

“Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.” стал фундаментальным научным трудом своего времени, отражающим большим вклад в медицинскую науку и практику, он и в дальнейшем способствует развитию отечественного здравоохранения. Основные положения “Опыта...”

не устарели, они и сегодня помогают в организации медицинской помощи военнослужащим, принимающим участие в вооруженных конфликтах, в том числе в профилактике и лечении заболеваний легких у них.

Поступила 15.02.01.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ., 2001

УДК 616.248

*Л.М.Огородова, Ф.И.Петровский, Ю.А.Петровская, О.С.Кобякова*

## СЛОЖНАЯ АСТМА

Сибирский государственный медицинский университет

Многочисленные современные руководства по лечению и диагностике бронхиальной астмы (БА), основанные на рекомендациях национальных институтов здоровья США 1997 г. [25], выделяют четыре степени тяжести течения астмы, каждая из которых характеризуется определенными клиническими и функциональными признаками. В соответствии со степенью тяжести рекомендуется назначать лечение, которое, по мнению экспертов, должно привести к контролю симптомов астмы. Однако часто случается так, что адекватно, согласно рекомендациям, проводимая терапия не приводит к желаемым улучшениям. Попытки доктора сделать режим фармакотерапии более агрессивным также не приносят результата. Подобная ситуация известна, вероятно, любому врачу, вовлеченному в лечение астмы, и представляет собой постоянные трудности в клинической практике. Пациенты, не отвечающие на “адекватную” терапию, зачастую значительно отличаются друг от друга, имеют различную симптоматику, функциональные показатели, историю болезни и прогноз, но тем не менее, все они относятся к группе “сложных” пациентов. Сложная астма может быть определена (характеризуется) как неконтролируемая астма, не отвечающая на оптимальное лечение. Несмотря на продолжающиеся споры по поводу определений, природа данного заболевания, клиническая ситуация сложной астмы хорошо знакома каждому врачу и легко распознается, поскольку “очень сложно лечится”. Сложная астма зависит от нескольких параметров, включая самого пациента (согласие и сотрудничество, контроль окружающей среды, материальное положение), медицинское обслуживание (знания и опыт врача, доступность лекарственных препаратов) и отсутствие исследований и глубоких знаний данной проблемы в целом. Нужно признаться, что такое

определение не может быть удовлетворительным в силу неоднородности клинического течения, но, к сожалению, отсутствие четких знаний об этиологии и патогенезе различных клинических вариантов сложной астмы и даже отсутствие разработанной классификации данных клинических вариантов оставляет нам единственный признак, объединяющий сложную астму — её терапевтическую сложность.

### Клиническая характеристика

Первые попытки пульмонологов России обсудить эту проблему прошли в рамках дискуссии о тяжелой БА. Действительно, эволюция классификации болезни, произошедшая на протяжении последних 10 лет, продемонстрировала важность учета не только клинических симптомов (70–80-е годы), функциональных легочных параметров (80–90-е годы), но также объема проводимой терапии (с 90-х годов). С этой точки зрения пациенты с неконтролируемой сложной астмой, которые, как правило, со временем испытывают единообразную метаморфозу терапии — увеличение дозы кортикостероидов до агрессивных, в конечном итоге должны быть отнесены к тяжелой БА. При этом клинические и функциональные симптомы болезни у некоторых из них могут годами соответствовать среднетяжелой БА или клинические — только легкой эпизодической.

На наш взгляд, при отсутствии достаточных знаний о механизмах и причинах некоторых форм сложной астмы может оказаться, что увеличенный объем терапии, не приводящей к клиническому результату, будет учитываться при формулировке диагноза в течение какого-то времени до выяснения ключевых механизмов, после чего будут предложены другие принципы классификации этих состояний.

История сложной астмы начинается в 1968 г., когда *Schwartz* и коллеги описали группу из 6 пациентов, нечувствительных к терапии внутривенным кортизолом [29]. В 1977 г. *Turner-Warwick* указал на наличие среди астматиков пациентов с нестабильной астмой и хаотическими флюктуациями пиковой скорости выдоха (ПСВ), несмотря на применение высоких доз кортикостероидов, и пациентов с чувствительностью к бронходилататорам, но сохраняющих необратимость обструкции после курса системных стероидов. Первый вариант заболевания был назван “хрупким (*brittle*)”, второй — “необратимым” [32].

