© Коллектив авторов, 2014

Возможность достижения и поддержания контроля над бронхиальной астмой у больных с холодовой гиперреактивностью бронхов

В.П. КОЛОСОВ, А.Б. ПИРОГОВ, Ю.М. ПЕРЕЛЬМАН, Т.А. МАЛЬЦЕВА, А.Г. ПРИХОДЬКО

Лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» СО РАМН, Благовещенск

Possibility of achieving and maintaining asthma control in patients with bronchial cold hyperreactivity

V.P. KOLOSOV, A.B. PIROGOV, YU.M. PERELMAN, T.A. MALTSEVA, A.G. PRIKHODKO

Laboratory for Prevention of Nonspecific Lung Diseases, Laboratory for Functional Studies of the Respiratory System, Far Eastern Research Center of the Physiology and Pathology of Respiration, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Blagoveshchensk

Резюме

Цель исследования. Оценка клинической эффективности увеличения объема монотерапии ингаляционными глюкокортикостероидами у больных бронхиальной астмой (БА) с холодовой гиперреактивностью бронхов (ХГРБ) в зимний сезон года для достижения контроля болезни в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В холодный период года проведено открытое продольное исследование с участием 106 больных БА, распределенных на 2 группы: 1-я — с ХГРБ, 2-я — с неизмененной реактивностью бронхов в ответ на холодовой стимул. Исследование включало мониторирование симптомов по тесту контроля БА (Asthma Control Test — ACT), пиковой скорости выдоха (ПСВ), данных спирометрии до и после холодовой бронхопровокационной пробы; оценку воспаления бронхов исходя из соотношений клеточных популяций в индуцированной мокроте (ИМ); количества обострений и обращений за неотложной помощью. В 1-й группе использован режим ступенчатого увеличения объема базисной терапии беклометазона дипропионатом до достижения контроля БА в дозе 1000 мкг/сут с последующей терапией в стабильной дозе. У пациентов 2-й группы использована монотерапия в режиме стабильного дозирования беклометазона дипропионата ≤500 мкг/сут.

Результаты. В 1-й группе по окончанию первого 12-недельного периода наблюдения зарегистрирована наиболее выраженная положительная динамика интенсивности клинических симптомов, объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и ПСВ, сохранявшаяся в течение следующих 12 нед на фоне продолжающейся терапии в стабильной дозе препарата. У больных данной группы зарегистрировано преобладание эозинофильно-нейтрофильного типа воспаления. К окончанию исследования отмечено уменьшение числа воспалительных клеток в ИМ. Разработана дискриминантная модель в качестве инструмента прогнозирования достижения контроля БА у больных с ХГРБ.

Заключение. Применение режима ступенчатого наращивания объема монотерапии ИГКС у больных БА с ХГРБ в зимний период позволяет получить результаты контроля болезни и частоту развития обострений, аналогичные результатам у больных БА без признаков ХГРБ (53 и 49% соответственно).

Ключевые слова: бронхиальная астма, холодовая гиперреактивность бронхов, индуцированная мокрота, тип воспаления, ингаляционные кортикостероиды, контролируемое течение, зимний сезон.

Aim. To evaluate the clinical efficiency of tactics to widen the scope of monotherapy with inhaled glucocorticosteroids (IGCS) in asthmatic patients with bronchial cold hyperreactivity (BCHR) during winter to achieve control of the disease in real clinical practice.

Subjects and methods. An open-label longitudinal study was conducted in a cold period in 106 asthmatics divided into 2 groups: 1) those with BCHR and 2) those with unchanged bronchial reactivity to a cold stimulus. The study involved monitoring the symptoms by the asthma control test, peak expiratory flow rate (PEFR), and spirometry results before and after cold bronchoprovocation testing; assessment of the pattern of bronchial inflammation from the ratios of induced sputum (IS) cell populations; and estimation of the number of asthma exacerbations and emergency care recourses. Group 1 used a stepwise increase of the scope of basic therapy with beclomethasone dipropionate 1000 μg/day until asthma control was achieved, which was followed by the therapy with the stable dose. Group 2 received monotherapy with beclomethasone dipropionate as the stable dosage of ≤500 μg/day.

