

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф.Г.ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

БЕШ ОЛЕСЯ МИХАЙЛІВНА

УДК 616.248-056.3-085.37-036.8

**ЕФЕКТИВНІСТЬ АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ У
ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ**

14.01.29 – клінічна алергологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук



Київ – 2017

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті ім. Данила Галицького МОЗ України

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор

Радченко Олена Мирославівна,

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини №2

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, старший науковий співробітник

Рекалова Олена Михайлівна,

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», завідувач лабораторії клінічної імунології

доктор медичних наук, професор

Бездітко Тетяна Василівна,

Харківський національний медичний університет, професор кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб №2 та медсестринства

Захист відбудеться «27» лютого 2017 року о 11-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

Автореферат розісланий «26» січня 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



О.О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Бронхіальна астма (БА) належить до найбільш розповсюджених хронічних хвороб органів дихання (Бездітко Т.В., 2013; Чоп'як В.В., 2013; Костроміна В.П., 2015). Впродовж останніх років запропоновані нові узгоджувальні документи та стандарти терапії, однак досягнути контролю над хворобою вдається не завжди (Фещенко Ю.І., 2010; Перцева Т.О., 2011; Рекалова О.М., 2014). Більшість дослідників пояснює це тим, що у переважної більшості пацієнтів не були використані всі існуючі можливості лікування і моніторингу перебігу БА (Фещенко Ю.І., 2013). Зокрема, це стосується обмеженого застосування алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ). Доведено, що виключно медикаментозне лікування, яке діє на окремі ланки патогенезу БА, не запобігає прогресуванню алергічного процесу (Пухлик Б.М., 2012; Eifan A.O., 2011). Згідно з Декларацією Європейської академії алергології і клінічної імунології (ЕААСІ, 2011), саме АСІТ визнана єдиним методом медичного втручання, який може суттєво впливати на природний перебіг алергічного процесу і сприяти не лише ефективному полегшенню симптомів алергії, але й запобігати прогресуванню хвороби (Корицька І.В., 2012; Пухлик Б.М., 2012). Існуюча в європейській літературі пропозиція застосування АСІТ тільки за відсутності ефекту базисної медикаментозної терапії не може вважатися сьогодні переконливою, адже опубліковані дослідження, які доводять доцільність якнайшвидшого старту АСІТ (Гришило П.В., 2015; Lin S.Y., 2013). Більше того, низка досліджень показала, що ефективність АСІТ тим вища, чим раніше застосовується цей метод лікування (Дитятковська Є.М., 2013; Недельська С.М., 2013).

Найбільш значущими для провокації загострень і прогресування БА є побутові алергени, зокрема алергени кліщів домашнього пороку *Dermatophagoides pteronyssinus* та *Dermatophagoides farinae* (Зайков С.В., 2013; Wang С.М., 2013). Успіхи у галузі молекулярної алергології дозволили запропонувати нову концепцію діагностики алергії на підставі використання окремих компонентів алергенів, зокрема компонентів кліщів домашнього пороку *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1, Der p2 і Der p10) і *Dermatophagoides farinae* (Der f1, Der f2) (Bronnert M., 2012; Valenta R., 2012). Однак в Україні існують лише поодинокі дослідження з використанням методів молекулярної діагностики алергії у хворих на БА.

Зараз проводиться активний науковий пошук імунологічних критеріїв, які б дозволяли моніторувати ефективність АСІТ. Механізм дії АСІТ остаточно не з'ясований, однак існують поодинокі свідчення про те, що він зумовлений збільшенням рівня специфічних IgG4 до компонентів алергенів (X. Lai, 2013), що потребує додаткового дослідження.

Важливим критерієм ефективності терапії є оцінка якості життя (ЯЖ) хворого, адже традиційні методи обстеження не дозволяють оцінити психологічну, соціальну адаптацію пацієнта та його ставлення до хвороби (Пасієшвілі Т.М., 2012; Яшина Л.О., 2016). Існують переконливі дані про те, що ефективність лікування БА значною мірою залежить від прихильності хворого до лікування (Дитятковська Є.М., 2011; Мостовий Ю.М., 2012; Osterberg L., 2005). В Україні

проведені лише поодинокі дослідження з використанням таких можливостей оцінки ефективності лікування, а отримані результати неоднозначні.

Викладена вище ситуація зумовила доцільність проведення дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Клініко-лабораторні особливості перебігу кардіоваскулярних хвороб, бронхіальної астми та патології травної системи за умов надваги та ожиріння» (номер держ. реєстрації 0107U001050).

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування хворих на бронхіальну астму на підставі вивчення доцільності введення в терапевтичний комплекс алерген-специфічної імунотерапії алергенами домашнього порошу і оптимізації контролю за перебігом захворювання.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати частоту та особливості кліщової сенсibiliзації хворих на БА за шкірним алерготестуванням та рівнем специфічних IgE до компонентів алергенів кліщів домашнього порошу.

2. Вивчити акарофауну житла хворих на БА та її відповідність результатам алергологічних досліджень.

3. Оцінити ефективність АСИТ у хворих на БА за клінічними та функціональними тестами, якістю життя хворих і їх прихильністю до лікування.

4. Порівняти ефективність різних способів проведення АСИТ на підставі оцінки клініко-функціональних показників, якості життя пацієнтів і їх прихильності до лікування.

5. Оцінити ефективність АСИТ за динамікою специфічних IgG4 до компонентів алергенів кліщів домашнього порошу *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Об'єкт дослідження: бронхіальна астма (інтермітуюча, персистуюча легкої та середньої важкості) у дорослих.

Предмет дослідження: клініко-функціональні критерії бронхіальної астми, алерген-специфічна імунотерапія, якість життя і прихильність пацієнтів до лікування.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні, стандартні лабораторні, функціональні, алергологічні, імунологічні, акарологічні, анкетне тестування для оцінки контролю астми, якості життя пацієнтів і їх прихильності до лікування, статистичний аналіз результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлена акарофауна у зразках домашнього порошу осель жителів м. Львова, хворих на БА, в яких виявлено чисельну та видову перевагу *Dermatophagoides pteronyssinus* над кліщами *Dermatophagoides farinae* та *Tyrophagus longior*. Імунологічне тестування із застосуванням молекулярної діагностики алергії підтвердило провідну роль алергенів *Dermatophagoides pteronyssinus* у розвитку кліщової алергії у хворих на БА, про що свідчить підвищення показників специфічних IgE до мажорного компоненту алергенів Der p1 понад 0,35 kU/L у 72,2 % обстежених пацієнтів.

Науково обґрунтовано доцільність застосування АСІТ у хворих на БА на підставі істотного зростання показників контрольованості БА, ЯЖ, швидкісних параметрів функції зовнішнього дихання (ФЗД) та зменшення обсягу базисного лікування. Встановлено, що вивчення прихильності пацієнтів до лікування є необхідним компонентом моніторингу контролю БА. Доведено, що показники прихильності до лікування були найвищими серед пацієнтів, які отримують АСІТ сублінгвальним методом.

