

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Петренко Людмила Володимирівна

УДК 616.248.992.28:576.8.097.32:615.37.001.5

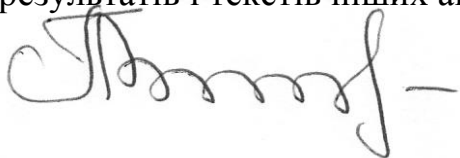
ДИСЕРТАЦІЯ
ФУНГАЛЬНА СЕНСИБІЛІЗАЦІЯ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ
АСТМУ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТИФУНГАЛЬНОЇ АЛЕРГЕН-
СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ

14.01.29 – клінічна алергологія

222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



Л. В. Петренко

Науковий керівник Рекалова Олена Михайлівна, доктор медичних наук,
старший науковий співробітник

Київ-2018

АНОТАЦІЯ

Петренко Л.В. Фунгальна сенсibilізація у хворих на бронхіальну астму та ефективність протифунгальної алерген-специфічної імунотерапії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.29 «Клінічна алергологія» (222 – Медицина). – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2018.

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

Основні результати дослідження. Для хворих на персистуючу БА з легким та середньої тяжкості перебігом з наявністю фунгальної сенсibilізації характерна більш виражена шкірна чутливість до гістаміну та кліщів-мікст, більш виражена еозинофілія мокротиння, вищий рівень сироваткового загального імуноглобуліну Е $[(343 \pm 9) \text{ МО/мл}]$, що свідчить на користь алергічного генезу захворювання.

Колонізація дихальних шляхів пліснявими мікроміцетами у хворих на БА з персистуючим легким та середньої тяжкості перебігом є відносно рідкою (8 % випадків) та пов'язана з порушенням захисного бар'єру слизової дихальних шляхів (внаслідок куріння, тонзилектомії) на фоні atopії (з наявністю в анамнезі алергічного риніту, atopічного дерматиту), супроводжується більш вираженою фунгальною сенсibilізацією до плісняви у шкірних тестах з алергенами грибів-мікст та збільшенням колонізації дихальних шляхів умовно-патогенними Грам+ бактеріями і *Candida spp.*, але не супроводжується більшими порушеннями функції зовнішнього дихання.

Противуфунгальна сублінгвальна АСІТ на фоні базисної терапії дорослих хворих на БА з персистуючим легким та середньої тяжкості перебігом протягом року сприяє клінічному покращенню стану хворих, в тому числі у осіб старше 50 років, що проявляється збільшенням показників функції зовнішнього дихання (ФЖЄЛ, ОФВ1, ПШВ, СОШ25-75), покращенням клітинного складу мокротиння (зменшення вмісту лейкоцитів за рахунок еозинофілів), зменшенням шкірної чутливості до фунгальних мікст-алергенів, а також поліпшенням якості життя та трансформацією БА в контрольовану або частково контрольовану форму у 98% хворих.

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 ± 9) МО/мл, підвищення сироваткових специфічних противуфунгальних IgE (до *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium notatum*, *Mucor racemosus*, *Rhizopus nigricans*) у 16–78 % випадків, що є ознаками більш виразної сенсibiliзації 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 atopії (100 % хворих з алергічними захворюваннями в анамнезі), з тривалим стажом 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 результатів роботи. 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.

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

ABSTRACT

Petrenko LV. The fungal sensitization in patients with bronchial asthma and the effectiveness of the antifungal allergen-specific immunotherapy. - Qualification scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for scientific degree of a Candidate of Medical Sciences (PhD) in speciality 14.01.29 – Clinical Allergology (222 – Medicine). – The State Institution « The Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of the National Academy of Medical Science of Ukraine», Kyiv, 2018.

The dissertation presents the theoretical foundation and proposes a new solution to the actual scientific task of clinical allergy – determination of the influence of fungal sensitization in the adult patients with persistent mild to moderate bronchial asthma (BA) and the effectiveness of antifungal sublingual allergen specific immunotherapy (SLIT).

The **main results of the study.** The patients with mild to moderate asthma with fungal sensitization have the more intense allergic characteristics manifested in more expressed skin histamine sensitivity, sputum eosinophilia, higher serum total immunoglobulin E $[(343 \pm 9) \text{ IU / ml}]$.

The colonization of the respiratory tract by mold micromycetes (at 8 % of patients) is associated with a violation of the protective barrier of the respiratory tract mucosa (due to smoking, removal of tonsils in history), atopy (with the presence allergic diseases in history), a more expressed fungal sensitization (with the greater skin sensitivity to mixed-allergens of household mold) and the colonization of the respiratory tract by opportunistic Gram+ bacteria and *Candida*

spp. It is not associated with the reduction of the respiratory function at patients with mild to moderate asthma.

Antifungal SLIT during the year has a distinct positive effect with an increase in respiratory functional parameters (FVC, FEV1, PEF, MEF25-75), improvement cellular sputum composition (decrease in eosinophils quantity), decrease in skin sensitivity to mixed-allergens of household mold, improvement of quality of life and transformation of asthma in controlled or partially controlled form in 98 % of patients with mild to moderate asthma, including those who are older than 50 years.

Scientific novelty of the obtained results. It has been shown that there are a number of distinctive features at the patients with mild to moderate asthma with fungal sensitization (positive skin sensitivity to fungal-mixed allergens in prick test – $(7,4 \pm 0,6)$ mm). There are some anamnestic (deterioration of symptoms in the raw room in 88 % of patients), functional (the best indicators of the pulmonary function – FEV1 – $(81,1 \pm 2,0)$ %, PEF, MEF25-75), allergic (the highest skin sensitivity to histamine – $(7,9 \pm 0,5)$ mm and house dust mites-mixed allergens (*Acarus siro*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*) – $(3,6 \pm 0,7)$ mm) signs, that are signs of allergic pathology

It is proved that the specific laboratory features are the more expressed sputum eosinophilia – $(3,7 \pm 0,6)$ cells in the field of view, the highest level of serum total immunoglobulin E (343 ± 9) IU / ml, an increase in serum specific antifungal IgE (to *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium notatum*, *Mucor racemosus*, *Rhizopus nigricans*) in (16-78) % of the patients with mild to moderate asthma with fungal sensitization. This laboratory signes also reflect the expressed sensitization to fungal allergens.

It has been established that the mold colonization of respiratory tract (in 8% of cases) is characteristic for younger atopic patients – $(49,0 \pm 1,2)$ years (with less prescription of asthma, the better indicators of pulmonary function (FEV1 $(91,6 \pm 1,5)$ %, 100% of patients have allergic diseases in history), who have a smoking experience of $(6,9 \pm 1,9)$ pack-years. The mold colonization of respiratory tract

promotes fungal sensitization (with positive skin sensitivity to fungal-mixed allergens ($7,6 \pm 0,6$) mm against ($5,6 \pm 0,7$) mm), and it is accompanied by an increase in colonization of the respiratory tract by bacteria (mainly opportunistic Gram+ bacteria) and *Candida* spp. (the total logarithm of their concentration is 12,6 U against 5,2 U in the control group) at such patients.

The new data on the high efficacy of antifungal sublingual allergen-specific immunotherapy during the year have been obtained on the background of basic therapy of the patients. The positive effect is manifested by an increase in the lung function parameters (FVC by 12 %, FEV1 – 15 %, PEF – 18 %, MEF25-75 – 28 %), decrease in account of eosinophils in sputum and decrease in skin sensitivity to mixed-allergens of mold (from ($8,4 \pm 0,5$) mm to ($1,8 \pm 0,4$) mm), improves the quality of life of patients with the transformation of asthma into a controlled or partially controlled form additionally in 60% of patients (from 38 % to 98 % of cases) due to a decrease in the number of patients with uncontrolled asthma.

The effectiveness of antifungal sublingual allergen-specific immunotherapy has been proved in patients with asthma over 50 years.

Practical significance of the results of the work.

It has been shown that the skin sensitivity to mixed-allergens of household mold (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium notatum*, *Mucor racemosus*, *Rhizopus nigricans*) is an indication for SLIT with similar fungal mixed allergens.

The increasing the titre of serum specific anti-fungal IgE (to *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium notatum*, *Mucor racemosus*, *Rhizopus nigricans*) is defined in (16-78) % of the patients with positive prick-test with the fungal allergens.

The indications for antifungal SLIT among adults with persistent mild and moderate asthma are the positive immediate-type skin reactions to fungal allergens, including patients over 50 years of age.

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

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Фунгальная сенсibilизация при бронхиальной астме / Ю. И. Фещенко, Е. М. Рекалова, Ж. Б. Бегоулева, Л. В. Петренко // Астма та алергія. 2014. № 2. С. 5–11.
2. Рекалова О. М., Петренко Л. В. Динаміка деяких клініко-функціональних показників у хворих на бронхіальну астму на фоні проведення протигрибкової сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії // Астма та алергія. 2017. № 1. С. 13–16.
3. Рекалова О. М., Петренко Л. В. Фунгальна алергія у хворих на легку та середньої важкості бронхіальну астму: клінічні, функціональні, алергологічні, лабораторні особливості // Укр. пульмонол. журн. 2017. № 2. С. 19–22.
4. Рекалова О. М., Петренко Л. В. Вплив грибової колонізації дихальних шляхів хворих на перебіг легкої та середньої важкості бронхіальної астми // Астма та алергія. 2017. № 2. С. 13–18.
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.
6. Рекалова Е. М., Петренко Л. В. Сенсibilизация к микромицетам 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 протигрибкових 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. Грибковая инфекция дыхательных путей и грибковая аллергия // Астма і алергія , матеріали науково-практичної конференції «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 протигрибкових антитіл в крові хворих на бронхіальну астму: кореляційні зв'язки з клінічними та лабораторними ознаками // Матеріали науково-практичної конференції 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.

ЗМІСТ

	С.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	14
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА РОЛЬ ФУНГАЛЬНОЇ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ У ПАТОГЕНЕЗІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ)	29
1.1 Сучасні погляди на роль фунгальної сенсibilізації у хворих на бронхіальну астму	29
1.2 Особливості перебігу бронхіальної астми з фунгальною сенсibilізацією	42
1.3 Лікування хворих на бронхіальну астму з урахуванням наявності фунгальної сенсibilізації	50
1.4 Можливості проведення алерген-специфічної терапії (АСІТ) у хворих на бронхіальну астму старшої вікової групи з урахуванням наявності фунгальної сенсibilізації	63
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	67
2.1 Методи обстеження хворих	67
2.2 Характеристика обстежених хворих	72
2.3 Методи лікування хворих	78
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ХВОРИХ З ФУНГАЛЬНОЮ СЕНСИБІЛІЗАЦІЄЮ	81
3.1 Клініко-анамнестичні особливості перебігу бронхіальної астми у хворих з фунгальною сенсibilізацією	81
3.2 Функціональні особливості перебігу бронхіальної астми у хворих з фунгальною сенсibilізацією	82
3.3 Особливості шкірної чутливості до гістаміну та інших алергенів у	82

хворих на бронхіальну астму з фунгальною сенсibilізацією

РОЗДІЛ 4 ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ

БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ХВОРИХ З ФУНГАЛЬНОЮ СЕНСIBILІЗАЦІЄЮ 85

4.1 Імунологічні особливості перебігу бронхіальної астми у хворих з фунгальною сенсibilізацією 85

4.2 Особливості клітинного складу харкотиння у хворих на бронхіальну астму з фунгальною сенсibilізацією 87

РОЗДІЛ 5 ОСОБЛИВОСТІ КОЛОНІЗАЦІЙНОЇ МІКРОФЛОРИ

НИЖНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ З ФУНГАЛЬНОЮ СЕНСIBILІЗАЦІЄЮ 89

5.1 Відмінні риси бронхіальної астми в залежності від інфікованості нижніх дихальних шляхів хворих пліснявими мікроміцетами 89

