

На правах рукописи

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
"САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ"
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

НАГАТКИН ДМИТРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

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

14.01.25 - Пульмонология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Жестков Александр Викторович

Самара 2015

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Иммунопатогенез бронхиальной астмы.	11
1.2. Оценка контроля симптомов бронхиальной астмы, фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы.	221
1.3. Ведение пациентов с аллергической бронхиальной астмой. Роль аллерген-специфической иммунотерапии.....	27
Глава 2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	40
2.1. Общая характеристика исследуемых когорт, дизайн исследования.	40
2.2. Оценка функции внешнего дыхания, уровня контроля и качества жизни пациентов.	52
2.3. Аллергологическое обследование пациентов.	56
2.4 Методы статистической обработки данных.....	58
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	59
3.1. Оценка эффективности ведения пациентов с легкой и среднетяжелой формами бронхиальной астмы на территории Самарской области.	59
3.2. Сравнительная оценка пациентов с аллергической и неаллергической формой бронхиальной астмы.....	68

3.3. Оценка воздействия сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии на уровень контроля и качества жизни пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы и сенсibilизацией к пыльце деревьев.....	79
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	90
ВЫВОДЫ.....	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	121
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....	Ошибка! Закладка не определена.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.

АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия

БА – бронхиальная астма

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

инГКС – интраназальные глюкокортикостероиды

ИКЧ – индекс курящего человека

ИЛ - интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

СЛИТ – сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия

АСТ – “asthma control test” тест по контролю над астмой

АСQ-5 – “asthma control questionnaire” тест по контролю над астмой

ARIA – “allergic rhinitis in asthma” – аллергический ринит и его влияние на астму

BP- телесная боль

GINA – “global initiative for asthma” – глобальная инициатива по астме

GH- общее здоровье

IgE – иммуноглобулин класса E

IgG – иммуноглобулин класса G

M – среднее значение

m – ошибки среднего значения

PF – физическая функция

RE – роль эмоциональных проблем

RP – роль физических проблем

SF – социальная функция

CH – сравнение самочувствия с предыдущим годом

t-критерий - критерий Стьюдента для независимых выборок

Th – T- лимфоциты с хелперными функциями

VT- жизнеспособность

σ - среднее квадратичное отклонение

ВВЕДЕНИЕ.

Актуальность.

Бронхиальная астма является одним из самых распространенных заболеваний на всех континентах. По оценке экспертов уже около 235 миллионов человек страдают от этого заболевания (Aït-Khaled N., et al., 2011) и к 2025 году, учитывая стремительно нарастающую урбанизацию среди населения, количество пациентов, страдающих от бронхиальной астмы, может увеличиться еще на 100 миллионов человек (Masoli M., et al. 2014).

Статистические данные Самарской области показывают, что от бронхиальной астмы в 2012 году страдало 36 030 человек, что составляет чуть более одного процента от общего населения области. Из этого числа 3211 пациентов с диагнозом бронхиальной астмы, были госпитализированы и провели в общей сложности 39314 койко-дней в стационарах Самарской области. При этом, в целом, по России показатель заболеваемости бронхиальной астмой составляет от 0 до 2,5% (Masoli M., et al. 2014), тогда как в развитых странах этот показатель, как правило, выше 10%. Смертность от бронхиальной астмы продолжает сохраняться на достаточно высоких уровнях в России более - 10 на 100 000 случаев, что превосходит в несколько раз уровни смертности, демонстрируемые в Европе и Северной Америке (Емельянов А.В. и др., 2012; Ильина Н.И. и др., 2013; Курбачева О.М. и др., 2012; Masoli M., et al. 2014).

Эти данные позволяют сделать заключение о гиподиагностике и недостаточном контроле симптомов заболевания в России. Именно полный контроль симптомов заболевания позволяет успешно вести пациентов с астмой и в долгосрочной перспективе позволяет снизить количество обострений, а также неблагоприятных исходов бронхиальной астмы (GINA, 2014).

Для оценки контроля предложены ряд вопросников, которые обладают различными преимуществами и удобством использования. На территории Российской Федерации наибольшее распространение получили АСТ – тест и АСQ-5. Оба теста валидизированы и рекомендованы к применению в общей рутинной практике, также они достоверно коррелируют между собой в плане

оценки симптомов, однако имеются некоторые отличия в плане оценки симптомов (Архипов В.В. и др., 2012). АСТ-тест исследован в многоцентровом исследовании стрела-АСТ (Огородова Л.М. и др., 2011). При этом АСQ-5 не имеет вопроса по использованию короткодействующих β 2-агонистов, что может существенно изменить картину контроля пациентов с астмой. Также, учитывая высокие показатели госпитализации, представляется интересным оценить насколько часто контроль бронхиальной астмы вообще оценивается в первичном звене здравоохранения Самарской области.

В последние годы все больше обсуждается вопрос о фенотипах бронхиальной астмы. Сегодня это заболевание рассматривается в первую очередь с позиции гетерогенности, то есть разнородности по патогенетическими и клиническим признакам (Wenzel S., 2012; GINA, 2014). На сегодняшний день остается открытым вопрос об этиологии заболевания, ведется дискуссия, что вероятно, под маской бронхиальной астмы могут скрываться несколько заболеваний, объединенных общим синдромом (GINA, 2014).

Фенотип – совокупность клинико-патогенетических признаков, характерных для конкретной когорты пациентов. Они по-разному отвечают на назначаемую терапию, имеют разные параметры снижения ОФВ₁, разный период манифестации заболевания, и 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)

Одним из основных механизмов развития бронхиальной астмы является реализация сенсибилизации 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 сенсибилизация (GINA, 2014). При этом до конца не ясна сезонность цветения, периоды выделения спор грибами, а также остаются вопросы по составу до-

машней 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).

Существующие на сегодняшний день фармацевтические препараты в основном позволяют осуществлять контроль над симптомами заболевания и оказывают непродолжительный эффект, именно поэтому их необходимо назначать пожизненно, подбирая каждому пациенту индивидуальную схему терапии в соответствии с принципами ступенчатой терапии (GINA, 2012-2014; ARIA, 2008-2010). Тем не менее, при отмене препаратов базисной терапии, симптомы достаточно быстро возвращаются, что заставляет пациентов, страдающих аллергической формой бронхиальной астмы принимать препараты для купирования воспалительного процесса в течение длительного времени.

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

Длительное время широкое распространение метода было ограничено способом введения аллергенов. Подкожное введение препарата было сопряжено с высоким риском развития нежелательных явлений в период лечения, а также доставляло серьезные неудобства в связи с частыми визитами пациента к врачу. В последние 20 лет широкое применение нашел метод сублингвального введения аллергенов, который оказался более безопасным и удобным, поскольку пациент не должен осуществлять ежедневные визиты к врачу в период набора дозы препарата. Высокий профиль безопасности препаратов, позволил пациентам принимать эти средства самостоятельно в домашних условиях. Тем не менее, «больших» исследований посвященных исследованию

сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии на сегодняшний день немного (Пичужкина О.В., 2013; Ott H., et al., 2009; Wahn U., et al., 2009).

Один из последних мета-анализов демонстрирует преимущества метода СЛИТ при лечении аллергического ринита по сравнению с антигистаминными препаратами, антагонистами лейкотриеновых рецепторов и использования топических интраназальных глюкокортикостероидов (Devillier P., et al., 2014). При этом данных об использовании метода у пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы на сегодняшний день пока недостаточно (Pajno G., et al., 2013).

Цель диссертационного 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 точки зрения фенотипической классификации бронхиальной астмы.
3. Выявить взаимозаменяемость вопросников по контролю над симптомами заболевания АСТ – теста и АСQ-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 паллиации.

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 – теста

и ACQ-5 у пациентов с доказанной сенсibilизацией к пыльце деревьев в период цветения.

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

Впервые проведена оценка влияния на ведение пациентов использования вопросников по контролю над симптомами заболевания в Самарской области, определена роль в лечении пациентов врачей пульмонологов и терапевтов.

Получены новые данные по оценке взаимозаменяемости вопросников АСТ – теста и ACQ-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 значительно улучшить показатели качества жизни этих больных.

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

Разработан дифференцированный подход к ведению пациентов 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, даны рекомендации по оптимальному ведению этих больных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Сублингвальная аллерген-специфической иммунотерапия эффективно влияет на течение заболевания, уровень его контроля и качество жизни пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы. Использование ме-

тогда 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 по причине низкой частоты использования инструментов по оценке симптомов заболевания.

3. Дифференцированный подход в соответствии с фенотипами заболевания с использованием АСТ и АСQ-5 позволяет существенно улучшить контроль заболевания. Отсутствие оценки потребности в короткодействующих β 2-агонистах в АСQ-5 завышает уровень контроля заболевания, при этом анализ состояния пациента в течение месяца в АСТ менее удобен.

Внедрение результатов исследования

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 пульмонологов 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 аллергологов и клинических иммунологов (ЕААСI Congress, Копенгаген, 2014), Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Казань, 2013; Москва, 2014), Международном конгрессе РААКИ (Москва, 2013), региональных конферен-

циях в формате дней аллерголога-иммунолога (Тольятти, 2012; Самара, 2013).

Первичная апробация кандидатской диссертации Д.А. Нагаткина 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.

Объем и структура диссертации.

Диссертация представлена главами: введение, обзор литературы, объект и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов и выводы. Работа проиллюстрирована 20 рисунками и 8 таблицами. Библиографический список содержит 156 источников из них 61 отечественных авторов и 95 зарубежных авторов.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

1.1. Иммунопатогенез бронхиальной астмы.

Заболевания органов дыхания на сегодняшний день остаются ведущими в структуре общей заболеваемости популяции людей. Одной из основных проблем современной медицины сохраняется растущий уровень заболеваемости бронхиальной астмой, аллергическим ринитом и их сочетанием. Бронхиальная астма встречается среди людей всех возрастов, а также в странах с разным уровнем экономического развития. Несмотря на достигнутый прогресс в отношении фармакотерапии этой патологии бронхиальная астма далеко не всегда поддается контролю и сохраняется риск летального исхода при этой форме патологии (Jose M. et al. 2012; Masoli M. et al., 2014).

Эпидемиологические исследования, посвященные заболеваемости бронхиальной астмой в структуре общей популяции, демонстрируют, что от это-

го заболевания страдает порядка 300 миллионов человек во всем мире (Чучалин А.Г. и др., 2013; Beasley R., 2004; Masoli M., et al., 2004), в разных странах на сегодняшний день отмечается различная распространенность этой патологии от 1% до 18% (Баранов А.А. и др., 2008; Курбачева О.М. и др., 2013; Чучалин А.Г. и др., 2013; Masoli M., et al., 2014). По данным Белой книги аллергии Всемирной Организации Здравоохранения от аллергического ринита в мире страдает от 10 до 30% взрослого населения и до 40% детского населения, в США от этой патологии страдают от 3% до 19% общей популяции, в Европе от – 4% до 32% (Pawankar R., et al., 2013).

Ведущим фактором в развитии этой патологии остается сенсibilизация. Так, известно, что около 85% пациентов, страдающих бронхиальной астмой, имеют аллергический ринит (Greisner W., et al. 1998; ARIA, 2010) и от 15% до 38% пациентов, страдающих аллергическим ринитом, в качестве сопутствующей патологии имеют бронхиальную астму (Битеева Д.В., 2012; Горячкина Л.А., 2010; Corren J., 1997; Pawankar R., et al., 2013).

Наличие ринита резко увеличивает вероятность развития бронхиальной астмы, как у людей с атопической конституцией, так и у людей с отсутствующими признаками атопии в 3 раза, и более чем в 5 раз в популяции с высоким титром общего IgE (Козлова О.С., 2011; Guerra S., et al., 2002). Существуют данные исследований, демонстрирующие низкую корреляцию между бронхиальной астмой и проявлениями ринита, всего 6% (Celedón J., et al., 2001). Тем не менее, на практике мы наблюдаем довольно частое сочетание этих заболеваний. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) прогнозирует увеличение общего числа пациентов с диагнозом бронхиальная астма до 400 миллионов к 2025 году, что свидетельствует о сохранении актуальности этой проблемы в будущем.

Немаловажное значение имеет фармакоэкономическое бремя бронхиальной астмы. По оценке ВОЗ, около 15 миллионов лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности, приходится на бронхиальную астму, что составляет приблизительно 1% от общего количества заболеваний (Masoli M.,

et al., 2004; GINA, 2014). Ежегодная смертность от астмы составляет около 250 000 человек, при этом не отмечено четкой корреляции между распространенностью и смертностью заболевания (GINA, 2014). В Российской Федерации отмечается низкая заболеваемость бронхиальной астмой в диапазоне 0-2,5 случаев на 100 000 населения, при этом отмечается высокая смертность от астмы – 28,6 случаев на 100 000 населения (Белевский А.С., 2013; Чучалин А.Г. и др., 2013; Masoli, M., et al., 2014). Этот факт говорит о более поздней диагностике и о незначительном контроле симптомов такого заболевания, как бронхиальная астма в России.

По данным на 2011 год в Самарской области зарегистрировано 36 083 людей к 2012 году количество заболевших незначительно снизилось до 36 030 пациентов, страдающих от бронхиальной астмы. При этом на 2012 год выписано 3211 пациентов с диагнозом бронхиальной астмы, которые провели в общем 39314 койко-дней в стационарах Самарской области. Учитывая, что количество населения на 2014 год в Самарской области составило 3 211 187 человек (по данным Росстата), заболеваемость составляет чуть более 1% от общей численности населения, что не соответствует международным данным (Чучалин А.Г., 2012; Pawankar R., et al., 2013; Masoli, M., et al., 2014). Большое количество госпитализаций и проведенных койко-дней свидетельствует о недостаточном уровне контроля бронхиальной астмы в Самарской области, при этом низкий процент заболеваемости свидетельствует о гиподиагностике этой патологии и постановке диагноза на более поздних сроках заболевания, что затрудняет терапию этих больных.

Пути развития хронического воспаления дыхательных путей на сегодняшний день достаточно вариабельны. В развитии заболевания принимают участие различные факторы внешней среды, нередко ими являются различные профессиональные факторы (Бабанов С.А. 2013; Косарев В.В. 2012).

На развитие заболевания оказывают воздействия также половой фактор. Известно, что у мальчиков до 14 лет развитие бронхиальной астмы происходит в 2 раза чаще, чем у девочек того же возраста. В старшем возрасте доля

женщин в структуре патологии значительно увеличивается (GINA, 2012-2014). Необходимо отметить, что и беременность может вносить свои коррективы в состояние пациентов, и бронхиальная астма протекает у беременных женщин с некоторыми особенностями, что нашло отражение в последних рекомендациях, где беременность является одним из факторов возможного обострения заболевания (Купаев В.И., 2004; GINA, 2014)

Курение табака ведет к снижению контроля астмы на фоне терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) (Thomson N., et al., 2004), что может вызвать серьезные затруднения для достижения контроля симптомов у этой группы пациентов. Пассивное курение и курение в период беременности резко увеличивает риск развития бронхиальной астмы и свистящего дыхания у детей в возрасте до 3 лет, что доказывает систематический анализ большого ряда исследований (Burke H., et al., 2012).

Большую роль в реализации патологии играет и генетический фактор, проведенные исследования доказывают наследственную предрасположенность к развитию аллергической бронхиальной астмы. Существуют данные, подтверждающие корреляцию между наличием определенных генов с прогнозированием ответа на терапию, уровнем биологических маркеров воспаления и функцией легких (Slager R., et al., 2012). Наличие в семейном анамнезе бронхиальной астмы, экземы, атопического дерматита или аллергического ринита существенно увеличивает риск развития заболевания (Горячкина Л.А., 2010; Емельянов А.В., 2012; Курбачева О.М., 2013; Ненашева Н.М., 2013; GINA, 2014).

Увеличение индекса массы тела более 30 кг/м^2 может также увеличивать риск развития бронхиальной астмы (Beuther D., et. al., 2007), кроме того, астма у людей с избыточным весом тяжелее поддается терапии иГКС (Saint-Pierre P., et. al., 2006). В целом частота встречаемости избыточной массы тела у пациентов с бронхиальной астмой в 2 раза выше, чем в обычной популяции (Guerra S., et. al., 2002). Ряд исследований указывает на угнетение Т-клеточного типа иммунного ответа у пациентов с ожирением, усиленную вы-

работку фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), при этом отмечается восстановление нормального количества Т-клеток и снижение ФНО- α при коррекции веса. (Tanaka S., et al., 2001). Также была выявлена взаимосвязь между ожирением и увеличением провоспалительных маркеров, таких как ИЛ-6, ФНО- α и лептин, при этом существует гипотеза взаимосвязи лептина и астмы у пациентов с ожирением (Canöz M., et al., 2008).

На сегодняшний день выделен отдельно фенотип бронхиальной астмы, ассоциированной с ожирением, который характеризуется более тяжелым течением заболевания и торпидностью пациентов к проводимой противовоспалительной терапии (GINA, 2014). В связи с этим оценка индекса массы тела пациентов и рекомендации по снижению массы тела больных с бронхиальной астмой на сегодняшний день являются актуальными.

Одним из ведущих факторов развития заболевания является воздействие аллергенов и формирование сенсibilизации организма с последующей реализацией бронхиальной астмы и аллергического ринита. Нередко развивается последовательная триада заболеваний, названная атопическим маршем. В это понятие включено три заболевания: атопический дерматит, аллергический ринит и аллергическая форма бронхиальной астмы (Ильина Н.И., 2013; Курбачева О.М., 2013; Ненашева Н.М. 2014).

Постоянный контакт с аллергенами может спровоцировать запуск механизма Th2-варианта иммунного ответа и привести к развитию сенсibilизации и формированию аллергической патологии. Например, у детей была выявлена статистически достоверная корреляция между концентрацией аллергенов окружающей среды и риском развития сенсibilизации. Так, при обследовании детей первых трех лет жизни была выявлена четкая корреляция между высокой концентрацией аллергенов клещей домашней пыли и шерсти кошек и риском увеличения специфических IgE к этим аллергенам, то есть формированию сенсibilизации, что в будущем ведет к существенному росту вероятности развития бронхиальной астмы (Гущин И.С., 2009; Курбачева О.М. 2012; Wahn U., et al., 1997).

Сенсибилизация к грибам рода *Aspergillus*, также представляет собой фактор риска развития заболевания. Аллергены грибов способны индуцировать выработку цитокинов Т-хелперов второго типа (Th2), выработку иммуноглобулинов классов E, G, способствуют развитию эозинофилии дыхательных путей и гиперреактивности бронхов, что в свою очередь может привести к персистирующему воспалению верхних и нижних дыхательных путей и к дебюту бронхиальной астмы и аллергического ринита (Аак О.В., 2005; Nogaboam C., et al., 2005).

Одними из наиболее изученных являются главные аллергены клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronisiinus* и *Dermatophagoides farinae* (Der p 1, Der p 2, Der f 1, Der f 2). Группа этих аллергенов обладает выраженной протеазной активностью, которая играет вспомогательную роль в формировании сенсибилизации. Так, удаление цистеинпротеазы из аллергена der p 1 значительно снижало его способность вызывать иммунный ответ. Кроме того, эпителиальные клетки бронхиального дерева могут быть активированы непосредственно аллергеном der p 1, также этот аллерген может активировать базофилы, что ведет к секреции ИЛ-4 и переключению ответа с Th1-типа на Th2-тип, характерный для аллергии (Гущин И.С., и др., 2010).

Цистеинпептидаза аллергена клеща домашней пыли der p 1 разрушает межклеточные плотные соединения tight junctions (TJs), которые в норме герметизируют параклеточные каналы и затрудняют проникновение аллергенов. Оказалось, что в слое эпителиальных клеток der p 1 приводит к перевариванию белка окклюдина, обеспечивающего адгезию TJs. Разрушение TJs неспецифически повышало проницаемость эпителиального барьера для этого аллергена (Hong W., et al., 1999).

Аллерген тараканов вызывает рост фактора сосудистой проницаемости (ФСП), известного как фактор роста эндотелия сосудов. Воздействие аллергена на эндотелиальные клетки дыхательных путей способствует высвобождению ФСП. При этом регистрировался рост проницаемости эндотелия воз-

духоносных путей с достижением максимума к шестому часу после активации и последующим выходом на плато (Antony A., et al., 2002).

Процесс хронического воспаления при бронхиальной астме реализуется при участии большого количества клеток и биологически активных веществ. К ним относятся тучные клетки, эозинофилы, Т-лимфоциты, дендритные клетки и нейтрофилы, а также ряд структурных клеток дыхательных путей. За последние десятилетия удалось более глубоко изучить иммунопатогенез бронхиальной астмы и аллергического ринита, что позволяет по-новому взглянуть на развитие и лечение этих заболеваний. Тесная взаимосвязь между аллергическим ринитом и бронхиальной астмой рассматривается в современных условиях в виде концепции «единых дыхательных путей». Некоторыми из механизмов реализации воспаления в нижних дыхательных путях при неконтролируемом воспалении верхних являются постназальный затек, активация вагусного ринобронхиального рефлекса и системная абсорбция медиаторов или факторов хемотаксиса воспаления из полости носа в нижних дыхательных путях (Горячкина Л.А. 2009, Неншева Н.М., 2013; Meltzer E., 2005).

Ключевыми участниками развития аллергического воспаления являются гомоцитотропные IgE антитела. Фиксированные на тучных клетках, эти антитела способны быстро реагировать на поступление аллергенов в сенсibilизированный организм, вызывая дегрануляцию тучных клеток и запуская механизм аллергического воспаления. Эта реакция протекает достаточно быстро, как правило, в течение нескольких минут или часов и характеризуется резкими проявлениями клинической симптоматики. Такие реакции относят к реакциям гиперчувствительности немедленного типа (Гущин И.С., и др. 2010).

IgE один из самых важных участников ранней стадии аллергического воспаления. Он имеет самый непродолжительный период жизни около 2,5 дней, однако фиксация на тучных клетках делает этот иммуноглобулин недо-

сягаемым для деградации и срок его жизни существенно возрастает, сравниваясь с IgG и приближаясь к 24-26 дням.

Выработка IgE происходит В-клетками, которые способны к изотипическому переключению. Для начала выработки антител необходимо присутствие двух сигналов, первый сигнал – цитокин, активирующий Ig-локус, который определяет изотипическую специфичность; второй сигнал – активирует рекомбинантный процесс (Койко Р., и др., 2008).

Аллергенспецифические В-клетки связываясь с аллергеном, после осуществления процессинга презентируют аллергены в совокупности с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса. В комплексе с МНС II класса аллергены связываются с Т-клеточным рецептором (TCR). Распознавание TCR аллергена, активирует Т-клетку и приводит к дифференцировке Т-лимфоцита в Т-хелпер 2 типа (Th2).

Клетки Th2 типа синтезируют IL-4, IL-13, которые активно участвуют в синтезе IgE. IL-4 и IL-13 активируют транскрипцию ϵ тРНК в чистой линии В-клеток. Тем не менее IL-13 и IL-4 действуют независимо друг от друга, и не обладают синергическим эффектом. Однако, синтез IgE, вызванный IL-4, в 3 раза превышает таковой при IL-13 (Гущин И.С., и др., 2010). Воздействие IL-13 на синтез IgE в отсутствие IL-4 имеет более выраженный характер.

Избирательность возникновения IgE-ответа объясняется наличием Th1/Th2 парадигмы, которая подразумевает под собой конкурентное взаимодействие между Т-хелперами 1 типа (Th1) и Th2-клетками. Утверждается, что Th1-клетки отвечают больше за клеточно-опосредованный иммунитет, тогда как Th2-клетки отвечают за гуморальное звено иммунитета, в том числе и за выработку IgE.

Цитокиновый профиль Th1-типа, соответствует преимущественно выработке IL-2, интерферона - γ , факторов некроза опухолей- α и β , тогда как цитокиновый профиль Th2-типа представлен ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13. Считается, что люди, склонные к атопии имеют Th2-тип иммунного ответа, однако остаются открытыми масса вопросов. Современный этап понимания иммуно-

го ответа подразумевает тесное взаимодействие как гуморальных, так и клеточных факторов иммунопатогенеза бронхиальной астмы. В связи с этим отдельное рассмотрение звеньев иммунного ответа на сегодняшний день не является корректным.

Открытие новых типов Т-хелперов также ставит перед медицинским сообществом массу вопросов. Синтез Th-9, Th-17 клеток не позволяет полностью объяснить выработку IgE-антител исключительно Th1/Th2 парадигмой.

ИЛ-25 (ИЛ-17E) синтезируется, главным образом, Th2-клетками, тучными и эпителиальными клетками. ИЛ-25 индуцирует экспрессию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-13, что приводит к эозинофильному воспалению, увеличению выработки IgE. ИЛ-25 способствует дифференцировке наивных Т-клеток в Th2-клетки, при этом увеличивает первичное производство ИЛ-4 (Hurst S., et al. 2002; Angkasekwinai P., et al., 2007; Ballantyne S., et al., 2007).

Th-9 клетки продуцируют ИЛ-9 и участвуют в противопаразитарном иммунитете (Veldhoen M., et al., 2008), а Th-17 клетки принимают активное участие в развитии воспаления при бронхиальной астме (Cosmi L., et al., 2011). По всей видимости Т-клеточная система обладает достаточной гибкостью и не может быть уложена исключительно в дисбаланс соотношения Th1-клеток и Th2-клеток. Th9-клетки впервые были выявлены как субпопуляция Th2-клеток, однако в дальнейшем было выяснено, что это отдельный тип клеток, который имеет иные регуляторные возможности. Основным продуктом Th9-клеток является плеiotропный цитокин ИЛ-9, который оказывает стимулирующее влияние на пролиферацию Т-клеток, способствует пролиферации и дифференцировке тучных клеток, а также увеличивает выработку IgE В-клетками (Dugas B., et al., 1993; Louahed J., et al., 1995).

ИЛ-9 также экспрессируется на эозинофилах и тучных клетках, на сегодняшний день имеются достаточные доказательства о роли тучных клеток в обострениях бронхиальной астмы, гиперсекреции слизи и отека слизистой дыхательных путей. Относительно недавно было доказано участие тучных

клеток в формировании ангиогенеза и ремоделирования дыхательных путей (Farahani R., et al., 2014).

Недавно выявленные лимфоидные клетки ILC-2 также способны продуцировать ИЛ-9, а также ИЛ-5 и ИЛ-13, и, следовательно, они могут являться отдельными факторами иммунопатогенеза бронхиальной астмы. Также было выяснено, что ядерный рецептор ROR α является ключевым фактором транскрипции, участвующим в формировании ILC-2, что открывает новые терапевтические возможности для ингибиторов ROR α (Farahani R., et al., 2014).

В последние годы ограничения модели Th1/Th2 парадигмы пытаются объяснить участием Т-регуляторных (Treg) клеток в аллергическом ответе. Эти клетки экспрессируют forkhead box protein (Foxp3), который, по всей видимости, играет ключевую роль в регуляции иммунного ответа. Мишенями воздействия Treg-клеток являются не только Т-клетки, но и дендритные клетки. Взаимодействуя с рецептором CD86 на дендритных клетках посредством рецептора CTLA-4, Treg-клетки способны угнетать активацию Т-клеток дендритными клетками, а также угнетать процессирование антигена (Tang Q., et al., 2008).

Известно, что Treg-клетки пациентов, страдающих атопией, обладают меньшей способностью подавлять пролиферацию и активацию Т-клеток, особенно в период цветения растений (Grindebacke H., et al., 2004).

Таким образом, именно в период наибольшего воздействия аллергенов, этот сдерживающий выработку IgE механизм оказывается практически выключенным, что существенно отягчает течение заболевания. У лиц с атопической бронхиальной астмой также существенно снижалась степень экспрессии Foxp3 среди Treg клеток, однако это может быть вызвано и другими внешними и внутренними факторами, такими как курение, раса, возраст и объем терапии, что и отмечают авторы исследования (Гущин И.С., 2009; Курбачева О.М., 2013; Provoost S., et al., 2009).

1.2. Оценка контроля симптомов бронхиальной астмы, фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы.

Существовавшая долгое время классификация на основе тяжести заболевания была пересмотрена в сторону оценки контроля заболевания. Это произошло в связи с данными по неэффективности терапии пациентов, в соответствии с тяжестью заболевания (Bateman E., et al., 2004; Henderson J., et al., 2013).

Для оценки уровней контроля на современном этапе предлагается ряд опросов пациентов для определения степени контроля заболевания. Среди них, ставший уже привычным АСТ-тест, который оценивает состояние пациента в течение последнего месяца, а также предложенный не так давно АСQ-5 тест, анализирующий состояние пациентов за последнюю неделю. Оба вопросника продемонстрировали свою состоятельность в международных исследованиях, при этом оба теста по результатам коррелируют между собой (Schatz M., et al., 2006), но не всегда отражают одинаковый уровень контроля астмы у одного и того же пациента. АСТ и АСQ-5 содержат разные вопросы и поэтому, могут отражать разные уровни контроля. Так, было продемонстрировано, что АСТ-тест, способен завышать реальный уровень контроля над бронхиальной астмой (Thomas M., et al., 2009). В свою очередь АСQ-5 тест способен прогнозировать количество обострений у больного за год, что позволяет выявить пациентов из групп риска.

АСТ-тест разрабатывался на основе блока, состоявшего из 22 вопросов; это вопросник, состоящий из 5 шкал, которые заполняются пациентом. АСТ-тест продемонстрировал хороший уровень надежности и хорошую корреляцию с оценкой уровня контроля над бронхиальной астмой. Тем не менее, при оценке баллов >20 достоверность установки контролируемой бронхиальной астмы у АСТ-теста составила только 51%, то есть использование этого теста затрудняет дифференцировку между контролируемой и частично контролируемой бронхиальной астмой и может отнести в группу контролируемых па-

циентов, людей нуждающихся в увеличении объема терапии (Козлова О.С., 2011; Thomas M., et al., 2009).

АСQ-5 тест является производным от АСQ теста, который в изначальной редакции имел 7 вопросов. Из первоначального теста были изъяты данные об использовании коротко действующих β 2-агонистов (КДБА) и функциональные показатели легких, что также может несколько зависить контроль, поскольку потребность в КДБА является одним из основных показателей контроля заболевания. Анализ АСQ-5 вопросника показал его хорошую корреляцию с критериями GINA и GOAL (O'Byrne P., et al., 2010). Число баллов менее 1 позволяет выявить сопоставимую группу пациентов с контролируемым уровнем бронхиальной астмой по сравнению с критериями GINA и критериями GOAL (O'Byrne P., et al., 2010; Henderson J., et al., 2013).

В исследовании НИКА (2012) было продемонстрировано, что АСQ-5 тест не имел статистически значимых отклонений при оценке пациентов по критериям GINA и оценивал удовлетворительный уровень контроля у 39%, тогда как согласно критериям контролировались 43% пациентов. АСТ-тест отразил 33% случаев контроля бронхиальной астмы, что статистически значимо отличалось от результатов, полученных при использовании критериев GINA (Архипов В.В. и др., 2012). Представляется интересным дальнейшее сопоставление вопросников и оценка их в практической медицине.

Отсутствие контроля объясняется еще и патофизиологической гетерогенностью такого заболевания, как бронхиальная астма. Известно, что, несмотря на максимальный объем терапии и ГКС в комбинации с длительно действующими β 2-агонистами (ДДБА), выделяется достаточно большая когорта пациентов, не поддающаяся контролю, которая составляет по разным данным от 5% до 10% (Чикина С.Ю., 2012).

Это привело к новому этапу в понимании бронхиальной астмы – фенотипированию заболевания, а также связанного с ним эндотипирования. Ведущий специалист в области фенотипирования бронхиальной астмы S. Wensel включает в определение фенотипа особенности анамнеза, течение

клинической картины, выделение триггерных факторов, возраст начала заболевания, оценку функции внешнего дыхания (ФВД), что позволяет разбить пациентов на ряд групп, позволяющих оценить объем терапии и прогноз в отношении терапии различными фармакологическими препаратами (Agache I., et al., 2012; Wenzel S., 2012).

