

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

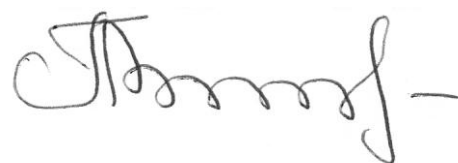
**ПЕТРЕНКО ЛЮДМИЛА ВОЛОДИМИРІВНА**

УДК 616.248.992.28:576.8.097.32:615.37.001.5

**ФУНГАЛЬНА СЕНСИБІЛІЗАЦІЯ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ  
ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТИФУНГАЛЬНОЇ АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНОЇ  
ІМУНОТЕРАПІЇ**

14.01.29 – клінічна алергологія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата  
медичних наук



Київ – 2018

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України»

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Рекалова Олена Михайлівна**, Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», завідувача лабораторії клінічної імунології

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Кайдашев Ігор Петрович**; ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», проректор з наукової роботи, професор кафедри внутрішньої медицини № 3 з фтизіатрією


доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Гогунська Інна Володимирівна**, Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченко Національної академії медичних наук України», заступник директора центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів

Захист відбудеться «25» червня 2018 року о 10 годині на засіданні спеціалізованої Вченої Ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України України» (03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

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

Автореферат розісланий «24» травня 2018 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради

 О.О. Речкіна

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Бронхіальна астма (БА) є одним із найрозповсюдженіших захворювань у світі, а в Україні поширеність БА в 2016 році складала 491,9 на 100 тис. дорослого населення проти 458,2 на 100 тис. в 2001 році, що свідчить про зростання захворюваності на БА та обумовлює необхідність вдосконалення способів її лікування.

З літературних джерел відомо, що у 10-60 % випадків БА може бути пов'язаною із мікогенною алергією (Фещенко Ю.І., та ін. 2009, Kurup V.P., et al., 2000, Cramer R., et al., 2006, Niven R., 2006, Twaroch T. E. et al., 2015).

За останні 20 років одержані переконливі докази того, що мікроміцети можуть бути основними тригерами алергічних захворювань (Knutsen A.P., et al., 2012, Denning D.W., et al., 2014). Але роль грибової алергії в розвитку алергічних захворювань залишається неоднозначною і продовжує активно вивчатись (Недельська С.М. та ін., 2013, Hayes D.Jr et al., 2013, Mou Y., et al., 2014, Ghosh S., et al., 2015, Ghebre M.A., et al., 2017).

Сучасна терапія пацієнтів з БА передбачає комплексний підхід і включає в себе фармакологічне лікування, алерген-специфічну імунотерапію (АСІТ) (GINA 2017, наказ МОЗ № 868 від 08.10.2013 р.), яка сприяє зниженню клінічних проявів алергопатології.

Діагностиці та проведенню АСІТ при наявності грибової алергії тривалий час заважала низька якість більшості доступних фунгальних екстрактів. З прогресом біотехнологій за останній час одержані нові якісні фунгальні алергени, які з'являються на фармацевтичному ринку України, але їх ефективність при застосуванні у дорослих хворих на БА потребує додаткових досліджень. Серед різних методів АСІТ набуває все більшого розповсюдження сублінгвальна імунотерапія, що має, за попередніми оцінками, не меншу ефективність, ніж підшкірна терапія, з тенденцією до розвитку меншої кількості побічних реакцій (Lin S.Y., et al., 2013, Meadows A.J., et al., 2013, Elliott J., et al., 2017).

Таким чином, актуальність роботи зумовлена недостатньо вивченою роллю гіперчутливості до мікроміцетів у хворих на БА, а також неоднозначним досвідом результатів протифунгальної АСІТ у них.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи, яка проводилась в Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» «Розробити ефективні лікувальні заходи медичної допомоги хворим на обструктивні захворювання легень» (№ держреєстрації 0113U000264).

**Мета дослідження:** визначити вплив фунгальної сенсibiliзації на перебіг персистоючої легкої та середньої тяжкості бронхіальної астми у дорослих хворих і ефективність протифунгальної сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити клініко-анамнестичні, функціональні та алергологічні

характеристики перебігу бронхіальної астми у хворих з фунгальною сенсibiliзацією.

2. Встановити лабораторні (цитологічні, імунологічні) особливості перебігу бронхіальної астми у хворих з фунгальною сенсibiliзацією.

3. Вивчити зв'язок колонізації мікроміцетами нижніх дихальних шляхів хворих з фунгальною сенсibiliзацією та з особливостями перебігу бронхіальної астми.

4. Визначити ефективність протифунгальної сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії у хворих на бронхіальну астму з фунгальною сенсibiliзацією.

5. Встановити ефективність алерген-специфічної імунотерапії у хворих на бронхіальну астму старше 50 років з фунгальною сенсibiliзацією.

**Об'єкт дослідження:** фунгальна сенсibiliзація у хворих на бронхіальну астму, ефективність протифунгальної алерген-специфічної імунотерапії.

**Предмет дослідження:** клініко-функціональні характеристики бронхіальної астми, результати шкірного алерго-тестування (IgE-залежні реакції), специфічні протифунгальні імуноглобуліни E, імунологічні показники, клітинний та мікробіологічний склад мокротиння, якість життя хворих.

**Методи дослідження:** загально-клінічні (збір анамнезу, фізикальне обстеження хворого, загальний аналіз крові), рентгенологічні (рентгенографія органів грудної клітини), функціональні (функція зовнішнього дихання), алергологічні (постановка шкірних прик-тестів з мікст алергенами побутової плісняви *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium notatum*, *Mucor racemosus*, *Rhizopus nigricans*, прик-тестів суміші кліщів *Acarus siro*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, епідермальні прик-тести лупа кішки, собаки, вівці, кролика), цитологічні (визначення вмісту клітин у мокротинні), імунологічні (вміст у крові загального та специфічних протифунгальних імуноглобулінів класу E, циркулюючих імунних комплексів, інтерлейкіну 4) мікробіологічні (посів мокротиння на поживні середовища з метою виявлення неспецифічної мікрофлори та мікроміцетів), соціологічні (використання опитувальника контролю астми ACQ-5), статистичні (з оцінкою достовірності відмінностей одержаних показників за параметричними та непараметричними методами варіаційної та рангової статистики).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Отримані наукові дані, що відмінними ознаками хворих на БА з персистуючим легким та середньої тяжкості перебігом з наявністю фунгальної сенсibiliзації (позитивної шкірної чутливості до фунгальних мікст-алергенів в прик-тесті –  $(7,4 \pm 0,6)$  мм) є ряд анамнестичних (погіршення симптомів у сирому приміщенні у 88 % хворих), функціональних (кращі показники легеневої функції – ОФВ1 –  $(81,1 \pm 2,0)$  %, ПШВ, СОШ25-75), алергологічних (більш виразна шкірна чутливість до алергенів кліщів-мікст (*Acarus siro*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*) –  $(3,6 \pm 0,7)$  мм) ознак.