5.2 Відмінні риси бронхіальної астми в залежності від інфікованості нижніх дихальних шляхів хворих грибами рода *Candida spp.* 93

РОЗДІЛ 6 ВПЛИВ ПРОТИФУНГАЛЬНОЇ СУБЛІНГВАЛЬНОЇ АСІТ

НА ПЕРЕБІГ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ХВОРИХ З ФУНГАЛЬНОЮ СЕНСIBILІЗАЦІЄЮ 96

6.1 Вплив протифунгальної сублінгвальної АСІТ на клінічні показники у хворих на бронхіальну астму з фунгальною сенсibilізацією 96

6.2 Вплив протифунгальної сублінгвальної АСІТ на показники якості життя у хворих на бронхіальну астму з фунгальною сенсibilізацією 98

6.3 Вплив протифунгальної сублінгвальної АСІТ на показники функції легень у хворих на бронхіальну астму з фунгальною сенсibilізацією 99

6.4 Вплив протифунгальної сублінгвальної АСІТ на клітинний склад мокротиння у хворих на бронхіальну астму з фунгальною сенсibilізацією 100

6.5 Вплив протифунгальної сублінгвальної АСІТ на шкірну 101

чутливість до фунгальних мікст-алергенів та інших алергенів у хворих на бронхіальну астму з фунгальною сенсибілізацією	
6.6 Побічні ефекти при проведенні протифунгальної сублінгвальної АСІТ у хворих на бронхіальну астму з фунгальною сенсибілізацією	102
РОЗДІЛ 7 ЕФЕКТИВНІСТЬ АСІТ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ СТАРШЕ 50 РОКІВ З ФУНГАЛЬНОЮ СЕНСИБІЛІЗАЦІЄЮ	105
7.1 Особливості перебігу бронхіальної астми у хворих старше 50 років з фунгальною сенсибілізацією	105
7.2 Вплив протифунгальної сублінгвальної АСІТ на клінічні показники у хворих на бронхіальну астму з фунгальною сенсибілізацією старше 50 років	106
7.3 Ефективність протифунгальної сублінгвальної АСІТ у хворих на бронхіальну астму старше 50 років з фунгальною сенсибілізацією за показниками якості життя	108
7.4 Ефективність протифунгальної сублінгвальної АСІТ у хворих на бронхіальну астму старше 50 років з фунгальною сенсибілізацією за легеневиими функціональними показниками	110
7.5 Ефективність протифунгальної сублінгвальної АСІТ у хворих на бронхіальну астму старше 50 років з фунгальною сенсибілізацією за чутливістю шкіри до фунгальних мікст-алергенів	111
7.6 Побічні ефекти при проведенні протифунгальної сублінгвальної АСІТ у хворих на бронхіальну астму старше 50 років з фунгальною сенсибілізацією	113
РОЗДІЛ 8 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	115
ВИСНОВКИ	132
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	135
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	136
ДОДАТОК А. Щоденник самоконтролю пацієнта	161

ДОДАТОК Б. Список публікацій здобувача за темою дисертації	163
ДОДАТОК В Акти впроваджень результатів дослідження (копії)	166

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АБЛА	алергічний бронхолегеневий аспергільоз
АСІТ	алерген-специфічна імунотерапія
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
ЖЄЛвд	життєва ємність вдиху
мм	міліметр
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
МОШ ₂₅	максимальна об'ємна швидкість потоку повітря, що видихається, на рівні 25 % від ФЖЕЛ
МОШ ₅₀	максимальна об'ємна швидкість потоку повітря, що видихається, на рівні 50 % від ФЖЕЛ
МОШ ₇₅	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
пг / мл	пікограм на мілілітр
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
AAFS	астма, яка асоційована з фунгальною сенсibilізацією (asthma associated with fungal sensitization)
ABPA-SB	АБЛА з центральними бронхоектазами
ABPA-S	серопозитивний АБЛА
ACQ-5	опитувальник «Asthma Control Questionnaire, symptoms only, 2005, Ukrainian version modified june 2007»
C-	група хворих, в мокротинні яких мікробіологічно не визначено дріжджоподібних мікроміцетів <i>Candida spp.</i>
C+	група хворих, в мокротинні яких мікробіологічно визначені дріжджоподібні мікроміцети <i>Candida spp.</i>
GM	галактоманнан
GINA	Global Initiative for Asthma (глобальна стратегія з астми)
Ig	імуноглобулін
IL	інтерлейкін
kU / L	кіло одиниця на літр
M	середня арифметична показника
m	похибка середньої арифметичної
n	кількість обстежених осіб
PNU	одиниця білкового азоту (protein nitrogen unit)
г	коефіцієнт кореляції
RT-PCR	полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі

SAFS	тяжка астма з фунгальною сенсибілізацією (severe asthma with fungal sensitization)
Th	T-хелперні клітини

ВСТУП

В Україні продовжує зростати поширеність бронхіальної астми (БА), яка з 2001 р. по 2016 р. збільшилась відповідно з 458,2 на 100 тис. до 491,9 на 100 тис. дорослого населення [21].

Але незважаючи на вагомі досягнення в лікуванні БА, які базуються на тривалому застосуванні інгаляційних глюкокортикоїдів та тривало діючих бета-агоністів, досягнення та підтримання оптимального контролю над захворюванням є непростим завданням [36, 129]. У Великобританії недостатній контроль цього захворювання обумовлює тритину смертей від астми, і це залежить від лікарів, обізнаності хворого, техніки застосування інгаляторів, рівня доходів та інших факторів [54, 190]. В проспективному, багатоцентровому, спостережному, перехресному 12-місячному дослідженні LIAISON з обстеженням 8111 хворих на БА визначено, що 57 % пацієнтів мають недостатній контроль астми, що обумовлює більш низьку якість життя, високий ризик загострень та збільшення споживання медичних ресурсів [70, 200]. В Великобританії найважливішими чинниками, що визначають поганий контроль астми, визнано сезонні погіршення погоди та тривалий вплив алергенів / подразників / тригерів, а вже потім, пов'язані з лікуванням проблеми [70].

Це диктує необхідність пошуку нових терапевтичних методів та вдосконалення існуючих способів лікування БА.

З літературних джерел відомо, що у 10-60 % випадків БА може бути пов'язаною із мікогенною алергією [91, 160, 189, 240].

За останні 20 років одержані неспростовні докази того, що мікроміцети можуть бути основними тригерами алергічних захворювань [34, 101, 155]. Але роль грибової алергії у розвитку алергічних захворювань все ж таки неоднозначна і продовжує активно вивчатись [24, 126, 127, 133, 186].

Роль фунгальної алергії у людини зростає у зв'язку з потеплінням клімату і зростанням концентрації CO₂ в атмосфері, що призводить до

збільшення вмісту в повітрі грибних спор, розмір яких від 2-3 μm (*Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium*) до 160 μm (*Helminthosporium*) і до 500 μm (*Alternaria longissima*), в середньому - 2-10 μm [146], і це визначає їх добру проникність у дрібні дихальні шляхи. Концентрація спор грибів в атмосферному повітрі поза приміщенням може перевищувати концентрацію пилку рослин в 100-1000 разів в залежності від вологості, температури і вітру, широти, пори року (осінь, зима), хоча сезонні коливання не так виражені, як для пилку рослин [162, 167].

Мікроскопічні спори грибів є важливими аероалергенами, пов'язаними з розвитком алергічних захворювань. Вони є третім найбільш поширеним алергеном після домашнього пилового кліща та трав'яного пилку при алергічній астмі у дітей [57]. Ці гриби беруть участь у патогенезі астми, алергічного риніту, кон'юнктивіту та атопічного дерматиту.

На сьогоднішній день вважають добре задокументованими дослідження стосовно значення грибів з родів *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*, і *Malassezia* у розвитку або погіршенні перебігу алергічних захворювань [121, 122, 155]. Такі дані потребують проведення додаткових лікувально-діагностичних заходів у хворих на БА з урахуванням цього фактору.

Деякі з виділених та охарактеризованих грибкових алергенів (у вигляді їх рекомбінантних форм) випробувані в клінічних дослідженнях і продемонстрували високу специфічність в діагностиці фунгальної алергії, наприклад, при алергічному бронхолегеновому аспергільозі [94, 120, 224, 233].

Окрім перелічених вище грибів є повідомлення про причетність до розвитку алергічних захворювань та астми різних мікроміцетів, в тому числі *Curvularia*, *Bipolaris*, *Drechslera*, *Exserohilum* і *Aspergillus species*, а також грибкових інфекцій шкіри [130].

В науковій роботі Carpagano G., et al. (2016) [76] при дослідженні бронхіального конденсату повітря, що видихається, у 70 % хворих на БА з

обстежених 47 хворих були мікробіологічно (з використанням Dichloran Rose-Bengal Chloramphenicol Agar) виявлені різні гриби (*Cladosporium*, *Penicillium* та ін.) (в контролі – у 0 % обстежених здорових осіб). Однак ці дані потребують підтвердження.

Грибкова алергія може проявлятися різними алергічними захворюваннями: астмою, ринітом, кон'юнктивітом, кропив'янкою, atopічним дерматитом [87, 253].

Аналіз впливу внутрішньої цвілі на здоров'я людини представляє особливий інтерес, оскільки по всьому світу люди проводять понад 80 % свого часу в приміщенні [136, 209]. Серед шкідливих факторів внутрішніх приміщень, які можуть індукувати розвиток астми в дитинстві, особливу увагу приділяють впливу тютюнового диму, проживанню в будинках поруч із дорогами та у вологих будинках, які уражені цвіллю.

Сучасна терапія бронхіальної астми передбачає комплексний підхід до ведення пацієнтів і включає в себе різнобічні заходи, у тому числі – фармакологічне лікування, алерген-специфічну імунотерапію (АСІТ) [23, 129]. АСІТ є класичним методом патогенетичної терапії БА, яка сприяє зниженню клінічних проявів алергічного стану [106, 150, 191].

Але, незважаючи на часте визначення фунгальної сенсibilізації у хворих на БА, встановлено, що найбільш вагомими факторами, які запускають астму або її загострення, є вірусні інфекції, домашні алергени або алергени навколишнього середовища, найчастіше – кліщі домашнього пилу, рослинний пилок, таргани, а також куріння тютюну, фізичне навантаження та стреси [129].

Отже, одержані дані стосовно мікроміцетів дозволяють припустити, що:

- мікроміцети є одним з етіологічних факторів, які сенсibilізують організм людини і сприяють розвитку БА та її загострень;
- додаткова сенсibilізація до мікроміцетів обтяжує перебіг БА;
- сенсibilізація до мікроміцетів відображає стан перехресної

сенсibilізації у хворих на бронхіальну астму, будучи випадковою асоціацією.

Таким чином, на сьогодні БА залишається не повністю зрозумілим захворюванням, яке далеко не завжди можливо контролювати. Незважаючи на віковий досвід досліджень, залишаються невирішеними питання щодо механізмів впливу мікроміцетів на патогенез БА та інших алергічних захворювань.

Неоднозначна роль грибкової алергії в розвитку алергічних захворювань, в тому числі БА, продовжує активно вивчатись вченими всього світу [24, 126, 127, 133, 186]. Діагностиці та проведенню АСІТ при наявності грибкової алергії тривалий час заважала низька якість більшості доступних фунгальних екстрактів. Труднощі таких досліджень також пов'язані з їх гетерогенністю, проблемами стандартизації застосованих методів, препаратів та реактивів, що завжди обмежувало дослідження по грибковій алергії [192].

Діагностика мікоалергозів, як і діагностика сенсibilізації до пилоквих, побутових, епідермальних та інших алергенів, ґрунтується, в основному, на даних тестування з алергенами *in vivo* за допомогою шкірних проб, найчастіше прик-тестів, рідше провокаційних тестів. *In vitro*-діагностування пов'язане з визначенням в сироватці крові специфічних антитіл до грибів.