Отримано наукові дані про те, що визначення динаміки рівня специфічних IgG4 до компонентів алергенів кліщів домашнього пороку *Dermatophagoides pteronyssinus* є імунологічним критерієм ефективності алерген-специфічної імунотерапії, на що вказує зростання специфічних IgG4 до Der p1 у 77,8 % і до Der p2 у 72,2 % обстежених пацієнтів.

Практичне значення одержаних результатів. Акарологічна ситуація в оселях пацієнтів, хворих на БА, дозволила обґрунтувати потребу у проведенні елімінаційних заходів. Доведено, що АСІТ треба підключати навіть у хворих з інтермітуючим перебігом БА, поєднуючи її з базисним лікуванням. Показано, що, обираючи метод АСІТ для хворих на БА, перевагу слід надавати сублінгвальному способу введення алергенів, який є аналогічним підшкірному за ефективністю, однак суттєво підвищує прихильність до лікування.

Запропоновано комплекс показників для моніторингу ефективності лікування хворих на БА, об'єктивної оцінки стану пацієнта, стратифікації ризику, що включає визначення показників контрольованості астми, функції зовнішнього дихання, ЯЖ, прихильності до лікування, контролю за тригерними факторами (Патент України на корисну модель, «Спосіб моніторингу ефективності лікування пацієнтів з бронхіальною астмою»).

Впровадження результатів роботи в практику. Основні результати і положення дисертації впроваджені в практичну роботу консультативної поліклініки Львівської обласної клінічної лікарні, алергологічного відділення 1-ої міської клінічної лікарні ім. Князя Лева м. Львова, Комунального закладу «Самбірська центральна районна лікарня», Яворівської центральної районної лікарні, Жовківської центральної районної лікарні, Обласної комунальної установи «Чернівецька обласна клінічна лікарня», Комунальної установи «Запорізька обласна клінічна лікарня», Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова, Державного закладу «Дорожня лікарня» державного підприємства «Одеська залізниця».

Матеріали дисертації використовуються у навчальному процесі на кафедрах Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Одеського національного медичного університету та Запорізького державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою працею автора. Дисертантом самостійно опрацьовані дані літератури, проведено збір, вивчення і аналіз клінічного матеріалу, визначення чутливості до алергенів. Здобувач брала участь у проведенні спірометричних та імунологічних досліджень. Автором власноруч створена комп'ютерна база цифрових даних, проведений їх статистичний аналіз, на підставі якого підготовлені до друку наукові праці, написані

всі розділи дисертації. Дисертант забезпечила впровадження результатів у практику охорони здоров'я і навчальний процес на кафедрах медичних вузів України. У публікаціях не використані ідеї співавторів.

Апробація результатів дослідження. Основні положення роботи обговорювалися на XXVIII конгресі Європейської академії алергології і клінічної імунології (м. Варшава, 2009), науково-практичній конференції алергологів України (м. Вінниця, 2010), всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої та дорослої алергології: від дитини до дорослого» (м. Запоріжжя, 2013), конференції з міжнародною участю «Наукові та практичні аспекти хронізації неінфекційних захворювань внутрішніх органів» (м. Харків, 2014), міжнародній науково-практичній конференції «Нові стратегії в діагностиці та лікуванні алергічних, аутоімунних, імунодефіцитних захворювань» (м. Трускавець, 2014), міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах Близького зарубіжжя» (м. Київ, 2014), міжнародній науково-практичній конференції «Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук» (м. Одеса, 2014), конгресі Світової федерації українських лікарських товариств (м. Чернівці, 2014), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Бронхіальна астма, алергія, імунологія – сучасні досягнення та перспективи розвитку» (м. Київ, 2015), науково-практичній конференції «Профілактика, лікування та реабілітація в практиці сімейного лікаря» (м. Львів, 2015), XV Ювілейній науково-практичній конференції «Алергія, астма, клінічна імунологія» (м. Лодзь, 2016).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 17 наукових праць, з яких 6 статей – у наукових фахових виданнях України (дві праці одноосібні, дві статті – у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз), 1 стаття – у закордонному виданні, 10 тез – у матеріалах конгресів та конференцій.

Структура і обсяг дисертації. Робота викладена на 158 сторінках машинописного тексту, з яких 131 сторінка займає основний текст, і складається зі вступу, огляду літератури, 4-х розділів власних спостережень, аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних джерел літератури, який включає 211 видань (з яких 111 – кирилицею та 100 – латиницею). Матеріал ілюстровано 28 таблицями та 12 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. На першому етапі виконання роботи, для оцінки частоти кліщової сенсibiliзації у хворих на БА, проведений ретроспективний аналіз амбулаторних карт 899 пацієнтів, що спостерігалися в умовах алергологічного кабінету консультативної поліклініки Львівської обласної клінічної лікарні. Для подальшого проспективного дослідження на підставі критеріїв включення відібрано 104 пацієнти. Критерії включення: вік від 18 до 50 років, діагностована інтермітуюча чи персистуюча БА легкого та середньотяжкого перебігу, наявність показань до АСІТ побутовими алергенами (клінічні прояви, позитивні скарифікаційні проби, підвищений рівень загального

та специфічного IgE), тривалість анамнезу БА не менше року та відсутність попередніх курсів АСІТ.

Пацієнти, які приймали участь у дослідженні, дали письмову згоду згідно вимог Good Clinical Practice та діючого законодавства України (наказ МОЗ України № 66 від 13.02.2006 «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення про комісію з питань етики»).

Діагноз БА встановлювали відповідно до наказу МОЗ України № 868 від 08.10.2013 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі». Пацієнти приймали базисне лікування згідно вказаного вище наказу і міжнародних рекомендацій Global Initiative for Asthma (GINA) 2013, 2014 років. На момент включення до дослідження усі приймали інгаляційні кортикостероїди (будесонід у дозі 200-400 мкг/добу, беклометазона дипропіонат – 200 мкг/добу) або їх комбінації з β_2 -агоністами тривалої дії (будесонід/формотерол 160/4,5мкг, сальметерол/флутиказону пропіонат 50/250 мкг), у разі потреби β_2 -агоністи короткої дії (сальбутамол 100-200 мкг) або комбіновані препарати (іпратропіуму бромід/фенотерол 20/50 мкг/добу). Впродовж року спостереження дозування та кратність прийому препаратів корегувались залежно від результатів об'єктивного обстеження, ФЗД, астма-контроль тесту (АКТ) та оцінки ЯЖ пацієнта. За потреби у базисне лікування вводили антилейкотрієнові препарати (монтелукаст 10 мг/добу).

Методом випадкової вибірки було створено дві групи, з яких основна група (51 пацієнт) окрім базисної терапії отримувала АСІТ (38 – підшкірну, 13 – сублінгвальну). У групу порівняння увійшли 53 пацієнти, які отримували лише базисну фармакотерапію. Групи суттєво не відрізнялися за віком, статтю, тяжкістю БА, вихідними показниками спірометрії, даними АКТ, ЯЖ та прихильності пацієнтів до лікування.

Спостереження за пацієнтами здійснювали впродовж року. Воно включало 4 планових візити і 2 телефонних контакти. На першому візиті в усіх пацієнтів вивчали анамнез із використанням спеціально розробленої анкети, визначали фактори ризику (куріння, супутня патологія, несприятливі побутові й екологічні чинники), проводили клінічне обстеження, тестування з алергенами, комп'ютерну спірометрію з тестом на зворотність бронхіальної обструкції, оцінювали контрольованість БА за допомогою АКТ, показники ЯЖ і прихильності до лікування.

