

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

На правах рукопису

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:
Радченко Олена Мирославівна
доктор медичних наук, професор



Львів – 2017

Зміст

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	4
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ І ОЦІНКИ ЙОГО ЕФЕКТИВНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	6
1.1 Актуальні аспекти етіології і патогенезу бронхіальної астми.....	13
1.2 Алерген-специфічна імунотерапія і її місце у лікуванні бронхіальної астми	20
1.3 Сучасні можливості оцінки ефективності терапії бронхіальної астми	30
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	40
2.1 Дизайн та методологія дослідження.....	40
2.2 Клініко-функціональні методи дослідження.....	43
2.3 Методи акарологічних досліджень.....	46
2.4 Методи шкірного алерген-специфічного тестування і проведення алерген-специфічної імунотерапії.....	47
2.5 Імунологічні методи.....	49
2.6 Методи специфічного анкетного тестування та забезпечення вимог біоетики	51
2.7 Статистичний аналіз результатів обстеження	56
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ	57
3.1 Клініко-анамнестична характеристика бронхіальної астми у обстежених пацієнтів	57
3.2 Аналіз клініко-функціональних показників пацієнтів, їх якості життя і прихильності до лікування на момент включення в дослідження.....	62

РОЗДІЛ 4. СЕНСИБІЛІЗАЦІЯ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ДО АЛЕРГЕНІВ КЛІЩІВ ДОМАШНЬОГО ПОРОХУ ТА СКЛАД АКАРОФАУНИ ЇХ ОСЕЛЬ	67
4.1 Особливості побутової сенсибілізації серед хворих на бронхіальну астму	67
4.2 Акарологічний портрет житла пацієнтів, хворих на бронхіальну астму	70
РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ	75
5.1 Клінічна ефективність та показники функції органів зовнішнього дихання	75
5.2 Моніторинг тригерних чинників бронхіальної астми у обстежених пацієнті	85
5.3 Динамічна оцінка показників якості життя пацієнтів, хворих на бронхіальну астму	87
5.4 Прихильність хворих на бронхіальну астму до лікування	91
РОЗДІЛ 6. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ МЕТОДІВ АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ	99
6.1 Моніторинг ефективності різних методів алерген-специфічної імунотерапії бронхіальної астми	99
6.2 Аналіз динамічної оцінки імунологічних критеріїв ефективності алерген-специфічної імунотерапії бронхіальної астми	106
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	110
ВИСНОВКИ.....	129
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	131
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	129
Додаток 1.....	155
Додаток 2.....	157

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АКТ	астма-контроль тест
АСІТ	алерген-специфічна імунотерапія
БА	бронхіальна астма
БАІ	інтермітуюча бронхіальна астма
БАІІ	легка персистуюча бронхіальна астма
БАІІІ	персистуюча бронхіальна астма середньої важкості
ВООЗ	Всесвітня Організація Охорони Здоров'я
ГП	група порівняння
ГРВІ	гострі респіраторні вірусні інфекції
ІКС	інгаляційні кортикостероїди
ІФН	інтерферон
ОГ	основна група
ОФВ ₁	об'єм форсованого видиху за 1 секунду
ПОШ _{вид}	пікова об'ємна швидкість видиху
СЛАСІТ	сублінгвальна алерген-специфічна імунотерапія
ФЖЄЛ	форсована життєва ємність легень
ФЗД	функція зовнішнього дихання
ЯЖ	якість життя
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire (опитувальник якості життя)
Der p1	мажорний компонент алергену кліща домашнього пороку <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> 1
Der p2	мажорний компонент алергену кліща домашнього пор <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> 1
Der f	мажорний компонент алергену кліщів домашнього пороку <i>Dermatophagoides farinae</i>
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical immunology

Європейська академія алергології і клінічної

GINA	Global Initiative for Astma (Глобальна стратегія з астми)
IgE	імуноглобуліни класу E
IgG4	імуноглобуліни класу G4
IL	interleukin (інтерлейкін)
HDM	hous dust mite (домашній порошок)
TNF	Tumor necrosis factors (тумор некротичний фактор)
Th	T-helper (T-хелпер)

ВСТУП

Актуальність теми. Бронхіальна астма (БА) належать 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 лише 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 C.M., 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, 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, 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 АСІТ у хворих на БА за клінічними та функціональними тестами, якістю життя хворих і їх прихильністю до лікування.
4. Порівняти ефективність різних способів проведення АСІТ на підставі оцінки клініко-функціональних показників, якості життя пацієнтів і їх прихильності до лікування.
5. Оцінити ефективність АСІТ 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 пороку 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 компонента 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, якості життя, швидкісних параметрів функції зовнішнього дихання (ФЗД) та зменшення обсягу базисного лікування. Встановлено, що вивчення прихильності пацієнтів до лікування є необхідним компонентом моніторингу контролю бронхіальної астми. 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 контролюваності 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.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ І ОЦІНКИ ЇЇ ЕФЕКТИВНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Бронхіальна астма (БА) – актуальна медична і соціальна проблема, яка сьогодні потребує все більшої уваги не лише через постійне зростання захворюваності, але й через зниження якості життя пацієнтів та зростання економічних витрат на їх лікування. Не зважаючи на розширення уявлень стосовно сутності даної патології, появу нових фармацевтичних препаратів для її терапії, результати лікування хворих нерідко залишаються незадовільними. Саме тому особливої актуальності набуває пошук способів, які б дозволили підвищити ефективність базисної терапії БА.

Впродовж останніх років міжнародними і вітчизняними узгоджувальними документами запропонований комплекс заходів, який дозволяє контролювати БА, однак залишається багато хворих, у яких досягти контролю хвороби не вдається. Результати багатьох чужоземних і вітчизняних досліджень, які аналізували причини відсутності контролю БА у конкретних пацієнтів, дозволяють стверджувати, що для переважної більшості таких хворих не використані всі існуючі терапевтичні можливості [55, 100, 175]. Зокрема, це стосується недостатнього призначення алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ). Водночас згідно з існуючими міжнародними узгоджувальними документами АСІТ визнана практично єдиним методом лікування, який впливає на природний перебіг алергічного процесу і сприяє не лише ефективному полегшенню симптомів алергії, але й дозволяє отримати тривалий ефект після завершення лікування та запобігти прогресуванню хвороби [22, 59, 88, 151]. Положення декларації підтверджені багаторічним досвідом клінічних випробувань та результатами мета-аналізів [56, 88].

1.1 Актуальні аспекти етіології і патогенезу бронхіальної астми

Найсучасніші міжнародні узгоджувальні документи пропонують окремо виділяти фактори, які зумовлюють виникнення астми, та фактори, які призводять до загострення хвороби (тригери або фактори ризику). Серед факторів, які зумовлюють виникнення астми виділяють:

1. фактори схильності - генетично детермінована здатність до алергічних процесів;
2. причинні фактори (алергени) - сенсibiliзують дихальні шляхи і викликають початок хвороби;
3. сприятливі фактори - підвищують ризик виникнення хвороби на фоні впливу причинних факторів, зокрема: куріння, забруднення навколишнього середовища, респіраторні вірусні інфекції тощо [51, 82, 83, 157].

Факторами ризику (тригерами), які викликають повторні загострення хвороби, можуть бути не лише алергени, а й холодне повітря, фізичне навантаження, респіраторні вірусні інфекції, метеофактори, надмірні емоційні навантаження тощо [43, 70, 141].

Різнманітні алергени сенсibiliзують дихальні шляхи, створюючи у схильних осіб умови для розвитку алергічного запалення бронхів та клінічної маніфестації симптомів БА. Впродовж останніх років з'являється все більше доказів того, що найвагоміше значення в розвитку і прогресуванні БА відіграють алергени домашнього порохи [57, 59, 131]. Сьогодні доведено, що домашній порох, будучи одним із найактивніших інгаляційних алергенів, гіперчутливість до якого виявляється у більшості пацієнтів, хворих на БА, водночас є багатоконпонентним за своїм складом. До складу домашнього порохи входять волокна одягу та покриття меблів, лупа та шерсть домашніх тварин, бактерії та спори грибів тощо. Однак, основним джерелом алергенів домашнього порохи є кліщі. Ще в 1964 році нідерландський професор R. Voorhost із співробітниками довів існування причинно-наслідкового зв'язку

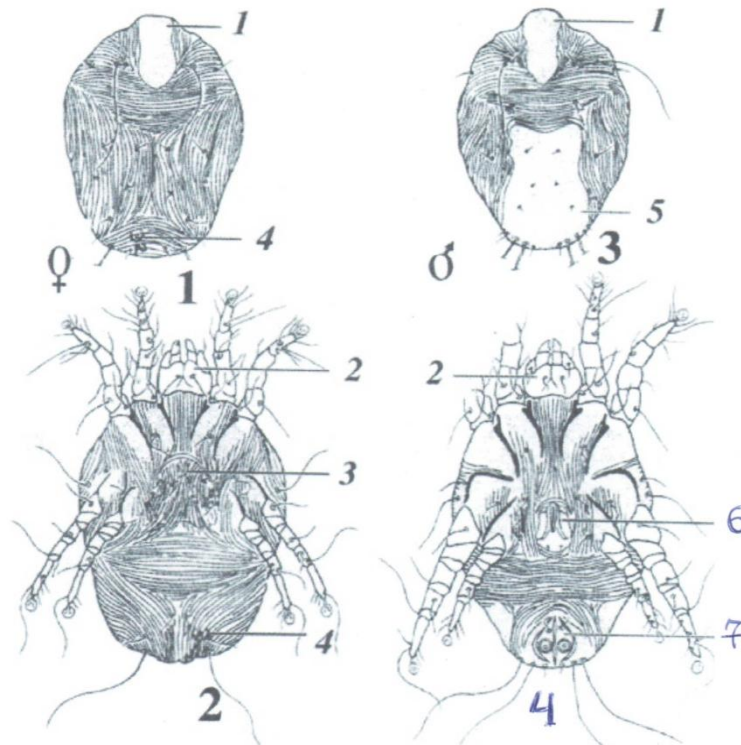
між кліщами домашнього пороку і розвитком алергічних хвороб у людини [54, 87]. З цього часу проблема алергії до кліщів домашнього пороку не втрачає своєї актуальності.

Доведено, що розмноженню та виживанню кліщів домашнього пороку у житлових помешканнях сприяють вологість, комфортна температура, доступність джерела харчування (злущений епітелій людської шкіри). D. Vervloet et al. [24] досліджували зв'язок між контрольованістю БА та рівнем вмісту алергенів кліщів домашнього пороку в матрацах, на яких спали пацієнти. Отримані результати дозволили авторам довести існування зв'язку між концентрацією алергенів кліщів домашнього пороку та ризиком розвитку важких нападів БА [67, 161].

Вивченням проблеми алергії до кліщів домашнього пороку займаються не лише медики, але і біологи, оскільки дана проблема має два аспекти: акарологічний та імунологічний [35, 41]. Світова фауна кліщів домашнього пороку налічує більше 150 видів [41, 44]. Однак основним джерелом алергенів є кліщі родини Pyroglyphidae. Домінуюче положення в акароценозі домашнього пороку, як правило, займають кліщі сімейства Pyroglyphidae - *Dermatophagoides pteronyssinus* та *Dermatophagoides farina* (рис. 1.1). Вони обидва мають широке географічне поширення, однак, *Dermatophagoides pteronyssinus* побутує виключно в домашньому поросі, тоді як *Dermatophagoides farinae* зустрічається також і в полові, муці тощо. Друге місце після пірогліфід за частотою виявлення і чисельністю в акарофауні домашнього пороку посідають кліщі сімейства Acaridae, їх алергени також можуть провокують розвиток алергічної патології [41, 57, 119, 146].

Викладена вище ситуація диктує потребу вивчення структури акарокомплексів домашнього пороку різних регіонів, що дозволяє оцінити експозицію кліщових алергенів у безпосередньому оточенні людей. Порівняльний аналіз результатів акарологічних досліджень, проведених у різних країнах світу, свідчить про те, що акарокомплекс домашнього пороку має регіональну специфіку [3, 41]. Водночас ідентифікація кліщових

алергенів у зразках домашнього пороку дозволила довести, що маса кліщів у поросі квартир хворих на бронхіальну астму досягає 165 мг/г [40, 73].



Примітки:

1. 1 – проподосомальний щит;
2. 2 – гнатосома;
3. 3 – яйцевивідний отвір;
4. 4 – трубка, що веде у сім'яприймач, і склеротизована частина його стінок;
5. 5 – дорсальний опістосомальний щит;
6. 6 – статевий апарат;
7. 7 – вентральний опістосомальний щит.

Рис. 1.1. *Dermatophagoides pteronyssinus*.

В Україні фауністичні дослідження кліщів побутового пороку проводилися лише в Запорізькому регіоні, де виявлено 8 їх видів: 4 види пірогліфід (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*,

Euroglyphus longior, *Euroglyphus maynei*), один вид гліцифагід (*Glycyphagus domesticus*), один вид акаридєвих кліщів (*Acarus siro*), один вид хейлетид (*Cheyletus eruditus*) і один вид ацеосєїд (*Proctolaelaps domestica*) [66, 71].

Наукове зацікавлення проблемою алергії до кліщів домашнього пороку знайшло відображення у працях, які підтвердили її роль у маніфестації БА в переважної більшості пацієнтів [57, 73]. Існуючі на сьогоднішній день дані дозволяють стверджувати, що у пацієнтів може виявлятися підвищена чутливість як до комплексного алергену кліщів, так і до окремих його компонентів. [58, 125, 178] Успіхи у галузі рекомбінантних алергенів призвели до розробки нової концепції діагностики алергії на основі компонентів алергенів - молекулярної діагностики алергії. На сьогоднішній день вченими виявлено та охарактеризовано велику кількість компонентів алергенів із різних джерел і цей перелік в процесі наукового прогресу постійно зростає. Зокрема, виділені різні компоненти алергенів кліщів домашнього пороку *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1, Der p2 і Der p10), *Dermatophagoides farinae* (Der f1, Der f2) [74, 131, 162]. Виділені алергенні компоненти відрізняються між собою за здатністю зв'язувати антитіла, зокрема імуноглобуліни класу Е, що лягло в основу поділу компонентів кліщових алергенів на головні (або мажорні), ІgЕ-антитіла до яких виявляють більше ніж у половини сенсibiliзованих осіб і другорядні (або мінорні), ІgЕ-антитіла до яких виявляють менше ніж у 10 % хворих [1, 131, 162].

Впродовж останніх років суттєво розширилися уявлення стосовно патогенезу БА. Висока ефективність застосування глюкокортикостероїдних препаратів для лікування симптомів БА довела, що в основі хвороби лежить хронічний запальний процес, який сприяє розвитку гіперреактивності бронхів, що проявляється клінічними симптомами (ядуха, приступоподібний кашель тощо).

Це дозволило вже у 1995 році у доповіді ВООЗ спільно із Національним Інститутом здоров'я (США) подати нове визначення поняття

БА: «Астмою є хронічний запальний процес дихальних шляхів, до якого залучені численні клітини, особливо мастоцити, еозинофіли і Т-лімфоцити. У схильних індивідуумів це запалення викликає рецидивні напади ядухи, задишки, стиснення в ділянці грудної клітки і кашлю, особливо вночі і/або під ранок. Ці симптоми зазвичай асоціюються з поширеним, але мінливим погіршенням дихання, яке хоча б частково регресує спонтанно або при лікуванні. Запалення також є причиною асоційованого підвищення реактивності дихальних шляхів на численні збудники» [10, 19, 55, 100].

Доведено, що провідна роль у розвитку хронічного алергічного запалення належить першому реагінозалежному типу алергічних реакцій за класифікацією P.Gell, R.Coombs (1968), який характеризується гіперпродукцією реагінових антитіл (IgE) у відповідь на звичайний контакт з широко розповсюдженими алергенами зовнішнього середовища. Впродовж останніх років погляди на atopію і зумовлені нею алергічні хвороби суттєво змінилися. Показано, що провідну роль у розвитку IgE-опосередкованої atopічної патології відіграє хелперна субпопуляція Т-лімфоцитів (Th2 - алергенспецифічні CD4⁺ Т-клітинні клони), яка надмірно активується внаслідок суттєвого зниження супресії (дефіцит Th1 - алергенспецифічних CD8⁺ Т-клітинних клонів) [54]. Дослідження показали, що на мастоцитах і базофілах експресовано особливий високоафінний рецептор до IgE – FcRI. Важливо, що зв'язування IgE з цим рецептором відбувається ще до їх зустрічі з антигеном, що відрізняє IgE від антитіл, які відносяться до імуноглобулінів інших класів і їх зв'язків із клас-специфічними FcR [25, 32, 45, 154]. Під час потрапляння розчинного алергену у внутрішнє середовище організму цей алерген швидко зв'язується з IgE, які вже раніше були зафіксованими на базофілах тканин і крові [22, 76, 140, 165]. Внаслідок чого відбувається ушкодження фосфоліпідів клітинних мембран, починається поступлення йонів кальцію всередину клітини і вивільнення медіаторів.

Під впливом алергічних стимулів активуються Th2, які починають секретувати інтерлейкіни (IL) - IL4, IL6, IL10, IL13, що веде до збільшення

утворення специфічних IgE-антитіл, які фіксуються на мастоцитах (тканинні базофіли) і базофілах крові [2, 31, 177, 193].

Медіатори, що виділяються з базофілів тканин і крові, умовно можна поділити на дві групи. Першу групу складають речовини, які містяться у гранулах цих клітин у готовому вигляді: гістамін, еозинофільний і нейтрофільний хемотаксичні фактори, протеази. Друга група медіаторів утворюється у процесі активації базофілів під час алергічної реакції. Відомо, що активація клітин веде до утворення активної форми фосфоліпази A₂, яка, своєю чергою, призводить до відщеплення арахідонової кислоти з фосфоліпідів клітинної мембрани. Вільна арахідонова кислота метаболізується двома шляхами – циклоксигеназним з утворенням простагландинів і ліпоксигеназним з утворенням лейкотрієнів C₄, D₄, E₄, B₄ [23, 46, 47]. Окрім того, в активованих мастоцитах індукуються тромбоцитоактивуючий фактор та інші цитокіни – TNF, IL1, IL4, IL5, IL6, IL8, IL3, GM-CSF [48, 58], секретуються особливі протеази – триптаза, хімаза, карбоксипептидаза і катепсин G [6, 48].

Саме медіатори базофілів тканин і крові забезпечують виникнення симптомів і синдромів алергічних реакцій негайного типу, викликаючи пошкодження тканин системно або місцево через вазодилатацію, скорочення гладкої мускулатури бронхів, гіперсекрецію у слизових оболонках, локальний протеоліз [27, 166]. Якщо алерген не елімінується швидко, до зони алергічної реакції притягуються інші клітини (еозинофіли, нейтрофіли). Паралельно з Th2 виділяються цитокіни (IL3, IL5, гланулоцитарно – макрофагальний колонієстимуляційний фактор), які також сприяють переміщенню у шоківий орган активних мігруючих клітин. Ці новоприбулі до зони алергічної реакції клітини (еозинофіли, нейтрофіли, макрофаги), своєю чергою, також піддаються стимуляції і виділяють медіатори (лейкотрієни, простагландини, тромбоксан, фактор активації тромбоцитів) та токсичні протеїни, що ще більше підсилює запальний процес і сприяє створенню вогнища хронізації запалення [78, 85, 95, 106].

Водночас треба відзначити, що на диференціювання Th-клітин та синтез і секрецію IgE впливають різні цитокіни [52, 62, 85, 117]. Зокрема, IL4, що утворюється Th-клітинами, гальмує продукцію інтерферону-гамма Т-лімфоцитами і зміщує диференціювання їх попередників до Th2-клітин, які, своєю чергою, додатково секретують IL4 [26, 33, 48, 197]. Натомість, ІФН-гамма сприяє диференціюванню клітин у Th1 - лімфоцити [48, 58, 117]. Таким чином, антиген, що потрапляє в організм, може запускати відповідь Th1- або Th2-типу. Напрямок цієї реакції залежить від природи і способу дії антигену, від генетичних чинників та факторів зовнішнього середовища [48, 94, 116].

Доведено, що окрім IgE, у формуванні гіперчутливості негайного типу у хворих на БА приймають участь алергеноспецифічні IgG1 і IgG4, які викликають дегрануляцію еозинофілів, базофілів і мастоцитів після контакту з алергеном [48, 140, 194]. Механізм дії IgE-реагінів вивчений досить детально, тоді як щодо IgG4-антитіл залишається багато нез'ясованих питань. Описано, що антитіла цього класу володіють цитофільністю до мастоцитів і базофілів, на яких розташовуються рецептори до IgG4 (Fcγ4R) [27, 55, 195, 209]. Однак алергени не викликають дегрануляції цих клітин, навантажених IgG, що, можливо, пов'язано з функціональною моновалентністю IgG4-антитіл [25, 94]. Окремі автори висловлюють припущення, що молекула IgG4-антитіла нейтралізує свою функціональну моновалентність, тобто нездатність самотійно вивільняти із клітин-мішенів медіатори, вбудовуючись між молекулами IgE-антитіл, розташованими на поверхні клітин [94, 210].

Відомо, що з IgG4 пов'язані не тільки реагінові, але й блокуючі антитіла [7, 48, 116]. Зокрема, при проведенні алерген-специфічної імунотерапії, яка полягає у тривалому дозованому введенні пацієнту причинно-значущого алергену, відбувається утворення специфічних IgG і перебудова Т-клітинного складу в бік Th1-клітин [22, 53, 94, 211]. Таким чином у цьому випадку у пацієнта досягається перемикання імунної

відповіді на Th1 - залежну IgG-відповідь [57, 128, 196]. Зміна подачі алергенного матеріалу призводить до зміни імунної відповіді, що значною мірою пояснює ефект АСІТ [23, 47, 163].

Сьогодні для діагностики алергічних хвороб і для виявлення етіологічно значущого алергену застосовують різні імунологічні методи *in vitro*, зокрема визначення рівня загального IgE і алерген-специфічних IgE-антитіл [61, 80, 105].

Таким чином, не зважаючи на значне зацікавлення дослідників проблемою виникнення та прогресування БА, сучасні уявлення про патогенез цієї хвороби залишають ряд нез'ясованих питань, хоча можна стверджувати, що основним напрямком патогенетичної терапії БА є АСІТ.

1.2 Алерген-специфічна імунотерапія і її місце у лікуванні бронхіальної астми

Згідно існуючих міжнародних і вітчизняних узгоджувальних документів, напрацьовані спільні підходи до лікування БА, які передбачають навчання пацієнтів, елімінацію тригерних чинників, АСІТ, базисне та симптоматичне медикаментозне лікування [10, 22, 82, 100, 141]. Однак і сьогодні залишається багато хворих, у яких досягти контролю хвороби не вдається. Відомо, що виключно медикаментозне лікування, яке діє на окремі ланки патогенезу БА, не попереджає прогресування алергічного процесу, а після завершення застосування ліків симптоми алергії знову поновлюються [82, 141]. Результати багатьох досліджень, які аналізували причини відсутності контролю БА у конкретних пацієнтів, дозволяють стверджувати, що для переважної більшості таких хворих не використані всі існуючі терапевтичні можливості [9, 30]. Зокрема, це стосується і недостатнього призначення АСІТ, принцип якої полягає у введенні в організм пацієнта причинно-значимих алергенів у дозах, що поступово збільшуються.

Доведено, що саме АСІТ є єдиним методом медичного втручання, який може суттєво впливати на природній перебіг алергічного процесу, сприяти ефективному полегшенню симптомів алергії, зумовлювати тривалу дію після завершення лікування та запобігати прогресуванню хвороби [23, 51, 52, 145].

У попередньому підрозділі відзначено, що основною складовою патогенезу БА є зміщення Th1-типу відповіді на Th2-тип та гіперпродукція IgE. У цьому контексті особливо привабливим виглядає можливість лікування цієї недуги шляхом корекції балансу Th1/Th2-лімфоцитів [44, 157]. Враховуючи механізми виникнення atopії, було висунуто теорію, що парентеральне введення малих доз причинних алергенів може сприяти корекції балансу Th1/Th2-лімфоцитів та зникненню проявів atopії [14, 22, 119, 161]. Багато змінилося з того часу в розумінні сутності БА, однак і сьогодні єдиним методом лікування, який впливає на усі патогенетичні ланки алергічного процесу і має виражений терапевтичний ефект, є АСІТ [10, 157, 164].

Цей метод лікування вперше застосували у 1911 році англійські лікарі L. Noon і G. Freeman для лікування полінозу [24, 56]. У 1918 році R.A. Cooke вперше застосував АСІТ в терапії БА. Важливою подією, яка сприяла отриманню серйозних наукових доказів щодо ефективності АСІТ, було започатковане у 1954 році проведення плацебо-контрольованих досліджень, коли для порівняння ефекту разом з алергенами вперше були використані різноманітні індиферентні речовини (плацебо). Такий підхід на той час був єдиним методом, що дозволив отримати докази ефективності АСІТ [30]. Непересічне значення для вивчення ефективності та якості АСІТ мали роботи Н. Braun (1960), який уперше застосував принцип подвійного сліпого методу під час проведення АСІТ, що дозволило отримати вірогідні об'єктивні дані щодо ефективності цієї терапії [51].

З того часу АСІТ активно використовують для лікування різних варіантів алергічної патології, однак і сьогодні продовжується дискусія щодо доцільності і способів її проведення [27, 56, 110, 147]. З одного боку, в

багатьох міжнародних узгоджувальних документах рекомендовано застосовувати АСІТ лише у разі неефективності традиційного медикаментозного лікування. З другого боку, існують інші переконливі дослідження, які доводять, що ефективність АСІТ зростає, якщо її застосувати вже в перші роки після встановлення діагнозу БА [39, 52, 58]. Активно обговорюються також можливості проведення і порівняння ефективності традиційної парентеральної та під'язикової АСІТ. Однак уже не виникає сумніву, що головною умовою призначення АСІТ пацієнтам з БА, є доведений ІgЕ-опосередкований механізм алергічного запалення [149, 174].

Наукове зацікавлення методом АСІТ супроводжувалося постійними спробами розшифрувати механізми її впливу на перебіг алергічних процесів. Важливою подією у розумінні механізмів АСІТ стали праці K.Ishizaka, S.G. Johansson (1968), які глибше проаналізували механізм алергічних реакцій негайного типу, уточнили роль ІgЕ-антитіл і сприяли розширенню знань щодо дії АСІТ [47].

Показано, що лікувальний ефект АСІТ досягається кількома шляхами, включаючи не лише модифікацію відповіді антиген-антитіло, але й модифікацію співвідношення Т-клітин. Сьогодні доведено, що Th1 субпопуляція лімфоцитів пов'язана переважно із розвитком клітинної відповіді, водночас активація Th2-хелперних клітин - із гуморальною [33, 37, 208]. Доведено, що у разі алергічної патології рівновага між субпопуляціями хелперних клітин зміщена в бік Th2 ($Th1 < Th2$). Протягом останніх років отримані переконливі дані, які дозволяють стверджувати, що застосування АСІТ сприяє зміні співвідношення на користь Th1 ($Th1 > Th2$) [44, 53, 126]. Відомо, що маркерними цитокінами Th1 є інтерферон-гама та ІЛ2, водночас для Th2 - інтерлейкіни 4, 5 і 10 [29, 38, 63, 202]. АСІТ сприяє перебудові імунної відповіді з фенотипу Th2 на Th1 завдяки зниженню продукції інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) та підвищенню – інтерферона-гамма (ІNF- γ) [15, 23, 184].

Після лікування високими дозами алергену встановлюється стан алерген-специфічної анергії в периферійних Т-клітинах, який характеризується зниженням проліферації клітин і виділенням ними цитокінів, водночас підвищується рівень продукції IL-10, який пригнічує специфічні Т-клітини, а також знижує продукцію IgE і підвищує IgG4. Анергічні Т-клітини можуть бути реактивовані цитокінами із тканинного середовища. У разі позитивного ефекту АСІТ анергічні Т-клітини активуються IL-2 і/або IL-15 і стимулюють синтез Th0/Th1-цитокінів та IgG4. У пацієнтів з атопією IL-4 може поновити синтез Th2-цитокінів, що призводить до реактивації алергії [7, 22, 59, 182].

Тривалий час провідні науковці визнавали, що основним механізмом дії АСІТ є утворення так званих «блокуючих» IgG-антитіл [23, 174, 177]. Впродовж останніх років знання стосовно імунних механізмів АСІТ розширилися, зокрема активно вивчається участь антиідіотипових автоантитіл до IgE (a-IgE) [87, 93, 94, 197]. Вважається, що ці антитіла також відносяться до класу IgG і можуть здійснювати блокуючий вплив на імунні механізми алергії [48, 93, 191, 202].

Доведено, що препарати АСІТ взаємодіють з антигенпрезентувальними клітинами, а саме з дендритними клітинами, у місці ін'єкції та в регіональних лімфатичних вузлах. Дендритні клітини індукують Т-регуляторні клітини та Th1. Т-регуляторні клітини і цитокіни, що продукуються – IL-10 і TGF- β (трансформуючий фактор росту- β), – відіграють основну роль у регуляції імунної відповіді при АСІТ. Вони пригнічують синтез IgE, а IL-10 стимулює продукцію ізотипу IgG4. Саме ці два цитокіни безпосередньо пригнічують алергічне запалення [29, 48, 87, 151]. Ще у 1997 році С.А. Akdins, et al. припускали, що провідне значення у терапевтичній дії АСІТ має IL-10, який регулює перемикання синтезу IgE на синтез IgG4 [31, 93, 98, 152].

Відомо, що АСІТ знижує чутливість пацієнта до причинно-значущого алергену, не допускає формування комплексів між фіксованими на клітині - мішені IgE-антитілами та алергеном [48, 116, 125].

Впродовж 1970-1990 років з'явилося багато праць, присвячених вдосконаленню алергенів, які застосовувалися для АСІТ. Водночас гостро постала проблема їх стандартизації, що сприяло не лише розширенню знань щодо структури найбільш актуальних алергенів, але й взаємозв'язку складу алергену та його якісних характеристик. Якість алергенів має вирішальне значення як для діагностики, так і для лікування. У різних країнах існують свої принципи і методи стандартизації [1, 51, 190]. Відповідно до вимог Комітету із стандартизації алергенів при Міжнародному союзі імунологічних товариств, лікувальні алергени для проведення АСІТ стандартизуються за своєю біологічною активністю (міжнародні одиниці, МО). З метою контролю якості алергенів для лікування використовуються міжнародні еталони або внутрішні референс-препарати. Стандартизація алергенної активності опирається на тестах *in vitro* з визначення IgE-антитіл і на шкірних тестах з відповідними позитивним і негативним контролем [17, 58, 75, 191]. У 1990-2000 роках активно проводилось епітопне картування алергенів та створювались їх рекомбінантні аналоги. За цей період розшифрована структура більше 80 алергенів, що дало підстави для розвитку молекулярної алергології та створення алерговакцин майбутнього [71, 141, 211].

Сьогодні існують кілька баз даних алергенів, що містять вичерпну інформацію про них та споріднені родини. Зокрема, офіційна база даних з номенклатури алергенів Міжнародного союзу імунологічних спільнот – <http://www.allergen.org> або база даних літератури з алергенів Allergome – <http://www.allergome.org>.

До найбільш розповсюджених та найпотужніших джерел алергенів належать кліщі домашнього пороку – Der p (*Dermatophagoides pteronyssinus*) 1, 2 та 10; Der f (*Dermatophagoides farinae*) 1, 2, Blo t5 *Blomia tropicalis*. Найбільш значимими щодо розвитку і прогресування БА є кліщі домашнього пороку (house dust mite, HDM) *D. pteronyssinus* і *D. farinae*. Der p1 (цистеїнова протеаза) та Der p2 (родина NPC2) – специфічні маркери чутливості HDM [83, 124, 143, 166]. Більше 80–90 % пацієнтів з алергією до HDM мають IgE

антитіла до одного або обох із цих компонентів [48, 204]. Тому Der p1 та Der p2 можуть використовуватися і як маркери специфічної чутливості, і як критерії оцінки ефективності і доцільності проведення АСІТ до НДМ [1, 66, 182, 208]. Der p10 – це тропоміозин, але лише 10 % пацієнтів з алергією до кліщів домашнього пилу мають антитіла до тропоміозину.

Опубліковані результати багатьох праць, які вивчали зміни імунних показників під впливом АСІТ [18, 19, 37, 174, 177]. Зокрема, у дослідженні ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay), предметом якого було вивчення рівня IgE у крові дорослих хворих на БА з підвищеною чутливістю до кліщів домашнього пороку, встановлено якісне зниження приросту IgE з першого по четвертий рік терапії, однак статистично суттєве зниження відзначалося тільки після трьох років лікування АСІТ [18, 23, 37, 103]. Більше того, існують дослідження, які показали, що під час першого курсу лікування рівень IgE-антитіл може навіть підвищуватися, але у подальшому їх вміст поступово знижується. Водночас, не зважаючи на підвищення IgE пацієнти відзначають добрий клінічний результат АСІТ [66, 97, 118, 186]. Критерієм оцінки ефективності АСІТ, на думку окремих авторів, може служити відношення IgE/IgG [10, 22, 47, 115]. Застосування АСІТ також сприяє пригніченню ефекторних ланцюгів алергічного запалення, а саме зменшується вміст тканинних базофілів, еозинофілів, нейтрофілів і, як наслідок, знижуються рівні медіаторів запалення [33, 48, 156, 164].

Таким чином, відомі на сьогодні дані дозволяють стверджувати, що проведення АСІТ призводить до зміни складу представництва цитокінових маркерів, зниження тканинної (органної) чутливості до експозиції алергену, зниження неспецифічної тканинної гіперреактивності, пригнічення ознак алергічного запалення, які утримуються впродовж тривалого часу. Отже, переваги АСІТ обумовлені унікальною терапевтичною дією, яка поширюється на усі етапи алергічної відповіді. Така широта дії не притаманна жодному з існуючих фармакологічних препаратів [36, 157, 171, 211].

Відомо, що безпосередньою причиною виникнення загострення atopічної БА є сенсibiliзація до побутових алергенів, зокрема домашнього пороку (близько 60 % випадків хвороби) [60, 73]. Описана висока ефективність АСІТ у лікуванні БА з доведеною підвищеною чутливістю до побутових алергенів. З цією метою застосовуються як комплексні алергени домашнього пороку так і алергени окремих його компонентів, зокрема кліщів. Оскільки при введенні алергену в організм хворого досягається імунно-опосередкована підвищена стійкість до алергену, що нагадує ефект вакцинації, алергенні екстракти в науковій літературі часто трактують як «алергенні вакцини» або «алерговакцини» [39, 207].

Нині існує багато способів введення алергенів до організму хворого: підшкірний, інгаляційний, інтраназальний, пероральний, сублінгвальний, аплікаційний, комбінований. Вибір способу, методу та темпу введення алергену залежить від його виду та індивідуальних особливостей пацієнта [32, 56, 207]. АСІТ може проводитись одним або одночасно декількома алергенами. Показано, що у разі застосування різних способів введення алергенів вдається досягти впливу на різні складові механізми толерантності до алергенів [56, 156, 202].

Активно обговорюються переваги і недоліки різних способів проведення АСІТ. В останні роки відзначається підвищена зацікавленість неінвазивними методами [16, 61, 93, 137]. Найбільшого визнання набув сублінгвальний спосіб введення алергенів, оскільки він, на думку багатьох дослідників, є більш безпечним, безболісним, краще переноситься хворими, дає можливість застосовувати досить великі підтримуючі дози причинно-значущих алергенів, що забезпечує кращий та більш тривалий клінічний ефект [56, 181].