Але діагностика мікогенної алергії виявляється більш складною, ніж діагностика сенсibilізації до інших алергенів [107, 134, 253]. Це, по-перше, обумовлено різною якістю діагностичних алергенів, оскільки на сьогодні ще не розроблені загальновизнані стандарти з виготовлення та оцінки біологічної активності грибкових алергенів [87, 192, 198]. Зокрема, навіть на одному підприємстві при виробництві стандартних алергенів спостерігаються відмінності серед однієї різновидності грибів та зміни від партії до партії протягом послідовного культивування окремих видів. Окрім цього, екстракти спор грибів відрізняються за алергенними властивостями від міцелію і від продуктів метаболізму грибів. Можливі також мутації в процесі культивування, а деякі спори не дають ріст на звичайних

лабораторних середовищах. Тим більша різниця за специфічною активністю та кількісним співвідношенням різних антигенів відмічається в мікоалергенах одного виду від різних виробників, що пов'язано також з умовами культивування грибів: температурою, живильними середовищами, кількісним співвідношенням спор і міцелію, ступінню гомогенізації та іншими факторами [63, 93, 184, 214]. На даний час більшість комерційних екстрактів алергенів містить грибний міцелій з елементами живильного середовища, що підтримує його зростання. Важливо також враховувати, що виявлення специфічних IgE до грибів, характерних для I типу алергічної реакції, може бути недостатньо інформативним, що робить некоректним діагностування мікогенної алергії тільки за допомогою лабораторних даних та обумовлює зростання значення анамнезу та клініко-лабораторної картини захворювання [173].

Найбільш перспективними протигрибковими алергенами є моноалергени (особливо рекомбінантні), але дослідження їх ефективності тривають [94, 120, 224, 233, 240].

Нещодавно зареєстровані в нашій країні фунгальні мікст-алергени, також не набули широкого застосування внаслідок недостатнього вивчення їх дії. Вони можуть мати хорошу ефективність у деяких хворих внаслідок існування перехресної фунгальної сенсibiliзації, яка є характерною для багатьох мікроміцетів [183, 233, 240].

Серед різних методів АСІТ набуває все більшого розповсюдження сублінгвальна імунотерапія, що має, за попередніми оцінками, не меншу ефективність, ніж підшкірна терапія, з тенденцією до меншої кількості тяжких ускладнень [109, 171, 178].

Оскільки сублінгвальна АСІТ може мати знижений ризик локальних або системних реакцій, вона може проводитися хворим вдома, що підвищує прихильність хворих до терапії і сприяє подовженню тривалого лікування та підвищенню ефективності АСІТ [109].

На даний час АСІТ проводиться, переважно, алергенами на основі

екстрактів з натуральної сировини, які можуть викликати серйозні анафілактичні реакції [49]. Техніка проведення АСІТ та якість лікувальних та діагностичних алергенів покращується з часом, що заважає виникненню смертей при даній терапії [144].

Стосовно проведення АСІТ з грибковими екстрактами при виявленні грибкової алергії також існує багато запитань. Так, більшість дослідників вважає, що АСІТ з грибковими екстрактами можлива, але в більшості країн широко не рекомендується через проблеми зі стандартизацією екстрактів і часте виникнення побічних ефектів [134, 194, 223, 240]. Крім того, використанню грибкових екстрактів для АСІТ заважає величезна кількість видів грибів, які можуть бути джерелом алергії, при відсутності знань про ступінь впливу їх багатьох форм. Одержані позитивні результати при АСІТ з екстрактами декількох алергенів, що містять кілька перехресно-реагуючих алергенів [56].

Застосування протифунгальної сублінгвальної АСІТ і її ефективність у хворих старшого віку також залишаються маловивченими [101]. Кількість людей похилого віку швидко збільшується в останні десятиліття і становить все більшу частину населення розвинених країн [225]. Незважаючи на широку поширеність БА в загальній популяції, аж до 1970-х років приділялося мало уваги особливостям цього захворювання у осіб старше 65 років.

При проведенні хворим АСІТ в Україні лікарі-алергологи керуються чинним наказом Міністерства охорони здоров'я та Академії медичних наук України № 127/18 від 02 квітня 2002 року «Про організаційні заходи по впровадженню сучасних технологій діагностики та лікування алергічних захворювань», згідно з яким відносним протипоказанням для проведення АСІТ (включаючи пацієнтів з бронхіальною астмою), є вік 50 років і старше, що обґрунтовується пригніченням явищ полінозу з віком.

Аналіз раніше отриманих даних і нові епідеміологічні дослідження свідчать про те, що астма серед літніх людей зустрічається з аналогічною

частотою (5-10 %), як і серед молодих, з подібною вираженістю алергічних реакцій з активацією еозинофілів в бронхах [60]. У зв'язку з цим вивчення ефективності протифунгальної сублінгвальної алерген-специфічної терапії у дорослих хворих на БА в залежності від віку, включаючи осіб старшої вікової групи, є актуальним завданням.

На фармацевтичному ринку України почали з'являтися нові діагностичні, а також лікувальні алергени, які й були використані у данному дослідженні, що дозволило мати власний досвід з ефективності алерген-специфічного лікування хворих на БА при наявності фунгальної сенсibilізації.

Таким чином, актуальність роботи зумовлена недостатнім розумінням ролі гіперчутливості до мікроміцетів у хворих на БА, а також неоднозначним досвідом результатів специфічної протифунгальної АСІТ у хворих на БА.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи, яка проводилась в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» «Розробити ефективні лікувальні заходи медичної допомоги хворим на обструктивні захворювання легень», № держреєстрації 0113U000264, шифр теми А.13.05.

Мета дослідження: визначити вплив фунгальної сенсibilізації на перебіг персистуючої 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 сенсibilізацією.
2. Встановити лабораторні (цитологічні, імунологічні) особливості перебігу бронхіальної астми у хворих з фунгальною сенсibilізацією.
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 алергенспецифічної 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 алерготестування (IgE-залежні реакції), специфічні протифунгальні імуноглобуліни E, імунологічні показники, клітинний та мікробіологічний склад мокротиння, якість життя хворих.

Методи дослідження: загальноклінічні (збір анамнезу, обстеження хворого, загальний аналіз крові), рентгенологічні (рентгенографія органів грудної клітини), функціональні (функція зовнішнього дихання), алергологічні (постановка шкірних прик-тестів з алергенами), цитологічні (визначення вмісту клітин у мокротинні), імунологічні (вміст у крові загального імуноглобуліну E, специфічних протифунгальних імуноглобулінів 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 ± 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 atopії (100 % хворих з алергічними захворюваннями в анамнезі), з тривалим стажом 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 були впроваджені у практичну діяльність відділення неспецифічних захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», центру пульмонології, алергології та клінічної імунології клінічної лікарні «Феофанія» Державного Управління справами, алергологічного відділення № 1 Київського алергологічного центру міської клінічної лікарні № 8, алергологічного відділення Волинської обласної лікарні, центру первинної медико-санітарної допомоги алергологічного відділення у м. Вінниці, а також у навчальний процес на кафедрі фтизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто проведено інформаційно-патентний пошук та проаналізовано наукову літературу за темою дисертації. Разом із науковим керівником визначені актуальні напрямки досліджень, сформульовано мету та завдання наукової роботи. Автор розробив всі положення дисертаційної роботи, провів клінічне обстеження та лікування хворих. Автором створені комп'ютерні бази клінічного матеріалу хворих, проведене їх статистичне опрацювання, інтерпретація одержаних результатів, зіставлення з літературними даними. Усі наукові результати проведених досліджень, що виносяться на захист, висновки і практичні рекомендації отримані та сформульовані автором самостійно. Наукові публікації виконані у співавторстві із науковим керівником та співробітниками Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України».

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на науково-практичній конференції «Клінічна імунологія та алергологія в практиці лікаря» (Київ, 2013), 1-му Всеукраїнському конгресі “Молекулярна алергологія та імунологія” (Одеса, 2013), Ювілейній конференції по медичній мікології (Москва, 2013), науково-практичній конференції з міжнародною участю “Сучасна діагностика, лікування та профілактика імунозалежних та алергологічних захворювань” (Київ, 2014), науково-практичній конференції “Сучасні діагностичні можливості та алгоритми лікування різних алергічних станів” (Київ, 2015), 26-му міжнародному Європейському респіраторному конгресі (Лондон, 2016), науково-практичній конференції «Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє» (Харків, 2017), 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” (Київ, 2017).

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 (Index CopernicusTM, Google Scholar), 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 найменування, трьох додатків.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА РОЛЬ ФУНГАЛЬНОЇ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ У ПАТОГЕНЕЗІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ)

1.1 Сучасні погляди на роль фунгальної сенсibilізації у хворих на бронхіальну астму

За останні 20 років одержані серйозні докази того, що мікроміцети можуть бути основними тригерами алергічних захворювань, зокрема, астми [34, 35, 101, 121, 155], риносинуситів [8, 22, 87]. При цьому поширеність фунгальної сенсibilізації становить 3-10 % у загальній популяції Європи [142].

На сьогоднішній день вважають добре задокументованими дослідження стосовно значення грибів роду *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*, і *Malassezia* в розвитку або погіршенні перебігу алергічних захворювань [121, 122, 155]. Такі дані потребують проведення додаткових лікувально-діагностичних заходів у хворих на БА з урахуванням цього фактору.

З літературних джерел відомо, що у 10-60 % випадків БА може бути пов'язаною із мікогенною алергією [33, 91, 160, 189, 240, 242]. Є повідомлення про мікробіологічне підтвердження наявності різних мікроміцетів у 70 % хворих на БА в бронхіальному конденсаті повітря, що видихається (у здорових – 0 %) [76].

Значна частина патогенних грибів існує в навколишньому середовищі як сапрофіти [35]. Велика частина мікроміцетів є умовно патогенними або опортуністичними мікроорганізмами, які тільки при особливих умовах викликають захворювання.

Роль фунгальної алергії у людини зростає у зв'язку з потеплінням

клімату і зростанням концентрації CO₂ в атмосфері, - що призводить до збільшення вмісту в повітрі грибкових спор, розмір яких від 2-3 μm (*Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium*) до 160 μm (*Helminthosporium*) і до 500 μm (*Alternaria longissima*), в середньому - 2-10 μm [146], - і це визначає їх добру проникність в дрібні дихальні шляхи. Концентрація спор грибів в атмосферному повітрі поза приміщенням може перевищувати концентрацію пилку рослин в 100-1000 разів в залежності від вологості, температури і вітру, широти, пори року (осінь, зима), хоча сезонні коливання не так виражені, як для пилку рослин [162, 167].

Не виключено, що під впливом міських забруднювачів повітря, змінені мікроміцети взаємодіють безпосередньо з пилком, що також може означати більшу ймовірність розвитку алергічних захворювань дихальних шляхів у сенсibilізованих суб'єктів [79, 228].

Мікроскопічні спори грибів є важливими аероалергенами, пов'язаними з розвитком алергічних захворювань. Вони є третім найбільш поширеним алергеном після домашнього пилового кліща та трав'яного пилку при алергічній астмі у дітей [57]. Припускається, що ці гриби беруть участь у патогенезі астми, алергічного риніту, кон'юнктивіту та атопічного дерматиту.

Алергени містяться не тільки у спорах, але в інших грибкових фрагментах, ферментах, токсинах, компонентах клітинної стінки (в проростаючих спорах, кінчиках гіфів та міцелії) та філогенетично високо консервативних перехресно-реагуючих білках [94, 253].

До числа важливих аероалергенів можна віднести спори (конідії) наступних родів мікроміцетів: *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Aureobasidium*, *Hormodendrum*, *Helminthosporium*, *Mucor*, *Penicillium*, *Rhizopus*, а також *Epicoccum*, *Fusarium*, *Stemphylium*, *Botrytis*, *Curvularia* та ін.