В настоящий момент астма рассматривается как заболевание, протекающее по нескольким патогенетическим механизмам или как синдром, за которым скрываются несколько заболеваний. В этих условиях особенно актуально фенотипирование заболевания, поскольку это позволяет назначать более таргетированную терапию, которая может вызвать наилучший эффект у пациента с предполагаемыми особенностями течения болезни.

По мнению современных авторов фенотипирование бронхиальной астмы проходит по нескольким направлениям. При формировании фенотипа используют различные параметры пациентов - клинические данные: возраст, пол, раса, избыточная масса тела, пременструальная астма, астма физического усилия, профессиональная астма, коморбидные состояния; патогенетические аспекты: тип воспаления (эозинофильное, нейтрофильное, смешанное, пангранулоцитарное), степень ремоделирования (гиперплазия бокаловидных клеток с продукцией слизи, гиперплазия гладкомышечных клеток, утолщение стенок дыхательных путей, утрата структуры альвеол и эластина); физиологические показатели: низкий ОФВ₁, быстрое падение ОФВ₁, фиксированная обструкция дыхательных путей, высокая готовность к коллапсу дыхательных путей; ответ на терапию: чувствительность к ИГКС, чувствительность к системным глюкокортикостероидам, чувствительность к антилейкотриеновым препаратам, побочные эффекты ДДБА и КДБА, ответ на анти-IgE терапию; прогностические факторы: риск вирусной инфекции, обострения бронхиальной астмы, склонность к ХОБЛ, рецидивирующая астма (Agache I., et al., 2012).

Стоит отметить, что в отечественной литературе уже были попытки классифицировать бронхиальную астму, и перейти к более персонифициро-

ванному подходу в лечении этой патологии. А.Д. Адо и П.К. Булатов в своих работах выделяли инфекционно-аллергическую и неинфекционно-аллергическую формы бронхиальной астмы. Г.Б. Федосеев в плане фенотипирования заболевания пошел еще дальше, многие его идеи сегодня звучат в новых международных рекомендациях, хотя его публикации, посвященные гетерогенности астмы были опубликованы еще в начале 80-х годов (Адо А.Д., 1984).

Фенотипирование заболеваний особенно важно в условиях ограниченного диагностического потенциала. Клинические особенности, позволяющие назначить наиболее адекватную терапию пациентам с бронхиальной астмой, будут способствовать улучшению контроля симптомов заболевания.

Клиническое фенотипирование бронхиальной астмы идет параллельно с биологическим эндотипированием этого заболевания. Длительно существующее представление об исключительно эозинофильной природе воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме на сегодняшний день неактуально. На современном этапе по типу воспаления выделяют 4 эндотипа бронхиальной астмы: эозинофильный, нейтрофильный, смешанный и паннуклеоцитарный. Причем типы воспаления не всегда идут в моноварианте, а зачастую сосуществуют совместно и взаимно дополняют друг друга (Wenzel S., 2004).

Нейтрофильное воспаление, по мнению ряда экспертов, является индикатором тяжелого течения заболевания (Telenga E., et al., 2012). Именно эти пациенты имеют наиболее низкий ответ на терапию иГКС (43), имеют более поздний дебют болезни и более быстрое прогрессирование ухудшения функции легких.

Патогенетические механизмы, описанные для пациентов с бронхиальной астмой, включают Th2-тип и эозинофильное воспаление, гиперчувствительность дыхательных путей, нервно-имунные взаимодействия, возможность ремоделирования дыхательных путей, а также изменения секреторной функции и ангиогенеза. Невосприимчивость к иГКС, высокая вероятность побоч-

ных действий на КДБА и ДДБА, также были описаны как отдельные фенотипы заболевания (Qing Ling Duan et al., 2011; Ling-bo Li., et al., 2012). Последние данные также указывают на роль нейтрофилов NKT-клеток и механизмов врожденного иммунитета в разрешении воспаления и восстановлении при заболевании (Simpson J., et al., 2005; Simpson J., et al., 2007).

Правильно определенный эндотип заболевания должен включать в себя сложную природу заболевания, а также его возможное прогрессирование к фиксированной обструкции воздушного потока или других исходов, таких как развитие аспириновой бронхиальной астмы. Комплексная оценка, сочетающая учет клинических характеристик, особенностей патогенеза и патологической физиологии заболевания с учетом возраста и пола пациентов рекомендуется сегодняшними экспертами в области бронхиальной астмы (Spycher B., et al., 2010).

Кроме того, в настоящий момент проводятся исследования, пытающиеся связать генотип пациентов с реализацией свистящего дыхания, бронхиальной астмы и атопической конституции пациентов и провести параллели с клиническим фенотипом астмы (Roberts G., et al., 2013).

Новые эндотипы бронхиальной астмы, должны пройти масштабные исследования, которые должны включить три основных этапа: продольные исследования в различных популяциях, имеющие значимые физиологические различия; новые эндотипы должны точно описывать биологию заболевания, его историю и вероятный ответ на лечение; эндотипы должны быть легко применимы в повседневной клинической практике и быть экономически эффективны (Agache I., et al., 2012).

В конечном счете успешно определенный эндотип бронхиальной астмы должен связать ключевой патогенетический механизм с клиническим фенотипом бронхиальной астмы. Возможной отправной точкой для определения новых эндотипов является выявление соответствующих молекулярных биологических маркеров патогенетического процесса (Agache I., et al., 2012).

Исследование гранулоцитов в мокроте представляет значительный интерес, так на сегодняшний день известно, что воспалительные профили отличаются у пациентов, страдающих бронхиальной астмой в различных возрастных группах. Эозинофильное воспаление более характерно для аллергической бронхиальной астмы, протекающей в детском возрасте, в то время, как нейтрофильный профиль воспаления, наиболее характерен для пожилых людей, страдающих неаллергической формой заболевания (Wang F., et al., 2011). При этом для фенотипа астмы с поздним началом нередко характерен эозинофильный тип воспаления в дыхательных путях (Kim C., et al., 2010).

Одним из наиболее изученных является эозинофильный эндотип бронхиальной астмы, зачастую связанный с аллергическим воспалением. Считается, что именно этот эндотип наиболее полноценно отвечает на терапию ИГКС (Cowan D., et al., 2010; Berry M., et al., 2007).

Ассоциированная с Th2-типом иммунного ответа БА, является на сегодняшний день преобладающей в общей структуре заболеваемости. Этот эндотип характеризуется развитием эозинофильного воспаления в дыхательных путях, что ведет к более выраженному ответу на ИГКС. Как правило, эти пациенты имеют в анамнезе указание на сенсibilизацию к неинфекционным аэроаллергенам, которую можно подтвердить, проведя аллергологическое обследование, а также отличаются более ранним дебютом заболевания.

Отдельно стоит отметить эозинофильный эндотип при развитии аспириноиндуцированной бронхиальной астмы с тяжелым течением заболевания. Как описывалось выше, реализация воспаления происходит не только в рамках Th1/Th2 парадигмы. Описанная субпопуляция CD4⁺ эффекторных клеток (Th17) также играет свою роль в развитии воспаления при бронхиальной астме (Cosmi L., et al., 2011).

Эти результаты свидетельствуют о необходимости персонализированного подхода к терапии пациентов с бронхиальной астмой. Необходимо оценивать возможный клинический фенотип пациента для оптимизации терапии больных с бронхиальной астмой, факторы внешней среды, конституциональ-

ные особенности, особенности воспаления, лечение сопутствующей патологии, риск развития нежелательных явлений при применении лекарственных средств, комплаенс пациента. Всё это позволит добиться более высокого уровня контроля БА.

Немаловажным фактором в оценке заболевания является контроль не только бронхиальной астмы, но и сопутствующей патологии, такой как аллергический ринит. Последние данные международных рекомендаций ARIA (2010) свидетельствуют о необходимости прохождения всех пациентов с аллергическим риносинуситом спирометрии с бронхолитиком на выявление скрытого бронхоспазма.

1.3. Ведение пациентов с аллергической бронхиальной астмой. Роль аллерген специфической иммунотерапии.

Доказанной эффективностью в лечении аллергической формы бронхиальной астмы и аллергического риносинусита являются элиминационные мероприятия, направленные на исключение контакта с аллергенами. Полное исключение контакта с аллергеном может привести к отсутствию симптомов и наступлению длительной ремиссии (Ильина Н.И., 2013).

В случае пыльцевой сенсibilизации пациент может на время цветения покидать климатическую зону, при аллергии на животных – избегать с ними контакта, при профессиональной сенсibilизации – сменить место работы или улучшить условия своего труда. Следует признать, что полное исключение контакта с аллергеном не всегда возможно, при решении этой задачи могут возникнуть серьезные трудности.

В виду экономических причин не все могут позволить себе выезд из климатической зоны, многие пациенты отказываются убирать из дома животных, а в ряде случаев смена профессиональной деятельности для человека невозможна или существенно влияет на его качество жизни. При наличии

бытовой сенсibilизации - контакт с аллергеном происходит постоянно, исключить его просто невозможно.

При этом, несмотря на устоявшееся мнение об эффективности элиминации бытовых аллергенов (влажная уборка, установка воздушных фильтров, исключения из окружения ковров и т.д.), на сегодняшний день данные о применении различных физических и химических способов воздействия на бытовые аллергены у пациентов с аллергическим ринитом и аллергической формой бронхиальной астмы показывают их низкую эффективность.

Ряд систематических обзоров демонстрирует отсутствие улучшения показателей аллергического риносинусита (Sheikh A., et al., 2010) или аллергической формы бронхиальной астмы (оценивались критерии пикфлоуметрии и уровень контроля) (Gotzsche P., et al., 2008) при применении различных способов для удаления аллергенов из окружающей среды, включая применение непроницаемых наматрасников и HEPA-фильтров.

Существуют исследования, демонстрирующие эффективность использования элиминационных мероприятий и достоверное снижение количества обострений при бронхиальной астме (Morgan W., et al., 2004), но следует учитывать, что в данном исследовании у детей была сенсibilизация ко многим бытовым аллергенам, все они были со средне-тяжелой или тяжелой формой бронхиальной астмы и менее 50% из них получали лечение в соответствии с международными рекомендациями.

При отсутствии выраженного эффекта от элиминационных мероприятий, или невозможности исключения контакта с аллергеном – аллергический риносинусит нуждается в фармакотерапии. Однако далеко не все препараты, представленные на фармакологическом рынке РФ и используемые больными рекомендованы для лечения этого заболевания. Зачастую пациенты пытаются купировать симптомы самостоятельно: длительно используют деконгестанты, чем провоцируют развитие медикаментозного ринита, принимают H1-антигистаминные препараты первой генерации, несмотря на доступность препаратов второго поколения.

Последние рекомендации Европейской академии аллергологов и клинических иммунологов рекомендуют три основных группы препаратов для лечения аллергического ринита. В них входят топические интраназальные глюкокортикостероиды, топические и системные антигистаминные препараты второй генерации, при этом отмечается, что назначение топических антигистаминных препаратов обладает более выраженным эффектом, но в меньшей степени безопасно. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов также возможны для применения в качестве дополнительной терапии тяжелой формы аллергического ринита, но стоит отметить, что АСИТ рекомендуется на всех ступенях лечения, при этом чем тяжелее ринит, тем выше уровень рекомендации (Roberts G., et al., 2013).

Учитывая тесную взаимосвязь слизистой оболочки носовой полости и слизистой, выстилающей бронхиальное дерево, хороший контроль аллергического риносинусита положительно сказывается на течении бронхиальной астмы, а выявление причинно-значимых аллергенов позволяет по возможности предотвратить или минимизировать контакт с триггерным фактором обострения заболеваний.

Фармакотерапия бронхиальной астмы на сегодняшний день состоит из препаратов для купирования симптомов и базисной терапии, направленной на купирование воспаления. Между тем граница между препаратами для купирования симптомов заболевания и базисной терапией не всегда отчетливо выделена. Так будесонид оказывает незначительное бронхорасширяющее действие (Чучалин А.Г., и др., 2013). В свою очередь, формотерол и салметерол способны снижать синтез ИЛ-1 β и ФНО α -индуцированные молекулы межклеточной адгезии-1; салметерол улучшает проникновение флутиказона в клеточное ядро, а также длительность пребывания в ядре флутиказона (Giembycz M., et al., 2008).

В новой редакции GINA (2014) появляется понятие фактора неблагоприятного исхода бронхиальной астмы. В это понятие входит группа факторов,

наличие которых резко увеличивает вероятность обострения заболевания у пациента с астмой.

Потенциально модифицируемые независимые факторы риска для обострений бронхиальной астмы следующие:

- неконтролируемые симптомы астмы;
- чрезмерное использование КДБА (более одного двухсот дозового баллончика в месяц);
- неадекватные дозы ИГКС (не выписанные ИГКС, неверная техника ингаляции, нерегулярный прием);
- низкие значения ОФВ₁ < 60%;
- выраженные психологические или социально-экономические проблемы;
- воздействие табака, аллергенов для сенсibilизированных пациентов;
- коморбидные состояния: избыточная масса тела, риносинусит, пищевая аллергия;
- эозинофилия периферической крови или мокроты;
- беременность

Другие независимые факторы риска для обострений:

- история интубации или интенсивной терапии по поводу бронхиальной астмы;
- >1 обострения в течение последних 12 месяцев.

Необходимо учитывать наличие факторов риска обострений при коррекции терапии у пациентов с бронхиальной астмой. Подобный подход позволяет увеличить контроль заболевания и предотвратить развитие обострений в будущем, что, как следует из рекомендаций выше, позволяет улучшить контроль заболевания в долгосрочной перспективе.

Учитывая увеличивающиеся знания об иммунопатогенезе бронхиальной астмы, предпринимаются попытки новых подходов к лечению бронхиальной

астмы. Одним из направлений в лечении является использование антагонистов интерлейкинов. Антагонист ИЛ-13 – лебрикизумаб во второй фазе клинических испытаний в монотерапии не показал достоверных различий с плацебо (Noonan M., et al., 2013), тем не менее, есть обнадеживающие результаты по применению этого препарата в комбинации с иГКС (Thomson N., et al., 2012).

Антагонист другого интерлейкина – меполизумаб в настоящее время также проходит клинические испытания. Так, было выявлено, что регулярное применение этого препарата в течение одного года существенно снижает количество обострений бронхиальной астмы (Ortega H., et al., 2014).

На сегодняшний день препараты для лечения бронхиальной астмы являются больше симптоматическими, в связи с этим и идет речь лишь о контроле симптомов заболевания, поскольку патогенетический эффект от лечения не выражен и быстро проходит после прекращения постоянного приема лекарственных средств.

Одним из эффективных методов, позволяющих добиться контроля над аллергической формой бронхиальной астмы, является аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ). АСИТ на сегодняшний день остается единственным методом патогенетического лечения аллергии. Все остальные методы либо не обладают достоверным уровнем доказательности, либо носят симптоматический характер.

Впервые метод АСИТ был применен более 100 лет назад Л. Нуном и Дж. Фрименом, которые в 1911 году опубликовали положительные результаты о применении данного метода лечения у пациентов с сенной лихорадкой. Именно тогда были сделаны выводы, которые не потеряли значения до сих пор:

- Развитие отрицательной фазы пониженной сопротивляемости после начала лечения с помощью инъекций (экстрактов пыльцы).
- Повышенная сопротивляемость к аллергену, измеренная посредством офтальмологического теста, дозозависима.

- Оптимальный интервал между инъекциями составляет 1-2 нед.
- Чувствительность может повышаться, если инъекции избыточны или слишком часты.
- Передозировка может вызвать системные реакции (Воробьева О.В. и др., 2010).

Безусловно, для открытия Л. Нуна и Дж. Фримена на момент их научной работы сформировались все необходимые исторические предпосылки. Конец XIX начало XX века ознаменовалось величайшими открытиями в области иммунологии. Впервые клинику сенной лихорадки описал английский врач Босток в 1819 году. Примечательно, что врач сам страдал этим заболеванием.

В 1873 году Блэкли создает гравиметрический метод подсчета пыльцевых зерен в воздухе, что является неопровержимым доказательством зависимости сенной лихорадки от концентрации пыльцы в окружающей среде. Он же дал первые рекомендации по иммунотерапии, наблюдая снижение местной кожной реакции при повторных аппликациях пыльцы на кожу своих пациентов. Положительный эффект от введения повторных водных экстрактов пер os аллергенов для своих пациентов, страдающих аллергическим риносинуситом и бронхиальной астмой, в 1900 году доказывает Куртис.

Немногим позднее в 1902 году, П. Портье и Ш. Рише обнаруживают явление анафилаксии. Проводя эксперимент, который заключался в повторном введении собакам экстракта из щупалец актиний, они наблюдали выраженную системную реакцию, заканчивающуюся летально, вместо ожидаемого роста толерантности. Эти данные помогли понять причину смерти людей, погибающих после введения антитоксинов на основе лошадиной сыворотки. В 1907 году Безредка публикует путь, который позволяет избегать анафилаксии, – повторные инъекции возрастающих доз антигена или дробное введение гетерогенных сывороток (Хаитов Р.М., и др., 2009).

Фактически ученым Л. Нуну и Дж. Фримену необходимо было систематизировать имеющиеся данные и приступить к исследованию. Практическая

часть заняла 1910 год и в 1911 году были опубликованы первые положительные результаты.

В процессе поиска путей введения аллергенов эмпирическим путем было выявлено, что наиболее удачным оказался подкожный. От внутривенного пути сразу отказались вследствие выраженных системных побочных эффектов, внутримышечное введение аллергенов также себя не оправдало. Дальнейшее развитие иммунологии позволило понять механизмы воздействия терапии на организм человека.

Благодаря двум независимым открытиям IgE в 1966 году супругами Ишизака и в 1965 году учеными Г. Бенничем и Г. Йохансоном; систематизации аллергических реакций Ф. Джжеллом и Р. Кумбсом, развитию молекулярной биологии; разработке Г. Кёлером и С. Мильштейном методики получения моноклональных антител начался новый виток в исследовании механизмов АСИТ. На сегодняшний день невозможно выделить один ведущий механизм, имеющий решающее значение в реализации лечебного эффекта АСИТ, мировое научное сообщество склоняется к полифункциональному действию этого лечения.

Впервые в 1935 году Кук, Барнард, Гебальд и Сталл выявили наличие в крови пациентов увеличение количества блокирующих антител при гипосенсибилизации. Дальнейшие исследования показали, что при проведении АСИТ значительно возрастает количество IgG4-аллергенспецифических антител.

На сегодняшний день механизм до конца не ясен, по всей видимости, эти антитела были предшественниками IgE, но в отличие от последних не приводят к развитию воспаления. В больших ретроспективных исследованиях показано, что IgG4 в группах, получавших АСИТ, значительно выше чем в группах, которые вовсе не получали лечение, и его уровень также выше в тех группах больных, у которых лечение проведено успешно, по сравнению с группами с менее выраженными результатами от терапии.

Однако, четкой индивидуальной корреляции между эффективностью проведения АСИТ и уровнем IgG4 в сыворотке крови выявить не удалось. В связи с этим клиническая значимость этого исследования остается незначительной. Известно также, что под влиянием АСИТ увеличивается уровень и иммуноглобулинов других изотипов, например, IgA (Hong W., et al., 1999). В этом исследовании предсезонная АСИТ, проведенная в течение двух лет, характеризовалась приростом IgA1, IgA2, а также ростом продукции TGF- β .

Воздействие АСИТ не ограничивается лишь влиянием на антителообразование. Известно, что подкожное введение оказалось наиболее успешным вариантом АСИТ, это обусловлено наличием в коже антигепрезентирующих клеток Лангерганса, через которые опосредуется воздействие на Т-клеточное звено иммунитета. В многочисленных исследованиях была показана перестройка представительства Т-лимфоцитов в зоне аллергической реакции на фоне и после проведения АСИТ (Гущин И.С. и др., 2010).

Иммуно-цитологическое исследование клеточных инфильтратов кожных биоптатов через 24 часа после введения аллергенов демонстрировало существенное снижение количества CD3+ и CD4+ клеток, а также увеличение содержания ИЛ-12. Известно, что ИЛ-12 отвечает за поддержание Th1-зависимого ответа, который тормозит аллергические реакции. Простое назначение ИЛ-12 пациентам с бронхиальной астмой приводило к уменьшению эозинофилии крови у пациентов с аллергической формой БА, но не влияло на реактивность бронхиального дерева.

Последние исследования выявляют воздействие АСИТ на Treg CD4+CD25+high клетки, количество которых на фоне лечения прогрессирующе возрастает, вместе с ИЛ-10. Именно Treg-клетки отвечают за переключение иммунного ответа с Th2 типа, характеризующегося выработкой таких цитокинов, как ИЛ-4, ИЛ-13, стимулирующих аллергическую реакцию и выработку IgE, способных поддерживать самостоятельно аллергическое воспаление (Jonathan C., et al., 2011), на ответ Th1-типа. Наиболее ярко это продемонстрировано на примере АСИТ ядами перпончатокрылых насекомых.

С одной стороны возрастание Treg было у той группы пациентов, где отсутствовали нежелательные реакции на лекарственное введение яда насекомых. Напротив, в группе, где возникали анафилактические реакции, существовала прямая связь с отсутствием индукции выработки Treg клеток, ИЛ-10 и переключения Th2-ответа на Th1-ответ (Гущин И.С., 2012).

АСИТ также влияет на инфильтрацию эозинофилами слизистой носа после проведение провокационных проб с аллергенами, что оказывает существенное влияние на развитие поздней фазы аллергического воспаления. У пациентов с успешно проведенной двухгодичной АСИТ сезонный прирост числа эозинофилов оказывался существенно меньшим, чем в группе сравнения. Эти наблюдения согласуются с данными, свидетельствующими о снижении тканевой гиперреактивности, например у пациентов с аллергической формой и сенсibilизацией к пыльце березы (Гущин И.С. и др., 2010).

Удачно проведенный курс АСИТ может привести к длительной ремиссии заболевания, снижению количества причинно-значимых аллергенов, предупреждению расширения сенсibilизации; препятствует развитию более тяжелых форм заболевания и приводит к уменьшению потребности в противоаллергических препаратах. Применение АСИТ позволяет добиться существенного улучшения контроля над аллергической формой бронхиальной астмы и аллергическим риносинуситом, что отражено в международных согласительных документах GINA (2014) и ARIA (2010).

Одним из самых перспективных методов введения аллергенов является сублингвальная аллерген специфическая иммунотерапия (СЛИТ). Этот метод в настоящее время активно изучается мировым медицинским сообществом. На этот метод возлагают большие надежды в связи с его высоким профилем безопасности. СЛИТ используют при лечении пищевой и латексной аллергии (Nettis E., et al., 2012; Garrido-Fernández S., et al., 2014), в настоящий момент идет активное изучение воздействия СЛИТ на пациентов страдающих аллергическим ринитом и бронхиальной астмой.

Тем не менее, многие вопросы, связанные с АСИТ, а именно точки приложения метода еще остаются неясными. На сегодняшний день не определены общепринятые единицы измерения для аллергенов, что затрудняет стандартизацию терапии, нет четких рекомендаций по введению аллергенов, продолжается поиск наиболее оптимальных путей введения аллергенов.

Так 18-летнее ретроспективное исследование почти 4993 пациентов выявило, что из 648 пациентов, получавших АСИТ подкожно, 54 человека (8,4%) перешли на СЛИТ в связи с выраженными побочными явлениями. В свою очередь из 4285 больных получавших терапию сублингвально 340 человек (7,9%) перешли на подкожный путь введения в связи с низкой эффективностью терапии (Pajno G., et al., 2013).

Были предприняты попытки прямого сравнения методов, которые продемонстрировали различные результаты. Так исследование R. Wood у взрослых и детей оценивало эффективность различных методов введения препарата на примере аллергена таракана. В результате исследования было выяснено, что в группе СЛИТ отмечена достоверная разница в выработке специфических IgE между пациентами, получавших лечение, и группой сравнения ($p < 0,05$), определена тенденция к различию в показателях IgG4 антител, однако, не было выявлено доказательств о блокировке выработки специфических гомоцитотропных IgE антител к аллергену таракана после прохождения одного курса лечения. В то же время оценка результатов подкожного введения у больных, получавших АСИТ, выявил функциональную блокировку выработки специфических IgE антител и достоверную разницу в уровнях IgG4 в группе пациентов, получавших лечение, и в группе сравнения (Wood R., et al., 2013).

Более длительный анализ пациентов, получавших СЛИТ, продемонстрирован в другом исследовании. В течении двух лет 30 пациентов с моносенсibiliзацией к клещу домашней пыли получали АСИТ и СЛИТ. Для оценки эффективности использовались: определение в сыворотке крови уровня ИЛ-10; уровней специфических IgE; sIgG4; шкалы оценки симптомов бронхиаль-

ной астмы и аллергического ринита, а также диаметр волдыря после проведения кожных прик тестов.

После двух лет лечения диаметр кожного волдыря достоверно уменьшился как для пациентов получавших подкожную АСИТ, так и для пациентов, находящихся на СЛИТ. Динамика остальных показателей была схожей, однако на подкожной АСИТ изменения происходили после одного года лечения, в то время как пациентам на СЛИТ требовалось больше времени для достижения достоверных результатов по сравнению с плацебо (Yukselen A. et al. 2013). Тем не менее, вопрос пути введения до сих пор является открытым и пока не решен окончательно в пользу одного метода (Jutel M., 2014).

В настоящее время влияние АСИТ активно изучается как в нашей стране, так и зарубежными исследователями. В зарубежной практике широко применяются сублингвальные аллергены, которые обладают небольшим количеством побочных эффектов, более выраженной комплаентностью пациентов и сравнительно большей эффективностью с инъекционными формами. Ведется поиск новых адъювантов для аллергенов, усиливающих иммунный ответ на введение препаратов, разрабатываются новые методики получения аллергенов, анти-IgE препаратов (Курбачева О.М., 2013).

Всемирная Организация Здравоохранения предложила рассматривать качество жизни, как оптимальную оценку восприятия отдельными людьми и населением в целом, степени удовлетворения потребностей физического, ментального, социального плана, а также возможность для самореализации и достижения благополучия.

Понятие «качество жизни» давно и прочно вошло в медицинскую практику и в течение многих лет используется в клинических исследованиях, посвященных, в том числе, и проблеме бронхиальной астмы (de Miguel Diez J., et al., 2012; de Miguel Diez J., et al., 2012; Yepes-Núñez J., et al., 2014), а также аллерген-специфической иммунотерапии (Yepes-Núñez J., et al., 2014).

На сегодняшний день разработано и предложено к практическому применению большое число различных вопросников по качеству жизни пациен-

тов. Это и вопросник «госпиталя Святого Георгия» (SQRQ); вопросник по качеству жизни Medical Outcomes Survey Short Form 36 (SF-36); Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ); World Health Organization Quality of Life Questionnaire (WHOQOL); health-related quality of life (HRQoL). Каждый вопросник оценивает определенные параметры физической, ментальной и социальных сфер, для комплексной оценки воздействия заболевания на повседневную жизнь человека.

Вопросник SF-36 был разработан в 1988 году и на сегодняшний день имеет опыт применения более чем в 4000 международных публикаций. Наиболее полная информация по способам применения вопросника, его истории, надежности и достоверности получаемых данных впервые была представлена в 1993 году (McHorney C., et al., 1993). В дальнейшем данные по вопроснику дополнялись и он претерпел некоторые изменения в 1995, 1998 и 2002 годах (Garratt A., et al., 2002).

Возможность использования вопросника SF-36 для оценки бремени болезни у человека достаточно широка и включает в себя около 200 состояний, по отношению к которым он может быть применен. Среди наиболее частых состояний, при которых используется вопросник SF-36 встречаются: артрит, рак, сердечно-сосудистые заболевания, болезни опорно-двигательного аппарата, нервно-мышечные болезни, ВИЧ-инфекция а также обструктивные заболевания легких, к которым относится бронхиальная астма (Turner-Bowker, D., et al., 2002).

SF-36 был спланирован таким образом, чтобы иметь возможность набора минимальных психометрических стандартов для сравнения групп, входящих в исследование. Вопросник включает в себя анализ множества показателей здоровья человека, включая: поведенческую функцию и дисфункцию, объективные оценки и субъективные ощущения различных состояний здоровья.

Истоки вопросника SF-36 уходят к аналогичным документам, которые использовались в 1970-1980-х годах. Так, попытки измерить физическое,

психическое и социальное состояние пациентов при помощи вопросников предпринимались и ранее (Patrick D., et al., 1973; Ware J., 1976). Ряд ранее существовавших вопросников вошли в SF-36, который впервые был разработан в 1988 году, стандартная форма вопросника была предложена в 1990 году.

Изменение качества жизни у пациентов с бронхиальной астмой, в том числе на примере Самарской области было изучено (Козлова О.С., 2011). В данном исследовании использовался SQRQ и оценивалось влияние противовоспалительной терапии на качество жизни пациентов.

Учитывая высокий интерес со стороны медицинского сообщества к влиянию различных терапевтических подходов на качество жизни и социальную активность пациентов представляет научный интерес продолжение подобных исследований.

Однако, на настоящий момент нет исследований, посвященных воздействию метода СЛИТ, на качество жизни пациентов с бронхиальной астмой и доказанной сенсibilизацией к пыльце деревьев при помощи вопросника SF-36. Более того на сегодняшний день нет, учитывая новизну метода, большого количества исследований с использованием других инструментов оценки качества жизни.

Таким образом, проанализировав существующие данные, можно резюмировать, что исследование уровней контроля у пациентов в соответствии с современными подходами на основании фенотипирования заболевания, воздействия факторов внешней среды, рисков обострения заболевания при помощи современных инструментов для оценки контроля симптомов бронхиальной астмы представляет научный и практический интерес. Исследования качества жизни пациентов, с аллергической формой бронхиальной астмы, получающих СЛИТ аллергенами пыльцы деревьев, будет проведено впервые.

Глава 2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1. Общая характеристика исследуемых когорт, дизайн исследования.

Выборка пациентов проводилась в соответствии с целью и задачами, поставленными в исследовании на протяжении трех лет. Объектом исследования стали пациенты, страдающие бронхиальной астмой, легкой и среднетяжелой, разного уровня контроля симптомов заболевания, с установленным диагнозом в течение не менее чем, одного года, которые находились на диспансерном учете по месту жительства и наблюдались врачами терапевтами и пульмонологами.

Изучение объекта исследования проводилось на базе ГБУЗ СОКБ имени М.И.Калинина, отделения пульмонологии и аллергологии клиник ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, ГБУЗ СО СМСЧ № 14, ГБУЗ СО ГКП № 3 г. Тольятти, ГБУЗ СО ГКБ № 5 г. Тольятти, ГБУЗ СО "СГБ №4", во время амбулаторного приема пульмонолога и аллерголога-иммунолога, осуществляемого исследователем.

В начале исследования была отобрана общая группа пациентов в количестве 347 человек, которым было предложено принять участие в исследовании. В конечный анализ вошло 212 человек, завершивших и прошедших все этапы исследования.

Исследование включало в себя два основных направления. Первым направлением исследования стало изучение ответа на терапию пациентов с различными формами бронхиальной астмы, оценка уровня контроля симптомов заболевания на территории Самарской области, влияние использования валидизированных инструментов по оценке контроля БА на улучшение течения болезни.

Главным направлением стало изучение воздействия сублингвальной алерген-специфической иммунотерапии на уровень контроля симптомов

бронхиальной астмы, выраженность обструкции дыхательных путей и качество жизни пациентов, страдающих аллергической формой заболевания и имеющих доказанную сенсibilизацию к пыльце деревьев в период цветения.

Для проведения исследования было сформировано 2 группы пациентов. В группу по оценке контроля в конечный анализ было включено 156 человек. В группу по оценке воздействия аллергенспецифической иммунотерапии вошло 56 человек.

