., Миронова Ж.А., Янчина Е.Д. и др. Фармакогенетические аспекты тяжелой астмы. Пульмонология 2008; 2: 111–116.
34. Нишева Е.С., Кириллов М.А., Арутюнян И.В. Стероид-резистентная бронхиальная астма. СПб.: ГПМА; 1999.
35. Васильковский Н.В., Огородова Л.М., Фрейдин М.Б. Роль полиморфизма гена бета-2-адренорецептора в развитии бронхиальной астмы. Мед. генетика 2006; 5 (1): 10–14.
36. Reddel H.K., Barnes D.J. Pharmacological strategies for selfmanagement of asthma exacerbations. Eur. Respir. J. 2006; 28: 182–199.
37. Campbell J.D., Borish L., Haselkorn T. et al. on behalf of the TENOR Study Group. The response to combination therapy treatment regimens in severe / difficult-to treat asthma. Eur. Respir. J. 2008; 32: 1237–1242.
38. Janssen L.J. Asthma therapy: how far have we come, why did we fail and where should we go next? Eur. Respir. J. 2009; 33: 11–20.

Информация об авторах

Симакова Мария Александровна – очный аспирант кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Чернуцкого СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 295-53-32; e-mail: maria.simakova@gmail.com
 Миронова Жанна Александровна – доцент кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Чернуцкого СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 499-68-98; e-mail: zhanmir@mail.ru
 Трофимов Василий Иванович – д. м. н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии имени акад. М.В.Чернуцкого СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 234-54-51; e-mail: trofvi@mail.ru
 Янчина Елена Дмитриевна – к. м. н., сотрудник отдела молекулярно-генетических технологий НИЦ СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 957-85-44, 347-55-46; e-mail: dr-lena@mail.ru
 Дубина Михаил Владимирович – д. м. н., сотрудник отдела молекулярно-генетических технологий НИЦ СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 347-55-46; e-mail: m.dubina@spmu.rssi.ru

Поступила 05.11.09

© Коллектив авторов, 2010

УДК 616.248-085.234.015.8