Доповнені наукові данні, що характерними лабораторними ознаками, які супроводжують позитивну шкірну чутливість до фунгальних мікст-алергенів у прик-тесті у хворих на персистуючу легку та середньої тяжкості БА, є більш значна еозинофілія мокротиння –  $(3,7 \pm 0,6)$  клітин в полі зору, підвищений рівень сироваткового загального імуноглобуліну Е ( $343 \pm 9$ ) МО/мл, підвищення сироваткових специфічних протифунгальних IgE (до *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium notatum*, *Mucor racemosus*, *Rhizopus nigricans*) у 16–78 % випадків, що є ознаками більш виразної сенсibilізації до фунгальних алергенів.

Установлено, що колонізація дихальних шляхів пліснявими мікроміцетами (в 8 % випадків), яка є характерною для більш молодих за віком хворих ( $49,0 \pm 1,2$ ) років, з меншою давністю БА, кращими показниками легеневої функції (ОФВ1  $(91,6 \pm 1,5)$  %), наявністю у них атопії (100 % хворих з алергічними захворюваннями в анамнезі), з тривалим стажем куріння ( $(6,9 \pm 1,9)$  пачко-років), сприяє формуванню виразної фунгальної сенсibilізації до плісняви ((з більш виразною шкірною чутливістю до алергенів грибів-мікст  $(7,6 \pm 0,6)$  мм проти  $(5,6 \pm 0,7)$  мм) та супроводжується збільшенням колонізації дихальних шляхів бактеріями (переважно умовно-патогенними Грам+ бактеріями) і *Candida spp.* (сумарний логарифм їх концентрації – 12,6 ум. од. проти 5,2 ум. од. у групі контролю).

Отримані нові дані про високу ефективність та достатню безпечність протифунгальної сублінгвальної АСІТ на фоні базисної терапії у хворих на БА протягом року, виразний позитивний ефект якої проявляється збільшенням показників функції зовнішнього дихання (ФЖЄЛ на 12 %, ОФВ1 – 15 %, ПШВ – 18 %, СОШ25-75 – 28 %), покращенням клітинного складу мокротиння (зменшення вмісту лейкоцитів, переважно, за рахунок еозинофілів), зменшенням шкірної чутливості до фунгальних мікст-алергенів (з  $(8,4 \pm 0,5)$  мм до  $(1,8 \pm 0,4)$  мм), а також поліпшенням якості життя пацієнтів та трансформацією БА в контрольовану або частково контрольовану форму додатково у 60 % хворих (з 38 % до 98 % хворих) за рахунок зменшення кількості хворих з неконтрольованою БА.

Вперше доведено ефективність протифунгальної сублінгвальної АСІТ у хворих на БА старше 50 років.

#### **Практичне значення отриманих результатів.**

Показано, що позитивні шкірні проби (прик-тести) із фунгальними мікст-алергенами (суміш плісняви побутової, переважно, внутрішніх приміщень – *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium notatum*, *Mucor racemosus*, *Rhizopus nigricans*) є показанням для проведення АСІТ з аналогічними фунгальними мікст-алергенами.

Позитивні реакції негайного типу до фунгальних шкірних алергенів серед дорослих хворих на персистуючу легку та середньої тяжкості БА в фазі ремісії є показанням для проведення сублінгвальної АСІТ фунгальними алергенами внутрішніх приміщень, включаючи хворих старше 50 років.

**Впровадження результатів роботи у практику.** Результати роботи

впроваджені у практичну діяльність відділення неспецифічних захворювань легень Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», у центрі пульмонології, алергології та клінічної імунології клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, у алергологічному відділенні №1 Київського алергологічного центру міської клінічної лікарні №8, у алергологічному відділенні Волинської обласної лікарні, у центрі первинної медико-санітарної допомоги алергологічного відділення у м. Вінниці, а також на кафедрі фтизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології Вінницького Національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто проведені: аналіз літературних джерел та інформаційний пошук за темою дисертації, підбір пацієнтів, їх клінічне, функціональне, алергологічне обстеження, спостереження в динаміці, анкетування, ведення документації, аналіз одержаних даних, їх статистичне оброблення, оформлення матеріалів дисертації. Підготовка до друку наукових праць виконана автором самостійно при консультативній допомозі наукового керівника. Висновки та практичні рекомендації сформульовані автором разом з науковим керівником.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на науково-практичній конференції «Клінічна імунологія та алергологія в практиці лікаря» (м. Київ, 2013 р.), 1-му Всеукраїнському конгресі “Молекулярна алергологія та імунологія” (м. Одеса, 2013 р.), Ювілейній конференції з медичної мікології, яка присвячена 100-річчю професора З. Г. Степанищевої «Актуальные вопросы микологических заболеваний» Национальной академии микологии (м. Москва, 2013 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю “Сучасна діагностика, лікування та профілактика імунозалежних та алергологічних захворювань” (м. Київ, 2014 р.), науково-практичній конференції «Сучасні діагностичні можливості та алгоритми лікування різних алергічних станів» (м. Київ, 2015 р.), 26-му міжнародному Європейському респіраторному конгресі (м. Лондон, 2016 р.), науково-практичній конференції «Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє» (м. Харків, 2017 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених НМАПО ім. П. Л. Шупика, присвяченої Дню науки, “Актуальні питання діагностики і лікування алергічних хвороб та автоімунних станів у дітей” (м. Київ, 2017 р.).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, з них 5 статей (5 – у провідних фахових виданнях, рекомендованих МОН України, серед них 5 – у виданнях, що зареєстровані у міжнародних наукометричних системах (Google Scholar, Science Index, Index Copernicus<sup>TM</sup>), 5 тез – у матеріалах науково-практичних конференцій (у тому числі 2 – за кордоном).

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена на 173 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 19 таблицями та 1 рисунком, складається із вступу, огляду літературних джерел, опису матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який нараховує 253 найменувань, трьох додатків.

**Об'єкт і методи дослідження.**

На базі Київської клінічної лікарні «Феофанія» проведено проспективне відкрите дослідження з клініко-функціональним, лабораторним, імунологічним та алергологічним обстеженням 106 хворих на персистуючу БА легкого або середньої тяжкості перебігу в фазі ремісії віком від 18 до 81 року, середній вік ( $52,7 \pm 1,2$ ) років, з них 80 жінок (75,5 %). Діагноз БА встановлювали відповідно до наказу МОЗ України № 868 від 08.10.2013 року. Дослідження було схвалено комітетом з медичної етики ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України». Всі хворі підписали інформовану письмову згоду на участь у добровільних дослідженнях.

Хворих з легкою персистуючою БА (II ступеня) було 28 осіб (26,4 %), середньої тяжкості (3 ступеня) – 78 осіб (73,6 %). Середня давність захворювання складала ( $11,8 \pm 1,5$ ) років, частота загострень БА – ( $2,3 \pm 0,3$ ) разів/рік без вірогідних сезонних коливань. Обсяг форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1) складав у середньому ( $76,2 \pm 2,1$ ) %, форсована життєва ємкість легень (ФЖЄЛ) – ( $78,6 \pm 2,0$ ) %, пікова швидкість видиху (ПШВ) – ( $74,3 \pm 2,1$ ) %. Хворих з контрольованим перебігом БА було 54 особи (50,9 %), з частковим контролем – 33 особи (31,1 %), з неконтрольованим перебігом БА – 19 осіб (17,9 %). Базисну терапію інгаляційними глюкокортикостероїдами (ІКС) одержували 100 хворих (94,3 %).