Results. After the first 12 weeks of a follow-up, Group 1 showed the most marked positive changes in the intensity of clinical symptoms, forced expiratory volume in one second, and PEFR that remained within the following 12 weeks during the continued therapy with the stable dose of the drug. A preponderance of the eosinophilic and neutrophilic pattern of inflammation was seen in the patients of this group. By the end of the study, there was a decline in the number of IS inflammatory cells. A discriminant model was developed as a tool to predict asthma control achievement in patients with BCHR.

Conclusion. A stepwise increase in the scope of IGCS monotherapy in asthmatic patients with BCHR during winter can yield the results of disease control and the incidence of exacerbations, which are similar to those seen in asthmatics with no signs of BCHR (53 and 49%, respectively).

Key words: asthma, bronchial cold hyperreactivity, induced sputum; pattern of inflammation, inhaled corticosteroids, controllable course, wintertime.

АСТ (Asthma Control Test) — тест контроля бронхиальной астмы
БА — бронхиальная астма
ГКС — глюкокортикостероиды
ДИ — доверительный интервал
ИГКС — ингаляционные ГКС
ИМ — индуцированная мокрота
$ОФВ_1$ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ОШ — отношение шансов
ПСВ — пиковая скорость выдоха

Современная концепция эффективности лечения больных бронхиальной астмой (БА) ориентирована на оценку достижения и поддержания общего контроля над заболеванием и минимизации риска утраты этого контроля [1, 2]. Результаты выполненных в последние годы крупных исследований указывают, что, несмотря на широкое внедрение в клиническую практику международных согласительных документов, регламентирующих лечение и профилактику БА, значительный прогресс в области внедрения современных базисных противовоспалительных средств терапии, доля больных с контролируемым течением БА в повседневной клинической практике остается недостаточной и составляет 20—30% [3, 4]. Тем не менее ряд отечественных и зарубежных публикаций свидетельствуют о возможности достижения полного или, по меньшей мере хорошего контроля БА при сниженном риске нестабильного течения болезни (потеря контроля; обострение) и появления нежелательных побочных эффектов в ходе лечения у 40—70% участников исследования и длительного поддержания в дальнейшем уровня контроля применения различных режимов базисной противовоспалительной терапии с последующим продолжением лечения стабильной дозой препарата, при которой достигнут контроль болезни [2, 5—7]. Преимущество такого подхода в поддержании оптимального контроля БА четко продемонстрировано E. Bateman и соавт. [2] в дополнительном анализе результатов исследований GOAL.

Достижение контроля БА обусловлено взаимодействием негативных модифицируемых (управляемых) и немодифицируемых (неуправляемых) факторов [8]. К числу последних относится низкая температура окружающей среды, приобретающая особо неблагоприятное значение для больных БА и хронической обструктивной болезнью в период сезонных похолоданий. Ее действие на дыхательную систему реализуется благодаря холодовой гиперреактивности бронхов (ХГРБ), диагностируемой у 60—70% больных БА, в условиях низких сезонных температур Сибири и Дальнего Востока при систематическом контакте с провоцирующим фактором [9]. ХГРБ отводится особая роль в прогрессировании респираторных симптомов и усилении воспаления в слизистой оболочке бронхов.

Согласно полученным нами ранее результатам [10] применение равнозначных объемов стандартной базисной терапии в двух популяциях больных БА (с наличием измененной реактивности бронхов на холодовой стимул и отсутствием таковой) обеспечивает достижение контроля БА у больных с ХГРБ значительно реже, чем в популяции без ХГРБ (в 20—30 и 30—45% случаев соответственно). Следовательно, поиск оптимальной фармакотерапевтической тактики в достижении более высокого уровня контроля над заболеванием в популяции больных БА с ХГРБ актуален [11].

Цель данного исследования: определить клиническую эффективность увеличения объема монотерапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) у больных БА с ХГРБ в зимний сезон года сопоставимую с таковой у больных БА с отсутствием ХГРБ в условиях применения режима длительной монотерапии ИГКС в стабильном объеме.

