

*Х.К.Реддел, Д.Р.Тейлор, Э.В.Бейтман, Л.-Ф.Буле, Г.А.Буши, В.В.Бюссе, Т.Б.Кээл, П.Шане, П.Л.Энрайт, П.Дж.Гибсон, Дж.С. де Жонст, Х.А.М.Керстьен, С.С.Лазарус, М.Л.Леви, П.М.О'Байерн, М.Р.Партридж, И.Д.Паворд, М.Р.Сирс, П.Дж.Стерк, С.В.Столофф, С.Д.Салливан, С.Дж.Зефлер, М.Д.Томас, С.Е.Вензел от имени Рабочей группы Американского торакального общества (АТО) / Европейского респираторного общества (ЕРО) по контролю над бронхиальной астмой и ее обострениями*

## **Лечение бронхиальной астмы и ее обострений: стандартизованные конечные показатели для клинических исследований по астме и клинической практики. Официальный документ АТО / ЕРО. Часть 1**

*H.K.Reddel, D.R.Taylor, E.D.Bateman, L.-P.Boulet, H.A.Boushey, W.W.Busse, T.B.Casale, P.Chanez, P.L.Enright, P.G.Gibson, J.C. de Jongste, H.A. M. Kerstjens, S.C.Lazarus, M.L.Levy, P.M.O'Byrne, M.R.Partridge, I.D.Pavord, M.R.Sears, P.J.Sterk, S.W.Stoloff, S.D.Sullivan, S.J.Szeffler, M.D.Thomas, S.E.Wenzel, on behalf of the American Thoracic Society / European Respiratory Society task force on asthma control and exacerbations*

## **An Official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. Part 1**

Источник: Reddel H.K., Taylor D.R., Bateman E.D. et al. An Official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 59–99.

Бронхиальная астма (БА) — гетерогенное заболевание. Течение астмы включает в себя эпизодические ухудшения (обострения) на фоне хронического персистирующего воспаления и / или структурных изменений, которые могут быть связаны с персистенцией симптомов и снижением функции легких. Широкое разнообразие проявлений астмы у различных пациентов обусловлено сочетанием триггерных факторов с фенотипом, степенью гиперреактивности и обструкции дыхательных путей и тяжестью воспаления в дыхательных путях. Трудности для врачей и исследователей заключаются в количественной оценке этих процессов как у отдельных пациентов, так и в группах, что позволило бы сравнивать различные популяции больных.

С момента появления первых практических рекомендаций по БА [1, 2] и до настоящего времени целью лечения астмы остается минимизация симптомов, улучшение легочной функции и профилактика обострений. Согласно этой цели, основным конечным показателем чаще всего была функция легких. Позднее была установлена важность прогноза заболевания у пациента и слабая корреляционная связь между легочной функцией и выраженностью воспаления и симптомов [3, 4], и в клинических исследованиях и практической деятельности все больше внимания стало уделяться оценке “контроля над астмой”. Это собирательное понятие, включающее

в себя общую оценку симптомов, потребности в бронходилататорах, функции легких и частоты / тяжести обострений. До настоящего времени отсутствовало четкое определение контроля над астмой, и критерии его оценки значительно отличались в разных исследованиях. Это существенно ограничивало возможность использования результатов клинических исследований для мета-анализа. Определение обострения также варьировалось в разных клинических рекомендациях и исследованиях. Этот термин применялся как в отношении симптомов, возникавших многократно в течение недели [5], так и случаев тяжелого ухудшения, требующих госпитализации. Термин “тяжесть астмы” также использовался для описания либо клинического статуса пациента в целом, либо выраженности симптомов астмы или ее обострений [6].

Для разработки клинических рекомендаций по оценке астмы в клинических исследованиях и клинической практике после Конгресса ЕРО в Вене в сентябре 2003 г. была сформирована Рабочая группа, одобренная ЕРО, а позднее расширенная за счет АТО.

### **Цели Рабочей группы**

#### **Основная цель**

Разработка согласительных рекомендаций по стандартизации определений и методов сбора данных для оценки контроля над астмой, тяжести состояния

и обострений астмы в будущих клинических исследованиях.

#### Дополнительные цели

1. Разработка согласительных рекомендаций по стандартизации методов оценки контроля над астмой и ее обострениями, основанных на ретроспективном анализе данных клинических исследований, что даст возможность проводить сравнение между клиническими исследованиями.
2. Разработка согласительных рекомендаций по оценке контроля над астмой, тяжести состояния и обострений в клинической практике.

#### Члены Рабочей группы

Состав Рабочей группы отразил большой мировой опыт клинической экспертизы и клинических исследований. В нее вошли наблюдатели от Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и Европейского агентства по оценке лекарственных средств (ЕМЕА). Были получены письменные заявления от крупных фармацевтических компаний; 3 заявления были переданы членам Рабочей группы для ознакомления. Сотрудники фармацевтических компаний и представители других компаний, коммерчески заинтересованных в результатах деятельности Рабочей группы, были исключены из состава как группы, так и наблюдателей.

Семь рабочих подгрупп, состоявшие из 3–5 членов, представили подробные отчеты об обострениях, дневниках наблюдений, физиологических параметрах, многомерных шкалах, биомаркерах, вопросниках качества жизни и непрямым измерениях. Эти отчеты наряду с суммирующим отчетом были переданы всем членам Рабочей группы для комментирования и выработки соглашения. Подгруппы по педиатрии и первичной медицинской помощи давали особые комментарии по рекомендациям каждой из рабочих подгрупп (см. Список членов рабочих подгрупп).

#### Компетенция Рабочей группы

Рабочая группа рассматривала конечные показатели с точки зрения их значимости для клинических исследований, включая исследования в первичном звене здравоохранения, и клинической практики всех уровней – от общей практики до специализированной медицинской помощи. Основное внимание уделялось оценке астмы у пациентов старше 6 лет, т. к. проблемы астмы у детей младше 6 лет находились вне компетенции данного проекта.

## Методология

### Определения контроля и тяжести астмы

Во время разработки предложений Рабочей группы в 2004 г. уже было очевидно, что не существует общепринятых определений контроля над астмой, ее тяжести и обострений. Впоследствии это было под-

тверждено в обзорах литературы, выполненных отдельными Рабочими подгруппами (см. ниже). В некоторых клинических исследованиях для оценки влияния лечения на “контроль над астмой” использовались критерии американских, британских и международных (GINA) рекомендаций и другие параметры, относящиеся к “тяжести астмы”. В связи с этим Рабочая группа начала разрабатывать новые определения контроля и тяжести астмы, основанные на едином мнении экспертов и клинической значимости. После первоначальных обсуждений в рамках круглого стола членов Рабочей группы попросили написать их собственные определения контроля над астмой, тяжести астмы и обострений астмы. Также обсуждались определения из последних международных клинических рекомендаций. Все определения анализировались с помощью программного обеспечения *N4 Software (Qualitative Solutions and Research Pty Ltd*, Мельбурн, Австралия) и использовались в качестве основы для построения специальных “рабочих определений”, которые снова обсуждались и усовершенствовались до достижения членами Рабочей группы соглашения о концепциях и формулировках. Главной целью этого процесса была разработка определений, имеющих максимальную клиническую и научно-исследовательскую пользу. Эти определения использовались в последующей работе экспертов.

### Обзор литературы

Члены Рабочей группы согласились, что результатом работы должен стать обзор литературы, анализирующий показатели в соответствии с новыми определениями контроля и обострений астмы. В большинстве случаев нельзя было определить качество исследований, что обычно является приоритетом обзоров клинической эффективности [7].

Был проведен поиск в Кокрановском регистре рандомизированных контролируемых исследований среди всех исследований, опубликованных за период с 1998 по 2004 г. и содержащих слова “контроль астмы”, “тяжесть астмы” или “обострения астмы”. Было обнаружено 440 источников, число которых уменьшилось до 356 после исключения неанглоязычных статей и статей, опубликованных только в виде резюме, а после устранения дублирующихся работ – до 327. Также были исключены исследования, проводившиеся только в лабораторных условиях, в отделении неотложной помощи или больнице. Затем все статьи были распределены между членами Рабочей группы для определения конечных показателей, применявшихся для описания и / или количественной оценки контроля над астмой, ее тяжести и / или обострений. Данный поиск выявил группу клинических исследований, в которых использовались конечные показатели, соответствующие предыдущим определениям контроля, тяжести и обострений астмы.

### Оценка конечных показателей

Все статьи, обнаруженные в ходе вышеописанного поиска, были распределены между соответствующи-

ми рабочими подгруппами для комплексной оценки показателей и их информативности в отношении эффективности лечения. Затем рабочие подгруппы выполняли обзор каждого из выявленных показателей на основании специально разработанного шаблона (см. дополнительную информацию на сайте). Основное внимание было сосредоточено на свойствах каждого показателя, его силе и слабости при оценке контроля или обострений астмы (согласно определениям Рабочей группы). Члены Рабочей группы по возможности ссылались на соответствующие опубликованные рекомендации или методические руководства, а также находили дополнительные статьи с оценкой свойств или клинических взаимосвязей показателя.

Перед окончательным представлением данного документа было выполнено обновление ссылок на источники.

### Разработка окончательных рекомендаций

После оценки конечных показателей Рабочая группа разработала общие рекомендации по оценке контроля и обострений астмы в клинических исследованиях и клинической практике. Рекомендации основаны на определенном балансе, а именно:

- 1) соответствие информативности данного показателя определениям астмы и контроля над астмой;
- 2) соответствие данного показателя следующим целям лечения астмы [6, 8, 9]:
  - достижению хорошего контроля над имеющимися клиническими проявлениями астмы;
  - снижению риска для пациента (например, риска нежелательных исходов, обострений, плохого контроля, ускоренного снижения легочной функции и побочных эффектов лечения. Некоторые из этих рисков могут быть следствием отсутствия контроля над заболеванием);
- 3) взаимосвязь характеристик конечных показателей, таких как воспроизводимость, реактивность и конструктивная валидность с другими показателями, которые в некоторой степени различаются для конкретных конечных показателей в рамках каждого класса;
- 4) доступность использования конечных показателей (включая безопасность, приемлемость и стоимость).

Для каждой из основных групп конечных показателей в конце соответствующих разделов представлены ключевые моменты и рекомендации, наряду с практическими клиническими рекомендациями, особенностями применения в педиатрии и важными исследовательскими вопросами. Общие рекомендации по оценке контроля и обострений астмы в клинических исследованиях и обоснования для каждой рекомендации представлены в конце документа (см. табл. 1, 2 в разделе “Резюме и общие рекомендации”).

Рекомендации Рабочей группы по оценке тяжести астмы были опубликованы ранее [6] и кратко суммированы ниже (см. раздел “Тяжесть астмы”).

## Определения Рабочей группы

Резюме определений Рабочей группы для терминов “контроль над астмой”, “тяжесть астмы” и “обострение астмы” представлено ниже. Необходимость выработки этих обострений описана в *European Respiratory Journal* в 2008 г. [6], и важно отметить, что данные рекомендации следует читать одновременно с указанной статьей.

### Обострение астмы

В клинической практике под обострением понимают изменение предшествующего состояния пациента. Это представление должно использоваться и в клинических исследованиях.

1. Тяжелое обострение астмы определяется как ухудшение, требующее неотложного вмешательства для предотвращения неблагоприятного исхода, например госпитализации или смерти по причине астмы.
2. Среднетяжелое обострение астмы определяется как ухудшение, причиняющее беспокойство пациенту и требующее изменений в терапии, но не являющееся тяжелым. Клинически такие ухудшения выходят за рамки повседневных колебаний в течении астмы.

Несмотря на то, что в некоторых исследованиях упоминаются “легкие обострения”, Рабочая группа считает, что данные эпизоды только выходят за рамки повседневных колебаний в течении астмы у конкретного больного, и на сегодняшний день их невозможно отличить от преходящего снижения контроля над астмой. В связи с этим эксперты не дают определения “легкого обострения” астмы (подробнее см. раздел “Обострения астмы”).

### Контроль над астмой

Контроль над астмой определяется как степень уменьшения или устранения различных проявлений астмы на фоне лечения. Это понятие включает в себя:

- 1) уровень клинического контроля над астмой, который измеряется по таким признакам, как симптомы, повседневная активность пациента, достижение оптимального качества жизни;
- 2) риск будущих нежелательных явлений, в т. ч. утрата контроля, обострения, ускоренное снижение легочной функции и побочные эффекты лечения.

Более подробная информация о контроле над астмой представлена в разделе “Общие положения о контроле над астмой”.

### Тяжесть астмы

Тяжесть астмы определяется трудностями в контроле над астмой с помощью лечения. После исключения факторов, на которые можно воздействовать (несоблюдение врачебных рекомендаций, курение, сопутствующие заболевания [10]), тяжесть астмы в значительной степени отражает необходимый объем терапии и “активность” самого заболевания на

фоне лечения, которая может различаться в зависимости от исходного фенотипа, факторов окружающей среды и сопутствующих заболеваний [6]. Клинически целесообразно выделять пациентов с “трудноконтролируемой”, или тяжелой, и с “легкоконтролируемой”, или легкой, бронхиальной астмой.