Для вивчення особливостей перебігу БА у хворих при наявності фунгальної сенсibiliзації були сформовані 2 групи хворих:

*Група ПТФ+* (група хворих з позитивним прик-тестом до фунгальних мікст-алергенів): серед обстежених 106 хворих виділено 72 пацієнти з позитивними шкірними пробами до фунгальних мікст-алергенів, середній розмір папули в прик-тесті ( $7,4 \pm 0,6$ ) мм.

*Група ПТФ-* (група хворих з негативними результатами прик-теста з препаратом фунгальних мікст-алергенів): серед обстежених 106 хворих було 34 хворих з негативними фунгальними пробами, середній розмір папули ( $1,1 \pm 0,1$ ) мм.

Групи були ідентичними за віком, статевим складом, давністю та тяжкістю перебігу астми, частотою її загострень, базисною терапією.

З метою вивчення ефективності протифунгальної сублінгвальної алерген-специфічної терапії (АСІТ) була сформована *група АСІТФ* (група хворих, яким проводилась АСІТ фунгальними мікст-алергенами), до якої з 72 обстежених хворих з групи ПТФ+ було включено 45 хворих на БА з позитивними шкірними пробами до фунгальних мікст-алергенів, середній вік

(46,6 ± 1,3) років, з них 39 жінок (86,7 %). Хворих з легкою персистою БА було 18 осіб (40,0 %), середньої тяжкості БА – 27 осіб (60,0 %). Давність їх захворювання складала (7,7 ± 1,1) років, ОФВ1 дорівнював у середньому (88,7 ± 1,8) %, ФЖЄЛ – (88,9 ± 1,7) %, ПШВ – (83,8 ± 1,6) %. Інгаляційні глюкокортикоїдні препарати одержували 42 хворих (93,2 %).

З метою вивчення ефективності протифунгальної сублінгвальної АСІТ у хворих на БА в залежності від віку були сформовані 2 групи:

*Група АСІТФ50-* (група хворих від 49 років та молодше з позитивним прик-тестом до фунгальних мікст-алергенів, яким проводилась АСІТ) (контрольна), в яку увійшли 27 хворих до 49 років включно, середній вік (39,6 ± 1,1) років) серед них 24 жінки (88,9%); базисну терапію із застосуванням ІКС отримували 24 хворих (88,9%);

*Група АСІТФ50+* (група хворих 50 років та старше з позитивним прик-тестом до фунгальних мікст-алергенів, яким проводилась АСІТ) (основна), яку склали 18 хворих старше 50 років, вік від 50 до 71 років (середній вік (57,1 ± 1,4) років) - серед них 15 жінок (83,3%); базисну терапію із застосуванням ІКС отримували 18 хворих (100,0%).

Для вивчення впливу мікроміцетів на особливості фунгальної сенсibiliзації та перебігу БА обстежені 106 хворих були поділені на групи:

- *група П+* складалась з хворих із пліснявими мікроміцетами в мокротинні (8 хворих);

- *група П-* складалась з хворих без наявності пліснявих мікроміцетів в мокротинні (96 хворих) з формуванням надлишкової стратифікованої вибірки;

- *група С+* складалась з хворих із дріжджеподібними мікроміцетами *Candida* в мокротинні (34 хворих);

- *група С-* складалась з хворих без присутності *Candida* в мокротинні (72 хворих).

Хворі обстежувались до початку лікування, через 6 місяців та через 12 місяців лікування. З метою контролю за дотриманням курсу лікування додатково здійснювались телефонні контакти через 1,5 місяці, через 3 місяці після першого та другого візиту та додатково за потребою пацієнта.

Для вирішення запланованих завдань були використані наступні методи обстеження хворих:

- **загально-клінічні:** анамнез, огляд хворого, загальний аналіз крові;
- **рентгенологічне** обстеження легень;
- **функціональні:** вимірювання показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) на апараті «Пульмовинд» (Україна);
- **цитологічні:** мікроскопічне дослідження спонтанного або індукованого мокротиння з фарбуванням мазків за Грамом;
- **мікробіологічні:** посів мокротиння на поживні середовища.
- **імунологічні дослідження крові:**
  - а) вимірювання рівня сироваткового інтерлейкіну (IL) 4 методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем «Simens», США;



б) вимірювання рівня сироваткового загального імуноглобуліну (Ig) E (методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи Simens, США);

в) вимірювання рівнів протифунгальних специфічних Ig E-антитіл (до *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium notatum*, *Mucor racemosus*, *Rhizopus nigricans*) у сироватці крові хворих методом хемілюмінісценції CLIA-IM на аналізаторі Immulitte 2000 Siemens (США);

– **алергологічні**: шляхом постановки шкірних проб (прик-тестів) із фунгальними мікст-алергенами (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium notatum*, *Mucor racemosus*, *Rhizopus nigricans*) (виробництва Севафарма, Чеська Республіка), а також з сумішшю алергенів кліщів, шерсті тварин (кішки, собаки, вівці) (виробництва ТОВ «Імунолог», Україна).

– **соціологічні**: з метою дослідження якості життя пацієнтів та для визначення ступеня контролю БА хворі заповнювали опитувальник контролю астми АСQ-5, за результатами чого визначався ступінь контролю астми;

– **статистичні**: статистична обробка матеріалу проводилась за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office Professional 2000 у програмі Excel.

З метою вивчення ефективності протифунгальної сублінгвальної АСІТ була сформована група хворих, яким проводилась АСІТ фунгальними мікст-алергенами, до якої було включено 45 хворих на БА з позитивними шкірними пробами до фунгальних мікст-алергенів віком від 20 до 71 років, середній вік ( $46,6 \pm 1,3$ ) років, з них 39 жінок (86,7 %). Інгаляційні глюкокортикоїдні препарати одержували 42 хворих (93,2 %).

Критерії включення хворих в групу АСІТ були:

- наявність БА тривалістю не менше 1 року;
- легкий і середньої тяжкості персистуючий перебіг БА;
- відсутність загострення БА протягом 2 тижнів;
- відсутність прийому кортикостероїдних препаратів протягом двох тижнів;
- відсутність анафілактичного шоку в анамнезі;
- позитивний шкірний прик-тест з фунгальними мікст-алергенами;
- бажання пацієнта брати участь у дослідженнях з наявністю письмової інформованої згоди.

Дослідження з вивчення ефективності АСІТ проводилось у вигляді відкритого, неконтрольованого, спостережного, проспективного дослідження до-після (before-after-study).

У 45 хворих на БА з позитивними шкірними пробами до фунгальних мікст-алергенів АСІТ проводилась сублінгвальним методом з використанням фунгальних мікст-алергенів, (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium notatum*, *Mucor racemosus*, *Rhizopus nigricans*) (виробництва Севафарма, Чеська Республіка) протягом року за схемою, яка вказана в інструкції для їх використання, з поступовим збільшенням дози алергенів (сумарна доза 7244 PNU).

