

## ТЯЖЕЛАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: РОЛЬ И МЕСТО ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

**РУСТЭМ ФИДАГИЕВИЧ ХАМИТОВ**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2 ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, тел. +7-917-272-96-72, e-mail: rhamitov@mail.ru

**ЛЮБОВЬ ЮРЬЕВНА ПАЛЬМОВА**, канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 2 ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, тел. +7-917-232-40-45, e-mail: palmova@bk.ru

**ЗУХАЙРА НАФКАТОВНА ЯКУПОВА**, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней № 2 ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, тел. +7-917-906-30-16

**КИРА РУСЛАНОВНА СУЛБАЕВА**, ассистент кафедры внутренних болезней № 2 ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, тел. +7-987-221-83-50, e-mail: kira\_sulbaeva@mail.ru

**Реферат.** Бронхиальная астма (БА) является проблемой мирового масштаба с существенным материальным ущербом для здравоохранения. Значительная доля расходов приходится на тяжелую астму, которой обусловлены 250 тыс. смертей в год. Тяжелая астма — гетерогенное заболевание с характерными фенотипами, например, такими как эозинофильная астма. Сопутствующие заболевания оказывают негативное влияние на течение заболевания, усложняя лечебные подходы. Перед пересмотром лечения тяжелой астмы необходимо убедиться в комплаентности пациента, в правильности использования ингаляционных устройств, устранении воздействия факторов риска. Ведущую роль в медикаментозном лечении тяжелой астмы имеют большие дозы ингаляционных кортикостероидов в комбинации с другим контролирующим препаратом и/или системные кортикостероиды. Основной задачей является достижение и сохранение контроля над течением заболевания. Международные рекомендации предполагают оценку эозинофилии мокроты и содержания оксида азота выдыхаемого воздуха при выработке лечебной тактики. У тяжелых пациентов лечение кроме кортикостероидов может включать анти-IgE-препараты, метотрексат, макролидные антибиотики, противогрибковые препараты. Дальнейшие исследования при тяжелой астме должны быть нацелены на разработку адресной фенотипассоциированной терапии.

**Ключевые слова:** тяжелая бронхиальная астма, ингаляционные глюкокортикостероиды, системные глюкокортикостероиды.

## SEVERE BRONCHIAL ASTHMA: ROLE AND PLACE OF GLUCOCORTICOSTEROIDS

**RUSTEM F. KHAMITOV**, M.D., Professor, Head of the Department of internal diseases № 2 of SBEI HPE «Kazan State Medical University» of Ministry of Health of Russian, Kazan, Russia, tel. +7-917-272-96-72, e-mail: rhamitov@mail.ru

**LIUBOV YU. PALMOVA**, Ph.D., assistant of the Department of internal diseases № 2 of SBEI HPE «Kazan State Medical University» of Ministry of Health of Russian, Kazan, Russia, tel. +7 917 232 4045, e-mail: palmova@bk.ru

**ZUKHAIRA N. YAKUPOVA**, Ph.D., Associated of the Department of internal diseases № 2 of SBEI HPE «Kazan State Medical University» of Ministry of Health of Russian, Kazan, Russia, tel. +7-917-906-30-16

**KIRA R. SULBAEVA**, assistant of the Department of internal diseases № 2 of SBEI HPE «Kazan State Medical University» of Ministry of Health of Russian, Kazan, Russia, tel. +7-987-221-83-50, e-mail: kira\_sulbaeva@mail.ru

**Abstract.** Bronchial asthma (BA) is represented by a global problem, with significant loss to public health. The most part of expense is determined by severe asthma, which caused 250 thousand deaths per year. Severe asthma is a heterogeneous disease with another phenotypes, for example, such as eosinophilic asthma. Comorbidities have a negative influence on the disease's current, complicating treatment tactic. Before the reconsidering of the treatment in severe asthma, it is necessary to ensure patient compliance, the correct use of inhalation devices, eliminating of risk factors effect. High-dosed inhaled corticosteroids have the leading role in the pharmacological treatment of severe asthma in combination with another controlling medication and / or systemic corticosteroids. The main objective is to achieve and preserve control over the current of disease. International recommendations demand a valuation of eosinophils in sputum and nitric oxide in exhaled air in development of therapeutic tactic. In severe patients, the treatment except corticosteroid therapy may include an anti-IgE agents, methotrexate, macrolide antibiotics, antifungals. Further researches in severe asthma should be aimed at the development of direct phenotype-associated therapy.