Материалы и методы

На базе пульмонологического отделения Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН в холодный период года (ноябрь—март) проведено открытое продольное исследование с участием 106 больных БА (66 женщин и 40 мужчин) в возрасте 19—50 лет (средний возраст 38,4±1,8 года). Больные распределены на 2 группы: 1-ю группу (основную) составили 62 (58,5%) больных с ХГРБ, 2-ю (группу сравнения) — 44 (41,5%) больных с неизмененной реактивностью бронхов в ответ на холодовой провоцирующий фактор в бронхопровокационной пробе. Контрольная группа сформирована из 12 практически здоровых лиц и не отличалась от обеих основных групп по возрастному и половому составу.

Критерии включения: верифицированный диагноз персистирующей БА легкой и средней степени тяжести на основании характерного для БА анамнеза, типичной клинической картины болезни и функциональных показателей в соответствии с рекомендациями GINA (Global Initiative for Asthma, 2011) [8]; неконтролируемое течение болезни — уровень контроля согласно результатам теста контроля БА (Asthma Control Test — ACT) $\geqslant$10 и $\leqslant$19 баллов; монотерапия препаратом беклометазона дипропионатом (<500 мкг/сут) не менее 4 нед на момент включения в исследование; отсутствие острых респираторных заболеваний и обострений БА в течение предшествующих 4 нед; отсутствие фоновой патологии, которая могла повлиять на контроль основного заболевания; наличие подписанного пациентом информированного согласия на проведение исследования. Все пациенты, вошедшие в исследование, находились на диспансерном учете в ФГБУ ДНЦ ФПД СО РАМН не менее 1 года, могли адекватно оценивать свое состояние, своевременно и правильно вести дневники самонаблюдения, правильно пользоваться ингалятором, пикфлоуметром.

Протоколом обследования пациентов, проводившегося во вводном периоде (1-й визит пациента), через 12 нед (2-й визит) и на момент завершения всего периода наблюдения — через 24 нед (3-й визит), предусматривалось мониторирование симптомов БА (кашель или затрудненное дыхание, приступы удушья, одышка днем и/или ночью), оцениваемых суммарно по 5-балльной шкале симптомов (ACT), и потребности в короткодействующих β_2-агонистах; анализ средних значений утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ), дополненного оценкой параметров вентиляционной функции легких в клинике по данным спирометрии по стандартной методике на аппарате FlowScreen («Erich Jaeger», Германия); выполнение (исходно и через 24 нед терапии) холодовой бронхопровокационной пробы путем гипервентиляции в течение 3 мин в режиме 60% от должной максимальной вентиляции легких охлажденной до –20 °С воздушной смесью, содержащей 5% CO_2 [12]. Критерием диагностики ХГРБ служило снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($\Delta ОФВ_1$, %) через 1 мин после ингаляции холодного воздуха более чем на 10% от исходной величины. Тип воспаления бронхов (исходно и через 24 нед

Сведения об авторах:

Колосов Виктор Павлович — д.м.н., проф., дир. ДНЦ ФПД СО РАМН, рук. лаб. профилактики неспецифических заболеваний легких, член-корр. РАМН

Пирогов Алексей Борисович — к.м.н., доц., с.н.с. лаб. профилактики неспецифических заболеваний легких

Мальцева Татьяна Анатольевна — асп. лаб. профилактики неспецифических заболеваний легких

Приходько Анна Григорьевна — д.м.н., в.н.с. лаб. функциональных методов исследования дыхательной системы

Контактная информация:

Перельман Юлий Михайлович — д.м.н., проф., зам. дир. по научной работе ДНЦ ФПД СО РАМН, рук. лаб. функциональных методов исследования дыхательной системы; 675000 Благовещенск, ул. Калинина, д. 22; тел.: +7(962)285-7017; e-mail: jperelman@mail.ru

терапии) оценивали исходя из полученных соотношений клеточных популяций (макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов) в индуцированной мокроте (ИМ) по общепринятой методике [13]. Кроме того, регистрировали дозу препарата, количество обострений и обращений за неотложной помощью за каждые 12 нед наблюдения.

В 1-й группе больных спланирован и использован режим ступенчатого увеличения объема базисной противовоспалительной терапии с применением беклометазона дипропионата до достижения контроля БА в дозе 1000 мкг/сут с последующим приемом стабильной дозы препарата. У пациентов 2-й группы использована монотерапия в режиме стабильного дозирования беклометазона дипропионата ⩽500 мкг/сут.