Через 3, 6 і 12 міс лікування оцінювали результати АКТ, показники ФЗД, ЯЖ і прихильності до лікування, проводили моніторинг тригерних факторів. Імунологічні дослідження проводились на першому та останньому візитах. Телефонні контакти здійснювали через 1,5 міс після першого і через 3 міс після третього візиту. Пацієнтам рекомендували вести щоденник самоспостереження, розроблений автором дослідження. На кожному візиті за потребою проводили корекцію лікування.

Оцінку ФЗД проводили за допомогою комп'ютерної спірометрії з використанням комп'ютерного спірометра „ПУЛЬМОВЕНТ – 1.002” (серійний

№ 03/2003, Україна). Оцінювали об'ємні, швидкісні характеристики та показники легеневої вентиляції. Для динамічної оцінки бронхіальної обструкції використовували два критерії (ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за 1 с; ПОШ_{вид} – пікова об'ємна швидкість видиху), які найкраще корелюють зі ступенем звуження дихальних шляхів і мають не лише діагностичне значення, але й дозволяють здійснювати контроль за перебігом й ефективністю терапії БА. Як діагностичний критерій використовувався фармакологічний бронхолітичний тест на зворотність обструкції дихальних шляхів із застосуванням β_2 -агоніста швидкої дії (200 мкг салбутамолу).

Специфічне алерготестування проводили за допомогою скарифікаційних і прик-тестів з набором стандартних побутових алергенів (суміш побутових алергенів та/або кліщі домашнього порошу *Dermatophagoides pteronissinus* і *Dermatophagoides farinae*) виробництва ТОВ «Імунолог» (Україна) та «Севафарма» (Чеська Республіка). Класична АСІТ проводилася шляхом підшкірного введення розчину алергену (ТОВ «Імунолог», Україна) у зростаючих дозах для кожного розведення. Під'язиковий метод терапії проводився стандартизованими екстрактами кліщових алергенів («Севафарма», Чеська Республіка). Концентрація алергену складала 1; 10; 100; 1000 і 10000 JSK/мл (JSK – jednotka standardni kvality – стандартна якісна одиниця).

Імунологічні дослідження включали визначення загального IgE сироватки крові методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою системного аналізатора Multiscan Plus («Labsystems», Франція) та рівнів специфічних IgE до компонентів алергенів кліщів домашнього порошу *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1, Der p10) та специфічних IgG4 до мажорних компонентів *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1 та Der p2) за допомогою апарата ImmunoCAP 100 («PhadiaAB», Швеція).

Акарологічні дослідження передбачали вивчення структури акарокомплексу домашнього порошу осель (подушки, ковдри, матраци) хворих на БА та здорових осіб (контроль). Акарологічний аналіз виконувався на кафедрі медбіології, паразитології та генетики Запорізького національного медичного університету згідно угоду про співпрацю. Визначали показники частота виявлення виду кліщів домашнього порошу в досліджуваних приміщеннях.

Ступінь контрольованості БА визначали за допомогою АКТ. Для оцінки ЯЖ пацієнтів використаний опитувальник Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) (Juniper E.F., 2009), адаптований для України. Прихильність пацієнтів до лікування оцінювали за бальною системою на підставі результатів власної анкети, яка включала 7 питань (максимальна кількість балів – 7).

Математична і статистична обробка результатів досліджень проводилася на персональному комп'ютері за допомогою ліцензійного програмного пакета „Statistica 10” (StatSoft, США).

Результати досліджень та їх обговорення. Згідно з результатами шкірного алерготестування 899 амбулаторних хворих на БА, висока сенсibiliзація до кліщів домашнього порошу виявлена у 78,8 % пацієнтів. Отримані дані підтверджують, що саме алергія до кліщів домашнього порошу сприяє маніфестації і прогресуванню БА.

У 104 відібраних для обстеження та лікування пацієнтів підтвердженням atopічної природи хвороби було підвищення вмісту загального IgE у сироватці крові. Серед них у 71 (68,3 %) пацієнта його рівень у 1,5-2,5 раза перевищував нормативні показники і склав у середньому ($196,2 \pm 6,2$) МО/мл, у 26 (25,0 %) хворих зареєстроване перевищення норми у 4-5 разів – ($451,5 \pm 29,8$) МО/мл, а у 7 (6,7 %) пацієнтів значення загального IgE взагалі перевищували 1000 МО/мл. Крім того, у 36-ти пацієнтів проведена молекулярна діагностика алергії. З них у 26 (72,2 %) встановлено підвищення рівня специфічних IgE до мажорного компонента алергену *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1). Водночас показники специфічного IgE до мінорного компонента алергену кліщів домашнього пороку – тропоміозину (Der p10) – були підвищеними лише у трьох пацієнтів (8,3 %). Отже проведене тестування підтвердило провідну роль алергенів *Dermatophagoides pteronyssinus* у розвитку кліщової алергії, що співпадає з даними літератури (Fratì F., 2012).

Для вивчення структури акарокомплексу домашнього пороку обстежено 30 житлових приміщень міста Львова (в 23-ох проживали хворі на БА, а в 7-ох – здорові люди). Виявлена фауна кліщів, яка представлена 3 видами, що належать до 2 родин і 1 ряду: ряд Acariformes, підряд Astigmata, родина Pyroglyphidae (*Dermatophagoides pteronyssinus* Trouessart, 1897; *Dermatophagoides farinae* Hughes, 1961), родина Acaridae (*Tyrophagus longior*). Зі всіх видів пірогліфід у домашньому поросі обстежених помешкань домінували за чисельністю та поширеністю *Dermatophagoides pteronyssinus* (72,8 % проб пороку). Згідно результатів багатьох попередньо проведених досліджень встановлено, що чисельність кліщів залежить від біотопу, причому дерматофагоїди в фауні пороку постелі досягають 92,0 % загальної чисельності кліщів (Павліченко В.І., 2003, Недельська С.М., 2008). Згідно отриманих даних, дерматофагоїдні кліщі в цьому біотопі досягали ще більшого рівня (до 96,1 %). Вони були виявлені в 52,2 % обстежених помешкань пацієнтів, хворих на БА, і в 28,6 % ($p < 0,05$) квартир здорових осіб. Отже хворі на БА істотно частіше піддаються сенсibiliзації через постійний алергізуючий фон, у якому вони тривало перебувають.

Одним із напрямків наукових пошуків сьогодні є розробка комплексних способів оцінки ефективності терапії. В роботі запропонований комплексний спосіб моніторингу ефективності лікування, що включав оцінку контрольованості захворювання за допомогою АКТ, визначення показників зовнішнього дихання, дослідження ЯЖ пацієнтів, їх прихильності до лікування та моніторинг тригерних факторів.

У процесі дослідження встановлено, що загальний показник АКТ основної групи становив на старті дослідження ($15,4 \pm 0,4$) бала з 25 можливих, а групи порівняння – ($15,3 \pm 0,2$) бала, $p_{0-n} > 0,05$, тобто астма в обох групах була погано контрольованою. Через 12 міс лікування в обох групах відмічалось зростання показника загальної контрольованості астми, однак істотно вищим він був у пацієнтів групи, що приймали АСІТ (табл. 1).