Сублінгвальна АСІТ (СЛАСІТ) є ефективною альтернативою підшкірному введенню алергенів [15, 26, 56, 159]. Переваги СЛАСІТ полягають у тому, що пацієнт може застосовувати цей метод самостійно, що дозволяє зменшити частоту візитів до лікаря. Численні дослідження

дозволили довести високу толерантність до такої терапії і незначну кількість побічних місцевих ефектів. Водночас певним недоліком такого лікування є додаткові протипоказання, а саме: ушкодження слизової оболонки ротової порожнини (язви, ерозії); персистуючі хвороби пародонта; відкрита рана в порожнині рота; недавня екстракція зуба або інші стоматологічні хірургічні маніпуляції; гінгівіт, що супроводжується кровоточивістю десен [57, 144, 152, 180, 192]. Масштабний метааналіз результатів подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень ефективності та безпеки АСІТ, проведених впродовж 20 років, не зареєстрував жодного випадку важкої чи загрозової для життя пацієнта реакції при проведенні СЛАСІТ [173, 180, 199, 202].

У численних рандомізованих контрольованих дослідженнях переконливо доведена ефективність підшкірної АСІТ у хворих на БА. Проведено 75 досліджень за участю 3188 хворих, в яких підтверджено, що підшкірна АСІТ зумовлює значне зменшення вираженості симптомів БА і потреби в фармпрепаратах, а також зниження бронхіальної гіперреактивності [142]. Дані Кокранівського огляду, який проаналізував результати 54 багатоцентрових рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень із застосуванням АСІТ при БА, підтверджують наведені вище результати. Усі дослідження відзначали високий профіль безпеки цього методу терапії: під час проведення АСІТ вкрай рідко виникли системні реакції, а місцеві побічні реакції як правило не є важкими і їх можна легко усувати за допомогою фармакотерапії та індивідуальної корекції режиму АСІТ. Більше того, сьогодні доведено, що частота розвитку побічних ефектів зменшується з кожним повторним курсом імунотерапії [9, 16, 60, 89, 192].

Впродовж останніх років з'явилися публікації, в яких описані результати поєднання базисної фармакотерапії та АСІТ. Зокрема, дослідження комбінації стероїдної терапії (флутиказону пропіонату) та АСІТ у хворих на БА, спровоковану кліщами домашнього пороку, показало найкращі результати у пацієнтів з помірною БА [67]. Це ще раз підтверджує

правильність позиції окремих науковців і практиків, які стверджують, що ефективність АСІТ зростає, якщо її застосувати вже в перші роки після встановлення діагнозу БА [22, 74, 190].

Ефективність АСІТ у поєднанні з фармакотерапією у дорослих хворих на БА вивчалася і вітчизняними дослідниками, зокрема І.В. Корицькою [54, 55]. Отримані результати показали, що у разі застосування АСІТ стан хворих на БА прогресивно покращувався, що супроводжувалось зниженням потреби у базисній протизапальній терапії. Через 24 місяці проведення АСІТ 76,2% пацієнтів не потребували базисної терапії фармпрепаратами. Місцеві реакції (гіперемія, інфільтрат у місці введення алергену менший 15 мм у діаметрі, свербіж) були зареєстровані у 4,5 % хворих. У разі появи місцевих реакцій не виникала потреба у відміні АСІТ, проводилася лише відповідна корекція наступних доз антигену. Системні реакції (у вигляді легкого загострення БА з позитивною відповіддю на бронхолітик) були зареєстровані у 1,7 % хворих. У разі виникнення системних реакцій доза алергену зменшувалась на один порядок та застосовувалась більш повільна схема [18, 192, 201].

Вивченням ефективності АСІТ в лікуванні БА у дітей впродовж багатьох років займається професор С.М. Недільська та її учні [72, 73, 74]. Численні роботи цієї Запорізької школи дитячої алергології показали, що комбінована терапія хворих на БА є набагато ефективнішою, аніж лікування виключно засобами фармакотерапії. Ефективність АСІТ у дітей, хворих на БА, сягає 90,3 % у разі легкого перебігу хвороби і 96,94 % - у дітей із середньоважким перебігом. Більше того встановлено, що клінічна ефективність випереджає імунологічні зміни, які відбуваються під впливом АСІТ. Однак оптимальною для формування стійкої ремісії, на думку дослідників, є тривалість проведення АСІТ 4-5 років [23, 56, 133, 205].

Таким чином, розглядаючи різні аспекти застосування АСІТ, можна відзначити, що цей метод дозволяє вже сьогодні ефективно лікувати алергічну патологію. Водночас, науковці бачать подальшу перспективу розвитку АСІТ і продовжують пошук нових препаратів для її реалізації.

Велика увага сьогодні приділяється якості алерговакцин та їх стандартизації. Вивчаються можливості застосування фрагментів молекул алергенів, які зберігають Т-клітинні епітопи алергенів, молекул природніх алергенів із заблокованими В-клітинними епітопами, рекомбінантних і синтетичних пептидів алергенів, здатних змінювати функціональну активність Т-клітин, але не здатних розпізнаватися IgE-антитілами [24, 96, 138]. Розглядаються можливості введення алергену в комбінації з монофосфорил ліпідом А [15, 196], який активує вроджений імунітет і сприяє розвитку Th1-залежної відповіді. Досліджується ефективність і безпека поєднаного застосування АСІТ і анти-IgE терапії [12, 28]. Отже, впродовж останніх років наука та практика пройшли шлях від екстрактів алергенів, що містили суміш алергенних та неалергенних компонентів, отриманих шляхом водної екстракції стартового матеріалу, до рекомбінантних алергенних білків або деяких їхніх пептидів. І це реалії сьогодення.

Описане вище дозволяє підтвердити думку І.С. Гущина [27], який чітко виділив переваги АСІТ над іншими методами лікування алергічних хвороб: збереження тривалої ремісії після завершення успішних курсів АСІТ, попередження розширення спектра алергенів, до яких послідовно формується гіперчутливість, сповільнення прогресування алергічного процесу, зменшення потреби в лікарських препаратах.

Доказова база ефективності АСІТ впродовж останніх років стрімко збільшилася. Контрольовані рандомізовані дослідження продемонстрували її високу ефективність для лікування багатьох алергічних хвороб, зокрема, БА. Водночас, потрібні подальші дослідження, що сприятимуть поглибленню аналізу існуючих даних і розширенню наших знань, які дозволять остаточно зрозуміти та пояснити механізм впливу АСІТ і обрати оптимальний спосіб її проведення.

1.3 Сучасні можливості оцінки ефективності терапії бронхіальної астми

Уже в перших вітчизняних ретроспективних дослідженнях ефективності АСІТ, проведених Р.М. Альошиною [6], було встановлено, що у понад 75 % хворих на БА, які отримували АСІТ, навіть через 10 років зберігалася ремісія. З того часу доказова база ефективності імунотерапії значно розширилася, однак і сьогодні існує потреба пошуку оптимальних способів оцінки ефективності лікування. В цьому контексті на особливу увагу заслуговує поняття контролю БА. У сучасних міжнародних і вітчизняних узгоджувальних документах [22, 36, 65, 157], запропоновані конкретні показники контролю, а саме:

- симптоми мінімальні (максимум двічі на тиждень), в ідеалі – повністю відсутні;
- напади не будять хворого вночі;
- мінімальне застосування β_2 -агоністів короткої дії (рідше ніж 2 рази на тиждень і не частіше ніж 1 раз на добу), в ідеалі відсутня потреба їх застосування;
- відсутні обмеження фізичної активності і добра переносимість фізичних навантажень (хворий веде відповідний віковий спосіб життя).

Якщо один або два із перерахованих вище критеріїв не виконуються, можна говорити про частковий контроль БА [17, 98, 120].

Введення в практичну медицину поняття контролю БА диктувало потребу створення стислих коректних тестів, які б дозволили швидко оцінити ступінь контролю. Перші тести-опитувальники включали більше 20 питань і містили показники спірометрії, визначення кількості еозинофілів у харкотинні тощо. Високоінформативними також виявилися результати вимірювання вмісту оксиду азоту в повітрі, що видихає хворий. Однак, ціна пристрою, який дозволяє здійснювати таке дослідження, поки що не є доступною для більшості практикуючих медичних закладів. Виходячи з вказаного вище,

найважливішою залишається клінічна оцінка ступеня контролю хвороби. Міжнародний узгоджувальний документ GINA 2006 (Global Initiative for Asthma 2006) запропонував для практичного застосування новий критерій ефективності лікування – астма-котроль тест (АКТ), розроблений Nathan R.A. і співавторами у 2004 році, який дозволяє швидко оцінити рівень контролю хвороби на підставі даних анамнезу. Більше того, він дає можливість оцінити контроль БА самим пацієнтом в будь-який час. [120]. Було вибрано 5 запитань, які дають можливість оцінити 5 основних моментів впливу БА на пацієнта, а саме: «задишку», «нічні пробудження», «вплив на активність пацієнта», «потребу в бронходилататорах» і «оцінку пацієнтом контролю над астмою протягом останнього місяця». Розробники тесту довели, що відповіді на питання АКТ корелюють з багатьма додатковими показниками, зокрема спірометричними. Результати апробації цього тесту в багатьох державах, зокрема в Україні, підтверджують його високу надійність і значну прогностичну цінність щодо контрольованості БА [59, 120]. Відомо, що час відведений лікарю на прийом одного пацієнта, є абсолютно недостатнім для спілкування з хворим і об'єктивної оцінки рівня контролю хвороби. Тому застосування чітких, конкретних тестів дозволяє не лише швидко вирішити питання контролю хвороби, але й сприяє формуванню в самого пацієнта правильного розуміння поняття і потреби контролю БА [12, 170].

Водночас, на сьогоднішній день переконливо доведено, що контрольованість БА повинна підтверджуватися показниками функції зовнішнього дихання. Найбільш поширеним способом оцінки вентиляційної здатності респіраторного тракту є спірометрія, яка дає можливість визначити наявність та важкість бронхообструкції, її зворотність, варіабельність, а отже дозволяє оцінити контрольованість БА [75, 142, 148, 158].

Багаторічний пошук причин недостатньої контрольованості БА, проведений великою кількістю дослідників, дозволяє констатувати, що однією з них є недооцінка впливу тригерних факторів, серед яких вагоме значення має куріння. Сьогодні куріння розглядають не лише як фактор

ризик розвитку та загострення БА, але й як тригер, що негативно впливає на подальший перебіг захворювання [11, 74]. Аналіз літературних даних, опублікованих в останні роки, свідчить про те, що поширеність куріння є однаковою серед пацієнтів, хворих на БА, і в загальній популяції [11, 51]. Вплив куріння на функціональні показники дихання у пацієнтів, хворих на БА, які отримували базисне лікування астми протягом року, вивчали Jang і співавтори [69]. У дослідження було включено 843 пацієнти з БА, які впродовж року отримували базисну терапію, включаючи інгаляційні кортикостероїди (ІКС), β_2 -агоністи пролонгованої дії, антилейкотриєнові препарати або навіть пероральні кортикостероїди. У вибірці 527 пацієнтів ніколи не курили, 159 були курящими і 157 виявилися колишніми курцями. Результати дослідження дозволили оцінити залежність між курінням і показниками функції легень. Встановлено, що пацієнти, які курили, мали значно гірші показники, а саме достовірно меншу форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ) та об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁). Більше того, результати тесту з метахоліном показали, що концентрація метахоліну, потрібна для зменшення ОФВ₁ на 20 % у курців, що хворіють на БА, нижча, аніж потрібна для досягнення такого ж ефекту у пацієнтів, які не курили. В процесі дослідження пацієнти, які курили, оцінили контрольованість своєї хвороби за всіма параметрами контролю гірше, ніж ті, хто не курил. Такі результати дозволили дослідникам прийти до висновку, що куріння призводить до погіршення контролю БА, незважаючи на однакову базисну терапію. Такі висновки дослідників ще раз підтверджують, що робота з пацієнтами, скерована на пояснення шкідливості куріння та моніторингу його частоти є невід'ємною складовою підвищення ефективності лікування [148].

Впродовж останніх років з метою оцінки ефективності лікування усе частіше вивчають якість життя пацієнтів, що дозволяє отримати уявлення не лише про те, як хворий відноситься до свого захворювання, але й як він оцінює ефективність свого лікування. Введення оцінки якості життя

обґрунтовано тим, що, по-перше, деякі ефекти лікування може визначити лише пацієнт; по-друге, стандартизована оцінка більш достовірна, ніж неформальна бесіда [50, 153].

Якість життя визначається як «функціональний вплив захворювання і його терапії на пацієнта за його власними відчуттями» [77]. Вона включає в себе соматичні відчуття (пов'язані з симптомами хвороби), фізичні і професійні функції, емоційні і психологічні впливи, а також соціальну адаптацію.

Історія вивчення якості життя бере свій початок з кінця 60-х років минулого століття, однак вітчизняних досліджень з цієї тематики обмаль. В більшості досліджень, в яких використовувалися загальні або спеціально розроблені для астми опитувальники якості життя, доведено, що БА суттєво впливає на якість життя, причому якість життя гірша у хворих з важким перебігом захворювання [49, 107]. На думку багатьох дослідників, БА, особливо її загострення, суттєво впливають на якість життя, змушуючи хворого жити у постійному страху за своє здоров'я. Неприємні суб'єктивні відчуття, об'єктивні патологічні зрушення можуть призвести до зміни поведінки хворого та сприяти порушенню стосунків у родині. Іншими словами БА впливає не лише на якість життя хворого, але й змінює життя його сім'ї. Водночас клінічні дослідження астми часто концентруються на наслідках, які важливі для лікаря, наприклад на вираженості симптомів або легеневій функції. Ці показники далеко не завжди відображують всі характеристики захворювання. Більше того, сприйняття пацієнтом важкості свого захворювання може кардинально відрізнитися від сприйняття лікаря і залежати від різних життєвих обставин і очікувань. Сьогодні в багатьох дослідженнях, присвячених вивченню ефективності різних способів лікування використовують оцінку якості життя, що дає можливість встановити який спосіб лікування є більш вигідним для пацієнта [50, 108].

Застосування опитувальників якості життя сьогодні є далеким від клінічної практики і не існує чітких рекомендацій щодо їх застосування в

рамках оцінки контролю над астмою. Водночас напевне ніхто сьогодні не буде сперечатися з тим, що традиційне медичне заключення, зроблене лікарем, не дає повної інформації щодо впливу хвороби на різноманітні аспекти життя пацієнта, зокрема його емоційну сферу і соціальну адаптацію. Заповнити цю невідповідність може саме оцінка якості життя хворого.

Для оцінки якості життя досліджують психологічне, фізичне, соціальне і духовне благополуччя пацієнта. Стандартним є вивчення показників якості життя за допомогою спеціальних анкет (опитувальників), які діляться на загальні і спеціальні. Спеціальні опитувальники створені для вивчення якості життя хворих з конкретною нозологією [77, 109]. Кожний опитувальник повинен відповідати таким вимогам: багатовимірність; простота і стислість; прийнятність і можливість застосування в різних мовних та соціальних культурах. Важливими також є його психометричні характеристики: надійність (точність вимірювання), валідність (вірогідність) та чутливість (виявлення змін показників) [106]. На сьогоднішній день зареєстровано багато опитувальників, які можна застосовувати для оцінки якості життя пацієнтів, хворих на БА. Однак, найбільш вдалим, на думку багатьох дослідників є опитувальник Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), який адаптований і дозволений до використання в Україні українською і російською мовами [100].

На сьогодні якість життя визнана невід'ємною складовою комплексного аналізу нових методів діагностики, лікування та якості надання медичної допомоги [8, 98, 99]. Покращення стану здоров'я пацієнтів, регрес клінічних проявів хвороби, підвищення функціональних показників, максимальне наближення якості життя хворого до рівня здорової людини стають сьогодні основними завданнями лікування [98, 124]. Нажаль, в Україні лікарі практично не використовують оцінку показників якості життя, що значною мірою пояснюється обмеженими знаннями з цього питання. Саме тому сьогодні особливо актуальною є потреба створення передумов для практичної оцінки якості життя у вітчизняних реаліях, що дозволить

розширити і полегшити прогнозування перебігу хвороби і розвитку ускладнень, виявлення пацієнтів, які потребують більш активного спостереження [112].

Останніми роками постійно розширюються можливості контролю за ефективністю лікування БА. Окрім загальноклінічних характеристик, АКТ і опитувальників якості життя з цією метою активно застосовується лабораторна оцінка показників імунної системи пацієнта [29, 45, 47]. Сьогодні доведено, що різні способи лікування БА, зокрема АСІТ, суттєво впливають на рівні основних імуноглобулінів сироватки крові, різноманітних цитокінів та ефекторних клітин алергічного запалення. Така ситуація диктує потребу розширення пошуку додаткових контрольних тестів оцінки ефективності лікування. Останнім часом для вимірювання рівнів специфічних IgE-антитіл проти множинних рекомбінантів чи очищених природних компонентів алергенів стали використовувати мікроматриці. Паралельно з розробкою нових методів для визначення кількості специфічних IgE відбулася революція у галузі екстрактів алергенів. Початково використовувались необроблені природні та нестандартизовані екстракти, проте з часом з'явилася можливість використання стандартизованих екстрактів з більш точним вмістом компонентів алергенів, що суттєво покращило діагностичну цінність таких тестів [47].

Наступний стрибок у цій галузі відбувся з використанням очищених білків, отриманих з натуральних джерел. Успіхи у використанні рекомбінантних алергенів призвели до розробки нової концепції діагностики алергії – діагностики на основі компонентів алергенів, або молекулярної діагностики алергії. Для того, щоб використовувати компоненти алергенів та правильно інтрепретувати результати тестів у клініці важливо чітко знати назви компонентів алергенів. На сьогоднішній день вченими виявлено та охарактеризовано велику кількість компонентів алергенів із різних джерел і цей перелік в процесі наукового прогресу постійно зростає. Зокрема, виділені компоненти алергенів кліщів домашнього пороку *Dermatophagoides*

pteronysinus (Der p1, Der p2 і Der p10), Dermatophagoides farinae (Der f1, Der f2) [43, 93, 129]. У кожного компонента алергену є, як правило, кілька різних епітопів. Епітоп – зазвичай тривимірний сайт зв'язування для відповідного антитіла. Дотепер нам невідома структура, спільна для всіх компонентів алергенів чи епітопів, тобто немає спільних властивостей, завдяки яким речовина стає алергеном або ні. З іншого боку, кожен вид містить видоспецифічні епітопи алергену, і антитіла, сформовані до цих структур, зв'язуються лише з алергеновими епітопами окремих видів. Водночас, у біологічно споріднених видів часто присутні білки з однаковою структурою. Антитіла, сформовані проти цих білкових структур, можуть звичайно зв'язуватися з такими ж або подібними структурами білків кількох різних біологічно споріднених видів, викликаючи в такий спосіб перехресну реактивність [91, 105, 143].

Не зважаючи на потужний поступ у розумінні механізмів розвитку БА та існування стандартних загальновизнаних ефективних схем лікування, сьогодні не можна стверджувати, що всі пацієнти отримують необхідне лікування. Впродовж останніх років опубліковано багато праць, які свідчать, що пацієнти не отримують потрібного лікування, не дотримуються схеми терапії, тощо. [94, 112]. Нині доведено, що головне завдання, яке повинен вирішити лікар для покращення ефективності терапії – налагодити співпрацю з пацієнтом, оскільки в таких випадках найчастіше проблема полягає в недотриманні лікарських рекомендацій.

Впродовж останніх років опубліковані результати досліджень, проведених в різних галузях медицини, які присвячені пошуку шляхів покращення співпраці з пацієнтами та підвищенню прихильності хворого до лікування [65, 113, 153]. В сучасній англійській медичній літературі все частіше зустрічаються такі терміни як: «adherence», «compliance» та дещо рідше «concordance», які означають «прихильність», однак нерідко застосовуються в різних ситуаціях. Зокрема, термін «adherence» частіше використовують для оцінки дотримання пацієнтом лікарських рекомендацій.

Тоді як термін «compliance» застосовують, оцінюючи дотримання лікарем діючих рекомендацій, медичних товариств. Проте більшість джерел літератури трактують ці терміни як синоніми [121, 155, 170]. На нашу думку найбільш вдалим є термін «прихильність до лікування», якщо під ним розуміти саме оцінку дотримання пацієнтом лікарських рекомендацій.

Прихильність до лікування контролювали ще за часів Гіпократів, коли ефект від застосування різних засобів реєстрували, оцінюючи паралельно дотримання пацієнтом лікарських рекомендацій [155, 188, 206]. З цього часу і до сьогоднішнього дня науковці і практики ведуть активний пошук доступних способів оцінки прихильності до лікування. Було запропоновано багато методик, які можна розділити на прямі і непрямі. До прямих методів оцінки прихильності можна віднести вимірювання концентрації препарату або його метаболіту у крові або сечі, вимірювання у крові пацієнта біологічного маркера, який додається до препарату тощо. Однак такі підходи до вивчення проблеми прихильності до лікування є дорогі і вразливі щодо впливу на пацієнта [65, 164, 203]. Саме тому більшість дослідників віддають перевагу непрямим способам оцінки прихильності пацієнтів до лікування, які перш за все передбачають опитування пацієнтів і підрахунок доз препарату, прийнятих хворим. У 80-х роках минулого століття було виділено три основних непрямих методи визначення прихильності до лікування: самооцінка пацієнта (опитувальники, щоденники), вимірювання об'єктивних показників (наприклад результатами спірометрії) та оцінка медичних працівників (лікарі, медичні сестри). Доведено, що найкращий контроль за прихильністю лікування можна отримати за умови тривалого спостереження з поєднанням усіх трьох названих вище методів [125, 206, 211]. Проте організувати такий контроль дуже складно, оскільки пацієнт під час амбулаторного лікування нечасто контактує з лікарем і спостереження за ним в цей час досить обмежене. Тому, більшість дослідників вважає, що для оцінки прихильності до лікування достатньо застосування під час кожного візиту до лікаря таких заходів:

заповнення спеціального опитувальника, контроль показників, на які впливає отримувана терапія, підрахунок використаних фармпрепаратів [110, 198].

Впродовж останніх років піднімаються спроби створення спеціальних опитувальників для оцінки прихильності хворого до лікування. Основною проблемою при їх укладанні є складність у розробці спеціальної шкали, яка б допомогла кількісно оцінити даний показник. Перші опитувальники, які дозволяли оцінити прихильність пацієнтів до лікування, були запропоновані D.Morisky [60]. На сьогоднішній день опрацьовані різні модифікації опитувальників, для багатьох варіантів хронічної патології, які дозволяють не лише оцінити дотримання лікарських рекомендацій, але й проаналізувати ставлення пацієнта до свого захворювання, його настрій, віру в успішність лікування.

З останні роки опубліковано ряд праць, які вивчали прихильність пацієнтів до різних методів лікування. Більше того, існують роботи, які продемонстрували зростання прихильності пацієнтів до лікування навіть у разі застосування плацебо. Таку ситуацію автори пояснюють вірою пацієнта в користь отриманого лікування і довірою до лікаря [64, 170].

Проведені впродовж останніх років дослідження показали, що значна частина пацієнтів, хворих на БА, ставляться з недовірою до потреби тривалого лікування і в результаті не дотримуються призначеного режиму терапії [113, 176]. На думку багатьох дослідників, застосування нових ефективних способів терапії з поясненням їх переваг, сприяє покращенню співпраці між лікарем та пацієнтом [114]. З'являються повідомлення про те, що нерідко самі лікарі сприяють низькій прихильності до лікування, призначаючи складні схеми терапії, не пояснюючи достатньою мірою переваги та побічні ефекти призначених ліків, не звертаючи увагу на вартість препаратів тощо [100]. Викладена вище ситуація диктує потребу глибокого аналізу факторів, які впливають на прихильність хворих на БА до лікування і опрацювання на цій підставі заходів, які сприятимуть підвищенню показників прихильності.

Резюме. Не зважаючи на великий інтерес до проблем БА, розширення уявлень про її патогенез та можливості лікування, багато питань залишаються невирішеними. Не вдається досягти контролю над хворобою у багатьох пацієнтів, оскільки недостатньо використовуються всі терапевтичні можливості, зокрема АСИТ. Не існує однозначних чітких рекомендацій щодо показань до початку проведення АСИТ у пацієнтів, хворих на БА, дискутуються можливості різних шляхів введення алергенів, схем та термінів проведення АСИТ, неоднозначно трактується місце даного способу лікування у структурі базисної терапії, обговорюються різні методики оцінки ефективності такого лікування, що і зумовило доцільність та актуальність нашого дослідження.

Публікації за розділом:

1. 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. 102-103.
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.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн та методологія дослідження

Роботу виконано на базі кафедри внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, консультативної поліклініки Львівської обласної клінічної лікарні та алергологічного відділення І міської клінічної лікарні ім. Князя Лева м. Львова. Для оцінки частоти кліщової сенсibilізації у хворих на БА проаналізовано результати шкірного алерготестування 899 хворих, що спостерігалися впродовж 5 років (2010-2014 рр.) в умовах алергологічного кабінету консультативної поліклініки Львівської обласної клінічної лікарні.

У дослідження включено 104 пацієнти. Критерії включення у дослідження: вік від 18 до 50 років, діагностована інтермітуюча чи персистуюча БА легкого та середньоважкого перебігу (відповідно БА I, БА II, БА III), наявність загальних показань до АСИТ побутовими алергенами, тривалість анамнезу БА не менше 1 року та відсутність АСИТ в анамнезі. В дослідження не залучали хворих, у яких були протипоказання до проведення АСИТ, тяжка БА, гострі і хронічні інфекційні хвороби в фазі загострення, онкологічні процеси, хвороби крові, вагітність, психічні хвороби, ревматизм чи туберкульоз в активній формі, печінкова, ниркова та серцева недостатність, тиреотоксикоз. Усі пацієнти дали письмову згоду на участь у дослідженні.

Діагноз БА встановлювали згідно наказу Міністерства охорони здоров'я України №868 від 08.10.2013 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі».

Методом вибірки із застосуванням таблиці випадкових чисел було створено дві групи, ідентичні за віком, статтю, важкістю хвороби,

показниками спірометрії та астма-контроль тесту. В основну групу увійшов 51 пацієнт, який поєднував базисне медикаментозне лікування (інгальційні кортикостероїди (ІКС) або їх комбінацію з β_2 -агоністами пролонгованої дії чи антилейкотриєновими препаратами) та АСІТ, яка у 38 пацієнтів проводилась із застосуванням ін'єкційних алергенів, а у 13 - під'язикових алергенів. У групу порівняння увійшли 53 пацієнти, які отримували лише базисну фармакотерапію. Структура груп та схема організації дослідження представлена на рис. 2.1.



Рис. 2.1. Структура груп і схема організації дослідження

Усі пацієнти дали письмову згоду на участь в дослідженні. Специфічне алерготестування проводили за допомогою скарифікаційних та прик-тестів з набором стандартних побутових алергенів (суміш побутових алергенів та/або кліщі домашнього пороку - *Dermatophagoides pteronissinus* і *Dermatophagoides farinae*) виробництва ТОВ «Імунолог» (Україна) та «Севафарма» (Чеська Республіка). У роботі застосовані клініко-анамнестичні, інструментальні, імунологічні, алергологічні, акарологічні, анкетне тестування для оцінки контролю астми, якості життя пацієнтів і їх прихильність до лікування, статистичні методи дослідження (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Обсяг проведених досліджень

№	Методи дослідження	Кількість хворих
1.	Клінічні (анамнез, медична документація стосовно перебігу захворювання, об'єктивне обстеження)	104
2.	Комп'ютерна спірометрія	104
3.	Спеціальне анкетне тестування (АКТ, AQLQ, прихильність до лікування)	104
4.	Алерген-специфічне тестування	104
5.	Визначення загального IgE	104
6.	Молекулярна діагностика алергії з визначенням специфічних IgE до мажорного і міnorного компоненту алергенів <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (Der p1) і (тропоміозину - Der p10).	36
7.	Молекулярна діагностика алергії з визначенням специфічних IgG4 до мажорних компонентів алергенів <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (Der p1 та Der p2)	18
8.	Акарологічне обстеження	30
9.	Статистичні	104

Вивчення структури акарокомплексу домашнього пороку проведено у 30 квартирах, в 23 проживали хворі на бронхіальну астму, а в 7 (контроль) – здорові люди.

В роботі використаний комплексний спосіб моніторингу ефективності лікування пацієнтів з бронхіальною астмою, що включав оцінку контрольованості хвороби за допомогою Астма Контроль Тесту (Asthma Control Test), визначення показників зовнішнього дихання, дослідження якості життя пацієнтів, їх прихильності до лікування та моніторинг тригерних факторів.

2.2 Клініко-функціональні методи дослідження

Спостереження за пацієнтами здійснювали впродовж року під час проведення 4-ох планових візитів та 2-ох телефонних контактів. На першому візиті в усіх пацієнтів вивчали анамнез, проводили клінічний огляд, тестування з алергенами, комп'ютерну спірометрію з тестом на зворотність бронхіальної обструкції, оцінювали контрольованість захворювання за допомогою астма-контроль тесту, визначали фактори ризику (куріння, супутня патологія, несприятливі побутові умови). На другому - четвертому візитах (через 3, 6 і 12 місяців після початку лікування) оцінювали результати астма-контроль тесту, показники функції зовнішнього дихання, якості життя та прихильності до лікування, проводили моніторинг тригерних факторів. Телефонні контакти здійснювали з метою контролю за дотриманням програми лікування через 1,5 місяці після першого і через 3 місяці після третього візиту. На кожному візиті при потребі проводили корекцію лікування. Пацієнтам, за якими велося спостереження, рекомендували вести щоденник самоспостереження, розроблений автором дослідження (Додаток 1).

Під час вивчення анамнезу хвороби звертали увагу на те, коли виникли перші прояви БА, як часто спостерігаються напади ядухи, чим вони

провокуються, де і коли найчастіше виникали напади (вдома, на роботі, пора року, час доби), якими медичними препаратами знімалися і яке базисне лікування приймав пацієнт. Під час вивчення анамнезу життя звертали увагу на наявність та прояви медикаментозної алергії, непереносимість продуктів харчування, запахів та наявність алергічних проявів у кровних родичів пацієнта. Об'єктивне обстеження включало посистемний огляд, проведений особисто.

Оцінку функції зовнішнього дихання (ФЗД) проводили за допомогою комп'ютерної спірометрії із застосуванням комп'ютерного спірометра „ПУЛЬМОВЕНТ – 1.002” серійний № 03/2003. Оцінювали об'ємні, швидкісні характеристики та показники легеневої вентиляції, наведені в табл. 2.2.

Спірометрія дозволяла визначити ряд показників, які характеризують легеневу вентиляцію і можуть змінюватись залежно від запального процесу.

Ми визначали всі показники спірометрії: ФЖЄЛ, ЖЄЛ_{вд}, ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЄЛ, СОШ₂₅₋₇₅, ПОШ_{вид}, МОШ₂₅, МОШ₅₀, МОШ₇₅. Для динамічної оцінки бронхіальної обструкції використовували два найважливіші критерії – ОФВ₁ (об'єм форсованого видиху за 1 с); та 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 постійний контроль за перебігом й ефективністю терапії БА [10, 78, 101, 103].

При проведенні спірометричних досліджень в якості діагностичного критерію використовувався фармакологічний бронхолітичний тест на зворотність обструкції дихальних шляхів. Суть дослідження полягала у визначенні показників ОФВ₁ до і після вдихання β_2 -агоніста швидкої дії (400 мкг сальбутамолу). Якщо через 15 хвилин після інгаляції приріст ОФВ₁ та ПОШ_{вид} становив 12% і вище, тест на зворотність бронхіальної обструкції вважався позитивним [16, 81, 108].

Таблиця 2.2

Параметри функції зовнішнього дихання

Параметри	Скорочення
Максимальний об'єм повітря, який видихається з прикладанням форсованих зусиль після максимально глибокого вдиху – форсована життєва ємність легень, л	ФЖЄЛ
Об'єм повітря, що видихається після максимально глибокого видиху при максимально глибокому вдиху – життєва ємність легень, л	ЖЄЛ _{вд}
Об'єм повітря, що видихається з прикладанням форсованих зусиль протягом першої секунди - об'єм форсованого видиху за першу секунду, л	ОФВ ₁
Відношення ОФВ ₁ до ФЖЄЛ, %	ОФВ ₁ /ЖЄЛ
Відношення ОФВ ₁ до ЖЄЛ – індекс Тифно, %	ІТ
Середня об'ємна швидкість на ділянці від 25 % до 75 % об'єму ФЖЄЛ на видосі з прикладанням форсованих зусиль – середня об'ємна швидкість на ділянці від 25 % до 75 % ФЖЄЛ, л/с	СОШ ₂₅₋₇₅
Максимальний об'ємний розхід на видиху з прикладанням форсованих зусиль – пікова об'ємна швидкість видиху, л/с	ПОШ _{вид}
Миттєвий об'ємний розхід на рівні видиху з прикладанням форсованих зусиль, рівний 25 % ФЖЄЛ – миттєва об'ємна швидкість	МОШ ₂₅
Миттєва об'ємна швидкість на рівні видиху з прикладанням форсованих зусиль, рівний 50 % ФЖЄЛ – миттєва об'ємна швидкість на рівні видиху 50 % ФЖЄЛ, л/с	МОШ ₅₀
Миттєвий об'ємний розхід на рівні видиху з прикладанням форсованих зусиль, рівний 75 % ФЖЄЛ – миттєва об'ємна швидкість на рівні видиху 75 % ФЖЄЛ, л/с	МОШ ₇₅

2.3 Методи акарологічних досліджень

Для вивчення структури акарокомплексу домашнього пороку у жовтні-листопаді 2014 року у м. Львові обстежено 30 квартир. В 23-ох проживали хворі на БА, а в 7-ох – здорові люди (контроль). Відбираючи квартири для дослідження враховували такі характеристики: тип будинку, його площу (кількість кімнат), кількість жильців, наявність домашніх тварин і плісняви. За цими характеристиками квартири хворих і здорових людей були ідентичними.

В кожній квартирі порох збирали в трьох біотопах: подушка, матрац та одіяло. За основу була принята методика збору домашнього пороку, запропонована О.В. Дубініною та Б.Д. Плетньовим [35, 68]. Після отримання відповідних інструкцій мешканці самостійно збирали порох домашнім порохотягом. Для цього між трубками порохотягу вставляли тканину і кожну пробу збирали протягом 5 – 10 хвилин. Отримані зразки з пороком поміщали в банки з щільно закритою поліетиленовою кришкою. Для виявлення кліщів застосований метод акарологічного аналізу, який є «золотим стандартом» оцінки кліщового навантаження [41, 68]. В процесі дослідження були виготовлені 24 постійні препарати, в яких кліщі заключалися в канадський бальзам. Кількість кліщів у пробі виражали числом екземплярів на 1грам пороку. Аналіз результатів проводили за такими показниками: частота виявлення виду в досліджуваних приміщеннях (у %), частка реєстрації виду в загальній чисельності всіх кліщів (у %).

Акарологічний аналіз з виготовленням постійних препаратів виконувався на кафедрі медичної біології, паразитології та генетики Запорізького національного медичного університету згідно угоди про співпрацю. Ми щиро вдячні за допомогу в виготовленні препаратів і визначенні вмісту кліщів у зразках домашнього пороку доценту цієї кафедри В.І. Павличенку.

2.4 Методи шкірного алерген-специфічного тестування і проведення алерген-специфічної імунотерапії

Специфічне алерготестування проводили за допомогою скарифікаційних та прик-тестів з набором стандартних побутових алергенів (суміш побутових алергенів та/або кліщі домашнього пороку - *Dermatophagoides pteronissinus* і *Dermatophagoides farinae*) виробництва ТОВ «Імунолог» (Україна) та «Севафарма» (Чеська Республіка).