Из 194 человек, 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. На первом визите проводилась верификация диагноза, оценка ведения пациента в соответствии с критериями GINA (2012) и оценка тяжести течения заболевания в соответствии с критериями GINA (2010). Пациенты на первом визите оформляли информированное согласие на проведение исследования, оценивался уровень контроля при помощи вопросников АСТ-теста, ACQ-5-теста, 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 ступень терапии в соответствии с рекомендациями GINA (2012). Предпочтение при переходе на следующую ступень отдавалось комбинированным препаратам, в соответствии с силой рекомендаций GINA (2012).

Критериями исключения стали пациенты, страдающие тяжелыми сопутствующими заболеваниями (гипертоническая болезнь, тяжелые сердечно-сосудистая, почечная, печеночная недостаточности, пациенты, страдающие онкологическими заболеваниями, тяжелыми формами сахарного диабета, психическими заболеваниями, ОНМК, хронической обструктивной болезнью легких), возраст моложе 18 лет, пациенты с впервые выявленной формой бронхиальной астмы, пациенты с тяжелым течением бронхиальной астмы и неаллергической формой бронхиальной астмы.

Все 156 пациентов были обследованы на предмет наличия сенсibilизации при помощи кожных скрификационных тестов, а также исследования специфических IgE при подозрении на наличие грибковой сенсibilизации. Также учитывались данные анамнеза, в частности наличие непереносимости нестероидных противовоспалительных средств, в виде появления симптомов удушья, для выявления наличия аспирииндуцированной бронхиальной астмы.

В соответствии с полученными результатами больные были разделены на четыре когорты: аллергическая бронхиальная астма; неаллергическая бронхиальная астма; смешанная бронхиальная астма; аспирииндуцированная бронхиальная астма. Диагноз смешанной бронхиальной астмы выставлялся при наличии совместно подтвержденных сенсibilизации и непереносимости нестероидных противовоспалительных средств.

Количественный состав пациентов исследуемых когорт выглядел следующим образом:

1 группа – пациенты, страдающие аллергической формой бронхиальной астмы (63 человека).

2 группа – больные, страдающие неаллергической формой бронхиальной астмы (68 человек).

3 группа – пациенты, имеющие смешанную форму бронхиальной астмы (19 человек).

4 группа – больные с аспирииндуцированной формой бронхиальной астмы (6 человек).

Тяжесть заболевания и уровень контроля оценивались в соответствии с критериями установленными в GINA (2010,2012)

На первом визите проводилась верификация диагноза, оценка ведения пациента в соответствии с критериями GINA (2012) и оценка тяжести течения заболевания в соответствии с критериями GINA (2010). Пациенты на первом визите оформляли информированное согласие на проведение исследования, оценивался уровень контроля при помощи вопросников АСТ, АСQ-

5-теста, выполнялась спирометрия. Проводилась оценка контроля заболевания в соответствии с критериями GINA (2012) на первом визите для дальнейшей оценки корреляции вопросников по контролю симптомов заболевания с основным международным документом, регулирующим ведение пациентов с бронхиальной астмой.

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 ступень терапии в соответствии с рекомендациями GINA (2012).

В качестве дополнительных параметров контроля симптомов заболевания у пациентов оценивались: количество ночных симптомов в неделю; общее количество симптомов астмы в неделю; потребность в коротко действующих β_2 -агонистах (КДБА) в неделю. Также в качестве дополнительных параметров оценивались индекс курящего человека (рассчитывался в выражении пачка лет); индекс массы тела (рассчитывался в $\text{кг}/\text{м}^2$); наличие в анамнезе осмотра у пульмонолога; контроль заболевания врачом терапевтом.

Пациентам с неконтролируемыми симптомами был увеличен объем терапии, в дальнейшем принималось решение о сохранении уже получаемой дозы, или при отсутствии контроля объем назначаемых лекарственных средств увеличивался еще раз. Предпочтение при коррекции терапии отдавалось комбинированным препаратам в соответствии с силой рекомендаций GINA (2012).

Средний возраст включенных в исследование пациентов составил $40,6 \pm 10,6$ лет; в исследовании приняло участие 86 женщин и 70 мужчин. В соответствии с выделенными фенотипами было установлено 63 пациента с аллергической астмой (40,38%); 68 пациентов с неаллергической астмой (43,58%); 19 пациентов со смешанной астмой (12,17%) и 6 пациентов с аспириновой формой астмы. Согласно АСТ у 59 пациентов была неконтролируемая астма, 89 больных имели частичный контроль симптомов, и 8 пациентов контроли-

ровали заболевание. Согласно ACQ-5 52 пациента имели неконтролируемое течение бронхиальной астмы, 89 частично контролировали симптомы, 15 человек отмечали полный контроль над заболеванием. Средние показатели ОФВ1 составили $80,76 \pm 9,39$ мл; 59 пациентов из 156 отмечали ночные симптомы заболевания, а средняя потребность КДБА составляла $4,73 \pm 4,25$ ингаляций в неделю. В среднем отмечалось $5,15 \pm 4,82$ симптома в неделю, лишь у 18 пациентов был оценен контроль в течение последнего года. Показатели ИМТ составили $25 \pm 1,97$ кг/м², а параметр ИКЧ $4,28 \pm 5,87$ пачка лет.

В дальнейшем проводился анализ динамики, исследуемых параметров пациентов как в общей популяции больных, выбранных для оценки контроля симптомов, так и для каждой из форм заболевания в соответствии с учетом клинического фенотипа заболевания.

Для первичного и повторных визитов была разработана программа ведения этой группы пациентов:

Программа первичного осмотра:

- верификация диагноза бронхиальная астма, экспертная оценка диагноза, определение степени тяжести заболевания;
- физикальный осмотр пациента;
- заполнение регистрационной карты случая, в которой учитывался индекс курящего человека (ИКЧ), индекс массы тела (ИМТ), вносился диагноз выставленный специалистом на основании экспертизы амбулаторной карты пациента, оценка ведения пациента (определение уровня контроля специалистом, наблюдающим пациента), фиксирование количества симптомов заболевания, количества использования препаратов скорой помощи в неделю, наличие ночных симптомов заболевания;
- заполнение согласия на обработку персональных данных пациента;
- заполнение согласия на медицинское вмешательство для пациентов, проходящих кожные скарификационные тесты;
- проведение спирометрии (проба с бронхолитиком);

- проведение кожных скарификационных тестов для выявления пациентов с аллергической формой заболевания;
- оценка уровня контроля при помощи АСТ-теста;
- оценка уровня контроля при помощи АСQ-5 теста;
- оценка контроля заболевания в соответствии с критериями GINA (2012)
- обследование на аллергенспецифический IgE (грибковая панель), при наличии данных анамнеза, указывающих на вероятность микогенной сенсибилизации

Повторные визиты осуществлялись через 3 и 6 месяцев с оценкой следующих параметров:

- фиксирование числа симптомов заболевания, количества использования препаратов скорой помощи в неделю в регистрационной карте случая, наличие ночных симптомов заболевания;
- физикальный осмотр пациента;
- оценка уровня контроля при помощи АСТ-теста;
- оценка уровня контроля при помощи АСQ-5 теста;
- проведение спирометрии;
- коррекция терапии по необходимости;

56 пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы и выявленной аллергией на пыльцу деревьев при помощи кожных скарификационных тестов. Эти пациенты были отобраны для лечения при помощи аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) сублингвальной формой препарата «Сталораль» регистрационный номер ЛСР-108339/10-180810 и последующей оценки эффективности терапии.

На первоначальном этапе оценивалась тяжесть симптомов и качество жизни при помощи вопросников качества жизни SF-36, АСТ – теста, АСQ5 – теста, проводилась спирометрия. Эти же показатели оценивались в период цветения до начала терапии и после прохождения курса лечения. Параметры исследовались в период цветения дважды с интервалом в 1 месяц, всего было

осуществлено 4 визита. В исследование были включены лучшие полученные параметры у пациентов.

Критериями исключения стали пациенты, страдающие тяжелыми сопутствующими заболеваниями (гипертоническая болезнь, тяжелые сердечно-сосудистая, почечная, печеночная недостаточности, пациенты, страдающие онкологическими заболеваниями, тяжелыми формами сахарного диабета, психическими заболеваниями, ОНМК, хронической обструктивной болезнью легких), возраст моложе 18 лет, пациенты с впервые выявленной формой бронхиальной астмы.

Также для группы, пациентов получавших АСИТ, дополнительными критериями исключения стали неаллергическая форма бронхиальной астмы, тяжелое течение бронхиальной астмы, анафилактические реакции на проведение кожных проб и прохождение курса АСИТ в анамнезе, отрицательные результаты кожных скарификационных тестов на аллергены деревьев (березы, ольхи, лещины).

Данные пациентов фиксировались в регистрационную карту случая, где отражалась динамика всех показателей в течение всего периода исследования.

После фиксации полученных данных проводилась статистическая обработка данных с учетом первичных и вторичных точек исследования.

На первом визите проводилась верификация диагноза, оценка ведения больного в соответствии с критериями GINA (2012) и оценка тяжести течения заболевания в соответствии с критериями GINA (2010). Пациенты на первом визите оформляли информированное согласие на проведение исследования, оценивался уровень контроля при помощи вопросников АСТ-теста, АСQ-5-теста, 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 ступень терапии в соответствии с рекомендациями GINA (2012).

В качестве дополнительных параметров контроля симптомов заболевания у больных оценивались: число ночных симптомов в неделю; общее количество симптомов астмы в неделю; потребность в коротко действующих β 2-агонистах (КДБА) в неделю.

Исследуемые параметры обследованных пациентов фиксировались в регистрационную карту случая в течение всех четырех визитов. В дальнейшем проводилась статистическая обработка полученных данных.

В исследовании пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы и воздействием СЛИТ на контроль бронхиальной астмы, пациенты были представлены в следующих когортах:

1 группа – пациенты, прошедшие курс в течение одного года сублингвальными формами аллергенов, страдающие от аллергической формы бронхиальной астмы и ее сочетания с аллергическим ринитом;

2 группа – пациенты, не прошедшие курс в течение одного года сублингвальными формами аллергенов, страдающие от аллергической формы бронхиальной астмы и ее сочетания с аллергическим ринитом.

Набор дозы начинался за 2-2,5 месяца до предполагаемого периода цветения и продолжался до конца цветения. Таким образом, пациенты из первой группы начали прием препарата СЛИТ в течение 1-3 недели февраля, а закончили в течение 1-2 недели июня. Общий курс лечения составил 4 месяца.

Для оценки воздействия терапии на сформированные когорты оценивались следующие параметры: уровень контроля при помощи АСТ-теста, АСQ-5-теста; ОФВ₁; средняя доза получаемых иГКС; качество жизни при помощи SF-36.

Как дополнительные параметры контроля симптомов заболевания у пациентов оценивались: количество ночных симптомов в неделю; общее число симптомов астмы в неделю; потребность в коротко действующих β 2-агонистах (КДБА) в неделю. Исходные параметры пациентов на старте исследования в группах представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Сравнительная характеристика исследуемых групп на старте исследования.

Показатель	Группа 1 (n=28)		Группа 2 (n=28)		Значение р
	М	σ	М	σ	
Возраст	25,46	4,91	25,67	4,76	0,86
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
Средняя доза ИГКС, мкг	508,92	173,23	500,00	152,14	0,83
PF	78,57	8,69	77,50	6,45	0,60
RP	62,5	22,04	65,85	13,36	0,27
BP	66,42	15,91	68,21	10,90	0,62
GH	62,85	17,81	66,96	11,49	0,30
VT	64,28	11,44	70,17	8,86	0,03
SF	66,51	17,69	68,75	12,9	0,59
RE	66,67	22,23	72,63	22,32	0,32
MH	59,42	15,95	66,35	12,69	0,07
CH2	56,25	21,10	66,96	19,30	0,05

В группу больных для СЛИТ и группу сравнения были включены пациенты ранее никогда не проходившие АСИТ. СЛИТ проводился аллергенами «Сталораль», производство Франция. Набор дозы осуществлялся в течение 11 дней по схеме, предложенной производителем. Набор дозы начинался с разведения 10 индекс реактивности (ИР) и осуществлялся следующим образом: день 1 - 1 нажатие, день 2 - 2 нажатия, день 3 - 4 нажатия, день 4 - 6 нажатий, день 5 - 8 нажатий, день 6 - 10 нажатий. После этого набор дозы начинался из флакона с разведением 300 ИР и проходил по следующей схеме: день 7 - 1 нажатие, день 8 - 2 нажатия, день 9 - 4 нажатия, день 10 - 6 нажа-

тий, день 11 - 8 нажатий. Далее пациенты принимали препарат по 8 нажатий три раза в неделю.

Для оценки комплаенса и соблюдения режима лечения, каждому пациенту, проходившему СЛИТ, 1 раз в неделю осуществлялся телефонный звонок для контроля приема препарата. Также пациенты имели возможность телефонной связи и коммуникации при помощи электронной почты с лечащим врачом для уточнения возникающих вопросов по режиму лечения или возникновению нежелательных явлений на лекарственное средство.

Пациенты из второй когорты находились на противовоспалительной фармакотерапии. В течение исследования они также были приглашены на 4 визита, в течение которых им проводилась коррекция ингаляционной терапии при отсутствии контроля заболевания. Предпочтение при коррекции терапии отдавалось в пользу увеличения дозы ингаляционных кортикостероидов перед комбинациями.

Вне визитов, пациенты обеих групп наблюдались врачами терапевтами по месту жительства и не консультировались у исследователя. Ограничений на консультацию узких специалистов не было.

Исходя из задач исследования, была разработана программа ведения пациентов, которая включала в себя несколько визитов к врачу аллергологу-иммунологу, пульмонологу, необходимость промежуточных приемов определялась конкретной задачей исследования.

Программа первичного осмотра была следующей:

- верификация диагноза бронхиальная астма, экспертная оценка диагноза, определение степени тяжести заболевания;
- физикальный осмотр пациента;
- заполнение регистрационной карты случая – фиксирование количества симптомов заболевания, числа использования препаратов скорой помощи в неделю, наличие ночных симптомов заболевания;
- заполнение согласия на обработку персональных данных пациента;

- заполнение согласия на медицинское вмешательство для пациентов, проходящих кожные скарификационные тесты;
- оценка средней дозы иГКС, получаемой пациентом, в пересчете на беклометазон;
- выполнение спирометрии (проба с бронхолитиком);
- проведение кожных скарификационных тестов для выявления сенсibilизации к пыльце деревьев;
- оценка уровня контроля при помощи АСТ-теста;
- оценка уровня контроля при помощи АСQ-5 теста;
- оценка качества жизни при помощи вопросника MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36).

Повторные визиты осуществлялись через 1, 11 и 12 месяцев с оценкой следующих параметров:

- фиксирование количества симптомов заболевания, числа использования препаратов скорой помощи в неделю в регистрационной карте случая, наличие ночных симптомов заболевания;
- физикальный осмотр пациента;
- оценка уровня контроля при помощи АСТ-теста;
- оценка уровня контроля при помощи АСQ-5 теста;
- оценка качества жизни при помощи вопросника MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36);
- проведение спирометрии;
- оценка средней дозы иГКС, необходимой для контроля заболевания, в пересчете на беклометазон.

Пациенты, проходившие СЛИТ, имели возможность выбыть из исследования при возникновении серьезных нежелательных явлений таких как: ангионевротический отек, анафилактический шок, обострение хронических заболеваний, декомпенсация хронических заболеваний.

Верификация диагноза осуществлялась при помощи короткой версии вопросника ECRHS II Short screening questionnaire (таблица 2), а также на основании экспертного анализа данных амбулаторной карты пациента.

Оценка критериев тяжести проводилась в соответствии с критериями GINA (2010), уровень контроля оценивался в соответствии с рекомендациями GINA (2012).

Таблица 2.

ECRHS II вопросник, короткая версия.

№ п/п	Вопрос	Да	Нет
1	Отмечали ли вы эпизоды свистящего дыхания в грудной клетке за последние 12 месяцев? Если нет переходите к пункту 2.		
1.1	Отмечали ли вы все эпизоды свистящего дыхания?		
1.2	Проявлялись ли симптомы, когда вы не были простужены?		
2	Просыпались ли вы от эпизодов свистящего дыхания за последние 12 месяцев?		
3	Просыпались ли вы от эпизодов затрудненного дыхания в течение последних 12 месяцев?		
4	Просыпались ли вы от приступов кашля за последние 12 месяцев?		
5	Отмечали ли вы обострения астмы в течение последних 12 месяцев?		
6	Принимаете ли вы медикаменты от бронхиальной астмы?		
7	Есть ли у вас проявления аллергического ринита?		

Данные о поле пациента и дате заполнения брались из регистрационной карты случая.

При первичном осмотре на каждого пациента заводилась отдельная регистрационная карта случая, в которой отражались все изучаемые параметры пациента.

Качество жизни оценивалось вне регистрационной карты случая, отдельно при помощи русифицированной версии вопросника по качеству жизни SF-36.

Комплексная оценка степени тяжести, верификация диагноза и уровня контроля на первом этапе позволили оценить необходимый уровень терапии для пациента, подтвердить диагноз бронхиальная астма и провести экспертную оценку ведения пациентов.

Последующие визиты позволили провести сравнительный анализ эффективности ведения пациентов в Самарской области и их соответствие международным и национальным клиническим рекомендациям.

Использование одновременно двух вопросников позволило сопоставить эффективность их использования в клинической практике, а сравнение их на первом визите с критериями контроля симптомов бронхиальной астмы в соответствии с рекомендациями GINA (2012), позволило оценить насколько предложенные инструменты коррелируют с параметрами контроля по GINA.

2.2. Оценка функции внешнего дыхания, уровня контроля и качества жизни пациентов.

На сегодняшний день общепринятой является оценка уровней контроля по ряду стандартизированных вопросников, прошедших неоднократные клинические исследования. В нашем исследовании мы оценивали уровень контроля на первичном и последующих приемах при помощи двух вопросников – АСТ - теста и АСQ-5 теста.

АСТ-тест прошел валидизацию в 2004 году (Nathan R.A. et al., 2004), он состоит из 5 вопросов, на каждый из которых предложено 5 вариантов ответа с соответствующим количеством баллов, результат АСТ-теста получается при сложении всех пяти вариантов ответа.

АСТ–тест может иметь значения от 1 до 25 баллов. При достижении значений 19 и менее баллов, симптомы бронхиальной астмы не контролируются. Значения 20-24 балла – характерны для частично контролируемой

бронхиальной астмы. Полный контроль симптомов заболевания отражается достижением пациентом 25 баллов по АСТ-тесту.

АСQ-5 тест – производное от АСQ-7 теста, который в изначальной редакции имел 7 вопросов. Из первоначального теста были изъяты данные об использовании коротко действующих β 2-агонистов (КДБА) и функциональные показатели легких. Анализ АСQ-5 вопросника показал его хорошую корреляцию с критериями GINA и GOAL (O'Byrne PM et al., 2010).

Для получения результата АСQ-5 теста пациент должен ответить на 5 вопросов, каждый из которых содержит семь вариантов ответа. Ответы маркируются в зависимости от выраженности симптомов по шкале от 0 до 6 баллов. После ответа на все вопросы, ответы суммируются и делятся на 5, полученный результат трактуется в соответствии со шкалой оценки, которая входит в состав АСQ-5, полученные результаты позволяют прогнозировать вероятность обострения в будущем (таблица 3).

Таблица 3.

Интерпретация результатов АСQ-5-теста

Полученное значение АСQ-5	Вероятность обострений в течение ближайшего года	Уровень контроля
<0,5	13%	Контролируемая астма
0,5-0,75	18%	Контролируемая астма
0,75-1	24%	Частично контролируемая астма
1-1,25	23%	Частично контролируемая астма
1,25-1,5	25%	Частично контролируемая астма
$\geq 1,5$	36%	Неконтролируемая астма

Несмотря на прогнозирование обострений в исследовании не оценивались возможности АСQ-5 теста в оценке будущих рисков обострений бронхиальной астмы. Тем не менее, определялись корреляции между АСТ-тестом и АСQ-5 тестом в оценке контроля заболевания.

Качество жизни пациентов основная цель приложения терапии при бронхиальной астме. Поскольку этиотропной терапии на сегодняшний день не существует, основной целью лечения является купирование симптомов и, как следствие, улучшение качества жизни.

Достаточно распространенным методом оценки качества жизни пациентов на сегодняшний день, является анкетирование. В нашей стране широко распространен вопросник MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), содержащий 36 вопросов и прошедший адаптацию и валидизацию в России (Сенкевич Н.Ю., и др., 1997; Новик А.А., 2004; Ware J. 1992).

Анкета оценивает ряд основных характеристик здоровья пациентов в виде шкал оценки физического состояния, а также состояние ментальной сферы. Всего оценивается 9 параметров, каждый из которых содержит разное количество вопросов. Оценка проводится по сто балльной шкале, выраженных в числовых значениях.

1. PF - физическая активность. Прямо пропорциональная зависимость, чем выше балл, тем лучше состояние физической активности пациента и большую физическую нагрузку он может перенести. Оценка параметра проводится по 10 вопросам: 3а; 3б; 3в; 3г; 3д; 3е; 3ж; 3з; 3и; 3к.

2. RP - роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности. Более высокий балл отражает меньшее влияние физических проблем на повседневную жизнь пациента, обратно пропорциональная связь. Этот параметр высчитывается по четырем вопросам: 4а; 4б; 4в; 4г.

3. BP - телесная боль. Обратно пропорциональный показатель, чем меньше пациент испытывает болевых ощущений, тем выше балл. Показатель телесной боли оценивается по двум вопросам 7 и 8.

4. GH - общее восприятие здоровья. Данный показатель имеет прямо пропорциональную связь, чем лучше общее восприятия здоровья пациентом, тем выше балл. Общее восприятие здоровье рассчитывается, исходя из показателей следующих вопросов: 1; 11а; 11б; 11в; 11г.

5. VT - жизнеспособность. Этот показатель освещает состояние жизненного тонуса пациента за последние 4 недели, имеет прямо пропорциональную связь, чем выше жизнеспособность опрашиваемого, тем выше балл. Оценивается по четырем вопросам: 9а; 9д; 9ж; 9и.

6. SF - социальная активность. Социальное функционирование оценивается по двум вопросам 6 и 10. Данный показатель имеет прямо пропорциональную связь, соответственно чем выше балл, тем лучше социальная активность пациента.

7. RE - роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности. Данный показатель имеет обратно пропорциональную зависимость, чем меньше эмоциональных проблем испытывает пациент, тем выше балл. Параметр высчитывается по показателям трех вопросов: 5а; 5б; 5в.

8. MH - психическое здоровье. Этот параметр оценивает состояние ментальной сферы пациента и имеет прямо пропорциональную связь. Чем лучше состояние психического здоровья пациента, тем выше балл. Показатель рассчитывается по значению 5 вопросов.

9. CH - сравнение самочувствия с предыдущим годом. Чем меньше ухудшилось самочувствие за год, тем выше балл. Обратно пропорциональная связь.

Расчет параметров КЖ производился методом суммирования оценок Ликерта на основе перекодированных промежуточных значений и последующим трансформированием промежуточных значений каждой из шкал с помощью специальной формулы в 100-балльную шкалу. Подобная трансформация переводит минимальные и максимальные значения шкал от 0 до 100 соответственно. Оценки между этими значениями представляют выражение от максимально возможного значения шкалы.

Оценка параметров функции внешнего дыхания проводилась при помощи спирометрии, которая выполнялась на спирометре Micro Medical, Великобритания. Полученные результаты выражались в процентном соотноше-

нии, при учете параметров возраста, роста и веса пациента. Перед проведением всех исследований проводился анализ приема пациентом ингаляторов.

Спирометрическое исследование проводилось в утренние часы в период с 8:00 до 11:00 утра. Данный временной интервал был выбран для нивелирования влияния биологической циркадной вариабельности проходимости дыхательных путей на полученные значения. При проведении исследования проводилось не менее 5 попыток, из которых обязательно 3 должны были быть воспроизводимыми, с разницей не более 150 мл по ОФВ₁. Критерием включения значений ОФВ₁ в исследования также являлось отсутствие артефактов при проведении спирометрии (Чучалин А.Г., Черняк А.В., и др., 2009).

При проведении спирометрии оценивались параметры форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), рассчитывался индекс Тиффно, путем вычисления соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ, оценивался параметр ОФВ₁. Оценка ФВД осуществлялась через 15-20 минут после вдыхания пациентом 400 мкг сальбутамола.

Исследование не проводилось при использовании пациентом β 2-агониста короткого действия в течение 6 часов до проведения исследования. Ограничения по использованию β 2-агонистов длительного действия не было.

2.3. Аллергологическое обследование пациентов.

Всем пациентам было проведено аллергологическое обследование при помощи кожных скарификационных проб лечебно-диагностическими пыльцевыми аллергенами производства филиала ФГУП НПО «Микроген» ФГУП «Аллерген» (Ставрополь). Для выявления сенсibilизации к пыльце деревьев использовались аллергены березы (ЛС-000565), ольхи (ЛС-000566), лещины (ЛС-000563).

В исследование по воздействию СЛИТ на течение бронхиальной астмы включались больные с доказанной сенсibilизацией к пыльце березы, ольхи и лещины. Кожные пробы не проводились у пациентов с доказанной анафилаксией к аллергенам, в период обострения заболевания, в период цветения растений, с острыми инфекционными заболеваниями, в период беременности и лактации.

Обязательным условием было отсутствие приема не менее чем за 10 дней до обследования антигистаминных препаратов, в том числе, применяемых в гастроэнтерологической практике, отрицательный анамнез в плане использования глюкокортикостероидных препаратов для местного применения в области проведения обследования в течение последнего месяца. Пробы проводились вне приема антидепрессантов, стабилизаторов мембран тучных клеток и антилейкотриеновых препаратов. Из исследования были исключены пациенты с положительной реакцией на контроль, с выраженными явлениями дермографизма.

Кожные пробы проводились в условиях стерильного процедурного кабинета, предварительно кожа пациентов обрабатывалась раствором лизанина. Оценка кожных проб проводилась через 20 минут после нанесения аллергенов на кожу пациентов.

В исследование включались пациенты с положительной реакцией на провокационный тест аллергенами березы, ольхи или лещины (или их комбинации). Оценка результатов тестов проводилась в соответствии с национальными рекомендациями, проба считалась положительной при наличии гиперемии ≥ 10 мм и наличии папулы ≥ 10 мм.

Моносенсibilизация не была обязательным условием для включения пациентов в исследование. Допускалось наличие атопии у пациентов к другим аэроаллергенам или пищевым и лекарственным аллергенам или совместное наличие аллергии к разным типам аллергенов.

2.4 Методы статистической обработки данных.

Медицинская статистика применяется для минимизации ошибок в научных исследованиях. В нашей работе анализ проводился в зависимости от вида и распределения признака. На старте статистической обработки проводилась проверка выборки на нормальность и однородность с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса (Реброва О.Ю., 2002).

Обработка нормально распределенных количественных признаков производилась при помощи методов математической параметрической статистики. Для представления параметров описательной статистики использовались средние арифметические значения (M), доверительный интервал, ошибка среднего значения (m), среднее квадратичное отклонение (σ).

Сравнение независимых групп по единому признаку происходило методом t-критерия Стьюдента для независимых выборок (Chinn S., 2001). Анализ статистической связи двух нормально распределенных признаков проводился по параметрическому методу Пирсона (r), анализ непараметрических показателей в работе не проводился.

Определялся уровень значимости p (различия или корреляция считались достоверными при $p < 0,05$) (Котельников Г.П. и др., 2012; Флетчер Р. и соавт., 1998; Реброва О.Ю., 2002; Jous B. et al., 1996; Swinscow T.D.V., 1996).

Обработка полученных результатов проводилась в системе Statistica for Windows, Release 10.0, StatSoft, Inc. (США) (Боровиков В.П., 2001; Реброва О.Ю., 2002), в работе были использованы программы Adobe Dreamweaver, Microsoft Excel, Adobe Photoshop. Все величины были представлены в системе единиц СИ.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

3.1. Оценка эффективности ведения пациентов с легкой и среднетяжелой формами бронхиальной астмы на территории Самарской области.

Для проведения исследования нами было отобрано 156 человек с установленным диагнозом бронхиальная астма в течение не менее чем одного года и находящиеся на диспансерном учете по месту жительства. При включении в исследование проводился анализ амбулаторных карт пациентов и изучалось отражение уровня контроля в диагнозе и при помощи вопросников по контролю над астмой врачами, ведущими пациентов по месту жительства, а также наблюдение узкими специалистами – врачами пульмонологами за последний год. При исследовании консультации пульмонолога оценивалась отражение уровня контроля в диагнозе пациента с использованием вопросников по контролю над астмой ACQ-5 и АСТ – тестов.

Проведенное исследование позволило оценить, как изменение терапии в соответствии с международными рекомендациями позволяет реально контролировать симптомы заболевания. Для оценки был разработан алгоритм ведения пациентов. Все пациенты тестировались с помощью двух вопросников по контролю заболевания (ACQ-5 и АСТ), проводилась спирометрия с оценкой параметров внешнего дыхания, оценивалось наличие ночных симптомов, потребность в КДБА в неделю, а также количество симптомов в неделю.

Изначально в исследовании приняло участие 194 человека, однако впоследствии часть пациентов не пришли на повторные визиты через 3 и 6 месяцев, в связи с чем они не вошли в окончательную когорту.

Проведенное исследование позволило нам оценить уровень контроля заболевания на территории Самарской области, доступность узкоспециализированной помощи врачей пульмонологов и эффективность терапии паци-

ентов с легкой и среднетяжелой бронхиальной астмой, в соответствии с международными рекомендациями.

Распределение когорты по гендерному признаку выявило, что в исследовании 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 – теста $19,14 \pm 3,60$ баллов, ОФВ1 – $80,76 \pm 9,39\%$, средняя потребность в КДБА составила $4,73 \pm 4,25$ ингаляций, количество симптомов за последнюю неделю в среднем составляло $5,15 \pm 4,82$.

Из 156 пациентов после анализа амбулаторных карт лишь у 18 проводилась оценка контроля в течение последнего года, что составило 11,53% от общего количества пациентов. При этом 135 пациентов в течение последнего года имели хотя бы один осмотр у пульмонолога, что составило 86,53% от общего количества рекрутированных больных. После верификации диагноза были установлены следующие формы заболевания: аллергическая бронхиальная астма встречалась у 40,38% (n=63) пациентов, неаллергическая бронхиальная астма была установлена у 43,58% (n=68) больных, смешанная форма бронхиальной астмы выявлена у 12,17% (n=19) человек и аспириновую бронхиальную астму имели 3,84% (n=6) пациентов.

Изначально 9,61% (n=15) пациентов имели значения АСQ-5 менее 0,75 баллов, что соответствует контролируемому течению бронхиальной астмы, 33,33% (n=52) пациента на старте исследования имели значения АСQ-5 теста более 1,5 баллов и не имели контроля заболевания. У 57,05% (n=89) пациентов значение АСQ-5 теста находилось в промежутке между 0,75 и 1,5 баллами, что соответствует частично контролируемому течению заболевания.

Согласно АСТ – тесту на старте исследования 37,82% (n=59) человек имели значение менее 19 баллов и, таким образом, не имели контроля заболевания. У 5,12% (n=8) человек было установлено значение в 25 баллов, что соответствует полному контролю заболевания и у 57,05% (n=89) значения АСТ-теста находились в интервале от 20 до 24 баллов, что характеризует частичный контроль заболевания.

Оценка пациентов в соответствии с критериями контроля по GINA (2012) выявила следующее распределение пациентов. У 35,89% (n=56) пациентов не было контроля заболевания, 6,41% (n=10) больных имели полный контроль заболевания и 57,69% (n=90) пациентов определялись как частично контролируемые. Статистический анализ параметров контроля, полученных при помощи критериев GINA, АСТ-теста и АСQ-5-теста, не выявил достоверных различий между выделенными группами ($p>0,05$).