Начиная с 1988 г., когда проблема сложной астмы стала активно дискутироваться в печати и на конференциях, были предприняты многочисленные попытки выделить отдельные варианты течения заболевания. На наш взгляд, две работы представляют наибольший интерес в плане выделения клинических вариантов сложной БА. Первая работа — итоговый документ рабочей группы экспертов по сложной астме Европейского респираторного общества, опубликованный в 1999 г., выделяющий следующие группы [11]:

1. Фатальная и близкая к фатальной астма. Клиническая характеристика: фатальные и близкие к фатальным эпизоды астмы, сопровождающиеся гиперкапнией и требующие ИВЛ. Пациенты этой группы могут испытывать повторные жизнеугрожающие приступы, несмотря на адекватную терапию ингаляционными кортикостероидами (ИКС), или повторные курсы системных стероидов (СКС).

2. Интермиттирующая тяжелая астма, характеризующаяся внезапными острыми приступами, развивающимися в течение минут — часов без объективной причины и на фоне практически нормальной функции бронхов или хорошо контролируемой астмы. Пациенты этой группы также могут иметь широко варьирующую бронхиальную обструкцию, со значительными колебаниями ПСВ в течение дня. К этой же группе относят пациентов с ночной и утренней астмой. Этот клинический вариант часто называют “хрупкой” (*brittle*) астмой.

3. Хроническая астма с постоянной бронхиальной обструкцией, с или без эпизодов внезапного ухудшения, требующая системной терапии КС, которая тем не менее приводит к неполному ответу. Часто обозначается как кортикостероидрезистентная (КР) или кортикостероидзависимая (КЗ).

Другая клиническая группировка опубликована *S.Holgate* — членом экспертной группы Европейского респираторного общества по сложной астме в монографии “*Difficult asthma*” в 1999 г. [10], где он предлагает следующее разделение:

1. Острая тяжелая астма с повторными приступами. Клиническая картина: острые приступы тяжелой и прогрессивно ухудшающейся обструкции, не отвечающие на должную терапию. *Status asthmaticus*.

2. Хроническая сложная астма. Клиническая картина: острые тяжелые обострения наблюдаются от-

носительно редко, наряду с этим отмечается значительное влияние на ежедневное качество жизни, несмотря на максимально активное лечение. Часто является следствием неверного диагноза.

3. Хаотичная и непредсказуемо нестабильная (хрупкая) астма. Интермиттирующая тяжелая астма, характеризующаяся внезапными острыми приступами, развивающимися в течение менее чем трех часов без объективной причины и на фоне практически нормальной функции бронхов или хорошо контролируемой астмы.

4. Фатальная астма. Клиническая картина: близкие к смертельным приступы астмы, требующие ИВЛ или приводящие к респираторному ацидозу, гиперкапнии (>50 мм Hg), пневмотораксу.

Следует обратить внимание на то, что третья группа первой классификации разделена во второй на два варианта: острая тяжелая астма и хроническая сложная астма по присутствию тяжелых приступов на фоне постоянной бронхообструкции. Обе группировки содержат клинический вариант “*brittle*” астмы, который также может быть неоднородным. *J.Ayers* — эксперт Европейского респираторного общества по сложной астме, выделяет два разных варианта “*brittle*” астмы [4]:

1) характеризуется значительной вариабельностью ПСВ (>40% в течение дня на протяжении не менее 50% времени за период в 150 дней), несмотря на применение высоких доз ИКС (1500 мкг беклометазона дипропионата или эквивалент в сутки),

2) интермиттирующая тяжелая астма, характеризующаяся внезапными острыми приступами, развивающимися в течение менее чем трех часов без объективной причины и на фоне практически нормальной функции бронхов или хорошо контролируемой астмы.

Подобные попытки разделения сложной астмы на варианты имеют множество противников, которые вполне разумно указывают на недостатки классификации. Целесообразно ли разделять третий вариант первой классификации на два, как это сделал *Holgate*? Логично ли выделять самостоятельные субварианты “*brittle*” астмы и вообще выделять этот вариант? Например, термин “*brittle*” астмы появился лишь после введения в широкую практику мониторинга ПСВ [17]. Это, в свою очередь, привело к появлению неизвестной ранее информации о том, что ряд пациентов перед смертью или удачной реанимацией имели значительный дневной разброс ПСВ [17]. Зачем тогда термин фатальной и близкой к фатальной астмы и её самостоятельный вариант во всех современных классификациях? Определение хронической сложной астмы базируется фактически лишь на представлении самого пациента о своем плохом самочувствии.