Для проведення АСІТ використовували алергени кліщів виробництва ТОВ «Імунолог» (Україна) та «Севафарма» (Чеська Республіка). Специфічна імунотерапія проводилась на фоні базисної медикаментозної терапії. Під'язиковий метод терапії проводився стандартизованими екстрактами кліщових алергенів («Севафарма», Чеська Республіка), що включали *Dermatophagoides pteronissinus* і *Dermatophagoides farinae*. Концентрація алергену складала 1; 10; 100; 1000 і 10000 JSK/мл (JSK – jednotka standardni kvality – стандартна якісна одиниця). Використовували схему імунізації, яка передбачала 2 етапи. Впродовж першого етапу (етап ініціації) алерген приймали під язик у зростаючих дозах один раз на день, від 1 до 10 крапель. Пацієнт починав прийом алергену з 1 краплі мінімальної концентрації (1 JSK/мл) і кожний день підвищував дозу на 1 краплю до досягнення 10 крапель, після чого переходив на 1 краплю вищої концентрації аж до досягнення максимальної дози і концентрації (10 крапель – 10000). Ліки приймали 1 раз на день ввечері (приблизно в один і той самий час) за 30 хв до їжі. Згідно інструкції виробника алергенів, пацієнт міг самостійно у разі гострого захворювання чи появи симптомів алергії продовжити інтервал між прийманням чергової дози або знизити дозу алергену. Кожний такий крок узгоджувався з лікуючим лікарем. Для оцінки сприймання специфічного лікування введення першої дози алергену проводили у присутності лікаря-алерголога. Алерген накапували на чайну ложку (на воду) і виливали під язик. Краплі алергену пацієнти тримали під язиком 1-2 хвилини, після цього

проковтували. Другий етап лікування (підтримуюча терапія) передбачав введення 10 крапель алергену (10000 JSK/мл) 1 раз на тиждень протягом 1 року. Схема другого етапу СЛАСІТ могла змінюватися залежно від стану хворого. У випадку погіршення загального стану або появи симптомів алергії ми рекомендували знизити нарощування дози алергену.

Підшкірна АСІТ проводилася шляхом підшкірного введення розчину алергену у зростаючих дозах для кожного розведення.

Лікування здійснювали під контролем медичних працівників. Початкове дозування вибирали відповідно найменшому розведенню, яке дає негативний результат під час проведення шкірних проб у сенсibilізованих пацієнтів. Основний (ініціальний) курс лікування тривав від 4 до 6 місяців (залежно від індивідуальних потреб пацієнта), після чого переходили на підтримуючу терапію алергенами (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Схема підшкірної АСІТ побутовими алергенами

Розведення алергену	Доза в мл									Частота введення
10^{-8}	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	Щодня
10^{-7}	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	Щодня
10^{-6}	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	Щодня
10^{-5}	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	Щодня
10^{-4}	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	Щодня
10^{-3}	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	Через 1-2 дні
10^{-2}	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	Через 2-3 дні
10^{-1}	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5					1-2 рази на тиждень

Перед початком проведення СЛАСІТ всі пацієнти отримали письмову інструкцію щодо алгоритму дій хворого в конкретних неординарних ситуаціях (гостре захворювання, алергічна реакція тощо) (Додаток 2).

Оцінка клінічної ефективності АСІТ проводилася на підставі аналізу даних спостереження.

2.5 Імунологічні методи

Імунологічне дослідження загального IgE сировотки крові проводилось методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою системного аналізатора Multiscan Plus («Labsystems», Франція).

Успіхи у галузі рекомбінантних алергенів призвели до розробки нової концепції діагностики алергії – діагностики на підставі компонентів алергенів, або молекулярної діагностики алергії. На сьогоднішній день вченими виявлено та охарактеризовано велику кількість компонентів алергенів із різних джерел і цей перелік в процесі наукового прогресу постійно зростає. Зокрема, виділені компоненти алергенів кліщів домашнього пороку *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1, Der p2 і Der p10), *Dermatophagoides farinae* (Der f1, Der f2) [2, 83, 131, 182]. Ці компоненти алергенів відрізняються між собою за здатністю зв'язувати антитіла, зокрема імуноглобуліни класу Е та G4, що лягло в основу поділу компонентів кліщових алергенів на головні (або мажорні) (антитіла до них виявляють у більше 50 % сенсibilізованих осіб) і другорядні (або мінорні) (антитіла до них виявляють менше ніж у 10 % хворих) [1, 91, 105, 174].

Ми визначали специфічні IgE та IgG4 до компонентів кліщових алергенів за допомогою апарату ImmunoCAP 100 (виробник PhadiaAB, Упсала, Швеція) при температурі 37 °C [174]. Вибір компонентів алергену для діагностичних тестів повинен базуватися на клінічних даних. Виходячи з

того, що домінуюче положення в акароценозі домашнього пороку, згідно наших даних, займали кліщі *Dermatophagoides pteronyssinus*, ми проводили визначення специфічних IgE до його мажорного компоненту Der p1 і до мінорного алергокомпоненту кліщів домашнього пороку – тропоміозину (Der p10), а також визначали специфічні IgG4 до мажорних компонентів *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1 та Der p2).

Технологія дослідження заснована на надзвичайно високій загальній здатності целюлози зв'язувати часточки алергенів. Визначення рівня специфічних IgE та IgG4 відбувалося у 4 етапи.

На першому етапі на тверду фазу (в даному випадку целюлозу), що укладена в капсулу і містить на собі алерген, наносили досліджувану сироватку крові. Гідрофільний розгалужений полімер є ідеальним мікросередовищем для алергенів, незворотно їх зв'язуючи і зберігаючи при цьому свою структуру. Тобто, на першому етапі відбувається зв'язування специфічних антитіл з антигенами.

На другому етапі додавали мічені ферментом анти-IgE або анти-IgG4, в результаті чого утворювалися комплекси.

На третьому етапі після інкубації незв'язані анти-IgE або анти-IgG4 вимивалися.

Четвертий етап передбачав вимірювання флуоресценції після зупинки реакції.

Нормативними вважали показники специфічних IgE до мажорного компоненту *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1) та мінорного алергокомпоненту кліщів домашнього пороку – тропоміозину (Der p10) до рівня 0,35 kU/L.

Показники блокуючих IgG4 антитіл до мажорних компонентів *Dermatophagoides pteronyssinus* Der p1 та Der p2 також вимірювалися в міжнародних одиницях (kU/L), однак нормативних значень для блокуючих антитіл не існує. Чим інтенсивнішою була флуоресценція, тим вищим був вміст конкретних IgG4 у зразку крові.

Імунологічні дослідження проводили в лабораторії діагностичного центру «Медіс» (головний лікар Кокот В.Р.)

2.6 Методи специфічного анкетного тестування та забезпечення вимог біоетики

Методи спеціального анкетного опитування використовували для визначення ступеня контролюваності БА, проведення оцінки якості життя пацієнтів та їх прихильності до лікування.

Для визначення ступеня контролюваності БА застосовували астма-контроль тест, який був розроблений у 2002 році компанією Quality Metric, в 2003 році представлений на Міжнародному конгресі по алергології та імунології і був рекомендований для практичного використання. Тест складається з 5 запитань, на кожне з яких пропонують 5 варіантів відповіді, які оцінюються в балах від 1 до 5 і потім сумуються. Таким чином загальний астма-рахунок може скласти від 5 до 25 балів.

Шкала астма-контроль тесту представлена у табл. 2.4.

Відповідь на перше запитання дає змогу оцінити якість життя пацієнта, фізичну активність, переносимість фізичних навантажень. Відповідь на друге запитання дозволяє виявити загострення та частоту симптомів БА. Третє питання стосується нічної симптоматики хвороби, четверте - необхідності і частоти застосування β_2 -агоністів короткої дії. П'яте запитання, передбачає оцінку контролю хвороби самим пацієнтом, що було особливо складним запитанням для пацієнтів. Знаючи, що оцінка в 5 балів характеризує повний контроль БА, вони намагалися саме так оцінити свою хворобу, оскільки вважали контролем постійне лікарське спостереження.

Після підрахунку загальної кількості балів робили висновок про ступінь контролюваності захворювання. Сьогодні опубліковані порогові значення для добре і погано контролюваної астми, які складають відповідно 20 балів і вище та 15 балів і нижче [99]. Враховуючи ці рекомендації в

нашому дослідженні вважали загальну оцінку в 15 балів і нижче ознакою відсутності контролю над астмою, 16 - 19 балів – трактувалися як частковий контроль, а 20 балів і вище – як добре контрольована астма [60].

Таблиця 2.4

Шкала оцінювання астма-контроль тесту

Запитання	1 бал	2 бали	3 бали	4 бали	5 балів
Як часто протягом останніх 4-ох тижнів бронхіальна астма не дозволяє Вам виконувати звичні обов'язки ?	Завжди	Часто	Іноді	Рідко	Ніколи
Як часто протягом останніх 4-ох тижнів спостерігалася задишка ?	Частіше ніж раз на день	Один раз на день	3-6 разів на тиждень	1-2 рази на тиждень	Не було
Як часто протягом останніх 4-ох тижнів Ви пробуджувалася вночі або під ранок внаслідок проявів бронхіальної астми?	4 ночі в тиждень або частіше	2-3 ночі в тиждень	1 раз на тиждень	1-2 рази впродовж 4 тижнів	Зовсім не було таких випадків
Як часто протягом останніх 4-ох тижнів була потреба в застосуванні β_2 -агоністів швидкої дії ?	3 рази на день або частіше	1-2 рази на день	Часто 3 рази в тиждень	1 раз в тиждень	Не було потреби
Як Ви оцінюєте контроль своєї астми протягом останніх 4-ох тижнів?	Астма зовсім не контролюється	Слабо контролювана	Помірно контролювана	Добре контролювана	Повністю контролювана

Важливим критерієм ефективності лікування є оцінка якості життя хворого. Важливо, щоб сама хвороба та оптимальні терапевтичні заходи не впливали на комфортність життя пацієнта та його сім'ї. Основні критерії, які застосовуються сьогодні для оцінки якості життя хворих, представлені у табл. 2.5.

Таблиця 2.5

Критерії оцінки якості життя

Критерії	Складові
Фізичні	Сила, енергія, втомлюваність, відчуття болю, дискомфорту сон, відпочинок
Психологічні	Емоції, мислення, запам'ятовування, висловлювання, концентрація, самооцінка, зовнішній вигляд.
Рівень самостійності	Щоденна активність, працездатність, залежність від ліків і лікування
Суспільне життя	Особистісні взаємини, суспільна цінність суб'єкта
Духовне життя	Релігія, особисті переконання
Оточуюче середовище	Благополуччя, безпека, побут, забезпеченість, доступність і якість медичної допомоги та соціального забезпечення, доступність інформації, можливість навчання, організація дозвілля, екологія (полютанти, шум, населеність, клімат)

Сьогодні існує багато опитувальників, які дають можливість оцінити якість життя хворих. Вони мають різну чутливість і валідність. Для оцінки якості життя пацієнтів ми намагалися знайти опитувальник, який би був доступним для застосування саме у нашій групі хворих, стандартизованим (єдиний варіант стандартних відповідей і питань для всіх груп респондентів), чутливим до змін різних параметрів якості життя у кожного респондента,

простим у користуванні та стислим. Власне таким вимогам відповідає опитувальник Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), адаптований і дозволений до користування для України українською і російською мовами [8, 77].

Робота з опитувальником виявилася не простою. Правильність відповідей залежала від того, наскільки добре пацієнт розумів запитання. Саме тому перше застосування опитувальника вимагало певного часу, який відводився на навчання пацієнта. Потрібно було в кожному конкретному випадку оцінити наскільки добре розуміє пацієнт запитання і наскільки правильно він на них відповідає. Більше того, у процесі опитування ми зіштовхнулися з тим, що пацієнти переважно не чекають того ефекту від лікування БА, якого сьогодні можна досягти. Вони не розуміли, що можна жити з БА, не відчуваючи її симптоми. Більшість пацієнтів в процесі опитування відзначали наявність значних симптомів БА (сухий нападоподібний кашель, свистяче дихання) і водночас вважали своє самопочуття абсолютно задовільним, а якість життя високою. Окрім цього деякі хворі весь час намагалися з'ясувати, які відповіді на питання є правильними. Їм важко було зрозуміти, що неправильних відповідей на ці питання просто нема.

Якість життя, визначена за допомогою опитувальника AQLQ, дозволяє оцінити обмеження активності та емоційну сферу пацієнта, а також вираженість симптомів БА і відношення людини до своєї хвороби. Пацієнти оцінювали свої відчуття за останні 2 тижні. Відповіді на запитання оцінювали за 7 бальною шкалою, за якою 1 бал відповідав максимальним порушенням якості життя, а 7 балів – мінімальним порушенням якості життя.

Сьогодні існують переконливі дані про те, що ефективність лікування БА значною мірою залежить від поінформованості пацієнта про свою хворобу, його прихильності до лікування та рівня співпраці з лікарем [60, 70, 100]. Протягом останніх років серед лікарської спільноти починає поступово

вкорінюватися розуміння потреби активної роботи щодо підвищення прихильності пацієнтів до лікування.

В нашому дослідженні для визначення прихильності пацієнтів до лікування ми створили власну анкету для опитування пацієнтів, яка включала 7 запитань, на які хворі відповідали самостійно, а саме:

1. Чи маєте Ви сумніви в потребі тривалого застосування ліків для лікування Вашої хвороби?
2. Чи забуваєте Ви інколи прийняти призначені Вам ліки?
3. Люди інколи не приймають ліки з інакшої причини аніж забуття. Пригадайте, чи протягом останніх двох тижнів був хоча б один день, коли Ви не приймали ліки?
4. Чи Ви будь-коли призупиняли прийом ліків у зв'язку з побічними їх діями, без попередньої консультації з лікарем?
5. Чи бувають випадки, коли Ви йдете з дому або подорожуєте і забуваєте взяти ліки з собою?
6. Чи маєте Ви проблеми з використанням інгаляторів?
7. Чи Ви інколи сумніваєтеся в правильності обраної стратегії лікування?

Відповіді на запитання давалися у форматі «так/ні». Позитивна відповідь свідчила про наявність у пацієнта проблем з виконанням лікарських рекомендацій. За кожне «ні» пацієнт отримував 1 бал, а за кожне «так» – 0 балів. Високою вважали прихильність до лікування в пацієнтів, які отримували 7 балів, середньою – 6-4 бали, низькою – менше 4 балів.

Дослідження проводили з врахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень та положень GCH ICH, із дотриманням етичних принципів та рекомендацій із залученням людей як суб'єктів, викладених у Белмонтській доповіді. Дизайн досліджень передбачав дотримання принципів конфіденційності та поваги особистості хворого, концепцію інформованої згоди, врахування переваг користі над

ризиком шкоди та інших етичних принципів стосовно людей, які виступають суб'єктами досліджень.

2.7 Статистичний аналіз результатів обстеження

Результати дослідження, які подаються в роботі, опрацьовані статистично на персональному комп'ютері за допомогою пакету „Statistica 10.0” (StatSoft, США) та за допомогою програми „Microsoft Excel 2007” (12.0.6762.500).

Усі клінічні та лабораторні показники, а також результати спеціальних анкетних опитувань, алергологічних та імунологічних обстежень заносилися в комп'ютерні бази даних. У процесі статистичної обробки даних за допомогою параметричних критеріїв оцінки здійснено перевірку отриманих результатів на вірогідність та надійність, що дало можливість об'єктивізувати інформацію, узагальнити окремі положення роботи, розробити відповідні висновки та пропозиції.

Для визначення значимості окремих факторів і їх впливу на інші показники використовувався дисперсійний аналіз. Отримані коефіцієнти кореляції (r) між параметрами у пацієнтів, що піддавались обстеженню. Розраховані коефіцієнти кореляції (r) вважалися достовірними при $p < 0,05$.

Порівняння непараметричних показників між групами здійснювали за допомогою критерія Манна-Уїтні. Результати вважали достовірними за умови $p > 0,05$. Цифрові дані опрацьовані методом варіаційної статистики з вирахуванням достовірності чисельних відмінностей. Проводився розрахунок середнього (M) значення, похибки середньої арифметичної (m).

Використання різних статистичних методів розглядалося нами як необхідна гарантія достовірності отриманих результатів в умовах роботи із значно варіабельними показниками у відносно малочисельних групах.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

3.1 Клініко-анамнестична характеристика бронхіальної астми у обстежених пацієнтів

На першому етапі дослідження проведений ретроспективний аналіз амбулаторних карт 899 пацієнтів, що спостерігалися впродовж 5 років в умовах алергологічного кабінету консультативної поліклініки Львівської обласної клінічної лікарні. Для подальшого проспективного дослідження на підставі критеріїв включення відібрано 104 пацієнти. Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: вік від 18 до 50 років, діагностована інтермітуюча чи персистуюча БА легкого та середньоважкого перебігу (відповідно БА I, БА II, БА III), наявність загальних показань до АСИТ побутовими алергенами, тривалість анамнезу БА не менше 1 року та відсутність попередніх курсів АСИТ. Відібрані пацієнти були поділені на дві групи, з яких основна група (51 пацієнт) окрім базисної терапії отримувала АСИТ (38 – підшкірну, 13 – сублінгвальну). У групу порівняння увійшли 53 пацієнти, які отримували лише базисну фармакотерапію.

Середній вік обстежених складав ($32,6 \pm 0,9$) роки. Розподіл хворих за віком у групах дослідження представлений у таблиці 3.1. Як видно з таблиці, статистично значимої різниці між групами у розподілі пацієнтів за віком не було. Показники середнього віку в групах суттєво не відрізнялися і склали в основній групі ($31,1 \pm 1,4$) років (чоловіки ($28,6 \pm 2,1$) років, жінки ($33,8 \pm 1,9$) років, $p > 0,05$), а в групі порівняння – ($34,1 \pm 1,3$) років (чоловіки – ($29,4 \pm 1,6$) років, жінки – ($38,9 \pm 1,5$) років, $p < 0,05$), $p_{0-п} > 0,05$.

Таблиця 3.1

**Розподіл пацієнтів за віком,
роки ($M \pm m$)**

Важкість бронхіальної астми	Основна група	Група порівняння	p_{0-p}
БА I	$29,0 \pm 2,1$	$30,8 \pm 2,4$	$>0,05$
БА II	$30,5 \pm 1,8$	$33,2 \pm 2,4$	$>0,05$
БА III	$32,6 \pm 2,1$	$36,7 \pm 1,9$	$>0,05$

Кількість чоловіків та жінок була приблизно однаковою в обох групах. Група, що отримувала АСІТ, включала 26 чоловіків і 25 жінок. У групі, що отримувала тільки базисну терапію, було 27 мужчин та 26 жінок.

На момент початку дослідження групи також були співставимими за важкістю перебігу захворювання. Розподіл пацієнтів у групах клінічного спостереження за важкістю захворювання представлений у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Розподіл пацієнтів за важкістю хвороби

Важкість хвороби	Основна група		Група порівняння	
	абсолютна кількість	%	абсолютна кількість	%
БА I	11	21,6	13	24,5
БА II	17	33,3	18	34
БА III	23	45,1	22	41,5

Моніторинг супутньої патології дозволив зареєструвати у обстежених пацієнтів супутні алергічні захворювання, зокрема алергічний риносинусит у 36,5 %, поліноз – у 16,3 % і атопічний дерматит – у 3,8 % обстежених. На

момент включення в дослідження 11,5% пацієнтів відзначали у себе наявність харчової алергії, у 5,8 % зареєстрована алергія на ліки.

Аналіз супутньої патології дозволив виявити у 7,7 % обстежених гіпертонічну хворобу, у 3,8 % – артеріальну гіпотензію, у 2,9 % – гастроезофагорефлюксну хворобу, хронічний гастродуоденіт – у 8,7 %, захворювання щитоподібної залози – у 4,8 %, у 5,8 % – ожиріння. Усі ці захворювання, могли мати вплив на перебіг БА і розглядалися як супутні та відповідно лікувалися [13, 20, 50, 90, 92]. У 62,5 % пацієнтів, які отримували антигіпертензивну терапію із застосуванням β_2 -блокаторів, було відмінено дані препарати і замінено на інші ліки, які не є протипоказаними при БА.

Усім пацієнтам на старті дослідження проведене специфічне алерготестування за допомогою скарифікаційних та прик-тестів з набором алергенів виробництва ТОВ «Імунолог» (Україна). Частині пацієнтів (75 – 72,1 %) було проведене шкірне алерготестування за допомогою суміші алергенів кліщів (*Acarus siro*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*) виробництва «Севафарма» (Чеська республіка). Результати шкірного алерготестування із застосуванням вітчизняних алергенів дозволили виявити підвищену чутливість до домашнього порохи і його компонентів у всіх обстежених, структура побутової сенсibilізації представлена в табл. 3.3. Аналіз таблиці, показує, що у переважної більшості наших пацієнтів мала місце полівалентна побутова сенсibilізація. Окрім гіперчутливості до алергенів домашнього порохи спостерігалася і сенсibilізація до епідермальних алергенів.

Серед 75 пацієнтів, протестованих алергенами виробництва «Севафарма», результати тесту були позитивними у 52 (69,3 %) обстежених, що пояснюється виключним вмістом у тестованих сумішах кліщових алергенів.

Таблиця 3.3

**Частота виявлення сенсibiliзації до побутових алергенів за даними
шкірного алерготестування (n = 104)**

Вид алергену	Позитивних результатів (абсолютне значення)	Кількість позитивних результатів (%)
домашній пил, збагачений <i>Dermatophagoides pter.</i>	98	94,2
домашній пил, збагачений <i>Dermatophagoides far.</i>	76	73,1
домашній пил, збагачений <i>Dermatophagoides acarus siro</i>	37	35,6
пір'я подушки	42	40,4
вовна собак	41	39,4
вовна котів	49	46,2

Аналіз структури пилкової сенсibiliзації у обстежених пацієнтів показав, що провідне значення в цьому плані мали трави, бур'яни та злаки (кукурудза, соняшник, жито, гречиця, тимофіївка, райграс, лисохвіст, тополя, кульбаба, полин, лобода) (табл. 3.4). У 16,3 % наших пацієнтів спостерігалися клінічні прояви сезонної алергії.

Підтвердженням atopічної природи захворювання було підвищення вмісту загального IgE у сировотці крові пацієнтів. У 71 пацієнта (68,3 %) його рівень у 1,5-2,5 рази перевищував нормативні показники і склав в середньому $(196,2 \pm 6,2)$ МО/мл, у 26 (25 %) – зареєстроване перевищення у 4-5 разів що складало $(451,5 \pm 29,8)$ МО/мл, а у 7 (6,7 %) пацієнтів отримані значення загального IgE перевищували 1000 МО/мл.

Таблиця 3.4

**Частота виявлення сенсibiliзації до пилоквих алергенів за даними
шкірного алерготестування (n = 104)**

Вид алергену	Кількість позитивних результатів (абсолютне значення)	Кількість позитивних результатів (%)
кукурудза	22	21,2
соняшник	24	23,1
жито	18	17,3
тимофіївка	41	39,4
лисохвіст	35	33,7
полин	15	14,4
лобода	34	32,7
кульбаба	26	25
грястиця	11	10,6
тополя	31	29,8
райграс	23	22,1
липа	12	11,5

Враховуючи те, що на перебіг БА вагомий вплив мають фактори довкілля, ми вважали доцільним проаналізувати характер тригерного навантаження серед обстежених пацієнтів. Відзначено, що помешкання пацієнтів основної і контрольної груп суттєво не відрізнялися, більшість обстежених проживали у квартирних приміщеннях. Присутність домашніх тварин визначалася в 7,8 % помешкань пацієнтів основної і в 9,4 % пацієнтів групи порівняння. Відзначено, що в обох групах на початок дослідження не проводився достатній обсяг елімінаційних заходів щодо зменшення кількості домашнього порошку та його компонентів, зокрема кліщів.

Сьогодні доведено, що особливу роль у розвитку проявів БА відіграє куріння, протягом останніх років опубліковані дослідження, які показали, що куріння призводить до зниження показників функції зовнішнього дихання і до погіршення контролю БА [11, 75]. Під час включення у дослідження в основній групі 28 (54,9 %) осіб не курили, 14 (27,4 %) пацієнтів курили до 20 цигарок на добу, 9 (17,6 %) осіб викурювали за добу більше 20 цигарок. В групі порівняння 31 (58,5 %) пацієнт не курив, 12 (22,6 %) – викурювали до 20 сигарет, 10 (18,9 %) – більше 20 сигарет на добу (рис. 3.1).

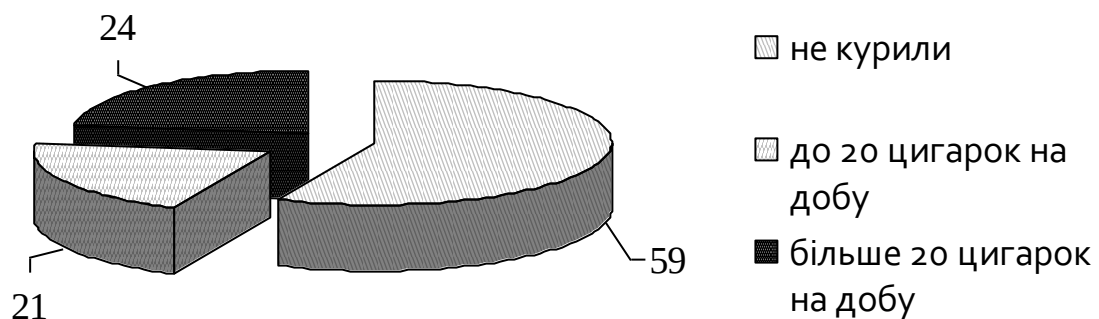


Рис. 3.1. Частота куріння пацієнтів на етапі включення в дослідження

В процесі вивчення анамнезу, ми встановили, що симптоми БА в обох групах найчастіше виникали після значного контакту з домашнім порошком (у 72,5 % хворих основної групи і 75,5 % - групи порівняння), на фоні ГРВІ (відповідно 33,3 % і 37,7 % - групи порівняння) та після фізичного навантаження (відповідно 49,0 % та 52,8 %).

3.2 Аналіз клініко-функціональних показників пацієнтів, їх якості життя і прихильності до лікування на момент включення в дослідження

Сьогодні для визначення ступеня контрольованості БА усе частіше застосовують астма-контроль тест (АКТ). Впродовж останніх років

доведенно, що контрольованість БА значною мірою визначається важкістю хвороби, на старті дослідження за оцінкою АКТ відносно важкості БА групи були співставними (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Загальна контрольованість БА (стартовий візит),
бали ($M \pm m$)**

Важкість бронхіальної астми	Основна група	Група порівняння	p_{o-p}
БА І	$16,1 \pm 0,3$	$16,1 \pm 0,2$	$>0,05$
БА ІІ	$15,5 \pm 0,2$	$15,6 \pm 0,2$	$>0,05$
БА ІІІ	$15,0 \pm 0,2$	$14,7 \pm 0,2$	$>0,05$

До початку дослідження загальний показник АКТ основної групи становив ($15,4 \pm 0,4$) бала, групи порівняння – ($15,3 \pm 0,2$) бала, $p_{o-p} > 0,05$. Отже, статистично значимої різниці між групами за показниками АКТ на старті дослідження виявлено не було.

Впродовж останніх років проведені дослідження, які доводять, що показники контрольованості БА за АКТ корелюють з даними спірометричних досліджень [45]. Під час включення до дослідження не було виявлено суттєвих відмінностей між групами в показниках комп'ютерної спірометрії. Зокрема, середні показники ОФВ₁ в основній групі склали ($72,4 \pm 0,8$) %, а в групі порівняння – ($72,6 \pm 0,7$) % ($p_{o-p} > 0,05$). Залежність показників ОФВ₁ від ступеня важкості БА представлена у таблиці (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

**Показники ОФВ₁ у пацієнтів основної групи (стартовий візит),
% ($M \pm m$)**

Важкість БА	Основна група	Група порівняння	p_{o-p}
БА І	$77,8 \pm 0,7$	$78,2 \pm 0,4$	$p > 0,05$
БА ІІ	$74,4 \pm 0,8$	$74,1 \pm 0,8$	$p > 0,05$
БА ІІІ	$68,3 \pm 1,2$	$68,3 \pm 0,9$	$p > 0,05$

На старті дослідження середнє значення пікової швидкості видиху (ПОШ_{вид}) в основній групі склало $(74,4 \pm 1,2) \%$, а у групі порівняння $(75,4 \pm 1,1) \%$ ($p_{o-p} > 0,05$).

На етапі включення в дослідження у якості діагностичного тесту використовувався фармакологічний бронхолітичний тест на зворотність обструкції дихальних шляхів. Алерген-специфічну імунотерапію (АСІТ) розпочинали в основній групі при рівні показників ОФВ₁ і ПОШ_{вид} вище 70% від належних величин і за умови результатів тесту на зворотність бронхіальної обструкції після застосування 400 мкг сальбутамолу на рівні нижче 12%.

Важливим показником впливу хвороби на пацієнта є його якість життя. Ми провели динамічну оцінку показників якості життя за опитувальником AQLQ. На момент включення у дослідження усі показники в обох групах були суттєво нижчими порівняно з розрахунковим максимумом у 7 балів. Між обома групами не виявлено вірогідної різниці в показниках тесту. Пацієнти відзначали обмеження активності $((3,6 \pm 0,1)$ бала в основній групі і $(3,3 \pm 0,1)$ бала у групі порівняння, $p_{o-p} > 0,05$) та наявність виражених симптомів БА $((3,2 \pm 0,1)$ бала та $(3,1 \pm 0,1)$ бала, $p_{o-p} > 0,05$), що супроводжувалось порушенням емоційної рівноваги $((3,7 \pm 0,1)$ бала та $(3,6 \pm 0,1)$ бала, $p_{o-p} > 0,05$). На самопочуття пацієнта впливали фактори навколишнього середовища, зокрема в основній групі середній бал впливу довкілля склав $(3,9 \pm 0,1)$ бала, а у групі порівняння $(3,1 \pm 0,1)$ бала ($p_{o-p} > 0,05$). Сукупна оцінка якості життя складала у хворих основної групи $(3,6 \pm 0,1)$ бала, а в групі порівняння $(3,5 \pm 0,1)$ бала ($p_{o-p} > 0,05$). Таким чином, в обох групах зареєстровано негативний вплив БА на якість життя хворих. Хвороба обмежувала життєву активність пацієнтів і їх працездатність, призводила до соціальної дезадаптації та психологічного дискомфорту, вимагала значних обмежень у способі життя. В процесі тривалих бесід з пацієнтами ми змогли скласти своє враження про відношення пацієнтів до хвороби. Найсуттєвішими для пацієнтів обох груп було відчуття страху та

тривоги перед небезпекою загострення хвороби. Водночас потреба тривалого застосовування базисної терапії викликала у них страх за можливі побічні ефекти та віддалені наслідки такого лікування.

Викладена вище ситуація диктувала потребу проведення роботи з пацієнтами, яка б дозволила не тільки змінити їх ставлення до хвороби, але й підвищити їх прихильність до лікування. На початку дослідження середні показники прихильності пацієнтів до лікування, отримані на підставі аналізу результатів власного анкетного опитування, були низькими в обох групах і склали в основній групі ($3,3 \pm 0,3$) бала та ($3,3 \pm 0,3$) бала в групі порівняння ($p_{0-p} > 0,05$). Основну інформацію про свою хворобу і можливості її лікування пацієнти переважно черпали не від своїх лікарів, а з інтернету та засобів масової інформації.

Таким чином, детальний і різноплановий аналіз, проведений серед пацієнтів обох груп, дозволив нам переконатися, що на старті дослідження групи вірогідно не відрізнялися за віком, статтю, важкістю хвороби, показниками спірометрії, специфічного шкірного алерготестування та астма-контроль тесту. Вони були порівнюваними і за показниками якості життя та прихильності до лікування. Викладена вище ситуація дозволила нам вважати групи ідентичними за перерахованими характеристиками і проводити подальші дослідження.

Публікації за розділом:

1. 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.

2. 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.

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.

4. Беш О.М. Вивчення ефективності різних способів алерген-специфічної імунотерапії бронхіальної астми / О.М. Беш // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Нові стратегії в діагностиці та лікуванні алергічних, аутоімунних, імунодефіцитних захворювань». – Трускавець. – 2014. – С. 7.

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

РОЗДІЛ 4

СЕНСИБІЛІЗАЦІЯ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ДО АЛЕРГЕНІВ КЛІЩІВ ДОМАШНЬОГО ПОРОХУ ТА СКЛАД АКАРОФАУНИ ЇХ ОСЕЛЬ

4.1 Особливості побутової сенсibilізації серед хворих на бронхіальну астму

Оцінка частоти кліщової сенсibilізації у 899 хворих на БА встановила високу сенсibilізацію до кліщів домашнього пороку у 78,8 % пацієнтів. У решти обстежених (21,1 %, $p < 0,05$) шкірні алергопроби до кліщів були негативні (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Оцінка частоти кліщової сенсibilізації у хворих на бронхіальну астму

Роки спостереження	Загальна к-сть хворих	К-сть хворих з позитивними шкірними тестами	Частота позитивних тестів (%)
2010	212	170	80,1
2011	171	132	77,2
2012	166	126	75,9
2013	182	141	77,5
2014	168	139	82,7
Всього	899	708	78,8

Для того, щоб уточнити який вид кліщів превалює у формуванні гіперчутливості у наших пацієнтів ми вирішили застосувати молекулярну алергодіагностику. Виходячи з того, що домінуюче положення в акароценозі домашнього пороку, згідно наших даних (розділ 4.2), займали кліщі

Dermatophagoides pteronyssinus, ми проводили визначення специфічних IgE до їх мажорного компоненту Der p1 і до мінорного алергокомпоненту кліщів домашнього пороку – тропоміозину (Der p10).

Визначення специфічних IgE до компонентів кліщових алергенів проведено у 36 пацієнтів, хворих на БА, у яких зареєстрована гіперчутливість до кліщових алергенів на підставі шкірного алерготестування, результати представлено в табл. 4.2 та 4.3.

Таблиця 4.2

Результати визначення специфічних IgE до мажорного компоненту *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1) і до мінорного алергокомпоненту– тропоміозину у пацієнтів групи порівняння

№	Рівень мажорного алергокомпоненту Der. p1	Рівень мінорного алергокомпонента Der. p10
1.	4,45	0,003
2.	>100	0,41
3.	7,05	0,01
4.	0,08	0,01
5.	43,90	0,09
6.	0,21	0,03
7.	>100	0,09
8.	75,20	0,52
9.	0,07	0,004
10.	0,08	0,00
11.	49,60	0,20
12.	0,02	0,00
13.	12,60	0,07
14.	44,20	0,05
15.	12,50	0,08
16.	8,20	0,26

Таблиця 4.3

Результати визначення специфічних IgE до мажорного компоненту *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1) і до мінорного алергокомпоненту кліщів домашнього пороку – тропоміозину у пацієнтів основної групи

№	Рівень мажорного алергокомпоненту Der. P1	Рівень мінорного алергокомпонента Der. p10
1.	>100	0,05
2.	52,7	0,02
3.	>100	0,05
4.	0,20	0,00
5.	50,40	0,38
6.	0,02	0,00
7.	14,60	0,05
8.	0,08	0,01
9.	9,30	0,03
10.	10,20	0,03
11.	79,90	0,17
12.	25,20	0,16
13.	0,29	0,00
14.	27,50	0,12
15.	0,21	0,01
16.	>100	0,11
17.	12,40	0,14
18.	24,80	0,22
19.	16,30	0,06
20.	15,80	0,15

Підвищення показників специфічних IgE (вище 0,35 kU/L) до мажорного компоненту *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1) встановлена у 26 (72,2 %) обстежених. Більше того, у 9 (25,0 %) пацієнтів рівень специфічних IgE до Der p1 перевищував 50 kU/L, а серед них вище 100 kU/L – у 5 (13,9 %). Такі результати дозволяють стверджувати, що кліщі *Dermatophagoides pteronyssinus* відіграють провідну роль у розвитку кліщової сенсibilізації серед хворих на БА. Водночас дослідження рівня специфічних IgE до мінорного алергокомпоненту кліщів домашнього пороку – тропоміозину (Der p10) дозволило встановити підвищені показники лише у 3-х пацієнтів (8,3 %).