В 1984 році був заснований та затверджений Всесвітньою організацією охорони здоров'я та Міжнародним союзом імунологічних товариств (World Health Organization and International Union of Immunological Societies – WHO / IUIS) Міжнародний комітет з номенклатури алергенів (The International

Allergen Nomenclature Committee) з участю провідних експертів даної області, які на доказовій базі на підставі характеристик алергенів (структури, функції, молекулярної біології, біоінформатики) почали схвалювати, офіційно визнавати та систематизувати дані щодо алергенів [71, 211]. Ці дані з базою даних алергенів представлені на офіційному веб-сайті Комітету [<http://www.allergen.org/>]. На даний час (листопад 2017 р.) в базі представлено 111 алергенів грибів (86 – Fungi Ascomycota, 23 – Fungi Basidiomycota, 2 – Fungi Zygomycota).

Розвиток молекулярної алергології дозволив визначити основні алергени *A. fumigatus*, *A. Alternata*, *Coprinus comatus* і *Malassezia sympodialis* (*Asp f1*,³⁹ *Alt a1*,⁴⁰ *Cop c1*,⁴¹ і *Mala s1*,³⁸ відповідно), які є видоспецифічними білками, що не виявлені у інших родів грибів [68]. З 13 алергенів *A. alternata* протиген *Alt 1* визначений, як головний, видоспецифічний, характерний для цього мікроміцету. З 14 алергенів *C. herbarum* переважаючим компонентом його сирого екстракту є протиген *Cla h 8* (NADP-залежна манітол дегідрогеназа). Серед найбільш важливих 40 IgE-зв'язуючих компонентів *A. fumigatus* його алерген *Asp F1* вважається свого роду фактором вірулентності, що сприяє колонізації, а також зараженню тканин людини і рясно виділяється після проростання спор на ранніх фазах росту гриба [139, 223].

На сьогоднішній день вважають добре задокументованими дослідження стосовно значення грибів з родів *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*, і *Malassezia* в розвитку або погіршенні перебігу алергічних захворювань [121, 155]. Зокрема, спори *A. alternata* вважаються потужним джерелом аероалергенів навколишнього середовища, які можуть збільшувати тяжкість перебігу астми [122]. Визнано, що серед алергенних білків цього мікроміцету головний алерген *Alt A 1* може бути маркером первинної сенсibilізації до *A. alternata*, а також пусковим фактором у розвитку полісенсibilізації до багатьох родинних і неспоріднених алергенів.

Деякі з виділених та охарактеризованих грибкових алергенів (у вигляді

їх рекомбінантних форм) випробувані в клінічних дослідженнях і продемонстрували високу специфічність в діагностиці фунгальної алергії, наприклад, при алергічному бронхолегеновому аспергільозі [94, 120, 224, 233].

Окрім перелічених вище грибів є повідомлення про причетність до розвитку алергічних захворювань та астми різних мікроміцетів, в тому числі *Curvularia*, *Bipolaris*, *Drechslera*, *Exserohilum* і *Aspergillus species*, а також грибкових інфекцій шкіри [130].

В дослідженні Carignano G., et al. (2016) [76] з бронхіального конденсату повітря, що видихається, у 70 % хворих на БА при обстеженні 47 хворих були мікробіологічно (з використанням Dichloran Rose-Bengal Chloramphenicol Agar) виявлені різні гриби (*Cladosporium*, *Penicillium* та ін.) (в контролі – у 0 % обстежених здорових осіб). Однак ці незвичайні дані потребують підтвердження.

Грибкова алергія може проявлятися різними алергічними захворюваннями: астмою, ринітом, кон'юнктивітом, кропив'янкою, атопічним дерматитом [87, 253]. Найбільш переконливі докази участі пліснявих мікроміцетів зібрані для алергічного риніту та астми.

Теорії патогенезу спорідненого респіраторного захворювання хронічного риносинуситу, включають розвиток алергії при цьому захворюванні, а також наявність бактеріальної чи грибкової інфекції, які не можуть бути виявлені традиційними технологіями з використанням лабораторної культури, зокрема, внаслідок утворення біоплівки в клітинах слизової оболонки та вироблення суперпротигенів [247]. При цьому ці мікроорганізми мають ряд механізмів для уникнення і змінення імунних реакцій господаря. Не виключено, що подібні процеси мають місце у хворих на БА, що може сприяти виникненню грибкової сенсibiliзації.

Грибкові інфекції носу і приносових пазух представляють спектр захворювань, починаючи від колонізації алергічного риносинуситу до інвазивного риносинуситу. Встановлено, що безсимптомна колонізація

грибами слизової носових шляхів є загальною і не потребує лікування, якщо не трансформується в захворювання, що залежить від імунітету людини [236]. При цьому в перебігу алергічного риніту визнані найсуттєвішими алергени домашнього кліща *Der p1*, тваринні білки та спори грибів, серед яких одним з найпоширеніших алергенів є *Alternaria alternata* [125]. Однак визнано, що діагностування алергії на гриби може бути складним і може включати шкірне тестування, визначення IgE у сироватці крові та у секретах носа, проведення носової провокаційної проби, але самостійно ці тести можуть дати хибно позитивний результат. Так, майже 15 % безсимптомного населення матимуть позитивні шкірні тести на цвіль, які можуть залежати від концентрації спор у повітрі. Тим не менше, тестування шкіри на алергію залишається найбільш чутливим тестом.

Звичайні культуральні методи з фарбуванням мазків вважають відносно нечутливими і в більшості випадків не можуть визначити види грибів [229]. Тільки вдосконалення культуральних технологій та впровадження полімеразної ланцюгової реакції дозволяє оцінити справжню поширеність грибкових елементів в дихальних шляхах. Так, у хворих з хронічним риносинуситом із застосуванням прогресивних методів гриби одержують до 96 % випадків у порівнянні з 23 % при використанні стандартних культур [153, 204]. При цьому серед здорових осіб гриби також визначаються на слизовій носа до 100 % випадків.

На даний час у світі не існує консенсусу про мікробіологічне визначення мікроміцетів, що обумовлює великі розбіжності при тестуванні мікрофлори дихальних шляхів [198]. Хоча програми акредитації мікологічних лабораторій є загальними, більшість країн не мають національних стандартів щодо обробки зразків дихальних шляхів. Тому відносно грибкової колонізації дихальних шляхів також є багато запитань. Зокрема, незрозуміло, чи грибкова колонізація сприяє зниженню функції легень, або вона є маркером більш тяжких захворювань легень та агресивної терапії. Але встановлено, що сенсibiliзація до *A. fumigatus* пов'язана зі

зниженням функції легень при астмі, хронічному обструктивному захворюванні легень та муковісцидозі.

В Європі у хворих з алергією та астмою превалює сенсibilізація до *Alternaria* і *Cladosporium*, які можуть визначатися як всередині, так і поза приміщень [240]. Участь мікроміцетів, зокрема *A. alternata* в розвитку астмоїдної реакції підтверджена експериментально на норвезьких щурах [128].

Alternaria alternata – головним чином, зовнішній грибок, спори якого поширюються в теплом, сухому повітрі, і в помірному кліматі їх пікові значення визначаються влітку [161]. *Alternaria* також може бути знайдена у вологих, недостатньо вентильованих будинках, де його алергенні властивості створюють «синдром хворої будови». Алергенні екстракти гіф та спор *Alternaria* все ще залишаються у використанні, але є недостатньо стандартизованими. На сьогоднішній день за допомогою методів молекулярної біології виділено 16 алергенів *A. alternata*, багато з яких – ферменти: Alt a 4 (дисульфідізомераза), Alt a 6 (енолаза), Alt a 8 (манітолдегідрогеназа), Alt a 10 (алкогольдегідрогеназа), Alt a 13 (глутатіон-S-трансфераза), Alt і MnSOD (Mn супероксиддисмутази). Інші мають структурні та регулюючі функції: Alt a 5 і Alt a 12 містять структуру великих рибосомних субодиниць та посередницький переклад, Alt a 3 є молекулярним шапероном, Alt 7 регулює транскрипцію, Alt a NTF2 полегшує входження білків до ядра, Alt a TCTP діє як цитокін. Функція чотирьох алергенних білків Alt a 1, Alt a 2, Alt a 9 і Alt 70 kDa залишається невідомою.

Німецькі дослідники виявили сенсibilізацію до *Alternaria alternata* у приблизно 6 % пацієнтів з астмою та встановили, що *Alternaria alternata* є відповідальною за розвиток і стійкість неспецифічної гіперреактивності дихальних шляхів і в групі пацієнтів з тяжкою для лікування астмою влітку, особливо серед дітей та підлітків [210, 220]. Зроблений висновок, що тривалі симптоми (після кінця червня) у пацієнтів з алергією на трави можуть бути викликані додатковою сенсibilізацією на спори *Alternaria alternata* або пилок

Ambrosia.

Однак ізольована алергія на спори *Alternaria* є рідкістю, тому обмежує можливості запобігання АСІТ. Було показано, що у пацієнтів з алергічним ринітом, чутливих до *Alternaria*, лише 2 % є моносенсибілізованими [90].

Епідеміологічні дослідження в США і Європі показали, що тяжкі форми БА асоціюються у дорослих з підвищеною чутливістю до мікроміцетів (*Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*) [155]. Показано, що фунгальна сенсибілізація може сприяти розвитку алергічних станів від астми з фунгальною сенсибілізацією аж до формування тяжкої персистуючої астми у дорослих та алергічного бронхолегеневого аспергільозу / мікозу, для якого характерні еозинофілія крові, значне підвищення сироваткових рівнів загального та специфічного IgE, а також бронхоектази і колонізація дихальних шляхів пліснявими грибами.

Встановлено також, що тяжка персистуюча астма у дорослих часто асоційована з сенсибілізацією до *Aspergillus fumigatus*, що може проявлятися у вигляді тяжкої астми з фунгальною сенсибілізацією та алергічного бронхолегеневого аспергільозу [101, 155]. При цьому участь грибів *Aspergillus* в формуванні алергічного бронхолегеневого аспергільозу підтверджується позитивними результатами лікування протифунгальними засобами (з поліпшенням функції легень, клінічних симптомів, зменшенням частоти загострень) [182, 245].

Фунгальна сенсибілізація визначається при різних формах БА і може супроводжуватися зростанням частоти загострень у дітей та дорослих, у тому числі й тяжких. Її виразність може коливатись у широких межах, зокрема, в залежності від регіону та кліматичної зони. Є дані, що з віком у дітей прояви фунгальної сенсибілізації зменшуються, а в дорослих, навпаки зростають, що не залежить від статі хворих, наявності сімейної атопії та групи крові, тоді, як такої закономірності не встановлено для сенситизації до алергенів пилку (до якого розвиваються імунні реакції I типу) або котячої шерсті [118, 147].

Сезонні алергічні захворювання дихальних шляхів, пов'язані з так

званими «зовнішніми» грибами, найкраще документально підтверджені для *Alternaria* spp. та *Cladosporium* spp., джерелом яких є гниле листя, як для дорослих, але особливо для дітей [59, 220].

Недельська С.М., Кузнецова О.Д. 2012, 2013 [16, 24] відмічають, що наявність грибкової гіперчутливості у дітей визначається у 52 % дітей з проявами респіраторної алергії та пов'язана з виникненням симптомів протягом теплого періоду року, при контакті з прілим листям та у дощову сиру погоду, при вживанні певних продуктів та незадовільному ефекті АСІТ рослинними алергенами. Такий стан зумовлює більш тяжкі сезонні прояви респіраторної алергії та потребує тривалішої базисної терапії інгаляційними стероїдами.

