

*На правах рукописи*

**Нагаткин Дмитрий Александрович**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С  
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ ПОМОЩИ  
СУБЛИНГВАЛЬНОЙ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ  
ИММУНОТЕРАПИИ**

14.01.25 – «Пульмонология»

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Самара 2015

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Жестков Александр Викторович**

**Официальные оппоненты:**

**Курбачева Оксана Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической аллергологии и иммунологии, доцент кафедры;

**Штейнер Михаил Львович**, доктор медицинских наук, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 4», врач-эндоскопист.

**Ведущая организация:** государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж.

Защита состоится 11 марта 2015 г. в 11<sup>00</sup> ч на заседании диссертационного совета Д 208.085.03 на базе государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, г. Самара, ул. К. Маркса, 165«Б».

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале библиотеки (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats>) государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

С.А. Бабанов

## **Общая характеристика работы**

Бронхиальная астма является одним из самых распространенных заболеваний на всех континентах. По оценке экспертов, уже около 235 миллионов человек страдают от этого заболевания и к 2025 году, учитывая стремительно нарастающую урбанизацию среди населения, распространенность в мире может увеличиться еще на 100 миллионов человек (Masoli M. et al., 2014).

Статистические данные Самарской области показывают, что заболеваемость бронхиальной астмой составляла в 2012 году 36 030 человек (это чуть более одного процента от общего населения области). Из этого числа 3211 пациентов с диагнозом «бронхиальная астма» были госпитализированы и провели в общей сложности 39314 койко-дней в стационарах Самарской области.

При этом по России показатель заболеваемости бронхиальной астмой составляет от 0 до 2,5 %, тогда как в развитых странах он, как правило, выше 6 %. Смертность от бронхиальной астмы продолжает сохраняться на довольно высоком уровне в России: более 10 на 100 тыс. случаев, что превосходит в несколько раз показатели смертности в Европе и Северной Америке (Емельянов А.В. и др., 2012; Курбачева О.М. и др., 2012; Ильина Н.И. и др., 2013; Masoli M. et al., 2014). Эти данные позволяют сделать заключение о гиподиагностике и недостаточном контроле симптомов заболевания в России. Именно полный контроль симптомов заболевания помогает успешно вести пациентов с астмой и в долгосрочной перспективе способствует снижению количества возникновения обострений, а также неблагоприятных исходов бронхиальной астмы (GINA, 2014). Современный подход к ведению пациентов с бронхиальной астмой требует разработки целевого лечения с учетом клинических и биологических фенотипов заболевания.

Для оценки контроля симптомов бронхиальной астмы у пациентов предложен ряд вопросников, которые имеют различные

преимущества и удобства их использования. На территории Российской Федерации наибольшее распространение получили АСТ и АСQ-5. Оба теста валидизированы и рекомендованы к применению в клинической практике, имеют достоверную корреляцию для оценки симптомов, однако существуют и некоторые отличия в подходах и интерпретации полученных результатов (Огородова Л.М. и др., 2011; Архипов В.В. и др., 2012).

В последние годы большое значение придается вопросу фенотипирования бронхиальной астмы. Сегодня это заболевание рассматривается в первую очередь как гетерогенное, т.е. разнородное по патогенетическим и клиническим признакам (Wenzel S., 2012; GINA, 2014).

**Фенотип** – совокупность клинико-патогенетических признаков, характерных для конкретной группы пациентов. Они по-разному реагируют на назначаемую терапию, имеют разные параметры снижения ОФВ<sub>1</sub>, разный период манифестации заболевания, а также много других отличительных признаков, которые влияют на тактику ведения пациентов (Куликов Е.С., 2012; Огородова Л.М., 2013; Agache I. et al., 2012; Wenzel S., 2012). По сути, каждый пациент может иметь собственный специфический фенотип бронхиальной астмы, но выделение “фенотипа БА” подразумевает группу или подгруппу больных, объединенных общими клиническими и/или биологическими признаками заболевания.

Одним из основных механизмов развития бронхиальной астмы является реализация сенсibilизации организма человека в ответ на взаимодействие с различными аллергенами. Для пациентов с бронхиальной астмой основными триггерами, запускающими развитие персистирующего аллергического воспаления в нижних и верхних дыхательных путях, являются аэроаллергены, к которым относятся: пыльца растений, антигенные детерминанты домашней пыли, клещей домашней пыли, аллергены животных, а также микогенная сенсibilизация (GINA, 2014). При этом до конца не ясны сезонность цветения, периоды выделения спор грибами, а также остаются вопросы по составу домашней пыли, которая достаточно

разнородна по своей структуре в зависимости от региона. Эти проблемы заставили международное сообщество принять позиционный документ по мониторингу за аэроаллергенами (Курбачева О.М., 2013; Raulf M. et al., 2014).