Пацієнти основної групи впродовж року лікування показали зростання контрольованості хвороби за всіма критеріями АКТ, однак найбільш вираженим був

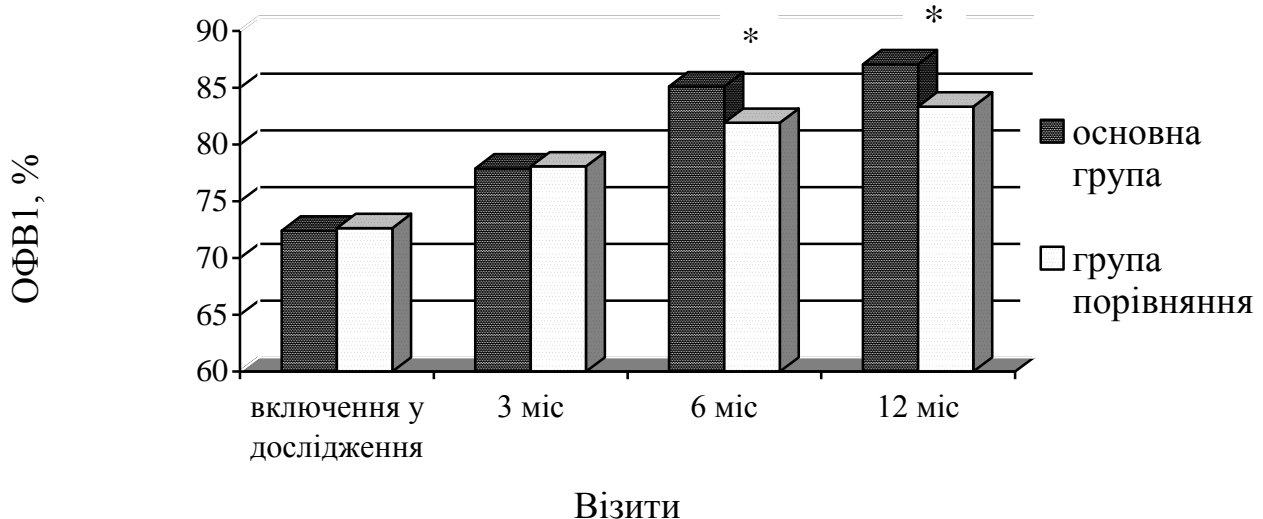
регрес нічних симптомів ($p < 0,05$). На момент завершення дослідження у пацієнтів, які приймали АСІТ, істотно кращою була сумарна контрольованість денних ($3,9 \pm 0,1$) бала проти ($3,6 \pm 0,1$) бала, $p < 0,05$) і нічних ($4,6 \pm 0,1$) бала проти ($4,0 \pm 0,1$) бала, $p < 0,05$) симптомів та сумарна контрольованість нападів ядухи ($4,1 \pm 0,1$) бала проти ($3,8 \pm 0,1$) бала, $p < 0,05$).

Таблиця 1

Динаміка загального показника контрольованості астми

	Перший візит (включення в дослідження)	Другий візит (3 міс)	Третій візит (6 міс)	Четвертий візит (12 міс)
Основна група	$15,4 \pm 0,4$	$17,8 \pm 0,3$	$18,2 \pm 0,1$	$21,4 \pm 0,4$
Група порівняння	$15,3 \pm 0,2$	$17,2 \pm 0,2$	$17,8 \pm 0,1$	$19,4 \pm 0,3$
p	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$

Покращання контрольованості БА було підтверджено результатами спірометричних досліджень. Під час включення у дослідження середні показники $ОФВ_1$ у хворих обох груп достовірно не відрізнялись – ($72,4 \pm 0,8$) % в основній групі та ($72,6 \pm 0,7$) % у групі порівняння ($p_{o-n} > 0,05$). Через рік лікування, різниця між показниками $ОФВ_1$ основної групи та групи порівняння була статистично достовірною ($87,1 \pm 0,4$) % проти ($83,3 \pm 0,4$) %, $p_{o-n} < 0,05$) (рис. 2).



Примітка. * – $p < 0,05$.

Рис. 2. Динаміка $ОФВ_1$ впродовж 12 місяців спостереження

Подібний приріст показників спостерігався і за рівнем $ПОШ_{вид}$. Отримані нами динамічні зміни клініко-функціональних показників дозволяють стверджувати, що комплексна терапія із включенням АСІТ виявилася ефективнішою.

ЯЖ пацієнтів, визначена за допомогою опитувальника AQLQ за 7-ми бальною шкалою, показала, що на старті дослідження пацієнти обох груп відзначали

обмеження активності ((3,6 ± 0,1) бала в основній групі і (3,3 ± 0,1) бала у групі порівняння, $p > 0,05$) та наявність виражених симптомів БА ((3,2 ± 0,1) бала та (3,1 ± 0,1) бала, $p > 0,05$), що супроводжувалось порушенням емоційної рівноваги ((3,7 ± 0,1) бала та (3,6 ± 0,1) бала, $p > 0,05$).

Сумарна оцінка ЯЖ складала у хворих основної групи (3,6 ± 0,1) бала, а в групі порівняння – (3,5 ± 0,1) бала, $p > 0,05$. Отже, БА негативно впливала на ЯЖ хворих, створюючи певні психологічні, емоційні і фінансові проблеми, хвороба обмежувала життєву активність пацієнтів і їх працездатність, призводила до соціальної дезадаптації та психологічного дискомфорту, вимагала значних обмежень у способі життя.

Через 3 міс від початку лікування ситуація суттєво змінилася, фізична складова якості життя стала кращою в обох групах, покращився і емоційний стан пацієнтів. Сумарний показник ЯЖ пацієнтів через 3 міс після початку дослідження склав (4,4 ± 0,1) бала в основній групі і (4,3 ± 0,1) бала у групі порівняння, $p > 0,05$. Через 6 міс амбулаторного лікування він досяг (4,8 ± 0,1) та (4,6 ± 0,1) бала відповідно ($p < 0,05$), а через 12 міс – (5,3 ± 0,1) бала і (4,9 ± 0,1) бала ($p < 0,05$). Тобто в основній групі показники ЯЖ на момент завершення дослідження були істотно кращими, ніж у групі порівняння, що підтвердило ефективність АСІТ.

Зміни стосувались і прихильності пацієнтів до лікування, яка значною мірою впливає на ефективність лікування. Так на початку дослідження середні показники прихильності пацієнтів до лікування були низькими і складали відповідно (3,2 ± 0,3) та (3,3 ± 0,2) бала ($p > 0,05$) в основній групі та групі порівняння. Щоб змінити ситуацію, під час кожного візиту проводилися індивідуальні бесіди щодо потреби тривалого лікування і постійного проведення елімінаційних заходів відносно кліщів домашнього пороку. Також перевірялись правильність техніки інгаляції препаратів базисної та симптоматичної терапії, дотримання схеми та методики проведення АСІТ. За потреби проводилася корекція схеми лікування. У більшій частини (35 – 68,6 %) пацієнтів основної групи впродовж дослідження вдалось зменшити добові дози інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) та β_2 -агоністів пролонгованої дії, що позитивно вплинуло на показники прихильності до лікування. Натомість у групі порівняння лише у 6 (11,3 %) ($p < 0,05$) пацієнтів вдалося знизити добові дози ІКС, а у 12 (22,6 %, $p < 0,05$) пацієнтів навіть виникла потреба розширити базисне медикаментозне лікування. Таку ситуацію можна пояснити тим, що поєднане застосування АСІТ та базисної фармакотерапії не тільки контролює запалення, але й дозволяє досягти толерантності до алергенів.