### Результати дослідження та їх обговорення

Групи хворих на персистуючу легку та середньої тяжкості БА з позитивними шкірними пробами до фунгальних мікст-алергенів в групі ПТФ+ відмічали погіршення клінічних симптомів БА у сирому приміщенні (63 особи, 88 %).

Відмінними ознаками, які встановлені у хворих на БА з фунгальною сенсibiliзацією, були: кращі показники функції зовнішнього дихання (ОФВ1, ПШВ, СОШ25-75) (табл. 1), більш виразна шкірна чутливість до гістаміну та до алергенів кліщів-мікст (у 54 хворих, 75 %) (табл. 2).

Таблиця 1

**Відмінності основних показників функції зовнішнього дихання у хворих на БА в залежності від шкірної чутливості до грибів (M ± m) %**

Показник	Групи обстежених	
	ПТФ+ група (n = 72)	ПТФ- група (n=34)
ОФВ1, %	80,1 ± 2,1*	67,8 ± 3,8
ПШВ, %	77,7 ± 2,0*	67,1 ± 3,9
СОШ25-75, %	71,2 ± 2,3*	57,6 ± 4,5

Примітка. \* – різниця між показниками двох груп статистично значуща (p < 0,05).

Таблиця 2

**Показники шкірної чутливості до гістаміну та алергенів в прик-тесті у хворих на БА в залежності від шкірної чутливості до грибів (M ± m) %**

Величина папули при шкірному прик-тесті, мм	Групи обстежених	
	ПТФ+ група (n = 72)	ПТФ- група (n = 34)
Чутливість до алергенів грибів-мікст	7,4 ± 0,6*	1,1 ± 0,1
Чутливість до гістаміну	7,9 ± 0,5*	6,0 ± 0,5
Чутливість до алергенів кліщів-мікст	3,6 ± 0,7*	1,2 ± 0,1

Примітка. \* – різниця між показниками двох груп статистично значуща (p < 0,05).

Хворі ПТФ+ групи відрізнялись за наступними лабораторними показниками (p < 0,05):

– більш значна еозинофілія мокротиння ((3,7 ± 0,6) клітин в полі зору проти (1,2 ± 0,5) клітин в ПТФ- групі (p < 0,05),

– вищий рівень сироваткового загального імуноглобуліну Е (342,6 ± 8,6) МО/мл проти (176,5 ± 21,8) МО/мл в ПТФ- групі.

Позитивна шкірна чутливість до алергенів мікроміцетів у хворих на БА супроводжувалась більш високим рівнем загального IgE в крові, але при

цьому лише у 16–78 % випадків спостерігались підвищення сироваткових специфічних протифунгальних IgE.

Для визначення впливу колонізуючої нижні дихальні шляхи грибової мікрофлори на стан фунгальної сенсibiliзації у хворих на БА встановлено, що серед обстежених 106 пацієнтів було 8 (7,5 %) осіб з колонізацією дихальних шляхів пліснявими міксоміцетами, яка спостерігалась серед більш молодших за віком осіб, з меншою давністю захворювання, з кращими показниками легеневої функції та наявністю atopії, зі стажем куріння довшим у пачко-роках (табл. 3), що свідчило про вплив куріння на фоні atopії та тонзілектomia на колонізацію пліснявими мікроміцетами.

Таблиця 3

**Відмінні анамнестичні ознаки хворих на БА в фазі ремісії в залежності від колонізації нижніх дихальних шляхів хворих пліснявими мікроміцетами (M ± m)**

Показник	Групи хворих (стратифікована вибірка)			
	П+ (n = 8)		П- (n = 25)	
Вік (років) (n = 106, загальна вибірка)	49,0 ± 1,2* (n = 8)		52,9 ± 1,3 (n = 98)	
Давність захворювання (років) (n = 106, загальна вибірка)	5,9 ± 1,2* (n = 8)		12,3 ± 0,9 (n = 98)	
Куріння (пачко-років)	6,9 ± 1,9*		2,0 ± 1,2	
	% хворих (ДІ)	n	% хворих (ДІ)	n
% хворих з алергічними захворюваннями в анамнезі	100,0* (100,0-68,8)	8	68,0 (46,5-85,1)	17
% хворих з тонзілектomieю в анамнезі	100,0* (100,0-68,8)	8	52,0 (31,3-72,2)	13

Примітка. \* – різниця між показниками двох груп статистично значуща (p < 0,05).

У хворих групи П+ було визначено кращі показники дихальної функції (ФЖЄЛ) з більшим приростом ОФВ1 при бронходилатативному тесті, більш виражена шкірна чутливість до алергенів грибів-мікст в прик-тесті (табл. 4). У таких хворих спостерігалось збільшення колонізації мікроорганізмами, переважно, за рахунок умовно-патогенних Грам+ бактерій та *Candida spp.* (сумарний логарифм концентрації дорівнював 12,6 ум. од. проти 5,2 ум. од. в групі П- (p < 0,05)).

**Деякі відмінні ознаки хворих на БА в фазі ремісії в залежності від інфікованості нижніх дихальних шляхів хворих пліснявими мікроміцетами ( $M \pm m$ )**

Показник	Групи хворих (стратифікована вибірка)	
	П+ (n = 8)	П- (n = 25)
ФЖЄЛ, % до належної величини	91,6 ± 1,5*	80,7 ± 3,8
Бронходилятаційний тест: приріст ОФВ1, %	20,1 ± 1,3*	16,2 ± 0,6
Шкірна чутливість до гістаміну в прик-тесті (величина папули, мм)	9,0 ± 0,6*	7,2 ± 0,4
Шкірна чутливість до алергенів грибів-мікст в прик-тесті (величина папули, мм)	7,6 ± 0,6*	5,6 ± 0,7
Сума логарифмів концентрації бактерій в мокротинні (ум. од.)	8,4 ± 0,9*	3,9 ± 0,6
Сума логарифмів концентрації сапрофітних бактерій в мокротинні (ум. од.)	3,3 ± 1,3	1,6 ± 0,3
Сума логарифмів концентрації умовно-патогенних Грам+ бактерій в мокротинні (ум. од.)	5,1 ± 1,0*	2,2 ± 0,4
Логарифм концентрації <i>Candida spp.</i> в мокротинні (ум. од.)	4,1 ± 0,7*	1,1 ± 0,4
Сума логарифмів концентрації бактерій та грибів <i>Candida</i> в мокротинні (од.)	12,6 ± 0,9*	5,2 ± 0,7

Примітка. \* – різниця між показниками двох груп статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

Було встановлено, що колонізація кандидами не була зв'язаною з наявністю позитивної шкірної чутливості до алергенів пліснявих грибів, але зустрічалась у 34 хворих (32,1 %), в основному серед більш старших за віком пацієнтів та супроводжувалась більшою кількістю лейкоцитів, з більшою інтенсивністю колонізації сапрофітними та умовно-патогенними Грам+ бактеріями: сумарний логарифм концентрації сапрофітних та умовно-патогенних Грам+ бактерій в мокротинні дорівнював 9,2 ум. од. проти 2,0 ум. од. в групі С- (табл. 5).