Обсуждая проблемы классификации сложной астмы, мы указываем, что, в связи с недостатком знаний, авторы основываются на клинических признаках, хо-

тя хотелось бы видеть в основе патофизиологические механизмы. Такое утверждение не вполне соответствует истине, т.к. кое-что мы все же знаем. Например, КР и КЗ астма, в соответствии с принятым нами определением, представляет собой классический вариант сложной астмы. В некоторых классификациях оба эти варианта относят к одному типу сложной астмы, хотя это, исходя из имеющихся знаний и логики, не совсем верно. Во-первых, КЗ астма является кортикостероидчувствительной, во-вторых, КР астма неоднородна. И, наконец, большинство работ по *difficult* — сложной астме — европейского происхождения. Североамериканские врачи, судя по публикациям, относятся к этой проблеме более сдержанно и прагматично, стремясь в первую очередь найти реальные механизмы патологии резистентных форм болезни, а не пытаясь группировать пациентов по более или менее сходным клиническим симптомам.

### Факторы, предрасполагающие к неконтролируемому течению астмы

Факторы, предрасполагающие к неконтролируемому течению астмы, включают: синуситы, различные заболевания верхних дыхательных путей, дисфункцию голосовых связок, контакт с аллергеном, эмоциональные и психологические факторы, чрезмерное использование  $\beta_2$ -агонистов, курение (пассивное и активное) [11].

Сложность заключается в том, что многие из них влияют как на возникновение заболевания, так и на его неконтролируемость. Например, курение является как фактором, предрасполагающим к развитию астмы, так и значительно влияющим на течение заболевания.

До 15% случаев астмы могут быть связаны с контактом с аллергеном на рабочем месте, хотя в повседневной практике этот факт распознается редко. Значительное количество случаев атопической астмы остается без выявленного причинно-значимого аллергена. Еще совсем недавно мы говорили своим пациентам, что любое лечение не будет достаточно эффективным, если мы не будем контролировать контакт с аллергеном. Последние исследования показывают, что даже наиболее эффективный контроль окружающей среды часто не приводит к желаемому улучшению клиники. Несмотря на это, в случае сложно контролируемой астмы мы должны признать необходимость тщательного контроля всех возможных триггеров, в том числе аллергенов. Клещи домашней пыли, аллерген кошки, таракана и *Alternaria* могут не только провоцировать обострение астмы, но, как предполагают, быть непосредственно вовлеченными в патогенетические механизмы заболевания [3,11]. Кроме того, *Alternaria* является одним из основных аллергенов, чувствительность к которым ассоциирована с очень тяжелой и фатальной астмой [7].

Гастроэзофагеальный рефлюкс является распространенной проблемой среди астматиков и, как сообщалось, встречается у 60% детей со средней/тяжелой астмой [14,23]. В настоящее время не известны четкие механизмы взаимосвязи рефлюксной болезни и ухудшения течения астмы, однако отмечено улучшение течения астмы при эффективном лечении  $H_2$ -гистаминовыми блокаторами [16,30].

Синусит/ринит и астма нередко представляют сопряженную проблему и можно добиться значительного улучшения контроля астмы при их эффективном лечении. Вирусные и бактериальные инфекции придаточных пазух рассматриваются как возможные факторы обострения астмы, но их четкое значение в развитии сложной астмы не определено [3,8].

Психологические факторы, например социальная депривация, зачастую игнорируемые клиницистами, связаны с плохим контролем астмы [3]. У детей 6–18 лет высокие уровни паники и страха ассоциированы с высоким риском госпитализаций [3]. Конфликт между родителями и врачом по поводу лечения ребенка, плохое самообслуживание в больнице, конфликт между пациентом и персоналом больницы, пренебрежение симптомами депрессии со стороны врача ассоциированы с реальным повышением риска смерти [3]. Проблемы в семье, потеря близкого друга или члена семьи увеличивают риск дыхательной недостаточности, заканчивающейся смертью. Иногда астма используется как средство манипуляции образом жизни. У взрослых паника, отказ, проблемы с алкоголем, расстройства личности, депрессия и безработица ассоциированы с повышенным риском острых эпизодов, требующих госпитализации [3,11]. Способность высших кортикальных центров влиять на синтез провоспалительных цитокинов активно изучается, что, возможно, позволит понять взаимосвязь психологических проблем и плохого контроля астмы у ряда пациентов [3].

Другим фактором развития сложной астмы может быть чрезмерное использование  $\beta_2$ -агонистов. Данные последних исследований подтверждают, что применение более двух баллончиков  $\beta_2$ -агонистов в месяц ассоциировано с высоким риском смерти [11,25].