Оценку эффективности предложенных схем базисной терапии в 1-й и 2-й группах осуществляли в течение всего периода наблюдения по динамике клинических симптомов, значений утреннего ПСВ и $ОФВ_1$, степени ХГРБ, клеточных маркеров активности воспаления в бронхах, потребности в симптоматической терапии, количеству и тяжести обострений, обращений за неотложной помощью и числу пациентов, достигших критериев полного контроля БА (25 баллов АСТ) и хорошего контроля (20—24 баллов АСТ).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica for Windows 6.0. Количественные данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — ошибка среднего. Различия средних в попарно не связанных выборках определяли по U-критерию Манна—Уитни. Для сравнения частот альтернативного распределения использовали критерий Пирсона (χ^2).

Результаты и обсуждение

Клинико-функциональная характеристика пациентов на момент включения в исследование представлена в **табл. 1**. Обращало внимание, что у пациентов 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы имелось явное увеличение частоты развития дневных и ночных симптомов БА, использования β_2-агонистов короткого действия на фоне снижения функциональных показателей проходимости бронхов ($ОФВ_1$ и ПСВ), оценки по АСТ.

При анализе результатов оценки адекватности ответа пациентов обследованных групп на предложенные варианты фармакотерапевтического контроля клинических проявлений БА установлено, что в 1-й группе в режиме ступенчатого увеличения объема терапии беклометазона дипропионатом по окончанию первого 12-недельного периода наблюдения (на момент 2-го визита) зарегистрирована наиболее выраженная положительная динамика интенсивности клинических симптомов, $ОФВ_1$ и ПСВ, как и увеличение оценки по АСТ по сравнению с данными показателями на момент включения в исследование **(табл. 2)**. Наиболее подверженными снижению оказались ночные симптомы, в меньшей степени снизилась потребность в β_2-агонистах короткого действия; число дневных симптомов и $\Delta ОФВ_1$ осталось без изменений.

В течение следующих 12 нед (3-й визит) на фоне продолжающегося приема препарата в стабильной дозе положительная динамика рассматриваемых показателей сохранялась **(см. табл. 2)**. При этом зарегистрировано статистически значимое снижение выраженности дневных симптомов и потребности в препаратах симптоматической терапии. Прослеживалась тенденция к снижению степени ХГРБ, параметры которой, однако, оставались высокими. Следует учесть, что инертность в динамике параметров ХГРБ проявлялась в зимний период года. У больных данной группы зарегистрировано преобладание эозинофильно-нейтрофильного типа воспаления, проявлявшегося увеличением по сравнению с таковым у здоровых участников исследования количества как эозинофилов ($p<0{,}001$), так и нейтрофилов ($p<0{,}01$). К окончанию исследования активность воспалительного процесса в бронхах снижалась, о чем свидетельствовало уменьшение числа воспалительных клеток обоих типов в ИМ. Наименьшие изменения касались доминирующей при описываемом типе воспаления популяции нейтрофильных лейкоцитов. Таким образом, направленность и характер присущего для больных 1-й группы воспаления бронхов оставались неизмененными **(табл. 3)**.