**Відмінні ознаки хворих на БА в фазі ремісії в залежності від колонізації нижніх дихальних шляхів хворих *Candida* ( $M \pm m$ )**

Показник	Групи хворих	
	C+ (n = 34)	C- (n = 72)
Вік (років)	56,4 ± 1,1*	50,9 ± 1,6
Лейкоцити мокротиння (кількість в полі зору)	29,5 ± 1,7*	22,6 ± 1,5
Кількість штамів бактерій в мокротинні (од.)	1,7 ± 0,6*	0,4 ± 0,1
Сума логарифмів концентрації бактерій в мокротинні (ум. од.)	9,2 ± 1,3*	2,0 ± 0,5
Сума логарифмів концентрації сапрофітних бактерій в мокротинні (ум. од.)	3,6 ± 1,1*	0,8 ± 0,3
Сума логарифмів концентрації умовно-патогенних Грам+ бактерій в мокротинні (ум. од.)	5,1 ± 1,0*	1,2 ± 0,3

Примітка. \* – різниця між показниками двох груп статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

Застосування протифунгальної АСІТ протягом року у хворих на БА здійснювало виразний позитивний клінічний ефект, який проявлявся в зменшенні тяжкості симптомів астми вранці після сну, обмеження в повсякденній діяльності, сили задишки та кількість часу, коли у грудях відмічено хрипи. За опитувальником контролю астми АСQ-5 середня кількість балів знизилася з (2,01 ± 0,29) балів до (0,58 ± 0,18) балів,  $p < 0,05$ . При цьому, якщо у переважної більшості хворих (62,2 %) до проведення АСІТ за результатами тесту відзначався неконтрольований перебіг БА, то після її проведення у 97,8 % хворих астма стала, переважно, контрольованою або частково контрольованою (табл. 6). Отже, кількість хворих з контрольованою або частково контрольованою БА збільшилась на 27 осіб (60,0 %).

Доза інгаляційних глюкокортикоїдних препаратів за час проведення АСІТ була знижена у 28 хворих (62,2 %).

Позитивні зміни клінічної симптоматики було підтверджено позитивною динамікою основних показників ФЗД (ФЖЄЛ, ОФВ1, ПШВ, СОШ25-75) через 6 місяців АСІТ, а також через 12 місяців АСІТ, коли було зафіксовано збільшення ФЖЄЛ на 11,5 % відносно належної величини, ОФВ1 – на 14,5 %, ПШВ – на 18,3 %, СОШ25-75 – на 27,6 % (табл. 7).

Одночасно в динаміці спостереження клітинного складу мокротиння виявилось значне зменшення кількості лейкоцитів, в основному, за рахунок еозинофілів (табл. 8).

Таблиця 6

**Кількість хворих на БА, які лікувались із застосуванням сублінгвальної АСІТ з фунгальними мікст-алергенами, з різними результатами тесту (за опитувальником АСQ-5)**

Показник	Кількість хворих (n=45)			
	до лікування		після лікування	
	% хворих (ДІ)	n	% хворих (ДІ)	n
Добрий контроль БА (< 0,75 бали)	0,0 (0,0-6,4)	0	86,7# (73,2-94,9)	39
Частковий контроль БА (= 0,75-1,5 бали)	37,8 (23,8-54,5)	17	11,1# (3,7-24,1)	5
Відсутність контролю БА (> 1,5 бали)	62,2 (46,5-76,2)	28	2,2# (0,1-11,8)	1

Примітка. # - різниця даного показника до проведення АСІТ з відповідним показником після лікування через 12 місяців статистично значуща,  $p < 0,05$ .

Таблиця 7

**Динаміка показників функції зовнішнього дихання відносно належної величини у хворих на БА під впливом протифунгальної алерген-специфічної терапії, (M ± m) %**

Показники	Групи обстежених (n=45)		
	до лікування	через 6 місяців АСІТ	через 12 місяців АСІТ
ФЖЄЛ, %	88,7 ± 1,8	96,4 ± 1,3*	98,8 ± 1,2#
ОФВ1, %	88,9 ± 1,7	96,9 ± 1,5*	101,8 ± 1,3#^
ПШВ, %	83,8 ± 1,6	93,5 ± 0,9*	99,2 ± 0,8#^
СОШ 25-75, %	77,9 ± 2,0	92,3 ± 1,5*	99,4 ± 1,5#^

Примітки:

1. \* – різниця показника через 6 місяців АСІТ відносно показника до проведення АСІТ статистично значима ( $< 0,05$ ),
2. # – різниця показника через 12 місяців АСІТ відносно показника до проведення АСІТ статистично значима ( $< 0,05$ ),
3. ^ – різниця показника через 12 місяців АСІТ відносно показника через 6 місяців АСІТ статистично значима ( $< 0,05$ ).

Таблиця 8

Динаміка клітинного вмісту у мокротинні у хворих на БА під впливом протифунгальної алерген-специфічної терапії, ( $M \pm m$ ) клітин у полі зору

Показники	Групи обстежених (n = 45)		
	до лікування	через 6 місяців АСІТ	через 12 місяців АСІТ
Лейкоцити	24,3 ± 2,0	16,4 ± 1,4*	12,8 ± 1,2#^
Нейтрофілоцити	2,4 ± 0,7	1,8 ± 0,6	1,3 ± 0,5
Еозинофіли	4,0 ± 0,7	2,3 ± 0,6*	1,8 ± 0,6#

Примітки:

1. \* – різниця показника через 6 місяців АСІТ відносно показника до проведення АСІТ статистично значима ( $< 0,05$ ),

2. # – різниця показника через 12 місяців АСІТ відносно показника до проведення АСІТ статистично значима ( $< 0,05$ ),

3. ^ – різниця показника через 12 місяців АСІТ відносно показника через 6 місяців АСІТ статистично значима ( $< 0,05$ ).

При повторному дослідженні через 12 місяців лікування відзначено зниження шкірної чутливості до фунгальних мікст-алергенів з ( $8,4 \pm 0,5$ ) мм до ( $1,8 \pm 0,4$ ) мм ( $p < 0,05$ ).

У жодного хворого під час проведення АСІТ не спостерігалось тяжких побічних ефектів, але слабкі побічні реакції були відзначені у 44 хворих (97,8 %). Найчастіше визначались кашель, нежить, чхання, першіння в горлі, свербіння шкіри (в 31–53 % хворих). Всі побічні ефекти були нетяжкими, виникали, переважно, через 30-60 хвилин після першого прийому алергенів і зникали через 2-3 години. Хворому призначався один з антигістамінних препаратів протягом декількох днів (3-5 днів) на фоні триваючої АСІТ без корекції дози.

З метою вивчення ефективності протифунгальної сублінгвальної АСІТ у хворих на БА старше 50 років в групі АСІТФ у зв'язку з недостатністю даних з ефективності їх лікування були проаналізовані дані у 18 хворих старше 50 років (середній вік ( $57,1 \pm 1,4$ ) років).