В этом заключаются отличия от ранее опубликованных определений тяжести астмы [8, 9], которые основывались на клинических признаках активности патологического процесса до начала лечения. Рабочая группа полагает, что существующее сегодня клиническое и научно-исследовательское использование терминов “тяжелая астма” и “легкая астма” главным образом основано на требуемой интенсивности лечения. Кроме того, не получено достаточных доказательств того, что клинические характеристики пациента до начала лечения могут существенно влиять на дальнейшую тактику ведения пациента или прогнозировать легкость или трудность достижения адекватного контроля над астмой на фоне терапии. Более подробное объяснение представлено в отдельной публикации [6].

## Обострения астмы

Предотвращение обострений астмы, согласно всем рекомендациям по лечению астмы [8, 9, 11], является существенным компонентом достижения идеального контроля над заболеванием. Обострения являются самым важным исходом заболевания, поскольку они представляют собой наибольший риск для пациента, становятся причиной тревоги пациентов и их родственников, создают серьезную нагрузку на здравоохранение и потребляют существенную часть стоимости лечения астмы [12]. Удивительно, что в исследованиях эффективности медикаментозного лечения астмы обострения стали использоваться в качестве основного конечного показателя только в последние 10 лет [13].

Обострения считаются частым клиническим проявлением у пациентов с тяжелой астмой и, как известно, увеличивают риск смерти от астмы [14]. Однако даже у пациентов, у которых астма расценивается как легкая, частота тяжелых обострений значительно выше ожидаемой [15, 16].

В клинической практике обострениями считаются ухудшения, отражающиеся на самочувствии пациента и требующие изменений в терапии. Скорость развития этих эпизодов значительно варьируется от нескольких минут или часов [17, 18] до 2 недель [19], как и время разрешения (5–14 дней и дольше [19]); также может различаться тяжесть обострений как у одного и того же пациента, так и у разных больных. Клинические признаки, свидетельствующие о внезапном ухудшении состояния одного пациента, могут быть обычными для другого. Таким образом, клинически обострения должны отличаться от повседневных колебаний состояния данного пациента.

## Предыдущие определения обострений

Для обозначения обострений использовались различные термины, что влияло на результаты поисков литературы. Например, в исследованиях, выполненных в отделениях неотложной помощи, чаще используется формулировка “острая тяжелая бронхиальная астма”, а не “обострения”. Аналогичным образом термин “острая легкая бронхиальная астма” может относиться к эпизодам заболевания при объеме форсированного выдоха за 1-ую с (ОФВ<sub>1</sub>) > 30 % от должного значения [20], которые в обычной популяции расцениваются как крайне тяжелые. В некоторых исследованиях используются термины “неэффективность лечения” [21] или “приступ астмы” для разграничения между тяжелым обострением и “однодневным обострением” [22–24].

**Тяжелые обострения.** В проведенном обзоре литературы определения тяжелого обострения чаще всего включали необходимость назначения системных глюкокортикостероидов (сГКС) (таблетки, суспензии или инъекции) [13, 16, 25, 26], по решению врача [27–29] и / или в ответ на определенное снижение пиковой скорости выдоха (ПСВ) [13, 16, 30]. Другие критерии включали обращения за неотложной помощью и / или госпитализации [13, 16], или незапланированные посещения врача [30]. В некоторых исследованиях из определения обострения исключали прием сГКС продолжительностью < 3 дней [31, 32]. В единичных исследованиях указывалось, расценивались ли повторные курсы сГКС с небольшим интервалом как 1 или 2 обострения.

Многие определения включают снижение ПСВ на 20–30 % [13, 16, 25, 26, 33]. Обычно критерием служило изменение ПСВ от исходного уровня, а не от уровня, достигнутого на фоне лечения. В большинстве исследований необходимым условием обострения было снижение ПСВ в течение 2 дней подряд, но иногда допускалось снижение ПСВ в течение 1 дня [26]. В 2 исследованиях [13, 33], где тяжелые обострения ретроспективно диагностировали по назначению сГКС и / или изменению ПСВ, большинство случаев было идентифицировано по использованию сГКС. Наконец, в некоторых исследованиях применялись такие критерии, как утяжеление симптомов астмы [30, 34] или увеличение потребности в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия (КБДА) плюс снижение ПСВ [26].

**Обострения средней тяжести.** Обострения средней тяжести могут рассматриваться как ухудшения, требующие дополнительного лечения для предотвращения прогрессирования до тяжелого обострения. Обострения средней тяжести выделяли только в единичных исследованиях. В одном исследовании обострение средней тяжести диагностировали по назначению таблетированных ГКС, а тяжелые обострения – по необходимости в стационарной или неотложной помощи [35]. В другом исследовании среднетяжелые обострения были определены как “необходимость в дополнительной контролирующей терапии” (пероральные / ингаляционные ГКС

(иГКС) /  $\beta_2$ -агонисты длительного действия (ДДБА) / теофиллин) [28]. В исследованиях, изучавших снижение риска развития тяжелого обострения при удвоении [36, 37] или еще большем увеличении [38] дозы иГКС у больных с ухудшением астмы, основным критерием обострения были клинические признаки, а не изменения в терапии сами по себе. В этих исследованиях использование более жестких клинических критериев [36] не увеличивало вероятности развития тяжелого обострения (определяемого как необходимость в назначении пероральных ГКС).

**Легкие обострения.** В проанализированных исследованиях для диагностики легких обострений применялись различные критерии, например: снижение утренней ПСВ на 15 % [26], ОФВ<sub>1</sub> на 20 % [28] и / или увеличение потребности в бронходилататорах [25, 39, 40]. В некоторых исследованиях выделяли “дни обострений” как ухудшения в течение 1 [23, 36, 41] или нескольких дней [13], но в других исследованиях аналогичные критерии использовали для определения “дней плохого контроля” [16]. *Vaquerizo M.J. et al.* обратили внимание на то, что даже незначительные различия в определении дней обострений приводят к значительной разнице в частоте этого явления и могут влиять на оценку эффективности лечения [23].

**Обострения неуточненной тяжести.** Во многих исследованиях обострения не классифицировались по тяжести, а диагностировались по критериям, сходным с теми, что описаны для тяжелых обострений [37, 42, 43]. В некоторых исследованиях применялись многокомпонентные критерии, включавшие в себя симптомы, использование  $\beta_2$ -агонистов, показатели ПСВ или ОФВ, увеличение объема поддерживающей терапии [41, 44, 45], но отсутствует информация о частоте обострений, диагностированных с помощью каждого критерия. В некоторых исследованиях обострение диагностировалось при наличии 1 критерия [44], в других –  $\geq 2$  [46].

### Ценность предыдущих определений

**Тяжелые обострения.** Среди всех исследований практически не было 2 работ, в которых использовалось одно и то же определение тяжелого обострения. Большинство включали необходимость назначения сГКС (или увеличение поддерживающей дозы пероральных ГКС) и / или госпитализацию / обращение за неотложной помощью. Эти критерии кажутся клинически значимыми и интуитивно правильными. Однако они заслуживают критики в том, что, поскольку причины принятия решения о назначении ГКС или обращении за неотложной помощью изначально не определены, определение обострений будет различаться в разных исследованиях, странах и у разных пациентов. В исследовании первичной медицинской помощи в Нидерландах диагностика обострений по необходимости назначения пероральных ГКС имела низкую чувствительность относительно обострений, диагностированных врачом первичного звена [47]. Следует осознавать, что как назначение сГКС (по инициативе пациента или вра-

ча), так и обращение за неотложной помощью / госпитализация основаны на субъективной оценке ухудшения пациентом и / или врачом как достаточно тяжелого. Следовательно, такое определение зависит от адекватного восприятия пациентом обструкции дыхательных путей. Однако на групповом уровне в клинических исследованиях обнаружено, что назначение сГКС и / или неотложная медицинская помощь зависят от эффективности лечения [33] и относительно просты для регистрации.

Рабочая группа рекомендует включить в определение тяжелого обострения использование сГКС в течение  $\geq 3$  дней для исключения случайного или необоснованного их применения по инициативе пациента. Если сГКС применяются  $< 3$  дней, необходимо указать причину их отмены (например, побочные эффекты). Несмотря на то, что такой 3-дневный критерий никогда не оценивался критически и может быть недостаточно точным, он является клинически значимым, т. к. более короткий курс лечения не рекомендован в официальных руководствах. Что касается повторных курсов ГКС, то некоторые исследователи расценивают их как отдельные тяжелые обострения при интервале между курсами как минимум 1 нед.; этот критерий недостаточно обоснован, но любая стандартизация имеет преимущества.

Выявление тяжелого обострения по назначению сГКС или госпитализации подходит только для ретроспективной оценки – например, при оценке результатов клинических исследований – и не применимо для диагностики и лечения обострений во время клинических исследований или в клинической практике.

В нескольких исследованиях обнаружена слабая взаимосвязь между ПСВ и назначением ГКС по клиническим признакам. Это ставит под вопрос клиническую значимость ПСВ при диагностике тяжелых обострений. В некоторых исследованиях многие эпизоды снижения ПСВ на 30 % были обнаружены ретроспективно при анализе дневников пациентов; при этом пациенты не обращались за медицинской помощью [13, 33]. Это может быть связано со слабой выраженностью симптомов или нежеланием пациентов принимать сГКС [48], либо же соответствующие дневниковые записи делались ретроспективно [49]. Напротив, в других исследованиях [30, 50] было обнаружено, что снижение ПСВ на 30 % является слишком строгим критерием, т. к. большинство пациентов начинали дополнительное лечение до достижения этого уровня. Несоответствие между вышеописанными наблюдениями может объясняться различиями в исходной ПСВ между пациентами [51] или другими факторами, связанными с мониторингом. Однако на групповом уровне обострения, диагностированные по снижению ПСВ более чем на 30 % от исходного значения в течение 2 дней подряд, хорошо отвечали на длительное лечение [13, 33]. При анализе обострений дневниковые данные ПСВ следует интерпретировать с осторожностью из-за частого ретроспективного заполнения дневников [49] (см. раздел “Данные дневников при оценке контроля

над астмой”). Дальнейшая работа по разработке диагностических критериев обострений должна основываться на электронной регистрации данных.

Несмотря на то, что усиление симптомов и увеличение потребности в  $\beta_2$ -агонистах являются признаками тяжелого обострения, трудно разработать соответствующие критерии для повсеместного использования в связи с широким спектром симптомов и лекарственных средств, применяемых до обострения [30]. Ночные симптомы появляются достаточно поздно в процессе развития обострения, поэтому данный критерий недостаточно чувствителен для диагностики тяжелых обострений. При отборе критериев для проспективной диагностики тяжелых обострений необходимо соблюдать баланс между специфичностью и безопасностью. Изменения, сохраняющиеся не дольше 1 дня, могут отражать транзиторное ухудшение контроля над астмой, а не обострение, но для пациентов с быстрым ухудшением состояния в начале развития тяжелого обострения 2-дневное ожидание перед назначением дополнительной терапии может быть слишком долгим.

**Обострения средней тяжести и легкие обострения.** Концепция среднетяжелого обострения клинически целесообразна, т. к. согласно практическим клиническим рекомендациям врач должен распознать обострение и начать терапию до того, как оно станет тяжелым.

Несмотря на отсутствие валидизированных критериев, представляется целесообразным включить в определение среднетяжелого обострения астмы ухудшение симптомов и / или легочной функции с повышением потребности в бронходилататорах в течение  $\geq 2$  дней, но при отсутствии достаточной тяжести для назначения таблетированных ГКС и / или направления в стационар. Однако пока не определен способ стандартизации подобного ухудшения для его проспективного или ретроспективного использования в клинических исследованиях.

Определение легкого обострения затруднено, поскольку такие эпизоды лишь незначительно выходят за пределы повседневных колебаний состояния пациента. Еще более проблематично определение конца обострения, особенно если оно представляет собой только ухудшение контроля.

**Анализ и регистрация данных об обострениях.** В некоторых исследованиях анализируются доля пациентов как минимум с 1 обострением [44] или время до развития 1-го тяжелого обострения [16]. Последнее имеет определенные преимущества, особенно в плацебо-контролируемых исследованиях, поскольку менее подвержено влиянию дополнительной терапии или повторных обострений. Однако чаще всего в исследованиях определяют среднегодовую частоту обострений [13, 16, 46, 52], которая позволяет сравнивать популяции пациентов в разных исследованиях. Статистические проблемы при анализе частоты обострений подробно описаны для хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [53, 54] и также применимы к астме. Оптимальную статистическую оценку частоты обострений дает взвешен-

ная средняя (общее число обострений в исследуемой группе, деленное на общую продолжительность наблюдения за пациентом), поскольку она не искажается при коротких интервалах между обострениями [53].

Частота обострений и доля пациентов как минимум с 1 обострением чаще всего представляются в виде диаграммы [52]. Время до развития 1-го обострения обычно отражается с помощью кривых выживаемости Каплана–Мейера [16, 55] с отдельными графиками для времени до 2-го или 3-го обострения. В последнее время для отражения обострений каждого пациента используются сложные графики, которые показывают время до развития и продолжительность как 1-го, так и последующих обострений на одном графике [56, 57].