Аллерген-специфическая иммунотерапия на сегодняшний день является единственным методом патогенетического лечения пациентов с атопией. Несмотря на применение метода аллерген-специфической иммунотерапии в течение более ста лет остаются открытыми множество вопросов, касающихся режима введения препаратов, их дозирования, стандартизации выпускаемых лечебных аллергенов, а также длительности периода их использования (Федоскова Т.Г., 2012; Курбачева О.М., и др., 2013; Jutel M., 2014).

В последние 20 лет широкое применение нашел метод сублингвального введения аллергенов, который оказался более безопасным и удобным. Высокий профиль безопасности препаратов позволил больным принимать эти средства самостоятельно в домашних условиях и помог существенно расширить область применения метода. Тем не менее, исследований, посвященных сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии, на сегодняшний день немного (Пичужкина О.В., 2013; Ott H. et al., 2009; Wahn U. et al., 2009).

**Цель исследования:** оценка уровня контроля симптомов бронхиальной астмы в Самарской области, а также оптимизация лечения взрослых больных с использованием сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии.

**Задачи исследования:**

1. Оценить уровень контроля заболевания на территории Самарской области у пациентов, наблюдающихся в первичном звене здравоохранения врачами терапевтами и пульмонологами.
2. Провести анализ эффективности и подходов к лечению больных с учетом фенотипической классификации бронхиальной астмы.
3. Выявить взаимозаменяемость вопросников по контролю над симптомами заболевания АСТ – теста и ACQ-5.

4. Определить влияние сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии на уровень контроля симптомов заболевания и качество жизни пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы и сенсibilизацией к пыльце деревьев в период палликации.

**Научная новизна работы:** впервые в Самарской области оценены воздействие аллерген-специфической иммунотерапии на качество жизни пациентов при помощи вопросника SF-36 и уровень контроля при помощи вопросников АСТ и АСQ-5 у пациентов с сенсibilизацией к пыльце деревьев в период цветения.

Проанализировано ведение пациентов с точки зрения фенотипической классификации заболевания, выделены факторы неблагоприятного его исхода, а также факторы риска выполнения низкого контроля заболевания.

Впервые проведена оценка влияния на ведение пациентов использования вопросников по контролю над симптомами заболевания в Самарской области.

Получены новые данные по оценке взаимозаменяемости вопросников АСТ и АСQ-5.

**Практическая значимость работы.** Заключается в том, что получены новые данные об эффективности сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы, что позволяет существенно снизить дозу базисных препаратов, а также значимо улучшить показатели качества жизни этих больных.

Выявлены недостаточный уровень контроля симптомов болезни на территории Самарской области, а также невысокая частота использования вопросников АСТ и АСQ-5. Получены новые результаты о влиянии низкого уровня применения инструментов по оценке контроля заболевания на состояние здоровья пациентов в популяции в целом.

Разработан дифференцированный подход к ведению больных с легкой и среднетяжелой бронхиальной астмой на основе фенотипов заболевания. Определены ключевые аспекты для оценки симптомов в рутинной

клинической практике и факторы риска низкого контроля заболевания, дополнены рекомендации по оптимальному ведению этих больных.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия эффективно влияет на течение заболевания, уровень его контроля и качество жизни пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы. Использование данного метода лечения также позволяет существенно снизить дозу ингаляционных глюкокортикостероидов.

2. Пациенты в Самарской области имеют недостаточный уровень контроля бронхиальной астмы (5,1 - 9,6 %), в том числе из-за низкой частоты использования инструментов по оценке течения симптомов заболевания.

3. Дифференцированный подход к ведению больных в соответствии с фенотипами заболевания с использованием АСТ и АСQ-5 позволяет существенно улучшить контроль течения бронхиальной астмы. Отсутствие оценки потребности в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах в АСQ-5 завышает уровень контроля заболевания, при этом анализ состояния пациента в течение месяца в АСТ менее удобен.

**Внедрение результатов исследования в практику здравоохранения.**

Результаты диссертационной работы успешно внедрены в практическую деятельность пульмонологического отделения ГБУЗ СОКБ имени М.И. Калинина, отделения пульмонологии и аллергологии клиник ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, учебно-методическую работу кафедры семейной медицины ИПО ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России. Материалы диссертации используются в клинической практике амбулаторного приема врачей аллергологов-иммунологов и пульмологов различных лечебно-профилактических учреждений Самарской области. Результаты диссертации будут рекомендованы для включения в национальные клинические рекомендации и

руководства Российского Респираторного общества по пульмонологии, аллергологии и иммунологии.

**Апробация работы.** Материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на ежегодных Международных конгрессах Европейского Респираторного общества (Вена, 2012; Мюнхен, 2014); Международном конгрессе Европейской академии аллергологов и клинических иммунологов (EAACI Congress, Копенгаген, 2014), Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Казань, 2013; Москва, 2014), Международном конгрессе РААКИ (Москва, 2013), региональных конференциях в формате дней аллерголога-иммунолога (Тольятти, 2012; Самара, 2013).

Первичная апробация кандидатской настоящей диссертации была проведена на совместном научном заседании кафедр семейной медицины ИПО, общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, профессиональных болезней и клинической фармакологии, инфекционных болезней с эпидемиологией, фармакологии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России 18.09.2014 г.