Для больных 2-й группы, получавших длительную монотерапию беклометазона дипропионатом в стабильной дозе, также была характерна положительная, но менее выраженная, динамика клинических симптомов болезни, показателей функции внешнего дыхания и уровня контроля БА в первые 12 нед, сохранявшаяся на момент завершения наблюдения. Клеточный состав ИМ характеризовал преимущественный эозинофильный тип воспаления: по сравнению с контрольной группой в мокроте наблюдалось увеличенное количество эозинофилов, достоверно превышавшее содержание эозинофилов у больных 1-й группы. Количество нейтрофилов было меньше, чем в 1-й группе, и практически не отличалось от нормы. К окончанию периода наблюдения количество эозинофилов сократилось, однако превышало таковое в 1-й группе. Таким образом, характер эозинофильного воспаления за счет ведущей роли эозинофильных лейкоцитов не изменился. При анализе популяции макрофагов в ИМ у пациентов обеих групп не выявлено четко выраженной динамики в количественном составе на этапах исследования по сравнению с исходным уровнем.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало, что сравниваемые варианты противовоспалительной терапии не влияли на тип воспаления, оставшегося преимущественно эозинофильным и эозинофильно-нейтрофильным в 1-й и 2-й группах соответственно. Несмотря на указанные различия в улучшении отдельных клинических показателей БА на фоне предложенных режимов у пациентов сравниваемых групп, достоверных различий контроля БА на 2-м и 3-м визитах по результатам АСТ не обнаружено. Так, критериев полного контроля болезни (25 баллов) в первые 3 мес лечения в 1-й группе достигали 6% пациентов, во 2-й группе — 5%. В последующие 3 мес число больных, достигших полного контроля, не изменилось — 5 и 4% пациентов соответственно. Аналогично не выявлено различий сравниваемых групп по числу больных, достигших критериев хорошего контроля болезни (20—24 баллов). По завершению 12 нед наблюдения в 1-й группе критериям хорошего контроля болезни соответствовали 38% пациентов, во 2-й группе — 33%, к 3-му визиту — 34 и 33% соответственно. Общее число больных с контролируемым течением БА (20—25 баллов) в 1-й и 2-й группах также статистически значимо не различалось через 12 нед (48 и 46% соответственно) и 24 нед терапии (42 и 43% соответственно).

К окончанию исследования у пациентов 1-й и 2-й групп с контролируемым течением болезни на 2-м визите констатирована сопоставимая вероятность достижения критериев контроля заболевания — 20—25 баллов (отношение шансов — ОШ 0,95 при 95% доверительном

Таблица 1. **Сравнительная клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование**

Показатель	Группа сравнения	
	1-я (n=62)	2-я (n=44)
Средний возраст, годы	42,1±1,9	37,2±2,1
$ОФВ_1$, % от должного	80,3±1,3	85,7±1,6*
Утренние значения ПСВ, %	71,6±1,4	75,62±1,3
Дневные симптомы, баллы	1,74±0,082	1,42±0,115*
Ночные симптомы, баллы	0,21±0,027	0,14±0,021*
Потребность в препаратах неотложной помощи, число ингаляций в сутки	2,12±0,16	1,45±0,14*
Доза беклометазона дипропионата, мкг/сут	346,7±13,7	378,1±9,6
АСТ, баллы	14,8±0,21	16,6±0,3**
$\Delta ОФВ_1$, %	−18,2±0,91	−4,15±0,64**

Примечание. * — p<0,05, ** — p<0,001 для сравнения между показателями 1-й и 2-й групп.

Таблица 2. **Динамика клинических симптомов, вентиляционной функции легких и контроля БА**

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	1—2-й визит	2—3-й визит	1—2-й визит	2—3-й визит
Дневные симптомы, баллы·	1,39±0,177#	1,28±0,163*,^	0,83±0,166*	0,75±0,149*
Ночные симптомы, баллы·	0,12±0,015**	0,13±0,015*,^	0,09±0,013*	0,09±0,014*
Потребность в β_2-агониста·	1,51±0,193*,#	1,34±0,172*,^	0,99±0,151*	0,86±0,134*
Утренняя ПСВ, %	78,2±1,68*	80,1±2,05*	81,7±1,92*	83,6±2,16*
$ОФВ_1$, % от должного	85,7±1,7*	87,2±2,3*	90,7±1,72*	91,7±1,82*
Доза беклометазона дипропионата, мкг/сут	774,8±28,6***,##	750,1±25,3***,^^	475,3±18,8***	450,1±22,6**
АСТ, баллы	17,4±0,96***	19,1±0,62***	18,6±0,95*	19,6±0,83***
$\Delta ОФВ_1$, %	−17,2±0,63	−15,5±0,72*	−3,98±0,59##	−4,1±0,61##

Примечание. · — средняя оценка по шкале симптомов за сутки. Различия статистически значимы для обеих групп по сравнению с 1-м визитом (* — p<0,05, **— p<0,01, *** — p<0,001); здесь и в табл. 3: для 1-й группы по сравнению со 2-й на момент 1—2-го визита (# — p<0,05, ## — p<0,001); для 1-й группы по сравнению со 2-й на момент окончания исследования (^ — p<0,05, ^^ — p<0,001).