**Key words:** severe bronchial asthma, inhaled corticosteroids, systemic corticosteroids.

**Б**ронхиальная астма (БА) является проблемой мирового масштаба, значение которой возрастает в условиях продолжающегося ухудшения экологической обстановки. В целом, по данным

ВОЗ, БА определяет потерю 15 млн так называемых DALY's (Disability-Adjusted Life Year — год жизни, измененный или потерянный в связи с нетрудоспособностью) [8]. По своей социальной значимости

болезнь занимает важное место в структуре хронической обструктивной патологии легких, превышая в общей популяции 5—7%, а среди детского населения — более 10% [3].

В среднем около 250 тыс. смертей в год обусловлены тяжелой астмой (ТА). В сравнении с легкой и среднетяжелой астмой пациенты с тяжелой астмой в 15 раз чаще обращаются за неотложной помощью и в 20 раз чаще попадают в стационар [5]. Материальный ущерб заболевания является существенным для здравоохранения. Анализ 2012 г. в Европе показал стоимость ежегодных расходов, связанных с астмой, в пересчете на одного пациента — 1 583 евро [8].

Существовавшие ранее взгляды на формы тяжелой астмы [3] в настоящее время претерпели значительные изменения. Международное соглашение ATS/ERS (2014) на сегодняшний день рекомендует трактовать тяжелую астму как форму заболевания, требующую назначения препаратов 4—5-й ступени контроля по GINA [высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в комбинации с длительно действующими  $\beta$ -адреноагонистами (ДДБА) или антилейкотриеновыми препаратами/пролонгированными теofilлинами] за предыдущий год или системных ГКС на 50% чаще, чем в предыдущем году, для предотвращения потери контроля или остающуюся неконтролируемой, несмотря на эти объемы терапии [7].

Астма считается неконтролируемой при наличии по меньшей мере одного из перечисленных симптомов:

1) симптом плохого контроля — тест АСТ < 20, АСQ > 1,5;

2) частые тяжелые обострения: два или более эпизода назначения системных ГКС (более 3 дней каждый) в предыдущем году;

3) тяжелые обострения — по крайней мере одна госпитализация, особенно в отделение интенсивной терапии, механическая вентиляция легких в предыдущем году;

4) ограничение воздушного потока — постбронходилатационные значения  $ОФV_1$  менее 80% от должных величин.

Контролируемая астма, течение которой ухудшается при уменьшении высоких доз ИГКС или системных ГКС, также должна считаться тяжелой [7].

В лечении БА выделяют группу препаратов, используемых для купирования клинических проявлений заболевания, и препараты, назначаемые для достижения контроля за течением БА [2, 6].

Глюкокортикостероиды (ГКС) в разной форме могут использоваться для достижения обеих целей. Так, ингаляционные ГКС являются основой контролирующей (базисной) терапии БА. Длительное использование оральных ГКС для достижения контроля возможно только на 5-й ступени у пациентов с тяжелой (гормонально зависимой) астмой, когда все возможности прочей терапии уже исчерпаны [6, 7]. Перед решением о назначении поддерживающей терапии СГКС необходимо в обязательном порядке использовать все без исключения возможности 4-й ступени контроля (в первую очередь, высоких доз ИГКС — 1 000 мкг/сут по флутиказону в комбинации

с ДДБА или другими контроллерами [5]), а также воздействовать на актуальный коморбид (весьма важное значение для тяжелого течения астмы имеют риносинусит, ГЭРБ, ожирение, обструктивное апноэ во сне, депрессия). Если симптомы все же не контролируются, в обязательном порядке необходимо проверить технику использования доставочного устройства и убедиться в приверженности пациента к лечению. Больным с подтвержденной аллергической БА, неконтролируемой лечебным комплексом 4-й ступени, необходимо уточнить показания к назначению омализумаба (анти-IgE).