**Личный вклад автора.** Автору принадлежит ведущая роль в организации исследования, наборе материала, работе с пациентами, анализе и обобщении полученных данных. В работах, выполненных в соавторстве, автором проведены статистический и научный анализы и обобщение полученных данных. Вклад автора является определяющим на всех этапах разработки диссертации и заключается в его непосредственном участии в организации исследования, публикации материалов, систематизации и презентации полученных результатов.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.25 - «Пульмонология», а полученные результаты - области исследования по данной специальности.

**Объем и структура диссертационного произведения.** Диссертация содержит в себе следующие элементы: титульный лист, оглавление, введение, обзор литературы, объект и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, заключение, библиографический список, представленные на 142 страницах машинописного текста. Работа проиллюстрирована 20 рисунками и 8 таблицами. Библиографический список содержит в себе 156 источников, из них 61 отечественных и 95 зарубежных авторов.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 12 работ, из них 4 статьи в рецензируемых ВАК Минобрнауки России журналах.

**Материалы и методы исследования.** Для проведения исследования было условно сформировано две группы пациентов. В группу по оценке контроля в конечный анализ вошло 156 человек, а в группу по оценке воздействия аллерген-специфической иммунотерапии - 56.

Из 194 пациентов, рекрутированных в исследование по оценке контроля заболевания на территории Самарской области, в конечный анализ вошло 156 больных бронхиальной астмой. Пациенты были приглашены на три визита с интервалом в три месяца. Во время первого визита проводились верификация диагноза, оценка ведения больного в соответствии с глобальной стратегией GINA (2012) и определение тяжести течения заболевания с учетом критериев GINA (2010). Пациенты на первом визите оформляли информированное согласие на проведение исследования, у них анализировался уровень контроля симптомов заболевания при помощи вопросников АСТ, АСQ-5, проводилась спирометрия. Данные всех визитов фиксировались в регистрационную карту случая, которая отражала динамику изменений исследуемых параметров пациентов. В случае выявления недостаточного контроля заболевания осуществлялся переход на следующую степень терапии в соответствии с рекомендациями глобальной стратегии GINA (2012).

Все пациенты были обследованы на предмет наличия сенсibilизации при помощи кожных скарификационных тестов, а также проводились исследования специфических IgE при подозрении на наличие микогенной сенсibilизации. Также учитывались данные анамнеза, в частности наличие непереносимости нестероидных противовоспалительных средств в виде появления симптомов удушья, для определения наличия аспирииндуцированной бронхиальной астмы.

В соответствии с полученными результатами больные условно были разделены на четыре следующие группы: с аллергической бронхиальной астмой; неаллергической бронхиальной астмой; смешанной бронхиальной астмой; аспирииндуцированной бронхиальной астмой. Диагноз «смешанная форма бронхиальной астмы» выставлялся при наличии совместно сенсibilизации к аэроаллергенам и непереносимости нестероидных противовоспалительных средств.

Исследование пациентов с бронхиальной астмой и сенсibilизацией к пыльце деревьев было представлено следующими группами:

Первая группа – пациенты, прошедшие курс сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии в течение 3,5 – 4-х месяцев, получающие, в том числе, монотерапию ингаляционными глюкокортикостероидами.

Вторая группа – больные, не прошедшие курс аллерген-специфической иммунотерапии и получающие исключительно монотерапию ингаляционными глюкокортикостероидами.

Степень эффективности терапии оценивалась по следующим параметрам: уровень контроля (ACT, ACQ-5); ОФВ1; средняя доза получаемых ингаляционных глюкокортикостероидов в сутки; качество жизни при помощи SF-36.

В качестве дополнительных значений контроля симптомов заболевания у пациентов оценивались также количество возникших ночных симптомов в неделю; общее число симптомов астмы в неделю; потребность в короткодействующих  $\beta$ 2-агонистах в неделю.

В группу пациентов для проведения сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии и группу сравнения были условно включены больные, ранее никогда не проходившие подобного лечения. В него входили аллергены «Сталораль», регистрационный номер ЛСР-108339/10-180810, производство Франция. Набор дозы осуществлялся в течение 11 дней по схеме, предложенной производителем. Поддерживающая терапия осуществлялась в виде приема препарата по 8 нажатий 3 раза в неделю из флакона 300 индексов реактивности.

Набор дозы начинался за 2-2,5 месяца до предполагаемого периода цветения и продолжался до конца сезона палликации деревьев. Таким образом, пациенты из первой группы начали принимать препарат в течение первой-третьей недели февраля, а закончили в течение первой-второй недели июня. Общая продолжительность лечения составила 3,5 - 4 месяца.