Через 3 міс прихильність пацієнтів до лікування зросла в обох групах ((4,1 ± 0,1) та (4,0 ± 0,1) бала, $p > 0,05$). Серед хворих основної групи не було зареєстровано жодного випадку самовільного порушення режиму АСІТ. Водночас у 4 (7,5 %) пацієнтів групи порівняння виявлені порушення режиму медикаментозного лікування і проведена заміна інгаляційного пристрою. Зростання показників прихильності зберігалось в обох групах і через 6 ((4,5 ± 0,1) і (4,2 ± 0,3) бала, $p < 0,05$) та 12 міс ((5,9 ± 0,1) та (5,6 ± 0,1) бала, $p < 0,05$). Отже, прихильність до лікування за умов застосування АСІТ була більшою через 6 та 12 міс лікування.

Значне місце в роботі відводилось моніторингу чинників, які сприяли розвитку загострень і прогресуванню БА, що дозволяло корегувати тригерне

навантаження, зокрема куріння, і зменшити його вплив на перебіг хвороби. Впродовж дослідження в обох групах збільшилась кількість пацієнтів, які не курили чи кинули курити, з 28 (54,9 %) до 33 (64,7 %) пацієнтів в основній групі та з 31 (58,5 %) до 34 пацієнтів (64,2 %) у групі порівняння.

Найбільш поширеним і добре вивченим методом проведення АСІТ є класичний підшкірний. Водночас більшість практичних лікарів відзначає певні проблеми його здійснення. Перш за все, це потреба частих візитів до алерголога, больові відчуття і незручності під час ін'єкції алергену, необхідність обов'язкового спостереження за станом пацієнта після процедури. Така ситуація диктує потребу застосування альтернативних неінвазивних методів АСІТ. В роботі здійснений порівняльний аналіз результатів АСІТ серед 38 пацієнтів, що отримували підшкірну АСІТ (Ia підгрупа), та 13 хворих, яким застосований сублінгвальний спосіб її проведення (Iб підгрупа).

Проведені дослідження показали, що на початку лікування середні показники загальної контрольованості хвороби за АКТ склали в підгрупі Ia ($15,6 \pm 0,1$) бала, а в підгрупі Iб – ($15,0 \pm 0,2$) бала ($p < 0,05$). Через 3 міс у підгрупі, що приймала підшкірну АСІТ, загальний показник контрольованості зріс до ($17,9 \pm 0,1$) бала, а у підгрупі, що отримувала сублінгвальну АСІТ, до ($17,4 \pm 0,2$) бала, $p > 0,05$). Через 6 міс терапії показники АКТ дорівнювали ($18,2 \pm 0,1$) бала та ($18,2 \pm 0,2$) бала відповідно ($p > 0,05$). Зростання утримувалося в обох групах і через 12 міс ($21,4 \pm 0,1$) бала та ($21,1 \pm 0,3$) бала, $p > 0,05$).

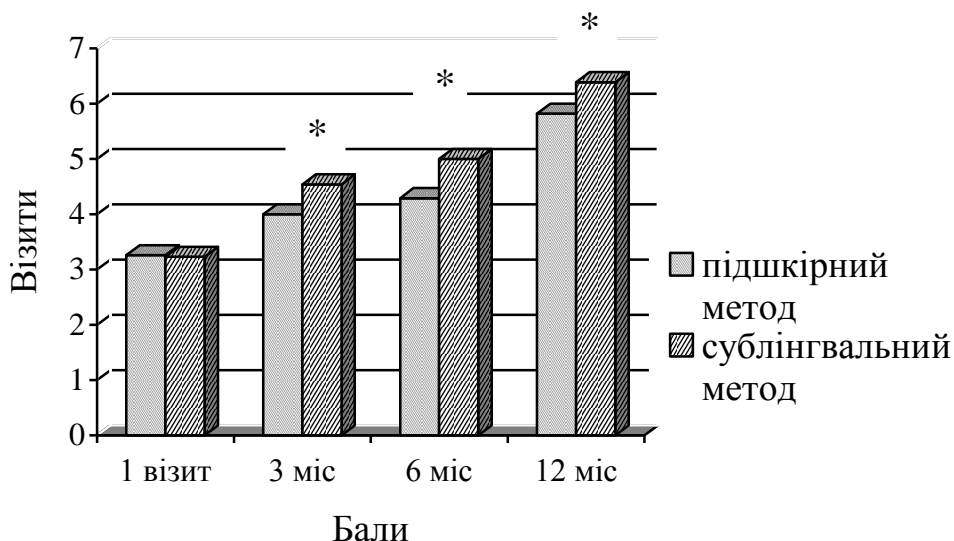
Динамічні зміни показників АКТ супроводжувалися також зростанням спірометричних показників, зокрема $ОФВ_1$ та $ПОШ_{вид}$. Під час включення до дослідження середні значення $ОФВ_1$ в обох підгрупах суттєво не відрізнялися, у підгрупі Ia вони склали ($73,6 \pm 0,9$) %, а у підгрупі Iб – ($69,7 \pm 1,8$) % ($p > 0,05$). Через 3 міс показник $ОФВ_1$ підвищився в підгрупі Ia до ($79,2 \pm 0,7$) % і у підгрупі Iб до ($73,9 \pm 1,7$) % ($p > 0,05$). Позитивна динаміка спостерігалась також через 6 ($84,8 \pm 0,5$) %, і ($85,9 \pm 0,7$) %, $p > 0,05$ та 12 міс ($86,9 \pm 0,5$) % та ($87,7 \pm 0,6$) %, $p > 0,05$). Водночас спостерігалась позитивна динаміка у показниках $ПОШ_{вид}$ в обох підгрупах. За 12 міс спостереження $ПОШ_{вид}$ у пацієнтів підгрупи Ia збільшилась на 14,8 %, у підгрупі Iб – на 16,3 %, ($p < 0,05$).

Загальна оцінка ЯЖ на старті дослідження складала у хворих Ia підгрупи ($3,6 \pm 0,1$) бала, а у Iб – ($3,4 \pm 0,1$) бала ($p > 0,05$). Через 3 міс від початку спостереження, фізична складова ЯЖ стала суттєво кращою в обох підгрупах, як і емоційний стан пацієнтів. Сукупні показники ЯЖ пацієнтів через 3 міс лікування становили відповідно ($4,4 \pm 0,1$) бала в підгрупі Ia і ($4,3 \pm 0,1$) бала у підгрупі Iб ($p > 0,05$), а вже через 6 міс ці показники дорівнювали відповідно ($4,9 \pm 0,1$) бала та ($4,7 \pm 0,1$) бала, ($p > 0,05$). Покращення ЯЖ утримувалося і через 12 міс лікування (відповідно ($5,3 \pm 0,1$) бала і ($5,1 \pm 0,1$) бала, ($p > 0,05$)).