Сенсибілізація до *Alternaria* є частою причиною респіраторних захворювань в Іспанії, особливо в дитинстві, та є значним показником тяжкості алергічного захворювання, яке недостатньо контролюється [251].

Гіперчутливість до мікроміцетів (IgE-незалежна) може обумовлювати розвиток хвороби легень фермера – форми професійного гіперчутливого пневмоніту [181, 201]. Millon L., et al., 2012 [181] діагностували це захворювання за допомогою рекомбінантних протигенів з *Aspergillus* (з "glaucus" групи) в тесті в ELISA з чутливістю 89 % та 84 % специфічністю, – що значно підвищує ефективність діагностики та відкриває нові можливості лабораторного тестування.

Аналіз впливу внутрішньої цвілі на здоров'я людини представляє особливий інтерес, оскільки по всьому світу люди проводять понад 80 % свого часу в приміщенні [136]. Серед шкідливих факторів внутрішніх приміщень, які можуть індукувати розвиток астми в дитинстві, особливу увагу приділяють впливу тютюнового диму, проживанню в будинках поруч із дорогами та у вологих будинках, які уражені цвілью.

Американські дослідники встановили, що шкільні приміщення також є джерелом впливу цвілі [61]. Так, з 180 навчальних класів із 12 навчальних закладів цвіль була присутня в 100 % класів. Найбільш часто зустрічались

види *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*, *Basidiospores*. При цьому мікросередовище (кількість спор та видів грибів) коливалося серед класів у межах однієї школи (гірше – при наявності видимої цвілі).

Мета-аналіз літературних джерел з 1950 року по серпень 2012 року статистично підтвердив наявність зв'язку вологості всередині приміщень та їх грибкового зараження з підвищеним ризиком розвитку алергічного риніту, а також неконтрольованої астми [99, 148].

Quansah R. et al., 2012 [209], за даними систематичного пошуку літератури з бази даних PubMed за період з 1990 по березень 2012 року, а також останніх оглядів та відповідних статей, проаналізували результати шістнадцяти досліджень (11 когортних та 5 випадково-контролюємих). Одержані дані свідчать про те, що вологість та пліснява в домашніх умовах є визначальними чинниками розвитку астми. Наявність видимого пліснявого ураження та особливо запаху цвілі вказують на причинні агенти, пов'язані з цвільлю, у ризику розвитку астми.

Reponen T., et al., 2012 [217] досліджували взаємозв'язок між грибковим зараженням кімнат та подальшим розвитком астми у когортному дослідженні 289 дітей до року. Зразки пилу аналізували за допомогою ДНК-специфічного кількісного аналізу на плісняву. У віці 7 років астма була діагностована у 24 % (69/289) дітей. Підвищений ризик астми асоціювали з 10-кратним зростанням індексу зараження пліснявою, який включав дані з 36 видів плісняви, з яких найбільше значення мали гриби *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus unguis*, *Penicillium variable*, що були асоційовані з розвитком астми.

В узагальненні експертних оцінок мета-аналізів епідеміологічних досліджень показано, що внутрішня вологість або цвіль пов'язані з посиленням розвитку та загостренням астми, задишки, хрипів, кашлю, респіраторних інфекцій, бронхітів, алергічного риніту, екземи, симптомів верхніх дихальних шляхів у atopічних та неatopічних дітей [179]. Зроблений висновок, що усунення перебування в забруднених цвільлю приміщеннях може зменшити ризики для здоров'я, але це потребує додаткових

підтверджень.

В огляді англійськомовної літератури з січня 1980 р. по липень 2010 р. серед 1398 рецензованих наукових публікацій та 61 досліджень, які відповідали критеріям включення в мета-аналізи, було визнано підвищений ризик виникнення алергічної астми та риніту у дітей, що зазнали дії видимої цвілі в домашньому середовищі [234]. Проте автори зробили висновок про необхідність досліджень, які базуються на використанні нових методів оцінки, включаючи молекулярні методи, що дозволять уточнити деякі суперечливі результати. Зокрема, вимагає уточнення наявності тенденції до зниження ризику виникнення алергічних захворювань у дітей, які зазнали впливу таких грибкових компонентів, як (1,3)- β -D-глюкан та позаклітинних полісахаридів.

Виразність фунгальної сенсibiliзації може коливатись у широких межах в залежності від регіону та кліматичної зони. Встановлено, що профіль вмісту в повітрі спор залежить від місцевості, широти, клімату та інших факторів [40, 78, 205, 219].

Це, в свою чергу, може обумовлювати особливості пилкового забруднення повітря у різних регіонах та різноманіття навколишніх біологічних видів [37, 80, 196].

Так, у структурі сенсibiliзації у жителів Архангельської області переважає алергія до грибів роду *Candida* (72 %), дещо рідше зустрічається сенсibiliзація до цвілевих грибів *Aspergillus* (41 %) і *Penicillium* (47 %), при одиничних випадках сенсibiliзації до грибів *Alternaria*, що різко відрізняє стан їх сенсibiliзації від населення теплих країн [25].

В Бразилії є найбільш поширеними особи з астмою та ринітом, синуситом, які мають серопозитивні реакції на антитіла IgE до *Penicillium* (78 %) та *Fusarium* (78 %) [65]. Дослідники з тропічної країни Пуерто-Ріко за допомогою методів молекулярної діагностики досліджували склад домашнього пилу у місці проживання 160 дітей, хворих на БА, у віці від 6 до 14 років, які відвідували департамент невідкладної допомоги, порівняно з

групою контролю (167 дітей з БА без відвідування департаменту невідкладної допомоги) [66]. Встановлено, що при вимірюванні рівнів глюкану, ендотоксину, пептидоглікану п'яти алергенів (Der p 1, Bla g 2, Fel d 1, Can f 1, Mus m 1) саме внутрішня експозиція грибків призводить до загострень астми у дітей Пуерто-Ріка.

Лазуткина Е.Л. и др. (2012) [18] показали, що мікогенна сенсibilізація у хворих на БА, які мешкають в Сибіру, Якутії і на Далекому Сході, характеризується переважно тяжким перебігом БА, високим рівнем IgE в крові та, в залежності від місця мешкання, може супроводжуватись полісенсibilізацією до пилкових або кліщових алергенів.

В цілому, в умовах різних кліматичних зон та ряду інших факторів, в тому числі й непередбачуваних, викід спор в навколишнє середовище розрахувати дуже складно [117, 208, 238].

Труднощі дослідження зв'язку клінічних симптомів алергії з вмістом спор у повітрі обумовлені, зокрема, проблемами при моніторингу атмосферного вмісту пилку в повітрі, які пов'язані зі стандартизацією різних способів відбору проб та кількісного визначення алергенів [63, 214].

Підтвердження наявності різних лабораторних ознак грибкової інфекції (наприклад, результати шкірних і серологічних тестів, виділення грибків із зразків мокротиння) також сильно залежать від методології, що використовувалась та алергенів, чим можливо пояснити різні результати досліджень [101, 133, 155]. Тривалий час діагностика та специфічна терапія грибкової алергії, ускладнювалась низькою якістю більшості комерційно доступних екстрактів [107, 253]. Труднощі таких досліджень також пов'язані з їх гетерогенністю, проблемами стандартизації застосованих методів, препаратів та реактивів, що завжди обмежувало дослідження з проблеми грибкової алергії [192]. Існують серйозні проблеми щодо виробництва відповідного алергену для специфічної діагностики та імунотерапії відповідних категорій пацієнтів [87].

Великі розбіжності при дослідженні питань, що стосуються грибкової

алергії, ймовірно, пов'язані з використанням різних нестандартизованих грибкових екстрактів, які отримують із спор і / або міцелію, непостійних за білковим складом [93, 184].

Значне поліпшення в її діагностиці та терапії досягнуто тільки в останнє десятиліття в зв'язку з можливістю виробництва рекомбінантних алергенів і стандартизованих екстрактів, оскільки розвиток генно-інженерних технологій за останні десятиріччя створило нові перспективи в діагностиці та специфічній АСІТ для грибкової алергії [94, 120, 224, 233, 240]. Ці дослідження зосереджені на розробці стандартизованого тесту з грибковими алергенами для діагностики сенсibiliзації до цвілі у хворих з астмою в практичній охороні здоров'я [113, 131, 240]. Існують також проблеми з дозуванням алергенів, які змінюються з часом [131].

У США підготовка діагностичних та терапевтичних екстрактів вимагає співпраці виробника екстракту, який забезпечує індивідуальні концентрації алергенів, і практикуючого лікаря, який використовує екстракт для лікування хворого [88, 114]. Були встановлені і продовжують розвиватися керівні принципи, правила та положення для цієї діяльності. Молекулярна характеристика та стандартизація алергенних екстрактів дозволили поліпшити визначення потенції цих продуктів. У свою чергу, ці досягнення призвели до вдосконалення режиму дозування та методів лікування.

Часте визначення фунгальної сенсibiliзації у хворих на БА ряд дослідників пояснюють наявністю перехресної алергізації, в основі якої лежить наявність спільних В-клітинних антигенних детермінант у гомологічних протеїнів [183]. Це обумовлює додаткові труднощі досліджень фунгальної алергії. Перехресна реактивність - непросте явище, що ускладнює діагностику грибкової сенсibiliзації, коли її причина до кінця не з'ясована [240]. Вона має місце тоді, коли IgE антитіла проти одного грибкового алергену зв'язуються з структурами інших алергенів, що часто проявляється наявністю полівалентної сенсibiliзації до мікроміцетів у хворого. Зокрема, з 23 алергенних білків *A. fumigatus* в 13 продемонстровано високу подібність

структури з алергенами інших мікроміцетів, що можна пояснити еволюційною близькістю організмів, яка зумовлює високий ступінь подібності білкових структур з наявністю перехресної реактивності по IgE [101, 227, 235].

Перехресні реакції для *Penicillium* і *Aspergillus* обумовлюють антигени Pen з 3 і Asp F 3, ідентичні на 83%, а Pen з 22 обумовлює перехресні реакції з *A. fumigatus* і *A. alternata* [82, 93, 223]. Перехресна реактивність встановлена також для глікопротеїнів *Malassezia furfur* і *Candida albicans*, для *Cryptococcus* spp., *Candida* spp. і *Trichosporon* spp., *Fusarium* і *Cladosporium*, що необхідно враховувати при діагностиці та лікуванні алергічних захворювань.

Вивільнення внутрішньоклітинних аутоантигенів внаслідок запальних процесів, що викликають пошкодження тканин, може сприяти розвитку хронічного запального процесу. Крос-реактивність обумовлена загальними структурами: альдегід-дегідрогеназою, лужною сериновою протеазою, серин-протеазою, енолазою, GST і HSP70. Вони можуть мати перехресну реактивність з не-грибами, в тому числі, - з людськими білками (тіоредоксіном, циклофіліном, MnSOD, рибосомним білком P2, трансальдолазами), що може обумовлювати ауто-реактивність і тяжкий перебіг хронічних алергічних захворювань [82, 184].

Але, незважаючи на часте визначення фунгальної сенсibilізації у хворих на БА, встановлено, що найбільш вагомими факторами, які викликають розвиток астми або її загострення, є вірусні інфекції, побутові алергени або алергени навколишнього середовища, найчастіше, це кліщі домашнього пилу, рослинний пилок, таргани, а також інші тригерні фактори: куріння тютюну, фізичне навантаження та стреси [129]. Відповідь хворих на БА на ці фактори є особливо вираженою при неконтрольованій астмі. При цьому лікуванні часто співіснуючих разом з астмою алергічного або хронічного риносинуситу зменшують назальні симптоми, але не покращують контроль астми.