**Результаты и их обсуждение.** Распределение больных по гендерному признаку выявило, что в исследовании, посвященном оценке контроля, приняло участие 55,13 % женщин (n=86) и 44,87 % мужчин (n=70). При первичном обследовании среднее значение АСQ-5 составило –  $1,36 \pm 0,53$  баллов; среднее значение АСТ –  $19,14 \pm 3,60$  баллов; ОФВ1 –  $80,76 \pm 9,39$  %; средняя потребность в коротко действующих  $\beta_2$ -агонистах была  $4,73 \pm 4,25$  ингаляций в неделю; количество же симптомов за последнюю неделю в среднем составляло  $5,15 \pm 4,82$ .

Из 156 пациентов после проведения анализа амбулаторных карт лишь 18 больным выполнялась оценка контроля в течение последнего года, что составило 11,53 % от общего количества пациентов. При этом 135 человек в течение последнего года имели хотя бы один осмотр пульмонологом, что составило 86,53 % от общего количества пациентов. Необходимо отметить, что из 135 больных, которые осматривались пульмонологом в течение последнего года, 88 % (n=119) проходили консультацию однократно. И лишь 12 % пациентов (n=24) проходили осмотр у пульмонолога два раза и более.

После верификации диагноза были выставлены следующие формы заболевания у пациентов: аллергическая бронхиальная астма – у 40,38 % (n=63), неаллергическая бронхиальная астма – у 43,58 % (n=68), смешанная форма заболевания – у 12,17 % (n=19), аспириновая бронхиальная астма зарегистрирована у 3,84 % (n=6) больных.

В начале исследования 9,61 % (n=15) пациентов имели значения АСQ-5 <0,75, что соответствует контролируемому течению бронхиальной астмы, 33,33 % (n=52) – АСQ-5 теста >1,5 и не имели признаков полного контроля заболевания и у 57,05 % (n=89) больных отмечены значения показателя в промежутке между 0,75 и 1,5 баллами, что соответствует частично контролируемому течению.

Согласно результатам АСТ на старте исследования 37,82 % (n=59) пациентов не имели признаков контроля заболевания, 5,12 % (n=8) определены как пациенты с полным контролем симптомов и у 57,05 % (n=89) отмечен частичный контроль заболевания.

Как следует из стартовых данных исследования, редкая оценка контроля заболевания ведет к недостаточно эффективной терапии, переоценке контроля симптомов заболевания и, как следствие, недостаточному контролю бронхиальной астмы. При этом следует отметить достаточно высокий процент пациентов, консультированных врачами пульмонологами, однако уровень контроля не был оценен и на приеме врача узкой специальности.

Выявлено некоторое расхождение в оценке уровня контроля симптомов заболевания по вопросам АСQ-5 и АСТ. Вероятно, это связано с отсутствием вопроса по приему препаратов экстренной терапии в вопросе АСQ-5, что может несколько завышать уровень контроля. Оценка контроля заболевания за последние семь дней с помощью вопросником АСQ-5 позволяет пациенту лучше описать свои симптомы. Месячный интервал, используемый АСТ, не всегда может быть объективно отражен всеми больными в связи с трудностями описания событий, произошедших в течение первых двух недель месяца. Меньший интервал оценки симптомов

помогает точнее воспроизвести картину симптомов пациенту, однако отсутствие оценки потребности в экстренных препаратах в вопроснике ACQ-5 остается фактором возможного завышения уровня контроля симптомов заболевания. Следует отметить, что в последней редакции глобальной стратегии GINA (2014) предложено оценивать количество симптомов за месяц.

При оценке индекса массы тела, индекса курящего человека и уровней контроля заболевания выявлены корреляционные зависимости этих показателей. Так, среднее значение индекса массы тела составило  $25,0 \pm 1,97$  кг/м<sup>2</sup>, показатель индекса курящего человека в среднем определяется как  $7,7 \pm 7,76$  пачка/лет. При корреляционном анализе была выявлена статистически значимая корреляция между показателями индекса массы тела и результатами ACQ-5 ( $r=0,54$ ), а также отрицательная корреляция между значениями АСТ и индекса массы тела ( $r=-0,57$ ). Кроме того, обнаружена положительная корреляция между индексом курящего человека и значением ACQ-5 ( $r=0,33$ ) и статистически достоверная отрицательная корреляция между значениями АСТ и индексом курящего человека ( $r=-0,36$ ).

Полученные данные согласуются с другими отдельными исследованиями в этой области. Известно, что увеличение индекса массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup> может также увеличивать риск развития бронхиальной астмы (Beuther D. et al., 2007; Mosen D. et al., 2008; Fernando H. et al., 2012), кроме того астма у людей с избыточной массой тяжелее поддается терапии глюкокортикостероидами (Saint-Pierre P. et al., 2006; Sutherland E. et al., 2009).

На старте исследования были выявлены достоверные различия параметров внешнего дыхания у пациентов с разными формами заболевания. У больных аллергической бронхиальной астмой этот показатель составил  $84,73 \pm 9,11$  %, в свою очередь, у пациентов с неаллергической формой заболевания значение параметра было  $77,79 \pm 8,89$  % ( $p < 0,01$ ;  $t = -4,4$ ), что свидетельствует о более выраженной обструкции дыхательных путей у

пациентов, условно вошедших в группу неаллергической формы заболевания на момент начала исследования.