Таким чином, сублінгвальне введення препаратів АСІТ за ефективністю повністю відповідало підшкірному введенню.

У процесі дослідження порівняли прихильність до лікування у пацієнтів, які приймали АСІТ підшкірним і сублінгвальним методами. На початку дослідження цей показник був низьким в обох підгрупах і складав ($3,3 \pm 0,1$) бала та

($3,2 \pm 0,1$) бала ($p > 0,05$) відповідно в Іа і Іб підгрупах. Через 12 міс показник прихильності до лікування був вищим у пацієнтів, які отримували сублінгвальну АСІТ, і дорівнював ($6,3 \pm 0,2$) бала проти ($5,8 \pm 0,1$) бала, $p < 0,05$ (рис. 3). Хворі відзначали особливу легкість у проведенні такого методу лікування, у них не було потреби у частих візитах до медичного закладу для проведення АСІТ, що не лише економило час, але й забезпечувало певний психологічний комфорт.



Примітка. * – $p < 0,05$.

Рис. 3. Динаміка показників прихильності хворих до лікування

Впродовж дослідження серед пацієнтів обох підгруп не зареєстровано жодного випадку самовільного порушення режиму АСІТ. Застосування АСІТ дозволило серед пацієнтів обох підгруп (27 (71,0 %) пацієнтів підгрупи Іа та 9 (69,2 %) пацієнтів підгрупи Іб) знизити фармакологічне навантаження. Троє (7,9 %) пацієнтів Іа підгрупи змогли перейти виключно на монотерапію із застосуванням АСІТ. Підхід до зменшення обсягу базисного лікування був індивідуальним, при якому рішення про зменшення обсягу терапії приймали на підставі оцінки клінічних та функціональних параметрів, показників АКТ та якості життя. Усі пацієнти переносили АСІТ добре, під час її проведення не спостерігалось жодної важкої системної реакції на введення алергену.

Для підтвердження ефективності АСІТ вивчили динаміку рівня специфічних IgG4 до мажорних компонентів алергенів кліщів *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1 і Der p2) у 18 пацієнтів. Встановлено динамічне зростання показників специфічних IgG4 до мажорних компонентів алергенів *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1 – у 77,8 % обстежених, Der p2 – у 72,2 % пацієнтів). Такі результати показують, що моніторування рівня специфічних IgG4 до мажорних компонентів алергенів кліщів *Dermatophagoides pteronyssinus* можна вважати інформативним імунологічним критерієм оцінки ефективності АСІТ кліщовими алергенами у хворих на БА.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне обґрунтування та нове вирішення актуального завдання сучасної клінічної алергології щодо підвищення ефективності лікування хворих на інтермітуючу та персистуючу легку чи середньої важкості бронхіальну астму шляхом вивчення ефективності введення в терапевтичний комплекс алерген-специфічної імунотерапії алергенами домашнього порошу й оптимізації контролю за перебігом захворювання.

1. Шкірне алерготестування виявляє підвищену чутливість до алергенів кліщів домашнього порошу у 78,8 % хворих на бронхіальну астму, що супроводжується підвищенням показників специфічного IgE до мажорного компонента алергену *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1) у 72,2 % обстежених.

2. За акарологічним аналізом побутового порошу житла хворих на бронхіальну астму у 52,2 % випадків виявляються кліщі *Dermatophagoides pteronyssinus* і *Dermatophagoides farinae*, що істотно частіше ніж у помешканнях осіб без проявів бронхіальної астми ($p < 0,05$). За чисельністю і частотою серед виявлених кліщів домінує (72,8 %) вид *Dermatophagoides pteronyssinus*. Ці результати також підтверджено позитивними скарифікаційними пробами, підвищеним рівнем загального та специфічного IgE у даних пацієнтів.

3. Застосування алерген-специфічної імунотерапії дозволяє досягти впродовж 12 місячного лікування істотно кращих результатів за контрольованістю астми ($(21,4 \pm 0,4)$ бала проти $(19,4 \pm 0,3)$ бала, $p < 0,05$), показниками ОФВ₁ ($(87,1 \pm 0,4)$ % проти $(83,3 \pm 0,4)$ %, $p < 0,05$), якості життя ($(5,3 \pm 0,1)$ бала проти $(4,9 \pm 0,1)$ бала, $p < 0,05$) та прихильності до лікування ($(5,9 \pm 0,1)$ бала проти $(5,6 \pm 0,1)$ бала, $p < 0,05$), що дозволяє знизити фармакологічне навантаження у 68,6 % пацієнтів ($p < 0,05$). Водночас 22,6 % пацієнтів, які отримують лише базисне лікування, потребують збільшення кількості та доз медикаментів.

4. Сублінгвальний метод проведення алерген-специфічної імунотерапії дозволяє досягти ідентичних підшкірному введенню результатів контрольованості астми, показників функції зовнішнього дихання, якості життя, але супроводжується значно вищою прихильністю пацієнтів до лікування ($(6,3 \pm 0,2)$ бала проти $(5,8 \pm 0,1)$ бала, $p < 0,05$).

5. Зростання у процесі лікування рівня специфічних IgG4 до мажорних компонентів алергенів кліщів домашнього порошу *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1 – у 77,8 % і Der p2 – у 72,2 % пацієнтів) свідчить про ефективність алерген-специфічної імунотерапії бронхіальної астми.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Алерген-специфічну імунотерапію інтермітуючої і персистуючої легкого та середнього ступеня важкості бронхіальної астми потрібно поєднувати з навчанням пацієнтів, елімінаційними заходами щодо кліщів домашнього порошу і базисною фармакотерапією.

2. Обираючи метод алерген-специфічної імунотерапії у хворих на бронхіальну астму, перевагу слід надавати сублінгвальному способу введення алергенів, який

суттєво підвищує прихильність до лікування. При цьому кожний пацієнт повинен отримати в письмовій формі алгоритм дій у разі розвитку неординарних ситуацій.

3. У процесі динамічного спостереження рекомендується застосовувати комплексне моніторування ефективності лікування, яке включає, крім визначення показників функції зовнішнього дихання, також оцінку параметрів якості життя, контрольованості бронхіальної астми (астма-контроль тест), прихильності до лікування та постійний моніторинг тригерних факторів.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Беш О.М. Вивчення ефективності алерген-специфічної імунотерапії побутовими алергенами в лікуванні бронхіальної астми / О.М. Беш, О.М. Радченко, А.З. Бандрівська // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – №3. – С.12–14. *(Здобувачем обстежено хворих, проведена статистична обробка результатів, підготовлено статтю до друку).*

2. Беш О.М. Алерген-специфічна імунотерапія і її місце в лікуванні бронхіальної астми: сучасний стан проблеми / О.М. Беш, О.М. Радченко // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2014. – №3. – С. 77-85. *(Здобувачем проведено пошук та аналіз наукової літератури, підготовлено статтю до друку).*

3. Беш О.М. Порівняльний аналіз ефективності різних методів алерген-специфічної імунотерапії бронхіальної астми / О.М. Беш, О.М.Радченко // Wiadomości Lekarskie. – 2014. – №2. – С. 387–390. *(Здобувачем обстежено хворих, проведено статистичний аналіз результатів і підготовлено статтю до друку).*