Таблица 3. **Сравнительная характеристика клеточного состава ИМ**

Показатель, %	Контрольная группа	1-я группа (n=27)		2-я группа (n=24)	
		1-й визит	2-й визит	1-й визит	2-й визит
Эозинофилы	0,41±0,08	10,7±1,47#	1,91±0,12^	14,7±1,32	2,6±0,23
Нейтрофилы	17,6±1,41	27,1±2,39	24,4±2,36	20,7±1,38	18,3±1,21
Макрофаги	44,3±2,93	38,7±3,84	46,3±3,05	40,1±3,24	50,2±4,88

интервале — ДИ от 0,43 до 2,08) по сравнению с пациентами 1-й группы, получавшими терапию в режиме ступенчатого увеличения дозы препарата, и 2-й группы — стабильного дозирования. Подобные результаты получены и при рассмотрении вероятности достижения критериев хорошего контроля болезни (20—24 балла) и полного контроля (25 баллов) у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й группой (ОШ 0,99 при 95% ДИ от 0,44 до 2,24 и ОШ 0,88 при 95% ДИ от 0,22 до 3,47 соответственно).

Для выяснения факторов, негативно влияющих на контроль БА, 1-я группа разделена на 2 подгруппы: А — 46 больных, достигших (20—25 баллов АСТ) и В — 16 не достигших контролируемого течения болезни (<20 баллов АСТ) по завершению периода наблюдения. По данным дискриминантного анализа установлено, что из всей совокупности клинико-функциональных показателей, регистрируемых на момент включения пациентов в исследование, подгруппы различались между собой с достоверностью 99,9% по 3 параметрам: исходному уровню контроля (15,8±0,07 и 13,7±0,13 балла АСТ), $ОФВ_1$ (87,8±0,41 и 75,1±0,63%) и $\Delta ОФВ_1$ (−12,7±0,23 и −18,7±0,54%). Факторами риска отсутствия достижения контроля БА по истечении 24 нед ступенчато возрастающей базисной терапии беклометазоном следует считать исходный уровень контроля ⩽13 баллов АСТ, $ОФВ_1$ ⩽75% и $\Delta ОФВ_1$ ⩽14%. Наличие факторов риска у пациентов подгруппы А достоверно снижало вероятность достижения контролируемого течения БА по сравнению с пациентами подгруппы В (ОШ 2,87 при 95% ДИ от 1,64 до 4,11).

На основании установленных данных в качестве дополнительного объективного инструмента для прогнозирования достижения эффективности фармакотерапевтического контроля БА у больных с ХГРБ в режиме ступенчатого увеличения дозы беклометазона дипропионата построено дискриминантное уравнение:

$$d=+1{,}734\cdot ОФВ_1+1{,}798\cdot АСТ+0{,}835\cdot \Delta ОФВ_1,$$

где d — дискриминантная функция, граничное значение которой составляет 180,2. При d<180,2 с вероятностью 92% можно прогнозировать неконтролируемое течение

БА, при d>180,2 — контролируемое течение через 24 нед базисной терапии.

На протяжении всего периода наблюдения в 1-й группе зарегистрировано 5 (8%) обострений, во 2-й группе — 3 (7%). У всех пациентов обострения были легкой степени: снижение утренней ПСВ на 15% в течение ⩾2 дней подряд от исходного значения без увеличения потребности в бронходилататорах и изменения схемы лечения, применения системных глюкокортикостероидов (ГКС) и/или госпитализации.

В первые 12 нед наблюдения количество обострений в 1-й группе составило 3 (5%), во 2-й группе — 1 (2%). В течение последующих 12 нед частота обострений у пациентов 1-й и 2-й групп была сопоставимой степени: 2 (3%) и 2 (5%) соответственно. При анализе полученных данных отмечено явное преобладание частоты обострений в 1-й группе в течение первых 12 нед наблюдения в результате низких параметров клинико-функциональных показателей и эозинофильно-нейтрофильного типа воспаления. На фоне терапии в период между 2-м и 3-м визитами число обострений уменьшилось при достоверно значимом увеличении средней оценки АСТ, положительной динамике клинических и функциональных показателей, уменьшении доли больных с высокой степенью ХГРБ ($\Delta ОФВ_1$ <–18,1%).