У пациентов с аллергической формой заболевания определялось достоверное улучшение параметров контроля симптомов: так, показатель АСQ-5 между первым и вторым и между первым и третьим визитами составил:  $1,25 \pm 0,42$  и  $1,01 \pm 0,46$  и  $1,25 \pm 0,42$  и  $0,82 \pm 0,49$  баллов, соответственно ( $p < 0,05$ ). При этом статистически значимых различий между вторым и третьим визитом по этому параметру выявлено не было.

АСТ у пациентов с аллергической формой заболевания также статистически достоверно изменялся между первым и вторым и между первым и третьим визитами:  $20,03 \pm 2,89$  и  $21,44 \pm 2,79$  баллов,  $20,03 \pm 2,89$  и  $22,23 \pm 2,66$  баллов, соответственно ( $p < 0,05$ ). Достоверных различий по параметру АСТ между вторым и третьим визитами также не отмечалось.

Положительная динамика параметров ОФВ1 обнаружена при статистическом анализе первого и второго, первого и третьего визитов у пациентов с аллергической формой заболевания. Анализ показателя между первым и третьим визитами выявил статистически значимые изменения ( $84,73 \pm 9,11$  % и  $89,93 \pm 8,99$  %, соответственно;  $p < 0,05$ ). При этом не определено достоверных различий между вторым и третьим визитами.

Анализ показателей больных с неаллергической формой бронхиальной астмы выявил менее выраженную положительную динамику контроля симптомов заболевания и прироста показателей функции внешнего дыхания. У данных пациентов отмечался невыраженный клинический эффект от назначенной фармакотерапии, они чаще нуждались в назначении более высоких доз препаратов, а также комбинированных препаратов, в этой группе наблюдались более высокие значения индекса курящего человека и эта группа в среднем была старше пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы. Исследуемые параметры можно наглядно сравнить по показателям, приведенным в таблице 1.

**Таблица 1 – Сравнительная характеристика исследуемых параметров у пациентов с аллергической и неаллергической бронхиальной астмой**

Показатель	Аллергическая форма БА			Неаллергическая форма БА		
	1-й визит	2-й визит	3-й визит	1-й визит	2-й визит	3-й визит
АСQ-5, баллы	1,25±0,42	1,01±0,46	0,82±0,49	1,47±0,58	1,37±0,60	1,25±0,65
АСТ, баллы	20,03±2,89	21,44±2,79	22,23±2,66	18,26±3,89	18,82±3,97	19,61±4,15
ОФВ1, %	84,73±9,11	88,74±9,45	89,93±8,99	77,79±8,89	79,73±8,85	80,92±8,80
Потребность в КДБА в неделю, абс.	3,52±2,54	2,14±2,10	1,52±2,08	5,86±4,91	5,16±4,95	4,25±4,72
Количество симптомов в неделю, абс.	3,80±2,69	2,47±2,27	1,65±2,22	6,51±5,86	5,67±5,52	4,72±5,14

Полученные данные свидетельствуют о более выраженной положительной динамике в отношении контроля симптомов заболевания у пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы, при этом данный эффект развивался достаточно быстро и был замечен уже через три месяца. У пациентов с неаллергическим фенотипом, напротив, определялись более медленные темпы динамики симптомов, и это следует учитывать в клинической практике, тем не менее эффект может быть замечен для пациента уже через шесть месяцев, однако может потребоваться и большее количество времени для возникновения существенного прогресса. Стоит отметить, что этот фенотип заболевания чаще встречается у более старшей возрастной группы и резерв ОФВ1 может быть гораздо меньше, чем может объясняться менее выраженная динамика показателей контроля и уменьшения симптомов заболевания.

В другой группе пациентов, где проводилась оценка воздействия комбинированного лечения сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапией совместно с базисной терапией по сравнению с результатами, полученными в группе больных, которым была назначена монотерапия ингаляционными глюкокортикостероидами, зарегистрированы данные о преимуществе использования сублингвальной аллерген-

специфической иммунотерапии. Изначально группы были сопоставимы по всем изучаемым параметрам (табл. 2).

Таблица 2 - Сравнительные характеристики исследуемых параметров в начале исследования

Показатель	Группа 1 (n=28)		Группа 2 (n=28)		Значение p
	М	σ	М	σ	
Возраст	25,46	4,91	25,67	4,76	0,86
Средняя доза иГКС, мкг	508,92	173,23	500,00	152,14	0,83
АСQ-5, баллы	1,12	0,47	1,06	0,30	0,59
АСТ, баллы	21,78	2,40	21,46	1,73	0,56
ОФВ1, %	84,39	4,40	83,57	5,37	0,53
PF, баллы	78,57	8,69	77,50	6,45	0,60
RP, баллы	62,5	22,04	65,85	13,36	0,27
BP, баллы	66,42	15,91	68,21	10,90	0,62
GH, баллы	62,85	17,81	66,96	11,49	0,30
VT, баллы	64,28	11,44	70,17	8,86	0,05
SF, баллы	66,51	17,69	68,75	12,9	0,59
RE, баллы	66,67	22,23	72,63	22,32	0,32
MH, баллы	59,42	15,95	66,35	12,69	0,07