Сравнительная характеристика по параметру контроля на старте исследования у пациентов представлена на рисунке 1.

Ночные симптомы были у 37,82% пациентов (n=59), у 62,18% (n=97) больных ночных симптомов не отмечалось. При этом в исследовании вопрос о ночных симптомах содержал всего два варианта ответа, подразумевающий их наличие или отсутствие.

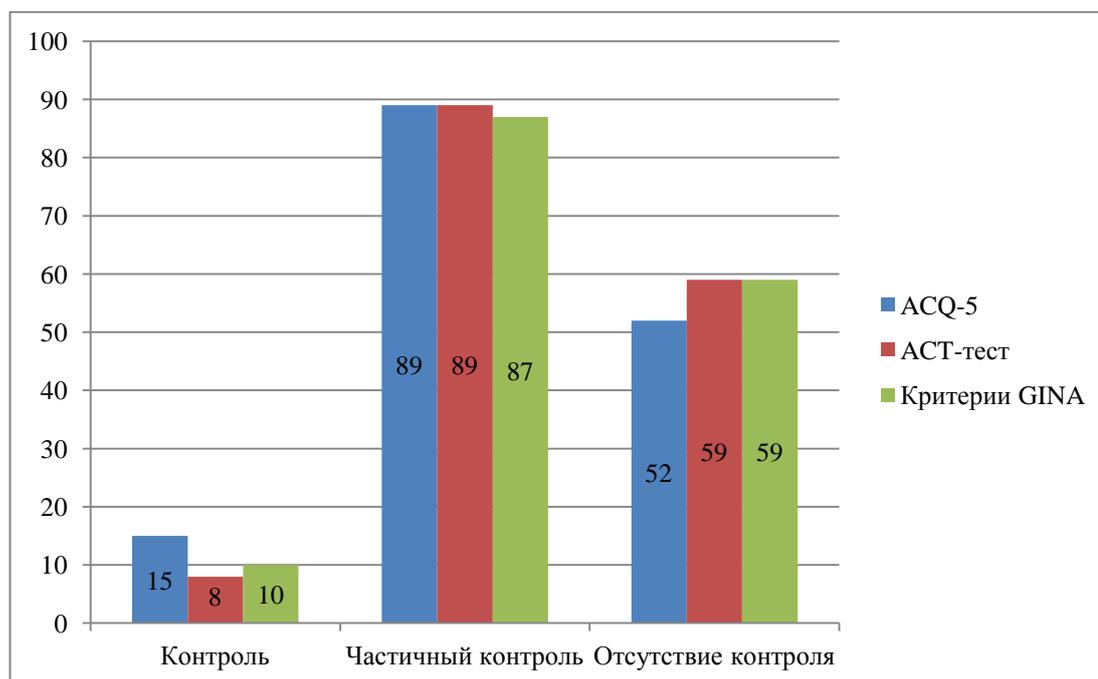


Рисунок 1. Число пациентов, имевших различный уровень контроля согласно АСТ, АСQ-5 и критериям GINA на старте исследования.

В среднем потребность в КДБА в неделю составила $4,73 \pm 4,25$ ингаляций, при этом в среднем симптомы астмы проявлялись $5,15 \pm 4,82$ раз в неде-

лю. Количество симптомов учитывались за последнюю неделю перед визитом пациента к врачу.

Показатели ACQ-5 через 3 месяца статистически значимо изменились на фоне коррекции лечения. Если в начале показатель составил $1,36 \pm 0,53$ баллов, то через 3 месяца это значение было $1,18 \pm 0,58$ ($p=0,005$ $t=2,79$). Показатель АСТ также статистически значимо изменялся на старте исследования и через 3 месяца ($19,14 \pm 3,60$ и $20,13 \pm 3,70$ баллов, соответственно) ($p=0,01$, $t=2,4$). Не было выявлено достоверных различий между уровнем контроля по АСТ – тесту между вторым и третьим визитом пациентов, при этом изменения уровня контроля симптомов (согласно ACQ-5 теста) также стали приближаться к статистически недостоверным значениям ($p=0,03$) (рисунки 2, 3).

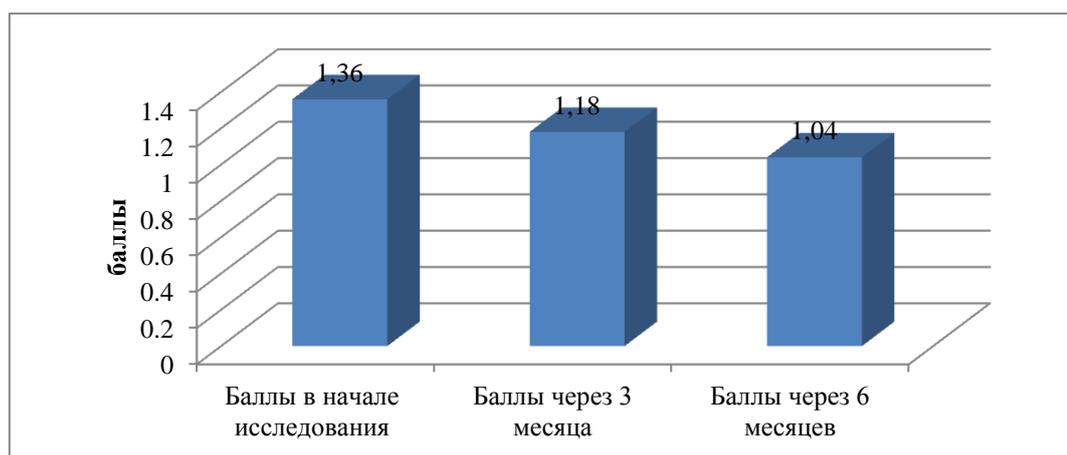


Рисунок 2. Динамика изменений уровня контроля ACQ-5.

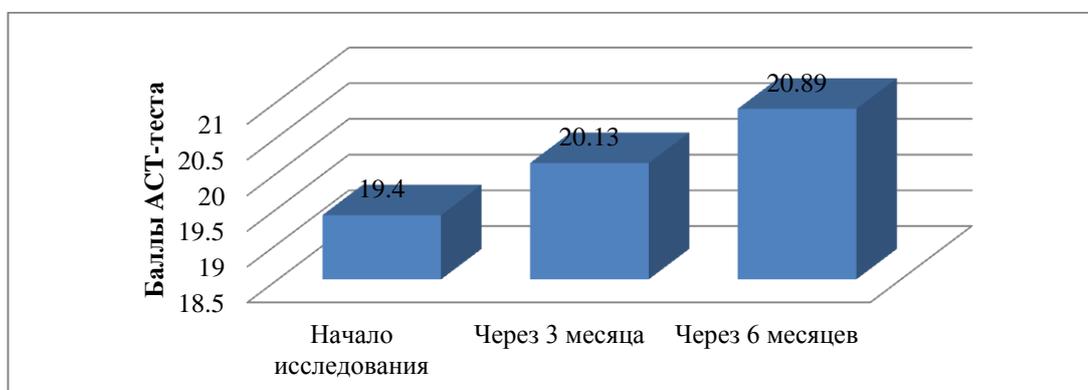


Рисунок 3. Динамика изменений уровня контроля симптомов АСТ

При этом выявлена статистически достоверная отрицательная корреляция между показателями АСQ-5 теста и АСТ в начале исследования, через 3 и 6 месяцев ($r=-0,96$, $r=-0,87$, $r=-0,79$, соответственно). АСQ-5 тест чаще выявлял контролируемое течение бронхиальной астмы по сравнению с АСТ тестом, несмотря на то, что эти показатели были статистически недостоверны ($p>0,05$). В начале исследования 59 человек имели ночные симптомы, что в соответствии с критериями контроля GINA (2012) является маркером неконтролируемого течения болезни, при этом АСТ-тест продемонстрировал отсутствие контроля у 59 пациентов, в то время как АСQ-5 тест показал, что лишь 52 пациента не имеют контроля заболевания.

Анализ показателей между первым и шестым визитами выявил статистически значимое изменение показателей АСQ-5 и АСТ ($1,36\pm 0,53$ против $1,04\pm 0,61$ баллов и $19,14\pm 3,60$ против $20,89\pm 3,70$ соответственно; $p<0,05$).

Таким образом, использование инструментов для оценки контроля заболевания, выявление пациентов с неконтролируемым течением бронхиальной астмы и последующее увеличение объема терапии этим больным, позволяет существенно улучшить контроль симптомов заболевания, что было продемонстрировано в общей популяции, принимавшей участие в исследовании.

Отмечено статистически значимое изменение потребности в КДБА при оценке первого и второго посещения. В среднем на начало исследования этот показатель составил $4,73\pm 4,25$ ингаляций КДБА в неделю, тогда как через 3 месяца $3,73\pm 4,15$ ингаляций в неделю ($p<0,05$ $t=2,11$), статистически значимых изменений между вторым и третьим приемами не выявлено (рисунок 7).

При этом количество симптомов в неделю менялось статистически не достоверно: $5,15\pm 4,82$ при первом посещении против $4,14\pm 4,61$ при втором посещении ($p=0,058$, $t=1,89$). Однако, в последующем при анализе количества симптомов в неделю между первым и третьим визитами были определены статистически значимые изменения: $5,15\pm 4,82$ и $3,19\pm 4,18$ симптома в неделю, соответственно; $p<0,05$ (рисунок 4). Выявлена статистически достовер-

ная корреляция между уменьшением количества симптомов и потребностью в КДБА ($r=0,979$; $p<0,05$), что наглядно отражено на рисунке 5.

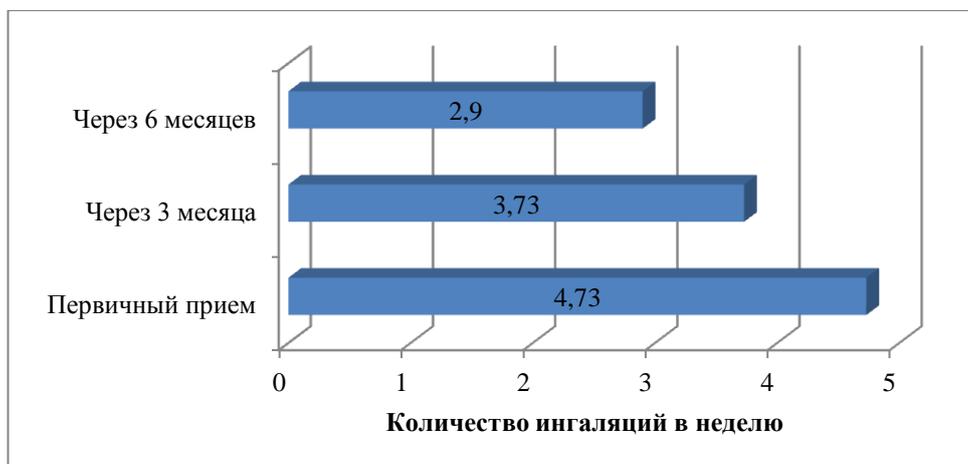


Рисунок 7. Динамика изменения потребности в КДБА на фоне терапии.

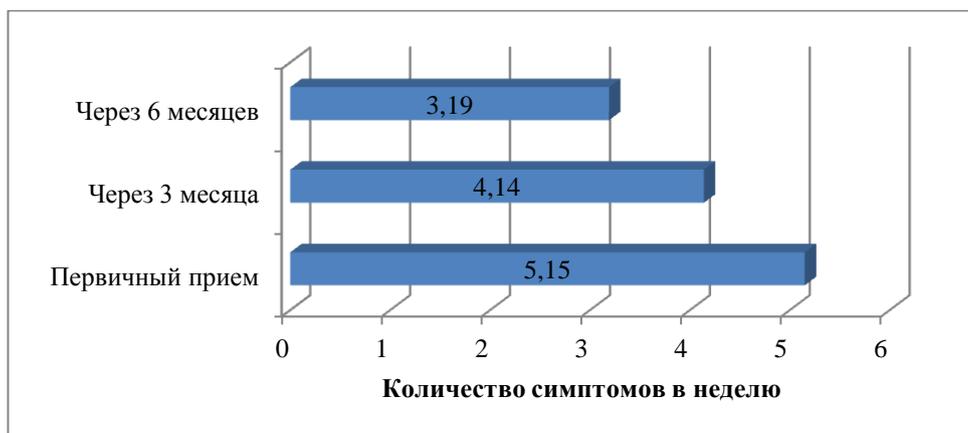


Рисунок 8. Изменение количества симптомов астмы в неделю на фоне терапии.

Число пациентов, испытывающих ночные симптомы между первым и вторым и между вторым и третьим визитами, изменялось статистически достоверно. Если на старте исследования количество пациентов с ночными симптомами составило 37,82% пациентов ($n=59$), то на втором и третьем визитах оно составило 26,92% ($n=42$) и 17,3% ($n=27$) пациентов, соответственно. Ди-

динамика снижения количества пациентов, испытывающих ночные симптомы на фоне коррекции терапии отражена на рисунке 6.

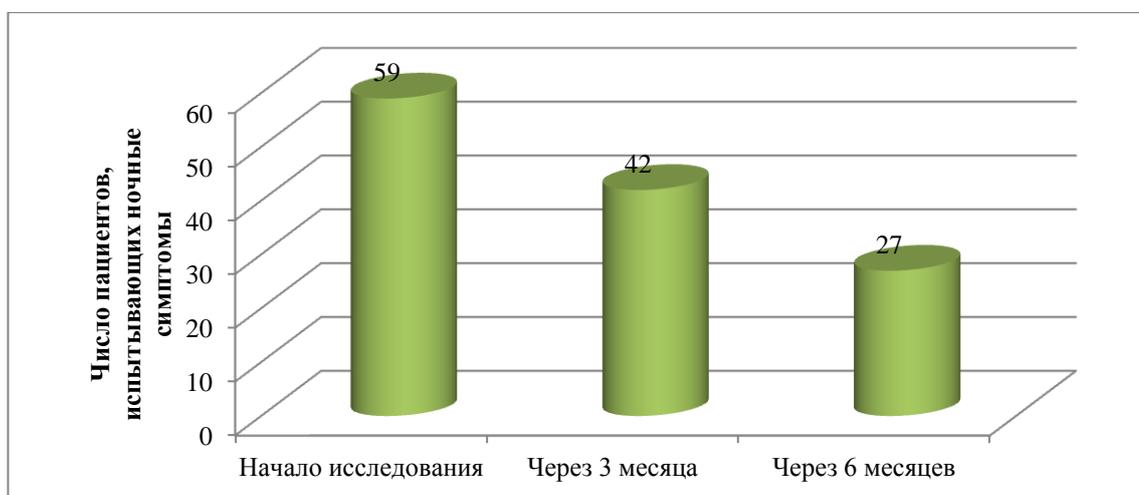


Рисунок 6. Динамика изменения числа пациентов, испытывающих ночные симптомы на фоне терапии.

Анализ данных, полученных при помощи спирометрии, выявил достоверное изменение параметров ОФВ1 у пациентов на фоне коррекции терапии между первым и вторым визитами ($80,76 \pm 9,39\%$ и $83,86 \pm 9,86\%$, соответственно, $p < 0,05$). Статистически значимых различий между вторым и третьим визитом не выявлено. Наиболее лучшие показатели прироста ОФВ1 демонстрировали пациенты с диагнозом аллергическая бронхиальная астма. Динамика роста показателя отражена на рисунке 7.

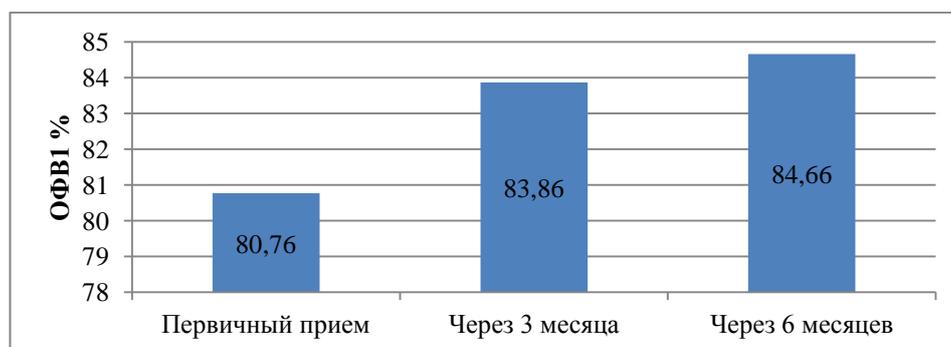


Рисунок 7. Изменения ОФВ1 на фоне коррекции терапии.

Несмотря на увеличение дозы ИГКС и назначение комбинированной терапии сохранилась группа пациентов без контроля симптомов. По данным АСQ-5 теста у 31 больного не удалось добиться контроля заболевания, по данным АСТ 43 пациента оставались вне зоны контроля.

Анализ взаимосвязи между индексом массы тела (ИМТ) и индексом курящего человека (ИКЧ) выявил следующие результаты. Выявлена прямая положительная корреляция между параметром АСQ-5 на конец исследования и индексом массы тела ($r=0,48$; $p<0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что чем больше ИКЧ, тем выше значения АСQ-5 и, соответственно, тем меньше контроль заболевания.

Между показателем АСТ - теста на момент окончания исследования и ИКЧ, выявлена прямая отрицательная корреляция ($r=-0,51$; $p<0,05$), что говорит о связи ИКЧ со значениями АСТ – теста. Отрицательная корреляция свидетельствует об обратной зависимости: чем выше ИКЧ, тем меньше уровень АСТ – теста и ниже уровень контроля симптомов заболевания.

Отмечена прямая положительная корреляция между показателями ИМТ и уровнем контроля заболевания. ИМТ имеет прямую положительную корреляцию с АСQ-5 тестом на третьем визите ($r=0,60$; $p<0,05$), а также прямую отрицательную корреляцию с АСТ – тестом ($r=0,66$; $p<0,05$). Эти данные свидетельствуют в пользу того, что чем выше значение ИМТ у человека, тем ниже контроль заболевания согласно АСQ-5 и АСТ – тестам.

Также выявлена положительная корреляция между ИМТ и потребностью в препаратах скорой помощи ($r=0,64$; $p<0,05$), наличием ночных симптомов ($r=0,51$; $p<0,05$), и общим количеством симптомов астмы в неделю ($r=0,64$; $p<0,05$). Эти данные позволяют утверждать, что увеличение ИМТ способствует ухудшению контроля заболевания, а также более частой потребности в КДБА, частым проявлениям симптомов заболевания, и наличию ночных симптомов у пациентов с бронхиальной астмой.

Аналогичные результаты демонстрировали изучаемые параметры, относительно ИКЧ. Было установлено, что ИКЧ имеет положительную корреля-

цию с потребностью в КДБА в неделю ($r=0,47$; $p<0,05$), наличием ночных симптомов ($r=0,50$; $p<0,05$), а также отмечена корреляция с общим количеством симптомов астмы в неделю ($r=0,46$; $p<0,05$).

При проведении корреляционного анализа между уровнем контроля на первом и последнем визитах были получены следующие результаты. Показатель АСТ – теста не имел статистически достоверных данных за зависимость его значений от наличия консультации у пульмонолога в течение последнего года на первом ($r=0,09$; $p>0,05$) и на последнем ($r=0,04$; $p>0,05$) визитах. Похожая картина отмечалась для вопросника АСQ-5, где ни на первом визите ($r=0,06$; $p>0,05$) ни на третьем визите ($r=0,08$; $p>0,05$) не было выявлено статистически достоверной зависимости показателей от наличия консультации пульмонолога в течение последнего года.

Таблица 4.

Корреляция между параметрами пациентов на первом визите и ИМТ, ИКЧ

Параметр	ИМТ	ИКЧ
АСQ-5 1-й визит	$r=0,54^*$	$r=0,33^*$
АСТ – тест 1-й визит	$r=0,57^*$	$r=0,36^*$
Потребность в КДБА в неделю 1-й визит	$r=0,60^*$	$r=0,37^*$
Количество симптомов в неделю 1-й визит	$r=0,45^*$	$r=0,26^*$
Наличие ночных симптомов 1-й визит	$r=0,61^*$	$r=0,35^*$

Примечание: $*p<0,05$

Необходимо отметить, что из 135 пациентов, которые проходили хотя бы один осмотр у пульмонолога в течение последнего года, подавляющее большинство 88% ($n=119$) проходили консультацию узкого специалиста однократно. И лишь 12% пациентов ($n=24$) проходили осмотр у пульмонолога 2 и более раз.

3.2. Сравнительная оценка пациентов с аллергической и неаллергической формой бронхиальной астмы.

В свете новых представлений о бронхиальной астме и широком распространении понятия фенотипов болезни нами были обследованы пациенты с аллергической, неаллергической, смешанной и аспириновой формой заболевания. После установления диагноза и проведения аллергологического обследования пациентов были определены следующие группы пациентов: «аллергическая бронхиальная астма»; «неаллергическая бронхиальная астма»; «смешанная форма бронхиальной астмы»; «аспирининдуцированная бронхиальная астма».

У 40,38% (n=63) больных была выявлена сенсibilизация на этапе проведения кожных скарификационных проб или при обследовании на аллергенспецифические IgE, не было указаний в анамнезе на непереносимость лекарственных средств из группы нестероидных противовоспалительных препаратов. Эти пациенты были отнесены в группу с аллергической формы заболевания. У 43,58% (n=68) больных, не было выявлено сенсibilизации и не имелось анамнестических данных, свидетельствующих о непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Эта группа пациентов была включена в когорту неаллергической бронхиальной астмы. У 12,17% (n=19) человек встречались как явления атопии, так и непереносимость ряда лекарственных средств, относящихся к группе НПВП. Эти пациенты составили группу смешанной формы заболевания. И, наконец, аспириновую бронхиальную астму имели 3,84% (n=6) пациентов, эти больные имели в анамнезе приступы удушья на прием НПВП, кроме того у них не было выявлено сенсibilизации на всех этапах аллергологического обследования.

Средний возраст больных с неаллергической бронхиальной астмой составил $45,5 \pm 9,07$ лет, пациентов с аллергической формой заболевания –

33,77±8,28 лет, 47,47±9,28 лет у - пациентов со смешанной бронхиальной астмой и 36,66±10,36 лет у - пациентов с аспирииндуцированной бронхиальной астмой.

Поскольку группы смешанной формы заболевания и аспирииндуцированной бронхиальной астмы составили небольшое количество человек, они не приняли участия в окончательном анализе. Сравнительная оценка проводилась между группами аллергической и неаллергической формами заболевания.

Параметры контроля заболевания также имели статистически достоверные различия. Так, показатель АСQ-5 у пациентов с аллергической формой заболевания в начале исследования составил 1,25±0,42 баллов, тогда как у пациентов с неаллергической формой заболевания 1,47±0,58 баллов. При сравнительном анализе между этими показателями были выявлены статистически значимые различия ($p=0,01$; $t=2,43$). Похожая картина наблюдалась и при анализе показателей АСТ: 18,26±3,89 баллов у пациентов с неаллергической бронхиальной астмой и 20,03±2,89 баллов у больных с аллергической формой заболевания ($p=0,03$; $t=-2,93$).

Были выявлены статистически достоверные показатели на старте исследования по параметру ОФВ1. В начале исследования у пациентов с аллергической бронхиальной астмой этот показатель составил 84,73±9,11% в свою очередь у больных с неаллергической формой заболевания – 77,79±8,89% ($p<0,01$; $t=-4,4$), что свидетельствует о более тяжелом течении заболевания у пациентов с неаллергической формой заболевания в начале исследования (рисунок 8).

Также были выявлены различия по показателям количества симптомов астмы в неделю и потребности в КДБА. На старте исследования потребность в ДКБА у пациентов с неаллергической формой бронхиальной астмой составила 5,86±4,91 ингаляций в неделю, тогда как с аллергической формой заболевания пациенты на старте исследования в среднем нуждались в 3,52±2,54 ингаляций в неделю ($p<0,01$; $t=3,38$). Сравнительная характеристика обсле-

дованных групп по параметру потребности в КДБА представлена на рисунке 9.

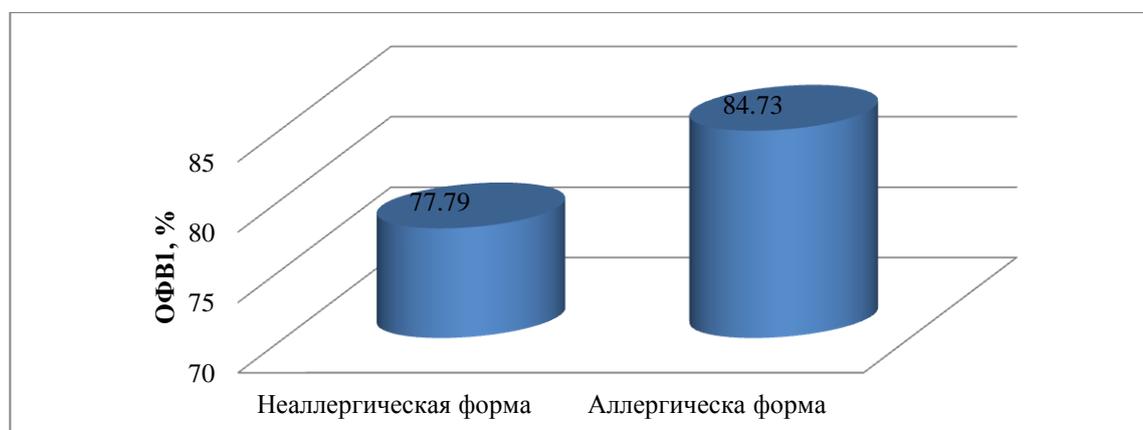


Рисунок 8. Показатели ОФВ1 в группах аллергической и неаллергической формы заболевания на старте исследования.

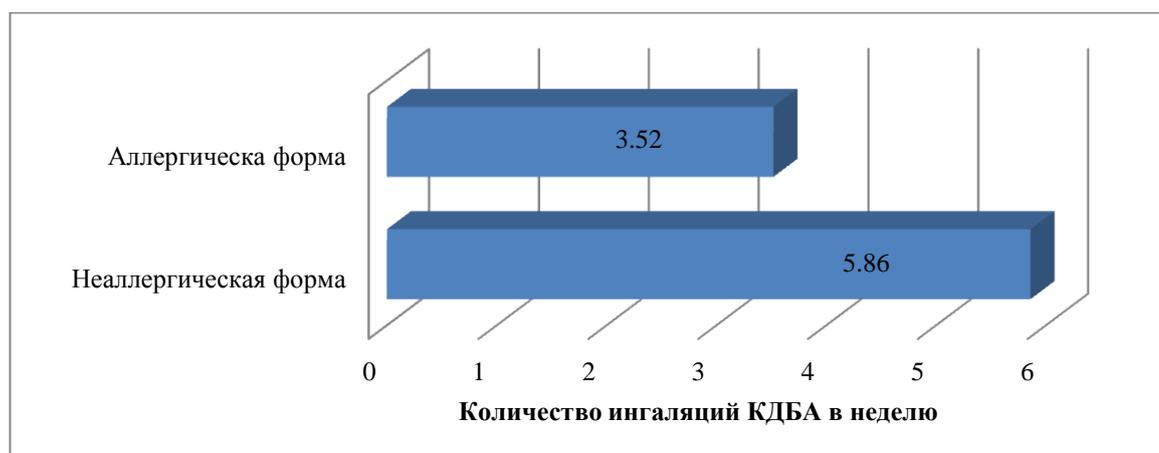


Рисунок 9. Среднее количество ингаляций в исследуемых группах на момент начала исследования.

Аналогичным образом вели себя параметры симптомов заболевания, которые также имели статистически достоверные различия. Пациенты с аллергической формой астмы отмечали в среднем $3,80 \pm 2,69$ симптомов в неделю, тогда как пациенты с неаллергической формой заболевания $6,51 \pm 5,86$ симптомов в неделю ($p < 0,05$).

Число пациентов, испытывающих ночные симптомы бронхиальной астмы на старте исследования, достоверно не различалось и имело следующие показатели: у 33,33% (n=21) больных с аллергической формой бронхиальной астмы, и у 44,11% (n=30) у пациентов с неаллергической формой заболевания имелись ночные симптомы заболевания ($p=0,2$; $t=1,26$).

При обследовании пациентов с аллергической и неаллергической формами бронхиальной астмой выявлены статистически достоверные изменения по ACQ-5 у пациентов с аллергической формой заболевания между первым и вторым и между первым и третьими визитами ($1,25 \pm 0,42$ баллов и $1,01 \pm 0,46$ с 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 визитами по этому параметру выявлено не было (рисунок 10).

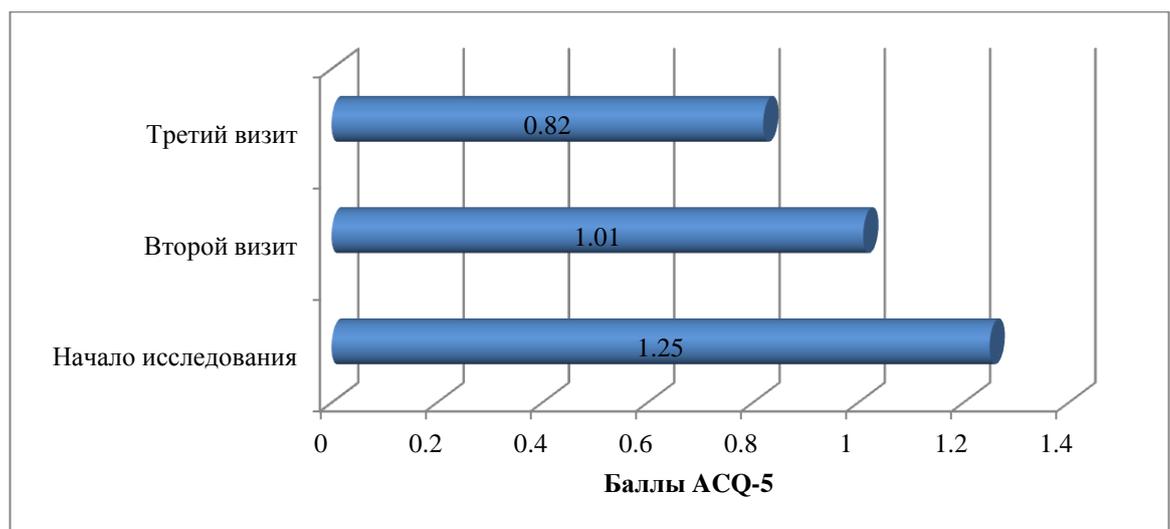


Рисунок 10. Динамика изменений ACQ-5 у пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы.

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

личий по параметру АСТ между вторым и третьим визитами не отмечалось (рисунок 11).

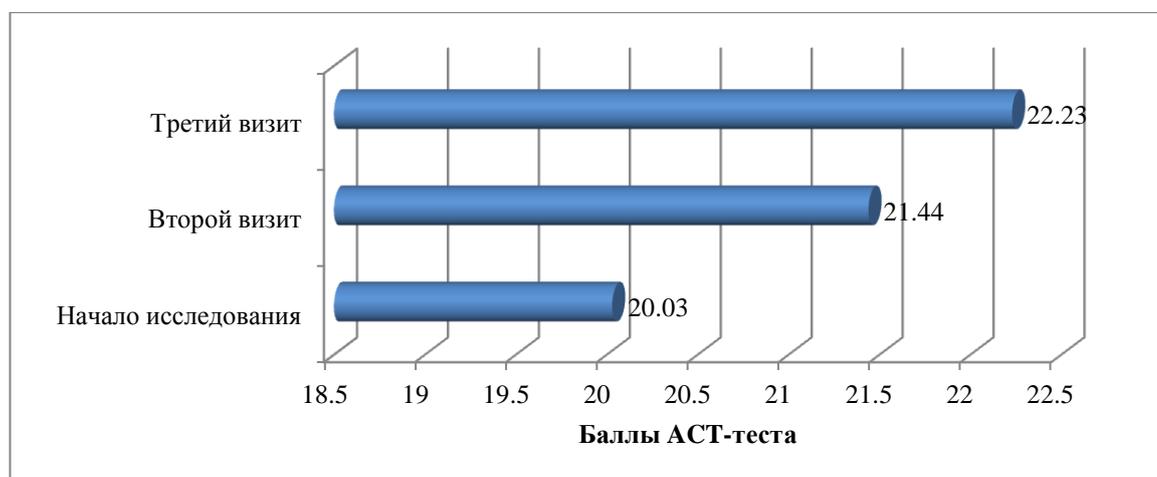


Рисунок 11. Динамика изменения АСТ-теста у пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы.