4.2 Акарологічний портрет житла пацієнтів, хворих на бронхіальну астму

На підставі багатьох досліджень, проведених протягом останніх років у різних країнах світу, доведено, що внутрішнє середовище помешкання, в якому хворий проводить більшу частину свого життя, повинно розглядатися як фактор, що істотно впливає на перебіг БА [35, 59]. Відсутність контролю БА значною мірою зумовлена високим вмістом у квартирах, де мешкають хворі, домашнього пороку, алергенний профіль якого визначають кліщові, грибкові, епідермальні, хімічні та інші компоненти [42].

Для вивчення структури акарокомплексу домашнього пороку проведено обстеження житла, де проживали хворі на БА (23 квартири) та здорові люди (7 квартир). Встановлено деякі особливості. Близько половини (46,7 %) сімей мали погані житлові умови (старий будинок, підвищена вологість, загальна площа на одну людину менша 10 м²). Житлові приміщення були оснащені центральним або автономним газовим опаленням. Ремонт понад 5 років тому проводило 47,8 % сімей, де були хворі на БА, і 42,9 % сімей групи контролю ($p < 0,05$).

При обстеженні житлових приміщень хворих виявлена фауна кліщів домашнього порошу, яка представлена 3 видами, що належать до 2 родин і 1 ряду:

Ряд Acariformes, підряд Astigmata

1. Родина Pyroglyphidae (*Dermatophagoides pteronyssinus* Trouessart, 1897; *Dermatophagoides farinae* Hughes, 1961);
2. Родина Acaridae: (*Tyrophagus longior*).

Зі всіх видів пірогліфід у домашньому поросі обстежених помешкань пацієнтів домінували, як за чисельністю, так і за поширеністю *Dermatophagoides pteronyssinus* і *Dermatophagoides farinae*. Перший з них виявлений у 72,8 % проб порошу, а другий - у 21,4 %. Однак *Dermatophagoides pteronyssinus* і за чисельністю, і за поширеністю переважав *Dermatophagoides farinae*.

Поквартирний аналіз структури акарокомплексу домашнього порошу показав, що кліщі виявлені в 52,2% обстежених нами квартир пацієнтів, хворих на БА, і в 28,6 % квартир здорових людей ($p < 0,05$).

Найчастіше, в 39,1 % (у 9 з 23) квартир, зустрічався лише один вид кліщів - *Dermatophagoides pteronyssinus*. Відомо, що цей синантропний космополітний вид побутує сумісно з іншими видами кліщів, але завжди переважає їх за чисельністю і поширеністю. Згідно результатів наших досліджень, чисельність кліщів *Dermatophagoides pteronyssinus* залежала від біотопу. Зокрема, у зразках порошу з матрасів його чисельність коливалася від декількох особин до 123 екз/г, в зразках порошу з подушок – від 3 до 18 особин, а у зразках з одіал зустрічалися лише одиничні екземпляри.

Другий вид пірогліфід *Dermatophagoides farinae* виявлений лише в 3 квартирах, причому в двох з них він був виділений сумісно з іншими кліщами (*Dermatophagoides pteronyssinus* і *Tyrophagus longior*). Треба відзначити, що чисельність *Dermatophagoides farinae* і *Tyrophagus longior* була незначною.

В квартирах здорових людей в домашньому поросі виявлені одиничні кліщі *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Відомо, що кліщі заселяють постелі, настінні килими, м'яку мебель, паласи тощо. Однак основним біотопом для них є постіль, де їх чисельність може досягати 30000 екз. на 1 г. порошу. Згідно деяких даних, дерматофагоїди в фауні порошу постелі досягають 92% загальної чисельності кліщів [42, 72, 95]. Згідно наших спостережень дерматофагоїдні кліщі в данному біотопі досягали 96,1% загальної чисельності кліщів. Відомо, що основними факторами, які впливають на популяцію кліщів, є вологість і температура повітря. Оптимальна абсолютна вологість, сприятлива для розмноження кліщів - 60% при температурі 21С° і 75% при 16 С°. Саме в постілі створюється найсприятливіший для дерматофагоїдних кліщів мікроклімат з менш різкими коливаннями температури і вологості, аніж в інших біотопах. Особливо сприятливі умови для розвитку кліщів створюються в пір'ї і ваті, які добре вбирають вологу і зберігають тепло. В цих середовищах відносна вологість повітря підвищується на 2-8%, досягаючи 82%, а температура коливається від 25 до 34°С. Окрім цього, сам по собі домашній порох є рихлим гігроскопічним субстратом, який добре аерується, а отже повітря, яке з ним стикається є вологішим [4, 57, 67]. Так, наприклад, якщо відносна вологість повітря в приміщенні складає 40%, то в поросі вона підвищується до 70-90% [44]. Більше того, окрім вологості і температури повітря, значно обмежує ріст популяції кліщів і харчовий фактор. Вважається, що основним джерелом харчування дерматофагоїдних кліщів є відмерлі часточки епідермісу людини, які значною мірою знаходяться саме в постілі.

Викладена вище ситуація стала підставою для рекомендацій проводити в оселях, де мешкали наші пацієнти, комплекс елімінаційних заходів, який передбачав прибирання двічі на тиждень за допомогою потужного порохотягу, елімінацію килимового покриття підлоги, щоденне вологе прибирання в спальні хворого, прання постільної білизни кожні 1-2 тижні

при температурі 60° С, упаковку подушок і матраців у спеціальні чохла, періодичне прання подушок і ковдр при температурі 60° С, постійне провітрювання житла і дотримання вологості в квартирі менше 50%, періодичне провітрювання матросів, ковдр, подушок на вулиці під прямим сонячним промінням. Впродовж дослідження пацієнти проводили ці елімінаційні заходи, що дозволяло суттєво зменшити кількість домашнього порошу, а отже і кількість кліщів.

Таким чином, здійснене нами акарологічне обстеження житлових приміщень хворих на бронхіальну астму м. Львова показало, що структура акарокомплексу домашнього порошу характеризується наявністю окрім *Dermatophagoides pteronyssinus* та *Dermatophagoides farinae*, кліщів *Tyrophagus longior*.

Резюме. Таким чином, у 78,8 % хворих на бронхіальну астму за допомогою шкірного алерготестування виявлена підвищена чутливість до алергенів кліщів домашнього порошу. Встановлене у 72,2 % обстежених підвищення показників специфічного IgE до мажорного компонента алергену *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1) підтверджує домінуючу роль алергенів саме цього виду кліщів в розвитку кліщової сенсibiliзації у хворих на бронхіальну астму. Проведене нами акарологічне обстеження житлових приміщень дозволило виявити кліщі домашнього порошу в 52,2 % осель, де проживають хворі на бронхіальну астму. Структура акарокомплексу домашнього порошу мала свої регіональні особливості у таксономічному складі, кількісному співвідношенні різних таксонів, їх поширеності та чисельності. Кліщі сімейства Pyroglyphidae, а саме *Dermatophagoides pteronyssinus*, абсолютно домінували в домашньому поросі квартир (частота виявлення 72,8 %).

Публікації за розділом:

1. Моніторинг побутових тригерних чинників бронхіальної астми/ О.М. Беш, В.І. Павліченко, О.М. Радченко, А.З. Бандрівська // Вісник наукових досліджень. – 2015. – №1 (78). – С. 16–19.

2. 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.

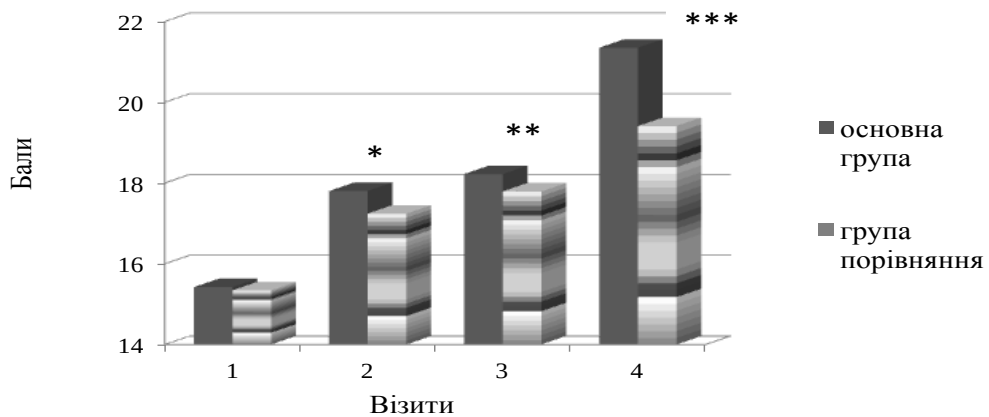
РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

Для вивчення ефективності АСІТ у 104 хворих на БА застосований комплексний спосіб моніторингу ефективності лікування, що включав оцінку контролю хвороби за допомогою астма-контроль тесту (АКТ), визначення показників функції зовнішнього дихання, дослідження якості життя пацієнтів, їх прихильності до лікування та моніторинг тригерних факторів.

5.1 Клінічна ефективність та показники функції органів зовнішнього дихання

Встановлено, що загальний показник АКТ основної групи становив на першому візиті в клініку ($15,4 \pm 0,4$) бала, групи порівняння – ($15,3 \pm 0,3$) бала, $p_{o-n} > 0,05$, тобто астма в обох групах була погано контрольованою. Вже через три місяці лікування (2 візит) в основній групі загальний показник контрольованості зріс до ($17,8 \pm 0,3$) бала ($p_{1-2} < 0,05$), а у групі порівняння – до ($17,2 \pm 0,2$) бала ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{o-n} < 0,05$). Через шість місяців лікування (3 візит) загальний показник АКТ дорівнював ($18,2 \pm 0,1$) бала ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$) та ($17,8 \pm 0,1$) бала ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$, $p_{o-n} < 0,05$). Тобто, у пацієнтів, які приймали алерген-специфічну імунотерапію загальна контрольованість бронхіальної астми була істотно вищою. Істотна різниця між групами утримувалась і на 4-му візиті у клініку (основна ($21,4 \pm 0,4$) бала, $p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$, порівняльна ($19,4 \pm 0,3$) бала, $p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$, $p_{o-n} < 0,05$). Динаміка загального показника АКТ впродовж 12-ти місячного лікування представлена на рис. 5.1.



Примітки :

1. * – істотна різниця між групами через 3 місяці лікування;
2. ** – істотна різниця між групами через 6 місяців лікування;
3. *** – істотна різниця між групами через 12 місяців лікування.

Рис. 5.1. Динаміка загального показника контрольованості астми впродовж 12 місяців лікування

Таким чином, через рік лікування загальна контрольованість астми була істотно кращою у пацієнтів, що приймали АСІТ у порівнянні з групою, що отримувала тільки базисну фармакотерапію.

На старті дослідження контрольованість БА значною мірою залежала від важкості хвороби. Цілком очікувано контроль зменшувався із наростанням важкості. В основній групі середній показник АКТ у пацієнтів з БАІ дорівнював $(16,1 \pm 0,3)$ бала, з БАІІ – $(15,5 \pm 0,2)$ бала, з БАІІІ – $(15,1 \pm 0,2)$ бала. В групі порівняння на старті дослідження середній показник склав $(16,1 \pm 0,2)$ бала у пацієнтів з БАІ ($p_{o-p} > 0,05$), $(15,6 \pm 0,2)$ бала ($p_{o-p} > 0,05$) – у пацієнтів з БАІІ, $(14,7 \pm 0,2)$ бала ($p_{o-p} > 0,05$) – з БАІІІ.

Вже на другому візиті загальна контрольованість БАІ та БАІІ у хворих, що приймали АСІТ, була істотно кращою, ніж у групі порівняння (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

**Загальні показники астма-контроль тест через 3 місяці
спостереження, бали ($M \pm m$)**

Важкість БА	Основна група	p_{1-2}	Група порівняння	p_{1-2}	p_{0-p}
БА І	$18,3 \pm 0,2$	$<0,05$	$17,5 \pm 0,2$	$<0,05$	$<0,05$
БА ІІ	$18,1 \pm 0,2$	$<0,05$	$17,7 \pm 0,1$	$<0,05$	$>0,05$
БА ІІІ	$17,4 \pm 0,2$	$<0,05$	$16,7 \pm 0,2$	$<0,05$	$<0,05$

Підвищення показників АКТ у групах з різною важкістю БА утримувалось і через шість та дванадцять місяців (табл. 5.2, 5.3).

Таблиця 5.2

**Загальні показники астма-контроль тесту через 6 місяців
лікування, бали ($M \pm m$)**

Важкість БА	Основна група	p_{2-3}	Група порівняння	p_{2-3}	p_{0-p}
БА І	$18,6 \pm 0,2$	$>0,05$	$18,1 \pm 0,2$	$<0,05$	$>0,05$
БА ІІ	$18,2 \pm 0,2$	$>0,05$	$18,0 \pm 0,1$	$>0,05$	$>0,05$
БА ІІІ	$18,1 \pm 0,1$	$<0,05$	$17,5 \pm 0,1$	$<0,05$	$<0,05$

Загальна контрольованість астми через 12 місяців лікування була на 12,3 % кращою у групі, що приймала АСІТ. У пацієнтів основної групи з БАІ цей показник був більшим на 11,2 % ($p < 0,05$), ніж у групі порівняння. У пацієнтів з БАІІ групи, що отримувала АСІТ, загальний контроль астми був

кращим ніж у групі порівняння на 11,8 % ($p < 0,05$), у хворих з БАІІІ – на 11,9 % ($p < 0,05$).

Таблиця 5.3

**Загальні показники астма-контроль тесту через 12 місяців
лікування,
бали ($M \pm m$)**

Важкість БА	Основна група	p_{3-4}	Група порівняння	p_{3-4}	$p_{0-п}$
БА І	$21,6 \pm 0,1$	$<0,05$	$19,8 \pm 0,3$	$<0,05$	$<0,05$
БА ІІ	$21,4 \pm 0,2$	$<0,05$	$19,7 \pm 0,2$	$<0,05$	$<0,05$
БА ІІІ	$21,3 \pm 0,2$	$<0,05$	$19,0 \pm 0,2$	$<0,05$	$<0,05$

Основна і контрольна група на першому візиті були співставні і за окремими критеріями контролю хвороби (табл. 5.4). В обох групах у процесі лікування спостерігали зростання усіх складових АКТ.

Таблиця 5.4

**Показники АКТ (стартовий візит),
бали ($M \pm m$)**

Показники АКТ	Основна група	Група порівняння	$p_{0-п}$
Денні симптоми	$2,5 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,1$	$>0,05$
Нічні симптоми	$3,1 \pm 0,1$	$3,1 \pm 0,1$	$>0,05$
Напади ядухи	$3,0 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,1$	$>0,05$
Застосування бронходилататорів швидкої дії	$3,3 \pm 0,1$	$3,3 \pm 0,1$	$>0,05$
Самооцінка контролю	$3,5 \pm 0,1$	$3,6 \pm 0,1$	$>0,05$

На першому візиті контрольованість симптомів, що заважали виконувати звичайну роботу впродовж дня, в основній групі склала ($2,5 \pm 0,1$) бала, через 3 місяці вона дорівнювала ($3,1 \pm 0,1$) бала ($p_{1-2} < 0,05$),

на 3 візиті – $(3,2 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$), а через 12 місяців лікування – $(3,9 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$). Тобто показник контрольованості денних симптомів через 12 місяців зріс на $56,2 \pm 6,9$ %. У групі порівняння вихідний показник контролю денних симптомів дорівнював $(2,6 \pm 0,1)$ бала ($p_{0-n} > 0,05$), через 3 місяці – $(2,9 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{0-n} > 0,05$), через 6 місяців – $(3,1 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$, $p_{0-n} > 0,05$), а на останньому візиті – $(3,6 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$, $p_{0-n} < 0,05$). В даній групі цей показник збільшився на $38,5 \pm 8,5$ %. Тобто у пацієнтів, що отримували АСІТ, через 12 місяців лікування контроль симптомів хвороби, що заважали виконувати щоденну роботу, був істотно кращим.

Суттєво регресували нічні симптоми, контрольованість яких зросла в основній групі з $(3,1 \pm 0,1)$ бала під час стартового візиту до $(3,8 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-2} < 0,05$) на другому візиті, через шість місяців до $(4,0 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$) і через рік лікування вона дорівнювала $(4,6 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$). У групі порівняння на першому візиті цей показник становив $(3,1 \pm 0,1)$ бала ($p_{0-n} > 0,05$), через 3 місяці $(3,7 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{0-n} > 0,05$), на 3 візиті – $(3,9 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$, $p_{0-n} > 0,05$) і через 12 місяців $(4,0 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} > 0,05$, $p_{0-n} < 0,05$). За 12 місяців лікування контроль нічних симптомів в основній групі зріс на $(48,4 \pm 7,0)$ %, а у групі порівняння - на $(29 \pm 6,3)$ %. Таким чином через рік лікування істотно кращі показники регресу нічних симптомів показали пацієнти основної групи. Найкращі результати лікування були отримані в основній групі серед пацієнтів з легкою (контрольованість зросла на $49,0$ %) та середньоважкою (зростання контрольованості на $52,0$ %) БА.

Впродовж лікування в обох групах пацієнтів спостерігалось зростання контрольованості БА за частотою нападів ядухи. Проте, в основній групі цей показник був значно кращим, ніж у групі порівняння. На першому візиті контроль нападів ядухи склав $(3,0 \pm 0,1)$ бала в основній групі і $(2,8 \pm 0,1)$ бала ($p_{0-n} > 0,05$) бала у групі порівняння. Через 3 місяці у групі, що

отримувала АСІТ, цей показник зріс до $(3,4 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-2} < 0,05$), через шість місяців склав $(3,6 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$), а через 12 місяців – $(4,1 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$). У групі порівняння через 3 місяці лікування контроль нападів ядухи зріс до $(3,2 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{0-n} > 0,05$), через 6 місяців – $(3,3 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$, $p_{0-n} > 0,05$), а через 12 місяців до $(3,8 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$, $p_{0-n} < 0,05$), що свідчить про істотно кращий контроль над нападами ядухи у групі пацієнтів, що приймали АСІТ. Таким чином, через 12 місяців лікування контрольованість нападів ядухи зросла в основній групі на $(36,7 \pm 6,8) \%$, а у групі порівняння на $(35,7 \pm 6,4) \%$. Найбільший приріст даного показника АКТ був в основній групі у пацієнтів з БАІІ (38,1 %) та БАІІІ (41,5%).

Контрольованість астми за частотою застосування бронходилататорів швидкої дії на момент включення в дослідження в основній групі склав $(3,3 \pm 0,1)$ бала, через три місяці – $(3,7 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-2} < 0,05$), через шість – $(3,8 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$), а на заключному візиті – $(4,1 \pm 0,1)$ бала ($p_{3-4} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$). У групі порівняння на першому візиті цей показник дорівнював $(3,3 \pm 0,1)$ бала ($p_{0-n} > 0,05$), на другому візиті – $(3,6 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{0-n} > 0,05$), на третьому – $(3,6 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$, $p_{0-n} > 0,05$), а на заключному візиті $(3,9 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$, $p_{0-n} > 0,05$). Найбільший приріст даного показника протягом всього періоду спостереження у пацієнтів основної групи з БАІ та БАІІ (на 28,6 % та на 28,5 %).

Самооцінка контролю БА у групі, що отримувала фармакотерапію та АСІТ, на першому візиті дорівнювала $(3,5 \pm 0,1)$ бала, на другому візиті – $(3,9 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-2} < 0,05$), на третьому візиті – $(3,9 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$) та на четвертому візиті – $(4,6 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$). Тобто, зареєстроване зростання цього показника на $(31,4 \pm 6,5) \%$ через рік лікування. У групі, що отримувала тільки базисну фармакотерапію, показник самооцінки контрольованості БА також зріс: на першому візиті дорівнював $(3,6 \pm 0,1)$ бала ($p_{0-n} > 0,05$), через три місяці спостереження – $(3,8$

$\pm 0,1$) бала ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{0-п} > 0,05$), через шість місяців – ($3,9 \pm 0,1$) бала ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$, $p_{0-п} > 0,05$), а через 12 місяців – ($4,1 \pm 0,1$) бала ($p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$, $p_{0-п} < 0,05$). Таким чином, у пацієнтів, що поєднувала базисну терапію та АСІТ, через рік після початку лікування показник самооцінки контрольованості астми зріс істотно вище, ніж у групі порівняння, хоча на проміжних візитах (3 і 6 міс) відмінність не досягала рівня істотності. Контрольованість хвороби за окремими показниками АКТ на момент завершення дослідження представлена у табл. 5.5.

Таблиця 5.5

**Показники АКТ під час заключного візиту,
бали ($M \pm m$)**

Показники АКТ	Основна група	Група порівняння	$p_{0-п}$
Денні симптоми	$3,9 \pm 0,1$	$3,6 \pm 0,1$	$< 0,05$
Нічні симптоми	$4,6 \pm 0,1$	$4,0 \pm 0,1$	$< 0,05$
Напади ядухи	$4,1 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,1$	$< 0,05$
Застосування бронходилататорів швидкої дії	$4,1 \pm 0,1$	$3,9 \pm 0,1$	$> 0,05$
Самоцінка контролю	$4,6 \pm 0,1$	$4,1 \pm 0,1$	$< 0,05$

Таким чином, на момент закінчення дослідження у пацієнтів, що приймали АСІТ, істотно кращою була сумарна контрольованість денних ($(3,9 \pm 0,1)$ бала проти $(3,6 \pm 0,1)$ бала, $p_{0-п} < 0,05$) та нічних симптомів ($(4,6 \pm 0,1)$ бала проти $(4,0 \pm 0,1)$ бала, $p_{0-п} < 0,05$), спостерігалось істотно більше зростання контрольованості нападів ядухи ($(4,1 \pm 0,1)$ бала проти $(3,8 \pm 0,1)$ бала, $p_{0-п} < 0,05$). Через 12 місяців лікування сумарна самооцінка пацієнта щодо контролю над БА також була істотно кращою в основній групі ($(4,6 \pm 0,1)$ бала проти $(4,1 \pm 0,1)$ бала, $p_{0-п} < 0,05$). Отже, у групі пацієнтів, що поєднувала базисну терапію та АСІТ, через рік після початку лікування

сумарні значення перерахованих вище показників контрольованості БА зросли істотно вище, ніж у групі порівняння, хоча на проміжних візитах відмінність не була істотною. Таку ситуацію можемо пояснити тим, що зростання ефективності АСІТ корелює з тривалістю її проведення.

Покращання контрольованості БА було підтверджено результатами функціональних спірометричних вимірів. Під час включення до дослідження середні показники ОФВ₁ в обох групах достовірно не відрізнялись: $(72,4 \pm 0,8) \%$ та $(72,6 \pm 0,7) \%$ ($p_{o-p} > 0,05$). Залежність показників ОФВ₁ від ступеня важкості БА представлена у таблиці (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

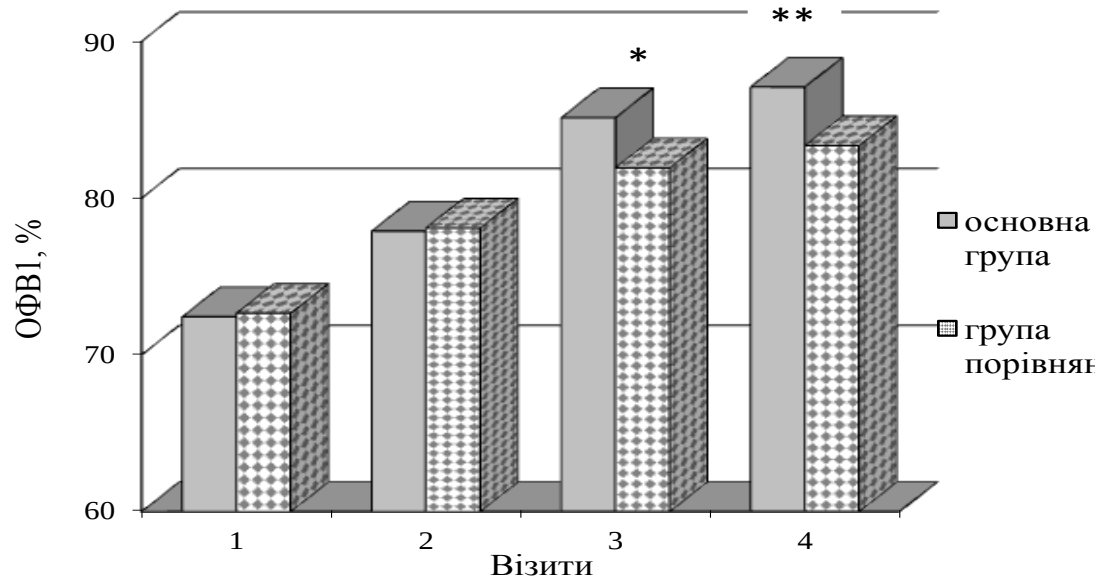
**ОФВ₁ у пацієнтів основної групи (стартовий візит),
%, (M ± m)**

Важкість БА	Основна група	Група порівняння	p_{o-p}
БА I	$77,8 \pm 0,7$	$78,2 \pm 0,4$	$p > 0,05$
БА II	$74,4 \pm 0,8$	$74,1 \pm 0,8$	$p > 0,05$
БА III	$68,3 \pm 1,2$	$68,2 \pm 0,9$	$p > 0,05$

Через 3 місяці ОФВ₁ підвищився і в основній групі ($(77,9 \pm 0,7) \%$, $p_{1-2} < 0,05$) і у групі порівняння ($(78,1 \pm 0,7) \%$, $p_{1-2} < 0,05$, $p_{o-p} > 0,05$). Позитивна динаміка спостерігалась також через шість ($(85,1 \pm 0,4) \%$, $p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$ і $(81,9 \pm 0,4) \%$, $p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$, $p_{o-p} < 0,05$) та 12 місяців лікування ($(87,1 \pm 0,4) \%$, $p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$ проти $(83,3 \pm 0,4) \%$, $p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$, $p_{o-p} < 0,05$). Отже, істотно більші значення ОФВ₁ були в основній групі на третьому та четвертому візитах. Динаміка показників ОФВ₁ впродовж 12-ти місяців лікування представлена на рис. 5.2.

В основній групі через три місяці лікування середній показник ОФВ₁ збільшився на 7,6 % ($p_{1-2} < 0,05$), у групі порівняння на 7,5 % ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{o-p} > 0,05$). Через шість місяців від початку дослідження у групі, що поєднувала медикаментозну терапію та АСІТ, середнє значення ОФВ₁ зросло на 17,5 %

($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$), а у групі що отримувала тільки фармакотерапію приріст склав 12,8 % ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$, $p_{0-п} < 0,05$).



Примітки:

1. * – різниця між групами через 6 місяців лікування є істотною;
2. ** – різниця між групами через 12 місяців лікування є істотною.

Рис. 5.2. Динаміка ОФВ1 впродовж 12-ти місяців лікування

Через рік лікування середнє значення в основній групі зросло на 20,3 % ($p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$), а у групі порівняння на 14,7 % ($p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$, $p_{0-п} < 0,05$). Зміни ОФВ₁ пацієнтів основної групи та групи порівняння з врахуванням важкості БА представлені в табл. 5.7.

До лікування середнє значення пікової швидкості видиху за 1 секунду (ПОШ_{вид}) в основній групі склало ($74,4 \pm 1,2$) %, через три місяці ($80,9 \pm 1,1$) % ($p_{1-2} < 0,05$), через 6 місяців ($83,3 \pm 0,9$) % ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$), а через 12 місяців – ($85,7 \pm 0,8$) % ($p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$). У групі порівняння середні значення ПОШ_{вид} на першому візиті практично не відрізнялися від показників основної групи і дорівнювали ($75,4 \pm 1,1$) % ($p_{0-п} > 0,05$). Через 3 місяці лікування ПОШ_{вид} у цій групі збільшилась до ($79,9 \pm 1,2$) % ($p_{1-2} < 0,05$,

$p_{0-п} > 0,05$), через шість місяців показник зріс до $(81,2 \pm 1,1) \%$ ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$, $p_{0-п} > 0,05$), а на останньому візиті дорівнював $(83,3 \pm 1,0) \%$ ($p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$, $p_{0-п} > 0,05$).

Таблиця 5.7

**Динаміка показників ОФВ₁ впродовж лікування,
%, (M $\pm$ m)**

	I візит	3 місяці	p_{1-2}	6 місяців	p_{2-3}	12 місяців	p_{3-4}
Основна група	$72,4 \pm 0,8$	$77,9 \pm 0,7$	$<0,05$	$85,1 \pm 0,4$	$<0,05$	$87,1 \pm 0,4$	$<0,05$
БАІ	$77,8 \pm 0,6$	$82,6 \pm 0,5$	$<0,05$	$87,6 \pm 1,0$	$<0,05$	$89,2 \pm 0,9$	$<0,05$
БАІІ	$74,4 \pm 0,8$	$79,2 \pm 0,7$	$<0,05$	$84,6 \pm 0,6$	$<0,05$	$86,8 \pm 0,7$	$<0,05$
БАІІІ	$68,3 \pm 1,2$	$74,6 \pm 1,2$	$<0,05$	$84,2 \pm 0,4$	$<0,05$	$86,3 \pm 0,7$	$<0,05$
Група порівняння	$72,6 \pm 0,7$	$78,1 \pm 0,7$	$<0,05$	$81,9 \pm 0,4$	$<0,05$	$83,3 \pm 0,4$	$<0,05$
БАІ	$78,2 \pm 0,4$	$82,9 \pm 0,8$	$<0,05$	$83,8 \pm 0,6$	$>0,05$	$84,9 \pm 0,6$	$<0,05$
БАІІ	$74,1 \pm 0,8$	$79,7 \pm 0,8$	$<0,05$	$83,2 \pm 0,5$	$<0,05$	$84,2 \pm 0,5$	$<0,05$
БАІІІ	$68,8 \pm 0,8$	$73,9 \pm 0,8$	$<0,05$	$79,8 \pm 0,7$	$<0,05$	$81,7 \pm 0,7$	$<0,05$
$p_{0-п}$	$>0,05$	$>0,05$		$<0,05$		$<0,05$	

Хоча різниця між групами була неістотною, через рік лікування ПОШ_{вид} була істотно кращою у хворих основної групи з БА ІІ та БА ІІІ (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Показники пікової швидкості видиху на першому та заключному візиті, %, ($M \pm m$)

	Стартовий візит			Заключний візит		
	основна група	група порівняння	P_{o-p}	основна група	група порівняння	P_{o-p}
БА I	$83,3 \pm 1,6$	$83,5 \pm 0,8$	$>0,05$	$90,9 \pm 1,4$	$90,7 \pm 1,3$	$>0,05$
БА II	$78,3 \pm 1,2$	$78,8 \pm 1,3$	$>0,05$	$88,1 \pm 0,9$	$85,4 \pm 1,6$	$<0,05$
БА III	$67,3 \pm 0,9$	$67,9 \pm 0,9$	$>0,05$	$81,5 \pm 0,9$	$77,2 \pm 1,0$	$<0,05$

5.2 Моніторинг тригерних чинників бронхіальної астми у обстежених пацієнтів

Значне місце в нашій роботі відводилось моніторингу тригерних чинників БА, що дозволило впливати на тригерне навантаження і мінімілізувати їх вплив на перебіг БА.

Впродовж дослідження під час кожного візиту в клініку наголошували на потребі постійного проведення комплексу елімінаційних заходів щодо зменшення концентрації кліщів домашнього пороку в оселях пацієнтів.

Протягом останніх років переконливо доведено, що особливу роль у розвитку проявів БА відіграє куріння. Тютюновий дим послаблює захисні функції слизової оболонки дихальних шляхів, сприяє більш легкому проникненню алергенів, володіє іритантною дією [9]. Протягом останніх років опубліковані дослідження, які показали що куріння призводить до зниження показників функції зовнішнього дихання і до погіршення контролю БА [10]. Викладені вище дані диктують потребу проведення індивідуальної освітньої роботи з пацієнтами, скерованої на пояснення шкідливості куріння. Здійснення такої роботи і моніторингу частоти куріння ми вважали необхідною складовою підвищення ефективності лікування. Під час

включення у дослідження в основній групі 28 (54,9 %) осіб не курили, 14 (27,4 %) пацієнтів курили до 20 цигарок на добу, 9 (17,7 %) осіб викурювали за добу більше 20 цигарок. В групі порівняння 31 (58,5 %) пацієнт не курив, 12 (22,6 %) – викурювали до 20 сигарет, 10 (18,9 %) – більше 20 сигарет на добу. Через 12 місяців ситуація змінилася на краще. В обох групах збільшилась кількість пацієнтів, які не курили (відповідно 32 (64,7 %) і 34 (64,2 %)). (рис. 5.3).

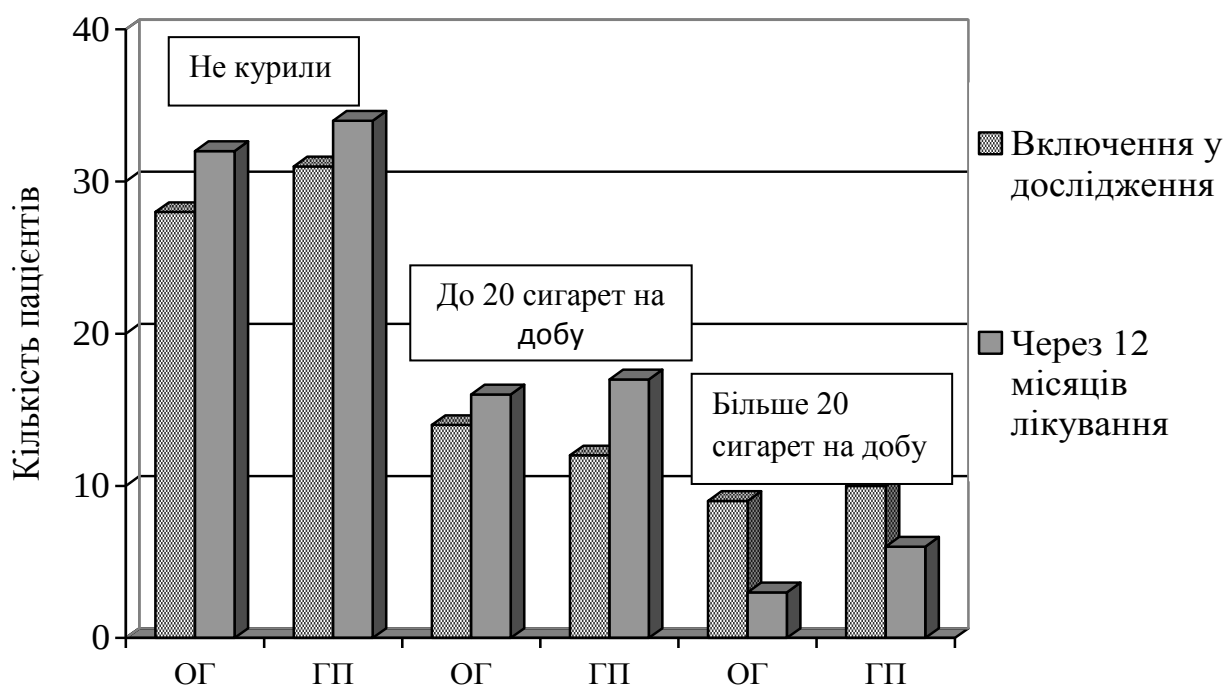


Рис. 5.3. Динаміка частоти куріння серед пацієнтів впродовж 12-ти місячного спостереження

Обов'язковою вимогою при проведенні дослідження було адекватне лікування супутньої патології, зокрема артеріальної гіпертензії, гастроєзофагального рефлюксу, полінозу, захворювань щитоподібної залози, ожиріння, цукрового діабету тощо.

Таким чином, наша робота з пацієнтами дала можливість зменшити тригерне навантаження, що безперечно сприяло покращенню контрольованості БА.