Пероральные системные ГКС (преднизолон, метилпреднизолон) при тяжелом течении БА следует назначать в минимальных поддерживающих дозах (преднизолон  $\leq 7,5$  мг/сут). При необходимости длительного приема — утром суточную дозу каждый день или по альтернирующей схеме через день. Парентеральное назначение пролонгированных СГКС резко повышает вероятность развития надпочечниковой недостаточности и не должно практиковаться для лечения БА. В крайне редких случаях возможно исключение для пациентов с маргинально низкой приверженностью к терапии при плохом контроле заболевания и высоком риске развития жизнеугрожающих осложнений. При этом пациенту должны быть четко разъяснены все возможные последствия этого шага и подписана форма информированного согласия.

При тяжелой неконтролируемой БА в некоторых ситуациях может потребоваться прием СГКС более 1 раза в день. При этом необходимо большую дозу препарата назначать в утренние часы. При улучшении контроля астмы и появлении возможности уменьшения суточной дозы СГКС снижение утренней дозы производят в последнюю очередь (после отмены дневного приема).

Системные ГКС необходимо комбинировать с ингаляционными ГКС и прочей контролирующей терапией с целью максимально возможного уменьшения поддерживающей дозы СГКС. Триамцинолон, бетаметазон и дексаметазон (последние 2 препарата обладают более пролонгированным по сравнению с преднизолоном действием) менее других ГКС подходят для длительной поддерживающей терапии в связи с неблагоприятным воздействием на поперечно-полосатую мускулатуру, ингибированием функций гипофиза, повышением риска развития надпочечниковой недостаточности, негативным влиянием на кальциевый баланс.

Системные нежелательные эффекты при длительной терапии СГКС включают остеопороз, артериальную гипертензию, диабет, «стероидный панкреатит», «стероидные язвы» желудка, ожирение, хроническую надпочечниковую недостаточность, катаракту, глаукому, трофические изменения кожи (истончение, сухость, синячковость) и волос, миопатию. Возможно обострение ранее неактивного туберкулеза (в ряде ситуаций необходима химиопрофилактика изониазидом), герпетических и бактериальных инфекций, плохое заживление ран в постоперационном периоде, развитие депрессивных состояний («стероидных психозов»). Европейские эксперты рекомендуют пациентам с БА (в первую

очередь, женщинам в постменопаузе), длительно принимающим системные ГКС, превентивную терапию по поводу остеопороза и комплекс следующих мероприятий:

- для длительного приема использовать минимальные дозы короткодействующих СГКС (преднизолон, метилпреднизолон), по возможности проводить поддерживающую терапию ингаляционными ГКС;
- хорошо сбалансированная диета (ограничение поваренной соли до 2—3 г/сут);
- достаточная физическая активность (силовые и изометрические упражнения особенно рекомендованы для профилактики проксимальной мышечной слабости);
- ежедневный прием 1 500 мг кальция и 400—800 МЕ витамина D<sub>3</sub> под контролем кальциурии;
- тиазидные диуретики для ограничения выделения кальция с мочой;
- заместительная терапия половыми гормонами женщин в постменопаузе, женщин в пременопаузе при низком уровне эстрадиола и мужчин с низким содержанием тестостерона (при отсутствии противопоказаний);
- исследование плотности костной ткани в начале стероидной терапии и каждые 6—12 мес в первые 2 года лечения с последующей оценкой эффективности лечебной программы;
- если отмечается прогрессирование деминерализации костной ткани вопреки проводимому лечению или не проводится заместительная терапия половыми гормонами, необходимо рассмотреть возможность назначения антирезорбтивной терапии препаратами кальцитонина или бифосфонатами [4].

С целью снижения поддерживающей дозы ГКС у пациентов с тяжелой БА пытались дополнить лечебный комплекс различными препаратами (метотрексат, циклоспорин А, препараты золота, тропандомицин, в/в инфузии иммуноглобулина). Получаемый эффект чаще всего не превышал значимость серьезных побочных реакций.