Положительная динамика по показателю ОФВ₁ также отмечена между первым и вторым и между вторым и третьим визитами у пациентов с аллергической формой заболевания. Так, на первом визите показатель ОФВ₁ составил $84,73 \pm 9,11\%$, тогда как на втором визите этот показатель составил $88,74 \pm 9,45\%$ ($p < 0,05$). Оценка показателя между первым и третьим визитами выявила статистически значимые изменения ($84,73 \pm 9,11\%$ и $89,93 \pm 8,99$, соответственно; $t = -2,85$; $p < 0,05$). В целом пациенты с аллергической формой бронхиальной астмы демонстрировали хороший ответ на терапию по показателю ОФВ₁ (рисунок 12).

Потребность в КДБА также имела статистически достоверные изменения у пациентов с аллергической бронхиальной астмой. На первом визите этот показатель составил $3,52 \pm 2,54$ ингаляций в неделю, на втором визите $2,14 \pm 2,10$ ингаляций, на третьем визите $1,52 \pm 2,08$ ингаляций в неделю. Статистически достоверные изменения были выявлены между первым и вторым

и между первым и третьим визитами ($p < 0,05$), что говорит о хорошем ответе на терапию этой группы больных.

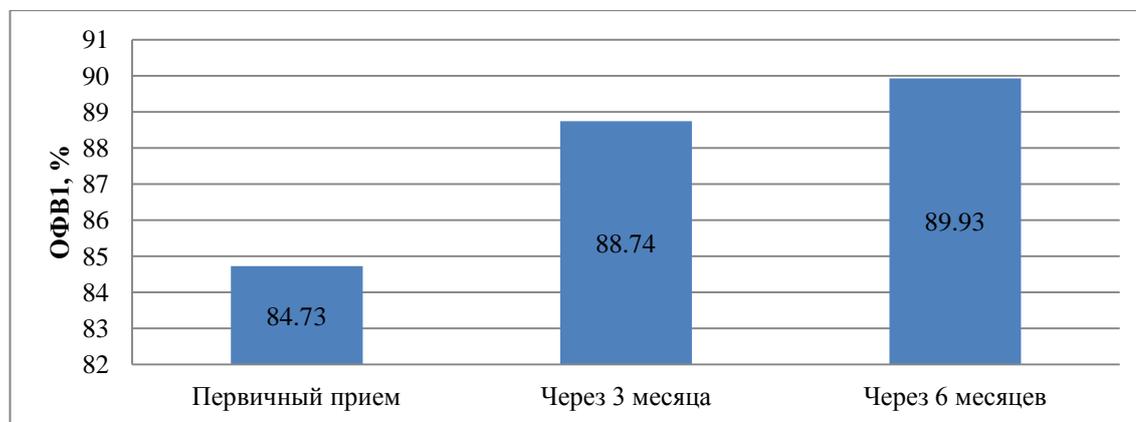


Рисунок 12. Рост показателей ОФВ1 у пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы.

При этом количество симптомов в неделю статистически достоверно изменялось при сравнительном анализе между всеми визитами, запланированными в исследовании. Так, на первом визите количество симптомов в неделю составило $3,80 \pm 2,69$, на втором визите – $2,47 \pm 2,27$, на третьем визите – $1,65 \pm 2,22$. Статистически достоверные изменения были определены в результате статистического анализа всех трех визитов, которые были проведены в рамках исследования ($p < 0,05$).

Количество пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы, испытывающих ночные симптомы, изменилось с 33,33% ($n=21$) на старте исследования до 9,52% ($n=6$) на втором визите. К концу исследования ночные симптомы испытывали 4,76% больных ($n=3$). При этом статистически достоверные изменения отмечены между первым и вторым визитами ($p < 0,05$), тогда как между вторым и третьим визитами достоверных изменений не выявлено.

Анализ показателей больных с неаллергической бронхиальной астмой выявил другую картину. Эти пациенты характеризовались более тяжелым те-

чением заболевания на старте исследования и в дальнейшем демонстрировали менее выраженную положительную динамику контроля симптомов заболевания и прироста показателей функции внешнего дыхания.

Так, показатель АСQ-5 имел статистически достоверные изменения лишь при оценке между первым и третьими визитами ($1,47 \pm 0,58$ баллов и $1,25 \pm 0,65$ баллов, соответственно; $p=0,04$), тогда как между первым и вторым визитами не было выявлено достоверных изменений ($1,47 \pm 0,58$ баллов и $1,37$ баллов, соответственно). Динамика изменения показателя АСQ-5 отражена на рисунке 13.

Показатели АСТ на первом и втором визитах составили $18,26 \pm 3,89$ баллов и $18,82$ балла, соответственно; при третьем визите показатель АСТ составил $19,61 \pm 4,15$ баллов. Сравнительный статистический анализ этого параметра внутри группы не выявил достоверных изменений между всеми визитами пациентов.

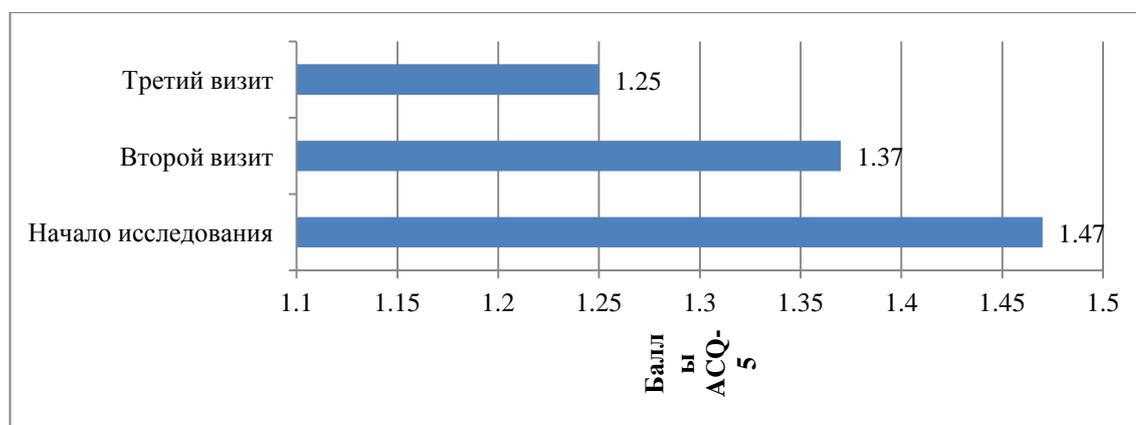


Рисунок 13. Динамика изменения уровня контроля согласной АСQ-5-теста на фоне базисной терапии у пациентов с неаллергической формой заболевания.

Параметр ОФВ1 имел статистически достоверные изменения при сравнении пациентов между первым и третьим визитом. Так, на старте исследования ОФВ1 составлял $77,79 \pm 8,89\%$, а к концу исследования этот показатель

имел значение $80,92 \pm 8,80\%$ ($\Delta=3,13$; $p=0,04$). При этом статистически достоверных изменений между первым и вторым визитами не выявлено и эти показатели составили: $77,79 \pm 8,89\%$ и $79,73\%$, соответственно ($\Delta=1,94$; $p=0,2$; $t=-1,27$).

Потребность в КДБА на старте исследования составила $5,86 \pm 4,91$ ингаляций в неделю, при втором визите $5,16 \pm 4,95$ ингаляций в неделю, к концу исследования $4,25 \pm 4,72$ ингаляций в неделю. Различий между всеми визитами при проведении статистической обработки данных не было установлено, но различие стало приближаться к статистически достоверному значению и максимально составило $5,86 \pm 4,91$ ингаляций в неделю в начале исследования и $4,25 \pm 4,72$ ингаляций в неделю на момент окончания исследования ($\Delta=-1,61$; $p=0,05$; $t=1,95$).

Количество симптомов также не показало статистически достоверных изменений. На старте исследования этот показатель был равен $6,51 \pm 5,86$ симптомов в неделю, на втором визите - $5,67 \pm 5,52$, на третьем визите - $4,72 \pm 5,14$. При анализе данных между первым и третьим визитом различия стали приближаться к статистически достоверным ($\Delta=-1,79$; $p=0,06$). Эти данные свидетельствуют о более медленном ответе пациентов с неаллергической формой бронхиальной астмы, что может быть обусловлено рядом факторов, таких как старший возраст, изначально более низкие значения ОФВ₁, показатели контроля, которые на старте исследования были хуже по сравнению с пациентами из группы аллергической формы заболевания. Тем не менее, к третьему визиту отмечена тенденция к улучшению состояния этих пациентов.

При этом количество пациентов с ночными симптомами статистически достоверно изменялось между первым и третьим визитами. Так, на старте исследования этот показатель был $44,11\%$ ($n=30$), к концу исследования количество пациентов с ночными симптомами сократилось до $27,94\%$ ($n=19$), $p=0,04$.

Сравнительный анализ показателей пациентов с аллергической и неаллергической формами заболевания по оцениваемым параметрам представлен в таблице 5 и рисунках 14,15.

Таблица 5.

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, количество ингаляций	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
Пациенты с ночными симптомами, %	33,33 (n=21)	9,52 (n=6)	4,76 (n=3)	44,11 (n=30)	44,11 (n=30)	27,94 (n=19)

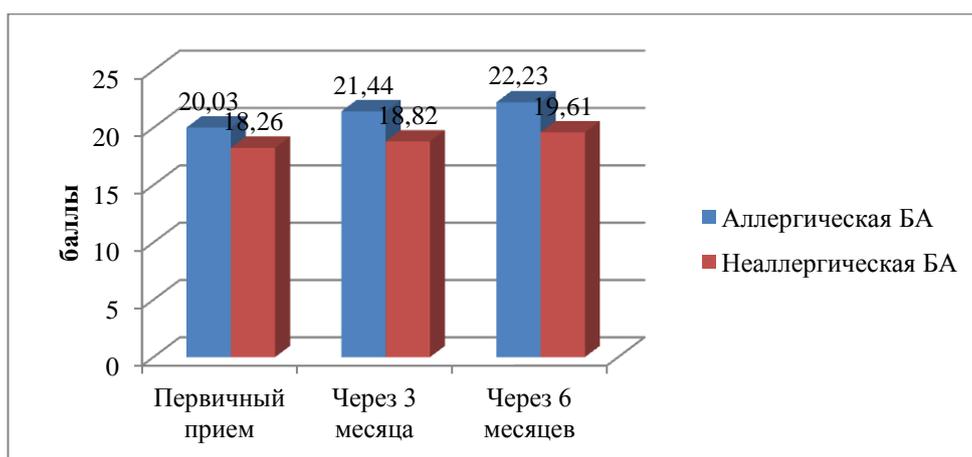


Рисунок 14. Сравнительный анализ изменений параметров АСТ у пациентов с аллергической и неаллергической бронхиальной астмой.

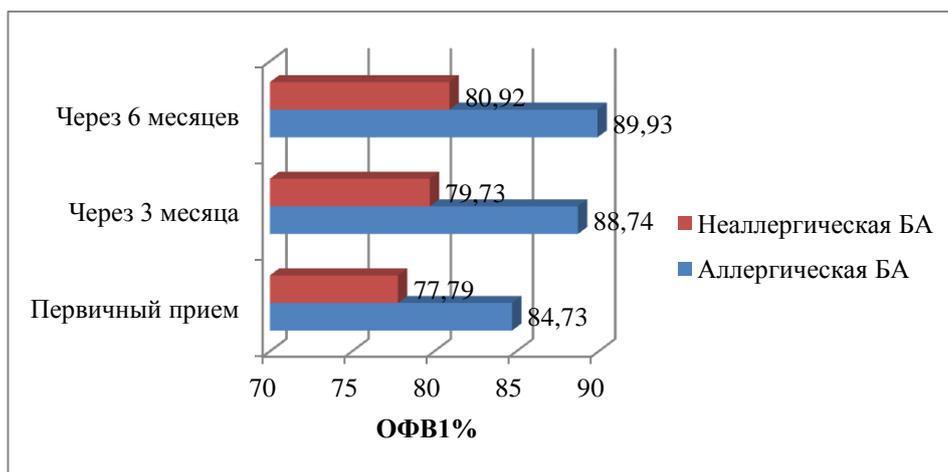


Рисунок 15. Сравнительный анализ изменений параметров ОФВ1 у пациентов с аллергической и неаллергической бронхиальной астмой.

Как следует из результатов проведенной статистической обработки, в основном эти показатели не улучшались за счет больных с неаллергической формой бронхиальной астмы, у которых динамика роста показателей была более медленной, в то время как пациенты с аллергической формой заболевания показывали более быструю реакцию на проводимую терапию, однако через 6 месяцев от начала исследования это влияние уменьшалось и становилось статистически недостоверным.

На момент окончания исследования, несмотря на изменение объема терапии и наличие трех осмотров в течение 6 месяцев, остается некоторое число пациентов, не имеющих контроля над заболеванием независимо от формы бронхиальной астмы. Однако, статистически достоверно большее число пациентов с неаллергической формой заболевания имели более низкие показатели контроля симптомов заболевания, чаще испытывали потребность в препаратах скорой помощи: в среднем на 2,73 ингаляции в неделю больше. Пациенты с неаллергической астмой в среднем испытывали на 65% больше симптомов через 6 месяцев после начала исследования, а также на 84% больше число пациентов испытывали симптомы по ночам.

В связи с наличием небольшого числа больных со смешанной и аспириновой бронхиальной астмой отдельно их анализ не проводился, также как и не проводился сравнительный анализ этих когорт между собой и с пациентами с аллергической и неаллергической формой заболевания.

3.3. Оценка воздействия сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии на уровень контроля и качества жизни пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы и сенсibilизацией к пыльце деревьев.

В открытое проспективное исследование было отобрано 56 человек с аллергической формой бронхиальной астмы легкой и средней степени тяжести. Средний возраст включенных в исследование пациентов составил $25,57 \pm 4,79$ лет, в исследовании приняли участие 57,14% женщин ($n=32$) и 42,86% мужчин ($n=24$).

Пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по исходным исследуемым параметрам. В первой группе гендерное соотношение составило 46,42% мужчин ($n=13$) и 53,58% женщин ($n=15$), средний возраст пациентов составил $27 \pm 5,34$ лет. Во вторую группу были включены 39,28% мужчин ($n=11$) и 60,72% женщин ($n=17$), средний возраст составил $29,35 \pm 6,24$ лет. При сравнительном анализе по половому и возрастному критериям между группами не было выявлено статистически достоверных различий, значения составили $p=0,914$ и $p=0,419$, соответственно.

Пациенты могли выйти из исследования на любом этапе в случае возникновения серьезных нежелательных явлений в виде тяжелых аллергических реакций, таких как: анафилаксия, ангионевротический отек, крапивница. Также пациенты могли выйти из исследования при обострении хронических заболеваний, возникновении острых инфекционных процессов на фоне терапии, а также декомпенсации имеющейся хронической патологии. В пе-

риод исследования также фиксировались случаи возникновения местных нежелательных явлений.

Для оценки эффективности проводимого вмешательства определялись следующие параметры: АСQ-5 тест, АСТ, показатели внешнего дыхания объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), доза принимаемых пациентом ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в пересчете на беклометазон, оценка качества жизни проводилась при помощи вопросника SF-36. Указанные параметры оценивались до вмешательства и после подготовки к периоду пыления, все показатели оценивались в период цветения деревьев в апреле-мае. Сравнительная характеристика групп, включенных в исследование, представлена в таблице 3.

Таблица 6.

Сравнительная характеристика исследуемых когорт на старте исследования.

Показатель	Группа 1 (n=28)		Группа 2 (n=28)		Значение р
	М	σ	М	σ	
Возраст	25,46	4,91	25,67	4,76	0,86
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
Средняя доза ИГКС, мкг	508,92	173,23	500,00	152,14	0,83
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	0,06
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
CH, баллы	56,25	21,10	66,96	19,30	0,05

Как видно следует из данных, представленных на начало исследования группы не имели достоверных различий по исследуемым параметрам и были сопоставимы по возрасту, полу, уровню контроля симптомов заболевания, средней дозе принимаемых ИГКС, а также по всем показателям контроля качества жизни пациентов.

Оценка параметров функции внешнего дыхания проводилась при помощи спирометрии, которая выполнялась на спирометре Micro Medical, Великобритания. Полученные результаты выражались в процентном соотношении, при учете параметров возраста, роста и веса пациента.

Исследование функции внешнего дыхания проводилось в утренние часы в интервале с 8:00 до 11:00 для исключения влияния циркадных колебаний ОФВ₁ на результаты, полученные в ходе проведения исследования. Все пациенты делали не менее 5 и не более 8 попыток в ходе проведения спирометрического исследования. Исследование считалось достоверным при наличии трех воспроизводимых попыток с разницей не более 150 мл, при отсутствии артефактов в области кривой поток-объем. В регистрационную карту случая заносился лучший результат из полученных трех воспроизводимых попыток.

Оценка параметров внутри групп выявила различные по своей динамике результаты. В 1 группе, которая получала СЛИТ, улучшились параметры контроля симптомов. На старте исследования средний показатель ACQ-5 составил $1,12 \pm 0,47$ баллов, после лечения значение этого параметра составило $0,77 \pm 0,27$ баллов ($\Delta = -0,35$; $p = 0,001$). Оценка результатов АСТ продемонстрировала схожие результаты: на старте исследования этот параметр составил $21,78 \pm 2,40$ баллов, после проведенного лечения его значение составило $23,50 \pm 1,66$ баллов ($\Delta = 1,42$; $p = 0,003$). При этом значение показателей обоих вопросников по контролю над симптомами заболевания демонстрировали статистически достоверную отрицательную корреляцию между собой ($r = -0,85$). Динамика изменений показателей контроля заболевания представлена на рисунках 16, 17.



Рисунок 16. Динамика изменения показателя ASQ-5 на фоне СЛИТ.

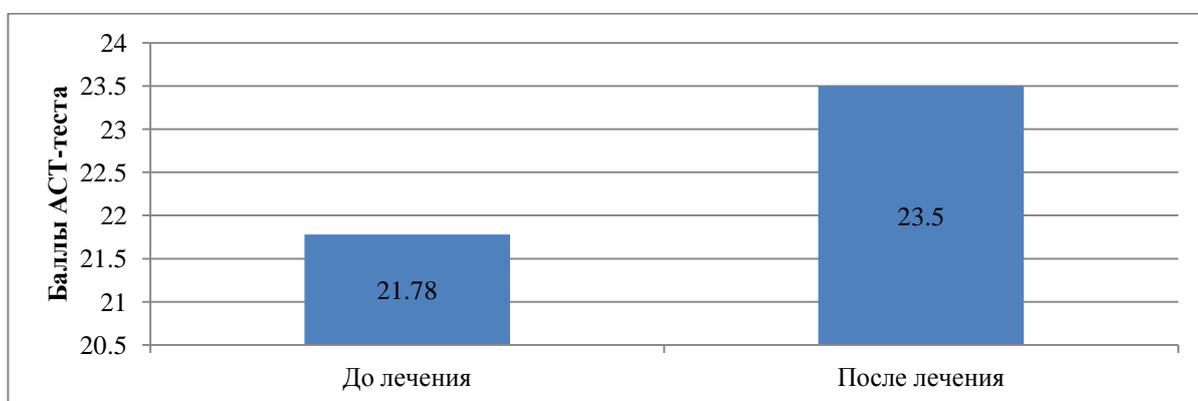


Рисунок 17. Динамика изменения показателей АСТ-теста на фоне терапии СЛИТ.

Средняя доза получаемых ИГКС пациентами также достоверно изменилась. Так, до проведения СЛИТ средняя доза ИГКС составляла $508,92 \pm 173,23$ мкг в сутки, а после проведенного лечения этот параметр составил $383,92 \pm 126,92$ мкг в сутки ($t=3,07$; $p=0,003$). При этом не было отмечено статистически достоверных изменений прироста параметров внешнего дыхания. ОФВ₁ на старте исследования составил $84,39 \pm 4,40\%$, после проведения СЛИТ – $85,67 \pm 3,43\%$ ($t=-1,2$; $p=0,022$).

Показатель физической активности (PF) имел статистически достоверные изменения, на старте исследования его значение составило $78,57 \pm 8,69$

балла, после прохождения лечения пациентами значение показателя повысилось до $84,82 \pm 8,10$ балла ($p=0,007$).

Параметр роли физических проблем в ограничении жизнедеятельности (RP) изменился статистически достоверно. В начале исследования значение этого показателя в 1 группе составило $62,5 \pm 22,04$ балла, к концу исследования $76,78 \pm 17,90$ балла ($p=0,01$).

Показатель телесной боли (BP) к концу исследования имел статистически достоверные различия по сравнению с началом. На старте исследования значение параметра составило $66,42 \pm 15,91$ балла, к концу исследования $77,14 \pm 12,12$ балла ($p=0,006$).

Параметр общего восприятия здоровья (GH) также изменился статистически достоверно и с уровня $62,85 \pm 73,81$ балла в начальном периоде исследования изменился до $74,28 \pm 12,12$ балла к концу исследования ($p=0,01$).

Показатели жизнеспособности пациентов (VT) также имели статистически значимый прирост. Так, на старте исследования значение параметра зафиксировано на уровне $64,28 \pm 11,44$ балла, а к окончанию периода исследования значение параметра составило $73,03 \pm 13,63$ балла ($p=0,01$).

Отмечены и изменения уровня социальной активности пациентов (SF) и его достоверное изменения на старте и в конце исследования. Его значения составили $66,51 \pm 17,69$ балла и $83,48 \pm 14,04$ балла, соответственно ($p=0,0002$).

Выявлены статистически достоверные изменения параметра роли эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (RE). Показатели этого параметра перед проведением терапии составили $66,67 \pm 22,23$ балла, тогда, как после терапии СЛИТ его значение изменилось до $82,15 \pm 19,90$ балла ($p=0,007$).

Показатель состояния психического здоровья (MH) не продемонстрировал существенных изменений и его разница в начале и в конце исследования не имела статистически достоверных различий. Значение параметра до лечения составило $59,42 \pm 15,95$ балла, после прохождения терапии – $66,71 \pm 14,48$ балла ($p=0,07$).

Наиболее выраженную динамику продемонстрировал показатель сравнения самочувствия с прошлым годом (СН). Если до начала СЛИТ значение параметра зафиксировано на уровне $56,25 \pm 21,10$ балла, то после терапии – на уровне $75,89 \pm 19,81$ балла ($p=0,0007$).

Большинство параметров показателей качества жизни, за исключением показателя ментальной сферы, достоверно улучшились у пациентов после прохождения СЛИТ. Сравнительная характеристика параметров до и после лечения представлена на рисунке 18.

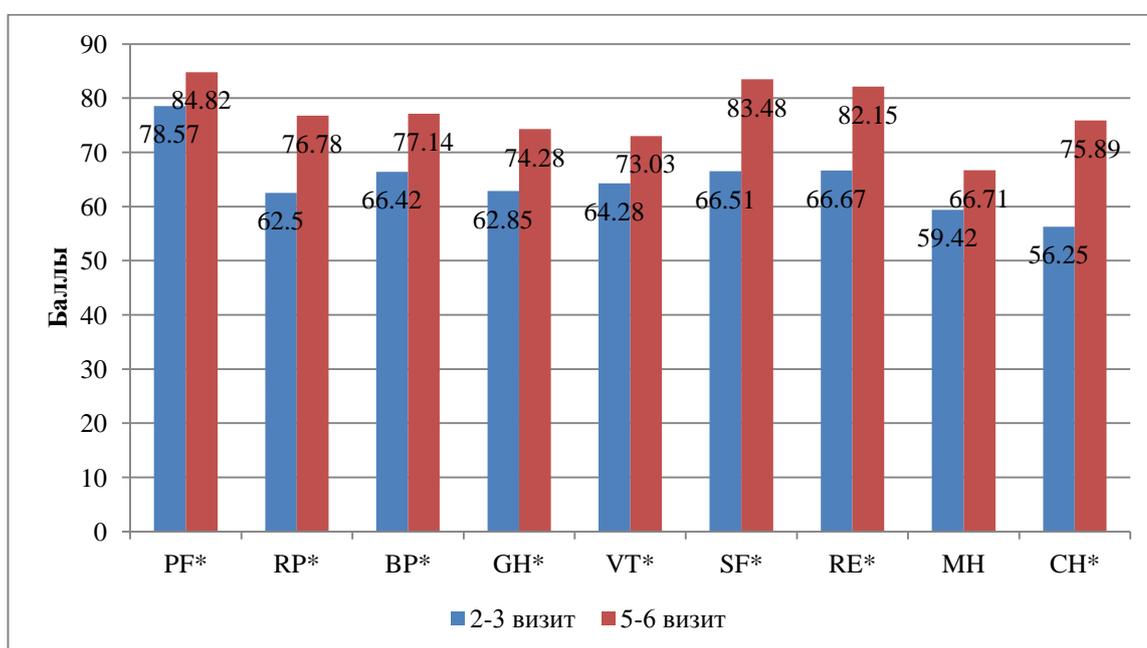


Рисунок 18. Динамика изменения показателей качества жизни пациентов на фоне проведения терапии СЛИТ.

Пациенты второй группы также демонстрировали положительную динамику контроля заболевания, так, показатель АСQ-5 изменился со среднего значения $1,06 \pm 0,30$ баллов до $0,83 \pm 0,29$ баллов ($t=2,84$; $p=0,006$). Параметры АСТ изменились со значения $21,46 \pm 1,73$ баллов до $23,21 \pm 1,81$ баллов на момент окончания исследования ($p=0,0005$). Однако, изменения параметров контроля сопровождались увеличением средних доз ИГКС у пациентов этой группы. Если на старте исследования пациенты получали в среднем

500,00±152,14 мкг в сутки, то к концу исследования этот показатель увеличился до 571,42±133,63 мкг в сутки ($p=0,067$).

Оценка параметров внешнего дыхания не выявила достоверных различий по показателю ОФВ1: 83,57±5,37% на старте исследования против 84,92±5,33% на конец исследования ($p=0,347$; $t=-0,948$).

Анализ параметров качества жизни не выявил статистически значимых изменений параметров физической активности (PF). В начале исследования значение параметра составило 77,50±6,45 балла, после коррекции фармакотерапии у пациентов этой группы показатель PF составил 78,57±7,18 балла ($p=0,157$; $t=-0,587$).

Параметр телесной боли (BP) не имел статистически достоверных изменений к концу исследования. В начале исследования значение параметра составило 68,21±10,90 балла, к концу исследования, на фоне коррекции дозы иГКС значение параметра изменилось до 72,14±9,56 балла ($p=0,501$; $t=1,432$).

Показатель роли физических проблем в ограничении жизнедеятельности (RP) имел статистически достоверное различие в начале и в конце исследования и составлял 67,85±13,63 балла и 75±11,78 балла, соответственно ($p=0,03$; $t=2,121$).

Значение общего восприятия здоровья (GH) имело достоверные различия на старте и к концу исследования. Так, исходно этот параметр имел показатель 66,96±11,49 балла, к окончанию периода исследования его значение составило 72,5±8,87 балла ($p=0,048$; $t=2,017$).

Параметр жизнеспособности (VT) не имел статистически достоверных изменений: если на старте исследования этот показатель имел значение 70,17±8,86 балла, то на момент окончания исследования, после коррекции ингаляционной фармакотерапии оно изменилось до 73,75±8,67 балла ($p=0,133$; $t=1,523$).

Показатели социальной активности у пациентов на фоне фармакотерапии имели достоверные изменения и составили 68,75±12,95 балла и

75,89±12,69 балла на старте и в конце исследования, соответственно ($p=0,041$; $t=2,083$).

Показатель роли эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (RE) не имел статистически достоверных изменений во время исследования. Значение RE на момент начала исследования составило 72,63±22,32 балла. После коррекции терапии по поводу бронхиальной астмы к концу исследования этот показатель вышел на уровень 73,82±18,93 балла ($p=0,829$; $t=-0,216$).

Параметр психического здоровья (МН) при статистической обработке не демонстрировал значимых изменений и его показатели на старте и в конце исследования составили 66,35±12,69 балла и 70,35±10,21 балла, соответственно ($p=0,199$; $t=-1,298$).

Сравнение самочувствия с прошлым годом (СН) у пациентов, получающих только фармакотерапию, не продемонстрировало достоверных различий в начале и в конце исследования. Этот показатель изменился со значения 66,96±19,3 балла до 65,17±17,13 балла и отразил тенденцию к ухудшению самочувствия пациентов по сравнению с прошлым годом ($p=0,715$; $t=0,366$).

Сравнительный анализ в период исследования группы, находившейся исключительно на препаратах базисной терапии, представлена в таблице 7.

Сравнительный анализ параметров качества жизни на конец исследования между двумя группами выявил разнонаправленную динамику. Не по всем параметрам были выявлены статистически достоверные различия.

Так, показатель физической активности в первой группе, получавшей СЛИТ, составил 84,82±8,10 балла, во второй группе пациентов, не получавших терапию, этот параметр составил 78,57±7,18 балла, разница по этому параметру имела статистически достоверные различия ($p=0,003$; $t=3,053$).

Таблица 7.

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
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
Средняя доза иГКС, мкг	500,00±152,14	571,42±133,63	0,067
Показатель ACQ-5, баллы	1,06±0,30	0,83±0,29	0,006
Показатель АСТ, баллы	21,46±1,73	23,21±1,81	0,0005
ОФВ1, %	83,57±5,37	84,92±5,33	0,347

Параметр роли физических проблем в ограничении жизнедеятельности не имел достоверных различий на конец исследования, его значения в первой и второй группе составили $76,78 \pm 17,90$ и $75 \pm 11,78$, соответственно ($p=0,661$; $t=-0,489$).

Также не было выявлено статистически значимых различий по показателю телесной боли между группами. В первой группе на конец исследования значение параметра составило $77,14 \pm 12,12$ балла, во второй группе пациентов, не получавших СЛИТ, показатель имел значение $72,14 \pm 9,56$ балла ($p=0,505$; $t=1,712$).

Показатели общего восприятия здоровья на конец исследования также достоверно не различались в первой и второй группе. Их значения составили $74,28 \pm 14,44$ балла и $72,5 \pm 8,87$ балла, соответственно ($p=0,579$; $t=0,557$). Аналогичная картина наблюдалась при статистическом анализе показателя жизнеспособности. Первая группа на конец исследования имела значение пара-

метра жизнеспособности $73,03 \pm 13,63$, тогда как во второй группе этот показатель составил $73,75 \pm 8,67$ ($p=0,815$; $t=-0,233$).

Показатели социальной активности при сравнении между группами достоверно различались и составляли $83,48 \pm 14,04$ балла в первой группе и $75,89 \pm 12,69$ балла во второй группе на конец исследования ($p=0,038$; $t=2,12$).

Параметры роли эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности и психического здоровья при анализе не имели достоверных различий между собой. RE в первой группе на конец исследования имел значение $82,15 \pm 19,90$ балла, во второй группе – $73,82 \pm 18,93$ балла ($p=0,107$; $t=1,634$). Показатель психического здоровья в первой и второй группах к концу исследования имел значения $66,71 \pm 14,48$ балла и $70,35 \pm 10,21$ балла, соответственно ($p=0,281$; $t=-1,087$).