Таким чином, на сьогодні БА залишається не повністю зрозумілим

захворюванням, яке далеко не завжди можливо контролювати. Незважаючи на віковий досвід досліджень, залишаються невирішеними питання щодо механізмів впливу мікроміцетів на патогенез БА та інших алергічних захворювань, зокрема:

- мікроміцети є одним з етіологічних факторів, які сенсibilізують організм людини і сприяють розвитку БА та її загострень;
- додаткова сенсibilізація до мікроміцетів обтяжує перебіг БА;
- сенсibilізація до мікроміцетів відображає стан перехресної сенсibilізації у хворих на бронхіальну астму, будучи випадковою асоціацією.

Неоднозначна роль грибкової алергії у розвитку алергічних захворювань, в тому числі БА, продовжує активно вивчатись вченими всього світу [24, 126, 127].

1.2 Особливості перебігу бронхіальної астми з фунгальною сенсibilізацією

Вплив фунгальної алергії на перебіг БА та інших алергічних захворювань активно обговорюється декількома поколіннями дослідників. Багато вчених намагалися встановити зв'язок клінічних та лабораторних ознак в залежності від наявності фунгальної алергії.

Іспанські дослідники встановили, що у дітей при асоціації ринітів з астмою, які вперше консультувалися у відділах алергії, алергія до грибків була частішою, ніж у дітей з ринітом без астми [143].

Італійські вчені Ciprandi G., Cirillo I., 2011 [85] при дослідженні 2415 хворих на алергічний риніт встановили, що вираженість симптомів була вищою у полісенсibilізованих пацієнтів, ніж у моносенсibilізованих, тому моносенсibilізовані та полісенсibilізовані пацієнти з алергічним ринітом можуть скласти дві різні категорії. Отже, полісенсibilізація обтяжує клінічний перебіг алергічного риніту.

Іспанські дослідники у відкритому проспективному дослідженні встановили, що у 88 % у моносенсibilізованих до фунгального алергену пацієнтів тяжка астма зустрічалась рідко, а, в основному, був діагностований тільки риніт або риніт, пов'язаний з астмою [239]. Серед 64 % полісенсibilізованих до фунгальних алергенів хворих одночасно визначалась сенсibilізація до кліщів. При цьому *Alternaria alternata* була найбільш поширеним сенсibilізуючим грибом, хоча значна кількість випадків супроводжувалась перехресною алергією до інших видів грибів – частіше *Cladosporium*, *Penicillium* та / або *Aspergillus*.

Португальські вчені Sousa, A.C.A, et al., 2014 [230] припускають, що домашній пил є сховищем і концентратором багатьох хімічних і біологічних агентів, включно з грибами. Дійсно, з 28 зразків домашнього пилу з різних домогосподарств у центральній Португалії методом полімеразної ланцюгової реакції зі зразків домашнього пилу було визначено від 9 до 56 операційних таксономічних одиниць життєздатних грибів. Серед них найчастіше зустрічався *Aspergillus*, потім – *Penicillium*, *Mucor* і *Rhizomucor*. *Trichoderma*, *Chrysosporium*, *Fusarium*, *Rhizopus* та *Stachybotrys* були знайдені в обмеженій кількості будинків.

Wu F.F., et al., 2012 [250] встановили, що щоденна вакуумна чистка матраців протягом 8 тижнів двадцятьма добровольцями значно зменшувала кількість алергенів домашнього пилового кліща (Der p1, Der f1) (на 85 %), фунгального ендотоксину та β -глюкану (на 76 %).

Найбільш досконало вивчено зв'язок клінічних особливостей перебігу астми з наявністю алергії до аспергіл.

Весь спектр респіраторних захворювань, пов'язаних з грибами виду *Aspergillus*, включає три чітко визначені клінічні категорії: алергічні прояви, сапрофітна колонізація дихальних шляхів і інвазивне захворювання [222].

Виділяють чотири клінічних форми аспергільозного ураження легень, виникнення яких, в основному, залежить від стану імунної системи хворого: інвазивний аспергільоз, хронічний некротизуючий аспергільоз, аспергільома,

алергічний бронхолегеневий аспергільоз [6, 14].

Епідеміологічні дослідження в США і Європі показали, що тяжкі форми БА асоціюються у дорослих з підвищеною чутливістю до мікроміцетів [155].

На підставі клініко-лабораторних даних запропоновано диференціювати астму, асоційовану з фунгальною сенсibilізацією, тяжку астму з фунгальною сенсibilізацією, та алергічний бронхолегеневий аспергільоз (серопозитивний, з центральними бронхоектазами) [101, 155]. Відмічено також, що алергія до плісняви у хворих на БА частіше асоціюється з більш тяжкою астмою, а вологість погіршує стан астматиків більше, ніж у хворих з алергічним ринітом при наявності сенсibilізації до грибів [133]. Для тяжких форм БА Denning D.W., et al. [103] запропонував в 2006 р. застосування нового акроніму “SAFS” (severe asthma with fungal sensitisation) – «тяжка астма з фунгальною сенсibilізацією», що, на їх думку, віддзеркалює зв'язок фунгальної сенсibilізації з тяжким перебігом цього захворювання [43, 44, 43, 104].

Розвиток алергічного бронхолегеневого аспергільозу (АБЛА) пов'язують із наявністю *Aspergillus* у бронхіальному дереві або з постійним їх надходженням ззовні, що викликає розвиток алергічних реакцій 1, 3, 4 типу з поступовим формуванням проксимальних бронхоектазів та пневмофіброзу [115, 156, 216].

Agarwal, R. et al., 2014 [41] не виявили у популяції хворих на АБЛА значних відмінностей у факторах навколишнього середовища, порівняно з хворими на БА за винятком більшої частки сільських мешканців серед хворих на АБЛА (47 % проти 66 %, $p = 0,007$). На підставі цього автори розробили висновок, що фактори навколишнього середовища не є основними патогенетичними факторами в формуванні АБЛА.

Дослідники відмічають важливість безпосереднього контакту грибкових спор зі слизовою дихальних шляхів. При цьому, на відміну від пилку рослин, спори конідії грибів і клітини міцелію можуть провокувати

розвиток не тільки реакції гіперчутливості I типу алергії (при БА, алергічному риніті, синуситі, кропив'янці, алергічному бронхолегеновому мікозі та ін.). При реакціях I типу алерген фіксується до IgE на поверхні опасистих клітин і базофілів, що є безпосередніми джерелами біологічно-активних речовин. Але мікроміцети генерують також реакції гіперчутливості III типу (при АБЛА, екзогенному алергічному альвеоліті), коли циркулюючі імунні комплекси з участю комплементу фіксуються на судинній стінці, стінці бронху, сприяють залученню імунних клітин, виділення ними прозапальних цитокінів та розвиток запальної реакції. При цьому нейтрофіли фагоцитують імунні комплекси, викликаючи запальні васкуліти, бронхіти та ін. [141, 155, 223]. IV тип реакції гіперчутливості Т-клітинно-опосередкований також може розвиватись при впливі мікроміцетів (АБЛА, atopічний дерматит) і досягає максимуму через 24-72 години після контакту з протигеном (за умови його попереднього впливу), що призводить до формування гранульом та інфільтратів.

Aspergillus fumigatus ускладнює клінічний перебіг муковісцидозу, сприяючи формуванню АБЛА [62]. Оскільки аналіз мокротиння на галактоманнан (GM) і ПЛР в реальному часі (RT-PCR) найбільш ефективно визначають наявність аспергіл у мокротинні (культура – 37 %, RT-PCR – 74 %, GM – 46 % випадків) Baxter CG, et al. (2013) запропонували класифікувати аспергільоз у дорослих з муковісцидозом за видами сенсibilізації до *Aspergillus* на основі аналізу мокротиння на GM і RT-PCR з урахуванням сироваткових рівней специфічних антиаспергільозних IgE і IgG:

- клас 1 (n = 49 хворих, 38 %), без АБЛА (nondiseased): позитивний / негативний RT-PCR без імунологічної відповіді до *A. fumigatus* з негативним GM;
- клас 2 (n = 23 хворих, 18 %), серологічний АБЛА (serologic allergic bronchopulmonary aspergillosis): позитивний RT-PCR, підвищені рівні загальних та специфічних анти *A. fumigatus* IgE / IgG та позитивний GM;
- клас 3 (n = 19 хворих, 15 %), *Aspergillus*-чутливий (*Aspergillus*

sensitized): позитивний / негативний RT-PCR, підвищений рівень специфічного до *A. fumigatus* IgE (ні IgG) та негативний GM;

– клас 4 (n = 39 хворих, 30 %), аспергільозний бронхіт (*Aspergillus bronchitis*): позитивний RT-PCR, підвищений рівень специфічного до *A. fumigatus* IgG (ні IgE) та позитивний GM.

Однак контакт респіраторної системи з мікроміцетами не обов'язково призводить до розвитку реакцій гіперчутливості і залежить не тільки від стану імунної системи людини, але, зокрема, і від розміру грибних елементів, які потрапляють в бронхолегеневу систему. Так, дрібні спори / конідії можуть бути ефективно фагоцитованими та перетравленими нейтрофілами, альвеолярними макрофагами і дендритними клітинами (при вродженій імунній відповіді). При адгезії грибкових спор до слизової бронхів і проростанні гіфів, що мають значно більші розміри, перелічені вище клітини не справляються з їх фагоцитозом. При цьому дендритні клітини включають більш ефективні механізми адаптивного імунітету. При цьому характер їх реакції може бути різним, що залежить від факторів, які утворюються в процесі розвитку первинної імунної відповіді на занурення гриба [151, 155, 184].

Отже, грибкові антигени можуть генерувати IgE-залежні та IgE-незалежні реакції [253].

Є дані, які показують, що протеази *A. alternata* діють на клітини дихальних шляхів через протеазаактивовані рецептори PAR2, який модулює запальні реакції, метаболізм та інші фактори, які генеровані під час впливу зовнішнього антигену [67]. Це індукує *in vitro* швидке збільшення епітелію у клітинах людини та прибуття інших клітин *in vivo*, що, ймовірно, є найважливішими ранніми етапами розвитку алергічної астми.

Мікотоксини, вторинні метаболіти грибів, можуть сприяти цим ефектам. Тривалий вплив мікотоксинів та метаболітів грибів може викликати загострення хронічного запалення та реконструкцію дихальних шляхів. Зокрема, гліотоксин та патулін збільшують місцеву алергічну імунну

відповідь шляхом модифікації балансу Th1 / Th2 шляхом прямого впливу на секрецію IL-12 в DC і викликаючи окисний стрес [221].

Після контакту з мікроміцетами альвеолярні макрофаги і дендритні клітини мігрують в селезінку і лімфатичні вузли, де індукують активність Т-хелперних (Th) клітин із запуском протективної Th1-відповіді або гальмуючої «алергічної» Th2-відповіді. При формуванні Th2-відповіді Th2-цитокіни стимулюють синтез IgE, активують еозинофіли, які виділяють IL-4, IL-5, IL-13 і визначають розвиток Th2-залежної хронічної алергічної реакції дихальних шляхів з ремоделюванням дихальних шляхів (проліферацією бронхіальних м'язів, фіброзуванням стінок бронхів) і клінічними проявами БА.

Передбачається, що чим сильніше виражена Th2-відповідь (яка на практиці оцінюється за рівнем загального IgE), тим тяжче форма БА, обумовлена фунгальною сенсibiliзацією: від астми, асоційованої з фунгальною сенсibiliзацією - AAFS (asthma associated with fungal sensitization), до тяжкої астми з фунгальною сенсibiliзацією - SAFS (severe asthma with fungal sensitization), далі до серопозитивного АБЛА - ABPA-S (seropositive allergic bronchopulmonary aspergillosis) і далі - до АБЛА з центральними бронхоектазами - ABPA-CB (allergic bronchopulmonary aspergillosis with central bronchiectasis) [42, 43, 44, 104, 108].