На сегодняшний день у пациентов с тяжелой астмой, трудно поддающейся лечению, уточняются возможности так называемой фенотипассоциированной терапии (в частности, с использованием оценки индуцированной мокроты), а также терапии, основанной на исследовании фракции NO выдыхаемого воздуха. Однако подобные подходы доступны только для крупных специализированных центров, и результаты различных исследований эффективности данных методик не всегда однозначны [4].

Первичный ответ на лечение необходимо оценивать после начала терапии каждые 1—3 мес, затем раз в 3—12 мес, у беременных каждые 4—6 нед, в течение недели после обострения.

При потере контроля объемы терапии должны увеличиваться не менее чем на 2—3 мес. При эпизодах вирусной инфекции или при контакте с аллергенами возможно кратковременное повышение дозы основного контролирующего препарата (на 1—2 нед). Перед этим важно сначала проверить связано ли изменение симптоматики (например, усиление одышки и/или кашля) с БА, корректна ли

техника ингаляции и приверженность пациента к врачебным назначениям.

Вероятность того, что симптомы связаны с астмой повышается, если:

- имеют место более чем один из симптомов (хрипы, одышка, кашель, заложенность в груди);
  - симптомы чаще проявляются ночью или рано утром;
  - симптомы проявляются при вирусной инфекции, контакте с аллергенами, при физической нагрузке, изменениях погоды, смехе, воздействии раздражителей (резкие запахи, дым, выхлопные газы).
- Вероятность того, что симптомы связаны с астмой меньше, если:
- единственным новым проявлением является кашель;
  - имеет место хроническая секреция мокроты;
  - одышка сопровождается головокружением, помрачением сознания, периферическим тремором;
  - актуальны боли в грудной клетке;
  - спровоцированная физической активностью одышка сопровождается шумным вдохом (стридор).

Если симптомы хорошо контролируются при стабильных показателях вентиляционной функции легких не менее 3 мес, при отсутствии признаков респираторной инфекции, планов на путешествия или беременность следует рассматривать возможности снижения объемов контролирующей терапии. При этом необходимо зафиксировать текущий уровень контроля симптомов, оценить факторы риска, комплаентность пациента, наличие у него письменного плана мероприятий при угрозе потери контроля. Необходимо запланировать следующий визит больного к пульмонологу через 1—3 мес. Снижение суточной дозы ИГКС на 25—50% с 3-месячными интервалами доступно, выполнимо и безопасно для большинства больных БА. Полная отмена ИГКС не рекомендуется, так как ассоциирована с большой угрозой ухудшения течения заболевания (потерей контроля). Факторы риска потери контроля при снижении суточной дозы ИГКС (step-down-терапия) сохраняются, несмотря на контролируемое течение: гиперреактивность дыхательных путей (может быть адекватно оценена только в специализированных центрах), эозинофилия мокроты, сохраняющиеся факторы риска (например, курение) [4].

Снижение поддерживающей дозы системного ГКС до уровня 10—15 мг/сут (в пересчете на преднизолон) чаще всего может осуществляться сравнительно быстро, дальнейшее снижение должно проводиться значительно медленнее. Если суточная доза находится в пределах 15—40 мг (в пересчете на преднизолон) снижение должно проходить по 2,5—5,0 мг каждые 3—7 дней до 10—15 мг/сут. Если суточная доза превышала 40 мг, снижение поддерживающей дозы более быстрым темпом можно проводить до уровня 40 мг, а в дальнейшем — по 2,5—5,0 мг каждые 3—7 дней до 10—15 мг/сут. Таким образом, чем меньше поддерживающая доза препарата, на которой достигнут контроль БА, чем ближе она к 10—15 мг/сут, тем дольше должны быть интервалы между очередными снижениями дозы

препарата. Данная тактика позволяет создать условия для восстановления функциональных возможностей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы уже во время отмены препарата. Решение о необходимости снижения поддерживающей дозы системного ГКС, как и для ИГКС, принимается на фоне адекватного контроля БА в течение 3 мес. Уменьшение суточной дозы оральных ГКС осуществляется легче на фоне терапии высокими дозами ИГКС (в ряде случаев может потребоваться дополнительное повышение поддерживающей дозы ИГКС) в комбинации с пролонгированными  $\beta_2$ -агонистами и/или пролонгированными теофиллинами. Необходимость быстрой отмены системных ГКС возникает достаточно редко (развитие острого «стероидного» психоза, генерализация герпетической инфекции).