При этом выявлены достоверные различия между показателями сравнения самочувствия с прошлым годом, их значения составили $75,89 \pm 19,81$ балла в первой группе и $65,17 \pm 17,13$ балла во второй группе на конец исследования, соответственно ($p=0,034$; $t=2,164$). Сравнительная характеристика показателей качества жизни между пациентами первой группы, получавших СЛИТ, и пациентами второй группы, находящихся исключительно на фармакотерапии представлены на рисунке 19.

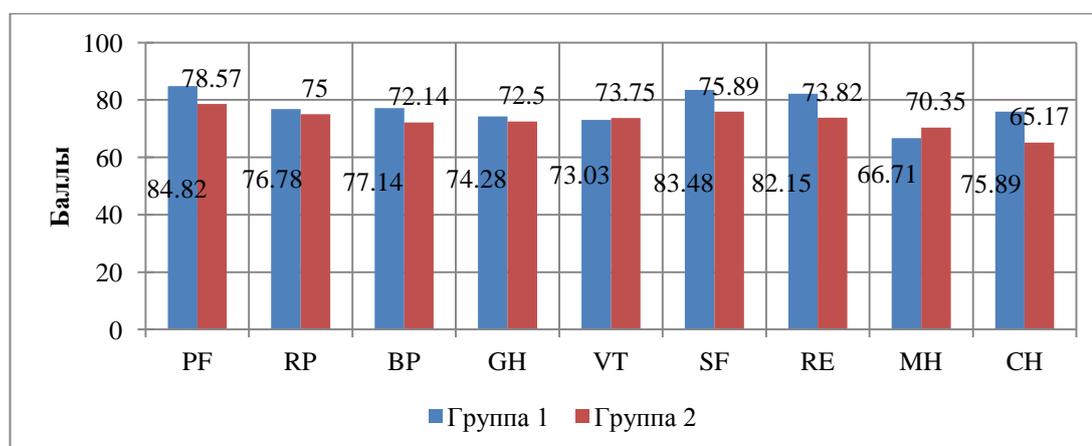


Рисунок 19. Сравнительная характеристика качества жизни пациентов 1 и 2 группы.

Статистически достоверно различались средние дозы базисной терапии между первой и второй группой, так в первой группе средняя доза составила $383,92 \pm 126,92$ мкг в сутки, тогда как во второй группе $571,42 \pm 133,63$ мкг в сутки ($t=5,38$; $p<0,001$). Сравнительная характеристика доз иГКС до и после лечения представлена на рисунке 20.

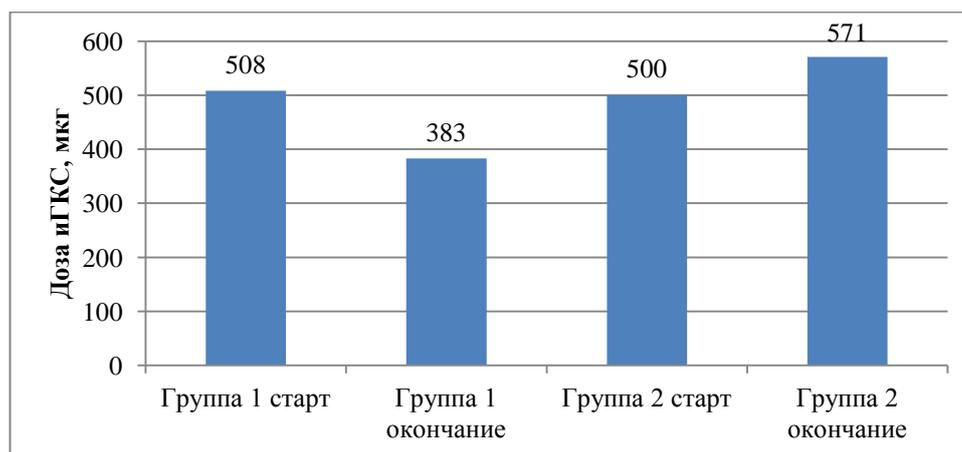


Рисунок 20. Динамика изменений дозы иГКС между группами, получавших СЛИТ, и находившихся исключительно на фармакотерапии.

Параметры контроля, согласно ACQ-5 и АСТ не имели статистически достоверных различий к концу исследования. Показатель контроля в первой группе к концу исследования по результатам ACQ-5 составил $0,77 \pm 0,27$ баллов, во второй группе $0,83 \pm 0,29$ баллов ($p=0,397$; $t=-0,852$). Пациенты первой группы имели значение АСТ $23,5 \pm 1,66$ баллов на конец исследования, тогда как во второй группе этот показатель составил $23,21 \pm 1,81$ баллов ($p=0,541$; $t=0,641$).

Параметры ОФВ1 при статистическом анализе между группами не имели статистически достоверных различий и имели на конец исследования значения $85,67 \pm 3,43\%$ в первой группе и $84,92 \pm 5,33\%$ во второй группе ($p=0,534$; $t=0,625$). Сравнительная характеристика параметров контроля заболевания, полученная при помощи АСТ и ACQ-5 и ОФВ1 представлены в таблице 8.

Таблица 8.

**Сравнительная характеристика показателей контроля заболевания
и ОФВ1 между группами.**

Параметр	Группа 1 (n=28) M±σ	Группа 2 (n=28) M±σ	Значение p
АСQ-5, баллы	0,77±0,27	0,83±0,29	0,397
АСТ, баллы	23,5±1,66	23,21±1,81	0,541
ОФВ1, %	85,67±3,43	84,92±5,33	0,534

Таким образом, проведенная в течение 4-х месяцев предсезонная подготовка аллергенами, стандартизированными по индексу реактивности перед сезоном и в период цветения позволяет существенно снизить дозу ИГКС, необходимую для достижения контроля заболевания, и существенно улучшает параметры качества жизни пациентов, преимущественно физическую, социальную активность и оценку самочувствия по сравнению с прошлым годом.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Статистические данные Самарской области показывают, что от бронхиальной астмы в 2012 году страдало 36 030 человек, что составляет чуть более одного процента от общего населения области. Из этого числа 3211 пациентов с диагнозом бронхиальной астмы, были госпитализированы и провели в общей сложности 39314 койко-дней в стационарах Самарской области. При этом, в целом, по России показатель заболеваемости бронхиальной астмой составляет от 0 до 2,5% (Masoli M., et al. 2014), тогда как в развитых странах этот показатель, как правило, выше 10%. Смертность от бронхиальной астмы продолжает сохраняться на достаточно высоких уровнях в России более - 10 на 100 000 случаев, что превосходит в несколько раз уровни смертности, демонстрируемые в Европе и Северной Америке (Емельянов А.В. и др., 2012; Ильина Н.И. и др., 2013; Курбачева О.М. и др., 2012; Masoli M., et al. 2014).

Основным показателем эффективности терапии, согласно современным представлениям, является уровень контроля симптомов заболевания. Классификация по степеням тяжести в настоящий момент рекомендована исключительно в научных целях, при этом нацеленность терапии на контроль достоверно улучшает течение заболевания по сравнению с ориентацией терапии на степени тяжести (Bateman E.D. et al., 2004).

Понятие фенотипов бронхиальной астмы позволило по-новому взглянуть на терапию пациентов с астмой. В GINA (2014) отражены наиболее частые фенотипы, такие как: аллергическая астма, неаллергическая астма, астма, ассоциированная с ожирением, астма с фиксированным ограничением воздушного потока, астма с поздним началом. Различные фенотипы заболевания имеют неоднозначный ответ на общепринятую терапию. Так, аллергическая бронхиальная астма, характеризующаяся эозинофильным типом воспаления, имеет хороший ответ на ИГКС, в то время как пациенты с неаллергической бронхиальной астмой, характеризуются нейтрофильным, эозинофильным или смешанным (пангранулоцитарным) механизмом воспаления в дыхатель-

ных путях и хуже отвечают на базисную терапию и нуждается в более широком применении комбинированных препаратов.

Большое значение в последней редакция GINA (2014) уделяется факторам риска неблагоприятного исхода заболевания, куда относится множество аспектов, таких как: позднее и нерациональное назначение ИГКС, быстрое падение ОФВ₁, частое использование КДБА, склонность пациента к выраженным нежелательным явлениям на препараты ингаляционной терапии, беременность, низкий социальный статус, курение, наличие интубации по поводу обострения бронхиальной астмы в анамнезе и ряд других факторов.

Учитывая эти данные, представляет интерес оценка уровня контроля симптомов заболевания на территории Самарской области с позиций нового понимания течения бронхиальной астмы, фенотипирования болезни, анализ контроля и функции внешнего дыхания пациентов, а также их динамики на фоне терапии.

Универсальными методами оценки контроля симптомов заболевания являются вопросники АСQ-5 и АСТ. Многочисленные исследования продемонстрировали состоятельность применения этих вопросников для оценки контроля симптомов заболевания, которое позволяет принять решение об увеличении или уменьшении объемов базисной терапии. Простота и удобство их применения позволяют их широко использовать в амбулаторной практике среди врачей терапевтов, врачей общей практики и узких специалистов, работающих в первичном звене здравоохранения и стационарах (Архипов В.В. и др., 2012; Огородова Л.М., 2011).

На первоначальном этапе нашего исследования мы отобрали 156 человек в открытое проспективное исследование с установленным диагнозом бронхиальная астма в течение не менее 1 года, находящихся на диспансерном учете по месту жительства у терапевта. Для оценки контроля симптомов заболевания исследовались следующие параметры пациентов: результаты АСQ-5, АСТ – теста, потребность в КДБА в неделю, количество симптомов в неделю, наличие ночных симптомов, ИКЧ, ИМТ. Нами также проводилась

оценка влияния хотя бы одного визита пациента к пульмонологу в течение последнего года на контроль и проявления симптомов заболевания (GINA, 2014).

Всем пациентам на первоначальном этапе проводилась верификация диагноза и оценка контроля заболевания с последующей коррекцией лечения. В обязательный стандарт обследования пациентов была включена спирометрия, аллергологическое обследование, оценка контроля заболевания.

Спирометрическое исследование осуществлялось путем проведения бронходилатационного теста с сальбутамолом 400 мкг при помощи спирометра Micro Medical, Великобритания.

Все пациенты прошли аллергологическое исследование при помощи кожных скарификационных тестов и исследования на аллергенспецифический IgE панелями «Иммунотекс» при подозрении на микогенную сенсибилизацию.

Проведенное исследование позволило нам оценить степень контроля бронхиальной астмы на территории Самарской области, влияние консультации у пульмонолога на уровень контроля симптомов заболевания и эффективность терапии пациентов с легкой и среднетяжелой бронхиальной астмой в соответствии с международными рекомендациями.

Распределение когорты по гендерному признаку выявило, что в исследовании приняло участие 55,13% женщин (n=86) и 44,87% мужчин (n=70). При первичном обследовании среднее значение ACQ-5 составило - $1,36 \pm 0,53$ баллов, среднее значение АСТ – теста - $19,14 \pm 3,60$ баллов, ОФВ1 – $80,76 \pm 9,39\%$, средняя потребность в КДБА составила $4,73 \pm 4,25$ ингаляций, количество симптомов за последнюю неделю в среднем было $5,15 \pm 4,82$.

Из 156 пациентов после анализа амбулаторных карт лишь у 18 проводилась оценка контроля в течение последнего года, что составило 11,53% от общего количества больных. При этом 135 пациентов в течение последнего года имели хотя бы один осмотр пульмонологом, что составило 86,53% от общего количества обследованных. Необходимо отметить, что из 135 паци-

ентов, которые проходили хотя бы один осмотр у пульмонолога в течение последнего года, подавляющее большинство 88% (n=119) проходили консультацию узкого специалиста однократно. И лишь 12% пациентов (n=24) проходили осмотр у пульмонолога 2 и более раз.

После верификации диагноза были выставлены следующие формы заболевания: аллергическая бронхиальная астма – 40,38% (n=63) пациента, неаллергическая бронхиальная астма – 43,58% (n=68) пациентов, смешанная форма – 12,17% (n=19) человек и аспириновую бронхиальную астму имели 3,84% (n=6) пациентов.

Несмотря на большое количество пациентов, консультировавшихся врачом пульмонологом, контроль симптомов оценивался в незначительном количестве случаев. Это отразилось в первоначальных показателях контроля у пациентов. Так, в начале исследования 9,61% (n=15) больных имели значения ACQ-5 $< 0,75$, что соответствует контролируемому течению бронхиальной астмы, 33,33% (n=52) пациента имели значения ACQ-5 теста $> 1,5$ и не имели контроля заболевания и 57,05% (n=89) пациентов имели значение в промежутке между 0,75 и 1,5 баллами, что соответствует частично контролируемому течению. Согласно АСТ на старте исследования 37,82% (n=59) человек не имели контроля заболевания, 5,12% (n=8) человек имели полный контроль заболевания и 57,05% (n=89) имели частичный контроль заболевания.

Также не было выявлено зависимости между уровнем контроля и приемом пациента у врача пульмонолога. Показатель АСТ – теста не имел статистически достоверных данных о взаимосвязи его значений с наличием консультации у пульмонолога в течение последнего года на первом ($r=0,09$; $p>0,05$) и на последнем ($r=0,04$; $p>0,05$) визитах. Похожая картина отмечалась для вопросника ACQ-5, где ни на первом визите ($r=0,06$; $p>0,05$) ни на третьем визите ($r=0,08$; $p>0,05$) не было выявлено статистически достоверной зависимости показателей от наличия консультации у пульмонолога в течение последнего года.

Поскольку количество пациентов, консультированных узким специалистом более одного раза в год было незначительным, - всего 12% (n=24) пациентов, это можно объяснить достаточно редким контактом и низкой доступностью узкоспециализированной помощи в Самарской области. Одно посещение в год не позволяет достичь адекватного понимания пациентами целей и необходимости терапии, при этом наблюдение пациента по месту жительства у врача терапевта ничего кардинально не меняет в течении заболевания.

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

Ранее было показано, что АСТ, способен завышать реальный уровень контроля над бронхиальной астмой (Thomas M., et al., 2009). В свою очередь АСQ-5 дает возможность прогнозировать количество обострений у пациента в год, что позволяет выявить пациентов из групп риска. Однако при проведении нашего исследования выяснилось, что АСТ показал статистически значимое меньшее количество контролируемых пациентов, чем АСQ-5 тест.

При этом, анализ пациентов в соответствии с критериями GINA (2012) по уровню контроля заболевания показал более выраженную корреляцию этих показателей с АСТ – тестом. На начало исследования 59 пациентов имели ночные симптомы заболевания, что соответствует неконтролируемому течению бронхиальной астмы, при этом АСQ-5 тест продемонстрировал 33,33% (n=52) пациентов вне зоны контроля, против АСТ – теста, который продемонстрировал 37,82% (n=59) больных вне зоны контроля.

Отмечается некоторое расхождение в оценке уровня контроля симптомов заболевания у вопросников АСQ-5 и АСТ – теста. Вероятно, это связано с отсутствием вопроса по приему КДБА в вопроснике АСQ-5, что может несколько завышать уровень контроля. Оценка симптомов за последние 7 дней

вопросником АСQ-5 позволяет пациенту лучше описать свои симптомы, поскольку интервал в течение месяца не всегда может быть объективно отражен всеми больными в силу субъективных особенностей восприятия, трудностью описать события, произошедшие в течение первых двух недель месяца. Меньший интервал оценки симптомов позволяет точнее воспроизвести картину симптомов пациенту, однако отсутствие оценки потребности в КДБА в вопроснике АСQ-5 остается фактором возможного завышения уровня контроля симптомов заболевания. Стоит отметить, что в последней редакции GINA (2014) предложено оценивать количество симптомов за месяц.

При оценке ИМТ, ИКЧ и уровней контроля заболевания, выявлены корреляционные зависимости этих показателей. Так, среднее значение ИМТ составило $25 \pm 1,97$ кг/м², значение ИКЧ в среднем составило $4,28 \pm 5,87$ пачка/лет. При корреляционном анализе была выявлена статистически значимая корреляция между значениями ИМТ и результатами АСQ – 5 ($r=0,54$) $p<0,05$, а также отрицательная корреляция между значениями АСТ и ИМТ ($r=-0,57$) $p<0,05$. Кроме того, выявлена положительная корреляция между ИКЧ и значением АСQ-5 ($r=0,33$) $p<0,05$ и статистически достоверная отрицательная корреляция между значениями АСТ и ИКЧ ($r=-0,36$) $p<0,05$.

Полученные данные согласуются с другими исследованиями в этой области. Известно, что увеличение индекса массы тела более 30 кг/м² может также увеличивать риск развития бронхиальной астмы (Beuther D., et al., 2007; Fernando H., et al., 2012; Mosen D., et al., 2008), кроме того астма у людей с избыточным весом тяжелее поддается терапии глюкокортикостероидами (ГКС) (Saint-Pierre P., et al., 2006; Sutherland E., et al., 2009). В целом частота встречаемости избыточной массы тела у пациентов с бронхиальной астмой в 2 раза выше, чем в обычной популяции (Guerra S., et al., 2002). Также отмечается взаимосвязь между увеличением индекса массы тела и риском развития атопии и бронхиальной астмы у женщин и детей (Porter M., et al., 2012). Тем не менее ряд исследований не демонстрируют взаимосвязи между

индексом массы тела и уровнем контроля заболевания (Clerisme-Beaty. E., et al., 2009).

Некоторые последние исследования демонстрируют взаимосвязь нарушений липидного обмена у пациентов с бронхиальной астмой (Cottrell L., et al., 2011). Низкая эффективность иГКС, характерная для людей с избыточной массой тела, ведет к затруднению достижения противовоспалительного эффекта у этих пациентов, что отражается в более низком контроле и более частыми проявлениями симптомов бронхиальной астмы у этой группы больных.

Курение, как один из главных факторов развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) ведет к ускорению процесса ремоделирования дыхательных путей, который возможен и при длительном течении бронхиальной астмы. Курение табака ведет к снижению контроля заболевания на фоне терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) (Thomson N., et al., 2004), что может вызвать серьезные затруднения для достижения контроля у этой группы пациентов. Пассивное курение и курение в период беременности резко увеличивает риск развития бронхиальной астмы и свистящего дыхания у детей в возрасте до 3 лет, что доказывает систематический анализ большого ряда исследований (Burke H., et al., 2012). Отрицательная корреляция между АСТ – тестом, а также положительная корреляция между АСQ-5 тестом и ИКЧ, полученные в нашем исследовании, согласуется с имеющимися данными эпидемиологических исследований.

Оценка контроля у пациентов и выявление больных с исходно низкими показателями контроля симптомов заболевания позволили скорректировать объем терапии, посредством увеличения дозы иГКС или добавления ДДБА к существующему объему иГКС. Не было выявлено ни одного человека, у которого имелась бы возможность уменьшить объем фармакотерапии, что свидетельствует о низком уровне контроля заболевания в Самарской области, а также переоценке контроля заболевания врачами амбулаторного звена и пульмонологами.

В дальнейшем было проведено 2 визита с пациентами, включенными в исследование, для оценки динамики показателей контроля, спирометрии, количества симптомов, потребности в КДБА, согласно задачам, поставленным в начале исследования.

Показатели ACQ-5 через 3 месяца статистически значимо изменились на фоне коррекции лечения. Первоначально показатель составил $1,36 \pm 0,53$ баллов, через 3 месяца - $1,18 \pm 0,58$ баллов ($p=0,005$ $t=2,79$). Показатель АСТ также статистически значимо изменялся на старте исследования и через 3 месяца ($19,14 \pm 3,60$ и $20,13 \pm 3,70$ баллов, соответственно) ($p=0,01$ $t=-2,4$). Не было выявлено достоверных различий между уровнем контроля по АСТ – тесту между вторым и третьим визитами пациентов, изменения уровня контроля симптомов (согласно ACQ-5 теста) также стали приближаться к статистически недостоверным значениям ($p=0,03$).

При этом выявлена статистически достоверная отрицательная корреляция между показателями ACQ-5 теста и АСТ в начале исследования, через 3 и 6 месяцев ($r=-0,96$, $r=-0,87$, $r=-0,79$ соответственно). ACQ-5 тест чаще выявлял контролируемое течение бронхиальной астмы, по сравнению с АСТ, несмотря на то, что эти показатели были статистически недостоверны ($p>0,05$).

Выявление корреляций между вопросниками ACQ-5 и АСТ позволяет использовать оба этих инструмента в ежедневной клинической практике. К положительным аспектам применения АСТ – теста можно отнести простоту арифметических расчетов, в то время как на ACQ-5 тест может уйти несколько больше времени, учитывая большой поток пациентов на приеме у врачей терапевтов и пульмонологов этот фактор, может оказаться немаловажным. При этом систематический анализ большого количества исследований посвященный как АСТ, так и ACQ-5, показывает, что они оба валидизированы и могут использоваться в качестве конечных точек клинических исследований, однако до конца их взаимозаменяемость оставляет ряд вопросов (Barnes P., et al., 2014).

Статистический анализ показателей между первым и третьим визитами выявил статистически значимое изменение параметров АСQ-5 и АСТ ($1,36 \pm 0,53$ и $1,04 \pm 0,61$ баллов и $19,14 \pm 3,60$ и $20,89 \pm 3,70$ баллов, соответственно; $p < 0,05$).

Оценка остальных параметров также показала положительную динамику. Так, при оценке потребности в препаратах КДБА за неделю выявлены статистически достоверные изменения. В среднем на начало исследования этот показатель составил $4,73 \pm 4,25$ ингаляции в неделю, тогда как через 3 месяца - $3,73 \pm 4,15$ ингаляций в неделю ($p < 0,05$ $t = 2,11$), статистически значимых изменений между вторым и третьим приемами не выявлено. При этом количество симптомов менялось статистически недостоверно: $5,15 \pm 4,82$ при первом посещении против $4,14 \pm 4,61$ при втором визите пациентов ($p = 0,058$, $t = 1,89$). Однако, в последующем при анализе количества симптомов между первым и третьим визитами, были выявлены статистически значимые изменения: $5,15 \pm 4,82$ и $3,19 \pm 4,18$, соответственно; $p < 0,05$.

Количество пациентов, испытывающих ночные симптомы между первым и вторым и между вторым и третьим визитами изменялось статистически достоверно. Если на старте исследования число больных с ночными симптомами составило 37,82% ($n = 59$), то на втором и третьем визитах оно составило 26,92% ($n = 42$) и 17,30% ($n = 27$).

Анализ данных, полученных при помощи спирометрии, выявил достоверное изменение параметров ОФВ1 у пациентов на фоне коррекции терапии между первым и вторым визитами ($80,76 \pm 9,39\%$ и $83,86 \pm 9,86\%$, соответственно; $p < 0,05$). Статистически значимых различий между вторым и третьим визитом не было выявлено. Наиболее лучшие показатели прироста ОФВ1 демонстрировали пациенты с диагнозом «аллергическая бронхиальная астма».

Как следует из полученных результатов, наиболее чувствительным критерием оценки оказался показатель контроля заболевания, который изменялся статистически достоверно между всеми визитами.

Также достаточно быстро начал изменяться параметр потребности в КДБА, однако в дальнейшем его изменение не показало статистически достоверных результатов. Количество симптомов приобрело характер достоверных изменений лишь спустя шесть месяцев от начала исследования и после двух коррекций лечения на первом и втором визитах.

Параметр ОФВ1 прекратил значительные изменения через 6 месяцев и стал выходить на некоторое плато, которое, вероятно, показывает максимально возможный прирост этого параметра в исследуемой когорте. Далее его изменения перестали носить выраженный характер, вероятно резерв прироста показателя у исследуемых больных был исчерпан.

Показатель ночных симптомов, также оказался достаточно чувствительным к коррекции лечения и продемонстрировал статистически достоверные изменения на всех этапах исследования.

Полученные данные иллюстрируют возможность улучшения контроля симптомов заболевания, параметров функции внешнего дыхания на фоне адекватной фармакотерапии в соответствии с международными и национальными клиническими рекомендациями. В то же время, при низкой оценке уровня контроля и отсутствии распространенного использования вопросников по определению контроля симптомов бронхиальной астмы, наблюдается существенное занижение объемов необходимой фармакотерапии и контроль наблюдается лишь у 5,1-9,6% пациентов с бронхиальной астмой.

Несмотря на подход к лечению патологии с точки зрения последних международных и национальных клинических рекомендаций на момент окончания исследования не удалось добиться полного контроля у всех пациентов. Это согласуется с данными европейских исследований по контролю над симптомами заболевания, и результатами отечественных исследователей, и имеет под собой множество причин (Чучалин А.Г., и др., 2013; Masoli M., et al., 2014).

Безусловно, бронхиальная астма, как гетерогенное заболевание, в своем патогенезе имеет массу механизмов воспаления, а также при длительном не-

адекватном лечении, возможно ремоделирование дыхательных путей. При этом, активация воспалительных процессов с участием периостина и ИЛ-13 может не иметь точки приложения в виде терапии иГКС, и у этих пациентов эффективность терапии будет невысока.

Кооперация между врачом и больным может оказать решающее влияние на уровень контроля заболевания. Отсутствие взаимопонимания между врачом и пациентом, играет важную роль в лечении пациентов с бронхиальной астмой, этот аспект отражен в развитии образовательных программ пациентов международным медицинским сообществом, что нашло отражение в GINA (2014).

В Российской Федерации сохраняется выраженная настороженность населения по поводу приема иГКС. Ряд последних публикаций демонстрирует влияние ингаляционных форм глюкокортикостероидов на показатели прибавки роста в детской популяции (Nurse stand., 2014). Тем не менее, иГКС на сегодняшний день единственный класс препаратов, который обладает столь выраженным противовоспалительным эффектом и в ближайшее десятилетие эта ситуация вряд ли изменится.

Отчасти улучшение параметров к третьему визиту можно объяснить частыми встречами с врачом, разъяснением необходимости регулярной противовоспалительной терапии. В реальной практике пациент не всегда имеет возможность увидеться со специалистом с подобной частотой, что было видно из количества визитов пациентов к врачу пульмонологу в течение последнего года, оцениваемых на старте исследования, следовательно, вопрос кооперации может иметь значение и на него необходимо обратить внимание врачей первичного звена и терапевтов.

В свете новых представлений о бронхиальной астме и широком распространении понятия фенотипов бронхиальной астмы нами были проанализированы пациенты с аллергической, неаллергической, смешанной и аспириновой формами заболевания. После установления диагноза и проведения аллергологического обследования пациентов было установлено, что аллерги-

скую бронхиальную астму имели – 40,38% (n=63) пациента, неаллергическую форму заболевания – 43,58% (n=68) больных, смешанную – 12,17% (n=19) человек и аспириновую бронхиальную астму – 3,84% (n=6) рекрутированных в исследование пациентов.

Данное деление на группы, вне выявления маркеров воспаления и определения клеточного состава БАЛ, является достаточно условным, однако, в реальной практике не всегда имеется возможность оценить указанные параметры для более точной верификации диагноза. В реальной клинической практике и при большом потоке пациентов приходится ориентироваться на данные анамнеза, выделение триггерных факторов, особенности клиники, возраст манифестации заболевания, косвенные признаки аллергического воспаления, данные спирометрии, что в большинстве случаев помогает определить фенотип бронхиальной астмы (Wenzel S., 2012).

Оценка рекрутированных в исследование пациентов показала следующие результаты: средний возраст пациентов с неаллергической бронхиальной астмой составил $45,5 \pm 9,07$ лет, пациентов с аллергической формой заболевания – $33,77 \pm 8,28$ лет. Количество баллов по вопроснику ACQ-5 у пациентов с аллергической формой заболевания в начале исследования составило $1,25 \pm 0,42$, тогда как у пациентов с неаллергической формой заболевания $1,47 \pm 0,58$ баллов. Анализ показателя выявил статистически значимые различия ($p=0,01$; $t=2,43$). Похожая картина наблюдалась и при анализе АСТ: $18,26 \pm 3,89$ баллов у пациентов с неаллергической бронхиальной астмой и $20,03 \pm 2,89$ баллов у пациентов с аллергической формой заболевания ($p=0,03$; $t=-2,93$).

На старте исследования пациенты, отнесенные в группу неаллергической бронхиальной астмы, имели показатели контроля ниже, чем пациенты с аллергической формой заболевания. Известно, что пациенты с аллергическим типом воспаления лучше отвечают на терапию ИГКС, в то время как трудно поддающаяся лечению бронхиальная астма, с частыми обострениями чаще

имеет иные механизмы реализации воспалительного процесса в дыхательных путях. Дальнейший анализ полученных данных лишь подтвердил это.

Имелись достоверные различия параметров внешнего дыхания у пациентов с разными формами заболевания. У пациентов с аллергической бронхиальной астмой показатель ОФВ₁ составил $84,73 \pm 9,11\%$ в свою очередь, у пациентов с неаллергической формой заболевания значение показателя составило $77,79 \pm 8,89\%$ ($p < 0,01$; $t = -4,4$), что свидетельствует о более выраженной обструкции дыхательных путей у больных, вошедших в группу неаллергической формы заболевания на момент начала исследования.

Учитывая, что все пациенты имели ранее установленный диагноз бронхиальная астма и получали базисную терапию, это может являться косвенным подтверждением менее выраженного ответа пациентов с неаллергической формой заболевания на фармакотерапию, а также свидетельствовать о более выраженной обструкции дыхательных путей у пациентов с этой формой болезни в когорте, выбранной для исследования.

Симптомы заболевания у пациентов разных групп имели статистические различия. Потребность в ДКБА у пациентов в начале исследования составляла при неаллергической форме бронхиальной астмы $5,86 \pm 4,91$ ингаляций в неделю; при аллергической форме заболевания - $3,52 \pm 2,54$ ингаляций в неделю ($p < 0,01$; $t = 3,38$).

Аналогичным образом вели себя параметры симптомов заболевания, которые также имели статистически достоверные различия. Пациенты с аллергической формой заболевания отмечали в среднем $3,80 \pm 2,69$ симптомов в неделю, тогда как пациенты с неаллергической формой заболевания $6,51 \pm 5,86$ симптомов в неделю ($p < 0,05$).

Количество пациентов, испытывающих ночные симптомы бронхиальной астмы на старте исследования, достоверно не различалось и имело следующие показатели: $33,33\%$ ($n = 21$) у пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы, и $44,11\%$ ($n = 30$) у пациентов с неаллергической формой заболевания ($p = 0,2$; $t = 1,26$). Тем не менее, следует отметить тенденцию к более

выраженным ночным симптомам у пациентов с неаллергической формой болезни, несмотря на отсутствие статистически значимых различий.

Пациенты с аллергической формой заболевания показывали достоверное улучшение параметров контроля симптомов, так показатель АСQ-5 между первым и вторым и между первым и третьими визитами составил: $1,25 \pm 0,42$ баллов и $1,01 \pm 0,46$; $1,25 \pm 0,42$ 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 ($20,03 \pm 2,89$ баллов и $21,44 \pm 2,79$ баллов; $20,03 \pm 2,89$ баллов 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 выявлена при статистическом анализе первого и второго и первого и третьего визитов у пациентов с аллергической формой заболевания. Так, на первом визите показатель ОФВ1 составил $84,73 \pm 9,11\%$, тогда как на втором визите – $88,74 \pm 9,45\%$ ($p < 0,05$). Анализ показателя между первым и третьим визитами выявил статистически значимые изменения ($84,73 \pm 9,11\%$ и $89,93 \pm 8,99$, соответственно; $t = -2,85$; $p < 0,05$). При этом не выявлено достоверных различий между вторым и третьим визитами.