Проведення АСІТ з протифунгальними мікст-алергенами у хворих на БА старше 50 років сприяло позитивній динаміці показників їх якості життя. Так, за опитувальником контролю астми АСQ-5 середня кількість балів знизилася серед них з ( $1,8 \pm 0,1$ ) балів до ( $0,6 \pm 0,1$ ) балів ( $p < 0,05$ , аналогічно такій в групі більш молодших хворих – з ( $2,0 \pm 0,3$ ) балів до ( $0,58 \pm 0,18$ ) балів ( $p < 0,05$ ). Поліпшення якості життя хворих старше 50 років супроводжувалося збільшенням показників ФЗД (рис.).

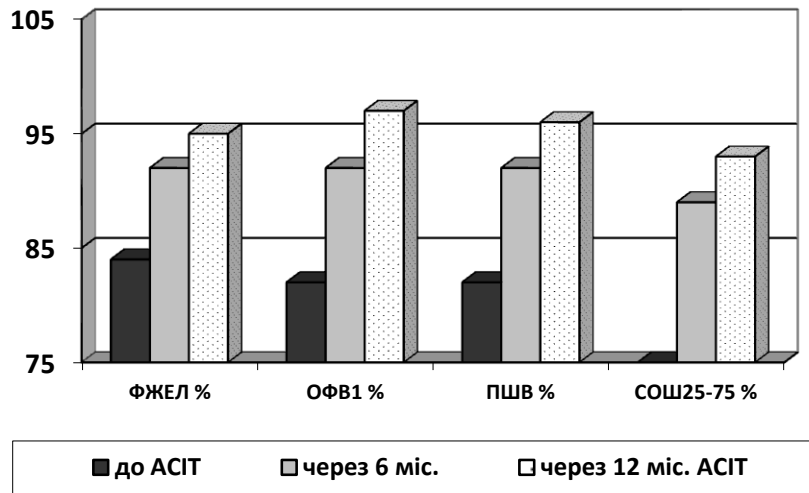


Рис. Динаміка показників функції зовнішнього дихання у хворих на БА старше 50 років під впливом АСІТ грибковими алергенами (%), n=18.

Під впливом АСІТ у більшості хворих старше 50 років (94,4 %) визначено також трансформацію БА в контрольовану (83,3 %) + частково контрольовану форму (11,1 %) (у хворих до 50 років – відповідно у 100,0 %, 88,9 % та 11,1 % хворих). Кількість хворих старше 50 років з контрольованою та частково контрольованою астмою збільшилось на 38,8 %.

При повторному дослідженні через 12 місяців лікування у хворих старше 50 років відзначено зниження чутливості шкіри до фунгальних мікст-алергенів з ( $7,9 \pm 0,4$ ) мм до ( $1,7 \pm 0,1$ ) мм (аналогічно, як у групі більш молодих хворих – з ( $8,7 \pm 0,5$ ) мм до ( $2,0 \pm 0,5$ ) мм).

Таким чином, в роботі встановлені особливості перебігу персистоючої легкої та середньої тяжкості бронхіальної астми у хворих та доведено позитивний ефект протифунгальної сублінгвальної АСІТ мікст-алергенами пліснявих грибів внутрішніх приміщень.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування та запропоновано нове вирішення актуального наукового завдання клінічної алергології – визначення впливу фунгальної сенсibiliзації на перебіг персистоючої легкої та середньої тяжкості бронхіальної астми у дорослих хворих і ефективності протифунгальної сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ).

1. У хворих на БА з персистоючим легким та середньої тяжкості перебігом позитивна шкірна чутливість до фунгальних мікст-алергенів в прик-тесті пов'язана з рядом клініко-анамнестичних ознак (погіршення симптомів у сирому приміщенні у 88 % хворих), функціональних характеристик (кращі показники легеневої функції – ОФВ1 ( $81,1 \pm 2,0$ ) %, а також ПШВ, СОШ25-75) та алергологічних ознак (більш виразна шкірна чутливість до суміші алергенів кліщів-мікст у 75 % хворих – ( $3,6 \pm 0,7$ ) мм).

2. Відмінними ознаками, які супроводжують позитивну шкірну чутливість до фунгальних мікст-алергенів в прик-тесті у хворих на легку та



середньої тяжкості БА, є: більш виразна еозинофілія мокротиння – ( $3,7 \pm 0,6$ ) клітин в полі зору, підвищений рівень сироваткового загального імуноглобуліну E ( $343 \pm 9$ ) МО/мл, підвищення сироваткових специфічних протифунгальних IgE (до *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium notatum*, *Mucor racemosus*, *Rhizopus nigricans*) у 16–78 % хворих, що є ознаками більш виразної сенсibiliзації до фунгальних алергенів.

3. Колонізація пліснявими мікроміцетами (в 8 % випадків) є характерною для більш молодих хворих – ( $49,0 \pm 1,2$ ) років, з меншою давністю захворювання – ( $5,9 \pm 1,2$ ) років, кращими показниками легеневої функції (ОФВ1 ( $91,6 \pm 1,5$ ) %), наявністю atopії (100 % хворих з алергічними захворюваннями в анамнезі), з більш значним стажем куріння ( $6,9 \pm 1,9$ ) пачко-років та тонзилектомією в анамнезі (100 % хворих), що супроводжується збільшенням колонізації дихальних шляхів бактеріями (переважно умовно-патогенними Грам+ бактеріями) і *Candida spp.* (сумарний логарифм їх концентрації – 12,6 ум. од. проти 5,2 ум. од. в групі контролю) і сприяє формуванню фунгальної сенсibiliзації до плісняви (з більш виразною шкірною чутливістю до алергенів грибів-мікст ( $7,6 \pm 0,6$ ) мм проти ( $5,6 \pm 0,7$ ) мм).

4. Колонізація кандидами дихальних шляхів не пов'язана з наявністю позитивної шкірної чутливості до мікст-алергенів пліснявих грибів, але у 32 % хворих на БА супроводжується збільшенням колонізації бактеріями (сумарний логарифм концентрації бактерій в мокротинні дорівнює 9,2 ум. од. проти 2,0 ум. од. в контролі) за рахунок сапрофітних та умовно-патогенних Грам+ бактерій.

5. Проведення протифунгальної сублінгвальної АСІТ на фоні базисної терапії хворим на БА протягом року має виразний позитивний ефект, що проявляється поліпшенням якості життя та трансформацією БА в контрольовану або частково контрольовану форму додатково у 60 % хворих (всього – у 98 % пацієнтів) та зниженням дози інгаляційних глюкокортикоїдних препаратів у 62 % хворих зі збільшенням показників зовнішнього дихання (ФЖЄЛ на 12 %, ОФВ1 – 15 %, ПШВ – 18 %, СОШ25-75 – 28 %), покращенням клітинного складу мокротиння (зменшенням вмісту лейкоцитів, переважно, за рахунок еозинофілів), зменшенням шкірної чутливості до фунгальних мікст-алергенів (з ( $8,4 \pm 0,5$ ) мм до ( $1,8 \pm 0,4$ ) мм).