5.3 Динамічна оцінка показників якості життя пацієнтів, хворих на бронхіальну астму

Важливим критерієм ефективності лікування є якість життя хворого, яка дозволяє оцінити психологічну, соціальну адаптацію та відношення пацієнта до хвороби. Ми провели динамічну оцінку показників якості життя за опитувальником AQLQ у 104 пацієнтів обох груп. На момент включення до дослідження усі показники в обох групах були суттєво нижчими порівняно з розрахунковим максимумом у 7 балів, водночас вірогідної різниці в показниках тесту між групами не було. Пацієнти відзначали обмеження активності ($(3,6 \pm 0,1)$ бала в основній групі і $(3,3 \pm 0,1)$ бала у групі порівняння, $p_{o-p} > 0,05$) та наявність виражених симптомів БА ($(3,2 \pm 0,1)$ бала та $(3,1 \pm 0,1)$ бала, $p_{o-p} > 0,05$), що супроводжувалось порушенням емоційної рівноваги ($(3,7 \pm 0,1)$ бала та $(3,6 \pm 0,1)$ бала, $p_{o-p} > 0,05$). Також на самопочуття пацієнта впливали фактори навколишнього середовища: в основній групі середній бал впливу довкілля склав $(3,9 \pm 0,1)$ бали, а у групі порівняння $(3,8 \pm 0,1)$ бала ($p_{o-p} > 0,05$). Сукупна оцінка якості життя складала у хворих основної групи $(3,6 \pm 0,1)$ бала, а в групі порівняння $(3,5 \pm 0,1)$ бала ($p_{o-p} > 0,05$). Отже, БА негативно впливала на якість життя хворих, створюючи психологічні, емоційні і фінансові проблеми. Хвороба обмежувала життєву активність пацієнтів і їх працездатність, призводила до психологічного дискомфорту, вимагала суттєвих обмежень у способі життя.

Через три місяці від початку лікування ситуація суттєво змінилася, фізична складова якості життя стала кращою в обох групах, покращився і емоційний стан пацієнтів. Сукупний показник якості життя пацієнтів через три місяці дослідження склав $(4,4 \pm 0,1)$ бала в основній групі ($p_{1-2} < 0,05$) і $(4,3 \pm 0,1)$ бала у групі порівняння ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{o-p} > 0,05$) (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

**Показники параметрів якості життя через 3 місяці лікування,
бали ($M \pm m$)**

Параметри	Основна група	p_{1-2}	Група порівняння	p_{1-2}	$p_{0-п}$
Обмеження активності	$4,3 \pm 0,06$	$< 0,05$	$4,2 \pm 0,06$	$< 0,05$	$> 0,05$
Вираженість симптомів	$3,9 \pm 0,05$	$< 0,05$	$3,9 \pm 0,06$	$< 0,05$	$> 0,05$
Емоційний статус	$4,5 \pm 0,06$	$< 0,05$	$4,5 \pm 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
Вплив довкілля	$4,6 \pm 0,06$	$< 0,05$	$4,5 \pm 0,04$	$< 0,05$	$> 0,05$

Встановлені достовірні відмінності між групами і в параметрах тесту AQLQ через шість місяців (табл. 5.10). Сукупний показник якості життя через пів року дорівнював ($4,8 \pm 0,1$) бала ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$) та ($4,6 \pm 0,1$) бала відповідно ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$, $p_{0-п} < 0,05$).

Таблиця 5.10

**Складові якості життя пацієнтів через 6 місяців лікування,
бали ($M \pm m$)**

Параметри	Основна група	p_{2-3}	Група порівняння	p_{2-3}	$p_{0-п}$
Обмеження активності	$4,7 \pm 0,05$	$< 0,05$	$4,6 \pm 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
Вираженість симптомів	$4,4 \pm 0,05$	$< 0,05$	$4,2 \pm 0,06$	$< 0,05$	$< 0,05$
Емоційний статус	$5,0 \pm 0,06$	$< 0,05$	$4,9 \pm 0,06$	$< 0,05$	$< 0,05$
Вплив довкілля	$5,2 \pm 0,04$	$< 0,05$	$5,0 \pm 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$

Через 12 місяців сукупний показник якості життя склав ($5,3 \pm 0,1$) бала ($p_{1\ 4} < 0,05$, $p_{2\ 4} < 0,05$, $p_{3\ 4} < 0,05$) і ($4,9 \pm 0,1$) бала ($p_{1\ 4} < 0,05$, $p_{2\ 4} < 0,05$, $p_{3\ 4} < 0,05$, $p_{o-n} < 0,05$), тобто в основній групі цей показник і усі його складові були істотно вищими, ніж у групі порівняння (табл. 5.11).

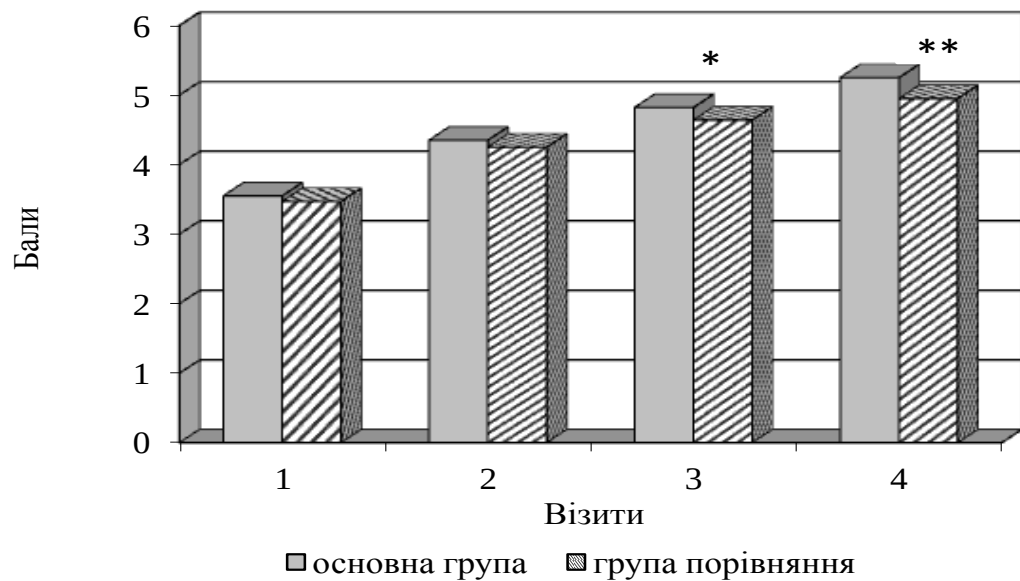
Таблиця 5.11

**Складові якості життя пацієнтів під час заключного візиту,
бали ($M \pm m$)**

Параметри	Основна група	p_{3-4}	Група порівняння	p_{3-4}	p_{o-n}
Обмеження активності	$5,1 \pm 0,04$	$< 0,05$	$4,7 \pm 0,04$	$< 0,05$	$< 0,05$
Вираженість симптомів	$4,9 \pm 0,05$	$< 0,05$	$4,5 \pm 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
Емоційний статус	$5,4 \pm 0,04$	$< 0,05$	$5,1 \pm 0,06$	$< 0,05$	$< 0,05$
Вплив довкілля	$5,5 \pm 0,05$	$< 0,05$	$5,3 \pm 0,07$	$< 0,05$	$< 0,05$

Через 12 місяців лікування в основній групі показники активності пацієнтів за тестом AQLQ зросли на 57,4 % ($p_{1\ 4} < 0,05$) у пацієнтів з БАІ, на 50,6 % ($p_{1\ 4} < 0,05$) у пацієнтів з БАІІ і на 52,7 % ($p_{1\ 4} < 0,05$) у пацієнтів з БАІІІ. У групі порівняння зростання цього показника було менш вираженим, відповідно 36,2 % ($p_{1\ 4} < 0,05$, $p_{o-n} < 0,05$) у пацієнтів з БАІ, у разі БАІІ – на 45,1 % ($p_{1\ 4} < 0,05$, $p_{o-n} < 0,05$), у разі БАІІІ – на 43,6 % ($p_{1\ 4} < 0,05$, $p_{o-n} < 0,05$). Тобто, ефективність лікування з використанням АСІТ доведена істотним зростанням активності пацієнтів незалежно від ступеня важкості БА.

Динаміка сукупного показника якості життя за опитувальником AQLQ впродовж 12 місяців лікування представлена на рис. 5.4.



Примітки:

1. * – статистично достовірна різниця між групами через 6 місяців лікування;
2. ** – статистично достовірна різниця між групами через 12 місяців лікування.

Рис. 5.4. – Динаміка сукупного показника якості життя впродовж 12-ти місяців лікування

Найбільші зміни відмічались у зменшенні симптомів астми. У пацієнтів основної групи з БАІ якість життя за наявності симптомів астми покращилась на 63,4 % ($p_{14} < 0,05$), що на 21,4 % більше ніж у пацієнтів з БАІ групи порівняння. У пацієнтів з БАІІ та БАІІІ також відмічали покращення даного параметра відповідно на 52,6 % ($p_{14} < 0,05$) та 55,3 % ($p_{14} < 0,05$).

Покращилась і емоційна рівновага, яка у пацієнтів основної групи з БАІ зросла на 49,9 % ($p_{14} < 0,05$), з БАІІ на 40,6 % ($p_{14} < 0,05$), з БАІІІ на 49,6 % ($p_{14} < 0,05$). Однак приріст показника емоційного рівноваги у групі порівняння був істотно меншим: БАІ – 38,8 % ($p_{14} < 0,05$, $p_{o-n} < 0,05$), БАІІ –

41,5 % ($p_{14} < 0,05$, $p_{o-n} < 0,05$), БАІІ – 42,7 % ($p_{14} < 0,05$, $p_{o-n} < 0,05$)). Важливо, що через 3, 6 та 12 місяців лікування різниця між основною групою та групою порівняння була істотною і стосовно покращання якості життя в емоційній сфері.

Зменшилась реакція пацієнтів на фактори зовнішнього середовища, що проявлялось зростанням цієї складової якості життя у балах. У пацієнтів з БАІ, що отримували АСІТ та базисну терапію, цей показник покращився на 46,5 % ($p_{14} < 0,05$), з БАІІ на 37,5 % ($p_{14} < 0,05$) і на 46,8 % ($p_{14} < 0,05$) у пацієнтів з БАІІІ. У групі порівняння зростання було менш вираженим з істотною різницею між групами: покращання на 30,1 % ($p_{14} < 0,05$, $p_{o-n} < 0,05$) у пацієнтів з БАІ, на 44,2 % ($p_{14} < 0,05$, $p_{o-n} < 0,05$) у разі БАІІ і на 40 % ($p_{14} < 0,05$, $p_{o-n} < 0,05$) у разі БАІІІ. Отже, за результатами тесту, через рік лікування пацієнти основної групи відчували істотно менший вплив факторів зовнішнього середовища на самопочуття, ніж пацієнти групи порівняння.

Таким чином, у пацієнтів основної групи через 6 та 12 місяців лікування спостерігалось істотніше зниження усіх окремих параметрів AQLQ тесту (обмеження фізичної активності, вираженість денних та нічних симптомів, порушення емоційної рівноваги та вплив на самопочуття факторів зовнішнього середовища).

5.4 Прихильність хворих на бронхіальну астму до лікування

На початку дослідження середній показник прихильності пацієнтів до лікування на підставі результатів власного анкетного опитування складав ($3,2 \pm 0,3$) бала та ($3,3 \pm 0,2$) бала ($p_{o-n} > 0,05$), відповідно в основній та порівнюваній групі. Низька прихильність відмічалася у пацієнтів не лише до призначеного лікування, але й до будь-яких рекомендацій лікаря, зокрема таких як зміна способу життя та відмова від шкідливих звичок (тютюнопаління).

Для того, щоб якимось змінити ситуацію, на кожному візиті проводилися індивідуальні бесіди, які не тільки дозволили розширити обізнаність пацієнтів стосовно сутності БА і змінити їх ставлення до хвороби, але й сприяли формуванню довіри між лікарем та пацієнтом, створювали оптимальні умови для проведення корекції базисної терапії. Також акцентували увагу на потребі постійного проведення елімінаційних заходів щодо кліщів домашнього пороку, перевірялися правильність проведення АСІТ та інгалявання препаратів базисної та симптоматичної терапії, а також проводився моніторинг тригерних факторів (куріння, супутня патологія, несприятливі побутові). Основна увага в таких бесідах відводилася тому, щоб пацієнти зрозуміли сутність БА, знали її симптоми, розуміли їх серйозність та мінливість, вміли ними керувати. Ми обов'язково розповідали хворому про побічні явища, які можуть виникнути під час лікування, і як треба діяти в таких випадках. Окрім цього, вивчали, який спосіб життя веде пацієнт, і пояснювали потребу його модифікації (припинення тютюнопаління, активний рух і виконання фізичних вправ, дотримання умов гіпоалергенного побуту тощо). Під час освітньої роботи з пацієнтом ми оцінювали його психологічний стан і ставлення до хвороби (впевненість і позитивний настрій, віра в успішність лікування, довіра до лікаря), розуміння і сприйняття ним поняття контролю БА. Аналізуючи чинники, які впливали на прихильність до лікування, ми звертали увагу на інформацію про незручності у використанні ліків (дозування, комбінування з іншими медикаментами тощо) чи проведенні АСІТ. Результати, отримані на старті дослідження, показали, що основну інформацію про свою хворобу пацієнти переважно черпали з інтернету та засобів масової інформації.

На кожному візиті перевірялися практичні навички пацієнта щодо правильного застосування ліків і проведення контролю за лікуванням БА і супутніх захворювань (артеріальної гіпертензії, гастроєзофагального рефлюксу, полінозу, хвороб щитоподібної залози, ожиріння, цукрового діабету), а також проводився моніторинг тригерних чинників. При потребі

проводилася корекція схеми лікування. Оцінка поточного лікування передбачала аналіз повноти використання фармперепартів, правильності техніки інгалювання. Ключовим елементом оптимізації лікування була редукція помилок пацієнта при інгалюванні. Способом вирішення цього питання було вивчення можливості подачі ліків в одному типі інгалятора (комбінація Будесонід/формотерол в режимі SMART).

У більшості частини ($35 - 68,6 \pm 6,5 \%$) пацієнтів основної групи вдалось зменшити добові дози інгаляційних глюкокортикостероїдів та β_2 -агоністів пролонгованої дії, що позитивно вплинуло на показники прихильності до лікування. Також у цій групі не виникало потреби у збільшенні дози даних препаратів. Натомість у групі порівняння лише у 6 ($11,3 \pm 3,2 \%$) пацієнтів вдалося знизити добові дози ІКС, а у 12 ($22,6 \pm 5,74 \%$) пацієнтів навіть виникла потреба розширити базисне медикаментозне лікування. Зменшення дозування препаратів ми пояснюємо тим, що поєднане застосування АСІТ та фармакотерапії не тільки контролює запалення, але й дозволяє виробити толерантність до конкретних алергенів за рахунок поступового збільшення дози алергену.

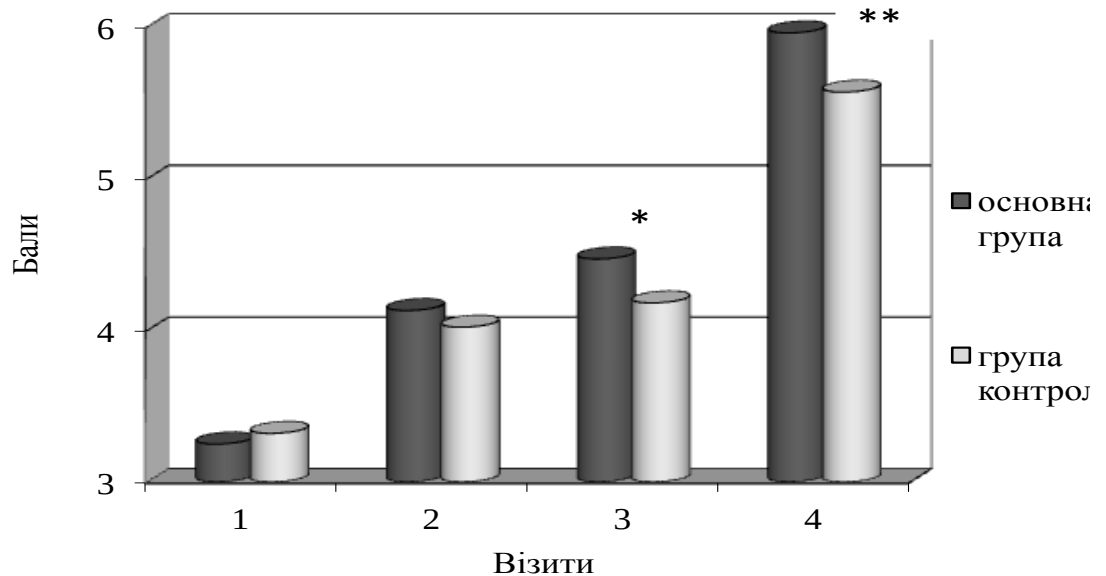
На підставі проведених досліджень встановлено, що 13 ($25,5 \pm 6,10 \%$) пацієнтів основної і 15 ($28,3 \pm 5,74 \%$), $p_{o-n} > 0,05$ пацієнтів групи порівняння допускали самовільне припинення медикаментозного лікування через або страх звикання, або побічні ефекти, або внаслідок досягнення контролю БА. Одинадцять ($21,6 \pm 5,76 \%$) пацієнтів основної групи і 10 ($18,9 \pm 5,38 \%$), $p_{o-n} > 0,05$ порівняльної періодично забували прийняти ліки. Така ситуація диктувала потребу створення чітких рекомендацій, скерованих на усунення факторів, які сприяють зниженню прихильності до лікування. Такі рекомендації надавалися кожному пацієнту у письмовому вигляді. Рекомендації передбачали спрощення режиму використання ліків, поєднання інгаляційного введення медикаментів зі звичними, доведеними до автоматизму діями, зокрема чищенням зубів. Для того, щоб зняти страх пацієнта перед загостренням БА, давалися чіткі вказівки, що він повинен

робити і куди звертатися за допомогою у разі погіршення стану. Пацієнти, які приймали АСИТ, отримали на старті дослідження спеціальні пам'ятки, які містили чіткі інструкції щодо алгоритму дій в різних ситуаціях, пов'язаних із специфічним лікуванням (Додаток 2). На старті дослідження 12 ($23,5 \pm 5,94$ %) пацієнтів основної групи і 13 ($24,5 \pm 5,91$ %) ($p_{o-p} > 0,05$) групи порівняння вважали своє самопочуття задовільним навіть за умов реєстрації щоденних симптомів астми. У таких ситуаціях найскладніше було переконати хворого в потребі тривалого застосування ліків.

Для оцінки прихильності до лікування ми проводили опитування пацієнтів із використанням власної анкети. Нерідко пацієнти можуть злукавити і, відповідаючи на запитання, казати те, що, на їх думку, хоче почути лікар. Для того, щоб спонукати пацієнта до щирості перед тим ніж задавати запитання ми намагалися його заспокоїти, щоб отримати правдиву відповідь. Запитання ставили в такий спосіб : Я знаю наскільки складно приймати ліки регулярно. Чи забуваєте Ви інколи прийняти призначені Вам ліки? При використанні такого підходу пацієнти зазвичай казали правду і нам було легше виявити правдиву прихильність до лікування і при потребі виправити ситуацію. Відповіді на запитання оцінювали в балах.

Через три місяці в обох групах практично однаково зросла прихильність пацієнтів до лікування ($(4,1 \pm 0,1)$ бала, $p_{1-2} < 0,05$ та $(4,0 \pm 0,1)$ бала, $p_{1-2} < 0,05$, $p_{o-p} > 0,05$). Серед пацієнтів основної групи не зареєстровано жодного випадку самовільного порушення режиму АСИТ. У чотирьох (7,5 %) пацієнтів групи порівняння виявлені порушення режиму медикаментозного лікування і проведена заміна типу інгаляційного пристрою. Зростання показника прихильності зберігалось в обох групах і через шість ($(4,5 \pm 0,1)$ бала, $p_{2-3} < 0,05$ та $(4,2 \pm 0,3)$ бала, $p_{2-3} > 0,05$, $p_{o-p} < 0,05$) та 12 місяців ($(6,3 \pm 0,2)$ бала, $p_{3-4} < 0,05$ та $(5,8 \pm 0,1)$ бала, $p_{3-4} < 0,05$, $p_{o-p} < 0,05$). Тобто через 6 та 12 місяців терапії серед пацієнтів, що отримували АСИТ, прихильність до лікування була істотно вищою ніж у пацієнтів групи порівняння. В основній групі через 12 місяців спостереження прихильність зросла на 90,9 % ($p_{1-4} <$

0,05), а у групі порівняння на 81,2 % ($p_{14} < 0,05$, $p < 0,05$). Динаміка показників прихильності хворих до лікування представлена на рис. 5.6.



Примітки:

1. * – статистично значима різниця показників між групами через 6 місяців лікування;
2. ** – статистично значима різниця показників між групами через 12 місяців лікування.

Рис. 5.5. Прихильність хворих до лікування впродовж року терапії

Впродовж останніх років опубліковано багато праць, які доводять, що оцінка ефективності лікування БА виключно на підставі клінічних критеріїв не дає достатнього уявлення про контрольованість захворювання [50, 120]. Виходячи з цього актуальним сьогодні є застосування комплексу критеріїв, які б дозволили забезпечити різносторонню оцінку ефективності лікування. Багатовимірні, різного спрямування показники використовуються для охоплення різних, іноді не залежних один від одного аспектів оцінки ефективності лікування астми. Для визначення зв'язків між показниками, які використані в роботі для оцінки ефективності лікування, ми застосували дисперсійний статистичний аналіз і встановили на старті дослідження

прямий кореляційний зв'язок між показниками $ОФВ_1$ та АКТ ($r = 0,323$, $p < 0,05$), $ОФВ_1$ та показниками AQLQ ($r = 0,153$, $p = 0,02$), $ОФВ_1$ та показниками прихильності до лікування ($r = 0,265$, $p < 0,05$). На момент закінчення дослідження (через 12 місяців) зберігався позитивний кореляційний зв'язок між показниками $ОФВ_1$ та АКТ ($r = 0,412$, $p < 0,05$), показниками $ОФВ_1$ і прихильністю до лікування ($r = 0,217$, $p = 0,001$) та виявлена позитивна кореляція між показниками ПОШ_{вид} та AQLQ тесту ($r = 0,169$, $p = 0,011$). Отримані результати доводять доцільність застосування запропонованого нами комплексного багатовимірного способу моніторингу ефективності лікування.

Резюме. Контроль над хворобою часто сприймається пацієнтами як щось неможливе, тому і важелі контролю над захворюванням не використовуються повноцінно. Особлива увага наголошувалась на тому, що дуже часто пацієнти із бронхіальною астмою при правильному та своєчасному лікуванні можуть вести звичний спосіб життя, не відчуючи щоденних симптомів захворювання.

У пацієнтів, які поєднували базисну терапію з АСІТ, був істотно кращий результат загальної контрольованості астми у порівнянні з пацієнтами, що отримували виключно базисну медикаментозну терапію через 3 (($17,8 \pm 0,3$) бала і ($17,2 \pm 0,2$) бала, $p_{o-p} < 0,05$), 6 (($18,2 \pm 0,1$) бала та ($17,8 \pm 0,1$) бала, $p_{o-p} < 0,05$) та 12 місяців (($21,4 \pm 0,4$) бала проти ($19,4 \pm 0,3$) бала, $p_{o-p} < 0,05$) лікування. Також статистично достовірна відмінність була по окремих показниках АКТ. Зокрема, через рік лікування була істотна різниця між основною групою та групою порівняння у контролі денних симптомів ($4,0 \pm 0,1$) бала та ($3,6 \pm 0,1$) бала, $p_{o-p} < 0,05$) та нічних (($4,6 \pm 0,1$) бала та ($4,0 \pm 0,1$) бала, $p_{o-p} < 0,05$) симптомів, нападів ядухи (($4,1 \pm 0,1$) бала та ($3,8 \pm 0,1$) бала, $p_{o-p} < 0,05$). Достовірна різниця між групами була отримана на момент завершення дослідження і в окремих параметрах показників функції зовнішнього дихання, зокрема $ОФВ_1$ (в основній групі ($87,1 \pm 0,4$) % та ($83,3 \pm 0,4$) % в групі порівняння, $p_{o-p} < 0,05$). Також істотно

кращі результати були отримані в основній групі за загальною оцінкою якості життя пацієнтів через шість ($(4,8 \pm 0,1)$ бала та $(4,6 \pm 0,1)$ бала, $p_{o-p} < 0,05$) та 12 місяців ($(5,3 \pm 0,1)$ бала і $(4,9 \pm 0,1)$ бала, $p_{o-p} < 0,05$) лікування. Це стосувалось: обмеження активності ($(4,7 \pm 0,1)$ бала і $(4,6 \pm 0,1)$ бала, $p_{o-p} < 0,05$ через шість місяців, $(5,1 \pm 0,1)$ бала і $(4,7 \pm 0,1)$ бала, $p_{o-p} < 0,05$ через 12 місяців), вираженості симптомів ($(4,4 \pm 0,1)$ бала і $(4,2 \pm 0,1)$ бала через 6 місяців, $(4,9 \pm 0,1)$ бала та $(4,5 \pm 0,1)$ бала, $p_{o-p} < 0,05$ через рік лікування), порушення емоційного стану ($(5,1 \pm 0,1)$ бала та $(4,9 \pm 0,1)$ бала, $p_{o-p} < 0,05$ через 6 місяців, $(5,4 \pm 0,1)$ бала та $(5,1 \pm 0,1)$ бала, $p_{o-p} < 0,05$ через 12 місяців), впливу навколишнього середовища ($(5,2 \pm 0,1)$ бала та $(5,0 \pm 0,1)$ бала, $p_{o-p} < 0,05$ через пів року лікування, $(5,5 \pm 0,1)$ бала та $(5,3 \pm 0,1)$ бала, $p_{o-p} < 0,05$ через шість місяців, $(5,5 \pm 0,1)$ бала та $(5,3 \pm 0,1)$ бала, $p_{o-p} < 0,05$ через рік лікування). Істотно краща прихильність пацієнтів до лікування прослідкована також у групі пацієнтів, що отримували базисну терапію та АСІТ через шість (відповідно $(4,5 \pm 0,1)$ бала та $(4,2 \pm 0,3)$ бала, $p_{o-p} < 0,05$) та 12 місяців лікування (відповідно $(5,9 \pm 0,1)$ бала та $(5,6 \pm 0,1)$ бала, $p_{o-p} < 0,05$).

Публікації за розділом:

1. 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.
2. 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.
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.

4. Беш О.М. Вивчення ефективності різних способів алерген-специфічної імунотерапії бронхіальної астми / О.М. Беш // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Нові стратегії в діагностиці та лікуванні алергічних, аутоімунних, імунодефіцитних захворювань». – Трускавець. - 2014. – С. 7.

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

6. 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 // Матер. міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя». – Київ. – 2014. – С. 27–31.

7. 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 // Матер. XV Конгресу світової федерації українських лікарських товариств. – Чернівці. – 2014. – С. 127-128.

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

9. Беш О.М. Аналіз результатів комплексного моніторингу ефективності лікування бронхіальної астми / О.М. Беш // Буковинський медичний вісник. – 2015. – №1. – С. 22-25.

РОЗДІЛ 6. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ МЕТОДІВ АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

6.1 Моніторинг ефективності різних методів алерген-специфічної імунотерапії бронхіальної астми

Вивчення ефективності АСІТ проведено у 51 хворого на БА I, БА II, БА III. З них 38 пацієнтів, що отримували класичну АСІТ ін'єкційними алергенами склали основну (Ia) групу, а у групу порівняння (Iб) увійшло 13 хворих, яким застосований сублінгвальний метод проведення АСІТ. Усі хворі поєднували АСІТ і базисне медикаментозне лікування БА.

Середній вік пацієнтів у групі класичної АСІТ ($29,5 \pm 1,2$) років, а в групі сублінгвальної АСІТ – ($35,9 \pm 2,9$) років ($p > 0,05$) (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Розподіл пацієнтів за віком, років ($M \pm m$)

Важкість БА	Середній вік		
	Ia, (n=38)	Ib, (n=13)	p_{Ia-Ib}
БА I	$29,0 \pm 2,1$	$30,8 \pm 2,4$	$>0,05$
БА II	$30,5 \pm 1,8$	$33,2 \pm 2,4$	$>0,05$
БА III	$32,6 \pm 2,1$	$36,7 \pm 1,9$	$<0,05$

Під час включення до дослідження середні показники АКТ в обох групах були порівнюваними і склали в Ia групі ($15,6 \pm 0,1$) балів, а в групі порівняння – ($15,0 \pm 0,2$) балів ($p_{Ia-Ib} < 0,05$). Обидві групи були співставними за окремими критеріями контролю хвороби (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

**Оцінка контрольованості БА за окремими показниками АКТ
(стартовий візит), бали ($M \pm m$)**

Ступінь важкості БА	Ia	Ib	p_{Ia-Ib}
Денні симптоми	$2,5 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,1$	$> 0,05$
Нічні симптоми	$3,1 \pm 0,1$	$3,0 \pm 0,2$	$> 0,05$
Напади ядухи	$3,0 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,1$	$> 0,05$
Застосування бронходилататорів швидкої дії	$3,3 \pm 0,1$	$3,3 \pm 0,1$	$> 0,05$
Самооцінка хвороби	$3,5 \pm 0,1$	$3,3 \pm 0,1$	$> 0,05$

Через три місяці у групі, що приймала класичну АСІТ, загальний показник контрольованості зріс до $(17,9 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-2} < 0,05$), а в групі, що приймала сублінгвальну АСІТ – до $(17,4 \pm 0,2)$ бала ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{Ia-Ib} > 0,05$). Вже через шість місяців показники АКТ дорівнювали $(18,2 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$) та $(18,2 \pm 0,2)$ бала відповідно ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$, $p > 0,05$). Зростання утримувалося в обох групах і через дванадцять місяців ($(21,4 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$) та $(21,1 \pm 0,3)$ бала ($p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$, $p_{Ia-Ib} > 0,05$). Динаміка показників контрольованості БА впродовж 12 місяців спостереження представлена на рис. 6.1.

Суттєво регресували нічні симптоми, їх контрольованість зросла в Ia групі з $(3,1 \pm 0,1)$ бала при включенні в дослідження до $(3,8 \pm 0,1)$ бала ($p < 0,05$) на другому візиті і до $(4,6 \pm 0,1)$ бала ($p < 0,05$) через 12 місяців від початку спостереження. У групі порівняння (Ib) на першому візиті цей показник дорівнював $(3,0 \pm 0,2)$ бала, через 3 місяці $(3,7 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-3} < 0,05$) і через 12 місяців $(4,5 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-4} < 0,05$, $p_{Ia-Ib} > 0,05$).

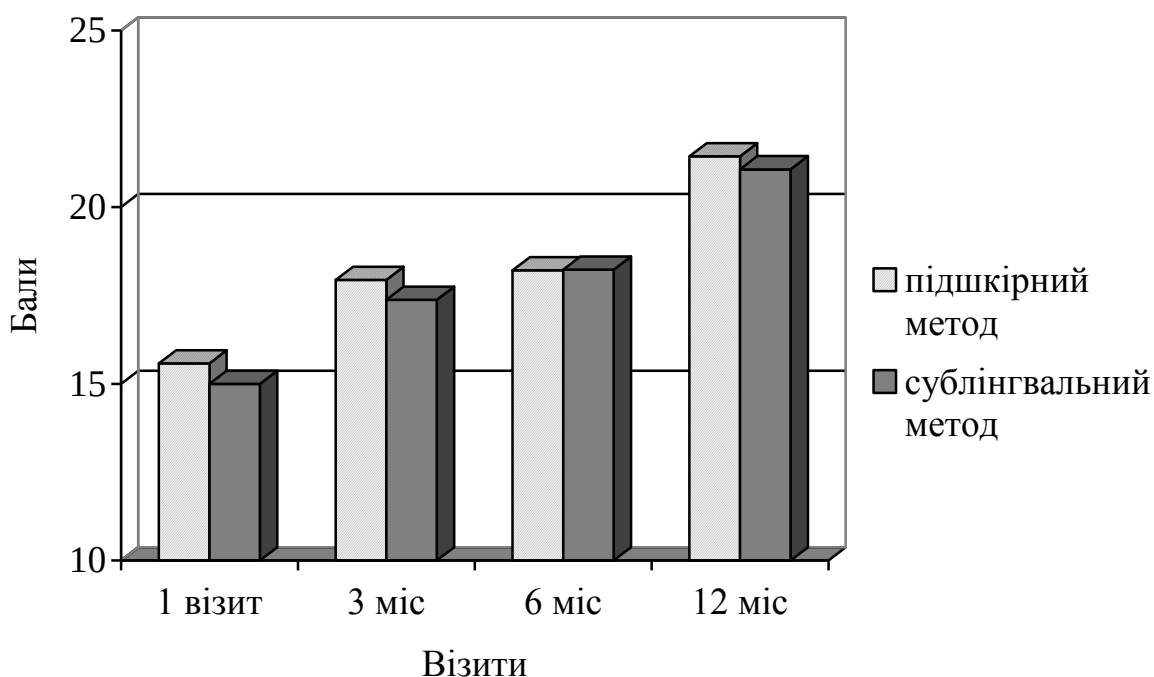


Рис. 6.1. Динаміка показників контрольованості БА впродовж 12 місяців спостереження

Динамічні зміни показників АКТ супроводжувалися зростанням спірометричних показників, зокрема $ОФВ_1$. Під час включення в дослідження середні значення $ОФВ_1$ у групі Іа склали $(73,6 \pm 0,9) \%$, а у групі Іб – $(69,7 \pm 1,8) \%$ ($p > 0,05$). Через 3 місяці показник $ОФВ_1$ покращився в групі Іа до $(79,2 \pm 0,7) \%$ ($p_{1-2} < 0,05$), а у групі Іб до $(73,9 \pm 1,7) \%$ ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{Ia-Ib} > 0,05$). Позитивна динаміка спостерігалась також через шість ($(84,8 \pm 0,5) \%$, $p_{2-3} < 0,05$ і $(85,9 \pm 0,7) \%$, $p_{2-3} < 0,05$, $p_{Ia-Ib} > 0,05$) та 12 місяців ($(86,9 \pm 0,5) \%$, $p_{3-4} < 0,05$ і $(87,7 \pm 0,6) \%$, $p_{3-4} < 0,05$, $p_{Ia-Ib} > 0,05$ відповідно) (рис. 6.2). Аналіз показників $ПОШ_{вид}$ також показав позитивну динаміку результатів в обох підгрупах, проте у підгрупі Іб приріст $ПОШ_{вид}$ був більшим, ніж в підгрупі Іа. У групі, що отримувала АСІТ класичним підшкірним методом (Іа), середнє значення $ПОШ_{вид}$ на першому візиті дорівнювало $(75,5 \pm 1,2) \%$, а у групі, що отримувала сублінгвально АСІТ (Іб) $(71,3 \pm 2,7) \%$, $p_{Ia-Ib} > 0,05$. Через 12 місяців лікування середнє значення $ПОШ_{вид}$ у групі Іа дорівнювало $(86,7 \pm 0,8) \%$ ($p_{1-4} < 0,05$), а у групі Іб $(82,9 \pm 1,8) \%$ ($p_{1-4} < 0,05$, $p_{Ia-Ib} < 0,05$).