Отсутствие роста показателя объясняется ограничением воздействия иГКС на течение заболевания. Безусловно, у иГКС имеется определенный резерв воздействия на обструкцию дыхательных путей и прирост показателя не может проходить постоянно. Тем не менее, этот параметр показывал лучшие значения у пациентов с аллергической бронхиальной астмой. Воздействие иГКС на эозинофильный компонент воспаления, который наиболее характерен для аллергической формы заболевания широко известен. В то же время, нейтрофильный компонент, который характерен для ХОБЛ и неаллергической бронхиальной астмы оставляет большое количество вопросов к

применению препаратов у пациентов с преимущественно Th1-ассоциированным типом иммунного ответа, реализованным в дыхательных путях.

Однако, наше исследование продемонстрировало достоверный рост в течение шести месяцев и у пациентов, не отнесенных в группу с аллергической формой заболевания. Тем не менее, следует сделать вывод, что в случае больных с неаллергическим фенотипом заболевания следует отдать предпочтение большему объему терапии, а также комбинированным препаратам, поскольку эта группа пациентов значительно хуже отвечает на назначенное лечение, при этом соотношение риска и пользы у этой когорты складывается в пользу комбинированных препаратов. Не стоит забывать и о фенотипе пациентов с высоким риском нежелательных явлений на прием β 2-агонистов длительного действия и принимать во внимание анамнез использования ДДБА пациентом в прошлом – этот фактор также может повлиять на выбор терапии врачом. Больные этой группы могут резко ухудшиться по контролю заболевания за счет возникновения побочных реакций, прежде всего со стороны сердечнососудистой системы.

Потребность в КДБА у пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы имела тенденцию к выраженной положительной динамике. На первом визите этот показатель составил $3,52 \pm 2,54$ ингаляций в неделю, на втором визите – $2,14 \pm 2,10$, на третьем визите $1,52 \pm 2,08$ ингаляций в неделю. Статистически достоверные изменения выявлены между первым и вторым, между первым и третьим визитами ($p < 0,05$).

При этом количество симптомов в неделю статистически достоверно изменялось при сравнительном анализе между всеми визитами. Так, на первом визите количество симптомов в неделю составило $3,80 \pm 2,69$ симптомов в неделю, на втором визите $2,47 \pm 2,27$ симптомов в неделю, на третьем визите $1,65 \pm 2,22$ симптомов в неделю. Статистически достоверные изменения выявлены при сравнительном анализе всех визитов ($p < 0,05$).

Количество пациентов, испытывающих ночные симптомы с аллергической формой бронхиальной астмы, изменилось с 33,33% (n=21) на старте исследования до 9,52% (n=6) на втором визите. К концу исследования ночные симптомы испытывали 4,76% пациентов (n=3). При этом статистически достоверные изменения отмечены между первым и вторым визитами ($p < 0,05$), тогда как между вторым и третьим визитами достоверных изменений не выявлено.

Полученные данные свидетельствуют о росте всех оцениваемых параметров у пациентов с аллергической формой заболевания, при этом основные изменения происходят уже через 3 месяца после коррекции терапии пациентов, тогда как существенных изменений между вторым и третьим визитом, как правило, не выявляется.

Анализ показателей пациентов с неаллергической формой бронхиальной астмы выявил менее выраженную положительную динамику контроля симптомов заболевания и прироста показателей функции внешнего дыхания динамику. Эти больные демонстрировали невыраженный клинический эффект от назначенной фармакотерапии, что, вероятно, связано с другим типом воспаления у них и наличием меньшего числа точек приложения для ИГКС.

Полученные данные свидетельствуют о более выраженной положительной динамике в отношении контроля симптомов заболевания у пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы, при этом этот эффект развивался достаточно быстро и был замечен уже через три месяца. Пациенты с неаллергическим фенотипом, напротив, демонстрировали более медленные темпы динамики симптомов и это следует учитывать в клинической практике, тем не менее эффект может быть замечен для пациента уже через 6 месяцев, однако может потребоваться и большее количество времени для существенного прогресса.

Параметры контроля, оцениваемые при помощи ACQ-5, демонстрировали статистически достоверные изменения лишь при оценке между первым и третьими визитами ($1,47 \pm 0,58$ баллов и $1,25 \pm 0,65$ баллов, соответственно;

$p=0,04$), тогда как между первым и вторым визитами не было выявлено достоверных изменений ($1,47\pm 0,58$ баллов и $1,37$ баллов, соответственно). Показатель АСТ на первом и втором визитах составил $18,26\pm 3,89$ баллов и $18,82\pm 3,97$ балла, соответственно, при третьем визите показатель АСТ был $19,61\pm 4,15$ баллов. Сравнительный статистический анализ этого параметра внутри группы не выявил достоверных изменений между всеми визитами пациентов.

Таким образом, улучшение контроля в этой группе больных было либо статистически недостоверным, либо имело менее выраженный прирост показателей по сравнению с аллергической формой заболевания. При этом показатели АСQ-5 имели достоверные различия, тогда как АСТ не продемонстрировал статистически достоверных изменений при оценке всех визитов. Эта разница может быть объяснена различной методикой оценки симптомов заболевания двумя вопросниками. Так, АСQ-5 не оценивает потребность в КДБА и производит оценку за последнюю неделю, когда самочувствие пациента может улучшиться к моменту посещения. В свою очередь АСТ оценивает параметры в течение месяца и охватывает более длительный период, что может проявиться большим количеством симптомов и субъективной оценкой состояния пациентом.

Разница между АСQ-5 и АСТ также и в вопросах, задаваемых пациентом. В АСQ-5 вопроснике 5-й вопрос звучит как: «В целом, какую часть времени в течение последней недели у Вас были хрипы в груди?». При этом предлагается оценить лишь один симптом – наличие хрипов в грудной клетке. В АСТ – тесте примерно такой же вопрос сформулирован иначе: «Как часто за последние 4 недели Вы использовали быстродействующий ингалятор с лекарством?».

Проявление симптомов бронхиальной астмы достаточно многообразно и не ограничивается явлениями хрипов в грудной клетке, сюда же можно отнести стеснение в грудной клетке, кашель, боли в грудной клетке и т.д. При появлении всех симптомов пациент, чаще всего, использует КДБА для купиро-

вания приступа. Оценка количества ингаляций КДБА в неделю отражена в международных документах и является неотъемлемой частью оценки контроля заболевания. Отсутствие оценки потребности в КДБА в вопроснике ACQ-5 может вести к необоснованному завышению параметров контроля, однако у этого вопросника есть неоспоримый плюс в виде возможности прогнозирования количества обострений у пациентов в соответствии с полученными результатами, чего нельзя сделать, проводя АСТ у пациентов с бронхиальной астмой. В задачи нашего исследования не входила оценка возможностей прогнозирования ACQ-5 теста, его состоятельность в отношении прогнозирования обострений доказана другими клиническими исследованиями (Barnes P., et al., 2014).

Параметр ОФВ1 имел статистически достоверные изменения при сравнении пациентов между первым и третьим визитом. Так, на старте исследования ОФВ1 составлял $77,79 \pm 8,89\%$, к концу исследования этот показатель имел значение $80,92 \pm 8,80\%$ ($\Delta=3,13$; $p=0,04$). При этом статистически достоверных изменений между первым и вторым визитом не выявлено, и эти показатели составили: $77,79 \pm 8,89\%$ и $79,73\%$, соответственно ($\Delta=1,94$; $p=0,2$; $t=1,27$).

Оценка объективного показателя обструкции дыхательных путей ОФВ1 демонстрирует у пациентов с неаллергической формой бронхиальной астмы менее выраженную динамику на фоне фармакотерапии. Надо отметить, что в этой группе чаще назначались ДДБА для достижения контроля, чем в группе аллергических заболеваний.

Потребность в КДБА на старте исследования составила $5,86 \pm 4,91$ ингаляций в неделю, при втором визите – $5,16 \pm 4,95$ ингаляций в неделю, к концу исследования – $4,25 \pm 4,72$. Различий между всеми визитами при проведении статистической обработки данных не было установлено, но различие стало приближаться к статистически достоверному значению и максимально составило $5,86 \pm 4,91$ ингаляций в неделю в начале исследования и $4,25 \pm 4,72$ ингаляций в неделю на момент окончания исследования ($\Delta=-1,61$; $p=0,05$; $t=1,95$).

Количество симптомов также не показало статистически достоверных изменений. На старте исследования этот показатель был равен $6,51 \pm 5,86$ симптомов в неделю, на втором визите - $5,67 \pm 5,52$, на третьем визите $4,72 \pm 5,14$ симптомов в неделю. При анализе данных между первым и третьим визитом отличия стали приближаться к статистически достоверным ($\Delta = -1,79$; $p = 0,06$).

При этом число пациентов с ночными симптомами статистически достоверно изменялось между первым и третьим визитами. Так, на старте исследования этот показатель был $44,11\%$ ($n=30$), к концу исследования количество пациентов с ночными симптомами сократилось до $27,94\%$ ($n=19$) $p=0,04$.

Полученные результаты демонстрируют менее выраженную динамику симптомов, показателей контроля заболевания и параметров функции внешнего дыхания у пациентов с неаллергической формой бронхиальной астмы.

Следует отметить, что около 5-10% пациентов, к сожалению, сохраняют симптомы и имеют тяжелое течение, несмотря на максимальные дозы ИГКС в комбинации с ДДБА. В связи с этим вопрос о лечении бронхиальной астмы нельзя окончательно считать закрытым на сегодняшний день. Даже в Европейских странах, где обеспечение пациентов фармакотерапией налажено лучше, чем в Российской Федерации, до 50% пациентов не имеют контроля заболевания (Masoli M., et al., 2013).

Аллергическая форма заболевания, ассоциированная с Th1-типом иммунного ответа, встречается до 50% случаев (Sally E Wenzel, 2012). Фармакотерапия аллергических заболеваний позволяет контролировать симптомы заболевания, однако в долгосрочной перспективе эти препараты не оказывают желательного эффекта. АСИТ остается единственным методом патогенетического воздействия на аллергические заболевания, способствующая «ремоделированию» иммунного ответа и, соответственно, течению заболевания. На сегодняшний день имеются данные клинических исследований посвященных проблемам АСИТ и СЛИТ в частности.

История АСИТ насчитывает уже более 100 лет, и несмотря на столь длительное существование метода, многие вопросы остаются открытыми. До конца не определены пути введения аллергена. Известно, что подкожное введение характеризуется более быстрым ответом, но и сопоставимо с выраженными побочными явлениями, в то время, как сублингвальное введение считается более безопасным, однако эффект от него развивается несколько дольше. Проводятся исследования по введению аллергенов непосредственно в лимфатические узлы, не прекращается поиск новых форм сублингвальных аллергенов, в том числе пищевых и латексных. В связи с этим исследование этого метода представляет собой большой научный интерес в мировом сообществе (Pajno G., et al., 2013).

В открытое проспективное исследование было отобрано 56 человек с аллергической формой бронхиальной астмы легкой и средней степени тяжести. Средний возраст включенных в исследование пациентов составил $25,57 \pm 4,79$ лет, в исследовании приняли участие 57,14% женщин ($n=32$) и 42,86% мужчин ($n=24$). Пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по исходным исследуемым параметрам. В первой группе гендерное соотношение составило 46,42% мужчин ($n=13$) и 53,58% женщин ($n=15$), средний возраст пациентов составил $27 \pm 5,34$ лет. Во вторую группу были включены 39,28% мужчин ($n=11$) и 60,72% женщин ($n=17$), средний возраст составил $29,35 \pm 6,24$ лет. Не было выявлено статистически достоверных различий по всем параметрам в обеих группах.

Всем пациентам было проведено аллергологическое обследование при помощи кожных скарификационных проб лечебно-диагностическими пыльцевыми аллергенами производства филиала ФГУП НПО «Микроген» ФГУП «Аллерген» (г. Ставрополь). В исследование включались пациенты с доказанной сенсibilизацией к пыльце березы, ольхи и лещины.

Первая группа получала лечение стандартизированными по индексу реактивности аллергенами для сублингвальной иммунотерапии «Сталораль», Stallergen, Франция, регистрационный номер ЛСР-108339/10-180810, в тече-

ние 4 месяцев, в качестве подготовки к сезону пыления по схеме описанной в инструкции, набор дозы осуществлялся в течении 11 дней, после чего препарат назначался по 8 нажатий 3 раза в неделю. Вторая группа пациентов не получала это лечение, однако ей проводилась коррекция фармакотерапии в соответствии с рекомендациями GINA (2012), осуществлялся мониторинг уровня контроля заболевания, после чего решался вопрос об уменьшении или увеличении дозы ИГКС. Данные собирались в период пыления деревьев (в апреле-мае) на территории Самарской области.

В качестве оценки эффективности проводимого вмешательства были выбраны следующие параметры: АСQ-5 тест, АСТ, показатели внешнего дыхания объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), суточная доза принимаемых пациентом ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в пересчете на беклометазон, оценка качества жизни при помощи вопросника SF-36.

Оценка параметров внутри групп выявила различные по своей динамике результаты. В 1 группе, которая получала, СЛИТ, улучшились параметры контроля. На старте исследования средний показатель АСQ-5 составил $1,12 \pm 0,47$ баллов, после лечения значение этого параметра составило $0,77 \pm 0,27$ баллов ($\Delta = -0,35$; $p = 0,001$). Оценка результатов АСТ продемонстрировала схожие результаты: на старте исследования этот параметр составил $21,78 \pm 2,40$ баллов, после проведенного лечения его значение увеличилось до $23,50 \pm 1,66$ баллов ($\Delta = 1,42$; $p = 0,003$). При этом значение показателей обоих вопросников по контролю над симптомами заболевания демонстрировали статистически достоверную отрицательную корреляцию между собой ($r = -0,85$).

Средняя доза получаемых ИГКС пациентами также достоверно изменилась. Так, до проведения СЛИТ средняя доза ИГКС составляла $508,92 \pm 173,23$ мкг в сутки, а после проведенного лечения этот параметр составил $383,92 \pm 126,92$ мкг в сутки ($t = 3,07$; $p = 0,003$). При этом не было отмечено статистически достоверных изменений прироста параметра внешнего дыхания:

ОФВ1 на старте исследования составил $84,39 \pm 4,40\%$, после СЛИТ – $85,67 \pm 3,43\%$ ($t=-1,2$; $p=0,022$).

Анализируя полученные данные, можно резюмировать, что на фоне лечения СЛИТ удалось добиться достоверного улучшения контроля заболевания, при этом средняя доза иГКС была существенно снижена, влияния на показатели функции внешнего дыхания отмечено не было.

Отсутствие влияние на показатель ОФВ1 объясняется механизмом действия СЛИТ. Поскольку данный вид терапии напрямую не влияет на обструкцию дыхательных путей, в краткосрочной перспективе в течение 16 недель ожидать эффекта от применения метода не представляется возможным. В будущем интересным подходом была бы оценка пациентов, прошедших неоднократно курс СЛИТ совместно с фармакотерапией, и анализ пациентов, находящихся исключительно на противовоспалительной терапии. Можно предположить, что динамика снижения ОФВ1 у пациентов, проходящих курс СЛИТ, и имеющих меньшую активность воспаления в период цветения может быть ниже.

В ходе проведения исследования тем не менее, выявлен результат сопоставимых значений параметра ОФВ1 у пациентов, прошедших СЛИТ при меньших объемах фармакотерапии.

Уменьшение объема фармакотерапии имеет множество положительных аспектов, в первую очередь уменьшение вероятности развития нежелательных явлений на фоне базисной терапии, а также снижение стоимости лечения. Уменьшение количества ингаляций, необходимых больному для осуществления контроля симптомов заболевания, существенно влияет на комплаенс пациентов.

Научный интерес представляет долгосрочное исследование пациентов, получающих СЛИТ, а также их оценка в плане обострений, дальнейшего развития основного заболевания и оценка в долгосрочной перспективе снижения ОФВ1 на фоне заболевания.

Внушают некоторую озабоченность последние полученные данные о влиянии иГКС на рост детей при назначении как топических интраназальных глюкокортикостероидов (Lee L., et al., 2014), а также влияние ингаляционных глюкокортикостероидов на показатели роста в детской популяции (Nurse Stand., 2014).

Это ставит ряд вопросов перед медицинским сообществом по использованию этих препаратов в долгосрочной перспективе, особенно в педиатрической практике. При этом использование топических глюкокортикостероидов при астме и аллергическом рините носит постоянный характер, и их отмена приводит к быстрому возвращению симптомов заболевания. В свою очередь эффект от удачно проведенной АСИТ может длиться в течение более продолжительного времени, хотя четких рекомендаций по количеству курсов, необходимых пациентам с atopической патологией на сегодняшний день не разработано.

Весьма условным является и пересчет дозировки иГКС на беклометазон, поскольку известно, что разные препараты обладают разной афинностью к глюкокортикостероидному рецептору, обладают разными средствами доставки, размером частиц и удобством использования, а, следовательно, и compliance пациентов. Все эти факторы могут играть существенную роль в терапии пациентов, страдающих бронхиальной астмой. Тем не менее, проведенные ранее исследования эквивалентности доз иГКС к беклометазону, позволили нам выбрать подобный подход для унификации полученных данных и удобства их представления. Данный подход рекомендован в современных международных рекомендациях GINA (2014).

Не менее интересными оказались данные, полученные при статистическом анализе показателей качества жизни пациентов. Вопросник SF-36 давно используется в мировой практике и доказал свою состоятельность как инструмент для объективной оценки качества жизни пациентов, а именно это на сегодняшний день является приоритетным направлением любого медицинского воздействия на человека.

Показатель физической активности (PF) имел статистически достоверные изменения: так на старте исследования его показатель составил $78,57 \pm 8,69$ балла, после прохождения лечения СЛИТ пациентами значение показателя изменилось до $84,82 \pm 8,10$ балла ($p=0,007$).

Параметр роли физических проблем в ограничении жизнедеятельности (RP) изменился статистически достоверно. В начале исследования значения этого параметра в 1 группе составило $62,5 \pm 22,04$ балла, к концу исследования $-76,78 \pm 17,90$ балла ($p=0,01$).

Показатель телесной боли (BP) к концу исследования имел статистически достоверные различия по сравнению с началом. На старте исследования значение параметра $66,42 \pm 15,91$ балла, к концу исследования $77,14 \pm 12,12$ балла ($p=0,006$).

Параметр общего восприятия здоровья (GH) также изменился статистически достоверно и с показателей $62,85 \pm 73,81$ балла в начальном периоде исследования изменился до $74,28 \pm 12,12$ балла к концу исследования ($p=0,01$).

Показатели жизнеспособности пациентов (VT) также имели статистически значимый прирост. Так, на старте исследования значение параметра зафиксировано на уровне $64,28 \pm 11,44$ балла, а к окончанию периода исследования значение параметра составило $73,03 \pm 13,63$ балла ($p=0,01$).

Отмечены достоверные улучшения параметра социальной активности пациентов (SF), его достоверное изменения на старте и в конце исследования. Его значение составило $66,51 \pm 17,69$ балла и $83,48 \pm 14,04$ балла, соответственно ($p=0,0002$).

Выявлены статистически достоверные изменения параметра роли эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (RE). Показатели этого параметра перед проведением терапии составили $66,67 \pm 22,23$ балла, тогда, как после терапии СЛИТ его значение изменилось на $82,15 \pm 19,90$ балла ($p=0,007$).

Показатель состояния психического здоровья (MH) не продемонстрировал существенных изменений и его разница в начале и в конце исследования

не имела статистически достоверных различий. Значение показателя до лечения составило $59,42 \pm 15,95$ балла, после прохождения терапии $66,71 \pm 14,48$ балла ($p=0,07$).

Наиболее выраженную динамику продемонстрировал показатель сравнения самочувствия с прошлым годом (СН). Если до начала СЛИТ значение параметра зафиксировано на уровне $56,25 \pm 21,10$ балла, то после терапии его показатели составили $75,89 \pm 19,81$ балла ($p=0,0007$).

Анализируя полученные данные можно заключить, что наиболее выраженную динамику продемонстрировал показатель сравнения самочувствия с прошлым годом, при этом все параметры достоверно изменялись в сторону улучшения состояния пациентов.

Невыраженное улучшение показателя психического здоровья (МН) объясняется отсутствием точки приложения терапии к данному параметру и никоим образом не уменьшает воздействия лечения на пациентов. Примечательно, что такого эффекта удалось добиться на фоне снижения объема препаратов базисной терапии. При этом объективно улучшается контроль и течение заболевания, несмотря на отсутствие улучшения показателей функции внешнего дыхания.

Данные полученные нами в ходе исследования являются уникальными. До настоящего времени не оценивался параметр качества жизни у пациентов, на фоне СЛИТ при помощи SF-36, также не оценивались дозы ИГКС до и после лечения пациентов.

Пациенты из второй группы получали фармакотерапию, рекомендованную при бронхиальной астме в качестве базисной терапии, в соответствии с рекомендациями GINA (2012). Безусловно, механизм развития воспаления при бронхиальной астме имеет персистирующий характер и базисная терапия необходима в течение всего года. Даже на фоне видимого улучшения и отсутствия симптомов, воспалительный процесс постоянно продолжается, вне зависимости от контакта с аллергенами.

Пациенты с аллергическим фенотипом бронхиальной астмы, как правило, имеющие в основе патогенеза эозинофильное воспаление, отмечают хороший эффект на прием ИГКС, что подтвердили данные, полученные нами в ходе исследования.

Показатель АСQ-5 изменился со среднего значения $1,06 \pm 0,30$ баллов до $0,83 \pm 0,29$ баллов ($t=2,84$; $p=0,006$). Параметры АСТ увеличились со значения $21,46 \pm 1,73$ баллов до $23,21 \pm 1,81$ баллов на конец исследования ($p=0,0005$). При этом изменения параметров контроля сопровождалось увеличением средних доз ИГКС у пациентов этой группы. На старте исследования пациенты получали в среднем $508,92 \pm 173,23$ мкг в сутки, а после проведенного лечения этот параметр составил $383,92 \pm 126,92$ мкг в сутки ($t=3,07$; $p=0,003$). Таким образом пациенты прошедшие СЛИТ получали на 32% меньше объем фармакологических препаратов, чем пациенты 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 момент завершения ($p=0,347$; $t=-0,948$).

Анализ параметров качества жизни не выявил статистически значимых изменений показателей физической активности (PF), так на старте исследования значение параметра составило $77,50 \pm 6,45$ балла, к концу исследования - $78,57 \pm 7,18$ балла ($p=0,157$; $t=-0,587$).

Параметр телесной боли (BP) не имел статистически достоверных изменений к концу исследования. В начале исследования значение составило $68,21 \pm 10,90$ балла, к концу исследования оно изменилось до $72,14 \pm 9,56$ балла ($p=0,501$; $t=1,432$).

Показатель роли физических проблем в ограничении жизнедеятельности (RP) имел статистически достоверное различие в начале и в конце исследования и составлял $67,85 \pm 13,63$ балла и $75 \pm 11,78$ балла, соответственно ($p=0,03$; $t=2,121$).

Значение общего восприятия здоровья (GH) имело достоверные различия на старте и к концу исследования. Так, исходно этот параметр имел пока-

затель $66,96 \pm 11,49$ балла, а к концу исследования его значение составило $72,5 \pm 8,87$ балла ($p=0,048$; $t=2,017$).

Параметр жизнеспособности (VT) не имел статистически достоверных изменений: если на старте исследования этот показатель имел значение $70,17 \pm 8,86$ балла, то на момент завершения оно изменилось до $73,75 \pm 8,67$ балла ($p=0,133$; $t=1,523$).

Показатели социальной активности у пациентов на фоне фармакотерапии имели достоверные изменения и составили $68,75 \pm 12,95$ балла и $75,89 \pm 12,69$ балла на старте и в конце исследования, соответственно ($p=0,041$; $t=2,083$).

Показатель роли эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (RE) не имел статистически достоверных изменений. На старте его значение составило $72,63 \pm 22,32$ балла, а к концу исследования этот показатель составил $73,82 \pm 18,93$ балла ($p=0,829$; $t=-0,216$).

Параметр психического здоровья (MH) при статистической обработке не демонстрировал значимых изменений и его показатели на старте и в конце исследования составили $66,35 \pm 12,69$ балла и $70,35 \pm 10,21$ балла, соответственно ($p=0,199$; $t=-1,298$).

Сравнение самочувствия с прошлым годом (SH) у пациентов, находящихся исключительно на фармакотерапии, не продемонстрировало достоверных различий в начале и в конце исследования. Этот показатель изменился со значения $66,96 \pm 19,3$ балла до $65,17 \pm 17,13$ балла и отразил некоторое ухудшение самочувствия по сравнению с прошлым годом ($p=0,715$; $t=0,366$).

Таким образом, на фоне фармакотерапии параметры качества жизни имели тенденцию к положительной динамике, однако это было достигнуто путем увеличения дозы иГКС и далеко не по всем параметрам. При этом не выявлена положительная динамика показателя самочувствия по сравнению с прошлым годом (SH), параметра психического здоровья (MH), показателя роли эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (RE), параметра жизнеспособности (VT).

Сравнивая динамику показателей качества жизни с их изменениями на фоне сочетания СЛИТ и иГКС, отмечается тенденция к положительной динамике в обеих группах. Следует отметить, что в группе пациентов, получавших СЛИТ, произошло достоверное изменение всех параметров, за исключением показателя психического здоровья. Из этого можно заключить, что пациенты прошедшие курс СЛИТ, склонны к существенному улучшению качества жизни при снижении объема получаемой ингаляционной фармакотерапии.

Пациенты второй группы демонстрировали улучшение ряда показателей, однако большее число параметров качества жизни не продемонстрировали статистически достоверного прироста. Особое внимание стоит обратить на параметр сравнения состояния с прошлым годом, который показал наиболее выраженную динамику в первой группе и не изменился у второй. Увеличение объема фармакотерапии не привело к значительному улучшению состояния пациента в течение одного года наблюдения, в то время как 16 недель терапии СЛИТ продемонстрировали выраженную динамику. Это может свидетельствовать в пользу метода СЛИТ для достижения долгосрочных целей терапии пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы.

При этом пациенты второй группы продолжали испытывать те же проблемы с ограничением жизнедеятельности, что и годом ранее, а также не показали существенного улучшения показателей по параметру жизнеспособности. Тем не менее, тенденция к улучшению качества жизни есть, и это вполне очевидно, поскольку пациенты стали получать в среднем больший объем противовоспалительной терапии, чем год назад, что позволило добиться более существенных показателей контроля симптомов заболевания, и, как следствие, улучшило параметры качества жизни.

Сравнительный анализ показателей качества жизни между двумя группами после года исследования выявил разнонаправленную динамику. Не по всем параметрам были выявлены статистически достоверные различия.

Так, показатель физической активности в первой группе, получавшей СЛИТ, составил $84,82 \pm 8,10$ балла, во второй группе пациентов, получавших исключительно фармакотерапию, этот параметр составил $78,57 \pm 7,18$ балла, разница по этому параметру имела статистически достоверные различия ($p=0,003$; $t=3,053$).

Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности не имела достоверных различий на конец исследования, этот параметр в первой и второй группе составил $76,78 \pm 17,90$ балла и $75 \pm 11,78$ балла, соответственно ($p=0,661$; $t=-0,489$).

Не выявлено статистически значимых различий по показателю телесной боли между группами. В первой группе на конец исследования значение параметра составило $77,14 \pm 12,12$ балла, во второй группе пациентов, не получавших СЛИТ, показатель был $72,14 \pm 9,56$ балла ($p=0,505$; $t=1,712$).

Показатель общего восприятия здоровья в первой и второй группах составил $74,28 \pm 14,44$ балла и $72,5 \pm 8,87$ балла, соответственно ($p=0,579$; $t=0,557$) к концу исследования, что не говорит о наличии достоверных различий между группами. Аналогичная картина наблюдалась при статистическом анализе показателя жизнеспособности. Первая группа на конец исследования имела значение параметра жизнеспособности $73,03 \pm 13,63\%$, тогда как во второй группе этот показатель составил $73,75 \pm 8,67\%$ ($p=0,815$; $t=-0,233$).

Показатели социальной активности при сравнении между группами достоверно различались и составляли $83,48 \pm 14,04\%$ в первой группе и $75,89 \pm 12,69\%$ во второй группе на конец исследования ($p=0,038$; $t=2,12$).

Параметры роли эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности и психического здоровья при анализе не имели достоверных различий между собой. RE в первой группе на конец исследования имел значение $82,15 \pm 19,90\%$, во второй группе - $73,82 \pm 18,93\%$ ($p=0,107$; $t=1,634$). Показатель психического здоровья в первой и второй группе к концу исследования имел значения $66,71 \pm 14,48\%$ и $70,35 \pm 10,21\%$, соответственно ($p=0,281$; $t=-1,087$).

При этом выявлены достоверные различия между показателями сравнения самочувствия с прошлым годом, их значения составили $75,89 \pm 19,81\%$ в первой группе и $65,17 \pm 17,13\%$ во второй группе на конец исследования, соответственно ($p=0,034$; $t=2,164$).

Анализируя полученные результаты можно заключить: пациенты, получавшие СЛИТ совместно с противовоспалительной ингаляционной терапией продемонстрировали статистически значимое улучшение по сравнению с пациентами, находившимися исключительно на фармакотерапии.

Уменьшение количества симптомов, улучшение контроля и уменьшение потребности в КДБА произошло в обеих группах, однако, пациенты после СЛИТ в среднем получали значимо меньшую дозу иГКС, что позволило сократить необходимое число ингаляций и улучшить качество жизни.

Также необходимо отметить влияние СЛИТ и на симптомы аллергического ринита, что также могло отразиться на качестве жизни пациентов. У пациентов, прошедших СЛИТ, была достоверно лучше социальная активность, эта группа пациентов более положительно отзывалась о динамике состояния в течение года, а также улучшился параметр физической активности.

Несмотря на отсутствие динамики по остальным параметрам, полученные данные можно считать существенным плюсом СЛИТ. При этом СЛИТ оказывает патогенетическое влияние на течение заболевания и метод способен сохранять эффект в гораздо более долгосрочной перспективе по сравнению с применением иГКС.

Учитывая, 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 качество жизни пациентов.

Таким образом, на основании применения комплекса клинических, функциональных методов, оценки параметров качества жизни можно сделать

доказательное заключение об эффективности метода сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии и оптимизации при его использовании лечения взрослых больных с бронхиальной астмой.

ВЫВОДЫ

1. Использование сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии позволяет снизить дозу ингаляционных глюкокортикостероидов на 32%, при этом достигаются сопоставимые значения уровня контроля симптомов заболевания и ОФВ1 по сравнению с пациентами, находящимися исключительно на терапии ингаляционными глюкокортикостероидами.

2. Сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия оказывает более выраженное воздействие на показатели качества жизни взрослых пациентов с бронхиальной астмой по вопроснику SF-36, таких как показатель физической активности, социальной активности и параметр сравнения самочувствия с прошлым годом.

3. В Самарской области отмечается низкий контроль заболевания (от 5,1% до 9,6%) в зависимости от используемых инструментов оценки. Увеличение базисной фармакотерапии с учетом фенотипа в течение 6 месяцев позволяет снизить число пациентов, испытывающих ночные симптомы, на 54%; снизить потребность в короткодействующих β 2-агонистах в среднем на 1,83 ингаляции в неделю и уменьшить общее количество симптомов на 38%.

4. Пациенты с аллергической формой бронхиальной астмы чаще достигают контроля заболевания, лучше реагируют на базисную фармакотерапию и демонстрируют более выраженный прирост ОФВ1 по сравнению с больными неаллергической формой заболевания, при этом эффект достигается значительно быстрее.

5. Параметры контроля симптомов бронхиальной астмы имеют прямую зависимость между индексом курящего человека и индексом массы тела. Определено расхождение в оценке бронхиальной астмы при использовании вопросников ACQ-5 и АСТ. Отсутствие оценки потребности в короткодействующих β 2-агонистах в ACQ-5 завышает уровень контроля заболева-

ния, при этом анализ состояния пациента в течение месяца в АСТ менее удобен.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно лечение пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы и доказанной сенсibilизацией к пыльце деревьев при помощи аллергенов, стандартизированных по индексу реактивности, что позволяет существенно уменьшить объем базисной фармакотерапии.