4. Беш О.М. Аналіз результатів комплексного моніторування ефективності лікування бронхіальної астми / О.М. Беш // Буковинський медичний вісник. – 2015. – № 1. – С. 22–25. *(Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній базі Google Scholar).*

5. Беш О.М. Акарофауна житла та сенсibiliзація до алергенів кліщів домашнього пороку серед хворих на бронхіальну астму / О.М. Беш, В.І. Павліченко // Астма і алергія. – 2015. – № 1. – С. 27–30. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, статистичний аналіз результатів, написаний текст статті).*

6. Беш О.М. Аналіз прихильності до лікування пацієнтів, хворих на бронхіальну астму / О.М. Беш // Галицький лікарський вісник. – 2015. – № 1. – С. 6-8. *(Журнал включено до міжнародної наукометричної бази Index Copernicus).*

7. Моніторинг побутових тригерних чинників бронхіальної астми / О.М. Беш, В.І. Павліченко, О.М. Радченко, А.З. Бандрівська // Вісник наукових досліджень. – 2015. – №1. – С. 16–19. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його статистичне опрацювання і підготовка до друку).*

8. Study of the possibility to achieve control of bronchial asthma in patients infected with intracellular pathogens / О.М. Besh, L.V. Besh // The XXVIII EAACI Congress. – Warsaw, 2009. – P.115. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його статистичну обробку і підготовку до друку).*

9. Беш О.М. Аналіз застосування специфічної імунотерапії в лікуванні бронхіальної астми у дорослих // О.М. Беш, О.М. Радченко, А.З. Бандрівська //

Матеріали науково-практичної конференції алергологів України. – Вінниця, 2010. – С. 102. *(Здобувачем зібрано, систематизовано та проаналізовано матеріал і підготовлено статтю до друку).*

10. Беш О.М. Аналіз показників контролю бронхіальної астми на фоні комбінованої терапії із застосуванням алерген-специфічної імунотерапії побутовими алергенами / О.М. Беш, О.М. Радченко, А.З. Бандрівська // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2011. – № 2. – С. 98. (Матеріали III з'їзду алергологів України, 27-29 вересня 2011). *(Здобувачем обстежено хворих та проведено аналіз результатів, підготовлено тези до друку).*

11. Беш О.М. Вплив алерген-специфічної імунотерапії бронхіальної астми на прихильність пацієнтів до лікування / О.М. Беш // Матеріали конференції з міжнародною участю «Наукові та практичні аспекти хронізації неінфекційних захворювань внутрішніх органів». – Харків, 2014. – С. 31.

12. Беш О.М. Динаміка клініко-функціональних показників у хворих на бронхіальну астму під впливом алерген-специфічної імунотерапії / О.М. Беш, О.М. Радченко, А.З. Бандрівська // Матеріали XV Конгресу світової федерації українських лікарських товариств. – Чернівці, 2014. – С. 127–128. *(Дисертантом проведено обстеження пацієнтів та статистичну обробку матеріалу, підготовлено тези до друку).*

13. Беш О.М. Результативність моніторингу бронхіальної астми на фоні застосування алерген-специфічної імунотерапії: симптоми, загострення і якість життя / О.М. Беш, О.М. Радченко, М.В. Мазур // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах Близького зарубіжжя». – Київ, 2014. – С. 27–31. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготовлено матеріал до друку).*

14. Беш О.М. Особливості перебігу бронхіальної астми на фоні застосування алерген-специфічної імунотерапії / О.М. Беш // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук». – Одеса, 2014. – С. 32–35.

15. Беш О.М. Динамічна оцінка показників якості життя хворих на бронхіальну астму на фоні застосування алерген-специфічної імунотерапії / О.М. Беш // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Бронхіальна астма, алергія, імунологія – сучасні досягнення та перспективи». – Київ, 2015. – С. 17.

16. Беш О.М. Нові можливості оцінки ефективності алерген-специфічної імунотерапії бронхіальної астми / О.М. Беш, О.М. Радченко, Н.І. Гринчишин // Матеріали науково-практичної конференції «Профілактика лікування та реабілітація в практиці сімейного лікаря». – Львів, 2015. – С. 25. *(Здобувачем проведено збір та статистичну обробку матеріалу, узагальнення отриманих результатів, написання тез).*

17. Besh O.M. Immunologiczne potwierdzenie skuteczności immunoterapii astmy oskrzelowej / O.M. Besh, O.M. Radchenko // XV Jubileuszowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa «Alergia astma immunologia kliniczna». – Lodz, Poland, 2016. – P. 33. *(Здобувачем проведено набір матеріалу, його статистичний аналіз та узагальнення, оформлено тези до друку).*

АНОТАЦІЯ

Беш О.М. Ефективність алерген-специфічної імунотерапії в лікуванні хворих на бронхіальну астму. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.29 – клінічна алергологія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2017.

Дисертація присвячена вивченню актуального завдання клінічної алергології, що полягає у підвищенні ефективності лікування бронхіальної астми (БА) шляхом введення в терапевтичний комплекс алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) алергенами кліщів домашнього пороку і вдосконалення моніторного спостереження за перебігом хвороби і лікуванням. Наведено результати ретроспективного аналізу обстеження 899 хворих на БА та проспективного обстеження 104 пацієнтів віком від 18 до 50 років з діагностованою інтермітуючою чи персистуючою БА легкого та середньоважкого перебігу. Встановлено підвищену чутливість до мажорного алергену кліщів домашнього пороку у 78,8 % хворих на БА, підтверджено домінуючу роль алергенів кліщів *Dermatophagoides pteronyssinus* у розвитку кліщової сенсibiliзації. В переважній більшості осель, де проживали хворі на БА, виявлені кліщі, серед яких за чисельністю і частотою також домінував вид *Dermatophagoides pteronyssinus*. Доведено, що застосування АСІТ дозволяє досягти впродовж 12 - місячного лікування істотно кращих результатів за контрольованістю астми, показниками ОФВ₁, якістю життя, прихильністю до лікування, що сприяло зниженню фармакологічного навантаження у 68,6 % пацієнтів. Показано, що показники прихильності до лікування були найвищими серед пацієнтів, які отримували АСІТ сублінгвальними алергенами, ефективність якої була аналогічною з ефективністю класичного підшкірного методу. Доведено, що визначення динаміки рівня специфічних IgG4 до компонентів алергенів кліщів домашнього пороку *Dermatophagoides pteronyssinus* є імунологічним критерієм ефективності АСІТ, на що вказує зростання специфічних IgG4 до Der p1 у 77,8 % і до Der p2 у 72,2 % обстежених пацієнтів.

Ключові слова: бронхіальна астма, кліщі домашнього пороку, алерген-специфічна імунотерапія, астма-контроль тест, якість життя, прихильність до лікування.

АННОТАЦИЯ

Беш О.М. Эффективность аллерген-специфической иммунотерапии в лечении больных бронхиальной астмой. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.29 – клиническая аллергология. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2017.