Оценка полученных значений внутри групп от проводимого лечения выявила различные по своей динамике результаты. В первой группе больных, которым назначалась сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия, улучшились параметры контроля симптомов. На старте исследования средний показатель АСQ-5 составил  $1,12 \pm 0,47$  баллов, после же проведенного лечения значение этого параметра составило  $0,77 \pm 0,27$  баллов ( $p=0,001$ ). Оценка результатов АСТ продемонстрировала схожие результаты: на старте исследования этот параметр был  $21,78 \pm 2,40$  баллов, после проведенного лечения его значение составило  $23,50 \pm 1,66$  ( $p=0,003$ ).

Средняя доза базисных препаратов также достоверно изменилась. Так, до назначения СЛИТ средняя доза ИГКС составляла  $508,92 \pm 173,23$  мкг в сутки в пересчете на беклометазон, а после проведенного лечения этот параметр был  $383,92 \pm 126,92$  мкг в сутки в пересчете на беклометазон ( $p=0,003$ ). При этом не было отмечено статистически достоверных изменений

прироста параметров внешнего дыхания. ОФВ1 на старте исследования составил  $84,39 \pm 4,40$  %, после проведения лечения –  $85,67 \pm 3,43$  % ( $p > 0,05$ ).

Большинство показателей качества жизни, за исключением значений ментальной сферы, достоверно улучшились у пациентов после прохождения сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии. Сравнительная характеристика параметров до и после лечения представлена на рисунке 1.

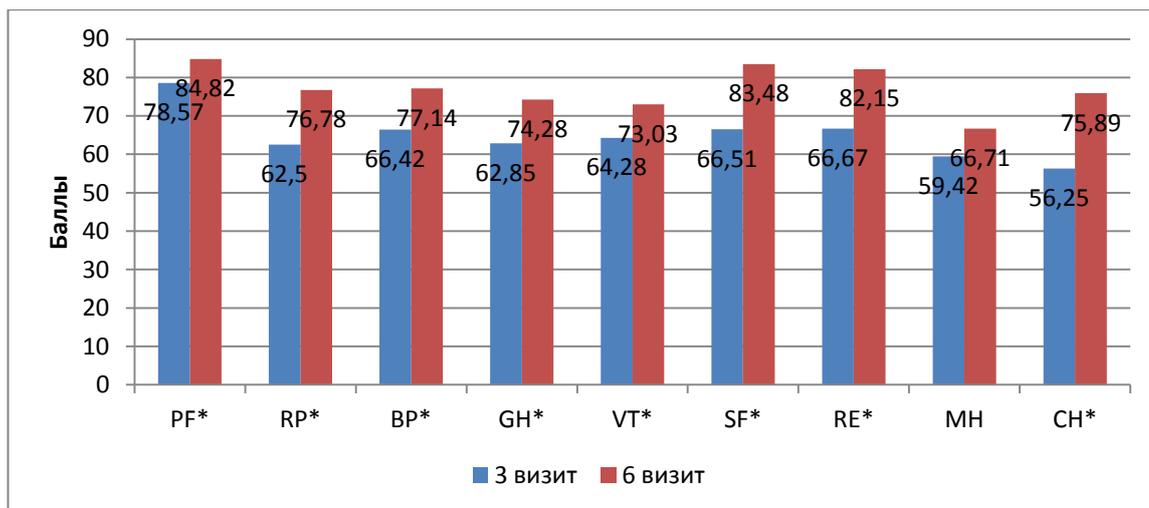


Рисунок 1 – Динамика изменения показателей качества жизни пациентов на фоне проведения сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии

У пациентов второй группы также определялась положительная динамика контроля заболевания. Так, показатель ACQ-5 изменился со среднего значения  $1,06 \pm 0,30$  до  $0,83 \pm 0,29$  баллов ( $p = 0,006$ ). Параметры АСТ повысились с  $21,46 \pm 1,73$  до  $23,21 \pm 1,81$  баллов на конец исследования ( $p = 0,0005$ ). Однако изменения параметров контроля сопровождались увеличением средних доз ИГКС у пациентов этой группы. Если на старте исследования больные получали в среднем  $500,00 \pm 152,14$  мкг в сутки в пересчете на беклометазон, то к концу исследования этот показатель увеличился до  $571,42 \pm 133,63$  мкг в сутки в пересчете на беклометазон ( $p = 0,067$ ). Таким образом, пациенты, прошедшие сублингвальную аллерген-

специфическую иммунотерапию, получали на 32 % меньше объем базисных фармакологических препаратов, чем больные группы контроля.

Оценка параметров внешнего дыхания не выявила достоверных различий по показателю ОФВ1:  $83,57 \pm 5,37$  % на старте исследования против  $84,92 \pm 5,33$  % на конец исследования ( $p=0,347$ ).

Динамика изменений отражена в таблице 3.