Обострение бронхиальной астмы — это эпизоды прогрессирующего нарастания одышки, кашля, появление свистящих хрипов, чувство нехватки воздуха и сдавления грудной клетки или различные сочетания этих симптомов. Отмечается снижение пиковой скорости выдоха (ПСВ) и ОФВ<sub>1</sub>, причем эти показатели нередко более объективно отражают тяжесть обострения, чем выраженность клинических проявлений. Обострения БА следует начинать лечить как можно раньше. Обострения обычно происходят вследствие недостаточности контролирующей терапии, контакта с провоцирующими факторами астмы, декомпенсации коморбиды или присоединения интеркуррентной инфекции (особенно респираторных вирусов).

Тяжесть обострения может варьировать от легкой до угрожающей жизни больного. Ухудшение обычно прогрессирует в течение нескольких часов или дней, но иногда может произойти за несколько минут (например, при контакте с актуальными аллергенами). Тяжелые обострения и случаи смерти обычно связаны с недооценкой тяжести состояния, неправильными действиями в начале обострения и неправильным лечением обострения.

Для лечения нежизнеугрожающих обострений БА прием пероральных ГКС более предпочтителен по сравнению с парентеральным введением. По данным метаанализа, 60—80 мг орального метилпреднизолона адекватны парентеральному назначению 300—400 мг гидрокортизона в день для госпитализированных пациентов. Начало эффекта оральных ГКС наблюдается через 4—6 ч. Их назначение коротким курсом (5, 10, 14 дней для взрослых) предотвращает дальнейшее прогрессирование обострения БА, уменьшает число обращений за скорой медицинской помощью и потребность в госпитализации, а также ранние рецидивы после выписки из стационара. Для купирования обострений БА подключение оральных ГКС коротким курсом предпочтительней удвоения суточной дозы ИГКС (тогда как увеличение дозы ИГКС в 4 раза приравнивается к приему системных ГКС и может быть эффективным при раннем назначении для лечения обострения БА). В связи с этим системные ГКС должны применяться при всех (за исключением легких) обострениях БА, особенно если:

- при начальной терапии  $\beta_2$ -агонистами (в том числе и через небулайзер) не удалось достичь стойкого улучшения состояния пациента;
- обострение БА развилось на фоне уже принимаемых системных ГКС;
- в лечении предшествующих обострений с эффектом использовались системные ГКС.

В некоторых ситуациях (по соотношению эффективности/побочные явления) более выигрышные позиции по сравнению с назначением СГКС занимают ингаляции ГКС через небулайзер. Следует отметить, что пациенты могут по-разному отвечать на лечение системными ГКС. В большинстве случаев на фоне приема системных и ингаляционных ГКС довольно быстро достигается и поддерживается ремиссия заболевания. Однако существуют стероидрезистентные пациенты, у которых после приема системного ГКС в суточной дозе не менее 20 мг в течение недели не достигается прирост ОФВ<sub>1</sub> свыше 15%. Различают приобретенную (вторичную 1-го типа) и истинную (первичную 2-го типа) стероидрезистентность (СР) [4]. В первом случае СР формируется в результате неадекватной терапии ГКС на фоне длительного воздействия различных факторов воспаления. Клинический эффект при этом достигается лишь на фоне нехарактерно высоких для БА доз системных ГКС с развитием множественных побочных эффектов стероидной терапии. При СР 2-го типа имеет место изначально низкое содержание глюкокортикоидных рецепторов в мононуклеарах периферической крови, нарушения в функционировании рецепторов бывают необратимыми, в ответ на лечение высокими дозами СГКС практически не бывает побочных эффектов.

При регрессе клинической симптоматики и улучшении вентиляционной функции легких оральные ГКС отменяют или снижают дозу до поддерживающей (на фоне приема ингаляционных ГКС). У пациентов, не принимавших регулярно поддерживающие дозы СГКС до обострения, не доказаны преимущества постепенного ухода от СГКС после короткого курса перед их резкой отменой. Возможность полной отмены системных ГКС ограничивается в первую очередь длительностью их непрерывного применения (более 5 лет) и величиной поддерживающей дозы (> 15 мг/сут).