### Ключевые моменты и рекомендации: клинические исследования

#### Тяжелое обострение астмы

1. Тяжелое обострение астмы – это ухудшение, требующее неотложного вмешательства для предотвращения неблагоприятного исхода, например госпитализации или смерти по причине астмы. Тяжелое обострение является маркером плохого контроля над астмой.
2. Определение тяжелого обострения астмы для клинических исследований должно включать в себя не менее 1 из следующих положений:
  - а) применение сГКС (таблетки, суспензии или инъекции) или увеличение стабильной поддерживающей дозы как минимум в течение 3 дней. Во избежание разночтений повторные курсы ГКС с интервалом  $\geq 1$  нед. следует рассматривать как отдельные тяжелые обострения;
  - б) госпитализация или обращение за неотложной помощью в связи с бронхиальной астмой, требующей назначения сГКС.
3. Если тяжелые обострения диагностируются по различным критериям, исследователи должны указывать критерий (или критерии), использовавшийся при каждом эпизоде, для более полной характеристики обострения.
4. Изменение ПСВ от исходного уровня в настоящее время не рекомендуется в качестве критерия тяжелого обострения.
5. В настоящее время не существует валидизированных критериев степени изменения симптомов и / или потребности в  $\beta_2$ -агонистах, которые позволили бы определить обострение астмы как тяжелое. Если данные показатели включаются в исследование, то тяжелым должно считаться обострение, при котором изменения ПСВ, симптомов и / или потребности в  $\beta_2$ -агонистах сохраняются в течение  $\geq 2$  дней (кроме случаев, когда они носят крайне тяжелый характер).

#### Среднетяжелое обострение астмы

1. Среднетяжелое обострение астмы – это ухудшение, требующее временного изменения схемы лечения для предотвращения развития тяжелого обострения.

2. Определение среднетяжелого обострения астмы должно включать  $\geq 1$  следующих положений: усиление симптомов, ухудшение легочной функции и увеличение потребности в бронходилататорах. Эти симптомы должны сохраняться в течение  $\geq 2$  дней, но быть недостаточно тяжелыми для назначения сГКС и / или госпитализации. Обращения за неотложной помощью по поводу астмы (например, для обычного купирования симптомов), не требующие назначения сГКС, могут рассматриваться как обострения средней тяжести.
3. Степень изменений этих показателей будет зависеть от исследуемой популяции и различий в исходном состоянии отдельных пациентов.

### Легкое обострение астмы

Существующие в настоящее время методы анализа не позволяют дать определение легкому обострению астмы, поскольку симптомы или изменения скоростных воздушных потоков при этом лишь незначительно отличаются от повседневных колебаний течения астмы у данного пациента и могут отражать проходящую утрату контроля над астмой, а не начало тяжелого обострения.

### Анализ обострений

Анализ времени до возникновения 1-го обострения минимизирует влияние различных выбываний и частых обострений. Анализ частоты осложнений (выражаемой, например, как число обострений на 1 пациента в год) лучше всего позволяет сравнивать разные популяции больных. При этом во избежание искажений результатов из-за ранних выбываний следует рассчитывать взвешенную среднюю частоту путем суммирования всех осложнений в группе больных и деления результата на общее время наблюдения.

### Обострения в клинических исследованиях в первичном звене здравоохранения

1. Приведенные выше определения среднетяжелого и тяжелого обострений астмы могут применяться в клинических исследованиях в первичном звене здравоохранения, где обострения также являются важным параметром исхода заболевания, однако диагностика среднетяжелого обострения астмы в большей степени будет основываться на клинических показателях, а не на параметрах легочной функции.
2. Для выявления обострений у участников исследований, имеющих план самостоятельного ведения, необходимо стандартизировать этот план для всех пациентов, и участники должны кратко записывать клинические обстоятельства, например начало приема сГКС как подтверждение обоснованности их назначения.

### Обострения в клинической практике

1. Частота обострений должна входить в повседневную оценку течения астмы, поэтому в клинической практике должно существовать определение обострения астмы.

2. В клинической практике в большей степени требуются проспективные, а не ретроспективные определения обострения астмы для разработки рекомендаций по лечению обострений для медицинских работников и пациентов.
3. Выявление обострений по назначению сГКС имеет низкую чувствительность по сравнению с диагностикой обострений, осуществленной врачом первичного звена.
4. Проспективные определения обострения астмы, подходящие для клинических исследований, не обязательно подойдут для использования в клинической практике вследствие различной обеспеченности ресурсами здравоохранения (например, круглосуточной возможности контактировать с исследователями в клинических испытаниях), а также отношения врачей и пациентов к мониторингованию симптомов или ПСВ и их опыта в таком мониторинговании.
5. В клинических условиях абсолютная тяжесть обострений будет значительно отличаться у разных пациентов и в различное время. Поэтому в клинической практике обострения астмы следует диагностировать по изменению симптомов и / или потребности в бронходилататорах и / или легочной функции, выходящих за пределы повседневных колебаний течения астмы у данного пациента, и, при ретроспективной оценке, сопровождаются увеличением стабильной поддерживающей дозы препаратов в течение  $\geq 3$  дней.
6. Информация о начале и течении обострения у конкретного пациента должна впоследствии использоваться для выявления триггеров и разработки последовательности действий в индивидуальном плане лечения астмы.

### Педиатрические аспекты

У детей, страдающих бронхиальной астмой, обострения наблюдаются часто и сопровождаются тяжелыми осложнениями, вероятно, вследствие высокой частоты вирусных инфекций.

1. Не существует надежных методов ранней диагностики обострений, но появление симптомов вирусной инфекции верхних дыхательных путей может быть важнымстораживающим фактором.
2. У детей трудно классифицировать тяжесть обострений, поскольку оценка симптомов зависит от родителей и существуют определенные проблемы в измерении легочной функции.
3. Во многих случаях при обострениях у детей не назначают сГКС, а повышают дозы иГКС, однако до появления специальных исследований в этой области такие обострения следует рассматривать как среднетяжелые, т. к. тяжелые обострения требуют назначения сГКС.

### Вопросы для дальнейших исследований

1. Необходима дальнейшая работа для выработки клинических критериев, оценивающих изменения

симптомов, легочной функции и потребности в  $\beta_2$ -агонистах, которые можно будет использовать для проспективного выявления обострений. Такой анализ должен быть основан на электронной регистрации данных и учитывать повседневные колебания в течении астмы у каждого пациента (например, изменения симптомов или ПСВ).

2. Необходимы дальнейшие исследования факторов (клинических, психологических и контекстных), влияющих на решение врача и пациента о назначении сГКС или обращении за неотложной медицинской помощью.
3. Необходима дальнейшая работа для выработки клинических критериев обострения астмы у детей, которые можно будет использовать проспективно.
4. Необходима дальнейшая работа для выработки простых и легко применимых критериев диагностики обострения астмы в клинической практике.

## Общие положения контроля над астмой

Сегодняшнее определение астмы [5, 8] содержит 4 компонента: симптомы, обратимость бронхиальной обструкции, бронхиальная гиперреактивность (БГР) и воспаление в дыхательных путях. Ни один из компонентов не является обязательным для постановки диагноза, и не все исследователи имеют возможность объективно оценивать все 4 составляющие. В первичном звене здравоохранения астму часто диагностируют только на основании симптомов, но в связи с их низкой специфичностью данный подход может привести к диагностическим ошибкам. Подтверждение диагноза астмы после начала лечения еще более затруднительно. В литературе и клинической практике все больше внимания уделяется важности различных фенотипов и, соответственно, различного ответа на лечение [58, 59]. Таким образом, рекомендации Рабочей группы по оценке контроля над астмой основаны не только на конечных показателях как таковых (как описано далее в данном документе), но и на определении астмы, положениях о различных фенотипах астмы и целях ее лечения.

### Текущий клинический контроль и будущий риск

Контроль над астмой определяется как степень уменьшения или устранения различных проявлений астмы на фоне лечения. Хотя тяжелые обострения чаще наблюдаются при плохо контролируемой астме [52], они также могут развиваться у пациентов с легкой [27] или хорошо контролируемой астмой [60]. Кроме того, некоторые препараты, например ДДБА (в виде монотерапии), в течение короткого времени могут контролировать симптомы и легочную функцию, но не уменьшают воспаление или БГР [41, 61]. Таким образом, нарастает необходимость включения в концепцию контроля над астмой не только клинического статуса пациента в данный момент (симптомы, ночные пробуждения, легочная функция, потребность в бронходилататорах), но также и “бу-

дущего риска”, т. е. их влияния на возможность неблагоприятных исходов, например: утраты контроля над заболеванием в ближайшем или отдаленном будущем, обострений, ускоренного снижения легочной функции или побочных эффектов терапии [9].

Несмотря на то, что плохой контроль над астмой в настоящем прогнозирует плохой контроль в будущем и использование ресурсов здравоохранения [62], все больше данных свидетельствуют о том, что и другие патологические и физиологические показатели, независимо от уровня существующего клинического контроля, могут прогнозировать будущий риск. Например, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе используется как прогностический фактор утраты контроля над астмой [63–65]. Можно выявить некоторые самостоятельные факторы риска с помощью биоинформатики, которая представляет собой использование математических методов для извлечения нужной информации из больших объемов данных [66]. В краткосрочных исследованиях, не позволяющих зарегистрировать отдаленные риски, можно использовать некоторые показатели в качестве косвенных (суррогатных) маркеров изменения будущего риска.

### Валидизация методов оценки контроля над астмой

В связи с отсутствием “золотого” стандарта для определения астмы не может быть и “золотого” стандарта для оценки контроля над астмой и не существует единственного конечного показателя для оценки эффективности лечения астмы. Четыре компонента определения астмы (симптомы, показатели обструкции дыхательных путей, гиперреактивность дыхательных путей и воспаление в дыхательных путях) слабо взаимосвязаны [67–70], поэтому ни один из этих компонентов не может выступать в роли инструмента для оценки контроля над астмой у конкретного больного.

Эталоном для валидации различных критериев контроля над астмой часто является “общая врачебная оценка”, но данный параметр не может быть абсолютным стандартом [71]. В прошлом общая врачебная оценка в значительной степени основывалась на клиническом статусе пациента в данный момент (симптомы, ночные пробуждения, потребность в бронходилататорах, обострения), как было рекомендовано в клинических руководствах, [8] наряду с такими факторами, как степень “дискомфорта” пациента [72]. Тенденция последних рекомендаций [9] включать будущий риск в оценку контроля над астмой в ближайшие годы может привести к незаметным изменениям общей врачебной оценки. В настоящее время нет четких рекомендаций о том, как врач должен совмещать настоящий контроль и будущий риск в общей оценке контроля над астмой как в практической работе, так и в клинических исследованиях.

Общим показателем влияния астмы, с точки зрения пациента, является связанное с астмой качество жизни; этот показатель используется для валидации некоторых параметров, рассматриваемых в данном документе. Самооценка пациентом уровня

контроля над астмой зависит от способности пациента оценивать обструкцию дыхательных путей [73], а также от индивидуального понимания термина “контроль”, что может существенно отличаться от точки зрения врача [6].

При астме ответ на лечение не является абсолютной характеристикой и зависит от исходного статуса (включая фенотип), механизма действия лекарств, дозы и продолжительности лечения и особенностей конечного показателя. Лекарственный препарат может вызвать изменения одного из компонентов астмы или одного фенотипа и, следовательно, некоторых, но не всех, конечных показателей. Например, в ранних клинических исследованиях антагониста интерлейкина-5 было показано выраженное уменьшение числа эозинофилов, но не БГР [74]. Результаты этого и аналогичных исследований подчеркивают преимущества оценки нескольких компонентов астмы в клинических исследованиях.

### Диапазон контроля над астмой

Контроль над астмой лучше всего рассматривать как шкалу или непрерывный процесс, поэтому нельзя сказать “достижение контроля над астмой”, подразумеваемая достижение хорошего контроля [6]. В прошлом уровень контроля часто описывали с помощью полуколичественных характеристик, например: “полный”, “хороший” или “плохой”, либо с помощью относительных терминов: от “лучшего возможного” или “оптимального” — на одном конце отрезка — через промежуточный “субоптимальный” до “нежелательного” или “неприемлемого” — на другом конце. Однако подобные описательные термины подразумевают произвольные пороговые значения, в связи с этим более предпочтительны непрерывные или порядковые показатели. Если необходимо использовать категориальные переменные (например, для описания исходных характеристик исследуемой популяции), они должны основываться на клинически значимых пороговых значениях.

Такие характеристики контроля над астмой, как “приемлемый”, зависят от того, кто (врач или пациент) проводит оценку и учитывается ли стоимость (финансовая и / или побочные эффекты препаратов) достижения желаемого уровня контроля. Основное значение при оценке контроля над астмой имеет мнение пациента. Однако уровень контроля, приемлемый для одного больного, может быть неприемлем для другого или для врача. В каждом случае “приемлемость” клинического состояния пациента в данный момент должна представлять собой баланс между будущим риском, связанным с плохим контролем, и побочными эффектами лечения, и параметры, оцениваемые самим пациентом, должны сочетаться с объективными параметрами, отражающими патофизиологический компонент астмы.

### Время как фактор оценки контроля астмы

Уровень контроля над астмой у конкретного пациента может меняться в течение непродолжительного времени (дней или недель) под воздействием аллер-

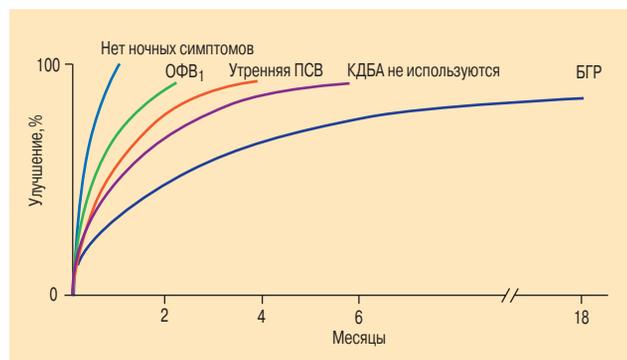


Рисунок. Кривая улучшения различных показателей контроля над астмой с течением времени на фоне применения иГКС (воспроизводится с разрешения [418])

Примечание: рисунок основан на данных [26]; статистический анализ времени достижения плато описан в [122]; БГР — бронхимальная гиперреактивность; КДБА — короткодействующий  $\beta_2$ -агонист.