Есть публикации, указывающие на то, что у определенных пациентов неконтролируемость астмы может быть следствием повышенного метаболизма лейкотриенов [11].

Различные загрязнители воздуха, эндотоксины, вирусные инфекции дыхательных путей также могут иметь важное значение для риска неконтролируемого течения БА [3,11]. Существуют некоторые свидетельства вовлеченности хламидийной инфекции [15].

Ретроспективный анализ случаев смерти от астмы и случаев близкой к смерти астмы выделяет следующие факторы риска: женский пол, молодой возраст (менее 25 лет), контакт с высокими уровнями аллергена (например, *Alternaria*), психологические расстройства, этническое меньшинство, конкомитантное

курение, предшествующие жизнеугрожающие эпизоды астмы, непостоянное медицинское наблюдение. Для большинства этих факторов не известно, оказывают ли они прямое или не прямое влияние на течение заболевания, но они представляют собой области для возможных терапевтических интервенций [11,25].

### Дифференциальный диагноз

Значительное число изменений верхних дыхательных путей может приводить к снижению воздушного потока и симулировать дисфункцию нижних дыхательных путей. Это могут быть абсцессы глотки, эпиглоттит, аденоиды и гипертрофия миндалин, врожденные пороки в педиатрии или "внешняя" патология: опухолевые заболевания гортани, щитовидной железы, пищевода [11]. Тривиальная ситуация, с которой может столкнуться клиницист — дисфункция голосовых связок (ДГС). Такие пациенты часто имеют симптомы свистящего дыхания, которые неверно диагностируются как астма. Естественно, противоастматическая терапия в данном случае неэффективна. Облегчает диагностику ДГС характерный вид петли поток-объем. Диагноз ДГС также может быть установлен при непосредственном осмотре голосовых связок. Однако ДГС и астма могут сопутствовать друг другу, усложняя дифдиагноз и лечение. Другими примерами могут быть синдром ночного апноэ, гипервентиляция, бронхоэктатическая болезнь, хронический бронхит, аллергический аспергиллез, легочные эозинофильные синдромы (например, синдром Чарга-Страусса, часто принимаемый за сложную астму), которые имеют некоторые клинические признаки астмы [3,11]. Позволим себе привести впечатляющий пример неверной диагностики [33]. 14 пациентов со стероидрезистентной астмой (отсутствие эффекта от терапии 20 и более мг преднизолона в день на протяжении 14 дней), отобранные среди всех пациентов с астмой, посетивших Бромптонский Королевский госпиталь в течение 24 мес, прошли тщательное обследование, которое позволило установить, что у 10 пациентов отсутствовала астма, у 4 диагноз астмы рассматривался лишь как возможный, при этом не было диагностировано случаев тяжелой или КР-астмы. Причем только у двоих не отмечалось побочных эффектов от кортикостероидной терапии, у одной пациентки заключительный диагноз был сформулирован как: расстройство личности, возможно астма (работала медсестрой и, вполне вероятно, могла не принимать стероидный препарат); у другой: обструктивное апноэ во сне, ожирение. Приведенный пример дает нам повод задуматься о том, стоит ли верить данным о том, что сложная астма составляет 5% среди астматиков?

### Комплаентность пациента

Поскольку ответ пациента на проводимую терапию лежит в основе определения сложной астмы,

следует принимать во внимание согласие и желание пациента следовать указаниям доктора на проводимую терапию. При ингаляционной терапии кортикостероидами комплаентность не высока, более того, низкая комплаентность вообще характерна для ингаляционной терапии [3,11,20]. По мнению профессора *Costello*, основной причиной сложной астмы является несогласие/неспособность пациента следовать лечению, и это всегда следует иметь в виду [3]. Комплаентность очень сложно оценить, и, как правило, она переоценивается в клинических испытаниях и на практике. Причины низкой комплаентности неоднородны и включают сложный терапевтический режим, психосоциальные факторы [11]. Уровень комплаентности можно значительно улучшить, давая пациенту четкий, записанный на бумаге совет, используя простые терапевтический режим и образовательные программы [3]. Применение электронных мониторов на ингаляторах, как для базисной терапии, так и для купирования приступа, позволит реально оценить сотрудничество пациента, и выполнение им рекомендаций доктора.

### Патофизиология

Говоря о патофизиологии сложной астмы, необходимо помнить о клинической и, вероятно, патофизиологической неоднородности этого варианта заболевания. Исследования, проведенные с целью выявления возможных различий в воспалении между сложной астмой и контролируемой, не выявили существенных различающих признаков. В настоящее время достигнуто понимание по специфическим механизмам сложной астмы при единственном ее варианте — КР-астме [11].