2. Рекомендуется более частое использование по контролю бронхиальной астмы, что приведет к повышению эффективности терапии в Самарской области. Внедрение в практику одновременного использования двух вопросников позволяет значительно улучшить контроль симптомов заболевания и оптимизировать лечение больных.

3. Пациентам с неаллергической формой заболевания, а также с сопутствующими высокими индексами курящего человека и индексами массы тела ИКЧ и ИМТ необходимо назначение более высоких объемов базисной терапии, преимущественно комбинированных препаратов.

Библиографический список

1. Аак, О.В. Аллергены грибов. Особенности микогенной сенсibilизации (обзор) [Текст] / О.В. Аак // Проблемы медицинской микологии. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 12–16.
2. Адо, А.Д. К вопросу о развитии представлений о бронхиальной астме и ее классификации по А.Д. Адо и П.К. Булатову [Текст] / А.Д. Адо, Г.Б. Федосеев // Терапевтический архив. – 1984. – № 1. – С. 2.
3. Аллергический ринит и бронхиальная астма в реальной клинической практике: результаты российского многоцентрового исследования [Текст] / А.В. Емельянов, Л.А. Горячкина, Н.Г. Астафьева [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 29–36.
4. Аллергический ринит и его влияние на астму (ARIA, 2008). Возможности использования в России новой версии документа [Текст] / А.А. Баранов, Р.М. Хаитов, А.Г. Чучалин [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2008. – № 5. – С. 3–8.
5. Аллергология иммунология. Национальное руководство [Текст] / под ред. Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина. – М. : ГЭОТАР-Медия, 2009. – 636 с.
6. Архипов, В.В. Контроль над астмой проблемные аспекты [Текст] / В.В. Архипов, В.К. Прозорова // Consilium Medicum. – 2012. – Т. 14, № 11. – С. 47–51.
7. Бабанов, С.А. Профессиональная бронхиальная астма: взгляд клинициста [Текст] / С.А. Бабанов, В.В. Косарев // Терапевт. – 2013. – № 8. – С. 62–71.
8. Белевский, А.С. Современная терапия бронхиальной астмы, шаг вперед [Текст] / А.С. Белевский // Астма и аллергия. – 2013. – № 1. – С. 14.

9. Битеева, Д.В. Цели лечения бронхиальной астмы и современные подходы к их достижению [Текст] / Д.В. Битеева, О.С. Дробик, Л.А. Горячкина // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – № 6. – С. 26–28.
10. Визель, А.А. Оптимизация контроля над бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких с помощью фиксированной комбинации мометазона фууроата и формотерола [Текст] / А.А. Визель, И.Ю. Визель // Фарматека. – 2013. – № 15(268). – С. 34–39.
11. Воробьева, О.В. Исторические предпосылки создания метода аллергенспецифической иммунотерапии к (100-летию открытия) [Текст] / О.В. Воробьева, И.С. Гуцин // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 5. – С. 20.
12. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2006 [Текст] / Под ред. А.Г. Чучалина. – М. : Изд. Дом «Атмосфера», 2007. – 22 с.
13. Глобальное бремя аллергии [Текст] / Н.И. Ильина, Е.С. Феденко, О.М. Курбачева [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 4. – С. 85–89.
14. Горячкина, Л.А. Взаимосвязь ринита и астмы: терапевтическая значимость интраназальных глюкокортикостероидов [Текст] / Л.А. Горячкина, Н.М. Ненашева // Российский аллергологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 60–66.
15. Горячкина, Л.А. Роль базисной терапии в достижении контроля воспаления у пациентов с бронхиальной астмой [Текст] / Л.А. Горячкина, Д.С. Фомина // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2010. – № 4. – С. 23–26.

16. Гуцин, И.С. АСИТ: Новый ответ на знакомый стимул [Текст] / И.С. Гуцин // Российский аллергологический журнал. – 2012. – № 2. – С. 86–89.
17. Гуцин, И.С. Барьерные ткани – объект воздействия восстановительного противоаллергического лечения [Текст] / И.С. Гуцин // Вестник восстановительной медицины. – 2007. – № 2. – С. 4–9.
18. Гуцин, И.С. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия [Текст] / И.С. Гуцин, О.М. Курбачева // Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. – 2010.
19. Гуцин, И.С. Преодоление аллергенами тканевого барьера - решающая форма предрасположения к аллергии [Текст] / И.С. Гуцин // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2009. – № 1. – С. 8–12.
20. Гуцин, И.С. Эпидермальный барьер и аллергия [Текст] / И.С. Гуцин // Российский аллергологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 3–16.
21. Динамика функциональных показателей при применении различных схем лечения бронхиальной астмы: данные многоцентрового исследования стрела-АСТ [Текст] / Л.М. Огородова, Е.С. Куликов, И.А. Деев [и др.] // Клиническая медицина. – 2011. – Т. 89, № 4. – С. 36–41.
22. Жестков, А.В. Коротко действующие b2-агонисты: механизмы действия и фармакотерапия бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких [Текст] / А.В. Жестков, Г.Н. Светлова, А.И. Косов // Consilium medicum. – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 99–103.
23. Жестков, А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких у жителей крупного промышленного центра: эпидемиология и факторы риска [Текст] / А.В. Жестков, В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Пульмонология. – 2009. – № 6. – С. 53–57.

24. Ильина, Н.И. Бронхиальная астма: оптимизация лечения и фармакоэпидемиологические аспекты [Текст] / Н.И. Ильина // *Consilium Medicum*. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 26.
25. Клеточное звено и цитокиновый профиль лаважной жидкости при тяжелых формах бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Е.А. Геренг, И.В. Суходоло, Р.И. Плешко [и др.] // *Медицина в Кузбассе*. – 2011. – № 1. – С. 4–9.
26. Козлова, О.С. Бронхиальная астма в сочетании с аллергическим ринитом: клиничко функциональные и иммунологические особенности [Текст] / О.С. Козлова, А.В. Жестков, В.В. Кулагина // *Пульмонология*. – 2011. – № 1. – С. 70–73.
27. Козлова, О.С. Клиничко-функциональные и иммунологические особенности бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом у взрослых [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.С. Козлова. – Самара, 2010. – 21 с.
28. Косарев, В.В. Профессиональная бронхиальная астма [Текст] / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. – 2012. – № 4. – С. 51–58.
29. Косарев, В.В. Диагностика, лечение и профилактика профессиональной бронхиальной астмы [Текст] / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // *Справочник фельдшера и акушерки*. – 2012. – № 2. – С. 12–18.
30. Косарев, В.В. Профессиональная бронхиальная астма [Текст] / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // *Справочник поликлинического врача*. – 2009. – № 2. – С. 33–38.
31. Косарев, В.В. Профессиональная бронхиальная астма от воздействия высокомолекулярных и низкомолекулярных соединений [Текст] / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // *Санитарный врач*. – 2012. – № 8. – С. 031–039.

32. Косарев, В.В. Профессиональная бронхиальная астма: этиологические факторы, диагностика, лечение [Текст] / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Фарматека. – 2012. – № 5. – С. 58–64.
33. Котельников, Г.П. Система внедрения и реализации принципов доказательной медицины – необходимы и обязательный компонент повышения качества образования в условиях модернизации здравоохранения [Текст] / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель // Медицинское образование и профессиональное развитие. – 2012. – № 1. – С. 43–50.
34. Купаев, В.И. Особенности контроля бронхиальной астмы у женщин в период беременности [Текст] / В.И. Купаев, В.В. Косарев, Т.Ю. Филиппова ; Самар. гос. мед. ун-т. – Самара : Самар. отд-ние Литфонда, 2004. – 103 с.
35. Купаев, В.И. Системный подход к оценке степени тяжести, прогнозированию и контролю бронхиальной астмы у женщин в гестационном периоде [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Купаев. – Самара, 2004. – 20 с.
36. Купаев, В.И. Состояние системы цитокинов у беременных женщин, страдающих бронхиальной астмой [Текст] / В.И. Купаев, А.В. Жестков // Иммунология. – 2003. – Т. 24, № 5. – С. 286–288.
37. Курбачева, О.М. Аллерген-специфическая иммунотерапия: история, методы, новые возможности [Текст] / О.М. Курбачева, К.С. Павлова, И.Е. Козулина // Медицинский совет. – 2013. – № 3/2. – С. 10–19.
38. Курбачева, О.М. Современные стратегии фармакотерапии бронхиальной астмы [Текст] / О.М. Курбачева, К.С. Павлова // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – № 7. – С. 26–34.

39. Курбачева, О.М. Современный взгляд на проблему сенсibilизации к аллергенам клещей домашней пыли [Текст] / О.М. Курбачева, К.С. Павлова, Е.А. Мельникова // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 5. – С. 3–12.
40. Курбачева, О.М. Современный подход к выбору терапии бронхиальной астмы: от понимания клинических фенотипов к практическим аспектам [Текст] / О.М. Курбачева, К.С. Павлова, И.Е. Козулина // Русский медицинский журнал. – 2013. – Т. 21, № 29. – С. 1452–1459.
41. Курбачева, О.М. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии [Текст] / О.М. Курбачева, К.С. Павлова // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 15–24.
42. Лусс, Л.В. Распространенность бронхиальной астмы среди детей, проживающих в Московской области [Текст] / Л.В. Лусс, Н.И. Ильина, И.В. Лысикова // 2-й Нац. конгр. РААКИ Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии: сб. резюме. – М., 1998. – С. 510.
43. Молекулярногенетические аспекты различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы [Текст] / Л.М. Огородова, Б.А. Черняк, О.В. Козина [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 5–11.
44. Ненашева, Н.М. Бронхиальная астма и сопутствующая патология: в фокусе аллергический ринит [Текст] / Н.М. Ненашева // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2014. – № 1. – С. 2–9.
45. Ненашева, Н.М. Персонализированная терапия бронхиальной астмы: реалии и перспективы [Текст] / Н.М. Ненашева // Атмосфера. Пульмонологи и аллергология. – 2013. – № 4. – С. 12–18.

46. Оценка качества оказания медицинской помощи больным бронхиальной астмой в периоде внедрения протоколов лечения в отдельных районах Республики Татарстан [Текст] / А.А. Гильманов, А.А. Визель, А.А. Бунятян [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2003. – № 4. – С. 303–307.
47. Оценка клинической эквивалентности Беклазона Эко Лёгкое Дыхание и ДАИ флутиказона пропионата у больных бронхиальной астмой [Текст] / А.А. Визель, В.Н. Селивёрстов, И.Ю. Визель [и др.] // Пульмонология. – 2007. – № 1. – С. 74–78.
48. Пичужкина, О.В. Динамика ряда показателей иммунного ответа в процессе аллерген-специфической иммунотерапии [Текст] / О.В. Пичужкина, О.М. Курбачева // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 91–92.
49. Пичужкина, О.В. Реаранжировка иммунного ответа в результате проведения аллергенспецифической иммунотерапии [Текст] / О.В. Пичужкина, И.С. Гуцин, О.М. Курбачева // Иммунология. – 2013. – Т. 34, № 1. – С. 43–48.
50. Пульмонология. Национальное руководство краткое издание [Текст] / под ред. А.Г. Чучалина. – М. : ГЭОТАР-Медия, 2013. – 800 с.
51. Современная терапия бронхиальной астмы [Текст] / М. Sadigh, J.P. Moskowitz, Р.И. Шаймуратов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2012. – Т. 5, № 2. – С. 48–53.
52. Современные представления о роли CD38 в патогенезе бронхиальной астмы [Текст] / И.А. Соловьева, Е.А. Собко, А.Ю. Кропошина [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 5. – С. 81–84.

53. Современные принципы диагностики аллергии к синатропным членистоногим [Текст] / Т.Г. Федоскова, Л.В. Лусс, В.Н. Федосеева [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2012. – № 2. – С. 82–83.
54. Содержание регуляторных Т-клеток в периферической крови у пациентов с бронхиальной астмой [Текст] / Е.Э. Кремер, Н.А. Кирилова, Н.В. Теплова [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2011. – № 5. – С. 21–25.
55. Фармакогенетика неконтролируемой бронхиальной астмы [Текст] / Е.С. Куликов, Л.М. Огородова, М.Б. Фрейдин [и др.] // Пульмонология. – 2012. – № 6. – С. 6–14.
56. Феномен перекрестной реактивности аллергенов и аллерген-специфическая иммунотерапия [Текст] / О.М. Курбачева, Ф. Муажон, К.С. Павлова [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 1. – С. 32–39.
57. Функциональная диагностика в пульмонологии [Текст] : практич. рук. / под ред. А.Г. Чучалин, А.В. Черняк. – М. : Атмосфера, 2009. – 192 с.
58. Хаитов, М.Р. Молекулярно-генетический и иммунологический анализ роли респираторных вирусов в этиологии и патогенезе бронхиальной астмы [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Р. Хаитов. – М., 2004. – 19 с.
59. Царев, С.В. Роль респираторных вирусов при бронхиальной астме [Текст] / С.В. Царев, М.Р. Хаитов // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 2. – С. 136–139.
60. Чикина, С.Ю. Новый взгляд на фенотипы бронхиальной астмы [Текст] / С.Ю. Чикина // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2012. – № 2(45). – С. 2–6.

61. Чучалин, А.Г. Бронхиальная астма: новые перспективы в терапии [Текст] / А.Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84, № 3. – С. 5–11.
62. Эффективность оказания медицинской помощи ююльным бронхиальной астмой на территории Томской области [Текст] / О.С. Кобякова, Л.М. Огородова, Л.В. Абашина [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 174–178.
63. A Holy Grail of asthma management: toward understanding how long-acting beta(2)-adrenoceptor agonists enhance the clinical efficacy of inhaled corticosteroids [Text] / M.A. Giembycz, M. Kaur, R. Leigh [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2008. – Vol. 153(6). – P. 1090–1104.
64. Are overweight asthmatics more difficult to control? [Text] / P. Saint-Pierre, A. Bourdin, P. Chanez [et al.] // Allergy. – 2006. – Vol. 61(1). – P. 79–84.
65. Aspergillus and asthma--any link? [Text] / C.M. Hogaboam, K.J. Carpenter, J.M. Schuh [et al.] // Med. Mycol. – 2005. – Vol. 43, Suppl. 1. – P. S197–S202.
66. Asthma control in general practice -- GP and patient perspectives compared [Text] / J. Henderson, K.L. Hancock, C. Armour [et al.] // Aust. Fam. Physician. – 2013. – Vol. 42(10). – P. 740–743.
67. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists [Text] / M. Schatz, C.A. Sorkness, J.T. Li [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 117(3). – P. 549–556.
68. Asthma, rhinitis, and skin test reactivity to aeroallergens in families of asthmatic subjects in Anqing, China [Text] / J.C. Celedón, L.J. Palmer, S.T. Weiss [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 163(5). – P. 1108–1112.

69. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling [Text] / J. Bousquet, P.K. Jeffery, W.W. Busse [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 161(5). – P. 1720–1745.
70. Beuther, D.A. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies [Text] / D.A. Beuther, E.R. Sutherland // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175(7). – P. 661–666.
71. Blocking IL-25 prevents airway hyperresponsiveness in allergic asthma [Text] / S.J. Ballantyne, J.L. Barlow, H.E. Jolin [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 120. – P. 1324–1331.
72. Body mass index and phenotype in subjects with mild-to-moderate persistent asthma [Text] / E.R. Sutherland, E.B. Lehman, M. Teodorescu [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 123(6). – P. 1328–1334.
73. Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study [Text] / E.D. Bateman, H.A. Boushey, J. Bousquet [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 170(8). – P. 836–844.
74. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study [Text] / K.F. Rabe, P.A. Vermeire, J.B. Soriano [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2000. – Vol. 16(5). – P. 802–807.
75. Cockroach extract antigen increases bronchial airway epithelial permeability [Text] / A.B. Antony, R.S. Tepper [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2002. – Vol. 110(4). – P. 589–595.
76. Corren, J. Allergic rhinitis and asthma: how important is the link? [Text] / J. Corren // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1997. – Vol. 99(2). – P. S781–S786.
77. Corticosteroids given to children with asthma could suppress growth [Text] // *Nurs. Stand.* – 2014. – Vol. 28(48). – P. 16.

78. Cosmi, L. Th17 cells: new players in asthma pathogenesis [Text] / L. Cosmi, F. Liotta, E. Maggi // *Allergy*. – 2011. – Vol. 66(8). – P. 989–998.
79. Cowan, D.C. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma [Text] / D.C. Cowan, J.O. Cowan, R. Palmay // *Thorax*. – 2010. – Vol. 65(5). – P. 384–390.
80. Cytokines (interleukin-9, IL-17, IL-22, IL-25 and IL-33) and asthma [Text] / R. Farahani, R. Sherkat, M.G. Hakemi [et al.] // *Adv. Biomed. Res.* – 2014. – Vol. 3. – P. 127.
81. Decreased FOXP3 protein expression in patients with asthma [Text] / S. Provoost, T. Maes, Y.M. van Durme [et al.] // *Allergy*. – 2009. – Vol. 64(10). – P. 1539–1546.
82. Defective suppression of Th2 cytokines by CD4CD25 regulatory T cells in birch allergics during birch pollen season [Text] / H. Grindebacke, K. Wing, A.C. Andersson [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2004. – Vol. 34(9). – P. 1364–1372.
83. Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions [Text] / H. Wan, H.L. Winton, C. Soeller [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol. 104(1). – P. 123–133.
84. Development of cockroach immunotherapy by the Inner-City Asthma Consortium [Text] / R.A. Wood, A. Toqias, J. Wildfire [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 133(3). – P. 846–852.
85. Devillier, P. A meta-analysis of sublingual allergen immunotherapy and pharmacotherapy in pollen-induced seasonal allergic rhinoconjunctivitis [Text] / P. Devillier, J.F. Dreyfus, P. Demoly // *BMC Med.* – 2014. – Vol. 12. – P. 71.

86. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma [Text] / F. Wang, X.Y. He, K.J. Baines [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38(3). – P. 567–574.
87. Differential proteolytic enzyme activity in eosinophilic and neutrophilic asthma [Text] / J.L. Simpson, R.J. Scott, M. Boyle [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 172(5). – P. 559–565.
88. Does higher body mass index contribute to worse asthma control in an urban population? [Text] / E.M. Clerisme-Beaty, S. Karam, C. Rand [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 124(2). – P. 207–212.
89. Dose-ranging study of lebrikizumab in asthmatic patients not receiving inhaled steroids [Text] / M. Noonan, P. Korenblat, S. Mosesova [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 132(3). – P. 567–574.
90. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis [Text] / U. Wahn, A. Tabar, P. Kuna [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 123(1). – P. 160–166.
91. Efficacy of grass pollen sublingual immunotherapy for three consecutive seasons and after cessation of treatment: the ECRIT study [Text] / H. Ott, J. Sieber, R. Brehler [et al.] // *Allergy.* – 2009. – Vol. 64(9). – P. 1394–1401.
92. Fahy, J.V. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma: insights from clinical studies [Text] / J.V. Fahy // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2009. – Vol. 6(3). – P. 256–259.
93. Garrido-Fernández, S Are basophil activation and sulphidoleukotriene determination useful tests for monitoring patients with peach allergy receiving sublingual immunotherapy with a Pru p 3-enriched peach extract? [Text] / S. Garrido-Fernández, B.E. García, M.L. Sanz // *J. Investig Allergol. Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 24(2). – P. 106–113.

94. Genetics of asthma susceptibility and severity [Text] / R.E. Slager, G.A. Hawkins [et al.] // Clin. Chest. Med. – 2012. – Vol. 33(3). – P. 431–443.
95. Gotzsche, P.C. House dust mite control measures for asthma: systematic review [Text] / P.C. Gotzsche, H.K. Johansen // Allergy. – 2008. – Vol. 63(6). – P. 646–659.
96. Greisner, W.A. Co-existence of asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students [Text] / W.A. Greisner, R.J. Settipane, G.A. Settipane // Allergy Asthma Proc. – 1998. – Vol. 19(4). – P. 185–188.
97. Growth velocity reduced with once-daily fluticasone furoate nasal spray in prepubescent children with perennial allergic rhinitis [Text] / L.A. Lee, R. Sterling, J. Máspero [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. – 2014. – Vol. 2(4). – P. 421–427.
98. Health-related quality of life in patients with bronchial asthma [Text] / B. Uchmanowicz, S. Manulik, I. Uchmanowicz [et al.] // Pneumonol. Alergol. Pol. – 2014. – Vol. 82(4). – P. 385–391.
99. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis [Text] / A. Sheikh, B. Hurwitz, U. Nurmatov [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – Vol. 7. – P. CD001563.
100. IL-9 induces expression of granzymes and high-affinity IgE receptor in murine T helper clones [Text] / J. Louahed, A. Kermouni, J. Van Snick [et al.] // J. Immunol. – 1995. – Vol. 154. – P. 5061–5070.
101. Increases in airway eosinophilia and a th1 cytokine during the chronic asymptomatic phase of asthma [Text] / C.K. Kim, J. Choi, Z. Callaway [et al.] // Respir. Med. – 2010. – Vol. 104(10). – P. 1436–1443.
102. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life [Text] / U. Wahn, S. Lau, R. Berqmann [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 1997. – Vol. 99(6 Pt. 1). – P. 763–769.

103. Inhibition of histone deacetylase 2 expression by elevated glucocorticoid receptor β in steroid-resistant asthma [Text] / L.B. Li, D.Y. Leung, R.J. Martin [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182(7). – P. 877–883.
104. Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis [Text] / J.L. Simpson, T.V. Grissell, J. Douwes [et al.] // *Thorax.* – 2007. – Vol. 62(3). – P. 211–218.
105. Inner-City Asthma Study Group. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma [Text] / W.J. Morgan, E.F. Crain [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351(11). – P. 1068–1080.
106. Interleukin 25 promotes the initiation of proallergic type 2 responses [Text] / P. Angkasekwinai, H. Park, Y.H. Wang [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2007. – Vol. 204. – P. 1509–1517.
107. Interleukin-17 family and IL-17 receptors [Text] / T.A. Moseley, D.R. Haudenschild, L. Rose [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2003. – Vol. 14. – P. 155–174.
108. Interleukin-9 potentiates the interleukin-4-induced immunoglobulin (IgG, IgM and IgE) production by normal human B lymphocytes [Text] / B. Dugas, J.C. Renaud, J. Pène [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 1993. – Vol. 23. – P. 1687–1692.
109. Jutel, M. Allergen-Specific Immunotherapy in Asthma [Text] / M. Jutel // *Curr. Treat. Options. Allergy.* – 2014. – Vol. 1. – P. 213–219.
110. Latex immunotherapy: state of the art [Text] / E. Nettis, P. Delle Donne, E. Di Leo // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2012. – Vol. 109(3). – P. 160–165.
111. Masoli, M., Fabian, D., Holt, S. et al. Global burden of asthma 2014, http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINABurdenSummary_1.pdf

112. Measurement of asthma control according to global initiative for asthma guidelines: a comparison with the asthma control questionnaire [Text] / M. José, Q. Santiago, J. Berta [et al.] // *Respir. Res.* – 2012. – Vol. 13(1). – P. 50.
113. Measuring asthma control: a comparison of three classification systems [Text] / P.M. O'Byrne, H.K. Reddel, G. Eriksson [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 36(2). – P. 269–276.
114. Meltzer, E.O. The relationships of rhinitis and asthma [Text] / E.O. Meltzer // *Allergy Asthma Proc.* – 2005. – Vol. 26. – P. 336–340.
115. Mental health among adults with asthma and chronic bronchitis. A population-based study in Spain [Text] / J. de Miguel Diez, R.J. García, V. Hernandez Barrera [et al.] // *Respir. Med.* – 2012. – Vol. 106(7). – P. 924–932
116. Metabolic abnormalities in children with asthma [Text] / L. Cottrell, W.A. Neal, C. Ice [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 183(4). – P. 441–448.
117. Monitoring of occupational and environmental aeroallergens - EAACI Position Paper. Concerted action of the EAACI IG Occupational Allergy and Aerobiology & Air Pollution [Text] / M. Raulf, J. Buters, M. Chapman [et al.] // *Allergy.* – 2014. – Vol. 69(10). – P. 1280–1299.
118. New IL-17 family members promote Th1 or Th2 responses in the lung: In vivo function of the novel cytokine IL-25 [Text] / S.D. Hurst, T. Muchamuel, D.M. Gorman [et al.] // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 169. – P. 443–453.
119. Obesity and asthma, an association modified by age of asthma onset [Text] / F. Holguin, E.R. Bleeker, W.W. Busse [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127(6). – P. 1486–1493.
120. Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response [Text] / E.D. Telenga, S.W. Tideman, H.A. Kerstjens [et al.] // *Allergy.* – 2012. – Vol. 67(8). – P. 1060–1068.

121. O'Byrne, P.M. The effects of inhaled budesonide on lung function in smokers and nonsmokers with mild persistent asthma [Text] / P.M. O'Byrne, C.J. Lamm, W.W. Busse // *Chest*. – 2009. – Vol. 136(6). – P. 1514–1520.
122. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology [Text] / G. Roberts, M. Xatzipsalti, L.M. Borrego [et al.] // *Allergy*. – 2013. – Vol. 68(9). – P. 1102–1116.
123. Pajno, G.B. Changing the route of immunotherapy administration: An 18-year survey in pediatric patients with allergic rhinitis and asthma [Text] / G.B. Pajno, L. Caminiti, G. Passalacqua // *Allergy Asthma Proc*. – 2013. – Vol. 34(6). – P. 523–526.
124. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma [Text] / M. Berry, A. Morgan, D.E. Shaw [et al.] // *Thorax*. – 2007. – Vol. 62(12). – P. 1043–1049.
125. Patrick, D.L. Methods for measuring levels of well-being for a health status index [Text] / D.L. Patrick, J.W. Bush, M.M. Chen // *Health Serv. Res*. – 1973. – Vol. 8(3). – P. 228–245.
126. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis [Text] / H. Burke, J. Leonardi-Bee, A. Hashim [et al.] // *Pediatrics*. – 2012. – Vol. 129(4). – P. 735–744.
127. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures [Text] / A. Garratt, L. Schmidt, A. Mackintosh [et al.] // *BMJ*. – 2002. – Vol. 324(7351). – P. 1417.
128. Regulatory haplotypes in ARG1 are associated with altered bronchodilator response [Text] / Q.L. Duan, B.R. Gaume, G.A. Hewkins [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2011. – Vol. 183(4). – P. 449–454.

129. Relationship between childhood body mass index and young adult asthma [Text] / M. Porter, G. Wegienka, S. Havstad [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2012. – Vol. 109(6). – P. 408–411.
130. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7 [Text] / N. Sigurs, R. Bjarnason, F. Siquerberqsson [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 161(5). – P. 1501–1507.
131. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma [Text] / S. Guerra, D.L. Sherrill, F.D. Martinez [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2002. – Vol. 109(3). – P. 419–425.
132. Role of $\beta 2$ adrenoreceptor gene polymorphism in the formation of cold hyperreactivity of the airways in asthmatics [Text] / D.E. Naumov, J.M. Perelman, V.N. Maksimov [et al.] // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2012. – Vol. 154(1). – P. 73–76.
133. Spycher, B.D. Phenotypes of childhood asthma: are they real? [Text] / B.D. Spycher, M. Silverman, C.E. Kuehni // *Clin. Exp. Allergy.* – 2010. – Vol. 40(8). – P. 1130–1141.
134. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [Text] / H. Mosbech, R. Deckelmann, F. de Blay [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 134(3). – P. 568–575.
135. T lymphopaenia in relation to body mass index and TNF-alpha in human obesity: adequate weight reduction can be corrective [Text] / S. Tanaka, F. Isoda, Y. Ishihara [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2001. – Vol. 54(3). – P. 347–354.

136. Tang, Q. The Foxp3+ regulatory T cell: a jack of all trades, master of regulation [Text] / Q. Tang, J.A. Bluestone // *Nat. Immunol.* – 2008. – Vol. 9(3). – P. 239–244.
137. Th17-mediated inflammation in asthma [Text] / D.C. Newcomb, R.S. Jr. Peebles // *Curr. Opin. Immunol.* – 2013. – Vol. 25(6). – P. 755–760.
138. The Asthma Control Questionnaire as a clinical trial endpoint: past experience and recommendations for future use [Text] / P.J. Barnes, T.B. Casale, R. Dahl [et al.] // *Allergy.* – 2014. – Vol. 69(9). – P. 1119–1140.
139. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey [Text] / M. Thomas, S. Kay, J. Pike [et al.] // *Prim. Care Respir. J.* – 2009. – Vol. 18(1). – P. 41–49.
140. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report [Text] / M. Masoli, D. Fabian [et al.] // *Allergy.* – 2004. – Vol. 59(5). – P. 469–478.
141. The impact of subcutaneous immunotherapy with *Dermatophagoides farinae* and *Dermatophagoides pteronyssinus* on the quality of life of patients with allergic rhinitis and asthma [Text] / J.J. Yepes-Núñez, C. Gómez, Y. Espinoza [et al.] // *Biomedica.* – 2014. – Vol. 34(2). – P. 282–290
142. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs [Text] / C.A. McHorney, J.E. Ware, A.R. Raczek [et al.] // *Med. Care.* – 1993. – Vol. 31(3). – P. 247–263.
143. The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema / S. Guerra, D.L. Sherrill, A. Bobadilla [et al.] // *Chest.* – 2002. – Vol. 122(4). – P. 1256–1263.

144. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults [Text] / D.M. Mosen, M. Schatz, D.J. Magid [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 122(3). – P. 507–511.
145. The relationship of inflammatory cytokines with asthma and obesity [Text] / M. Canöz, F. Erdanen, H. Uzun [et al.] // *Clin. Invest. Med.* – 2008. – Vol. 31(6). – P. E373–E379.
146. The role of mepolizumab in atopic and nonatopic severe asthma with persistent eosinophilia [Text] / H. Ortega, G. Chupp, P. Bardin [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44(1). – P. 239–241.
147. The transcription factor PU. 1 is required for the development of IL-9-producing T cells and allergic inflammation [Text] / H.C. Chang, S. Sehra, R. Goswami [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2010. – Vol. 11. – P. 527–534.
148. Thomson, N.C. Asthma and cigarette smoking [Text] / N.C. Thomson, R. Chaudhuri, E. Livingston // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24(5). – P. 822–833.
149. Thomson, N.C. Lebrikizumab in the personalized management of asthma [Text] / N.C. Thomson, M. Patel, A.D. Smith // *Biologics.* – 2012. – Vol. 6. – P. 329–335.
150. Transforming growth factor-beta 'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset [Text] / M. Veldhoen, C. Uyttenhove, J. van Snick [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2008. – Vol. 9(12). – P. 1341–1346.
151. Treatment in Adults with Asthma [Text] / C. Jonathan, L. Robert, H. Nicola [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 1088–1098.
152. Two year follow-up of clinical and inflammation parameters in children monosensitized to mites undergoing subcutaneous and sublingual immunotherapy [Text] / A. Yukselen, S.G. Kendirli, M. Yilmaz [et al.] // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* – 2013. – Vol. 31(3). – P. 233–241.

153. Untangling asthma phenotypes and endotypes [Text] / I. Agache, C. Akdis, M. Jutel [et al.] // *Allergy*. – 2012. – № 67(7). – P. 835–846.
154. Ware, J.E. Scales for measuring general health perceptions [Text] / J.E. Ware // *Health Serv. Res.* – 1976. – Vol. 11(4). – P. 396–415.
155. Wenzel, S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes [Text] / S. Wenzel // *Clin. Exp. Allergy*. – 2012. – Vol. 42(5). – P. 650–658.
156. Wenzel, S.E. Phenotypes in asthma: useful guides for therapy, distinct biological processes, or both? [Text] / S.E. Wenzel // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 170(6). – P. 579–580.