генов или инфекционных триггеров или в ответ на лечение. Кривая улучшения состояния больного с течением времени на фоне лечения зависит от выбранного конечного показателя (рисунок) и типа лечения (например, иГКС или ДДБА). Таким образом, в перекрестных исследованиях взаимосвязь между различными показателями может изменяться в зависимости от времени оценки. Порядок повторного или появления тех или иных симптомов при обострении или после отмены иГКС также может меняться [30, 75].

В клинических исследованиях контроль над астмой оценивают в определенные моменты времени, для чего могут использоваться только отдельные показатели. Такие показатели, как симптомы, имеют клиническую значимость только при оценке за значительный период времени [76], а не на момент обследования. Согласно давнему общепринятому мнению, клинический контроль над астмой обычно оценивают в течение периода от 1 до 4 нед.; данный подход подтверждается эмпирическими данными [77].

### Использование параметров контроля над астмой в клинических исследованиях

Некоторые конечные показатели используются для оценки активности определенного вида лечения. Однако для контроля над астмой в целом желательно, чтобы одни и те же конечные показатели и суррогатные маркеры были применимы для оценки эффективности нескольких видов лечения. Основываясь на опыте с противовоспалительной терапией, часто предполагается, что будущий риск обострений непосредственно отражает изменения текущего клинического контроля. Однако эти 2 аспекта не всегда направлены, особенно при монотерапии ДДБА [41, 61] или при комбинированной терапии иГКС / ДДБА [78]. Такое несоответствие между текущим клиническим контролем и будущим риском необходимо принимать во внимание при оценке других методов лечения (например, терапия, направленная на снижение частоты риновирусной инфекции, может уменьшить частоту обострений без влияния на уровень клинического контроля). Следовательно, с учетом целей лечения астмы, связанных как с достижением хорошего контроля, так и с минимизацией

будущих рисков, нецелесообразно выбирать один конечный показатель для оценки контроля над астмой. В исследованиях клинической эффективности следует использовать соответствующие конечные точки, отражающие оба аспекта контроля над астмой.

### Анализ контроля над астмой в клинических исследованиях

Могут быть ситуации, в которых более целесообразно оценивать уровень контроля “в конце лечения” (например, если гипотеза исследования сосредоточена на пациентах, достигших определенного критерия после некоторого периода лечения). Однако в целом предпочтительно оценивать уровень контроля над астмой на протяжении всего исследования. Анализ данных за весь период лечения будет отражать величину и скорость ответа на лечение, степень вариабельности контроля и частоту обострений; все эти параметры отражают суммарное влияние лечения на контроль астмы. Обычно такой подход включает в себя оценку при каждом визите или, для записей в дневниках, оценку за несколько периодов продолжительностью 1–4 нед. Полученные множественные данные для каждого пациента можно проанализировать в смешанной модели (или эквивалентных видах анализа), что более предпочтительно, чем простое усреднение данных за весь период лечения, что увеличивает мощность исследования.

### Данные дневников при оценке контроля над астмой

Симптомы и обструкция дыхательных путей – неотъемлемые составные части определения астмы, отражающие важные компоненты контроля над астмой в клинической практике и клинических исследованиях. Однако симптомы отличаются высокой вариабельностью, а вопросники, заполняемые при визитах в клинику, ограничены способностью пациента вспомнить свое состояние за прошедший период [79] и тщательностью выполнения им врачебных рекомендаций, которая также меняется в течение нескольких недель до и после визита в клинику [80]. Обструкция дыхательных путей при астме также отличается значительной вариабельностью, а функция легких, измеренная после отмены изучаемого лекарства, не отражает повседневного состояния пациента на фоне лечения. Таким образом, для регистрации конечных показателей в обычной повседневной жизни пациента или для выявления временной динамики на фоне лечения предпочтительнее использовать дневники. Однако краткосрочные дневники, заполняемые в течение 1–2 нед. перед визитом в клинику, могут предоставить не больше информации о симптомах, чем клинические вопросники [81]. Важной проблемой долгосрочных дневников является аккуратность заполнения их пациентом (приверженность) [49], но высокой степени приверженности можно достигнуть при использовании удобных для

пациента электронных дневников [82]. Дневники также можно использовать для регистрации нежелательных явлений, влияния на повседневную активность и потребности в ресурсах здравоохранения [83, 84].

### Методы регистрации данных в дневниках

Большинство опубликованных данных получены при использовании бумажных дневников и механических пикфлоуметров. Внедрение электронных устройств позволяет неявно контролировать аккуратность регистрации данных пациентом. Большим открытием, как при астме, так и при других заболеваниях, оказалось то, что значительная часть данных в бумажных дневниках была фальсифицирована или внесена ретроспективно [49]. В настоящее время электронные устройства внедряются в клинические исследования для регулярной регистрации ежедневных показателей [85–87], в качестве апробации рекомендаций FDA. Электронные дневники улучшают качество данных [88, 89] и могут улучшить аккуратность мониторингования [82], что, в свою очередь, позволяет значительно уменьшить размер выборки [90]. Электронная регистрация уменьшает период закрытого доступа к базе данных [86]. Эти преимущества необходимо соотносить с затратами на оборудование, которые могут быть весьма существенными. Кроме того, необходимо уделять большое внимание надежности оборудования и программного обеспечения, удобству для пользователей, наличию быстрой технической поддержки, инструкциям и практическим вопросам, например: использованию в ночное время, перемещению между часовыми поясами и посменной работе [86, 88, 89]. В мета-анализе подтверждена эквивалентность бумажной и компьютеризированной регистрации показателей пациентами [91].

### Дневники

**Мониторинг симптомов.** Симптомы астмы неспецифичны, их частота и восприятие неодинаковы у различных пациентов. Авторы выявили большое количество шкал для оценки симптомов: от 0–3 до 0–12 баллов, как с текстовыми описаниями, так и без них; в большинстве исследований разделяли дневные и ночные симптомы и ночные пробуждения. Для охвата всего спектра симптомов астмы в некоторых дневниках содержатся вопросы о “симптомах астмы” без дальнейшего пояснения. В других дневниках такие симптомы, как хрипы, одышка и кашель регистрируются отдельно. Чем больше в дневнике содержится вопросов об отдельных симптомах, тем менее вероятно, что у пациента будут дни без проявлений астмы или он достигнет хорошего контроля над астмой [92]. В дневниках по-разному сформулированы вопросы о частоте, интенсивности и / или влиянии симптомов на повседневную активность без четкого разделения этих явлений; авторы не обнаружили публикаций, посвященных сравнению этих 3 характеристик симптомов.

У детей заполнение дневников родителями / опекунами может дать более подробную информацию, но

также может привести и к неполной регистрации данных [93]. Описание симптомов пациентами зависит от многих факторов, включая тип шкалы [94] и курение кого-либо из родителей [95]. Врачи и родители часто расходятся во мнении о наличии хрипов [96, 97]. Интересным вариантом в педиатрических исследованиях является использование иллюстрированных дневников, которые могут заполняться ребенком самостоятельно [98].

Информация о симптомах, полученная из дневников, интерпретируется по-разному [99]. Чаще всего в исследованиях как взрослых, так и детей анализируют число дней без проявлений астмы [100] или, наоборот, число дней с проявлениями астмы в течение недели [16]; это соответствует критериям хорошо контролируемой астмы [8, 9]. Для достижения единообразия между разными исследованиями показатель “дни без симптомов” должен быть сформулирован отдельно от вопроса о “симптомах астмы”. Несмотря на простоту оценки, показатель “дни без симптомов” нечувствителен к изменению состояния больных с очень легкой астмой, когда улучшение слабо выражено, и при тяжелой астме, когда симптомы появляются каждый день. В таких популяциях более целесообразно сравнивать среднюю разницу в группах. Балльную оценку разных симптомов часто объединяют в средний или суммарный балл, либо отдельно для дневных и ночных часов, либо в виде “общего балла симптомов астмы” [101], но эти показатели мало стандартизованы.

**Использование бронходилататоров.** Применение короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов с быстрым наступлением эффекта может отражать частоту и интенсивность симптомов, переносимость проявлений астмы пациентом, обычный уровень физической активности и продолжительность действия любого регулярно используемого  $\beta_2$ -агониста (как правило, ДДБА). В клинических исследованиях применение  $\beta_2$ -агонистов обычно описывается количественно в виде числа ингаляций или вдохов в сутки или числа дней без использования бронходилататоров. Однако для одних  $\beta_2$ -агонистов обычная доза составляет 1 ингаляцию, а для других – 2 ингаляции (и даже в последнем случае пациенты могут ингалировать только 1 дозу препарата). Для уменьшения гетерогенности данных мы рекомендуем регистрировать использование  $\beta_2$ -агонистов в виде “числа использований”, а не “вдохов” в сутки. Это различие должно быть четко разъяснено в инструкции к дневнику. Пациенты могут интерпретировать вопрос “сколько раз в день” как “количество вдохов” или “число использований”, поэтому следует избегать данной формулировки.

Некоторые  $\beta_2$ -агонисты применяются заблаговременно (например, для предотвращения приступа при физической нагрузке). Это может отражаться в уменьшении соотношения числа дней без применения  $\beta_2$ -агонистов к числу дней без симптомов астмы [33, 102]. В некоторых исследованиях применение  $\beta_2$ -агонистов перед физической нагрузкой исключается из анализа [103], а другие анализируют

эти ситуации отдельно [104]. Авторы данного документа рекомендуют регистрировать отдельно применение  $\beta_2$ -агонистов для устранения симптомов и для их профилактики.

При астме у детей использование бронходилататоров по потребности часто контролируется родителями [105], что может вносить разночтения в результаты. В одном исследовании у детей обнаружена слабая взаимосвязь между электронной регистрацией использования КДБА и балльной оценкой тяжести симптомов [106]. Остается неясным, приводит ли применение бронходилататоров для устранения симптомов под контролем родителей к более точной оценке контроля над астмой, чем их самостоятельное использование. Следовательно, необходимо регистрировать как симптомы, так и применение  $\beta_2$ -агонистов.

Применение  $\beta_2$ -агонистов представляет собой непрерывную количественную оценку контроля над астмой, но вопросы регистрации остаются проблематичными. Кривая ежедневного применения  $\beta_2$ -агонистов обычно смещена вправо, но суточная медиана может скрывать периодическое частое использование бронходилататоров (например, если пациент использует  $\beta_2$ -агонист 8 раз в сутки 3 дня в неделю, медиана применения по-прежнему составит 0 раз в сутки). Регистрация среднего суточного использования (общее количество использований за неделю, деленное на 7) более информативна, но не позволяет выделить периодическое частое использование на фоне повседневного редкого применения бронходилататоров. Поэтому авторы рекомендуют регистрировать как количество дней, свободных от применения бронходилататоров, так и среднее количество использований в сутки; последний показатель усредняют за неделю.

**Валидизация дневников регистрации симптомов и потребности в бронходилататорах).** Поскольку дневники представляют собой особый вид вопросника, они должны проходить те же процедуры валидации, что и вопросники, но это происходит редко. Даже небольшие различия формулировок и критериев в дневниках могут значительно повлиять на результаты клинических исследований [23], поэтому стандартизация очень важна.

В некоторых исследованиях валидизировали дневники относительно клинических вопросников, но применение последних ограничено способностью пациентов описывать свое предшествующее состояние по памяти. Такая же проблема встает при использовании общей врачебной оценки в качестве эталона сравнения, поскольку она слишком сильно зависит от способности пациентов вспомнить свои симптомы и потребность в бронходилататорах. При использовании электронных дневников, позволяющих избежать ошибок из-за плохой памяти, можно проводить валидизацию клинических вопросников относительно дневников, а не наоборот.

*N.C.Santanello et al.* опубликовали результаты валидации вопросников по астме у взрослых [83] и детей в возрасте от 6 до 14 лет [85]. В 2 плацебо-

контролируемых исследованиях дневники для взрослых показали хорошую внутреннюю согласованность и воспроизводимость. Продольные взаимосвязи были сильнее для среднесуточной ПСВ, чем для еженедельно измеряемого в клинике ОФВ<sub>1</sub> [83]. Дневник для детей (для записей в дневные часы) обладал приемлемой продольной конструктивной валидностью по сравнению с врачебной оценкой и качеством жизни у пациентов в стабильном и нестабильном состоянии [85]. *E.F. Juniper et al.* разработали и валидизировали на основании Вопросника контроля над астмой (АСQ) дневник и обнаружили, что его измерительные свойства за одну неделю были сходны с АСQ, заполняемым в конце той же недели [81].