В соответствии с существующими представлениями КР связана с аномалиями кортикостероидного рецептора, включая низкое сродство рецептора к лиганду, низкое количество рецептора, неспособность комплекса рецептор-лиганд влиять на экспрессию кортикостероид-чувствительных генов [1,2,5]. Небольшая группа КР-астматиков имеет первичную резистентность (тип II), которая характеризуется отсутствием побочных эффектов и изменений утреннего уровня кортизола при применении высоких доз стероидов и необратимостью. Большая часть КР-астматиков приобретают резистентность в процессе заболевания (тип I) [3]. Молекулярная основа КР II типа заключается в значительном снижении количества центров связывания кортикостероидов внутри клетки. Причиной КР I типа является дефект связывания кортикостероидного рецептора в Т-клетках, являющийся, по всей видимости, следствием длительной иммунологической стимуляции, опосредованной цитокинами [3]. Экспериментальные данные показывают, что дефект кортикостероидсвязывающей способности рецептора может быть обратим. Более того, даже чувствительные к кортикостерои-

дам астматики имеют более низкую кортикостероид-связывающую способность рецепторов в Т-клетках по сравнению со здоровыми [1,5]. Следовательно, можно выделить самостоятельный вариант КР-астмы и разделить его на два, хорошо клинически отличающихся субварианта, тем более что диагностические критерии КР-астмы хорошо разработаны.

### Лечение сложной астмы

Несомненно, это — основная проблема, стоящая перед врачом, сложность обсуждения которой связана с отсутствием клинически и патофизиологически обоснованной классификации.

Исходя из ряда проблем, о которых мы говорили выше (а сложная ли это астма?), для достижения контроля у пациента со сложной астмой в первую очередь необходимо добиться выполнения всей стандартной программы лечения, рекомендованной Комитетом экспертов ВОЗ [12], состоящей из шести шагов:

- 1) образование и сотрудничество с пациентом,
- 2) оценка и мониторинг тяжести как с использованием симптомов, так и с определением показателей функции легких,
- 3) контроль триггеров астмы,
- 4) разработка плана базисной терапии,
- 5) разработка плана терапии приступов,
- 6) регулярные и эффективные повторные визиты.

При выполнении условий стандартной терапии и ее неэффективности возникает следующий важный вопрос, касающийся терапии сложной астмы: насколько разумно дальнейшее повышение дозы ИКС или СКС? Исследования взаимосвязи доза — ответ для ИКС (по симптомам и ПСВ) продемонстрировали значительное снижение эффекта при применении доз выше 800 мкг/день для будесонида и 400 мкг/день для флютиказона пропионата (наибольшие рекомендуемые дозы 600 и 650 мкг/день, соответственно) [6,9,25]. Нет убедительных данных, подтверждающих большую эффективность более высоких доз ИКС, хотя у отдельных пациентов можно ожидать эффекта [11]. Согласно заключению Европейской рабочей группы экспертов по сложной астме преимущества применения небулайзерной терапии также не доказаны (!?) [11]. Вероятно, при КР-астме I типа будет разумным повышать дозу СКС и применять препараты с стероид-спарринг эффектом (метотрексат, циклоспорин А и т.д.). При доказанной нечувствительности к кортикостероидам (КР-астма II типа) применение кортикостероидов скорее всего нецелесообразно [3].

Короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты используются для быстрого купирования симптомов астмы. Чрезмерное использование препаратов этого класса является фактором неконтролируемого течения астмы и фактором риска смерти [11, 25]. Одним из вариантов контроля приступов "brittle" астмы может быть непрерывное подкожное введение тербуталина, что, од-

нако, подтверждается лишь одним плацебоконтролируемым исследованием на четырех пациентах и имеет много недостатков [11].

Высокая эффективность  $\beta_2$ -агонистов длительного действия при совместном применении с ИКС при тяжелой астме подтверждена как улучшением функции легких, так и предотвращением обострений [13,27]. Поэтому добавление  $\beta_2$ -агонистов длительного действия к ИКС при сложной астме является разумным шагом. Это также может помочь снизить потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия и избежать их избыточного применения. В настоящее время нет данных, указывающих на ухудшение контроля астмы или ускорение падения легочной функции при применении  $\beta_2$ -агонистов длительного действия [11].