Диссертация посвящена изучению эффективности лечения больных бронхиальной астмой (БА) на основании исследования целесообразности введения в терапевтический комплекс аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) аллергенами клещей домашней пыли и усовершенствованию мониторинга течения и

лечения болезни. Приведены результаты ретроспективного анализа обследования 899 больных БА и проспективного наблюдения за 104 пациентами в возрасте от 18 до 50 лет с диагностированной интермиттирующей и персистирующей БА легкого и среднетяжелого течения.

Выявлено, что за год лечения и наблюдения общий показатель астма-контроль теста (АКТ) вырос в обеих группах, однако в основной группе, которая получала АСИТ, этот показатель был выше – $(15,4 \pm 0,4)$ балла и $(21,4 \pm 0,4)$ балла, $(p < 0,05)$ в основной группе и $(15,3 \pm 0,3)$ балла и $(19,4 \pm 0,3)$ балла $(p < 0,05)$ в группе сравнения. Средние показатели объема форсированного выдоха за первую секунду выросли в обеих группах, однако лучшие результаты также были получены в основной группе $((87,1 \pm 0,4) \%$ против $(83,3 \pm 0,4) \%$, $p < 0,05)$.

Качество жизни пациентов определялось с помощью опросника Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) и его суммарная оценка в начале исследования составляла у больных основной группы $(3,6 \pm 0,1)$ балла, а в группе сравнения $(3,5 \pm 0,1)$ балла $(p > 0,05)$. Через двенадцать месяцев лечения этот показатель улучшился в обеих группах и достиг $(5,3 \pm 0,1)$ балла и $(4,9 \pm 0,1)$ балла $(p < 0,05)$ соответственно.

Для определения показателей приверженности пациентов к лечению была создана анкета для опроса пациентов, которая включала 7 вопросов. В начале исследования средний показатель приверженности к лечению был низким в обеих группах $((3,2 \pm 0,3)$ балла и $(3,3 \pm 0,2)$ балла, $p > 0,05)$. За год лечения приверженность к лечению выросла в обеих группах, однако существенно лучшие показатели были выявлены в группе больных, получавших АСИТ, уже через шесть месяцев терапии, что сохранилось и через 12 месяцев $(5,9 \pm 0,1)$ балла и $(5,6 \pm 0,1)$ бала, $p < 0,05)$. Проводился мониторинг триггерных факторов БА, что позволяло, в частности уменьшить количество курящих больных. В обеих группах увеличилось количество пациентов, которые не курили или бросили курить (с $54,9 \%$ до $64,7 \%$ в основной группе и с $58,5 \%$ до $64,2 \%$ в группе сравнения).

В процессе акарологических исследований клещи домашней пыли выявлены в $52,2 \%$ квартир больных БА и в $28,6 \%$ $(p < 0,05)$ жилищ здоровых людей. Среди клещей по численности $(72,8 \%)$ доминировал вид *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Проводили иммунологические исследования с определением уровня общего IgE, специфического IgE к *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1, Der p10) и специфических IgG4 к Der p1 и Der p2. Установлено повышенную чувствительность к мажорным аллергенам клещей домашней пыли у $78,8 \%$ больных БА, что подтверждает доминирующую роль аллергенов клещей *Dermatophagoides pteronyssinus* в развитии клещевой сенсибилизации.

В течение года лечения у $68,6 \%$ пациентов, которые принимали АСИТ, удалось снизить фармакологическую нагрузку, в то время как в группе сравнения – лишь в $11,3 \%$ $(p < 0,05)$, а у $22,6 \%$ $(p < 0,05)$ потребовалось увеличения количества и доз медикаментов. Увеличение уровня специфических IgG4 к мажорным компонентам аллергенов клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* свидетельствует об эффективности АСИТ клещевыми алергенами: рост показателей IgG4 к Der p1 выявлен у $77,8 \%$ и к Der p2 у $72,2 \%$ пациентов.

Сублингвальный способ проведения АСИТ позволил достичь идентичных подкожному методу результатов контроля астмы, показателей функции внешнего дыхания, качества жизни и сопровождался достоверно лучшей приверженностью пациентов к лечению ($6,3 \pm 0,2$ баллов против $5,8 \pm 0,1$ баллов, $p < 0,05$).

Ключевые слова: бронхиальная астма, клещи домашней пыли, аллерген-специфическая иммунотерапия, астма-контроль тест, качество жизни, приверженность к лечению.

ABSTRACT

O. Besh. Efficacy of the allergen-specific immunotherapy when treating the patients suffering from bronchial asthma. – The manuscript.

Thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences in the educational training 14.01.29 – Clinical Allergology – State institution «National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2017.

This thesis is dedicated to the research of the effectiveness of treatment of Bronchial Asthma (BA) based on a study of expediency of introducing of the Allergen-Specific Immunotherapy (ASIT) into the therapeutic complex with the allergens of home dust and the improving of the monitoring of a disease course and treatment. The results of a retrospective analysis of survey of 899 patients suffering from BA and the prospective examination of 104 patients aged 18 to 50 years diagnosed with intermittent or persistent BA of a mild and moderate course are provided. An increased sensitivity to allergens mites of home dust has been found in 78.8 % of the patients suffering from BA, the dominant role of *Dermatophagoides pteronyssinus* allergens in the development of in of a tick sensitization has been confirmed. In most households with the sick people with BA the ticks have been found, among which the dominant species were the *Dermatophagoides pteronyssinus*. It has been proved that within 12 months the use of ASIT allows to achieve the significantly better results in accountability of asthma indexes of FEV₁ (Forced exhaled volume in 1 second), quality of life, adherence to treatment thereby reducing the burden of the pharmacological load of 68.6 % of the patients. It is shown that adherence rates were the highest among patients receiving ASIT with the sublingual allergen. The scientific data indicated that the dynamics of specific IgG4 to the major allergen components of the dust mites is the immunological criterion of the effectivity of the allergen-specific immunotherapy according to the increase in specific IgG4 to Der p1 in 77.8 % and to Der p in 72.2 % of the examined patients.

Key words: bronchial asthma, house dust mites, allergen-specific immunotherapy, asthma control test, quality of life, adherence to treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АКТ	астма-контроль тест
АСІТ	Алерген-специфічна імунотерапія
БА	бронхіальна астма
ІКС	інгаляційні кортикостероїди
ОФВ ₁	об'єм форсованого видиху за 1 секунду
ПОШ _{вид}	пікова об'ємна швидкість видиху
ФЗД	функція зовнішнього дихання
ЯЖ	якість життя
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire (опитувальник якості життя)
Der p1	мажорний компонент алергену кліща домашнього порогу Dermatophagoides pteronyssinus 1
Der p2	мажорний компонент алергену кліща домашнього порогу Dermatophagoides pteronyssinus 2
ЕААСІ	European Academy of Allergy and Clinical immunology - Європейська академія алергології і клінічної імунології
GINA	Global Initiative for Asthma (Глобальна стратегія з астми)
IgE	імуноглобуліни класу Е
IgG4	імуноглобуліни класу G4

Підписано до друку: 20.01.17 р. Формат 60x90/16.
Гарнітура Times New Roman. Папір офсетний.
Умов. друк. арк. 0,9 Тираж 100 прим.
ЛНМУ ім. Данила Галицького
вул. Пекарська, 69 м. Львів 79010