Следует отметить, что в опубликованных последних работах [14, 15] нами показан приоритет применения комбинированных фармакотерапевтических препаратов в качестве базисных средств противовоспалительной терапии при БА перед увеличением дозы ИГКС в режиме монотерапии у больных с измененной холодовой реактивностью бронхов. Однако нередко объективные факторы финансового или другого характера приводят больных БА к необходимости ограничить использование комбинированных средств базисной терапии и перейти на монотерапию ИГКС либо на прием системных ГКС. Представленные результаты исследования позволяют считать возможным использование в реальной клинической практике режима монотерапии повышенными дозами ИГКС в качестве базисного противовоспалительного лечения больных БА с ХГРБ.

Заключение

В популяции больных БА с ХГРБ и неконтролируемым течением БА использование в зимний период года тактики увеличения объема противовоспалительной монотерапии ИГКС с последующим продолжением длительного лечения в фиксированной дозе позволяет в 48% случаев достигнуть контроля заболевания в первые 12 нед с последующим его поддержанием. Режим ступенчатого наращивания объема монотерапии у больных БА с ХГРБ обеспечивает контроль БА и частоту обострений к завершению периода наблюдения, аналогичные таковым у больных БА без признаков ХГРБ (в 53 и 49% соответственно). Информативными предикторами ограничения достижения контроля БА с ХГРБ при увеличении объема монотерапии ИГКС являются исходный уровень контроля ⩽13 баллов (АСТ), $ОФВ_1$ ⩽75% и $\Delta ОФВ_1$ ⩽14%. Предложенная дискриминантная модель позволяет прогнозировать достижение фармакотерапевтического контроля.

ЛИТЕРАТУРА

1. *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 (1): 59—99.
2. *Bateman E.D., Reddel H.K., Eriksson G. et al.* Overall asthma control: The relationship between current control and future risk. J Allergy Clin Immunol 2010; 125 (3): 600—608.
3. *Chapman K.R., Boulet L.P., Rea R.M., Franssen E.* Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. Eur Respir J. 2008; 31 (2): 320—325.
4. *Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W.* Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. BMC Pulmonary Med 2006; 6: 6—13.
5. Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) web site: www.asthmaGOAL.com.
6. *Fuhlbrigge A., Reed M.L., Stempel D.A. et al.* The status of asthma control in the U.S. adult population. Allergy Asthma Proc 2009; 30 (5): 529—533.
7. *Архипов В.В., Григорьев Е.В., Гавришина Е.В.* Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. Пульмонология 2011; 6: 87—93.
8. Global Initiative for Asthma (2011). Global strategy for asthma management and prevention. Available at www.ginasthma.com.
9. *Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П.* Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука 2011; 204.
10. *Колосов В.П., Пирогов А.Б., Семиреч Ю.О., Перельман Ю.М.* Показатели контроля бронхиальной астмы у больных с холодовой гиперреактивностью бронхов. Пульмонология 2010; 3: 53—56.
11. *Колосов В.П., Пирогов А.Б., Семиреч Ю.О. и др.* Фармакотерапевтическая эффективность достижения контроля бронхиальной астмы у больных с холодовой бронхиальной гиперреактивностью в контрастные сезоны года. Бюл физиол и патол дыхания 2010; 37: 25—27.
12. *Перельман Ю.М., Приходько А.Г.* Методика комбинированной диагностики нарушений кондиционирующей функции и холодовой гиперреактивности дыхательных путей. Бюл физиол и патол дыхания 2002; 12: 22—28.
13. *Pin I., Gibson P.G., Kolendowicz R. et al.* Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. Thorax 1992; 47: 25—29.
14. *Пирогов А.Б., Перельман Ю.М., Семиреч Ю.О., Ушакова Е.В.* Сравнительная характеристика использования Симбикорта и Беклазона у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью бронхов. Тихоокеанский мед журн 2009; 4: 119—120.
15. *Kolosov V.P., Pirogov A.B., Perelman J.M. et al.* Achivement of asthma control in patients with cold airway hyperresponsiveness at different variants of basic therapy. Eur Respiratory J 2013; 42 (57): 400.

Поступила 22.08.2013