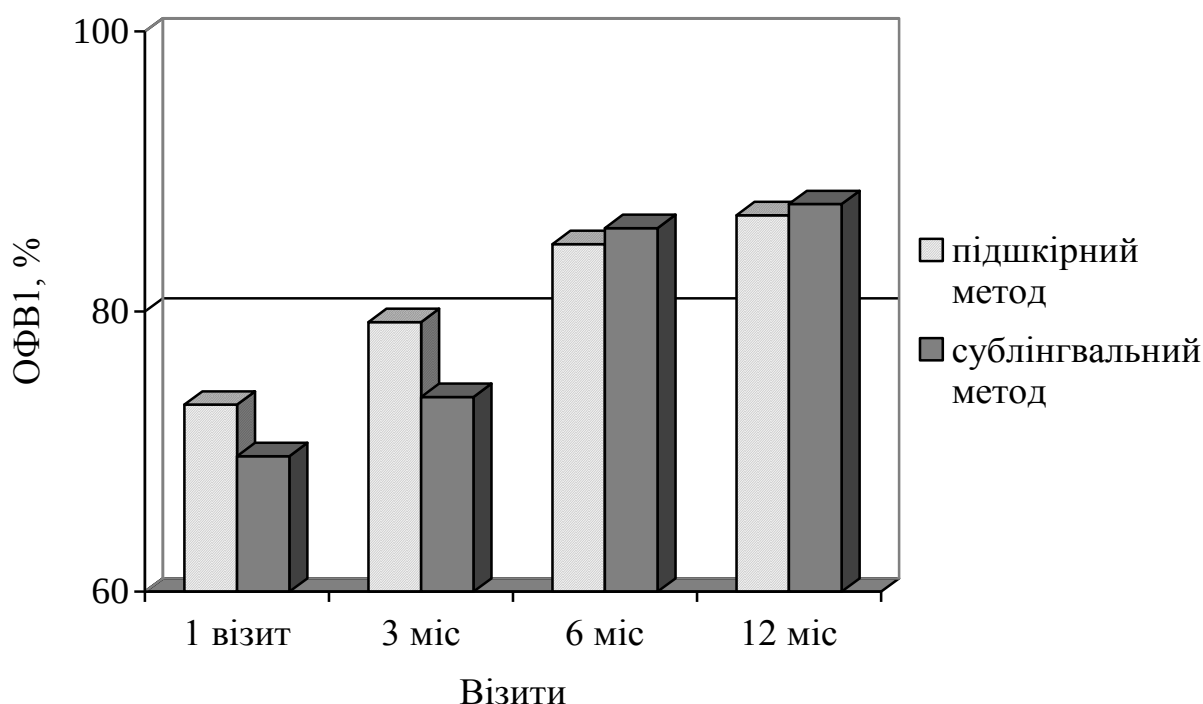


Рис. 6.2. Динаміка показників $ОФВ_1$ впродовж року спостереження

За час спостереження $ПОШ_{вид}$ у пацієнтів групи Іа збільшилась на 14,8 %, у групі Іб приріст цього показника був кращим і дорівнював 16,3 %. Тобто за показниками АКТ та його складовими, $ОФВ_1$, $ПОШ_{вид}$ обидва методи АСІТ дозволили досягти практично однакових результатів.

На момент включення до дослідження показники якості життя в обох групах були значно нижчими від розрахункового максимуму у 7 бала. Пацієнти відмічали обмеження активності ($(3,4 \pm 0,1)$ бала в Іа групі і $(3,2 \pm 0,1)$ у групі порівняння, $p > 0,05$) та існування виражених симптомів БА ($(3,2 \pm 0,1)$ бала та $(3,1 \pm 0,1)$ бала, $p > 0,05$), що порушувало емоційну рівновагу ($(3,8 \pm 0,1)$ бала та $(3,6 \pm 0,1)$ бала, $p > 0,05$). Сукупна оцінка якості життя на старті дослідження складала у хворих Іа групи $(3,6 \pm 0,1)$ бала, а у групі порівняння $(3,4 \pm 0,1)$ бала ($p > 0,05$). Потреба тривалого застосовування АСІТ та базисної терапії викликала у пацієнтів страх за можливі побічні ефекти та віддалені наслідки такого лікування.

Через три місяці від початку лікування ситуація суттєво змінилася, фізична складова якості життя стала кращою в обох групах, покращився і

емоційний стан пацієнтів. Сукупний показник якості життя склав відповідно $(4,4 \pm 0,1)$ бала ($p_{1-2} < 0,05$) у групі Іа і $(4,3 \pm 0,1)$ бала у групі Іб ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{Ia-Ib} > 0,05$), а вже через шість місяців ці показники дорівнювали $(4,9 \pm 0,1)$ бала ($p_{2-3} < 0,05$) та $(4,7 \pm 0,1)$ бала ($p_{2-3} < 0,05$, $p_{Ia-Ib} > 0,05$) відповідно. Підвищення показників якості життя утримувалася і через 12 місяців (відповідно $(5,3 \pm 0,1)$ бала ($p_{3-4} < 0,05$) і $(5,1 \pm 0,1)$ бала ($p_{3-4} < 0,05$, $p_{Ia-Ib} > 0,05$)). У групі Іа сумарний показник якості життя зріс на 46,9 %, у групі Ів на 50,3 %. Динаміка показників якості життя за опитувальником AQLQ протягом 12 місяців спостереження представлена на рис. 6.3.

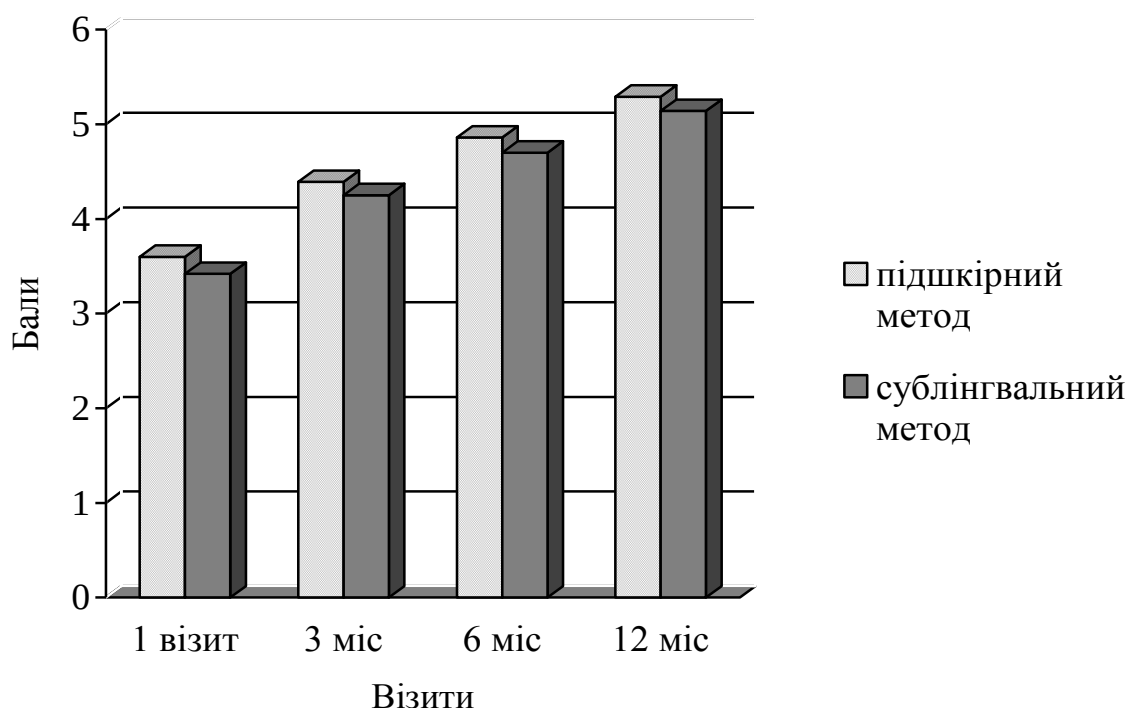
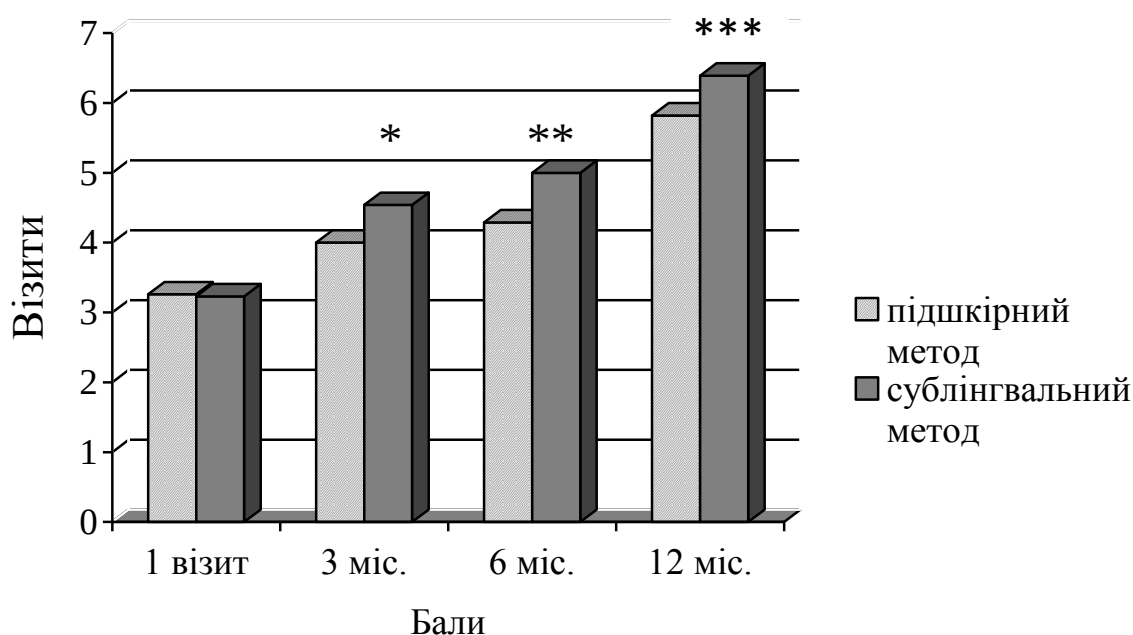


Рис. 6.3. Динаміка показника якості життя впродовж 12-ти місяців спостереження

На початку дослідження показник прихильності пацієнтів до лікування за результатами розробленої нами анкети опитування був низьким і складав $(3,3 \pm 0,1)$ бала та $(3,2 \pm 0,1)$ бала ($p_{Ia-Ib} > 0,05$), відповідно в Іа і Іб групах. Проведена освітня робота з пацієнтами дозволила підвищити їх прихильність до лікування, яка вже через три місяці в обох групах зросла (відповідно $(4,0 \pm$

0,1) бала ($p_{1-2} < 0,05$) та ($4,5 \pm 0,1$) бала ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{1a-16} < 0,05$). Через шість місяців вона склала відповідно ($4,3 \pm 0,1$) бала ($p_{2-3} < 0,05$) та ($5,0 \pm 0,2$) бала ($p_{2-3} < 0,05$, $p_{1a-16} < 0,05$), через дванадцять місяців (відповідно ($5,8 \pm 0,1$) бала ($p_{3-4} < 0,05$) та ($6,4 \pm 0,2$) бала ($p_{3-4} < 0,05$, $p_{1a-16} < 0,05$) (рис. 6.4).



Примітки:

1. * - статистично достовірна різниця між групами через 3 місяці;
2. ** - статистично достовірна різниця між групами через 6 місяці;
3. *** - статистично достовірна різниця між групами через 12 місяці.

Рис. 6.4. Динаміка показників прихильності хворих до лікування

Таким чином, метод введення алергену впливав передусім на прихильність до лікування, яка була істотно вищою за умови під'язикового введення вже через 3, 6 та 12 місяців лікування. Важливо, що темпи зростання прихильності до лікування були істотно вищими у пацієнтів, які отримували сублінгвальну АСІТ. Хворі відзначали особливу зручність проведення такого лікування. Насамперед не було потреби у частих візитах

до медичного закладу для проведення АСІТ, що не лише економило час, але й забезпечувало певний психологічний комфорт.

Слід відзначити, що серед пацієнтів обох груп не зареєстровано жодного випадку самовільного порушення режиму алерген-специфічної імунотерапії. На кожному візиті перевірялися практичні навички пацієнта щодо правильного застосування ліків і проведення контролю за лікуванням бронхіальної астми. У процесі проведення АСІТ здійснювалося поступове зниження дози інгаляційних глюкокортикостероїдів та β_2 -агоністів. Підхід до зменшення обсягу базисного лікування був суворо індивідуальним. Рішення про зменшення обсягу терапії приймали на підставі оцінки клінічних та функціональних параметрів, показників астма-контроль тесту та якості життя. У більшій частини пацієнтів обох груп (27 – 71 % групи Іа та 9 – 69,2 % пацієнтів групи Іб, $p > 0,05$) вдалось знизити фармакологічне навантаження (зменшити добові дози інгаляційних глюкокортикостероїдів та β_2 -агоністів пролонгованої дії). Троє пацієнтів (7,9 %) підгрупи Іа змогли перейти на монотерапію із застосуванням алерген-специфічної імунотерапії.

Усі пацієнти переносили АСІТ добре, під час її проведення не спостерігалось жодної важкої системної реакції на введення алергену. Місцеві реакції зареєстровані у 5 (13,2 %) пацієнтів, які отримували ін'єкційну алерген-специфічної імунотерапії, і проявлялися гіперемією на місці ін'єкції до 6-12 мм в діаметрі, що розцінювалось як безпечне для хворого. У 4 (10,5 %) пацієнтів після ін'єкційного введення алергену короткочасно спостерігалися сухі хрипи, які зникали однією-двома інгаляціями бронхолітиків короткої дії. Ці прояви трактувались нами як індивідуальна реакція на введення алергену і не вважались протипоказаннями для подальшої алерген-специфічної імунотерапії. Однак темпи нарощування доз алергену у цих пацієнтів сповільнювались. Повторювалось введення попереднього дозування до тих пір, поки не зникла місцева реакція, і лише тоді знову збільшували дозування алергену. При проведенні під'язикової АСІТ у одного пацієнта (7,7 %) пацієнта

спостерігалася місцева побічна реакція у вигляді свербіння порожнини рота і губ. У даному випадку ми повернулися до попередньої дози на 1 день, після чого знову відновили нарощування дози.

6.2 Аналіз динамічної оцінки імунологічних критеріїв ефективності алерген-специфічної імунотерапії бронхіальної астми

Впродовж останніх років ведеться активний науковий пошук імунологічних критеріїв, які б дозволяли моніторувати ефективність алерген-специфічної імунотерапії. З цією метою ми вивчали рівень специфічних IgG4 до мажорних компонентів алергенів кліщів *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p 1, Der p 2) у динаміці у 18 пацієнтів, які отримували алерген-специфічну імунотерапію алергенами кліщів домашнього пороку. Результати проведених досліджень представлені у табл. 6.3.

Представлені у таблиці результати показують, що динамічне підвищення показників специфічних IgG4 до мажорного компоненту *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1) встановлене у 14 (77,8 %) обстежених, а до мажорного компоненту *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p2) у 13 (72,2 %) пацієнтів. Такі результати дають нам можливість стверджувати, що моніторування рівня специфічних IgG4 до мажорних компонентів алергенів кліщів домашнього пороку *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1, Der p2) можна розглядати як можливий імунологічний критерій оцінки ефективності алерген-специфічної імунотерапії бронхіальної астми кліщовими алергенами.

Таблиця 6.3

**Динаміка специфічних IgG4 до мажорних компонентів Der p1,
Der p2 у пацієнтів, що отримували АСІТ**

№	Мажорний алерген	Стартовий візит	Заклучний візит	Приріст
1	2	3	4	5
1.	Der p1	0,71	0,91	0,2
	Der p2	0,50	0,64	0,14
2.	Der p1	0,38	0,44	0,06
	Der p2	0,61	0,60	0,01
3.	Der p1	0,46	1,22	0,76
	Der p2	0,52	0,94	0,42
4.	Der p1	0,08	0,07	-0,01
	Der p2	0,01	0,05	0,04
5.	Der p1	0,06	0,15	0,09
	Der p2	0,01	0,06	0,05
6.	Der p1	0,18	0,25	0,07
	Der p2	0,04	0,07	0,03
7.	Der p1	0,78	0,85	0,07
	Der p2	0,32	0,49	0,17
8.	Der p1	0,81	0,74	-0,07
	Der p2	0,28	0,25	-0,03
9.	Der p1	1,14	1,68	0,54
	Der p2	0,63	0,79	0,13
10.	Der p1	0,41	0,56	0,15
	Der p2	0,23	0,34	0,11
11.	Der p1	0,01	0,18	0,17
	Der p2	0,01	0,05	0,04
12.	Der p1	0,28	0,24	-0,04
	Der p2	0,76	0,74	-0,02
13.	Der p1	0,22	0,28	0,06
	Der p2	0,01	0,07	0,06

Продовж. табл. 6.3

1	2	3	4	5
14.	Der p1	0,04	0,12	0,08
	Der p2	0,01	0,01	0,0
15.	Der p1	0,21	0,18	-0,03
	Der p2	0,04	0,03	-0,01
16.	Der p1	0,13	0,25	0,12
	Der p2	0,01	0,04	0,03
17.	Der p1	0,13	0,21	0,08
	Der p2	0,11	0,16	0,05
18.	Der p1	0,10	0,14	0,04
	Der p2	0,03	0,01	-0,02
Середнє значення	Der p1	0,34	0,47	0,13
	Der p2	0,23	0,30	0,07

Резюме. Включення обох методів алерген-специфічної імунотерапії до схеми лікування пацієнтів з бронхіальною астмою виявляє позитивний вплив на клініко-функціональні показники, якість життя пацієнтів (у групі Ia приріст показників на 46,9 %, у групі Ib на 50,3 %, $p_{Ia-Ib} > 0,05$). Водночас застосування сублінгвального способу проведення АСІТ сприймається пацієнтами краще, що дозволяє досягти вищих показників прихильності до лікування (відповідно $(6,3 \pm 0,2)$ бала проти $(5,8 \pm 0,1)$ бала та $p_{Ia-Ib} < 0,05$). Моніторування рівня специфічних IgG4 до мажорних компонентів алергенів кліщів домашнього пороку *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1, Der p2) можна вважати імунологічним критерієм оцінки ефективності алерген-специфічної імунотерапії бронхіальної астми побутовими алергенами, що підтверджено зростанням специфічних IgG4 до Der p1 у 77,8 % (14) і до Der p2 у 72,2 % (13) обстежених.

Публікації за розділом

1. 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.

2. 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.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Бронхіальна астма (БА) є актуальною медичною і соціальною проблемою, оскільки незважаючи на розширення уявлень про її сутність, появу нових фармацевтичних препаратів для її терапії, вирішити всі складнощі у лікуванні і досягненні контролю над хворобою не вдається [9, 10, 36]. Таку ситуацію значною мірою пояснюють недостатнім використанням всіх існуючих можливостей лікування, зокрема алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) [7, 76, 98]. Впродовж багатьох років АСІТ активно використовують для лікування різних варіантів алергічної патології, однак і сьогодні неоднозначно трактується місце даного способу лікування у структурі базисної терапії БА, не існує однозначних чітких рекомендацій щодо показань до її проведення, дискутуються можливості різних шляхів введення алергенів, схем та термінів проведення АСІТ [172].

Водночас існують наукові дослідження, які не викликають сумнівів і переконливо доводять, що алергенами, які найчастіше провокують загострення і прогресування БА є побутові алергени, зокрема алергени кліщів домашнього пороку [97]. Впродовж останніх років активно обговорюються можливості розширення діагностики кліщової алергії. Зокрема, запропонована нова концепція діагностики на підставі використання компонентів алергенів кліщів домашнього пороку *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1, Der p2 і Der p10), *Dermatophagoides farinae* (Der f1, Der f2), яка потребує широкого наукового обговорення і впровадження у практичну медицину [84, 131, 171].

Впродовж останніх років проводиться активний науковий пошук нових можливостей моніторингу ефективності АСІТ, зокрема обговорюються імунологічні критерії, які б дозволяли оцінити ефективність цього способу лікування [2, 38, 84, 87]. Незважаючи на те, що механізм успішної АСІТ до кінця не з'ясований, існують дані про те, що вона супроводжується значним збільшенням рівня специфічних блокуючих антитіл класу IgG4, зокрема

специфічних IgG4 до мажорних компонентів алергенів [22, 59, 86]. Однак повідомлення про такі дослідження поодинокі, а отримані результати неоднозначні.

Одним із активних напрямків наукового зацікавлення сьогодні є розробка нових комплексних багатовимірних способів оцінки ефективності лікування. Як важливий критерій ефективності проведеної терапії розглядається оцінка якості життя хворого, адже традиційні методи обстеження дають лише однобічне уявлення про хворобу і ефективність лікування, не дозволяючи оцінити психологічну, соціальну дезадаптацію та відношення пацієнта до захворювання [60, 102, 120]. Водночас існують переконливі дані про те, що ефективність лікування БА значною мірою залежить від поінформованості пацієнта про свою хворобу, його прихильності до лікування та рівня співпраці між лікарем і хворим [82, 108, 115]. У вітчизняній літературі опубліковані лише поодинокі праці щодо використання викладених вище можливостей оцінки ефективності лікування, практично немає робіт стосовно комплексного вивчення якості життя пацієнтів, і їх прихильності до лікування, що диктує потребу проведення подальших досліджень в цьому напрямку.

Складнощі в лікуванні хворих на БА, суперечливі погляди стосовно показань до проведення АСІТ та методів оцінки її ефективності диктували потребу проведення наших досліджень.

Метою нашого дослідження було підвищити ефективність лікування бронхіальної астми на підставі вивчення доцільності введення в терапевтичний комплекс алерген-специфічної імунотерапії алергенами домашнього пороку і вдосконалення моніторного спостереження за перебігом хвороби і лікуванням.

Для досягнення мети проведений аналіз кліщової сенсibiliзації хворих на бронхіальну астму шляхом шкірного алерготестування та визначення специфічних IgE до компонентів алергенів кліщів домашнього пороку, вивчені регіональні особливості акарофауни осель, оцінена ефективність

алерген-специфічної імунотерапії бронхіальної астми за клінічними та функціональними тестами, якістю життя хворих і їх прихильністю до лікування, здійснений порівняльний аналіз ефективності різних способів проведення АСІТ на підставі клініко-функціональних тестів, показників якості життя і прихильність пацієнтів до лікування. Перевірена гіпотеза про те, що моніторування рівня специфічних IgG4 до мажорних компонентів алергенів кліщів домашнього пороку *Dermatophagoides pteronyssinus* може бути важливим імунологічним критерієм оцінки ефективності алерген-специфічної імунотерапії БА.

Для оцінки частоти кліщової сенсibilізації у хворих на БА на першому етапі дослідження проведений ретроспективний аналіз амбулаторних карт 899 пацієнтів, що спостерігалися впродовж 5 років в умовах алергологічного кабінету консультативної поліклініки Львівської обласної клінічної лікарні. Для подальшого проспективного дослідження на підставі критеріїв включення відібрано 104 пацієнти. Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: вік від 18 до 50 років, діагностована інтермітуюча чи персистуюча БА легкого та середньоважкого перебігу (відповідно БА I, БА II, БА III), наявність загальних показань до АСІТ побутовими алергенами, тривалість анамнезу БА не менше 1 року та відсутність попередніх курсів АСІТ. Відібрані пацієнти були поділені на 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, важкістю захворювання, вихідними показниками спірометрії, астма-контроль тесту та якості життя.

Згідно даних шкірного алерготестування 899 амбулаторних хворих, висока сенсibilізація до кліщів домашнього пороку виявлена у 78,8 % пацієнтів. Отримані результати підтверджують літературні дані про те, що саме алергія до кліщів домашнього пороку сприяє маніфестації і прогресуванню БА [66, 97, 136].

Окрім визначення загального IgE, що підтверджує atopічну причину хвороби, ми провели визначення рівня специфічних IgE до мажорного компоненту алергенів *Dermatophagoides pteronyssinus* Der p1 і до мінорного алергокомпоненту кліщів домашнього пороку – тропоміозину (Der p10) у 36 хворих на БА. Мажорні (основні) компоненти алергену є маркерами видоспецифічної сенсibilізації і у сучасних стандартизованих алерговакцинах містяться у достатній терапевтичній дозі. Мінорні алергокомпоненти є маркером перехресної чутливості і майже відсутні у алерговакцинах [1, 107]. Оцінюючи доцільність застосування АСІТ у кожного пацієнта потрібно враховувати рівень сенсibilізації до мажорних та мінорних компонентів алергену. Згідно останніх наукових даних висока ефективність лікування може прогнозуватися у пацієнтів у разі сенсibilізації до основних мажорних компонентів алергену. За умови сенсibilізації до мажорних і мінорних алергенів ефективність лікування є середньою. Водночас у разі виявлення ізольованої гіперчутливості до мінорних компонентів алергену ефективність АСІТ є невисокою [162]. У процесі нашого дослідження встановлено підвищення показників специфічних IgE до мажорного компоненту алергену *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1) у 26 (72,2 %) обстежених. Водночас показники специфічного IgE до мінорного алергокомпоненту кліщів домашнього пороку – тропоміозину (Der p10) були підвищеними лише у трьох пацієнтів (8,3 %). Отже, проведене нами тестування дозволило підтвердити домінуючу роль алергенів *Dermatophagoides pteronyssinus* в розвитку кліщової алергії в обстежених хворих, що співпадає з існуючими літературними даними [66, 88]. Згідно найсучасніших наукових досліджень підвищення рівня специфічних антитіл до мінорного компоненту тропоміозину (Der p10) реєструється в середньому у 10-30 % обстежених [179]. Наші дані показали дещо нижчі результати, хоча існують поодинокі дослідження, проведені в окремих північних регіонах планети, які взагалі не виявляли в крові сенсibilізованих пацієнтів підвищеного вмісту специфічних IgE до тропоміозину [124]. Така ситуація

дозволяє нам припустити існування певних регіональних особливостей, які пояснюють відмінності в результатах досліджень.

Впродовж багатьох десятиліть у всьому світі ведеться інтенсивне вивчення акарокомплексу домашнього пороку. Найбільш ґрунтовно вивчені в цьому контексті Західна Європа, Англія, США і Японія. На території країн бувшого Радянського Союзу фауна кліщів домашнього пороку вивчена фрагментарно: існують дані щодо акарокомплексу домашнього пороку Литви [3], м. Санкт-Петербурга [3], м. Москви [42], Чувашії [3], деяких областей Узбекистану і м. Ташкента [3], м. Владивостока [3]. В Україні дослідження кліщів побутового пороку проведені лише у Запорізькому регіоні [72, 74]. Ми вивчили структуру акарокомплексу домашнього пороку у 23 квартирах хворих на БА та у 7 квартирах здорових людей м. Львова. На підставі багатьох попередніх досліджень доведено, що кліщові алергени переважно представлені травними ферментами кліщів і виділяються в навколишнє середовище з фекаліями. Водночас ці алергени містяться також в тілах кліщів та шкірках їх личинок [42, 43]. Нами виявлена фауна кліщів, яка представлена 3 видами, що належать до 2 родин, 2 сімейств 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 пацієнтів домінували за чисельністю та поширеністю *Dermatophagoides pteronyssinus* (у 72,8 % проб пороку) і *Dermatophagoides farinae* (у 21,4 % проб). Кліщі виявлені в 52,2 % обстежених нами квартир хворих на БА і в 28,6 % ($p < 0,05$) квартир здорових людей. Отже, хворі на БА значно частіше піддаються сенсibilізації через постійний алергізуючий фон, у якому вони тривало знаходяться [179].

Згідно результатів багатьох попередньо проведених досліджень встановлено, що чисельність кліщів залежить від біотопу, причому дерматофагоїди в фауні пороку постелі досягають 92% загальної чисельності

кліщів [3, 68]. Згідно наших спостережень, дерматофагоїдні кліщі в даному біотопі досягали ще більшого рівня від загальної чисельності кліщів (до 96,1%). Це стало підставою для опрацювання комплексу елімінаційних заходів, який ми рекомендували до застосування в оселях, де мешкали наші пацієнти.

Здійснене нами акарологічне обстеження житлових приміщень м. Львова показало, що акарокомплекс домашнього порошу має свої регіональні особливості, які відтворені в таксономічному складі, кількісному співвідношенні різних таксонів, їх поширеності та чисельності. Як і в багатьох країнах світу, кліщі сімейства Pyroglyphidae абсолютно домінували в домашньому поросі квартир м. Львова. Частота виявлення і питома вага пірогліфідних кліщів співставима з результатами досліджень, проведених в деяких містах Росії та України (м.Запоріжжя). Водночас, проведені нами акарологічні дослідження дозволили також виділити кліщі родини Acaridae (*Tyrophagus longior*), що дозволяє трактувати отримані дані стосовно акарофауни домашнього порошу як передумову для розширення діагностичної панелі алергенів і висунути гіпотезу про доцільність застосування під час алергологічного тестування жителів м. Львова окрім алергенів кліщів *Dermatophagoides pteronyssinus* та *Dermatophagoides farinae* алергени кліщів *Tyrophagus longior*.

Наявність кліщів у домашньому поросі свідчить про постійний алергізуючий фон, у якому тривало знаходяться хворі на БА. Проведені дослідження дозволяють припустити, що рівень сенсibilізації до конкретних алергенів залежить від ступеня навантаження цими алергенами. Висока частота виявлення сенсibilізації до кліщових алергенів, за даними шкірного тестування та методів молекулярної алергодіагностики (специфічний IgE до Der p1 і Der p2), дозволяють підтвердити це припущення. Таким чином, отримані результати вивчення структури акарокомплексу домашнього порошу і дані специфічного алерготестування обґрунтували потребу проведення елімінаційних заходів щодо кліщів домашнього порошу і стали

підставою для рекомендацій проведення впродовж дослідження в квартирах наших пацієнтів конкретного алгоритму дій : прибирання двічі на тиждень за допомогою потужного порохотягу, елімінацію килимового покриття підлоги, щоденне вологе прибирання в спальні хворого, прання постільної білизни кожні 1-2 тижні при температурі 60° С, упаковку подушок і матраців у спеціальні чохла, періодичне прання подушок і ковдр при температурі 60° С, постійне провітрювання житла і дотримання вологості в квартирі менше 50%, періодичне провітрювання матраців, ковдр, подушок на вулиці під прямим сонячним промінням [4]. Постійне проведення вказаних вище елімінаційних заходів було невід'ємною складовою запропонованої в дослідженні комплексної програми лікування.

Впродовж останніх років щорічно оновлюються міжнародні узгоджувальні документи щодо спільних підходів до лікування БА, затверджений новий вітчизняний протокол ведення таких пацієнтів [10, 38, 98], у якому вагоме місце відведене АСІТ. Одним із активних напрямків наукових пошуків сьогодні є розробка нових комплексних багатовимірних способів оцінки ефективності лікування. Впродовж останніх років опубліковано багато праць, які доводять, що оцінка ефективності лікування БА виключно на підставі клінічних критеріїв не дає достатнього уявлення про контрольованість захворювання [46]. Виходячи з цього актуальним сьогодні є пошук комплексу критеріїв, які б дозволили забезпечити різносторонню оцінку ефективності лікування. Зокрема, в ретроспективному аналізі E.D. Bateman із співавторами показав, що у пацієнтів, які досягли доброго контролю над астмою, оціненого на підставі комплексу різнопланових показників, якість життя покращувалася більшою мірою, аніж у разі оцінки контролю над астмою лише на підставі якогось одного показника [111]. Багатовимірні, різного спрямування показники розробляються для охоплення різних, іноді не залежних один від одного аспектів контролю над астмою. І все це робиться для того, щоб спробувати дати загальне уявлення про складний клінічний стан, яким і є БА.

Незважаючи на відсутність єдиної думки про те, які параметри повинні бути включені в багатовимірну оцінку астми, з'являється все більше доказів на користь застосування багатокомпонентного комплексного підходу до оцінки ефективності терапії БА [6]. Для вивчення ефективності АСІТ ми застосували комплексний спосіб моніторингу ефективності лікування, що включав оцінку контрольованості захворювання за допомогою астма-контроль тесту (АКТ), визначення показників зовнішнього дихання, дослідження якості життя пацієнтів, їх прихильності до лікування та моніторинг тригерних факторів.

Згідно останніх літературних даних встановлені порогові значення для добре і погано контрольованої астми, які складають відповідно 20 балів і вище та 15 балів і нижче [10]. Враховуючи ці рекомендації в нашому дослідженні ми вважали загальну оцінку в 15 балів і нижче ознакою поганого контролю астми, 16-19 балів – трактувалися як частковий контроль, а 20 балів і вище – як добре контрольована астма.

В процесі дослідження встановлено, що загальний показник АКТ основної групи становив на старті дослідження ($15,4 \pm 0,4$) бала, групи порівняння – ($15,3 \pm 0,2$) бала, $p_{o-n} > 0,05$, тобто астма в обох групах була погано контрольованою. Через три місяці лікування в основній групі загальний показник контрольованості зріс до ($17,8 \pm 0,3$) бала ($p_{1-2} < 0,05$), а в групі порівняння – до ($17,2 \pm 0,2$) бала ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{o-n} < 0,05$). Отже, контрольованість БА у хворих, що приймали АСІТ, вже через 3 місяці була істотно вищою ніж у групі порівняння. Через шість місяців від початку лікування загальний показник АКТ дорівнював ($18,2 \pm 0,1$) бала ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$) та ($17,8 \pm 0,1$) бала ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$, $p_{o-n} < 0,05$). Зростання утримувалося в обох групах і через дванадцять місяців (основна ($21,4 \pm 0,4$) балів ($p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$), порівняльна ($19,4 \pm 0,3$) бала ($p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$, $p_{o-n} < 0,05$). Таким чином, на момент закінчення дослідження загальна контрольованість астми була істотно кращою у

пацієнтів групи, що приймала АСІТ, порівняно з групою, що отримувала тільки базисну фармакотерапію.

Впродовж дослідження спостерігалось зростання контрольованості хвороби за всіма критеріями АКТ, однак істотно кращі показники регресу нічних симптомів показали пацієнти основної групи. На момент завершення дослідження у групі пацієнтів, що приймали АСІТ істотно кращою була сумарна контрольованість денних ($(3,9 \pm 0,1)$ бала проти $(3,6 \pm 0,1)$ бала) і нічних симптомів ($(4,6 \pm 0,1)$ бала проти $(4,0 \pm 0,1)$ бала) та істотно більше зростання сумарної контрольованості нападів ядухи ($(4,1 \pm 0,1)$ бала проти $(3,8 \pm 0,1)$ бала).

Покращення контрольованості БА було підтверджено результатами функціональних спірометричних вимірів. Під час включення у дослідження середні показники $ОФВ_1$ в обох групах суттєво не відрізнялися і склали $(72,4 \pm 0,8) \%$ та $(72,6 \pm 0,7) \%$ ($p_{0-п} > 0,05$). Через 3 місяці $ОФВ_1$ покращився і в основній групі ($(77,9 \pm 0,7) \%$, $p_{1-2} < 0,05$) і у групі порівняння ($(78,1 \pm 0,7) \%$, $p_{1-2} < 0,05$, $p_{0-п} > 0,05$). Позитивна динаміка спостерігалась також через шість ($(85,1 \pm 0,4) \%$ ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$) і $(81,9 \pm 0,4) \%$, ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$, $p_{0-п} < 0,05$) та 12 місяців лікування ($(87,1 \pm 0,4) \%$ ($p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$) і $(83,3 \pm 0,4) \%$ ($p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$, $p_{0-п} < 0,05$). Отже, істотно більші значення $ОФВ_1$ були в основній групі на третьому та четвертому візиті. Подібний приріст спостерігався і в показниках $ПОШ_{вид}$. Таким чином отримані нами динамічні зміни клініко-функціональних показників дозволяють стверджувати, що поєднана терапія із включенням АСІТ виявилася ефективнішою.

Значне місце в нашій роботі відводилось моніторингу тригерних чинників БА, що дозволяло впливати на тригерне навантаження і зменшити його вплив на перебіг хвороби. Впродовж дослідження під час кожного візиту в клініку наголошували на потребі постійного проведення комплексу елімінаційних заходів щодо зменшення концентрації кліщів домашнього пороку оселях пацієнтів. Сьогодні доведено, що особливу роль у розвитку

проявів БА відіграє куріння, протягом останніх років опубліковані дослідження, які показали, що куріння призводить до зниження показників функції зовнішнього дихання і до погіршення контролю БА [76, 101]. Виходячи з вказаного вище, протягом дослідження ми проводили індивідуальну освітню роботу з пацієнтами, сфокусовану на пояснення шкідливості куріння, що дозволило змінити ситуацію на краще. В обох групах збільшилась кількість пацієнтів, які не курили (з 54,9 % до 64,7 % в основній групі та з 58,5 % до 64,2 % в групі порівняння).