6. АСІТ з протифунгальними мікст-алергенами внутрішніх приміщень у дорослих хворих на персистуючу легку та середньої тяжкості БА є ефективною, включаючи осіб старше 50 років. Це підтверджується трансформацією БА в контрольовану або частково контрольовану форму додатково у 39 % хворих (всього – у 94 % пацієнтів) старше 50 років, позитивною динамікою показників функції зовнішнього дихання відносно належних величин (ФЖЄЛ на 13 %, ОФВ1 – 18 %, ПШВ – 17 %, СОШ25-75 – 23 %), зниженням шкірної чутливості до фунгальних мікст-алергенів (з ( $7,9 \pm 0,4$ ) мм до ( $1,7 \pm 0,1$ ) мм).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендується проводити діагностування фунгальної алергії всім хворим з діагнозом бронхіальної астми поза загостренням захворювання.
2. Позитивні шкірні проби (прик-тести) із фунгальними мікст-алергенами (суміш плісняви побутової, переважно, внутрішніх приміщень – *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium notatum*, *Mucor racemosus*, *Rhizopus nigricans*) є показанням для проведення АСІТ з аналогічними фунгальними мікст-алергенами.
3. Рекомендується проводити визначення титру сироваткових специфічних протифунгальних IgE (до *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium notatum*, *Mucor racemosus*, *Rhizopus nigricans*).
4. Позитивні реакції негайного типу до фунгальних шкірних алергенів серед дорослих хворих на персистуючу легку та середньої тяжкості БА в фазі ремісії є показанням для проведення сублінгвальної АСІТ фунгальними алергенами внутрішніх приміщень, включаючи хворих старше 50 років, що проводиться за схемою, вказаною в інструкції до алергенів.

## СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Фунгальная сенсibiliзация при бронхиальной астме / Ю. И. Фещенко, Е. М. Рекалова, Ж. Б. Бегоулева, Л. В. Петренко // Астма та алергія. 2014. № 2. С. 5–11. *(Здобувачем обстежено хворих, проведена статистична обробка результатів, підготовлено статтю до друку). Журнал включений до міжнародних науко метричних систем Google Scholar, Science Index.*
2. Рекалова О. М., Петренко Л. В. Динаміка деяких клініко-функціональних показників у хворих на бронхіальну астму на фоні проведення протифунгальної сублінгвальної алергенспецифічної терапії // Астма та алергія. 2017. № 1. С. 13–16. *(Здобувачем обстежено хворих, проведена статистична обробка результатів, проведено пошук та аналіз наукової літератури, підготовлено статтю до друку). Журнал включений до міжнародних науко метричних систем Google Scholar, Science Index.*
3. Рекалова О. М., Петренко Л. В. Фунгальна алергія у хворих на легку та середньої тяжкості бронхіальну астму: клінічні, функціональні, алергологічні, лабораторні особливості // Укр. пульмонол. журн. 2017. № 2. С. 19–22. *(Здобувачем проведено обстежено хворих, статистична обробка результатів, пошук та аналіз наукової літератури, підготовлено статтю до друку). Журнал включений до міжнародних науко метричних систем Google Scholar, Science Index.*
4. Рекалова О. М., Петренко Л. В. Вплив грибової колонізації дихальних шляхів хворих на перебіг легкої та середньої тяжкості бронхіальної астми // Астма та алергія. 2017. № 2. С. 13–18. *(Здобувачем обстежено хворих, проведена статистична обробка результатів,*

підготовлено статтю до друку). Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index.

5. Петренко Л. В., Рекалова Е. М. Эффективность противогрибковой сублингвальной аллергенспецифической терапии у больных до 50 лет и старше с легкой и средней тяжести бронхиальной астмой // Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». 2017. № 4 (12). С. 36–41. (Здобувачем обстежено хворих, проведена статистична обробка результатів, пошук та аналіз наукової літератури, підготовлено статтю до друку). Міжнародний журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus<sup>TM</sup>.

6. Рекалова Е. М., Петренко Л. В. Сенсibiliзація к мікромицетам при бронхиальной астме // Успехи медицинской микологии. Т. XI. : Материалы Юбилейной конференции по медицинской микологии (к 100-летию З. Г. Степанищевой). Москва, 2013. С. 276–279.

7. Петренко Л. В., Рекалова О. М. Рівень специфічних протифунгальних Ig E в сироватці крові хворих на бронхіальну астму при позитивних шкірних тестах до цвілі / Л. В. Петренко, О. М. Рекалова // Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасна діагностика, лікування та профілактика імунозалежних та алергологічних захворювань» (м. Київ, 9–10 жовтня 2014). 2014. С. 96.

8. Рекалова Е. М., Петренко Л. В. Рекалова, Е. М. Грибковая инфекция дыхательных путей и грибковая аллергия [Текст] // Астма и аллергия : Материалы научно-практической конференции «Сучасні діагностичні можливості та алгоритми лікування різних алергічних станів» (м. Київ, 19 листопада 2015). 2016. № 1. С. 60–61.

9. Петренко Л. В., Рекалова О. М. Рівень протифунгальних антитіл в крові хворих на бронхіальну астму: кореляційні зв'язки з клінічними та лабораторними ознаками // Материалы научно-практической конференции за участю міжнародних спеціалістів «Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє» (м. Харків, 20 квітня 2017). 2017. С. 5.

10. Bubnov R., Petrenko L. Asthma-associated factor – Potential predictive markers for patients stratification, personalized treatments and prevention / // Abstracts of 26th ERS International Congress (London, United Kingdom, 4-7 september 2016) : Respiratory journal, 2016. № 48 : Suppl.60.

## АНОТАЦІЯ

**Петренко Л.В. Фунгальна сенсibiliзація у хворих на бронхіальну астму та ефективність протифунгальної алерген-специфічної імунотерапії.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.29 – клінічна алергологія. – Державна установа

«Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2018.

Наведено результати клініко-функціонального, імунологічного, мікробіологічного, алергологічного обстеження 106 хворих на бронхіальну астму (БА) легкого та середньої тяжкості перебігу віком від 18 до 81 року, середній вік (52,7+1,2) років. Встановлено, що наявність фунгальної сенсibiliзації (за позитивними шкірними прик-тестами до алергенів плісняви побутової) у хворих супроводжується більш інтенсивною алергізацією організму: з більш виразною шкірною чутливістю до гістаміну, більшим вмістом еозинофілів у мокротинні, вищому рівні в крові загального імуноглобуліну Е – (343 ± 9) МО/мл. Колонізація дихальних шляхів пліснявими мікроміцетами спостерігається у 8 % пацієнтів, пов'язана з палінням та тонзілектомією в анамнезі, частіше – на фоні atopії (з наявністю алергічних захворювань в анамнезі), супроводжується більш виразною шкірною чутливістю до алергенів грибів-мікст, до алергенів кліщів-мікст (у 75 % хворих) та збільшенням колонізації дихальних шляхів умовно-патогенними Грам+ бактеріями і *Candida spp.*, але не пов'язана з погіршенням показників функції дихання. Сублінгвальна алерген-специфічна імунотерапія (мікст-алергенами плісняви побутової) хворим, включаючи осіб старше 50 років, на фоні базисної терапії протягом року здійснює виразний позитивний ефект: зростають показники функції зовнішнього дихання (ФЖЄЛ, ОФВ1, ПШВ, СОШ25-75), знижується вміст еозинофілів в мокротинні, зменшується шкірна чутливість до фунгальних мікст-алергенів, поліпшується якість життя хворих з трансформацією БА в контрольовану або частково контрольовану форму додатково у 60 % хворих (з 38 % до 98 % пацієнтів). Нетяжкі, переважно, місцеві побічні ефекти спостерігаються у 98 % хворих.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, фунгальна сенсibiliзація, сублінгвальна алерген-специфічна імунотерапія, мікст-алергени плісняви побутової.