В соответствии с данными литературы, уровень ОФВ<sub>1</sub> менее 1,5 л/сек свидетельствует о тяжелой бронхиальной обструкции, характерной для ХОБЛ, и является прогностически неблагоприятным фактором для прекращения постоянной терапии системными ГКС у больных БА. В этих случаях чаще всего кортикозависимость носит постоянный и необратимый характер [4].

Следует отметить, что во многих публикациях (в том числе отечественных) отсутствует единый подход в определении доз системных ГКС, продолжительности их использования в период астматического статуса (АС), а также в темпах снижения доз ГКС в последующие после купирования АС дни. Несмотря на значительное уменьшение частоты АС в последние годы, учитывая тяжесть данной жизнеугрожающей ситуации, необходимо остановиться на этой проблеме несколько подробнее. При

систематизации имеющихся данных можно выделить несколько вариантов решения поставленных задач [1].

В первом варианте предлагается проводить лечение гидрокортизоном в/в 1 мг/кг; в/м или в/в от 5 до 20 мг/кг/сут с интервалом 3—4 ч; в/в 7 мг/кг каждые 8 ч. Суточная доза гидрокортизона может составлять 20—24 мг/кг.

Второй вариант предусматривает изначально высокое и в высоком темпе назначение преднизолона: в/в 250—350 мг, затем каждые 2 ч фракционно по 250 мг или непрерывно до достижения в течение 6 ч дозы 900—1 000 мг. При отсутствии заметного эффекта введение продолжают по 250 мг каждые 3—4 ч до общей суточной дозы 2 000—3 500 мг.

Третий вариант предполагает при неэффективности инициальной в/в терапии одним ГКС увеличение повторной дозы вводимого препарата в 2 раза, дополнение другим парентеральным или оральным ГКС: в/в 60—90 мг преднизолона, при отсутствии эффекта — 120—180 мг каждые 1,5—2 ч в сочетании с в/м введением гидрокортизона 250 мг/сут или преднизолона 20—30 мг/сут. Общая суточная доза может составить при этом 600—2 000 мг.

Четвертый вариант предусматривает дифференцированный подход к терапии АС в зависимости от его стадии, при неэффективности инициальной терапии увеличивать последующую дозу ГКС, сочетать с другими ГКС и назначать орально. При АС 1-й степени гидрокортизон по 1 мг/кг/ч (1 500 мг/сут) или преднизолон в/в по 60 мг каждые 4 ч (10 мг/кг/сут) в сочетании с оральным преднизолоном по 5 мг 4 раза в день. При АС 2-й степени разовая доза ГКС увеличивается в 2—3 раза и осуществляется непрерывное в/в капельное введение или введение 90 мг преднизолона каждые 1,5 ч. При отсутствии эффекта в ближайшие 2—3 ч разовая доза увеличивается до 150 мг, параллельно назначается гидрокортизон по 125 мг каждые 4—6 ч.

Наибольшую оптимальность представленных схем терапии ГКС оценить достаточно трудно из-за отсутствия в представленных публикациях оценки динамики объективных данных тяжести состояния пациентов в результате указанной терапии.

В настоящее время нет убедительных данных о преимуществе высоких разовых доз ГКС перед средними дозами на фоне комплексной терапии АС с использованием  $\beta_2$ -агонистов через небулайзер. Можно говорить о сопоставимой эффективности в/в инфузий высоких и средних доз метилпреднизолона. Показана необходимость увеличения инициальной дозы ГКС у пациентов, ранее получавших поддерживающее лечение системными ГКС — рифампицин, барбитураты.

После купирования АС можно снижать дозу ГКС на 25—50% ежедневно или по другой схеме продолжать в/в инфузии ГКС в такой же дозе в течение 48 ч и начать ежедневное снижение на 25% суточной дозы при сохранении стабильного состояния пациента.