Впродовж останніх років з метою оцінки ефективності лікування запропоновано вивчати якість життя, яка включає в себе соматичні відчуття (пов'язані з симптомами хвороби), фізичні і професійні функції, емоційні і психологічні впливи, а також соціальну адаптацію. Важливо, щоб сама хвороба та оптимальні терапевтичні заходи не впливали на комфортність життя пацієнта та його сім'ї. Сьогодні існує багато опитувальників, які дають можливість оцінити якість життя хворих. Вони мають різну чутливість і валідність. Для оцінки якості життя пацієнтів ми намагалися знайти опитувальник, який був би доступним для застосування саме у нашій групі хворих, стандартизованим, чутливим до змін різних параметрів якості життя у кожного респондента, простим у користуванні та стислим. Саме таким вимогам відповідає опитувальник Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), адаптований для України українською і російською мовами [106].

Робота з опитувальником виявилася не простою. Правильність відповідей залежала від того наскільки добре пацієнт розумів запитання. Саме тому перше застосування опитувальника вимагало певного часу, який відводився на навчання пацієнта. Ми намагалися в кожному конкретному випадку оцінити наскільки добре розуміє пацієнт запитання і наскільки правильно він на них відповідає розуміє пацієнт запитання і наскільки правильно він на них відповідає. Більше того, в процесі опитування ми зіштовхнулися з тим, що пацієнти переважно не чекають того ефекту від лікування, якого сьогодні можна досягти. Вони не розуміли, що можна жити

з БА, не відчуючи її симптоми. Більшість пацієнтів в процесі опитування відзначали наявність значних симптомів БА (сухий приступоподібний кашель, свистяче дихання), і водночас вважали своє самопочуття абсолютно задовільним, а якість життя високою. Окрім цього пацієнти весь час намагалися з'ясувати, які відповіді є правильними. Їм важко було зрозуміти, що неправильних відповідей на ці питання просто немає.

Якість життя визначена за допомогою опитувальника AQLQ дозволяла оцінити обмеження активності та емоційну сферу пацієнта, а також вираженість симптомів БА і відношення пацієнта до свого захворювання. Проведення динамічної оцінки показників якості життя за опитувальником AQLQ дозволило встановити чинники, які найсуттєвіше впливали на пацієнта і по можливості провести відповідну корекцію.

На старті дослідження пацієнти обох груп відзначали обмеження активності ($(3,6 \pm 0,1)$ бала в основній групі і $(3,3 \pm 0,1)$ бала у групі порівняння, $p_{o-n} > 0,05$) та наявність виражених симптомів БА ($(3,2 \pm 0,1)$ бала та $(3,1 \pm 0,1)$ бала, $p_{o-n} > 0,05$), що супроводжувалось порушенням емоційної рівноваги ($(3,7 \pm 0,1)$ бала та $(3,6 \pm 0,1)$ бала, $p_{o-n} > 0,05$). Сумарна оцінка якості життя складала у хворих основної групи $(3,6 \pm 0,1)$ бала, а в групі порівняння $(3,5 \pm 0,1)$ бала ($p_{o-n} > 0,05$). Отже, БА негативно впливала на якість життя 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 три місяці від початку лікування ситуація суттєво змінилася, фізична складова якості життя стала кращою в обох групах, покращився і емоційний стан пацієнтів. Сумарний показник якості життя пацієнтів через три місяці після початку дослідження склав $(4,4 \pm 0,1)$ бала в основній групі і $(4,3 \pm 0,1)$ бала у групі порівняння ($p_{o-n} > 0,05$). Через шість місяців амбулаторного лікування він дорівнював $(4,8 \pm 0,1)$ бала та $(4,6 \pm 0,1)$ бала відповідно ($p_{o-n} < 0,05$), а через 12 місяців склав відповідно $(5,3 \pm 0,1)$ бала і

($4,9 \pm 0,1$) бала ($p_{o-p} < 0,05$). Тобто в основній групі показники якості життя на момент завершення дослідження були істотно кращими, ніж у групі порівняння, що довело ефективність АСІТ.

Впродовж останніх років багатьма дослідженнями показано, що застосування нових методів лікування та пояснення їх переваг сприяє покращенню співпраці між лікарем та пацієнтом і збільшує прихильність до лікування [60, 99, 184]. Сьогодні на особливу увагу заслуговує розуміння потреби активної роботи щодо підвищення прихильності пацієнтів до лікування. Прихильність до лікування — поняття, яке характеризує, наскільки точно та послідовно пацієнт виконує надані лікарем рекомендації щодо прийому препаратів, дотримання дієти та/або модифікації способу життя [100, 185, 198,]. Недостатня прихильність до лікування є великою проблемою, особливо у пацієнтів із хронічними хворобами, до яких відноситься і БА. За даними декількох досліджень, проведених у Європі, пацієнти з гострими хворобами мають вищу прихильність до лікування, ніж пацієнти з хронічною патологією [101, 176, 188, 203].

Впродовж останніх років активно ведуться пошуки нових можливостей підвищення прихильності до лікування, а також оптимізації методів її оцінювання. На сьогоднішній день опрацьовані різні модифікації опитувальників, які дозволяють оцінити дотримання лікарських рекомендацій. Ми запропонували свою анкету для опитування пацієнтів щодо прихильності до лікування, яка включала 7 запитань, а відповіді оцінювались від 0 до 7 балів. Ми заповнювали анкету під час кожного візиту пацієнта у клініку та під час телефонних контактів. Для отримання правдивої відповіді запитання ставили в такий спосіб, щоб стимулювати пацієнта на відвертість. Наприклад, запитували так: “Я знаю наскільки складно приймати ліки регулярно. Чи забуваєте Ви інколи прийняти призначені Вам ліки?” Така форма звернення до пацієнта дозволяла нам отримувати правдиву відповідь.

На початку дослідження середній показник прихильності пацієнтів до лікування складав ($3,2 \pm 0,3$) бала та ($3,3 \pm 0,2$) бала ($p_{o-p} > 0,05$) відповідно в

основній та порівнюваній групах. Виходячи з розрахунку, що максимальний середній бал дорівнював 7, то прихильність до лікування була низькою. Тобто, пацієнти не проводили в достатньому обсязі елімінаційні заходи щодо кліщів домашнього пороку, приймали фармпрепарати не систематично, самостійно зменшували дозування чи взагалі відміняли прийом базисного лікування у зв'язку зі страхом побічних реакцій, переконанням непотрібності тривалого лікування. Це негативно впливало на перебіг хвороби, частоту загострень та самопочуття хворого. Для того, щоб якось змінити ситуацію, на кожному візиті проводилися індивідуальні бесіди з пацієнтами щодо потреби тривалого лікування та дотримання лікарських рекомендацій, постійного проведення елімінаційних заходів відносно кліщів домашнього пороку. Також ми перевіряли правильність інгалювання препаратів базисної та симптоматичної терапії, дотримання схеми та методики проведення АСІТ. На першому візиті визначали тригерні фактори (куріння, супутня патологія, несприятливі побутові та екологічні чинники), які погіршували перебіг бронхіальної астми, давали рекомендації щодо їхньої корекції і впродовж року моніторували тригерне навантаження. Для того, щоб пацієнти зрозуміли сутність БА, знали її симптоми, розуміли їх серйозність та мінливість, велику увагу приділяли поясненню патогенезу хвороби. Ми обов'язково розповідали хворому про побічні явища, які можуть виникнути під час лікування, і як треба діяти в таких випадках. При потребі проводилася корекція схеми лікування.

У більшості частини (35 – 68,5 %) пацієнтів основної групи протягом дослідження вдалось зменшити добові дози інгаляційних глюкокортикостероїдів та β_2 -агоністів пролонгованої дії, що позитивно вплинуло на показники прихильності до лікування. Серед пацієнтів цієї групи не виникало потреби у збільшенні об'єму базисного медикаментозного навантаження. Натомість у групі порівняння лише у 6 (11,3%) пацієнтів вдалося знизити добові дози ІГКС, а у 22,6 % пацієнтів виникла потреба розширити базисне медикаментозне лікування. Таку ситуацію ми пояснюємо

тим, що поєднане застосування АСІТ та фармакотерапії не тільки контролює запалення, але й дозволяє виробити толерантність до конкретних алергенів за рахунок поступового збільшення дози алергену [178, 182]. Згідно існуючих літературних даних із зростанням лікувальної дози алергену встановлюється стан алерген-специфічної анергії в периферичних Т-клітинах, який характеризується зниженням проліферації клітин і відповідно зниженням виділення ними цитокінів, одночасно підвищується рівень продукції IL-10, який знижує виробіток IgE і підвищує – IgG4. У разі позитивного ефекту АСІТ анергічні Т-клітини активуються IL-2 і/або IL-15 і стимулюють синтез Th0/Th1-цитокінів – IgG4. Існують переконливі дані про те, що IL-10 і TGF- β безпосередньо пригнічують алергічне запалення, спричинене опасистими клітинами, базофілами, еозинофілами [5, 25, 174, 186].

Через три місяці від початку лікування прихильність пацієнтів до лікування зросла в обох групах ((4,1 $\pm$ 0,1) бала та (4,0 $\pm$ 0,1) бала ($p_{o-p} > 0,05$). Серед пацієнтів основної групи не зареєстровано жодного випадку самовільного порушення режиму АСІТ. Водночас у чотирьох (7,5 %) пацієнтів групи порівняння виявлені порушення режиму медикаментозного лікування і проведена заміна типу інгаляційного пристрою. Зростання показників прихильності зберігалось в обох групах і через шість ((4,5 $\pm$ 0,1) бала та (4,2 $\pm$ 0,3) бала, $p_{o-p} < 0,05$) та 12 місяців ((5,9 $\pm$ 0,1) бала та (5,6 $\pm$ 0,1) бала, $p_{o-p} < 0,05$).

Таким чином, результати комплексного моніторингу ефективності лікування БА довели, що поєднане застосування алерген-специфічної імунотерапії і базисного медикаментозного лікування дозволило досягти впродовж 12 місячного лікування істотно кращих результатів загальної контрольованості астми ((21,4 $\pm$ 0,4) бала проти (19,4 $\pm$ 0,3) бала, $p_{o-p} < 0,05$), істотної різниці у параметрах показників функції зовнішнього дихання (ОФВ₁ (87,1 $\pm$ 0,4) % проти (83,3 $\pm$ 0,4) %, $p < 0,05$) та підвищити якість життя пацієнтів (сумарний показник якості життя склав (5,3 $\pm$ 0,1) бала проти

($4,9 \pm 0,1$ бала, $p < 0,05$), знизити фармакологічне навантаження у 68,5% пацієнтів ($p < 0,05$). Аналіз прихильності пацієнтів до лікування дозволив також показати істотно кращі результати у разі застосування АСІТ.

Сьогодні найбільш поширеним і добре вивченим способом проведення АСІТ є класичний підшкірний метод. Водночас більшість практичних лікарів відзначає певні проблемні моменти в його здійсненні. Перш за все, це потреба частих візитів до алерголога, больові відчуття і незручності під час проведення ін'єкції алергену, обов'язкове спостереження за станом пацієнта після проведення ін'єкції. Все це не тільки впливає на якість життя пацієнта, але й забирає його час [45, 71, 173, 200]. Така ситуація диктує потребу застосування альтернативних неінвазивних способів АСІТ [181, 189]. З появою в Україні сублінгвальних форм алергенів виникла потреба вивчення ефективності і безпеки сублінгвальної АСІТ (СЛАСІТ) у лікуванні БА. Ми повели порівняння ефективності різних способів проведення АСІТ серед 38 пацієнтів, що отримували класичну АСІТ (Іа група) та 13 хворих, яким застосований сублінгвальний спосіб її проведення (Іб група).

Для динамічної оцінки клінічних симптомів БА використовували 5-ти бальну шкалу, запропоновану в тесті контролю астми. Проведені дослідження показали, що під час включення у дослідження середні показники АКТ в обох групах були порівнюваними і склали в Іа групі ($15,6 \pm 0,1$) бала, а в групі порівняння – ($15,0 \pm 0,6$) бала ($p < 0,05$). Обидві групи були співставимими і за окремими критеріями контролю хвороби. Через три місяці у групі, що приймала класичну АСІТ, загальний показник контрольованості зріс до ($17,9 \pm 0,1$) бала ($p_{1-2} < 0,05$), а в групі, що приймала сублінгвальну АСІТ – до ($17,4 \pm 0,2$) бала ($p_{1-2} < 0,05$, $p > 0,05$). Вже через шість місяців показники АКТ дорівнювали ($18,2 \pm 0,1$) бала ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$) та ($18,2 \pm 0,2$) бала відповідно ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$, $p > 0,05$). Зростання утримувалося в обох групах і через дванадцять місяців (($21,4 \pm 0,1$) бала ($p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$) та ($21,1 \pm 0,3$) бала ($p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$, $p > 0,05$)).

Динамічні зміни показників АКТ супроводжувалися зростанням спірометричних показників, зокрема ОФВ_1 . Під час включення в дослідження середні значення ОФВ_1 в обох групах суттєво не відрізнялися, в групі Іа вони склали $(73,6 \pm 0,9) \%$, а у групі Іб – $(69,7 \pm 1,8) \%$ ($p > 0,05$). Через 3 місяці показник ОФВ_1 покращився в групі Іа до $(79,2 \pm 0,7) \%$ ($p_{1-2} < 0,05$,) і в групі Іб до $(73,9 \pm 1,7) \%$ ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{\text{Іа-Іб}} > 0,05$). Позитивна динаміка спостерігалась також через шість $((84,8 \pm 0,5) \%$ ($p_{2-3} < 0,05$) і $(85,9 \pm 0,7) \%$ ($p_{2-3} < 0,05$, $p_{\text{Іа-Іб}} > 0,05$) відповідно) та 12 місяців $((86,9 \pm 0,5) \%$ ($p_{3-4} < 0,05$, $p_{\text{Іа-Іб}} > 0,05$) і $(87,7 \pm 0,6) \%$ ($p_{3-4} < 0,05$, $p_{\text{Іа-Іб}} > 0,05$) відповідно).

Аналіз показників $\text{ПОШ}_{\text{вид}}$ також показав позитивну динаміку результатів в обох підгрупах, проте у підгрупі Іб приріст $\text{ПОШ}_{\text{вид}}$ був більшим ніж в підгрупі Іа. У групі, що отримувала АСІТ класичним підшкірним методом, середнє значення $\text{ПОШ}_{\text{вид}}$ на першому візиті дорівнювало $(75,5 \pm 1,2) \%$, а в групі, що отримувала сублінгвальну АСІТ $(71,3 \pm 2,7) \%$, $p_{\text{Іа-Іб}} > 0,05$. Через 12 місяців лікування середнє значення $\text{ПОШ}_{\text{вид}}$ в групі Іа дорівнювало $(86,7 \pm 0,7) \%$ ($p_{1-4} < 0,05$,), а в групі Іб $(82,9 \pm 1,8) \%$ ($p_{1-4} < 0,05$, $p_{\text{Іа-Іб}} < 0,05$). За час спостереження $\text{ПОШ}_{\text{вид}}$ у пацієнтів групи Іа збільшилась на 14,8 %, у групі Іб приріст цього показника був кращим і дорівнював 16,3 %.

Показники якості життя, отримані на підставі спеціального опитувальника, на момент включення до дослідження в обох групах були значно нижчими порівняно з розрахунковим максимумом. Пацієнти відмічали обмеження активності $((3,4 \pm 0,1)$ бала в Іа групі і $(3,2 \pm 0,1)$ у групі порівняння, $p > 0,05$) та існування виражених симптомів БА $(3,2 \pm 0,7)$ бала та $(3,1 \pm 0,9)$ бала відповідно, $p > 0,05$), що порушувало емоційну рівновагу $((3,8 \pm 0,1)$ бала та $(3,6 \pm 0,1)$ бала відповідно, $p > 0,05$). Загальна оцінка якості життя на старті дослідження складала у хворих Іа групи $(3,6 \pm 0,1)$ бала, а в групі порівняння $(3,4 \pm 0,1)$ бала ($p > 0,05$). Через три місяці від початку спостереження ситуація суттєво змінилася, фізична складова якості життя стала суттєво кращою в обох групах, покращився і емоційний стан

пацієнтів. Сукупний показник якості життя пацієнтів через три місяці після початку дослідження складав відповідно ($4,4 \pm 0,1$) бала ($p_{1-2} < 0,05$) в групі Іа і ($4,3 \pm 0,1$) бала у групі Іб ($p_{1-2} < 0,05$, $p > 0,05$), а вже через шість місяців ці показники дорівнювали ($4,9 \pm 0,1$) бала ($p_{2-3} < 0,05$) та ($4,7 \pm 0,1$) бала ($p_{2-3} < 0,05$, $p > 0,05$) відповідно. Підвищення показників якості життя утримувалася і через 12 місяців (відповідно ($5,3 \pm 0,1$) бала ($p_{3-4} < 0,05$) і ($5,1 \pm 0,1$) бала ($p_{3-4} < 0,05$, $p > 0,05$)).

На особливу увагу заслуговують результати, отримані на підставі динамічного порівняльного аналізу прихильності пацієнтів до лікування. На початку дослідження цей показник за результатами розробленої нами анкети опитування був низьким і складав ($3,3 \pm 0,1$) бала та ($3,2 \pm 0,1$) бала ($p > 0,05$), відповідно в Іа і Іб групах. Результати, отримані на старті дослідження, показали, що пацієнти не мали достатніх знань про потребу тривалого лікування БА, тому нерідко порушували режим терапії. Освітня робота з пацієнтами сприяла зростанню довіри до лікування і дотриманню лікарських рекомендацій. Вже через три місяці в обох групах зросла прихильність пацієнтів до лікування (відповідно ($4,0 \pm 0,1$) бала ($p_{1-2} < 0,05$) та ($4,5 \pm 0,1$) бала ($p_{1-2} < 0,05$, $p < 0,05$)). Зростання утримувалося і через шість (відповідно ($4,3 \pm 0,1$) бала ($p_{2-3} < 0,05$) та ($5,0 \pm 0,2$) бала ($p_{2-3} < 0,05$, $p < 0,05$)) та дванадцять місяців (відповідно ($5,8 \pm 0,1$) бала ($p_{3-4} < 0,05$) та ($6,3 \pm 0,2$) бали ($p_{3-4} < 0,05$, $p < 0,05$)). Важливо, що темпи зростання прихильності до лікування були істотно вищими у пацієнтів, які отримували сублінгвальну АСІТ. Хворі відзначали особливу зручність проведення такого лікування. Насамперед не було потреби у частих візитах до медичного закладу для проведення АСІТ, що не лише економило час, але й забезпечувало певну психологічну комфортність.

Впродовж дослідження серед пацієнтів обох груп не зареєстровано жодного випадку самовільного порушення режиму АСІТ. На кожному візиті перевірялися практичні навички пацієнта щодо правильного застосування ліків і проведення контролю за лікуванням. Застосування АСІТ дозволило у

більшої частини пацієнтів обох груп (26 – 68,4 % групи Ia та 9 – 69,2 % пацієнтів групи Ib) знизити фармакологічне навантаження (зменшити добові дози інгаляційних глюкокортикостероїдів та β_2 -агоністів пролонгованої дії). Троє (7,9 %) пацієнтів Ia групи змогли перейти на монотерапію із виключним застосуванням АСІТ. Підхід до зменшення обсягу базисного лікування був суворо індивідуальним. 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.

Таким чином наші дослідження показали, що застосування обох способів АСІТ виявляє позитивний вплив на клініко-функціональні показники, якість життя пацієнтів та їх прихильність до лікування. Водночас застосування сублінгвального способу проведення АСІТ сприймається пацієнтами краще і дозволяє досягти вищих показників прихильності до лікування.

Впродовж останніх років ведеться активний науковий пошук імунологічних критеріїв, які б дозволяли моніторувати ефективність АСІТ. Існують дані про те, що успішна АСІТ може супроводжуватися значним збільшенням рівня блокуючих антитіл класу специфічних IgG4 [24, 144]. Однак описані результати вивчення динаміки рівня специфічних IgG4 до цілісних алергенів кліщів домашнього пороку є неоднозначними. В процесі нашого дослідження вивчався вплив АСІТ на рівень специфічних IgG4 до мажорних компонентів алергенів кліщів *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1 і Der p2). Визначення специфічних IgG4 до компонентів кліщових алергенів проведено в динаміці (на старті дослідження і через 12 місяців) у 18 пацієнтів, які отримували АСІТ алергенами кліщів домашнього пороку. Динамічне зростання показників специфічних IgG4 до мажорного компоненту алергенів *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1) встановлене у 77,8 % обстежених, а до мажорного компоненту алергенів *Dermatophagoides*

pteronyssinus (Der p2) у 72,2 % пацієнтів. Такі результати дають нам можливість стверджувати, що моніторування рівня специфічних IgG4 до мажорних компонентів алергенів кліщів домашнього пороку *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1) можна вважати чутливим імунологічним критерієм оцінки ефективності алерген-специфічної імунотерапії БА кліщовими алергенами.

Таким чином, у нашому дослідженні вивчена акарологічна ситуація в оселях пацієнтів, хворих на БА, виявлені її регіональні особливості, здійснене імунологічне тестування із застосуванням молекулярної діагностики алергії, що довело домінуючу роль алергенів *Dermatophagoides pteronyssinus* у розвитку кліщової алергії у хворих на бронхіальну астму. Показано, що алерген-специфічну імунотерапію бронхіальної астми треба підключати навіть у хворих з інтермітуючим перебігом захворювання, причому доцільно її поєднувати з базисним медикаментозним лікуванням. Доведено, що обираючи метод АСІТ у хворих на БА, перевагу слід надавати сублінгвальному способу введення алергенів. Запропонований спосіб комплексного моніторування ефективності лікування хворих на БА, що включав визначення показників функції зовнішнього дихання, якості життя, контрольованості захворювання, прихильності пацієнтів до лікування та проведення моніторингу тригерних факторів. В процесі дослідження доведено, що вивчення показників прихильності пацієнтів до лікування сприяє покращенню виконання лікарських рекомендацій і є необхідним компонентом моніторингу ефективності лікування 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 порохи й оптимізації контролю за перебігом захворювання.

1. Шкірне алерготестування виявляє підвищену чутливість до алергенів кліщів домашнього порохи 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 порохи 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 пороку *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 пороку 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алгоритм відбору пацієнтів для алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ). Методичні рекомендації [Електронний ресурс] / Л.В. Кузнецова, О.П. Назаренко., В.М. Фролов [та ін.]. – Київ, 2011. – Режим доступу до ресурсу: <http://biomir.blogspot.com>.
2. Алергологія / Під ред. Л.В. Кузнецової – Київ. – 2008 р. – 365 с.
3. Аллергенные клещи бытовой пыли. Сообщение I. Фауна и распространение / В.И. Павличенко, Л.Н.Боярская, С.Н Недельская [и др.] // Запорожский мед. журн. – 2003. – №4. – С.115–117.
4. Аллергенные клещи бытовой пыли. Сообщение II. Биотопы, сезонная динамика и меры борьбы / В.И. Павличенко., Л.Н. Боярская, С.Н. Недельская [и др.]. // Запорожский мед. журн. – 2004. – № 4. – С.135–137.
5. Аллергические болезни у детей / под ред. М. Я. Студиникина, И. И. Балаболкина. – М.: Медицина, 1998. – 352 с.
6. Альошина Р.М. Алерген-специфічна імунотерапія: механізм і ретроспективний аналіз ефективності / Р.М. Альшина, В.Т. Германов // Астма і алергія. – 2005. – № 1. – С. 33-36.
7. Андрейчин М. А. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / Андрейчин М.А., Чоп'як В.В., Господарський І.Я. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – 372.
8. Антифронт та якість життя метеочутливих пацієнтів з бронхіальною астмою / Л.Н. Приступа, Т.О. Гуйва, О.В. Купина, В.В. Дитко // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 9. – С. 25-28.
9. Балаболкин И.И. Алерген-специфическая иммунотерапия детей с аллергическими заболеваниями / И.И. Балаболкин // Фарматика. – 2014. – № 4. – С. 21-26.
10. Белая книга по аллергии Всемирной организации по аллергии // Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2012. – № 3. – С. 33–40.

11. Блинчикова М.С. Бронхиальная астма и активное курение: особенности клинического течения и диагностики / М.С. Блинчикова, А.В. Жестков // Рос. аллергологический журн. – 2014. – № 6. – С. 20-24.
12. Бронхіальна астма у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, лікування (Проект національної угоди) / Ю.І. Фещенко, Л.О. Яшина, М.О. Полянська [та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. – 2013. – №3. – С.13–19.
13. Взаємозв'язок аеродинамічних особливостей верхніх дихальних шляхів і функціонального стану серцево-судинної системи у хворих на бронхіальну астму з тяжким перебігом / Ю.І. Фещенко, Л.О. Яшина, В.І. Ігнат'єва [та ін.] // Астма та алергія. – 2011. – № 2. – С. 5–10.
14. Выхристенко Л.Р. Иммуноterapia бронхиальной астмы / Выхристенко Л.Р., Смирнова О.В. // Медицинские новости. – 2011. – №10. – С 17–21.
15. Выхристенко Л.К. Пероральная аллергенспецифическая иммуноterapia и пути ее совершенствования / Л.К.Выхристенко // Рос. аллергологический журн. – 2010. – №5. – С. 29–38.
16. Вишнинецкий И.И. Диагностика и выбор стартовой терапии бронхиальной астмы в рекомендациях GINA 2014: новые акценты и вопросы, оставшиеся без ответа / И.И. Вишнинецкий // Здоров'я України. – 2014. – №3. – С. 9 — 11.
17. Вітчизняні надбання в галузі специфічної імунотерапії алергенами хворих на бронхіальну астму / Б.М. Пухлик, С.В. Зайков, І.В. Гогунська та ін. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ_інфекція. – 2012. – № 3. – С. 65–74.
18. Воробьова О.В. Контролируемое исследование эффективности и безопасности аллергенспецифической иммунотерапии: исторический аспект / О.В. Воробьова, И.С. Гуцин // Рос. аллергологический журн. – 2013. – №4. – С. 3–15.

19. Вплив аеродинамічних особливостей верхніх дихальних шляхів на реактивність периферичних дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму з тяжким перебігом / Ю.І. Фещенко, Л.О. Яшина, В.І. Ігнат'єва [та ін.] // Астма та алергія. – 2011. – №1. – С. 5–10.

20. Вплив анатомо-функціональних особливостей верхніх дихальних шляхів на функціональний стан серцево-судинної системи у хворих на бронхіальну астму із тяжким перебігом [Текст] // Л.О. Яшина, В.І. Ігнат'єва, Г.Л. Гуменюк [та ін.] // Матеріали XI З'їзду Всеукраїнського лікарського товариства (ВУЛТ). – Харків. – 2011. – С.140.

21. Вплив патології верхніх дихальних шляхів на реактивність периферичних дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму із тяжким перебігом [Текст] / Л.О. Яшина, В.І. Ігнат'єва, Г.Л. Гуменюк [та ін.] // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Актуальні питання пульмонології: обмін досвідом та перспективи розвитку”. – Чернівці. – 2011. – С. 76–77.

22. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) / Под ред. А.С. Белевского. – М. : Российское респираторное общество, 2012. – 108 с.

23. Гогунська І.В. Вивчення ефективності специфічної імунотерапії при алергічних захворюваннях верхніх дихальних шляхів за результатами 5-річного ретроспективного дослідження / І.В Гогунська // Новости медицины и фармации. – 2010. – №322. – С. 46-53.

24. Горячкина Л.А. Специфическая иммунотерапия atopических заболеваний / Л.А. Горячкина, Н.Г. Астафьева // Рос. медицинский журн. – 2002. – №16. – С. 721–724.

25. Гришило П.В. Алерген-специфічна імунотерапія: стандартні підходи та сучасні погляди/ П.В. Гришило // Клін. іммунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2011. – № 6–7. – С. 25-28.

26. Гришило П.В. Застосування імунотерапії вакцинами в лікуванні алергічних захворювань / П.В. Гришило, А.П. Гришило // Астма і Алергія. – 2012. – №2. – С. 57–62.
27. Гущин И.С. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия / И.С. Гущин, О.М. Курбачева. – М.: Фармарус Принт Медиа, 2010. – 228 с.
28. Деркач М.І. Алергенспецифічна імунотерапія: історія, сучасні погляди та проблеми / М.І. Деркач, В.В. Чоп'як // Международный эндокринологический журнал. – 2013. – № 6. – С. 144–150.
29. Дитятковська Є.М. Динаміка рівнів цитокінів у хворих на поліноз під впливом різної кількості курсів АСІТ / Є.М. Дитятковська // Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2011. – №5. – С. 58–61.
30. Дитятковська Є.М. Клінічна та економічна оцінка ефективності фармакотерапії і алерген-специфічної імунотерапії хворих на поліноз / Є.М. Дитятковська // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – №2. – 2012. – С. 46-50.
31. Дитятковська Є.М. Можливості підвищення ефективності алергенспецифічної імунотерапії у хворих на поліноз / Є. М. Дитятковська // Астма та алергія. – 2013. – №1. – С. 39–43.
32. Дитятковська Є.М. Особливості алерген-специфічної імунотерапії у хворих на поліноз/Є. М. Дитятковська // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2013. – N 9/10. – С.58-65.
33. Дитятковська Є.М. Порівняльна ефективність парентеральної і пероральної АСІТ у хворих на поліноз / Є.М. Дитятковська // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2011. – №2. – С. 20-24.
34. Дитятковська Є.М. Порівняльний клініко-економічний аналіз симптоматичної терапії і АСІТ у хворих на поліноз / Є.М. Дитятковська // Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2012. – № 2. – С. 59-62.
35. Дубинина Е.В. Эколого-фаунистические исследования клещей пыли в связи с проблемой аллергии / Е.В. Дубинина // Паразитология. Сборник ЗИН АН СССР. – М., 1985. – Т. 33. – С. 209–229.

36. Европейская декларация по иммунотерапии / Г.Н. Дранник И.П. Кайдашев, Б.М. Пухлик, В.В. Чоп`як // Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2011. – № 6–7. – С. 5–13.
37. Экспериментальне підтвердження ефективності алерген-специфічної імунотерапії / Д.І. Заболотний, О.Ф. Мельников, І.В. Гогунська [та ін.] // Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2012. – № 2. – С. 59–62.
38. Ефективність специфічної імунотерапії при алергійних захворюваннях органів дихання з позиції доказової медицини / Б.М. Пухлик, І.В. Гогунська, І.В. Корицька, О.К. Яковенко // Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010. – № 2. – С. 51–56.
39. Європейський вибір у лікуванні алергічних захворювань органів дихання / Б.М. Пухлик, С.В. Зайков, І.В. Гогунська [та ін.] // Астма і алергія. – 2012. – №4. – С. 37 – 45.
40. Желтикова Т.М. Сравнительное изучение популяций клещей домашней пыли (Acariformes: Pyroglyphidae) и экспозиции клещевых аллергенов (Der I, Der II) в квартирах больных с атопией / Т.М. Желтикова, И.Г. Овсянникова, В.Б. Гервазиева // Пульмонология. – 1994. – №4. – С. 19–25.
41. Желтикова, Т.М. Синантропные клещи (Acariformes: Pyroglyphidae, Acaridae, Glycyphagidae) – источник бытовых аллергенов: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра биол. наук: спец. 14.00.36 «Аллергология» / Желтикова Т.М. – М., 1998. – 35 с.
42. Желтикова Т.М. Фауна, численность и пространственное распределение клещей бытовой пыли в г. Москве / Т.М. Желтикова, А.Д. Петрова-Никитина // Биол. науки. – 1990. – №1. – С. 42–52.
43. Зайков С.В. Сучасні можливості діагностики алергічних захворювань / С.В.Зайков // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 380. – С. 21–25.

44. Захваткин Ю.А. Акарология – наука о клещах: история развития. Современное состояние. Систематика / Ю.А. Захваткин. – Москва: Либроком, 2012. – 192 с.
45. Зміни у морфофункціональних та біофізичних характеристиках еритроцитів хворих на бронхіальну астму / Ю.І. Фещенко, Н.А. Примушко, Н.В. Пархоменко [та ін.] // Астма і алергія. – 2013. – №2. – С. 5–11.
46. Иммунопатология и биохимические основы терапии atopических состояний / И. В. Манина, И. Н. Григорьева, А. Ю. Сергеев, Е. В. Кудрявцева // Лечащий врач. – 2012. – N 4. – С. 6–10.
47. Йегер Л. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: Медицина, 1990. –Т.1. – С. 106 – 114.
48. Казмірчук В.Є. Клінічна імунологія і алергологія / В.Є. Казмірчук, Л.В. Ковальчук. – Вінниця: Нова книга, 2006, 504 с.
49. Каликян З. Г. Изучение качества жизни при аллергопатологии / З.Г. Калинян, М.Н. Авакян, Р.А. Еганян // Профилактическая медицина. – 2010. – №5. – С. 33 – 35.
50. Клименко В.А. Почему не удается достигнуть контроля бронхиальной астмы: коморбидные состояния / В.А. Клименко, А.С. Романова // Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2012. – № 2. – С. 8-10.
51. Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей / под ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кашкина. – М.: Миклош, 2011. – 432 с.
52. Клінічна та лабораторна імунологія / Л.В.Кузнецова, В.Д. Бабаджан, В.М. Фролов [та ін.]. – К. : ООО Полиграф плюс, 2012. – 922 с.
53. Корицька І.В. Алерген-специфічна імунотерапія: сучасні рекомендації та практичні аспекти / І.В. Корицька, Д.О. Корицька // Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2012. – №9. – С. 9–12.

54. Корицька І.В. Алергійні захворювання та специфічна імунотерапія / І.В. Корицька // Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2011. – №2. – С. 67–69.
55. Корицька І.В. Алергія та алергенспецифічна імунотерапія / І.В. Корицька // Клін. імунологія. – 2013. – № 4. – С. 73-75.
56. Корицька І.В. Специфічна імунотерапія / Корицька І.В. // Новости медицины и фармации. – 2008. – №246. – С. 43–47.
57. Котлова Ю. В. Особливості клініки, діагностики та профілактики алергії до атопенів кліщів домашнього пилу у дітей в умовах промислового міста півдня України: автореф. на здобуття наук. ступеня дис. канд. мед. наук: спец.14.01.29 «Клінічна алергологія»/ Котлова Ю. В. – Запоріжжя, 1995. – 18 с.
58. Ксенофонтова В.А. Аллергенспецифическая иммунотерапия аллергенами клещей домашней пыли / В.А. Ксенофонтова, В.М. Бержец, Т.Г. Федоскова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2013. – №3. – С. 47-53.
59. Курбачева О.М. Бронхиальная астма. Что можно сделать для достижения контроля заболевания / О.М. Курбачева // Рос. аллергологический журн. – 2012. – № 2. – С. 28-33.
60. Курбачева О.М. Высокодозная сублингвальная иммунотерапия: целесообразность и безопасность / О.М. Курбачева, К.С. Павлова // Рос. аллергологический журн. – 2014. – № 3. – С. 63-67.
61. Лапшин В.Ф. Аллергенспецифическая иммунотерапия atopических заболеваний: прошлое, настоящее, будущее / В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманец // Здоров'я України. – 2011. – №3. – С. 44–45.
62. Лапшин В.Ф. Специфическая иммунотерапия atopических заболеваний / В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманец // Лечащий врач. – 2010. – № 322. – С. 17–20.