**Реактивность.** Несмотря на низкое качество данных в бумажных дневниках, их показатели во многих исследованиях достоверно реагируют на лечение на групповом уровне. Показатель “дни без симптомов” в целом хорошо реагировал на лечение пациентов, имевших в начале исследования частые симптомы [16, 26, 107, 108], но этот показатель ограничен “верхним порогом” у пациентов с легкой астмой и “нижним порогом” у пациентов с тяжелой астмой. Изучение реактивности дневников *N.C. Santanello* было ограничено недостаточной эффективностью исследуемого препарата в отношении сравниваемого показателя (ОФВ<sub>1</sub>) [85]. Для валидации дневника АСQ в качестве эталона использовалась врачебная оценка, поэтому реактивность была выше у клинического вопроса, заполненного в один день с врачебным осмотром, что неудивительно [81].

На фоне применения иГКС динамика симптомов и потребности в бронходилататорах происходит быстро: статистически достоверное снижение достигается менее чем за 1 нед. [26, 109]. Ночные пробуждения быстро исчезают, тогда как дневные симптомы и потребность в бронходилататорах продолжают уменьшаться в течение 7 мес. и дольше [26] (рисунок).

**Минимальная значимая разница.** Оценка минимального значимого изменения дневниковых показателей ограничена выбором эталона для сравнения. Редко исследуется минимальная значимая разница для балльной оценки симптомов; в большинстве работ просто указываются статистически достоверные изменения среднего балла. *N.C. Santanello et al.* отметили, что минимальное ощущаемое пациентом улучшение симптомов (шкала – от 0 до 6, исходное значение – 3) составило –0,31, а потребность в бронходилататорах – –0,81 вдохов в сутки (исходное значение – 5,4 вдохов в сутки) [110]. Для многомерной шкалы АСQ клинически значимым было изменение на 0,5 балла (шкала – от 0 до 6, исходное значение – 1,5) [111].

### Амбулаторная оценка легочной функции

Амбулаторная регистрация ПСВ или ОФВ<sub>1</sub>, либо обоих показателей, позволяет ежедневно объективно оценивать обструкцию дыхательных путей и является одним из самых часто используемых конечных показателей в клинических исследованиях.

Подтверждена безопасность данного метода с низкой частотой бронхоспазма, индуцированного маневром форсированного выдоха [88, 112]. После соответствующего обучения можно достичь высокой воспроизводимости мониторинга ПСВ и ОФВ<sub>1</sub> у одного и того же пациента в домашних условиях [88, 112], но методику измерения ПСВ и спирометрии следует проверять при каждом визите больного. Для улучшения качества дыхательного маневра используется обратная видеосвязь [113]. Следует всегда просить пациентов регистрировать симптомы в дневниках до измерения ПСВ во избежание искажения результатов. В некоторых исследованиях данные за первые 1–2 дня расценивались как тренировочные и исключались из анализа [114]. У детей, даже при тщательном обучении, результаты спирометрии в домашних условиях высоко вариабельны [115], поэтому в исследованиях у детей амбулаторное мониторирование легочной функции имеет небольшое значение.

Не существует стандартизованных методов регистрации результатов амбулаторной спирометрии, но можно использовать основные рекомендации по проведению лабораторного обследования [116]. Исключение составляет то, что выбор лучшего дыхательного маневра не должен основываться на максимальной сумме показателей ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ (форсированной емкости легких), поскольку показатель ФЖЕЛ при самостоятельном выполнении может быть не столь достоверным, как ОФВ<sub>1</sub> [88]. Обычно анализируется максимальное из 3 последовательных измерений. В большинстве опубликованных исследований регистрируют утренние показатели, измеренные после пробуждения или в определенные промежутки времени (например, между 6:00 и 8:00 утра). Однако использование временных промежутков скорее повышает, а не уменьшает гетерогенность измерений, поскольку суточные изменения в большей степени зависят от длительности периода времени после пробуждения, чем от времени дня [117]. Для получения более стабильных результатов пациентов обычно просят измерять ПСВ до приема исследуемого препарата и желательно до использования бронходилататора по потребности, но, в отличие от спирометрии в клинике, нецелесообразно требовать от пациентов отмены  $\beta_2$ -агонистов [118].

В клинических исследованиях самым часто используемым дневниковым показателем легочной функции является средняя утренняя ПСВ. Исходя из основных принципов статистики, более предпочтительно анализировать ПСВ в абсолютных величинах (л / мин) с поправками в рамках статистической модели на возраст, рост, пол и расу пациента, чем в процентах от должного значения, поскольку взаимосвязь между этими факторами в исследуемой популяции будет смоделирована по реальным данным, а не по рассчитанным при исследовании других популяций. Однако для исходной характеристики изучаемой популяции данные о легочной функции лучше всего выражать в процентах от должных значений с указанием методики расчета.

**Реактивность.** Амбулаторная легочная функция высокочувствительна к терапии иГКС или ДДБА, при этом утренняя ПСВ реагирует больше, чем вечерняя [118, 119], а утренняя и вечерняя ПСВ реагируют больше, чем утренний и вечерний ОФВ<sub>1</sub> [26]. При использовании иГКС достоверные различия между группами отмечаются уже через 1–4 дня [26, 119, 120]. При электронной спирографии достоверные различия между группами можно обнаружить даже при очень легкой астме, когда разница в симптомах трудноуловима [121]. На фоне применения иГКС утренняя ПСВ продолжает улучшаться в течение 2–3 мес. [122, 123]. Включение в анализ ПСВ, измеренной после регулярного [15, 119] или по потребности [118] применения  $\beta_2$ -агонистов, значительно уменьшает ответ ПСВ на иГКС.

**Минимальная значимая разница.** N.C.Santanello сообщил, что минимальное ощущаемое пациентом улучшение ПСВ у больных с исходным ОФВ<sub>1</sub> около 60 % от должного [124] составляло 18,8 л / мин [110], но этот результат нельзя распространять на пациентов с более сохранной функцией легких. В большинстве случаев при расчете мощности исследований, оценивавших эффективность лечения, клинически значимая разница для утренней ПСВ составляла 15–20 л / мин, но размер выборки в этих исследованиях колебался от 40 [125] до почти 200 [126] участников в группе. Адекватность рассчитанного размера группы удается оценить редко, т. к. лишь в отдельных статьях указан источник данных, использовавшихся при расчетах.

### Вариабельность пиковой скорости выдоха

Вариабельность легочной функции представляет собой аспект контроля над астмой, отличный от статической легочной функции, но оба можно использовать. Существует множество вариантов расчета суточной вариабельности [127], но чаще всего используется средний (за 7 дней) процент разброса (отношение разницы максимального и минимального значений в течение дня к среднему значению). При измерении ПСВ 2 раза в сутки верхняя граница нормального среднего процента разброса (95%-ный доверительный интервал для контрольной популяции) составляет 8 % [114] (9,3 % – для подростков [127]), который возрастает до 19 % при более частых измерениях [117]. Пороговое значение суточной вариабельности в 20 %, часто используемое при диагностике астмы или подтверждении персистирующей астмы [5, 8], нельзя применять при мониторинге 2 раза в сутки. Данный критерий получен при использовании косинор-анализа с 4-кратным измерением ПСВ в течение суток у пациентов с четкой циркадианной вариабельностью вскоре после госпитализации по поводу астмы [128].

Самым частым методом расчета вариабельности ПСВ в разные дни является минимальная ПСВ (или минимальная утренняя ПСВ) за 1–2 нед., деленная на максимальную ПСВ [8, 69, 123]. По мере снижения вариабельности ПСВ данный показатель увеличивается.

Приведенные выше расчеты были разработаны для использования в клинической практике, но в клинических исследованиях вариабельность ПСВ также можно оценивать с помощью стандартных математических методов, например стандартного отклонения [51, 129, 130] или коэффициента вариации [131]. Сложный анализ флуктуаций показал взаимосвязь между вариабельностью ПСВ и риском осложнений [131].

### Анализ дневниковых показателей

В прошлом влияние лечения на дневниковые показатели часто оценивали с помощью анализа ANOVA или парного t-теста для средних за весь период лечения [16] или за последние 1–2 нед. лечения [132], при этом результаты обычно выражали в виде средних или суммарного изменения по сравнению с исходным значением (абсолютного или в процентах). Однако в последнее время применяются смешанные модели анализа или обобщенные оценочные уравнения, которые выигрывают в мощности благодаря множественным данным для каждого участника [133, 134] и лучше отражают контроль над астмой за весь период лечения. Использование подобных статистических методов позволит уменьшить размер выборки в клинических исследованиях.

### Клинические взаимосвязи

Несмотря на то, что в клинических исследованиях обычно регистрируют симптомы и показатели легочной функции, взаимосвязи между ними описываются редко [99]. Балльная оценка симптомов у взрослых и детей в целом умеренно или слабо коррелирует с другими конечными показателями при астме, в т. ч. со статическими параметрами функции легких, вариабельностью ПСВ, реактивностью дыхательных путей и воспалением [69, 70, 123, 135], что соответствует гипотезе о принадлежности этих показателей к разным составляющим контроля над астмой. Отсутствие корреляции также может быть частично обусловлено низкой специфичностью симптомов астмы и различиями в выраженности и скорости ответа на лечение [26].

Обнаружено, что увеличение вариабельности ПСВ сопровождается повышением риска обострений [19, 131]. Ожидается, что новый анализ флуктуаций повторных измерений легочной функции сможет прогнозировать обострения независимо от средней ПСВ [131]. Это вновь повысит внимание к амбулаторному мониторингованию ПСВ и ОФВ<sub>1</sub> при астме.

### Ключевые моменты и рекомендации: клинические исследования

1. Во всех клинических исследованиях для оценки контроля над астмой у взрослых и детей, а также для оценки состояния пациентов перед рандомизацией целесообразно использовать дневники, т. к. не все пациенты могут ретроспективно вспомнить свое состояние, и на результаты обычных

вопросников влияет меняющаяся приверженность к лечению.

2. В связи с доказанным преимуществом электронных дневников по сравнению с бумажными желателно использовать электронные дневники для улучшения качества данных. Однако следует удостовериться в их технической надежности и удобстве для пациента. Для повышения приверженности к дневникам пациенты должны знать о возможности сохранения всех данных в памяти электронного дневника. В связи с различием в качестве электронных и бумажных данных факт использования электронных дневников должен четко отражаться в резюме и статьях.
3. Дневники должны быть удобны для чтения и спланированы так, чтобы мониторинг было менее обременительным для пациента.
4. Необходимо стремиться к использованию стандартизованных дневников, официально валидизированных для соответствующей популяции больных астмой (при легкой или тяжелой степени заболевания, для детей или взрослых, для самостоятельного заполнения или заполнения опекунами).
5. Дневники должны содержать вопросы о симптомах астмы, ночных пробуждениях из-за астмы и потребности в бронходилататорах. Эти вопросы не равнозначны вопросам о частоте, интенсивности и влиянии симптомов. Во всех отчетах о клинических исследованиях необходимо приводить фактические формулировки вопросов в дневниках (на языке оригинала).
6. Показатель “дни без симптомов” является информативным дневниковым параметром, но у больных с очень частыми или очень редкими симптомами он не всегда быстро реагирует на лечение. Этот показатель следует выводить из общего вопроса о “симптомах астмы”, а не из нескольких вопросов об отдельных симптомах.
7. В инструкциях к дневнику должно быть указано, как пациент должен регистрировать использование  $\beta_2$ -агонистов. Применение  $\beta_2$ -агонистов не для облегчения симптомов, а по другим причинам (например, перед физической нагрузкой), следует регистрировать отдельно. Использование бронходилататоров по потребности должно выражаться как в процентах дней без их применения, так и в количестве использований (не вдохов) в сутки в среднем за 1 нед.
8. В некоторых исследованиях применяется амбулаторная оценка легочной функции (ОФВ<sub>1</sub> и / или ПСВ) в дополнение к дневниковым записям о симптомах или измерению ОФВ<sub>1</sub> в клинике. Средняя утренняя ПСВ дает информацию о текущем клиническом контроле, а вариабельность ПСВ является самостоятельным фактором риска будущих обострений.
9. В клинических исследованиях с электронным анализом данных предпочтительно использовать не старые методы (например, средний процент разброса), а стандартные статистические методы оценки вариабельности.

10. При возможности следует собирать и оценивать данные дневников за весь период лечения для оценки контроля над астмой в течение более длительного времени. Следует по возможности использовать такие методы статистического анализа как смешанные модели анализа или обобщенные оценочные уравнения, которые позволят увеличить мощность исследования и получить больше информации о контроле над астмой между визитами в клинику.

Эти положения также применимы к клиническим исследованиям в первичном звене здравоохранения, однако необходимо учитывать следующее:

- в первичном звене здравоохранения следует утвердить стандартизованные дневники для клинических исследований, подходящие для разнообразных популяций пациентов, часто для пациентов с более легкой астмой;
- в клинических исследованиях, проводимых в первичном звене здравоохранения, “дни без симптомов” могут быть неподходящим конечным показателем вследствие низкой чувствительности при легкой астме.

#### Ключевые моменты и рекомендации: клиническая практика

1. Симптомы и функция легких относятся к различным составляющим астмы и плохо коррелируют в динамике у отдельных пациентов, поэтому оба эти показателя должны мониторироваться врачами, оценивающими контроль над астмой в клинической практике.
2. Для большинства пациентов нет необходимости длительно вести дневники, но это может быть целесообразным у “низкочувствительных” пациентов, которые слабо ощущают бронхиальную обструкцию, или у пациентов с частыми обострениями.
3. Когда пациенты мониторуют легочную функцию в амбулаторных условиях, то на приеме у врача им следует измерять легочную функцию с помощью того же прибора для возможности адекватного сравнения результатов.
4. Мониторирование легочной функции в домашних условиях с регистрацией в дневниках информативно при подтверждении диагноза астмы. Верхняя граница нормы для процентного отклонения от среднего значения при 2-кратном измерении в сутки составляет 8 %, а не 15–20 %, как традиционно считается.