Тяжесть астмы не статична, она может меняться с течением времени с динамикой и состоянием коморбиды и факторов риска, а также с доступностью раз-

личных методов терапии для конкретного пациента. Поэтому тяжесть течения заболевания важно оценивать в комплексе: ретроспективно по уровню терапии, необходимой для контроля симптомов и обострений, а также после того, как пациент получил адекватную терапию в течение нескольких месяцев.

При формировании лечебного комплекса для пациента важно оценивать не только текущую тяжесть течения заболевания и уровень контроля, но также необходимо прогнозировать угрозу будущей нестабильности. Факторами риска будущих обострений являются эпизоды интубаций по поводу БА в прошлом, персистенция неконтролируемых симптомов, наличие более чем одного обострения БА за прошлый год, постоянно низкие значения ОФВ<sub>1</sub>, плохая приверженность пациента к лечению и нарушения техники пользования доставочным ингаляционным устройством, продолжающееся курение, ожирение, беременность, эозинофилия крови. Помимо всего прочего для сохранения контроля над течением заболевания необходимо также прогнозировать факторы риска побочного действия лекарственных средств, представляющие реальную угрозу нарушения лечебных режимов и, как следствие, потерю контроля и развитие обострений. К ним относятся частый прием системных ГКС, очень высокие дозы ИГКС, прием препаратов, относящихся к ингибиторам системы цитохромов P450 (например, некоторые макролидные антибиотики).

Исследование фенотипов тяжелой астмы за последние десять лет было весьма плодотворным. Интеграция данных по генетическим, молекулярным, клеточным, структурным и физиологическим биомаркерам тяжелой астмы в доступные в настоящее время клинические фенотипы заболевания, по всей видимости, будет постоянно совершенствоваться. Прогресс в этой области позволит не только улучшить диагностику тяжелой астмы и лечебные подходы, но также позволит сфокусировать внимание на приоритетных направлениях дальнейших исследований актуальной проблемы тяжелой неконтролируемой астмы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ребров, А.П. Применение глюкокортикостероидов при астматическом состоянии (обзор) / А.П. Ребров, Н.А. Кароли // *Терапевтический архив*. — 2001. — № 3. — С.63—67.
2. Хамитов, Р.Ф. Хроническая обструктивная бронхолегочная патология в клинической практике: руководство для врачей / Р.Ф. Хамитов. — Казань, 2005. — 134 с.
3. Чучалин, А.Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы / А.Г. Чучалин // *Терапевтический архив*. — 2001. — № 3. — С.5—9.
4. Asthma / ed. by F. Chung, L.M. Fabbri // *European Respiratory Monograph*. — 2003. — № 8(23). — 458 p.
5. Casale, T.B. Severe asthma. In: *Global Atlas Of Asthma* / T.B. Casale; ed. C.A. Akdis, I. Agache. — Published by EAACI, 2013. — P.112—114.
6. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). Date last updated: May 2014. — URL: <http://www.ginasthma.org>
7. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma / K.F. Chung, S.E. Wenzel,

- J.L. Brozek [et al.] // Eur. Respir. J. — 2014. — Vol. 43. — P.343—373.
8. Van Wijk, R.G. Socioeconomic costs of asthma / R.G. van Wijk // Global Atlas Of Asthma / ed. C.A. Akdis, I. Agache. — Published by EAACI, 2013. — P.18—20.

## REFERENCES

1. Rebrov, A.P. Primenenie glyukokortikosteroidov pri astmaticheskom sostoyanii (obzor) [The use of glucocorticosteroids in asthma status (review)] / A.P. Rebrov, N.A. Karoli // Terapevticheskii arhiv [Therapeutic archive]. — 2001. — № 3. — S.63—67.
2. Hamitov, R.F. Hronicheskaya obstruktivnaya bronholegochnaya patologiya v klinicheskoi praktike: rukovodstvo dlya vrachei [Chronic obstructive bronchopulmonary pathology in clinical practice. Guide for physicians] / R.F. Hamitov. — Kazan', 2005. — 134 s.
3. Chuchalin, A.G. Tyazhelye formy bronhial'noi astmy [Severe bronchial asthma] / A.G. Chuchalin // Terapevticheskii arhiv [Therapeutic archive]. — 2001. — № 3. — S.5—9.
4. Asthma / ed. by F. Chung, L.M. Fabbri // European Respiratory Monograph. — 2003. — № 8(23). — 458 p.
5. Casale, T.B. Severe asthma. In: Global Atlas Of Asthma / T.B. Casale; ed. C.A. Akdis, I. Agache. — Published by EAACI, 2013. — P.112—114.
6. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). Date last updated: May 2014. — URL: <http://www.ginasthma.org>
7. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma / K.F. Chung, S.E. Wenzel, J.L. Brozek [et al.] // Eur. Respir. J. — 2014. — Vol. 43. — P.343—373.
8. Van Wijk, R.G. Socioeconomic costs of asthma / R.G. van Wijk // Global Atlas Of Asthma / ed. C.A. Akdis, I. Agache. — Published by EAACI, 2013. — P.18—20.