Експериментальне дослідження китайських вчених Liu, F., et al., 2011 [172] показало важливу роль регуляторних Т-клітин (Treg) (які відіграють вирішальну роль у регуляції балансу Th1 / Th2) у відповіді на основний компонент клітинної стінки гриба 1,3-β-глюкан. Попереднє виснаження Treg-клітин у мишей посилювало 1,3-β-глюкан-індуковану серйозну патологічну запальну зміну в легеневій тканині, що свідчило про участь Treg-клітин у регуляції балансу Th1 / Th2.

Є дані про участь IL-17 та IL-22 в антифунгальному захисту та про їх можливі порушення при імуносупресивних станах [111].

Діагноз AAFS визначається у хворих на БА з легким або середньої

тяжкості перебігом при позитивному негайному шкірному тесті до будь-якого фунгального алергену і підвищеному (але не вище 1000 МО / мл) рівні загального та / або специфічного антифунгального IgE. При тяжкій астмі з фунгальною сенсibilізацією (SAFS) БА шкірний тест з фунгальними алергенами позитивний, рівень загального і специфічного IgE - вище 1000 МО / мл [155].

ABPA-S вважають ранньою стадією АБЛА, з колонізацією / інвазією аспергіл в бронхах, але без сформованих бронхоектазів, а при ABPA-SB центральні бронхоектази внаслідок тривалого негативного локального впливу мікроміцетів вже сформовані. До додаткових критеріїв АБЛА відносять наявність інфільтратів на комп'ютерній томограмі легень, наявність преципітуючих антитіл до *A. fumigatus*, еозинофілію крові, слизові пробки в бронхах.

Ймовірно, що серопозитивний АБЛА і АБЛА з центральними бронхоектазами є результатом кількісного посилення (накопичення) Th2-відповіді, і такий діагноз можна встановити при позитивному негайному шкірному тесті до *A. fumigatus* с рівнем загального та / або антиаспергільозного IgE вище 1000 МО / мл. На даний час вважають, що АБЛА може розвиватися в зв'язку з колонізацією бронхів *A. fumigatus*, що може стосуватися 0,7-3,5% хворих БА та 7-9% пацієнтів з муковісцидозом [155].

Встановлено, що для більшості хворих як АБЛА, так і SAFS характерна сенсibilізація до *Aspergillus spp.*, *Penicillium spp.*, *Candida spp.*, *Cladosporium spp.*, *Helminthosporium*, при цьому причинний алерген встановити не завжди можливо [43, 44].

Chowdhary A., et al, 2014 [83] повідомляють про 143 випадки алергічного бронхолегеневого аспергільозу (АБЛА), причиною яких були різноманітні гриби, які відрізнялися від аспергіл. Серед них найбільш поширеними етіологічними агентами були *Candida albicans* (в 60 % випадків), потім – *Bipolaris species* (13 %), *Schizophyllum commune* (11 %), *Curvularia*

species (8 %), *Pseudallescheria boydii* species complex (3 %) та рідко – *Alternaria alternata*, *Fusarium vasinfectum*, *Penicillium* species, *Cladosporium cladosporioides*, *Stemphylium languinosum*, *Rhizopus oryzae*, *C. glabrata*, *Saccharomyces cerevisiae* та *Trichosporon beigeli*. Серед них більшість випадків спостерігалась в Індії (47 % випадків, в основному, – *C. albicans*), потім – в Японії (16 %), де переважав *S. commune*, 37 % – в США, Австралії та Європі. Характерно, що БА визначалась тільки в 32 % випадків АБЛА. Середнє значення IgE при цьому було в три рази вище, ніж у хворих на АБЛА, що вказує на те, що зазначені етіологічні агенти стимулюють сильнішу імунологічну відповідь, ніж аспергіли при АБЛА.

Woolnough K., et al., 2015 [248] пропонують скасувати термін «алергічний бронхолегеневий аспергільоз» та використовувати більш ємне поняття «грибкова хвороба дихальних шляхів» («fungal airway disease» – AFAD), що ґрунтується на більш ліберальному наборі критеріїв діагностики та дозволить ідентифікувати пацієнтів з ризиком грибкового ураження легенів: алергічного і / або інфекційного, спровокованого мікроміцетами.

Це дійсно може бути виправдано тим, що тяжка астма з фунгальною сенсibiliзацією та АБЛА охоплює дві тісно пов'язані групи пацієнтів з тяжкою алергічною астмою, в яких легенева патологія обумовлена виразними запальними реакціями організму хворого на неінвазивну субклінічну ендобронхіальну інфекцію з ниткоподібними грибами (як правило, *Aspergillus fumigatus*) [185]. В таких пацієнтів зазвичай немає задовільного контролю астми при базисному лікуванні з використанням високих доз інгаляційних кортикостероїдів та бронходилататорів тривалої дії.

Є дані про ефективність протифунгальних засобів при SAFS і АБЛА [81, 199], що підтверджує можливість інвазії мікроміцетів в слизову дихальних шляхів.

Поширеність АВРА в клініках астми може досягати 13 % при глобальному вражає майже 5 мільйонів пацієнтів [41, 42].

Астма часто пов'язана з підвищеною сприйнятливістю до інфікування риновірусами та зміною складу мікробних спільнот, що колонізують дихальні шляхи, але чи ці зміни є причиною або наслідком захворювання, невідомо [30, 177]. Існує все більше доказів того, що мікробіом відіграє значну роль в імунному регулюванні, хронічних запальних захворюваннях, метаболізмі та інших фізіологічних процесах [157]. Механізми резистентності, опосередковані бактеріальними мікробіомами, напевно, відіграють важливу роль у обмеженні колонізації грибами легень, і тому можуть запобігти захворюванню людей *Aspergillus*.

Таким чином, відомі дані про особливості перебігу БА з фунгальною сенсibilізацією, в основному, визначаються особливостями реакції імунної системи хворого та силою алергічної відповіді за Th-2 типом.

1.3 Лікування хворих на бронхіальну астму з урахуванням наявності фунгальної сенсibilізації

Традиційне лікування хворих на БА, відповідно міжнародним та вітчизняним рекомендаціям, базується на тривалому застосуванні високоефективних інгаляційних глюкокортикоїдних препаратів, тривало- та коротко-діючих бета-2-агоністів, а також блокаторів лейкотрієнових рецепторів та інших лікарських засобів [23, 129], які, однак навіть у розвинутих країнах в силу різних причин, не дозволяють досягнути повного контролю захворювання у більшості пацієнтів [70]. Це свідчить також про недосконалість цих методів і неповне розуміння етіології та патогенезу БА.

Сучасна терапія БА передбачає комплексний підхід до ведення пацієнтів і включає в себе різнобічні заходи, в тому числі первинну профілактику з нефармакологічними методами, фармакологічне лікування, алерген-специфічну імунотерапію (АСІТ) [108].

Первинна профілактика формування грибкової алергії передбачає усунення в приміщеннях сирості, цвілі і пліснявого запаху, що зменшує

симптоми астми і знижує використання фармакотерапії у дорослих [96, 209].

Науковці приділяють велику увагу новим аспектам лікування хворих з фунгальною сенсibiliзацією. Так, при АБЛА та SAFS одержаний позитивний терапевтичний ефект при застосуванні антифунгальних ліків, що сприяє падінню рівня сироваткового Ig E, зменшенню еозинофілії мокротиння, зменшенню кількості загострень та підтверджує участь мікроміцетів у патогенезі захворювання [45, 81, 102, 138].

Окрім антифунгальних засобів використовується лікування антитілами проти IgE, метотрексат, макролідні антибіотики, бронхіальна термопластика [84].

Все більш широке розповсюдження для лікування алергічних захворювань з різними причинними алергенами, включаючи фунгальні, набуває омалізумаб- моноклональне анти IgE-антитіло [55]. Велика кількість досліджень показує, що омалізумаб дуже ефективний у пацієнтів з тяжкою алергічною астмою, навіть якщо не виявлено специфічної сенсibiliзації [100, 145]. Дійсно, омалізумаб, як повідомляється, є ефективним у ряді IgE-опосередкованих (риніті, АБЛА, алергії на латекс, атопічному дерматиті, алергічній кропив'янці та анафілаксії) і не-IgE-опосередкованих алергічних реакціях (поліпозі носа, автоімунній кропив'янці, хронічній ідіопатичній кропив'янці, фізичній активності, ідіопатичному ангіоневротичному набряку, мастоцитозі). Крім того, омалізумаб здатний запобігати системним реакціям при АСІТ, що дозволяє завершити лікування пацієнтів.

Існують спроби успішного лікування кістозного фіброзу легенів з АБЛА омалізумабом [110]. При застосуванні омалізумабу у 2 пацієнтів з муковісцидозом частота загострень АБЛА та кількість госпіталізацій були значно зменшені.

Одержання моноклональних антитіл або рекомбінантних рецепторних антагоністів дозволить блокування окремих учасників запальної реакції та імунну відповідь за Th2- і Th17-типом, інгібувати цитокіни (IL-4, IL-5, IL-13, IL-17), які беруть участь у патологічних реакціях гіперчутливості,

антагоністи СХС-рецептора хемокіну 2, агоністи топочового рецептора 9, інгібітори тирозинкінази та інші [193, 201, 246].

Новий терапевтичний підхід може бути одержаний при ефективній модуляції апоптозу еозинофілу та фагоцитарного кліренсу апоптичних клітин [116].

Надаються конкретні рекомендації щодо використання у якості маркерів ефективності лікування кількості еозинофілів мокротиння та вмісту в повітрі, що видихається, оксиду азоту [84].

Пропонуються нові методи лікування таких станів, зокрема на підставі використання імуномодуляторів, імунних клітин та антифунгальних вакцин [11, 102, 184].

Розглядається можливість застосування вакцинотерапії для профілактики грибової інфекції дихальних шляхів [77, 168].

Алерген-специфічна імуноterapia (АСІТ) є класичним методом патогенетичної терапії БА та інших алергічних захворювань, який здатний модифікувати перебіг алергічних захворювань [31, 106]. Метод, пов'язаний з ІgЕ-опосередкованим механізмом алергії та полягає у введенні в організм пацієнта зростаючих доз алергену, відповідального за клінічні прояви захворювання. Метод спрямований на зменшення реакцій гіперчутливості імунної системи та впливає як на ранню, так і на пізню фазу алергічної відповіді. Клінічне поліпшення, що спостерігається у 80 % пацієнтів, зберігається протягом багатьох років після припинення АСІТ (терміни спостереження 7-12 років).

АСІТ використовує кілька механізмів, які сприяють швидкій гіпосенсибілізації та довгостроковій алерген-специфічній імунній толерантності, а також пригніченню алергічного запалення у постраждалих внаслідок алергічного запалення тканинах [47, 48]. Механізми імунної толерантності до алергенів включають зміни алерген-специфічної пам'яті Т і В-клітин та синтезу специфічних ізотипів антитіл, включаючи ІgЕ та ІgG4, зменшують активацію, тканинну міграцію і дегрануляцію ефektorних клітин

(опасистих клітин, базофілів, еозинофілів). Зміна в балансі алерген-специфічних клітин Th2 і Treg є центральною в розвитку алергенної толерантності під час АСІТ.

АСІТ через дендритні клітини індукує утворення алерген-специфічних регуляторних Т-клітин, які продукують два ключових цитокіна: інтерлейкін (IL) 10 (який пригнічує продукцію IgE і вважається маркером успішної АСІТ) і трансформуючий фактор росту- β (TGF- β , який зменшує активацію опасистих клітин і еозинофілів, індукує перехід до синтезу IgA) [106, 119, 191].

З часом це супроводжується перебудовою переважаючих Т-хелперних алерген-специфічних реакцій 2 типу (Th2) до Т-хелперних реакцій 1 типу (Th1) з пригніченням алерген-специфічної проліферації лімфоцитів і зниженням продукції IL-5 і IL-13, що може бути опосередковано індукцією клітин, які виробляють IL-12 [218].