#### Вопросы применения у детей

1. В исследованиях с участием детей необходимо использовать дневники, специально утвержденные для данной возрастной группы.
2. При исследованиях с участием детей, как и взрослых, использование бумажных дневников сопровождается низкой аккуратностью ведения и фальсификацией данных.

- У детей в возрасте до 12 лет заполнение дневника опекуном может предоставить более полную информацию, но одновременно привести к появлению ошибок. Использование иллюстраций симптомов может помочь ребенку самостоятельно заполнять дневник.
- Амбулаторная оценка легочной функции не имеет большого значения в исследованиях у детей.

### Вопросы для дальнейших исследований

- Необходима обязательная проверка внутреннего соответствия и воспроизводимости “тест–ретест” дневниковых показателей, а также их корреляции с другими конечными показателями при астме для разработки комплекса дневников, вопросов и шкал для различного применения (при легкой или тяжелой астме, для детей или взрослых, для заполнения ребенком или родителями, для длительного или кратковременного использования).
- Необходимо установить минимально значимую разницу для расчета мощности исследования, если основными конечными показателями являются параметры дневника. Эта работа должна начинаться с анализа прогностической значимости различных показателей контроля над астмой на будущей риск для пациента.
- Первоочередной задачей является разработка способов усиления приверженности к ведению дневников, особенно в течение длительного времени.
- Существует настоятельная потребность в надежных, недорогих, удобных для пациента электронных устройствах и интерактивном программном обеспечении на основе Интернета для регистрации симптомов и легочной функции в дневниках во избежание фальсификации данных и для получения более достоверной информации о взаимосвязи дневниковых показателей с другими параметрами.
- Анализ флуктуаций динамики ПСВ или ОФВ<sub>1</sub> в амбулаторных условиях заслуживает дальнейшей разработки и валидации в плане прогнозирования исходов заболевания.

## Функция легких и бронхиальная гиперреактивность

### Спирометрия

**Измерение и анализ.** Исходя из определения астмы и целей лечения [8, 9], спирометрия является одним из основных методов оценки контроля над астмой. Она представляет собой объективное и высоко воспроизводимое измерение ограничения воздушного потока вследствие сокращения гладких мышц или структурных изменений. Основные спирометрические параметры, характеризующие астму, включают в себя ОФВ<sub>1</sub>, форсированную жизненную емкость легких – ФЖЕЛ (или ЖЕЛ, или ОФВ<sub>6</sub>), отношение

ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ, реакцию на бронходилататор (изменение ОФВ<sub>1</sub> после ингаляции бронходилататора) и постбронходилатационную спирометрию.

В клинических исследованиях добронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> определяется как ОФВ<sub>1</sub> после отмены КДБА и ДДБА в течение времени, соответствующего продолжительности их действия (например, ≥ 6 ч для КДБА и ≥ 12 ч для ДДБА). Добронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> используется в качестве основного конечного функционального показателя в большинстве клинических исследований, посвященных астме, в течение последних 30 лет. Это связано с тем, что обструкция дыхательных путей является основной характеристикой астмы. Добронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> зависит от кратковременных колебаний ограничения воздушного потока и поэтому может рассматриваться как показатель контроля над астмой. Соблюдение рекомендаций АТО / ЕРО [136] минимизирует зависимость результата от усилия пациента. Пожилые пациенты могут достаточно качественно выполнять спирометрию [137]. Разработаны специальные рекомендации АТО / ЕРО для детей дошкольного возраста [138].

Постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> определяется как ОФВ<sub>1</sub>, измеренный через 15 мин после ингаляции 400 мг альбутерола или его эквивалента. Не требуется указывать, были ли отменены ДДБА или изучаемый препарат, т. к. после ингаляции 400 мг альбутерола ОФВ<sub>1</sub> близок к плато. Постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub>, по-видимому, определяется структурой дыхательных путей и может использоваться как показатель тяжести астмы при ее определенных фенотипах. Как добронходилатационный, так и постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> могут изменяться на фоне лечения, влияющего на исходную активность заболевания. В клинической практике легочную функцию обычно измеряют без отмены поддерживающей терапии. В результате ОФВ<sub>1</sub> на фоне лечения будет достоверно отличаться от добронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> только у пациентов, получающих ДДБА. Для стандартизации измерение ОФВ<sub>1</sub> на фоне лечения необходимо проводить после отмены КДБА.

Клинические исследования предъявляют более строгие требования к воспроизводимости ОФВ<sub>1</sub> в рамках одного теста – не более 100 мл, в отличие от 150 мл, рекомендованных АТО / ЕРО для обычной практики [136]. Наиболее подходящим конечным спирометрическим показателем является добронходилатационный ОФВ<sub>1</sub>, скорректированный по исходному значению. Методика его измерения тщательно стандартизирована и позволяет сравнивать между собой результаты большинства исследований, т. к. сегодня это, несомненно, самый часто используемый конечный показатель в исследованиях астмы. Что касается утренней ПСВ, то, как было указано выше, спирометрические конечные показатели для взрослых и детей / подростков следует анализировать, в первую очередь, в виде абсолютных данных (с поправкой на возраст, пол и рост), а не в процентах от должных величин. В долговременных исследованиях

(> 12 мес.) у детей < 18 лет модель анализа должна включать в себя поправку на рост при каждом визите. Анализ динамики спирометрических данных может включать смешанные модели анализа или расчет площади под кривой ОФВ<sub>1</sub>, что дает возможность использовать преимущества множественных точек данных.

Изменения реакции на БД при астме описаны в небольшом числе клинических исследований, но данный показатель не рекомендуется использовать в качестве конечного из-за “эффекта потолка”, особенно если данные добронходилатационной спирометрии близки к лучшим для данного пациента. Кроме того, любой расчет изменений удваивает колебания измерения.

**Должные значения и воспроизводимость.** Должные значения и проценты от должных ОФВ<sub>1</sub> и / или ФЖЕЛ используются в основном в клинических исследованиях как критерии включения или исключения [139], а также для характеристики исследуемой популяции. Они позволяют сравнивать результаты разных исследований с разным возрастным-половым составом пациентов. Проценты от должных величин не должны использоваться в качестве конечных показателей [139], за исключением вышеописанного применения в долгосрочных педиатрических исследованиях. В рекомендации АТО / ЕРО 2005 г. [140] приведены должные значения ECSC для Европы [141] и NHANES III для Северной Америки [142], включая латиноамериканцев, эти величины также применимы для Центральной и Южной Америки [143]. Для каждого показателя легочной функции нижняя граница нормы определяется по 5-му перцентилю.

Кратковременная (< 1 ч) воспроизводимость ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ у одного и того же пациента очень хорошая: не более 200 мл и 5 % как для здоровых лиц, так и для больных астмой всех возрастов [144, 145]. Значения, отличающиеся на меньшую величину, приемлемы как с биологической, так и с технической точки зрения. Бронхиальная астма характеризуется вариабельным ограничением воздушного потока, поэтому ожидается, что воспроизводимость ОФВ<sub>1</sub> на разных визитах (без лечения) будет достоверно лучше у здоровых лиц, чем у больных астмой [146]. Однако, несмотря на интуитивную готовность к такому результату, известно очень мало данных, подтверждающих, что вариабельность ОФВ<sub>1</sub> в разных попытках коррелирует с контролем над астмой в целом.

**Ответ на лечение и временная шкала.** Согласно воспроизводимости у одного и того же пациента увеличение ОФВ<sub>1</sub> у пациентов с астмой и исходной обструкцией дыхательных путей считается значимым, если повышается на  $\geq 12\%$  и 200 мл [140]. В клинических исследованиях такое улучшение после приема бронходилататора часто оговаривается заранее как критерий включения, объективно подтверждающий диагноз астма [139]. ОФВ<sub>1</sub> меняется быстрее, чем ФЖЕЛ, т. к. ФЖЕЛ обычно ближе к нормальному или максимальному для данного пациента значению. Несмотря на то, что у пациентов с легкой или хорошо

контролируемой астмой исходный ОФВ<sub>1</sub>, измеренный в клинике, часто находится в пределах нормальных значений [147–149], во взрослых популяциях “эффект потолка” для динамики ОФВ<sub>1</sub> на фоне лечения наблюдается не всегда [121, 150].

ОФВ<sub>1</sub> реагирует на быстродействующие ингаляционные бронходилататоры в течение 10 мин, и этот эффект сохраняется не менее 2 ч [151]. На ингаляционные бронходилататоры с более медленным началом действия (сальметерол и антихолинэргические препараты) ОФВ<sub>1</sub> реагирует в течение 1 ч [152]. На фоне терапии иГКС [26] или преднизолоном в течение нескольких дней увеличивается как до-, так и постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub>, и это улучшение сохраняется в течение дней и недель после отмены иГКС [153]. Измерение постбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> в течение многих лет рекомендуется для мониторинга динамики легочной функции, поскольку этот показатель в меньшей степени зависит от вариабельности тонуса гладких мышц. Несмотря на то, что постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> не дает непосредственной информации о структуре дыхательных путей, он рекомендуется для использования в качестве функционального показателя ремоделирования дыхательных путей [154, 155].

Минимальная значимая разница (МЗР) для улучшения и ухудшения ОФВ<sub>1</sub>, основанная на восприятии этих изменений пациентом, составляет около 10 % [110, 156], но эта цифра не окончательная. Эта разница превышает ожидаемую вариабельность повторных измерений (“тест–ретест”) [140].

**Взаимосвязь с другими показателями контроля над астмой.** Ограничение воздушного потока является главной причиной одышки и чувства стеснения в грудной клетке, но ОФВ<sub>1</sub> и симптомы астмы слабо связаны между собой. При поперечном анализе, например, при включении в исследование, добронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> (% от должного) взаимосвязан с большинством других показателей контроля над астмой [3, 61, 157]. Однако корреляция его с симптомами обычно слабая [158–161], а корреляция с качеством жизни практически отсутствует [162, 163]. Динамика ОФВ<sub>1</sub> также взаимосвязана с изменением большинства других конечных показателей при астме [164–166]. Тем не менее эти взаимосвязи опять же, как правило, крайне слабые, включая показатели воспаления в дыхательных путях [167].

При оценке будущего риска низкие значения добронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> (% от должного) [66, 168, 169] или низкие значения ОФВ<sub>1</sub> на фоне лечения или при случайных измерениях (% от должного) [170–172] являются сильными независимыми факторами прогноза последующих обострений астмы. Обратимость на фоне приема бронходилататора также является независимым фактором риска смерти от астмы [168].

Данные результаты показывают, что спирометрия является источником дополнительной информации, которую не предоставляют другие конечные показатели [3, 173]. Действительно, улучшение симпто-

мов на фоне лечения, например ДДБА, может наблюдаться без изменений добронходилатационного  $ОФВ_1$  [61]. Изменения  $ОФВ_1$  в умеренной степени взаимосвязаны с изменениями ПСВ [174]. Реакция на бронходилататор лишь незначительно коррелирует со степенью БГР и воспаления в дыхательных путях, но является независимым фактором, прогнозирующим ответ на терапию иГКС [156, 175]. Однако в большинстве клинических исследований не сообщается о таких взаимосвязях, даже если они изучались.

### Пиковая скорость выдоха

ПСВ уступает  $ОФВ_1$  как измеряемый в клинике показатель обструкции, т. к. не имеет преимуществ по воспроизводимости, точных должных значений для многих популяций и может недооценивать бронхиальную обструкцию у пациентов с ремоделированием дыхательных путей. При долговременной регистрации ПСВ в клинике следует по возможности использовать один и тот же прибор. Измерение ПСВ лучше подходит для амбулаторного мониторинга для динамической оценки у одного и того же пациента в течение определенного времени, хотя при появлении компактных электронных приборов респираторной и успешной альтернативой пикфлоуметрии стало ежедневное мониторирование  $ОФВ_1$  в домашних условиях [121] (см. раздел “Амбулаторная оценка легочной функции”). В последнее время снова возрос интерес к амбулаторной оценке легочной функции благодаря появлению нового анализа флуктуаций, который, как было показано, прогнозирует течение заболевания [131] (см. раздел “Данные дневников при оценке контроля над астмой: Вариабельность пиковой скорости выдоха”).

### Легочные объемы и сопротивление дыхательных путей

Всего несколько клинических исследований использовали в качестве конечных показателей другие легочные функциональные тесты, помимо спирометрии или бронхопровокационных тестов. Хотя гиперинфляция легких вносит определенный вклад в ощущение одышки и стеснения в грудной клетке при обострениях астмы или физической нагрузке [176], в настоящий момент не получено убедительных доказательств, что снижение остаточного объема или функциональной остаточной емкости легких, наблюдающееся на фоне лечения одновременно с увеличением  $ОФВ_1$  или ФЖЕЛ, дает дополнительную клинически значимую информацию.