63. Ласиця О.І. Фактори ризику розвитку бронхіальної астми у дітей / О.І. Ласиця, О.М. Охотнікова // Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2006. – №1. – С. 36-40.
64. Ласиця Т.С. Проблема прихильності до інгаляційної терапії у пацієнтів з ХОЗЛ / Т.С. Ласиця // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – №1. – С. 61–67.
65. Лечение бронхіальной астмы и ее обострений: стандартизованные конечные показатели для клинической практики. Официальный документ АТО / ЕПО. Часть 2 / Х.К. Реддел, Д.Р. Тейлор, Є.В. Бейтман [та ін.] // Пульмонология. – 2011. – №2. – С. 2–28.
66. Матвієнко Ю.О. Особливості імунограми у хворих на бронхіальну астму та їх практичне значення / Ю.О. Матвієнко// Астма і Алергія. – 2012. – №1. – С. 51–56.
67. Методичні рекомендації до збору і визначення синантропних кліщів побутового пилу – чинників алергозів / Укл.: В.І. Павліченко, Л.М. Боярська, С.М. Недельська [и др.]; Український центр наукової та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України. – Київ, 2003. – 19 с.
68. Москаленко С.М. Клинико-функциональная эффективность тиотропия бромида в комплексном лечении тяжелой персистирующей бронхиальной астмы / С. М. Москаленко // Астма і Алергія. – 2013. – № 4. – С. 29-33.
69. Мостовий Ю.М. Комплайнс у пацієнтів із бронхіальною астмою та ХОЗЛ: сучасний стан проблеми / Ю.М. Мостовий // Здоров'я України. – 2012. – № 2. – С. 27-28.
70. Наглядная алергологія. // Под ред. М. Рекен, Г. Греверс, В. Бургдорф. / пер. с англ. - М. Бином. Лаборатория знаний, 2009. – 238 с.
71. Недельська С.М. Акарофауна житла дітей, хворих на бронхіальну астму / С.М. Недельська, Т.Г. Бессікало // Новости медицины и фармации. – 2008. – №256. – С. 58-60.

72. Недельська С.М. Ефективність алерген-специфічної імунотерапії у дітей з бронхіальною астмою / С.М. Недельська, Н.М. Марчук // Здоров'є ребонка. – 2013. – №1. – С. 22-26.

73. Недельська С.М. Профілактика і лікування бронхіальної астми у дітей методом специфічної алерговакцинації: обґрунтування та клініко-імунологічна ефективність: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.10.10 «Педіатрія» / Недельська С.М. – Київ, 2004. – 36 с.

74. Ненашева Н.М Бронхиальная астма и курение / Н.М. Ненашева // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. – 2013. – №1. – С. 12-18.

75. Опімах С.Г. Оцінка легеневої вентиляції у хворих на бронхіальну астму з неконтрольованим перебігом / С.Г. Опімах // Астма і Алергія. – 2014. – № 1. – С. 13-17.

76. Определение аллерген-специфического иммуноглобулина Е количественным методом, отечественными иммуно-ферментными тест-системами IV поколения, в дифференциальной диагностике истинной пищевой аллергии / А. В. Курята, С. А. Рыженко, Е. А. Гавва [и др.] // Лабораторна діагностика. – 2014. – №2. – С.14-19.

77. Оценка качества жизни у пациентов с обострением бронхиальной астмы / Ш.З. Загидулин, Е.С. Галимова, О.А. Суховская Г.Ю. Ежова // Пульмонология. – 2013. – №1. – С. 49 - 53.

78. Патологічні та функціональні особливості верхніх дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму із тяжким перебігом [Текст] / Л. О. Яшина, В. І. Ігнат'єва, Г. Л. Гуменюк [та ін.] // Матеріали XI З'їзду Всеукраїнського лікарського товариства (ВУЛТ). – Харків. – 2011. – С. 203.

79. Перцева Т.А. Астма и ожирение: какова взаимосвязь? / Т. А. Перцева, Н. П. Нудьга // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 1. – С. 61–64.

80. Перцева Т.А. Современные достижения в диагностике воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме / Т.А. Перцева, Д.С. Михайличенко // Астма та алергія. – 2013. – №3. – С. 61–65.

81. Победенная Г. П. К вопросу о коморбидной патологии: бронхиальная астма и ожирение / Г.П. Победенная, С.В. Ярцева // Астма і алергія. – 2014. – № 2. – С. 54–61.
82. Протокол надання медичної допомоги хворим на бронхіальну астму // Рациональная фармакотерапия. – 2007. – №3. – С. 72–75.
83. Пульмонология в вопросах и ответах / под ред. Ю.И. Фещенко. - К., 2010. – 277 с.
84. Пульмонология: клинические рекомендации / гл.ред.: А.Г. Чучалин. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 331 с.
85. Пульмонологія та фтизіатрія / Ю.І. Фещенко, І.Г. Ільницький, В.М. Мельник [та ін.] // Київ, Львів: Атлас. – 2009. — 1336 с.
86. Пухлик Б.М. Вітчизняні надбання в галузі специфічної імунотерапії алергенами хворих на бронхіальну астму / Б.М. Пухлик, С.В. Зайко // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2012. – №3. – С. 65-74.
87. Пухлик Б. М. Элементарная аллергология / Б. М. Пухлик. – Винница: ТОВ "Велес", 2002. – 148 с.
88. Пухлик Б.М. Результаты застосування алерген-специфічної імунотерапії в регіонах України / Б.М. Пухлик // Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2012. - №2. – С. 21–24.
89. Пухлик Б.М. Специфическая иммунотерапия бронхиальной астмы / Б.М. Пухлик // Астма и алергія. – 2007. – №1/2. – С. 168.
90. Радченко О.М. Фенотип бронхіальної астми з ожирінням / О.М. Радченко, О. Р. Слаба // Астма і алергія. – 2014. - № 2. – 19-21.
91. Результаты ретроспективного дослідження ефективності алерген-специфічної імунотерапії при алергійних захворюваннях органів дихання /І.В. Гогунська,Є.М. Дитятківська, Б.М.Пухлик, Т.Ю.Холоденко // Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2012. – №2. – С. 48–51.
92. Романюк Л.И. Взаимосвязь аллергического ринита и

бронхиальной астмы. Место специфической иммунотерапии в комплексном лечении / Л.И. Романюк // Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010. – № 2. – С. 29-31.

93. Састре Дж. Молекулярна діагностика алергій //Алергія у дитини. – 2013. – №1/2. – С. 20 – 25.

94. Смирнова О.В. Роль клеток системы иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы / О.В.Смирнова, Л.Р. Выхристенко. // Медицинские новости. – 2011. – № 5. – С. 18–19.

95. Специфічна імунотерапія алергічних захворювань / Б.М. Пухлик, Е.М. Дитятковська, С.М. Пухлик [та ін.] // Київ; Вінниця, 2008. – 43с.

96. Специфічна імунотерапія алергічних захворювань органів дихання — найбільш ефективна сучасна технологія їх лікування / Б.М. Пухлик, І.В. Гогунська, І.В. Корицька // Новости медицины и фармации. – 2010. – №322. – С. 33-37.

97. Суровенко Т.Н. Акарофауна жилья и ее роль в развитии аллергического воспаления дыхательных путей / Т.Н. Суровенко, Л.В. Железнова // Аллергология. – 2003. – №1. – С. 11–14.

98. Сучасні підходи до алерген-специфічної імунотерапії при алергічних захворюваннях органів дихання у дітей / Б.М. Пухлик, І.В. Гогунська, І.В. Коряцька [та ін.] // Журнал вушних, носових та горлових хвороб. – 2013. – № 1. – С. 52-58.

99. Уманець Т.Р. Алерген-специфическая иммунотерапия atopических заболеваний: положения доказательной медицины / Т.Р.Уманець // Запорожский мед. журн. – 2011. – №2. – С. 120-123.

100. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Бронхіальна астма : № 868 від 08 жовтня 2013 р. [Електронний ресурс] / МОЗ України. - Режим доступу до ресурсу : <http://www.moz.gov.ua>

101. Фещенко Ю.И. Бронхиальная астма: современные возможности

диагностики и пути достижения контроля / Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина // Здоров'я України. – 2010. – № 2. – С. 18–20.

102. Фещенко Ю. І. Засади медичної біоетики при наданні пульмонологічної допомоги / Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, С. Г. Іщук // Астма та алергія. – 2012. – № 3 – С. 5–11.

103. Фещенко Ю. И. Основы спирометрии и ее особенности при хроническом обструктивном заболевании легких Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, М.А. Астма та алергія. – 2012. – № 2. – С. 22–27.

104. Фізична активність у хворих на бронхіальну астму легкого персистуючого перебігу / Ю.І. Фещенко, Н.А. Примушко, Л.М. Курик [та ін.] / Астма та алергія. – 2014. – №1. – С. 5–12.

105. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник - 2-е изд., перераб. и доп. / Р.М. Хаитов. – М., 2013. – 528 с.

106. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма / А.Г. Чучалин. – Москва: Русский врач, 2001. – 144 с.

107. Шуляк М.А. Молекулярная диагностика больных полипозным риносинуситом, который развивается на фоне круглогодичного аллергического ринита / М.А. Шуляк // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – №5. – С. 51–54.

108. Ягенський А.В. Оцінка якості життя у сучасній медичній практиці / А.В. Ягенський, І.М. Січкарук // Внутренняя медицина. – № 3. – 2007. – С. 51–54.

109. Якість життя людини: сутність поняття / Н.М. Третьак, О.В. Басова, Н.В. Горяїнова [та ін.] // Гематологія і переливання крові. – 2014. – № 37. – С. 238–243.

110. Яшина Л.А. Контроль над воспалительным процессом при ХОЗЛ [Текст] // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 2 – С. 23–24.

111. Яшина Л.О. Обоснование целесообразности и анализ эффективности комбинированой терапии ХОЗЛ [Текст] // Український

пульмонологічний журнал. – 2011. – № 2. – С. 21.

112. Adherence. The goal to control asthma / L-P. Boulet, D. Vervloet, Y. Magar, J.M. Foster // Clin. Chest Med. – 2012. – V.33. – P. 405-417.

113. Adherence to asthma treatments: 'we know, we intend, we advocate / F. Braido, I. Baiardini, F. Blasi, R. Pawankar [et al.] // Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol. – 2014. – V. 15, № 1. – P. 49–55.

114. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. – Geneva: WHO, 2003. – 198 p.

115. Adolescents' inhaled corticosteroid adherence: the importance of treatment perceptions and medication knowledge / E.S. Koster, D. Philbert, N.A. Winters, M.L. Bouvy // J. Asthma. – 2014. – V. 5. – P. 1–6.

116. Allergen-specific IgG antibodies purified from mite-allergic patients sera block the IgE recognition of Dermatophagoides pteronyssinus antigens: an in vitro study / I.L. Siman, L.M. de Aquino, L.H. Ynoue [et al.] // Clin. Dev. Immunol. – 2013. – V. 2013. – P. 564–575.

117. Allergen-specific immunotherapy: from therapeutic vaccines to prophylactic approaches / R. Valenta, R. Campana, K. Marth, M. Hage // J. Intern. Med. – 2012. – V. 272, № 2. – P. 144–157.

118. Analysis of serum IgE reactivity profiles with microarrayed allergens indicates absence of de novo IgE sensitizations in adults / C. Lupinek, K. Marth, V. Niederberger, R. Valenta // J. Allergy Clin. Immunol. – 2012. – V. 130, № 6. – P. 1418-1420.

119. Arlian L.G. Dust mite allergens: ecology and distribution / L.G. Arlian, M.S. Morgan, J.S. Neal // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2002. – V.2, № 5. – P.401–411.

120. Asthma control test and asthma quality of life questionnaire association in adults / A.O. Alpaydin, M. Bora, A. Yorgancioglu [et al.] // Iran J. Allergy Asthma Immunol. – 2012. – V. 11, № 4. – P. 301–307.

121. Asthma inhaler adherence determinants in adults: systematic review

of observational data / A.L. Dima, G. Hernandez, O. Cunillera [et al.] // *Eur. Respir J.* – 2014. – №4. – P.1233 – 38.

122. Bahceciler N.N. Multiallergen-specific immunotherapy in polysensitized patients: where are we? / N.N. Bahceciler, N.Galip, N.Cobanoglu // *Immunotherapy.* – 2013. – V. 5, № 2. – P.183–190.

123. Bahceciler N.N. Subcutaneous versus sublingual immunotherapy for allergic rhinitis and/or asthma / N.N. Bahceciler, N. Cobanoglu // *Immunotherapy.* – 2011. – V. 3, № 6. – P. 747–756.

124. Bateman E.D. Treatment adherence in asthmatic patients: the last frontier? / E.D.Bateman // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – V.134. – P. 1269–1270.

125. Biagtan M. Immunotherapy for house dust mite sensitivity: where are the knowledge gaps? / M. Biagtan, R. Viswanathan, R.K. Bush // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2014. – V.14. – P. 482.

126. Bronnert M. Component-resolved diagnosis with commercially available D. pteronyssinus Derp 1, Derp 2 and Derp10: relevant markers for house dust mite allergy / M. Bronnert, J. Mancini, J. Birnbaum [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2012. – V.42. – P. 1406–1415.

127. Brown T. Sublingual immunotherapy may be useful for asthma, allergies / T. Brown // *JAMA.* – 2013. – V. 309. – P. 1278–1288.

128. Bozek A. The safety of specific immunotherapy for patients allergic to house-dust mites and pollen in relation to the development of neoplasia and autoimmune disease: a long-term, observational case-control study / A. Bozek, R. Kozłowska, J. Jarzab // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2014. - №4. – P. 307-12.

129. Calamita Z. Immunotherapy in allergies: an update / Z. Calamita, S.B. Potthast // *Inflamm Allergy Drug Targets.* – 2012. – V.12. – P. 12-18.

130. Carrier-bound nonallergenic Der p 2 peptides induce IgG antibodies blocking allergen-induced basophil activation in allergic patients / K.W. Chen, M. Focke-Tejkl, K. Blatt [et al.] // *Allergy.* – 2012. – V. 67, № 5. – P. 609-621.

131. Carrard A. House dust mite allergy / A. Carrard, C. Pichler // *Ther Umsch.* – 2012. – №4. – 249-52.

132. Carr T.F. Asthma: Principles of treatment / T.F. Carr, A.T. Peters // *Allergy Asthma Proc.* – 2012. – V. 33. – P. 39-43.

133. Casset A. Allergen content and in vivo allergenic activity of house dust mite extracts / A. Casset, R. Valenta, S. Vrtala // *Int. Arch Allergy Immunol.* – 2013. – V. 161, № 3. – P. 287–288.

134. CD-sens: a biological measure of immunological changes stimulated by ASIT / A. Nopp, L.O. Cardell, S.G.Johansson, H. Oman // *Allergy.* – 2009. – V. 64. – P. 811–814.

135. Clinical efficacy and costs of the three-year specific allergen immunotherapy--retrospective study / T. Targowski, K. Jahnz-Rózyk, P. Przekora, A. Kucharczyk [et al.] // *Pol. Merkur. Lekarski.* – 2011. – V. 31. – P. 106–110.

136. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial / O. Eifan, T. Akkoc, A. Yildiz, S. Keles [et al.] // *Clin. Experimental Allergy.* – 2010. – V. 40. – P. 922-932.

137. Component-resolved diagnosis with commercially available D. pteronyssinus Der p 1, Der p 2 and Der p 10: relevant markers for house dust mite allergy / M. Bronnert, J Mancini, J. Birnbaum, C. Agabriel // *Clin. Experim. Allergy.* – 2012. – Vol. 42. – P. 1406-1415.

138. Cox L. Subcutaneous allergen immunotherapy for allergic disease: persistent effect of SCIT / L. Cox, M. Calderón, O. Pfaar // *Immunotherapy.* – 2012. – V. 4, № 6. – P. 601-616.

139. Depigmented and polymerised house dust mite allergoid: allergen content, induction of IgG4 and clinical response / M.T. Gallego, V. Iraola, M. Himly [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2010. – V. 153. – P. 61–69.

140. Dynamic change of house dust mites and its components- sIgE and

sIgG4 in specific immunotherapy / Z. Peiyan, S. Baoqing, Z. Guangqiao, L. Wenting [et al.] // *Eur. Respir J.* – 2014. – V. 44. – P.348-354.

141. EAACI: A European declaration on immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy / M.A. Calderon, P. Demoly, R. Gerth van Wijk [et al.] // *Clin. Transl. Allergy.* – 2012. – V. 2, № 1. – P. 20.

142. Effect of house dust mite vaccine on pulmonary function and inhaled corticosteroid doses in children with allergic asthma/ Z. Ye, Y. Huang ,Y. Wang, [at al.] // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2012. – V.32. – P. 1632-1635.

143. Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study / A. Yukselen, S.G. Kendirli, M. Yilmaz [et al.] // *Int. Arch. Allergy. Immunol.* – 2013. – V. 160, № 1. – P. 37-46.

144. Efficacy of brief motivational interviewing to improve adherence to inhaled corticosteroids among adult asthmatics: results from a randomized controlled pilot feasibility trial / K.L. Lavoie, G. Moullec, C. Lemiere [et al.] // *Patient Prefer Adherence.* – 2014. – V. 10. – P. 1555-1569.

145. Eifan A.O. Long-term clinical and immunological effects of allergen immunotherapy / A.O. Eifan, M.H. Shamji, S.R. Durham // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2011. – V. 11, № 6. – P. 586-593.

146. Engineering of major house dust mite allergens Der p 1 and Der p 2 for allergen-specific immunotherapy / J. A. Asturias, I. Ibarrola, M. C. Arilla, C. Vidal // *Clin Exp Allergy.* – 2009. – V.39, №7. – P. 1088-1098.

147. Fast onset of action of sublingual immunotherapy in house dust mite-induced allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / H. Wang, L. Chen, L. Cheng, K.N. Li // *Laryngoscope.* – 2013. – V. 123. – P. 1334-1340.

148. Feng H. Dynamical changes of lung function and immunologic markers in asthmatic children receiving specific immunotherapy with standardized

house dust mite extract / H. Feng, L. Xiang, K.L. Shen // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. – 2010. – V. 12, № 9. – P. 715-719.

149. Fernández-Caldas E. Mites and allergy / E. Fernández-Caldas, L. Puerta, L. Caraballo // *Chem Immunol Allergy*. – 2014. – V.100. – P. 234-242.

150. Focke-Tejkl M. Safety of engineered allergen-specific immunotherapy vaccines / M. Focke-Tejkl, R. Valenta // *Curr. Opin Allergy Clin. Immunol*. – 2012. – V. 12, № 5. – P. 555-563.

151. Frati F. Long-term efficacy of allergen immunotherapy: what do we expect? / F. Frati, D. I. Albani, C. Incorvaia // *Immunotherapy*. – 2013. – V. 5, № 2. – P. 131-133.

152. Garcia J. Ragweed allergy relieved by daily oral immunotherapy / J. Garcia // *J Allergy Clin. Immunol*. – 2013. – V. 131. – P. 1342-1349.

153. Gaude G.S. Role of health education and self-action plan in improving the drug compliance in bronchial asthma / G.S. Gaude, J. Hattiholi, A.Chaudhury // *J. Family Med. Prim Care*. – 2014. – V. 3. – P. 33-38.

154. Gentile D.A. Sublingual immunotherapy improves symptoms of allergical rhinoconjunctivitis and asthma / D.A. Gentile // *Evid Based Med*. – 2014. – №1. – P. 34-5.

155. Gessner C. Rapid effectiveness and better medication compliance / C. Gessner // *MMW Fortschr Med*. – 2014. – V.156, № 17. – P. 67.

156. Glucocorticosteroids rescue basophils from dasatinib-augmented immunoglobulin E-mediated histamine release / H. Herrmann, K. Blatt, V. Ghanim, [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol*. – 2012. – V. 159, № 1. – P. 15-22.

157. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2014 [Electronic resource]. – Available from: www.ginasthma.org.

158. Guidelines for the study of nonspecific bronchial hyperresponsiveness in asthma / M. Tordera, F.G. Rio, F.J. Alvarez, C. Serrano // *Arch. Bronconeumol*. – 2013. – V. 49, № 10. – P. 432-446.

159. Hankin C.S. Allergy immunotherapy: what is the evidence for cost

saving? / C.S. Hankin, L. Cox // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – V.14. – P. 363-370.

160. Hoshino M. Effects of budesonide/formoterol combination therapy versus budesonide alone on airway dimensions in asthma / M. Hoshino, J.Ohtawa // *Respirology.* – 2012. – V.17. - P.639-646.

161. House dust mite allergy-how to win? / B. Pevec, M.R. Pevec , A.S. Marković, I. Batista // *Acta Med Croatica.* – 2012. – V. 66, № 2. – P. 115-125.

162. House dust mite sublingual immunotherapy is safe and appears to be effective in moderate, persistent asthma / L. Wang, J. Yin, R. Fadel [et al.] // *Allergy.* – 2014. – V. 69. – P. 1181-1188.

163. Hypoallergenic Der p1 / Der p2 combination vaccines for immunotherapy of house dust mite allergy / K.-W. Chen, K. Blatt, W. R. Thomas, I. Swoboda [at al.] // *J. Allergy clin. Immunol.* – 2012. –V.130, № 2. – P. 435-437.

164. Identification of Der p 23, a peritrophin-like protein, as a new major *Dermatophagoides pteronyssinus* allergen associated with the peritrophic matrix of mite fecal pellets / M. Weghofer, M. Grote, Y. Resch [et al.] / *J. Immunol.* – 2013. – V.190, № 7. – P. 3059-3067.

165. IgE reactivity profiles among house dust mite allergic patients in Bavaria / S. Becker, M.F. Kramer, M. Havel [et al.] // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2013. – V. 270. – P.3177-3182.

166. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses / W. Veen, B. Stanic, G. Yaman [et al.] // *J. Allergy clin. Immunol.* – 2013. – V. 131. – P. 1204-1212.

167. Iglesias-Cadarso A. Risk factors for systemic reactions to allergen immunotherapy / A. Iglesias-Cadarso, P. Hernández-Weigand // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2011. – V. 11, № 6. – P. 579-585.

168. Inhaler reminders improve adherence with controller treatment in primary care patients with asthma / J.M. Foster, T. Usherwood, L. Smith [et al.] // *J. Allergy Clin Immunol.* – 2014. – V. 134, № 6. – P. 1260-1268.

169. Jacobsen L. Allergen-specific immunotherapy provides immediate, long-term and preventive clinical effects in children and adults: the effects of immunotherapy can be categorised by level of benefit -the centenary of allergen specific subcutaneous immunotherapy / L.Jacobsen, U. Wahn, M.B. Bilo // Clin Transl Allergy. – 2012. – V. 2. – P. 2-11.

170. Lindner P.S. Gender differences in asthma inhaler compliance. / P.S. Lindner, A.J. Lindner // Conn Med. – 2014. – V.78. – P. 207–210.

171. Linhart B. Vaccines for allergy / B. Linhart, R. Valenta // Curr. Opin Immunol. – 2012. – V.24, № 3. – P. 354-360.

172. Linnemann L. Selection of patients for sublingual versus subcutaneous immunotherapy / L. Linnemann, M.S. Blaiss // Immunotherapy. – 2014. – V.7. – P. 871-884.

173. Linkov G. Sublingual immunotherapy: what we can learn from the European experience / G. Linkov, E.Toskala // Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. – 2014. – V.22. – P.208-210.

174. Lugović-Mihić L. The role of immunotherapy in the prevention of allergic diseases / L. Lugović-Mihić, T. Duvancić // Acta Med Croatica. – 2011. – V. 65, № 2. – P. 195-201.

175. Marrecca F. Allergen Immunotherapy: Best Practices / F.Marrecca, C. Linda // JAMA. – 2013. – V. 309. – P. 1278-1288.

176. Medication monitoring and optimization: a targeted pharmacist program for effective and cost-effective improvement of chronic therapy adherence / J.F. Boven, A.G. Stuurman-Bieze, E.G. Hiddink [et al.] / J. Manag Care Pharm. – 2014. – V. 20, № 8. – P. 786-792.

177. Moed H. Efficacy of sublingual immunotherapy / H. Moed, E. Röder, P. Bindels //JAMA. – 2013. – №6. – P. 644-646.

178. Moingeon P. Progress in the development of specific immunotherapies for house dust miteallergies / Moingeon P. // Expert Rev. Vaccines. – 2014. – V.13. – P. 1463-1473.

179. Molecular characterization of Der p 10: a diagnostic marker for broad sensitization in house dust mite allergy / Y. Resch, M. Weghofer, S. Seiberler, [et al.] // Clin. Experimental Allergy. – 2011. – V.41. – P. 1468-1477.

180. Morris A.E. Safety of allergen immunotherapy. A review of premedication and dose adjustment / A.E. Morris, G.D. Marshall // Immunotherapy. – 2012. – V.4, № 3. – P. 315-322.

181. Nelson H.S. New forms of allergy immunotherapy for rhinitis and asthma / H.S. Nelson // Allergy Asthma Proc. 2014. – №4. – P. 271-7.

182. Nelson H.S. Update on house dust mite immunotherapy: are more studies needed? / H.S. Nelson // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2014. – V.14. – P. 542-548.

183. Obesity and asthma: pathophysiology and implications for diagnosis and management in primary care / S. Mohanan, H. Tapp, A. McWilliams, M. Dulin // Exp Biol Med (Maywood). – 2014. – №11. – 1531-40.

184. Omalizumab therapy for asthma patients with poor adherence to inhaled corticosteroid therapy / L. Hendeles, Y.R. Khan, J.J. Shuster [et al.] // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2014. – V. 114, № 1. – P. 58-62.

185. Osterberg L. Compliance to medical treatment / L. Osterberg, T. Blaschke // N. Engl. J. Med. – 2005. – V. 353. – P. 487-497.

186. Passive immunization with allergen-specific IgG antibodies for treatment and prevention of allergy / S. Flicker, B. Linhart, C. Wild [et al.] // Immunobiology. – 2013. – V. 218, № 6. – P. 884-891.

187. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens / B. Jousquet, L. Heinzerling, C. Bachert [et al.] // Allergy. – 2012. – V. 67, № 1. – P.18-24.

188. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting / D.E. Morisky, A. Ang, M. Krousel-Wood, H.J. Ward // J. Clin. Hypertens (Greenwich). – 2008. – V. 10, № 5. – P. 348–354.

189. Recombinant allergen immunotherapy: clinical evidence of efficacy.

A review / M. Makatsori, O. Pfaar, R. Lleonart, M.A. Calderon // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2013. – V. 13. – P. 371-380.

190. Requirements for acquiring a high-quality house dust mite extract for allergen immunotherapy / F. Frati, C. Incorvaia, M. David, S. Scurati [et al.] // *Drug. Des Devel Ther.* – 2012. – V. 6. – P. 117-123.

191. Rosewich M. Pollinex quattro: an innovative four injections immunotherapy in allergic rhinitis / M. Rosewich, D. Lee, S. Zielen / *Hum Vaccin Immunother.* – 2013. – V. 9, № 7. – P. 1523-1531.

192. Safety of immunotherapy in patients with rhinitis, asthma or atopic dermatitis using an ultra-rush buildup. A retrospective study / R. Cardona, E. Lopez, J. Beltrán, J. Sánchez // *Allergol. Immunopathol. (Madr).* – 2012. – V.42, № 2. – P. 90-95.

193. Serum and salivary IgE, IgA, and IgG4 antibodies to *Dermatophagoides pteronyssinus* and its major allergens, Der p1 and Der p2, in allergic and nonallergic children / D.O. Miranda, D.A. Silva, J.F. Fernandes [et al.] // *Clinical and Developmental Immunology.* – 2011. – V. 11. – P. 54-65.

194. Smith A.M. Reduction in IgG binding to allergen variants generated by site-directed mutagenesis: contribution of disulfide bonds to the antigenic structure of the major house dust mite allergen / A.M. Smith, M.D. Chapman // *Mol. Immunol.* – 1996. – V.33. – P. 399-405.

195. Soyka M.B. Regulatory Cells in Allergen-specific Immunotherapy / M.B. Soyka, D. Holzmann, C.A. Akdis // *Immunotherapy.* – 2012. – V. 4, № 4. – P. 389-396.

196. Specific IgG4 production during house dust mite immunotherapy among age, gender and allergic disease populations / X. Lai, J. Li, X. Xiao [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2010. – V. 12, № 9. – P. 715-719.

197. Specific immunotherapy-indications and mode of action / R. Brehler, L. Klimek, M.V. Kopp, C.J. Virchow // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2013. – V.110, № 9. – P. 148-158.

198. Strategies used by older adults with asthma for adherence to inhaled corticosteroids / T.L. Brooks, H. Leventhal, M.S. Wolf [et al.] // *J. Gen Intern Med.* – 2014. – V. 29, № 11. – P. 1506-1512.

199. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis and conjunctivitis / G. Passalacqua, V. Garelli, F. Scifò, G.W. Canonica // *Immunotherapy.* – 2013. – № V. 5, № 3. – P. 257-264.

200. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review / S.Y. Lin, N. Erekosima, J.M. Kim [et al.] // *JAMA.* – 2013. – V. 309, № 12. – P. 1278-1288.

201. TCell targeted strategies for improved efficacy and safety of specific immunotherapy for allergic disease / J.M. Rolland, S. Prickett, L.M. Gardner, R.E. O'Hehir // *Antiinflamm Antiallergy Agents Med. Chem.* – 2013. – V 12. – P. 201-222.

202. The consolidated standards of reporting trials (CONSORT) statement applied to allergen-specific immunotherapy with inhalant allergens: A Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) article / P.J. Bousquet, M.A. Calderón, P. Demoly, D. Larenas // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – V. 127, № 1. – P. 49-56.

203. The effect of medical device dose-memory functions on patients' adherence to treatment, confidence, and disease self-management / R.L. Hall, T. Willgoss, L.J. Humphrey, J.H. Kongs // *Patient Prefer Adherence.* – 2014. – V.23. – P. 775-788.

204. The prevalence of reported asthma is independent of exposure in house dust mite-sensitized children / D. Vervloet, A. Dornelas de Andrade, L. Pascal [et al.] // *Eur Respir J.* – 1999. – V.13. – P. 983-987.

205. Therapeutic efficacy of 3-year subcutaneous immunotherapy in asthmatic children allergic to mite / L. Ling, H. Yu, Q. Jun [et al.] // *CJCP.* – 2013. – V.15, № 5. – P. 368-371.

206. Treatment adherence in asthmatic patients: the last frontier? Specific

immunotherapy / S.A. Grundmann, P. Mosters, R.Brehler // Hautarzt. – 2014. – V.65. – P. 633-645.

207. Van Ree R. Analytical aspects of standardization of allergenic extracts / R. Van Ree // Allergy. – 1997. – V.52. – P. 795-806.

208. Varying allergen composition and content affects the in vivo allergenic activity of commercial Dermatophagoides pteronyssinus extracts / A. Casset, A. Mari, A. Purohit [et al.] / Int. Arch. Allergy Immunol. – 2012. – V. 159, № 3. – P. 253-262.

209. Viswanathan R.K. Allergen immunotherapy in allergic respiratory diseases: from mechanisms to meta-analyses / R.K. Viswanathan, W.W. Busse // Chest. – 2012. – V. 141, № 5. – P. 1303-1314.

210. Wang C.M. Effect of mite allergen immunotherapy on the altered phenotype of dendritic cells in allergic asthmatic children / C.M. Wang, J.J. Chuang // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2013. – V. 110, № 2. – P. 107-112.

211. Wu A. Immunotherapy – Vaccines for allergic diseases / A. Wu // J. Thorac. Dis. – 2012. – V.4, № 2. – P. 198-202.

Додаток 1.**Щоденник самоконтролю пацієнта****Вранішні запитання**

- Чи прокидалися Ви вночі через астму?
 1. не прокидався(лась)
 2. прокидався(лась) один раз
 3. прокидався(лась) 2-5 разів
 4. прокидався(лась) більше 5 разів
 5. не спав(спала) цілу ніч
- Якими були симптоми астми цього ранку?
 1. симптоми астми були відсутні
 2. слабо виражені симптоми астми
 3. помірні симптоми астми
 4. сильно виражені симптоми астми
 5. дуже сильно виражені симптоми астми
- Скільки вдихів препарату невідкладної терапії Ви приймали за

останні 12 годин : _____

Вечірні запитання

- Якими були симптоми астми протягом дня?
 1. симптоми астми були відсутні
 2. слабо виражені симптоми астми
 3. виникали помірні обмеження
 4. виникали значні обмеження
 5. неможливо було нічого робити
- Скільки разів Ви відчували утруднене дихання протягом дня?
 1. жодного
 2. 1-2 раз
 3. 3-5 рази

4. 5-10 разів

5. більше 10 разів

• Чи використовували Ви протягом дня препарат невідкладної допомоги?

1. так

2. ні

• Якщо використовували то скільки разів?

Алгоритму дій хворого у разі виникнення неординарних ситуацій при проведенні сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії

Алергенспецифічна імунотерапія (АСІТ) – метод лікування алергічних хвороб, що дозволяє зменшити чутливість до «винного» алергену та знизити активність запалення. Введення мінімальної кількості алергену з поступовим підвищенням його концентрації дозволяє досягти тривалого профілактичного ефекту після закінчення АСІТ.

Алергени вводяться **сублінгвально**. При сублінгвальному введенні ліків – розчин алергену відповідної концентрації і необхідної кількості наноситься на під'язикову ділянку. Для того щоб засвоїлось якомога більша кількість активних речовин потрібно забезпечити максимально довгий контакт препарату з слизовою оболонкою порожнини рота, головним чином в під'язиковій ділянці (оскільки саме там розміщена найбільша кількість судин).

Спосіб застосування алергенів :

Препарат приймають один раз на день ввечері (приблизно в один і той самий час, але не пізніше 19 години) за 30 хв до прийому їжі. Перед застосуванням, накапайте необхідну кількість крапель препарату на ложечку з водою і вилийте **під язик**, залишивши на 2-3 хв в роті. **Не запивати і не заїдати!**

Ретельно слідкуйте за кількістю крапель, яку ви наносите на ложечку та яку концентрацію (з якого флакона) Ви берете. Пам'ятайте - кожна крапля це доза алергену, якщо перевищити його кількість то замість лікувального ефекту може виникнути ускладнення.

Водні екстракти алергенів швидко всмоктуються із місця введення, у зв'язку з чим може виникнути місцева реакція негайного типу (

почервоніння, печія, пощипування тощо) та, порівняно рідко, системна алергічна реакція (бронхоспазм тощо).

Небажані реакції, які можуть виникнути при проведенні сублінгвальної АСІТ (СЛАСІТ): нежить з водянистими рясними виділеннями; печія/ пощипування язика або горла; чхання; слезотеча і подразнення очей; кашель; набряк язика; утруднене дихання; прогресування шкірних проявів алергії; загальна слабкість, сонливість, втомлюваність; підвищення температури тіла. Про всі побічні реакції обов'язково треба повідомити свого лікаря.

Строго дотримуйтесь схеми лікування!!!

Проблеми, які можуть виникнути в процесі лікування і алгоритм їх вирішення.

1. Що робити якщо Ви пропустили один прийом ліків? – Не збільшуйте дозування, введіть попередню дозу препарату.
2. Якщо Ви гостро захворіли, припиніть введення алергену і порадьтеся з лікарем як діяти після одужання.
3. Що робити, якщо на фоні введення препарату з'явилися симптоми алергії? - Прийміть антигістамінний препарат і порадьтеся зі своїм лікарем, можливо потрібне додаткове лікування.
4. Що робити, якщо на фоні введення препарату розвинувся бронхоспазм? – Проведіть 1-2 інгаляції сальбутамолу і порадьтеся зі своїм лікарем, можливо потрібне додаткове лікування.

Для контролю за станом хворого потрібно зберігати заповнену схему введення препарату.

Ліки повинні зберігатись в холодильнику при температурі +2- +8 0С, в оригінальній упаковці, захищеними від світла. Не допускати замороження. Відкритий препарат можна зберігати 1 рік.

Підпишіть флакон у день відкриття!

Не використовуйте препарат після закінчення терміну придатності!