## АННОТАЦІЯ

**Петренко Л.В. Фунгальная сенсibiliзация у больных с бронхиальной астмой и эффективность противогунгальной алерген-специфической иммунотерапии. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.29 – клиническая алергология. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2018.

Приведены результаты клиничко-функціонального, імунологічного, мікробіологічного, алергологічного обстеження 106 больных бронхиальной астмой (БА) легкой и средней тяжести в возрасте от 18 до 81 года, средний возраст (52,7 + 1,2) лет.

Установлено, что наличие фунгальной сенсibilизации (по положительным кожным прик-тестам к аллергенам плесени бытовой) у таких больных сопровождается более интенсивной аллергизацией организма: с более выраженной кожной чувствительностью к гистамину, высоким содержанием эозинофилов в мокроте и в крови – общего иммуноглобулина Е - ( $343 \pm 9$ ) МЕ / мл. Колонизация дыхательных путей плесневыми микромицетами встречается у 8 % случаев, связана с курением и удалением миндалин в анамнезе, чаще – на фоне атопии (с наличием аллергических заболеваний в анамнезе), сопровождается более выраженной кожной чувствительностью к аллергенам грибов-микст, к аллергенам клещей-микст (у 75 % больных) и усилением колонизации дыхательных путей условно-патогенными Грамм+ бактериями и *Candida spp.*, – но не связана с ухудшением показателей функции дыхания. Сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия (микст-аллергенами плесени бытовой), включая лиц старше 50 лет, на фоне базисной терапии в течение года оказывает выраженный положительный эффект: увеличиваются показатели функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ, ОФВ1, ПСВ, СОС25-75), снижается содержание эозинофилов в мокроте, уменьшается кожная чувствительность к микст-аллергенам плесени, улучшается качество жизни больных с трансформацией БА в контролируемую или частично контролируемую форму дополнительно у 60% больных (с 38 % до 98% пациентов). Нетяжелые, преимущественно, местные побочные эффекты наблюдаются у 98% больных.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, фунгальная сенсibilизация, сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия, микст-аллергены плесени бытовой.

## ABSTRACT

**Petrenko LV. Fungal sensitization in patients with bronchial asthma and the effectiveness of antifungal allergen-specific immunotherapy. - The manuscript.**

Dissertation for scientific degree of a Candidate of Medical Sciences (PhD) in speciality 14.01.29 – Clinical Allergology. - State Institution «Institute of phthiology and pulmonology named by F.G. Yanovsky of National Academy of Medical Science of Ukraine», Kyiv, 2018.

The results of a clinico-functional, immunological, microbiological, allergological examination of 106 patients with mild and moderate bronchial asthma (BA) of aged 18 to 81 years, mean age ( $52,7 + 1,2$ ) years are presented. The presence of mold sensitization in positive skin prik-test to household mold allergens in such patients is accompanied by more intense allergic signs (with the highest skin sensitivity to histamine, the highest presence of eosinophils in sputum and the highest level of total immunoglobulin E - ( $343 \pm 9$ ) IU / ml) in blood. Colonization of the respiratory tract by mold fungi is at 8 % of patients and

associated with smoking and tonsillectomy in the anamnesis, with atopy (the presence of allergic diseases). It is accompanied by a highest skin sensitivity to mold-mixed allergens, and to mites-mixed allergens (in 75% of patients), and expansion of the respiratory tract colonization by opportunistic Gram + bacteria and *Candida* spp. It is not associated with reduction of respiratory function. Sublingual allergen-specific immunotherapy (with mold-mixed allergens of household) of patients (including those over 50 years of age) during the year has a expressed positive effect on the background of basic therapy. There were: the improvement of respiratory function (increase of FVC, FEV1, PEF, MEF25-75), decrease of account of eosinophils in sputum and decrease of skin sensitivity to mixed-allergens of mold, improves the quality of life of patients with the transformation of asthma into controlled or partially controlled form additionally in 60% of patients (from 38 % to 98 % of cases). The non-severe mainly local side effects are observed in 98 % of patients.

**Key words:** bronchial asthma, mold sensitization, sublingual allergen-specific immunotherapy, mixed-allergens of household mold.

### **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ И ТЕРМІНІВ**

АСІТ	алерген-специфічна імуноterapia
АСІТФ	група хворих, яким проводилась АСІТ фунгальними мікст-алергенами
АСІТФ50-	група хворих 49 років та молодше з позитивним прик-тестом до фунгальних мікст-алергенів, яким проводилась АСІТ
АСІТФ50+	група хворих 50 років та старше з позитивним прик-тестом до фунгальних мікст-алергенів, яким проводилась АСІТ
БА	бронхіальна астма
г / л	грамів речовини, що вимірюється, у літрі сироватки крові
Ді	довірчій інтервал
ЖЄЛ вд	життєва ємність вдиху
мм	міліметр
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
МОШ <sub>25</sub>	максимальна об'ємна швидкість потоку повітря, що видихається, на рівні 25 % від ФЖЕЛ
МОШ <sub>50</sub>	максимальна об'ємна швидкість потоку повітря, що видихається, на рівні 50 % від ФЖЕЛ
МОШ <sub>75</sub>	максимальна об'ємна швидкість потоку повітря, що видихається, на рівні 75 % від ФЖЕЛ
од.	одиниць
ОФВ1	об'єм форсованого видиху за 1 секунду
П-	група хворих, в мокротинні яких мікробіологічно не визначено плісняві мікроміцети
П+	група хворих, в мокротинні яких мікробіологічно визначено

	плісняві мікроміцети
С+	група хворих із дріжджеподібними мікроміцетами <i>Candida</i> в мокротинні;
С-	група хворих без присутності <i>Candida</i> в мокротинні
ПШВ	пікова швидкість видиху
ПТФ-	група хворих з негативним прик-тестом до фунгальних мікст-алергенів
ПТФ+	група хворих з позитивним прик-тестом до фунгальних мікст-алергенів
СОШ25-75	середня об'ємна швидкість потоку повітря, що видихається, між 25% і 75% ФЖЄЛ
ФЖЄЛ	форсована життєва ємність легень
ФЗД	функція зовнішнього дихання
ум. од.	умовні одиниці