Таблица 3 – Динамика изменения параметров качества жизни, контроля и объема терапии у пациентов, не получавших СЛИТ

Параметр	Группа 1 (n=28) M±σ	Группа 2 (n=28) M±σ	Значение p
Средняя доза иГКС, мкг	500,00±152,14	571,42±133,63	0,067
ОФВ1, %	83,57±5,37	84,92±5,33	0,347
Показатель АСТ, баллы	21,46±1,73	23,21±1,81	0,0005
Показатель АСQ-5, баллы	1,06±0,30	0,83±0,29	0,006
PF, баллы	77,50±6,45	78,57±7,18	0,157
RP, баллы	67,85±13,63	75±11,78	0,03
BP, баллы	68,21±10,90	72,14±9,56	0,501
GH, баллы	66,96±11,49	72,5±8,87	0,048
VT, баллы	70,17±8,86	73,75±8,67	0,133
SF, баллы	68,75±12,95	75,89±12,69	0,041
RE, баллы	72,63±22,32	73,82±18,93	0,829
MH, баллы	66,35±12,69	70,35±10,21	0,199
CH, баллы	66,96±19,3	65,17±17,13	0,715

Сравнивая параметры контроля между группами, мы не обнаружили статистически достоверной разницы между группой больных, получавших сублингвальную аллерген-специфическую иммунотерапию, и группой пациентов, которым была назначена монотерапия ингаляционными глюкокортикостероидами по параметрам АСТ, АСQ-5 теста и ОФВ1. В обеих группах отмечались хороший контроль заболевания и в среднем нормальные значения ОФВ1. Отсутствие же положительного влияния на показатель ОФВ1 объясняется механизмом действия СЛИТ. Поскольку данный вид терапии напрямую не воздействует на обструкцию дыхательных путей, в краткосрочной перспективе в течение 16 недель ожидать эффекта от применения данного метода лечения не представляется возможным.

Оценка параметров внешнего дыхания не выявила достоверных различий по показателю ОФВ1 между группами:  $83,57 \pm 5,37$  % на старте исследования против  $84,92 \pm 5,33$  % при его завершении ( $p=0,347$ ) во второй группе пациентов.

Сравнение показателей качества жизни между группами на момент окончания исследования выявило наличие достоверных увеличений ряда параметров у пациентов проходивших курс сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии.

Параметры социальной активности при их сравнении между группами достоверно различались и составляли  $83,48 \pm 14,04$  балла в первой группе и  $75,89 \pm 12,69$  во второй на момент окончания исследования ( $p=0,038$ ).

Выявлены достоверные различия у пациентов между показателями сравнения самочувствия с прошлым годом, их значения составили  $75,89 \pm 19,81$  в первой группе и  $65,17 \pm 17,13$  балла во второй при окончании исследования, соответственно ( $p=0,034$ ).

Показатель физической активности в первой группе больных, получавших сублингвальную аллерген-специфическую иммунотерапию, составил  $84,82 \pm 8,10$  балла, во второй группе пациентов, не получавших терапию, этот параметр был  $78,57 \pm 7,18$  балла, разница по этому фактору имела статистически достоверные различия ( $p=0,003$ ).

Статистический анализ остальных показателей качества жизни между группами пациентов, находившихся на комбинированной терапии базисными фармакологическими препаратами и сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапией и больными, получавшими исключительно ингаляционные глюкокортикостероиды не выявил достоверных различий.

С учетом того, что в группе пациентов, находящихся исключительно на базисной терапии, произошел рост средней дозы ингаляционных глюкокортикостероидов, можно утверждать, что прохождение предсезонно-сезонного курса сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии достоверно улучшает контроль и течение заболевания, при этом позволяет

уменьшить объем базисной терапии и существенно улучшить такие параметры качества жизни пациентов, как: показатели физической активности, сравнения самочувствия с прошлым годом и социальной активности пациента.

Таким образом, на основании применения комплекса клинических, функциональных методов, результатов оценки параметров качества жизни можно сделать доказательное заключение об эффективности метода сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии и оптимизации при его использовании лечения взрослых больных с аллергической бронхиальной астмой.

## **ВЫВОДЫ**

1. Использование сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии позволяет снизить дозу базисного препарата на 32 %, при этом пациенты достигают сопоставимых значений уровня контроля симптомов заболевания и ОФВ1. Сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия оказывает более выраженное воздействие на показатели качества жизни пациентов по вопроснику SF-36, такие как параметры физической и социальной активности и параметр сравнения самочувствия с прошлым годом.

2. В Самарской области отмечается низкий контроль заболевания – от 5,1 до 9,6 % в зависимости от используемых инструментов оценки контроля. Увеличение объемов фармакотерапии с учетом фенотипа в течение шести месяцев позволяет снизить количество пациентов, испытывающих ночные симптомы на 54 %, снизить потребность в КДБА в среднем на 1,83 ингаляции и уменьшить количество симптомов на 38 % в неделю.