Сопротивление дыхательных путей возрастает при обострениях астмы и снижается при успешном лечении астмы. Его можно измерить при бодиплетизмографии или другими способами (методом форсированных осцилляций или методом прерывания). Измерение сопротивления дыхательных путей имеет следующие преимущества перед спирометрией: 1) нет необходимости в форсированных дыхательных маневрах; 2) исчезает влияние глубоких вдохов [177]; 3) можно использовать у детей дошкольного возраста [178, 179]. Метод форсированных осцилляций стан-

дартизован ЕРО [180]. Однако недостатками методов оценки сопротивления дыхательных путей являются стоимость оборудования, небольшое количество валидизирующих исследований, необходимость в специальном обучении персонала и более низкое соотношение “сигнал–помехи”, по сравнению с измерением  $ОФВ_1$  [181].

### Гиперреактивность дыхательных путей

**Методы и параметры.** Гиперреактивность дыхательных путей, или бронхиальная гиперреактивность (БГР), представляет собой объективный стандартизованный метод оценки вариабельного ограничения воздушного потока. БГР отражает повышенную чувствительность дыхательных путей к ингалируемым стимулам, что является важной проблемой у большинства больных астмой, даже при нормальных показателях спирометрии. БГР можно определить с помощью “прямых” и “непрямых” провокационных тестов [182, 183], которые используют механизм влияния различных веществ на гладкую мускулатуру. В качестве прямых стимулов чаще всего применяются метахолина хлорид и гистамина дифосфат, но эти тесты и их результаты не являются взаимозаменяемыми [182, 184]. В настоящее время чаще всего используют непрямые стимулы, влияющие на различные клеточные механизмы: гипертонический раствор хлорида натрия, аденозинмонофосфат (АМФ) и маннитол [182, 183, 185].

Рекомендации по проведению бронхопровокационных тестов были опубликованы ЕРО [182] и АТО [184]. Существует 2 безопасных и валидизированных способа ингаляции водных растворов фармакологических стимулов: метод спокойного дыхания в течение 2 мин [182–184] и дозиметрический метод [182–184]. Оба эти метода хорошо стандартизованы, но не являются взаимозаменяемыми [186]. В настоящее время на рынке появляются новые дозиметрические методы, которые могут стать удобной альтернативой при условии их валидации относительно 2 вышеупомянутых “золотых стандартов”.

Вне зависимости от метода регистрируют только 1-ю часть сигмовидной логарифмической кривой концентрации или логарифмической кривой “доза–ответ”. Кривую обычно описывают согласно ее положению: провокационная доза / концентрация (ПД или ПК), вызывающая определенную степень сужения дыхательных путей (например, снижение  $ОФВ_1$  на 20 %:  $ПК_{20}$ ,  $ПД_{20}$ ), выраженную в виде логарифмической интерполяции [182, 183]. Принято использовать  $ПК_{20}$  для метода спокойного дыхания, а  $ПД_{20}$  – для дозиметрического метода (хотя дозу, попавшую в дыхательные пути, можно определить только приблизительно). В контрольной группе лиц, не страдающих астмой, часто нельзя получить снижения  $ОФВ_1$  на 20 %; для них достоверной альтернативой является т. н. метод экстраполяции по 2 точкам [187]. Экстраполяция кривой “доза–ответ” категорически не рекомендуется. У детей при проведении бронхопровокационных тестов вместо  $ОФВ_1$  можно измерять сопротивление дыхательных путей,

однако этот способ требует дальнейшей валидации [138, 188].

При соблюдении современных рекомендаций бронхопровокационные тесты безопасны [182–184] и хорошо переносятся даже маленькими детьми [138, 189]. Под рукой всегда должно быть подробное описание лабораторных методик. Всегда необходимо соблюдать меры предосторожности [182–184].

**Должные значения и воспроизводимость.** Нормальные значения  $ПК_{20}$  для метахолина хлорида и гистамина дифосфата –  $\geq 8$  мг / мл [190], тогда как для  $ПД_{20}$  –  $\geq 7,8$  мкмоль для обоих веществ [191]. Границы нормы экстраполяции по 2 точкам для метахолина –  $< 2,39$  % снижения / мкмоль, но, по-видимому, зависят от возраста и исходного  $ОФВ_1$  [192]. Границы нормы  $ПК_{20}$  для АМФ предположительно –  $\geq 200$  мг / мл [193].  $ПК_{20}$  и  $ПД_{20}$  адекватно описываются их геометрическими средними значениями и геометрическими стандартными отклонениями (выраженными как удвоение концентрации или дозы соответственно).

95%-ный доверительный интервал для  $ПК_{20}$  и  $ПД_{20}$ , измеренных повторно через короткое время, для гистамина и метахолина составляет  $\pm 1,5$  удвоенной дозы [182], а для АМФ –  $\pm 1,7$  удвоенной дозы [194]. Внутриклассовый коэффициент корреляции для повторных измерений методом экстраполяции по 2 точкам составляет для гистамина только 0,26, но может улучшиться при расчете методом наименьших квадратов [195]. Существуют рекомендации для расчета размера выборки по  $ПК_{20}$  и  $ПД_{20}$  [196].

**Ответ на лечение и временная шкала.** Бронхопровокационные пробы быстро реагируют на назначение функциональных антагонистов, например КДБА [197] и ДДБА [198]. Ингаляции КДБА должны прекращаться за 8 ч, а ДДБА – за 36 ч до проведения теста [182–184]. Даже через 24 ч после отмены сальметерола остается смещение  $ПК_{20}$  более чем в 2 раза [198]. В клинических исследованиях необходимо учитывать влияние таких “безлекарственных” периодов на другие конечные показатели.

Бронхопровокационные тесты очень удобны для оценки эффективности терапии, модифицирующей течение заболевания, например противовоспалительных препаратов. Увеличение  $ПК_{20}$  и  $ПД_{20}$  на фоне терапии иГКС является дозо- и время-зависимым. В мета-анализах показано, что среднее улучшение в краткосрочных исследованиях (2–8 нед.) составляет в среднем 0,9 удвоенной дозы [199], при этом более значительное улучшение отмечается при назначении высоких доз ( $> 1\ 000$  мкг в сутки эквивалента беклометазона) по сравнению с низкими и средними дозами иГКС ( $< 1\ 000$  мкг в сутки) [200]. В долгосрочных исследованиях среднее улучшение  $ПД_{20}$  было намного больше, достигая 4 удвоенных доз (увеличение в 16,5 раз) через 18 мес. лечения [26].

Динамика  $ПК_{20}$  и  $ПД_{20}$  на фоне терапии иГКС зависит от провоцирующего агента. Улучшение  $ПД_{20}$  для гистамина у взрослых и для метахолина у детей

не достигает уровня плато через 18 и 22 мес. лечения соответственно [26, 201]. Эффект иГКС появляется гораздо раньше, если оценивается в провокационном тесте с прямым стимулом АМФ [202, 203]. Это показывает, что непрямые стимулы в большей степени связаны с механизмами воспаления в дыхательных путях [203], тогда как реакция на метахолин помимо этого, вероятно, определяется динамикой и структурой дыхательных путей [204]. Это различие может иметь большое значение при оценке эффективности длительной терапии.

**Клинически значимая разница.** Во время сезонного воздействия аллергенов [205] или после респираторной вирусной инфекции [206] средние значения  $ПК_{20}$  или  $ПД_{20}$  в группах больных снижаются как минимум на 1 удвоенную дозу. Как было сказано выше, при кратковременном лечении иГКС  $ПК_{20}$  или  $ПД_{20}$  меняются в среднем на 0,9 удвоенной дозы [199], тогда как в многоцентровом исследовании, посвященном сравнению чувствительности клинических маркеров к иГКС при астме, изменение менее чем на 1 удвоенную дозу было расценено как “плохое” [156]. Эти данные представляют собой скорее предположительную, а не доказанную клинически значимую разницу.

Взаимосвязь с другими маркерами и исходом заболевания. БГР обладает высокой отрицательной прогностической ценностью в диагностике астмы [207, 208]. Однако в поперечных исследованиях БГР слабо коррелировала с симптомами, функцией легких и маркерами воспаления в дыхательных путях [3]. Это может быть сильной стороной данного показателя как источника дополнительной независимой информации [209]. Таким образом, БГР не является заменой ни клиническим симптомам, ни показателям воспаления в дыхательных путях.

В продольных исследованиях, использовавших в основном прямые провокационные стимулы, показано, что БГР тесно связана с клиническим течением астмы. У маленьких детей БГР может прогнозировать развитие астмы в будущем [210]. В качестве прогностического фактора повышение гиперреактивности указывает на риск утраты контроля над астмой у детей [211] и взрослых [212] и является достоверным независимым фактором риска необратимого снижения легочной функции [213–215]. Даже бессимптомная БГР в общей популяции, по-видимому, является достоверным фактором риска появления в будущем хрипов, хронического кашля, хронического бронхита, диагностированной астмы и ХОБЛ [216].

Исходная БГР на метахолин прогнозирует спирометрический ответ на терапию иГКС у лиц с астмой [217]. Интересно, что индивидуальный подбор лечения с учетом БГР на метахолин приводит к снижению числа неконтролируемых эпизодов у взрослых, больных астмой [39]. Это позволяет предположить, что БГР является косвенным, но значимым маркером контроля над астмой. Аналогичным образом, подбор терапии на основании БГР может предотвратить снижение легочной функции у детей

с астмой [218]. Новые методы лечения, особенно направленные на БРГ, требуют дальнейшего изучения [219, 220].

**Ключевые моменты и рекомендации: клинические исследования**

**Спирометрия**

1. Спирометрия (особенно добронходилатационный ОФВ<sub>1</sub>) является одним из основных объективных методов оценки контроля над астмой.
2. Добронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> является сильным независимым фактором прогноза будущего риска обострений астмы.
3. В большинстве клинических исследований спирометрия (до- и постбронходилатационная) должна входить в исходное обследование всех больных астмой в возрасте ≥ 6 лет.
4. Относительное значение спирометрии среди конечных показателей в клинических исследованиях зависит от целей исследования. В дополнение к симптомам и биомаркерам спирометрия предоставляет информацию о контроле над астмой и будущем риске (табл. 1 и 2).
5. ОФВ<sub>1</sub> следует включать в качестве основного конечного показателя в исследования по бронходи-

латационной терапии. ОФВ<sub>1</sub> быстро реагирует на эффективное купирование бронхоконстрикции при любой тяжести астмы, кроме пациентов с исходно нормальной функцией легких.

6. В исследованиях долгосрочного снижения легочной функции и ремоделирования стенок дыхательных путей рекомендуется использовать постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub>.
7. При проведении спирометрии необходимо соблюдать рекомендации ЕРО / АТО 2005 г. В клинических исследованиях рекомендуется использовать автоматизированные спирометры с контролем качества измерений и централизованными программами гарантии качества.
8. ОФВ<sub>1</sub> можно использовать для характеристики исследуемой популяции. Это также облегчит сравнение с другими исследованиями.

**Гиперреактивность дыхательных путей**

1. БРГ следует рассматривать как интегративный маркер заболевания, отражающий множество патофизиологических механизмов.
2. Следует применять методы, стандартизованные ЕРО (в 1993 г.) и АТО (в 1999 г.). Всегда необходимо соблюдать обязательные меры предосторожности.

**Таблица 1**  
*Рекомендуемые конечные показатели контроля над астмой для клинических исследований: обоснование*

	Определения	Методы наблюдения	Цели регистрации конечного показателя
<b>Исходные характеристики</b>	Исходные характеристики – это характеристики изучаемой популяции перед рандомизацией	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прямое измерение исходного значения;</li> <li>• исходное значение ( на рандомизационном визите или (для дневниковых показателей) в последние 2 нед. вводного периода)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценить уровень контроля над астмой до начала лечения;</li> <li>• охарактеризовать изучаемую популяцию в отношении фенотипа астмы и исходной активности заболевания;</li> <li>• зарегистрировать исходные значения факторов прогноза* будущего риска</li> </ul>
<b>Конечные показатели для оценки эффективности лечения</b>			
<b>Текущий клинический контроль</b>	Текущий клинический контроль над астмой – это степень уменьшения (или полного исчезновения) клинических проявлений астмы (симптомов, потребности в бронходилататорах, обструкции дыхательных путей) на фоне лечения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прямое измерение уровня текущего клинического контроля над астмой в период исследования**;</li> <li>• в каждом случае следует оценивать уровень контроля за предшествующие 1–4 нед.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценить влияние лечения на уровень текущего клинического контроля;</li> <li>• описать вариабельность эффективности лечения;</li> <li>• выявить расхождения между текущим клиническим контролем и маркерами активности заболевания, например при маскировании монотерапией ДДБА или у пациентов, слабо ощущающих симптомы астмы</li> </ul>
<b>Будущий риск</b>	Будущий риск представляет собой риск неблагоприятных исходов, например: обострений, плохого контроля над астмой или ускоренного снижения легочной функции, либо побочных эффектов лечения в ближайшем или отдаленном будущем	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прямое измерение, например, числа обострений или снижения постбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> на фоне длительной терапии**;</li> <li>• непрямая оценка, основанная на вероятности – степени улучшения исходных факторов прогноза* будущего риска (косвенные показатели) на фоне лечения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценить влияние лечения на снижение частоты тех неблагоприятных исходов, которые могут быть непосредственно измерены в исследовании, например: в долговременных клинических исследованиях можно подсчитать число обострений в опытной и контрольной группах;</li> <li>• прогнозировать влияние лечения на уменьшение тех неблагоприятных исходов, которые не могут быть оценены в данном исследовании (например, ввиду недостаточной продолжительности или мощности исследования для оценки основных неблагоприятных исходов), путем регистрации влияния лечения на факторы прогноза будущего риска*</li> </ul>

Примечание: \* – факторы прогноза – это факторы, которые можно изменить и которые, как было показано, связаны с повышением риска неблагоприятных исходов астмы в будущем (например, обострений, плохого контроля над астмой или ускоренного снижения легочной функции) и могут использоваться в качестве косвенных показателей в исследованиях, не позволяющих непосредственно оценить неблагоприятные исходы (примером прогностического фактора является FeNO, который, как было показано, связан с риском обострений); \*\* – в целом предпочтительнее регистрировать уровень контроля над астмой на протяжении всего исследования, а не только в конце периода лечения. Использование данных за весь период лечения позволяет охарактеризовать выраженность и скорость наступления ответа на лечение, степень изменения контроля и частоту обострений; все эти показатели важны для определения общего влияния лечения на пациента. Обычно контроль оценивается при каждом визите или (для дневниковых показателей) за периоды продолжительностью 1–4 нед. Полученные множественные данные для каждого пациента могут быть проанализированы в смешанной модели (или эквивалентными методами), что более предпочтительно, чем простое сравнение данных за весь период лечения.