© И.Ф. Хафизова, Н.А. Попова, Э.З. Якупов, 2014

УДК 616.831/.832-004.2

## СЛУЧАЙ ПОЗДНЕГО РАЗВИТИЯ ОСТРОГО РАССЕЯННОГО ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА (клиническое наблюдение)

**ИРИНА ФАРИТОВНА ХАФИЗОВА**, канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, тел. 8-917-249-31-87, e-mail: sclerdissem@mail.ru

**НАТАЛИЯ АНАТОЛЬЕВНА ПОПОВА**, канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, тел. 8-917-269-59-32, e-mail: p\_nathali@mail.ru

**ЭДУАРД ЗАКИРЗЯНОВИЧ ЯКУПОВ**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, тел. 8-987-290-25-62, e-mail: ed\_yakupov@mail.ru

**Реферат.** Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) — монофазное аутоиммунное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы. Диагностика ОРЭМ базируется на клинических и нейровизуализационных данных, а необходимым элементом для постановки диагноза является наличие так называемого синдрома энцефалопатии. ОРЭМ достаточно редко встречается у детей, но еще реже заболевание поражает взрослое население. При этом клинические проявления у взрослых несколько отличаются от проявлений у детей. Диагностический интерес представляют случаи ОРЭМ с началом в пожилом возрасте, когда постановка диагноза особенно затруднительна. В статье описывается клиническое наблюдение начала ОРЭМ у 67-летнего пациента. Проявления заболевания начались через несколько дней после перенесенного гастроинтестинального заболевания и выразились в виде поведенческих отклонений, нарушения высших корковых функций (афазии, апраксии) и двигательного дефицита (гемипареза). При магнитно-резонансном томографическом исследовании были верифицированы множественные очаги в белом веществе и подкорковых структурах головного мозга. В статье проводятся наиболее значимые отличия проявлений и течения ОРЭМ у детей и взрослых.

**Ключевые слова:** острый рассеянный энцефаломиелит, магнитно-резонансная томография, рассеянный склероз.

## A CASE OF ACUTE DISSEMINATED ENCEPHALOMYELITIS WITH LATE ONSET (clinical observation)

**IRINA F. KHAFIZOVA**, Ph.D., assistant of the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics of SBEI HPE «Kazan State Medical University» of Ministry of Health of Russian, Kazan, Russia, tel. 8-917-249-31-87, e-mail: sclerdissem@mail.ru

**NATALIA A. POPOVA**, assistant of the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics of SBEI HPE «Kazan State Medical University» of Ministry of Health of Russian, Head of the Department of urgent neurology, of Clinical Hospital № 7, Kazan, Russia, tel. 8-917-269-59-32, e-mail: p\_nathali@mail.ru

**EDUARD Z. YAKUPOV**, M.D., professor, Head of the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics of SBEI HPE «Kazan State Medical University» of Ministry of Health of Russian, Kazan, Russia, tel. 8-987-290-25-62, e-mail: ed\_yakupov@mail.ru

**Abstract.** Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) is a monophasic autoimmune demyelinating disease of the central nervous system. The diagnosis of ADEM is based on clinical and radiological features. With this, the presence of encephalopathy shall be obligatory for diagnosis. ADEM is considered a rare childhood disease and is even rarer in adult population. Clinical manifestations of ADEM in adult differs from children. In general, the late age of onset can led