Нет убедительных данных о роли препаратов, производных аминофиллина, в т.ч. и пролонгированных, в современном лечении астмы [11]. Антилейкотриеновые препараты особенно эффективны при аспириновой астме. Кортикостероиды не снижают биосинтез лейкотриенов, как это было продемонстрировано по экскреции с мочой ЛТЕ<sub>4</sub>, и предполагается, что введение антилейкотриеновых препаратов в терапию больных сложной астмой, уже получающих высокие дозы ИКС или СКС, может дать дополнительный клинический эффект [11,28,31].

Некоторые авторы связывают перспективы контроля сложной астмы с иммуносупрессивными препаратами и антиметаболитами, широко применяемыми при терапии различных воспалительных и пролиферативных заболеваний. Исследования продемонстрировали, что циклоспорин А, метотрексат, соли золота имеют высокий кортикостероид-спарринг эффект и позволяют снизить дозу СКС в два раза при применении в течение 4–5 месяцев при СЗ-астме [21,26]. В настоящее время отсутствуют убедительные данные об эффективности этих препаратов при сложной астме [11]. Более того, некоторые исследователи указывают на случаи неэффективности препаратов данного класса при терапевтически резистентной астме [11]. Также была отмечена высокая эффективность азатиоприна при лечении тяжелой астмы [19]. Перечисленные препараты отличаются высокой токсичностью и имеют ряд потенциально жизнеугрожающих побочных эффектов, что требует осторожности при их использовании в клинической практике. Сообщалось о применении внутривенного иммуноглобулина (у детей), ингаляций лидокаина, дапсона, колхицина и гидроксихлорохина [18,24]. В целом, иммуносупрессанты и антиметаболиты не рекомендуются [11].

Особого внимания заслуживают препараты, терапевтический потенциал которых в настоящее время активно изучается, — моноклональные антитела к CD4, моноклональные Fab фрагменты к ИЛ-4, ИЛ-10. Обоснованность их применения при БА связана с противовоспалительной активностью и воз-

возможностью разработки программ патогенетического прицельного контроля болезни [11].

В целом важно понимать, что различные клинические группы сложной астмы требуют различных терапевтических подходов с целью получения соответствующих клинических эффектов, например: 1) предотвращение тяжелых жизнеугрожающих приступов при *brittle* астме, 2) восстановление чувствительности к стероидам, 3) предотвращение падения жизненной емкости легких путем профилактики ремоделирования бронхов и т.д.

Там, где нет эффекта от терапии без очевидных на то причин, есть место вопросам: если диагноз БА установлен совершенно правильно, нет сопутствующих заболеваний, способных повлиять на контроль астмы, контролируются факторы, влияющие на контроль заболевания и нет эффекта от терапии, например метотрексатом, то в этом случае имеем ли мы дело с хроническим воспалительным заболеванием? Может быть, есть некоторая специфичная форма заболевания, сопровождающаяся синдромом обратимой бронхообструкции и не имеющая воспалительной компоненты или воспаление не является ведущим фактором, определяющим неконтролируемость симптомов?

### Мнение

Проанализировав всю доступную информацию, касающуюся сложной астмы, мы пришли к заключению, что существующие группировки (классификации) не позволяют предложить эффективные подходы к ведению таких пациентов и требуются дополнительные исследования по этой проблеме. Поскольку существо вопроса заключается в невозможности фармакологического контроля болезни, логичным, на наш взгляд, представляется попытка исследования механизмов сложной астмы в группах пациентов, сформированных по принципу их ответа на терапию. С этой точки зрения в первую очередь должно быть обсуждено отношение пациентов к кортикостероидам как базисным средствам, исходя из воспалительной теории патогенеза БА.

Первую группу могут составить пациенты, чувствительные к кортикостероидам, неконтролируемое течение болезни у которых является следствием или неадекватного медицинского обслуживания (некомпетентность врача, недоступность регулярной помощи и т.д.), и/или по причинам, связанным с пациентом (некомплаентность, психосоциальные проблемы), или в связи с другими, специфичными механизмами (не только воспаление) поддержания бронхиальной гиперреактивности (хрупкая астма).

Во вторую группу, соответственно, войдут пациенты, резистентные к кортикостероидам. Причем они должны быть разделены на две подгруппы: больные с истинной кортикостероидной резистентностью (тип II), не имеющие побочных эффектов при длительном применении высоких доз СКС; и пациенты с приобре-

тенной резистентностью (тип I), имеющие побочные эффекты применения СКС. В последнем случае резистентность, вероятно, можно преодолеть повышением дозы кортикостероидов и назначением препаратов, имеющих аддитивный кортикостероидам эффект.