- Предпочтение следует отдавать провокационным веществам, произведенным в соответствии с Качественной производственной практикой (GMP).
- По возможности оценка БГР должна включаться в клинические исследования для исходной характеристики изучаемой популяции.
- Желательно использовать БГР как конечный показатель в исследованиях, посвященных модификации течения заболевания. Прямые провокационные пробы могут применяться для оценки модификации болезни в течение длительного периода или средней продолжительности, тогда как непрямые провокационные пробы несколько лучше реагируют на кратковременное противовоспалительное лечение.
- БГР можно использовать как фактор прогноза будущего риска обострений и снижения легочной функции в продольных исследованиях астмы у взрослых и детей.

#### Клинические исследования в первичном звене здравоохранения

- Рекомендованные в данном обзоре высокие стандарты контроля качества и спирометрии также следует применять в клинических исследованиях в первичном звене здравоохранения.
- ОФВ<sub>1</sub> более предпочтителен, чем ПСВ, в качестве измеряемого в клинике физиологического показателя при исследовании астмы, хотя ПСВ может играть важную роль в амбулаторном мониторинге.

**Таблица 2**  
**Рекомендуемые конечные показатели контроля над астмой для клинических исследований: перечень показателей**

	Минимальный перечень показателей (необходимые)	Желательные	Дополнительные
<b>Исходные характеристики<sup>1</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Дни без симптомов<sup>2</sup>;</li> <li>потребность в бронходилататорах<sup>2</sup>;</li> <li>добронходилатационный ОФВ<sub>1</sub><sup>3</sup>;</li> <li>постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub><sup>4</sup>;</li> <li>многомерные показатели<sup>5</sup>;</li> <li>качество жизни<sup>6</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Регистрация симптомов / потребности в бронходилататорах / легочной функции в дневниках<sup>7</sup>;</li> <li>гиперреактивность дыхательных путей<sup>8</sup>;</li> <li>биомаркеры<sup>9</sup>;</li> <li>побочные эффекты лечения<sup>10</sup>;</li> <li>анамнез обострений (сГКС, обращения за неотложной помощью, госпитализации)<sup>11</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ОФВ<sub>1</sub> на фоне лечения<sup>12</sup></li> </ul>
<b>Конечные показатели для оценки эффективности лечения</b>			
<b>Текущий клинический контроль</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Дни без симптомов<sup>2</sup>;</li> <li>потребность в бронходилататорах<sup>2</sup>;</li> <li>многомерные показатели<sup>5</sup>;</li> <li>обострения (в течение последних 1–4 нед.)<sup>13</sup>;</li> <li>качество жизни<sup>6</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ОФВ<sub>1</sub> на фоне лечения<sup>12</sup>;</li> <li>регистрация симптомов / потребности в бронходилататорах / легочной функции в дневниках<sup>7</sup>;</li> <li>непрямые показатели, например: применение ГКС, потребность в медицинской помощи</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Биомаркеры<sup>9</sup>;</li> <li>гиперреактивность дыхательных путей<sup>8</sup>;</li> <li>постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub><sup>4</sup></li> </ul>
<b>Будущий риск</b>	<p>Для прямого измерения неблагоприятных исходов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>обострения<sup>13</sup>;</li> <li>постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub><sup>4</sup> (для оценки снижения легочной функции);</li> <li>многомерные показатели<sup>5</sup>;</li> <li>побочные эффекты лечения<sup>10</sup></li> </ul> <p>Для непрямой оценки риска неблагоприятных исходов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>добронходилатационный ОФВ<sub>1</sub><sup>3</sup> (как фактор прогноза обострений)</li> </ul>	<p>Для прямого измерения неблагоприятных исходов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>регистрация симптомов / потребности в бронходилататорах / легочной функции в дневниках<sup>7</sup>;</li> <li>потребность в медицинской помощи (например, применение ГКС, обращения за неотложной помощью, госпитализации), смертность от астмы</li> </ul> <p>Для непрямой оценки риска неблагоприятных исходов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>гиперреактивность дыхательных путей<sup>8</sup> (как фактор прогноза будущего риска);</li> <li>биомаркеры<sup>9</sup> (как фактор прогноза будущего риска)</li> </ul>	

Примечание: <sup>1</sup> – исходные характеристики оцениваются во время рандомизационного визита или (для дневниковых показателей) за последние 2 нед. вводного периода; <sup>2</sup> – дни без симптомов и потребность в β<sub>2</sub>-агонистах (дни без потребности в бронходилататорах и количество применений в день) можно оценить по записям в дневнике или вопроснику, заполняемому во время визита (или с помощью соответствующих формулировок в многомерной шкале). При использовании вопросника во время визита или многомерного показателя потребность в бронходилататорах и количество дней без симптомов оцениваются за период ≤ 4 нед. Дни без симптомов не могут использоваться в качестве конечного показателя в популяциях с очень частыми или очень редкими симптомами; <sup>3</sup> – добронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> – это ОФВ<sub>1</sub>, измеренный после соответствующей отмены коротко- и длительнодействующих бронходилататоров; <sup>4</sup> – постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> – это ОФВ<sub>1</sub>, измеренный через 15 мин после ингаляции 400 мкг альбутерола или его эквивалента. Отмена ДДБА или изучаемого препарата необязательна, т. к. считается, что после ингаляции 400 мкг альбутерола ОФВ<sub>1</sub> близок к плато; <sup>5</sup> – многомерные показатели: следует регистрировать не менее 1, предпочтительно 2 валидизированных многомерных показателя (например, АСГ, АТАС, АСТ). Условия использования следует согласовать с владельцем авторских прав; <sup>6</sup> – качество жизни само по себе не является показателем клинического контроля над астмой. Это показатель влияния контроля над астмой на самочувствие пациента. Условия использования следует согласовать с владельцем авторских прав; <sup>7</sup> – дневники должны быть валидизированы, при возможности следует использовать электронные дневники для улучшения качества и во избежание искажения данных. Самым часто регистрируемым в дневниках показателем легочной функции является утренняя ПСВ; <sup>8</sup> – БГР – маркер активности заболевания и влияния лечения на течение заболевания. Она позволяет выявить несоответствие текущему уровню клинического контроля, например, при маскировании монотерапией ДДБА. При оценке эффективности лечения БГР также прогнозирует будущий риск (см. примечание к предыдущей таблице); <sup>9</sup> – биомаркеры (например, эозинофилы и нейтрофилы в мокроте, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе) определяют активность заболевания и эффективность лечения. Они позволяют выявить несоответствие текущему уровню клинического контроля, например, при маскировании монотерапией ДДБА. При оценке эффективности лечения некоторые биомаркеры также прогнозируют или служат косвенными показателями будущего риска. Банк ДНК позволяет оценить взаимодействие генов с окружающей средой, влияющее на будущий риск. Этот подход должен соответствовать местным этическим требованиям; <sup>10</sup> – побочные эффекты лечения: регистрируются побочные эффекты изучаемого препарата, лекарств, применяемых по потребности или для купирования обострений, а также все случаи отмены лечения вследствие нежелательных явлений. Обратите внимание на то, что некоторые побочные эффекты противоастматических препаратов (например, дисфония (иГКС) или изменения настроения (сГКС)) могут не восприниматься пациентами как “проблемы со здоровьем”, поэтому при использовании обычного вопросника возможна их недооценка; <sup>11</sup> – в большинстве случаев анамнез предшествующих обострений нельзя сравнивать непосредственно с проспективно зарегистрированными обострениями в связи с ошибками, связанными со способностью пациента вспомнить предшествующее обострение, но они важны для характеристики пациентов при включении в исследование; <sup>12</sup> – ОФВ<sub>1</sub> на фоне лечения – это ОФВ<sub>1</sub>, измеренный без отмены изучаемого препарата. Для стандартизации измерение следует проводить через 6 ч после приема препарата. ОФВ<sub>1</sub> на фоне лечения значительно отличается от добронходилатационного ОФВ<sub>1</sub>, только в исследованиях, где пациенты принимают ДДБА. В таких исследованиях предпочтение следует отдавать регистрации добронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> (при отмене ДДБА), поскольку данный показатель предоставляет дополнительную информацию о будущем риске; <sup>13</sup> – тяжелые обострения определяются Рабочей группой как явления, требующие назначения сГКС на срок > 3 дней и / или госпитализации / неотложной помощи по поводу астмы с необходимостью назначения сГКС.

3. Современные рекомендации по безопасности бронхопровокационных тестов не позволяют использовать их в большинстве учреждений первичной медицинской помощи.

### Ключевые моменты и рекомендации: клиническая практика

1. При диагностике и оценке астмы в первичном звене здравоохранения следует точно выполнять и регистрировать объективные показатели легочной функции, но нормальная функция легких не исключает диагноза астмы.
2. Исследование легочной функции в первичном звене здравоохранения должно выполняться обученным персоналом, на соответствующем оборудовании, с контролем качества. В медицинской документации должны регистрироваться точные значения показателей (а не только “нормальные” или “ненормальные”).
3. Измерение ПСВ у одного и того же пациента в первичном звене здравоохранения должно всегда выполняться одним и тем же пикфлоуметром для возможности сравнения результатов.
4. Как было указано в разделе о ведении дневников, вариабельность ПСВ помогает подтвердить диагноз астма. Верхняя граница нормы в процентах для отклонения от среднего значения при 2-кратных измерениях в сутки составляет 8 %, а не 15–20 %, как традиционно считается.
5. БГР можно использовать для подбора терапии при астме с учетом эффективности данного показателя для оценки риска обострений и снижения легочной функции.

### Применение у детей

1. У детей спирометрия важна не только для оценки контроля над астмой, включая обострения, но также для оценки развития легких с течением времени.
2. Спирометрия может выполняться в повседневной практике детьми, начиная с 6-летнего возраста. Однако после соответствующего обучения дети дошкольного возраста также могут выполнять спирометрию.
3. Маленьким детям трудно выполнять маневр 6-секундного форсированного выдоха, рекомендованный при спирометрии у взрослых. В связи с этим можно уменьшить время выдоха при хорошей воспроизводимости.
4. У детей младше 3 лет для измерения сопротивления дыхательных путей можно использовать метод форсированных осцилляций и метод прерывания (*Rint*).

5. У детей с астмой бронхопровокационные тесты для оценки БГР требуют хорошей кооперации, т. к. многие дети не хотят выполнять повторные маневры спирометрии, необходимые при проведении бронхопровокационных тестов.

### Вопросы для дальнейших исследований

#### Спирометрия

1. Необходимо исследовать взаимосвязь между изменением легочной функции и других конечных показателей при астме (особенно одышки) с использованием крупных баз данных, собранных в многоцентровых клинических исследованиях.
2. Дальнейшего изучения требует взаимосвязь между изменением структуры и функции дыхательных путей.
3. Необходимо более полно оценить выгоду электронного мониторинга ПСВ и спирометрии в диагностике и мониторинге течения астмы.

#### Гиперреактивность дыхательных путей

1. *Стандартизация:* рекомендации ЕРО и АТО по проведению бронхопровокационных тестов требуют обновления для включения требований ГМР, новых провоцирующих веществ и новых методов аэрозольного дозирования.
2. *Методология:* необходима валидизация более быстрых и простых методов оценки БГР. Можно ли применять маннитол для оценки БГР в первичном звене здравоохранения?
3. *Механизмы:* позволяет ли БГР оценить резервы для сужения и релаксации дыхательных путей?
4. *Польза:* является ли такой интегративный показатель, как БГР, более предпочтительным, чем биомаркеры, оценивающие отдельную клетку или молекулу, при мониторинге контроля заболевания? Различаются ли механизмы прямой и непрямой БГР при разных фенотипах астмы? Можно ли использовать БГР для подбора и оценки эффективности терапии?
5. *Прогностическая ценность:* обязательно ли максимальное длительное улучшение БГР для оптимального контроля над астмой, профилактики обострений и замедления снижения легочной функции? Одинакова ли прогностическая ценность прямых и непрямых бронхопровокационных стимулов?
6. Является ли устранение БГР с помощью новых методов лечения путем к излечению астмы?

(Окончание – в № 2 / 2011)

Поступила 02.07.10  
УДК 616.248-07-08