3. Параметры контроля имеют прямую зависимость между ИКЧ и ИМТ, однократный осмотр пациента пульмонологом в течение одного года не оказывает влияния на контроль заболевания.

4. Больные с аллергической формой бронхиальной астмы чаще и быстрее достигают контроля заболевания, лучше реагируют на

фармакотерапию и демонстрируют более выраженный прирост ОФВ1 по сравнению с пациентами с неаллергической формой заболевания.

5. Применение вопросника АСQ-5 может иметь тенденцию к некоторому завышению уровня контроля в связи с отсутствием вопроса о применении короткодействующих  $\beta$ 2-агонистов и меньшим интервалом оценки симптомов, при этом между собой вопросники АСQ-5 и АСТ хорошо коррелируют.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При лечении пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы и сенсibilизацией к пыльце деревьев рекомендуется назначать аллергены, стандартизированные по индексу реактивности, что позволяет уменьшить объем необходимой фармакотерапии у пациентов, при этом существенно улучшаются параметры качества жизни.

2. Целесообразно использование вопросников по контролю над астмой для снижения случаев переоценки эффективности терапии. Внедрение в практику одновременно двух вопросников помогает существенно улучшить контроль симптомов заболевания.

3. Пациентам с неаллергической формой заболевания, а также с сопутствующими высокими индексом курящего человека и индекса массы тела необходимо назначение более высоких объемов ингаляционной терапии, преимущественно комбинированных препаратов длительно действующих  $\beta$ 2-агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов.

## Основные публикации автора по теме диссертации

В изданиях, определенных ВАК

1. Особенности ведения пациентов с легкой бронхиальной астмой на этапе первичного звена здравоохранения [Текст] / В.И. Купаев, А.В. Жестков, О.В. Вахно, Д.А. Нагаткин // Справочник врача общей практики. – 2012. – № 6. – С. 34–39.
2. Нагаткин, Д.А. Воздействие сублингвальной иммунотерапии на уровень контроля бронхиальной астмы [Текст] / Д.А. Нагаткин // Аспирантский вестник Поволжья. – 2013. – № 5/6. – С. 53–56.
3. Нагаткин, Д.А. Проблемы контроля бронхиальной астмы в первичном звене здравоохранения Самарской области [Текст] / Д.А. Нагаткин, А.В. Жестков // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, № 2. – С. 15–18.
4. Нагаткин, Д.А. Влияние сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии на контроль и качество жизни у пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы и сенсibilизацией к пыльце деревьев [Текст] / Д.А. Нагаткин, А.А. Жестков // Российский аллергологический журнал. – 2014. – № 4. – С. 50–54.

В других изданиях

1. The directions of mild asthma evolution [Electronic resource] / O. Vakhno, V. Kupaev, D. Nagatkin, A. Zhestkov // European Respiratory Journal : the official scientific Journal. – 2012. – Vol. 40, Suppl. 56, P1286. – Access mode : <http://erj.ersjournals.com>, free. – Title screen (date accessed: 31.10.2014).

2. Vakhno, O. Tele-education in asthma management. What are the benefits? [Electronic resource] / O. Vakhno, V. Kupaev, D. Nagatkin // European Respiratory Journal : the official scientific Journal. – 2012. – Vol. 40, Suppl. 56, P1286. – Access mode : <http://erj.ersjournals.com>, free. – Title screen (date accessed: 31.10.2014).
3. Нагаткин, Д.А. Воздействие сублингвальной иммунотерапии на контроль бронхиальной астмы [Текст] / Д.А. Нагаткин // Сб. тр. XXIII конгр. российского респираторного общества. – Казань, 2013. – С. 44.
4. Нагаткин, Д.А. Проблемы контроля бронхиальной астмы в амбулаторном звене Самарской области [Текст] / Д.А. Нагаткин // Там же. – С. 43.
5. Nagatkin, D. The impact of sublingual specific immunotherapy on asthma control level and life quality in patients with allergic asthma [Electronic resource] / D. Nagatkin, A. Zhestkov // Allergy. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. – 2014. – Vol. 69, Suppl. 99. – P. 506. – Access mode : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.12479/pdf>. – Title screen (date accessed: 3.11.2014).
6. The impact of sublingual specific immunotherapy on asthma control level and life quality in patients with allergic asthma [Text] / D. Nagatkin, O. Nagatkina, A. Zhestkov, Y. Bogdanova // European Respiratory Journal. – 2014. – Vol. 44, Suppl. 58, abs. №. 3475.
7. Whether all general practice initiatives are effective in gaining asthma control in mild asthmatics? [Text] / O. Nagatkina, V. Kupaev, J. Bogdanova, D. Nagatkin // European Respiratory Journal. – 2014. – Vol. 44, Suppl. 58, abs. №. 3016.
8. Нагаткин, Д.А. Воздействие сублингвальной иммунотерапии на уровень контроля и качество жизни у пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы [Текст] / Д.А. Нагаткин, А.В. Жестков // Сб. тр. XXIV конгр. российского респираторного общества. – М., 2014. – С. 43.