И, наконец, третья группа: пациенты, получающие адекватную терапию, комплаентные, с чувствительностью к кортикостероидам, но, несмотря на все это, испытывающие симптомы астмы. Эта группа, очевидно, является самой непонятной и с точки зрения терапии, и с точки зрения патофизиологии, и, может быть, даже совсем не астма.

Подобный подход позволил бы спланировать алгоритм терапии и обосновать ведение пациентов, базирующееся на механизмах их чувствительности к кортикостероидам с тем, чтобы в дальнейшем анализировать другие патофизиологические схемы. С этой целью можно предложить следующую схему:

1. Стартовая терапия СКС в высоких дозах для выяснения чувствительности к кортикостероидам

2. При отсутствии эффекта СКС (изменение утреннего  $ОФВ_1 < 15\%$  при терапии преднизолоном в дозах 30 мг/сут в течение 10–14 дней) дальнейшее наблюдение с уточнением типа резистентности. При первичной резистентности целесообразно прекратить прием кортикостероидов и рассмотреть возможность альтернативной терапии. При резистентности I типа “приобработанной” стоит попробовать увеличить дозу стероидов и дополнительно ввести препараты с аддитивным эффектом.

3. При установленной чувствительности продолжение терапии СКС в высоких дозах до индукции ремиссии (*induce*) с последующим снижением дозы (*reduce*) и переводом на высокие дозы ИКС с применением  $\beta_2$ -агонистов продолжительного действия с выходом в стадию поддержания стабильного клинического состояния (*maintain*), как это предложено в работе *Y. Mayeda* и коллег [22]. При невозможности контроля астмы на фоне СКС необходимо рассмотреть возможности альтернативной терапии. Очень жаль, что вариантов упоминаемой нами “альтернативной” терапии с доказанной эффективностью при сложной астме нет.

### Проблемы

Описанный в этой статье случай неверной диагностики астмы ставит перед нами первую проблему сложной астмы — правильный диагноз. Авторы приведенного выше исследования, известные и уважаемые клиницисты, указывают на необходимость в подобных ситуациях проведения ряда дополнительных исследований, которые не входят в стандартный набор процедур, используемых для диагностики астмы, и, надо сказать, отличаются трудоемкостью и высокой стоимостью. Следовательно, в рутинной клинической практике случаи псевдостероидрезистентной астмы будут появляться постоянно

Вторая проблема — сотрудничество пациента, и его желание следовать и правильно выполнять рекомендации врача, то, что называется комплаентностью. Как мы уже говорили, комплаентность часто переоценивается, реально мы способны корректно оценить только технику использования ингалятора пациентом, и его знания способов самоконтроля, препаратов и т.д., т.е. фактически только то, что можно сделать в кабинете врача и за короткое время. Многого остается вне врачебного контроля, поэтому гарантировать комплаентность пациента, даже частичную, врач не может. При сложной астме следует особенно учитывать, что сложный режим самоконтроля, сложный терапевтический режим не способствуют комплаентности пациента.

Третья проблема — диагностика и эффективное лечение сопутствующей патологии, включая психологические/психиатрические расстройства, способной оказать существенное влияние на контролируемость астмы.

Четвертая проблема — контроль внешнесредовых факторов.

Пятая проблема — отсутствие четких представлений о патофизиологии сложных форм астмы. Для стартовых исследований в этом направлении необходимо в первую очередь выделить как можно более однородных групп пациентов с достоверным диагнозом астмы.

И, наконец, шестая проблема — терапевтическая, объединяющая все предыдущие.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Adcock I.M., Lane S.J., Brown C.R. et al.* Differences in binding of glucocorticoid receptor to DNA in steroid-resistant asthma. *J. Immunol.* 1995; 154: 3500–3505.
2. *Adcock I.M., Gilbey T., Gelder C.M. et al.* Glucocorticoid receptor localization in normal and asthmatic lung. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1996; 154: 771–782.
3. Approaches to the Difficult-to-Treat Patient. Symposium held during the American College of Allergy, Asthma and Immunology, Annual Meeting, November 10–15, 1995, <http://www.macmcm.com/acaai/acaai95-02.htm>
4. *Ayres J.G., Miles J.F., Barnes P.J.* Brittle asthma. *Thorax* 1998; 53: 315–321.
5. *Barnes P.J., Adcock I.M.* Steroid resistance in asthma. *Quart. J. Med.* 1995; 88: 455–468.
6. *Busse W.W., Chervinsky P., Condemi J. et al.* Budesonide delivered by Turbuhaler is effective in a dose-dependent fashion when used in the treatment of adult patients with chronic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101: 457–463.
7. *Call R.S., Ward G., Jackson S., Platts-Mills T.A.* Investigating severe and fatal asthma. *Ibid.* 1994; 94: 1065–1072.
8. *Corren J., Adinoff A.D., Buchmeier A.D., Irvin C.G.* Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *Ibid.* 1992; 90: 250–256.
9. *Dahl R., Lundback B., Malo J.L. et al.* A dose-ranging study of fluticasone propionate in adult patients with moderate asthma. International Study Group. *Chest* 1993; 104: 1352–1358.
10. Difficult asthma / Ed. S. Holgate. London: Dunitz Martin LTD; 1999.
11. Difficult/therapy-resistant asthma. ERS Task Force on Difficult/therapy-resistant asthma. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 1198.

12. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Workshop Report. No. 95–3659. Bethesda: National Institutes of Health; 1995: 1–176.
13. *Greening A.P., Ind P.W., Northfield M., Shaw G.* Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen&Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet* 1994; 344: 219–224.
14. *Gustafsson P.M., Kjellman N.I., Tibbling L.* Oesophageal function and symptoms in moderate and severe asthma. *Acta Paediatr. Scand.* 1986; 75: 729–736.
15. *Hahn D.L., Dodge R.W., Golubjatnikov R.* Association of Chlamydia pneumonia (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult-onset. *JAMA.* 1991; 266: 225–230.
16. *Harper P.C., Bergner A., Kaye M.D.* Antireflux treatment for asthma. Improvement in patients with associated gastroesophageal reflux. *Arch. Intern. Med.* 1987; 147: 56–60.
17. *Hetzel M.R.* Brittle asthma: Fiend or phantom? *Thorax* 1998; 53: 235–236.
18. *Hunt L.W., Swedlund H.A., Gleich G.J.* Effect of nebulized lidocaine on severe glucocorticoid-dependent asthma. *Mayo Clin. Proc.* 1996; 71: 361–368.
19. *Irwin R.S., Curley F.J., French C.L.* Difficult to control asthma. Contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest* 1993; 103: 1662–1669.
20. *Kelloway J.S., Wyatt R.A., Adlis S.A.* Comparison of patients' compliance with prescribed oral and inhaled asthma medications. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 1349–1352.
21. *Lock S.H., Kay A.B., Barnes N.C.* Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 509–514.
22. *Maeda Y., Akiyama K., Hayakawa T. et al.* A new steroid therapy for difficult asthmatics — an induction and maintenance, two-step therapy. *Arerugi* 1992; 41: 1687–1693.
23. *Martin M.E., Grunstein M.M., Larsen G.L.* The relationship of gastroesophageal reflux to nocturnal wheezing in children with asthma. *Ann. Allergy* 1982; 49: 318–322.
24. *Mazer B.D., Gelfand E.W.* An open-label study of high-dose intravenous immunoglobulin in severe childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991; 87: 976–983.
25. National asthma education and prevention program. Expert panel report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health publ. no 97–4051. Bethesda, MD; 1997.
26. *Nierop G., Gijzel W.P., Bel E.H. et al.* Auranofin in the treatment of steroid dependent asthma: a double blind study. *Thorax* 1992; 47: 349–354.
27. *Pauwels R.A., Lofdahl C., Postma D. et al.* Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1405–1411.
28. *Reiss T.F., Chervinsky P., Dockhorn R.J. et al.* Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Groups. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1213–1220.
29. *Schwartz H.J., Lowell F.C., Melby J.C.* Steroid resistance in bronchial asthma. *Ann. Intern. Med.* 1968; 69: 493–498.
30. *Spaulding H.S. Jr., Mansfield L.E., Stein M.R. et al.* Further investigation of the association between gastroesophageal reflux and bronchoconstriction. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1982; 69: 516–521.
31. *Spector S.L., Smith L.J., Glass M.* Effects of six weeks of therapy with oral doses of ICI 204, 219, a leukotriene D4 receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 618–623.
32. *Turner-Warwick M.* On observing patterns of airflow obstruction in chronic asthma. *Br. J. Dis. Chest* 1977; 71: 73–78.
33. *Thomas P.S., Geddes D.M., Barnes P.J.* Pseudo-steroid resistant asthma. *Thorax* 1999; 54: 352–356.

Поступила 31.01.01.