В місті запалення та в крові при цьому зменшується кількість еозинофілів, базофілів, опасистих клітин, які вважають основними ефекторними клітинами алергічної відповіді, повільно знижується рівень IgE, який безпосередньо викликає дегрануляцію ефекторних клітин з викидом в кров медіаторів запалення (гістаміну та серотоніну), та зростає рівень IgG4 (блокуючих антитіл), також пригнічується активність В-клітин.

Дійсно, дослідження здорових осіб без атопії та декілька клінічних випробувань АСІТ показали, що індукція толерантного стану у периферичних Т-клітинах є ключовим кроком у здорових імунних реакціях на алергени [195]. Обидва синтезовані тимусом CD4 + CD25 + FOXP3 + Treg та індукцибельні Treg 1 тип інгібують розвиток алергії через декілька механізмів, включаючи придушення інших ефекторних клітин Th1, Th2 та Th17, придушення еозинофілів, опасистих клітин і базофілів; зміни Ab-ізотипу від IgE до IgG4; придушення запальної реакції дендритних клітин та пригнічення міграції запальних клітин до тканин.

АСІТ при інгаляційній алергії призначають при наявності доведеної

IgE-залежної природи захворювання (результати шкірних тестів і / або підвищений рівень специфічних IgE).

Проведенню АСІТ при наявності грибкової алергії тривалий час заважала недостатня якість більшості доступних фунгальних екстрактів [243]. На даний час АСІТ, яка ґрунтується на застосуванні алергенів, що викликають хворобу, є єдиним методом, що модифікує перебіг алергічного захворювання.

До основних методів АСІТ відносять: ін'єкційні (підшкірні, коли алерген вводиться підшкірно в область плеча); неін'єкційні (в основному, сублінгвальний, коли алерген розсмоктується в під'язиковій області; пероральний, коли алерген проковтується) [106, 150, 191].

Найбільш поширеним та добре вивченим методом АСІТ є підшкірний шлях введення алергенів [112]. Але необхідність тривалого курсу ін'єкцій з частими візитами до алерголога та ризиком виникнення побічних реакцій істотно обмежує ефективне застосування методу [106, 150, 191].

Серед різних методів АСІТ набуває все більшого розповсюдження сублінгвальна АСІТ, що має, за попередніми оцінками, не меншу ефективність, ніж підшкірна терапія, з тенденцією до меншої кількості тяжких ускладнень [109, 171, 178]. Сублінгвальна АСІТ (з прийманням крапель під язик, таблеток для розсмоктування, спреїв) застосовується з 90-х років 20 сторіччя. Визначено її ефективність та сприятливий профіль безпеки.

Оскільки сублінгвальна АСІТ може мати знижений ризик локальних або системних реакцій, вона може проводитися хворим вдома, що підвищує прихильність хворих до терапії і сприяє подовженню тривалого лікування та підвищенню ефективності АСІТ [109].

Сублінгвальна АСІТ рекомендована у хворих в GINA 2017 р. при лікуванні хворих з сенсibiliзацією до домашніх кліщів [129].

В Кокранівському систематичному огляді, куди було включено шістдесят досліджень, з яких 49 підходили для метааналізу, у жодному з

досліджень не було виявлено серйозних системних реакцій, анафілаксії або застосування адреналіну при проведенні сублінгвальної АСІТ з різними алергенами [212].

В подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні оцінювались ефективність та безпечність 2-х доз сублінгвальних таблеток алергенів домашнього кліща протягом 1 року лікування та наступного року без АСІТ у 509 хворих на алергічний риніт (контроль – 427 хворих) [64]. Визначена висока ефективність та безпечність обох доз екстракту. Початок дії становив 4 місяці. Ефективність підтримувалась протягом року без подальшого лікування. Не було повідомлень про анафілаксію. Більшість побічних реакцій були легкими та місцевими.

Травають дослідження стосовно визначення ефективності сублінгвальної АСІТ, зокрема, з пилом трав, дерев, домашнього пилового кліща та абрикосу [175].

На даний час АСІТ проводиться, переважно, з алергенами на основі екстрактів з натуральної сировини, які можуть викликати серйозні анафілактичні реакції, а також нову сенсibiliзацію IgE до інших алергенів, присутніх у екстракті [49]. Зазвичай спостерігається низька стійкість алергенів та високі витрати, пов'язані з тривалим (від 3 до 5 років) лікуванням.

Консультативний комітет з алергенних продуктів Федерального агентства з питань лікарських засобів (FDA) на підставі кількох великих клінічних випробувань у США висловив позитивну оцінку двом таблетованим трав'яним композиціям (пилок трав та амброзія) для сублінгвальної АСІТ [89]. Відзначено також недоліки АСІТ в США: невідомі ефективні дози для багатьох екстрактів алергену, оптимальний графік (щоденний порівняно з іншими) терміни проведення та початку лікування (багаторічні, сезонні, більше 8 тижнів, до або просто на початку сезону), а також чи слід регулярно застосовувати адреналінові автоінжектори при проведенні АСІТ.

Техніка проведення АСІТ та якість лікувальних та діагностичних алергенів покращується з часом, що заважає виникненню смертей при цій терапії [144]. Але все ще з'являються системні реакції, головним чином, пов'язані з помилками введення алергенів (недооцінка факторів ризику для кожного пацієнта, продукту та перевищення дози алергену).

Багато факторів можуть впливати на безпеку та ефективність АСІТ: паттерн сенсibilізації хворого, алергенність вакцини (екстрактів, ад'ювантів та кон'югованих молекул), шлях введення (підшкірний або сублінгвальний) та різні схеми лікування [51].

В одному вищому навчальному центрі Сполучених Штатів, що обслуговує понад 1500 пацієнтів, було відстежено помилки, пов'язані з виникненням анафілаксії при проведенні АСІТ [166]. Найбільш поширені типи зареєстрованих помилок – це були помилки з ідентифікації пацієнтів ($n = 4$), потім помилки при змішуванні флаконів ($n = 3$) та помилки дозування ($n = 2$). Встановлено 7 епізодів анафілаксії, 2 з яких виникли у зв'язку з помилкою при дозуванні (0,01 %, або 1 з кожних 10 000 ін'єкційних візитів / рік).

Найбільш поширені несприятливі реакції, пов'язані з сублінгвальною АСІТ, локалізовані в слизовій оболонці порожнини рота: 65-85 % пацієнтів можуть скаржитися на свербіж, набряк губ / язика, свербіж у вусі [47]. Ці обмежені локальні симптоми з'являються через 10-15 хвилин та до кількох годин після прийняття дози протягом перших 14 днів. Перша доза SLIT повинна бути прийнята в присутності лікаря (період спостереження 30-60 хвилин). Смертельних випадків при проведенні сублінгвальної АСІТ на 2 мільярди доз не зареєстровано.

Успіх АСІТ використання залежить від правильних показань, використання стандартизованих екстрактів та моніторингу терапевтичної відповіді [252].

Реальна ефективність АСІТ у повсякденній практиці може бути зменшена кількома факторами, включаючи невідповідний вибір пацієнтів та,

особливо, використання екстрактів алергену з недостатньою якістю [73]. Опитування випадково обраних 169 італійських алергологів показало, що лікарі надають велике значення рівню доказової оцінки ефективності та безпеки, стандартизації продукту, його ефективності на основі особистого досвіду та визначеного вмісту (основних алергенів) у мікрограмах.

Серед побічних реакцій найчастіше розвиваються безпечні місцеві побічні ефекти; рідко – серйозні загальні реакції (близько 1 на 500 ін'єкцій); дуже рідко – фатальні (в США з 1985 по 2001 рік, за оцінками, становить близько 1 на 2,5 млн. ін'єкцій), які, як правило, починаються до 20-30 хвилин після введення алергену та вимагають невідкладної допомоги з ін'єкцією адреналіну [191].

Як підшкірна, так і сублінгвальна АСІТ, незважаючи на високу вартість, можуть бути економічно більш вигідними в порівнянні через 6 років застосування, однак потрібні додаткові розрахунки для оцінки витрат [12, 28, 178].

Порівняння підшкірної та сублінгвальної АСІТ пилковими алергенами в дослідників Т. Reinhold, В. Brüggenjürgen, 2017 показало економічну вигоду підшкірного введення алергенів [215].

Але сублінгвальна терапія обумовлює більшу прихильність пацієнтів до лікування та більш стійкий терапевтичний ефект, що потребує додаткових розрахунків економічної ефективності сублінгвальної АСІТ [2, 3, 165, 169].

Стосовно проведення АСІТ з грибковими екстрактами при виявленні грибової алергії також існує багато запитань. Так, більшість дослідників вважає, що АСІТ з грибковими екстрактами можлива, але в більшості країн широко не рекомендується через проблеми зі стандартизацією екстрактів і часте виникнення побічних ефектів [134, 194, 223, 240]. Крім того, використанню грибних екстрактів для АСІТ заважає величезна кількість видів грибків, які можуть бути джерелом алергії, при відсутності знань про ступінь впливу їх багатьох форм.

Для лікування хворих з алергією на цвіль (зокрема, *Alternaria*),

незалежно від віку, доступні тільки небагато контрольованих випробувань [202].

В першому 10-місячному подвійному сліпому клінічному дослідженні в 1986 р. було продемонстровано клінічну ефективність підшкірної АСІТ очищеним та стандартизованим алергеном *Cladosporium herbarum* у дітей з позитивною пробою до плісняви з ринокон'юнктивітом та/або астмою [105]. У 13-ти з 16 пацієнтів відзначалась загальна реакція.

Майже одночасно датські дослідники провели у 22 дорослих астматиків плацебо-контрольоване, подвійне сліпе дослідження діагностики та підшкірної АСІТ з видом цвілі *Cladosporium herbarum* [174]. Діагноз алергії до *Cladosporium* був заснований на комбінації бронхіальної провокаційної проби і щоденної оцінки симптомів у сезоні пиління *Cladosporium*. Приблизно 80 % хворих при проведенні АСІТ з алергеном *Cladosporium* показали покращені / незмінні симптоми (проти 30 % у групі плацебо). Але побічні ефекти спостерігались часто: близько 70 % осіб відмічали велику місцеву реакцію та 100 % хворих мали епізоди астми під час фази збільшення дози. Було виявлено декілька серйозних системних реакцій. Зроблений висновок про клінічну ефективність лікування, яке було можливим для високоспеціалізованих клінік.

В кінці 80-х років 20 сторіччя у Франції у подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні «Подвійна сліпа плацебо-контрольована інтенсивна АСІТ з стандартизованим екстрактом *Alternaria*» обстежено 24 пацієнта (від 5 до 56 років) з астмою та ринокон'юнктивітом з гіперчутливістю до *Alternaria* [140]. Стандартизований екстракт *Alternaria* містив мажорний алерген а I та антиген В. 13 пацієнтам проведено підшкірну АСІТ з екстрактом *Alternaria* протягом 1 року. Був доведений добрий клінічний ефект такого лікування.

В 1997 році було проведено подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження проведення АСІТ з декількома алергенами у 121 дитини з середньої тяжкості або тяжкою багаторічною астмою протягом двох років

[38]. За показами, проводилась підшкірна АСІТ з алергенами до кліщів домашнього пилу, пилку дерев, трав та грибів *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium* (до семи алергенів одночасно). АСІТ з ін'єкціями алергенів протягом більше двох років не мала помітної користі у дітей з багаторічною астмою, які отримували відповідне медикаментозне лікування.

Вивчено безпеку АСІТ екстрактом *Alternaria* у 129 пацієнтів з ринітом і бронхіальною астмою [231]. Ризик побічних реакцій (40 %) був більшим у дітей та хворих на астму, а також на початковій стадії АСІТ. Більшість побічних реакцій були системними та легкими, та визначались, переважно, серед пацієнтів, які мали значно вищий сироватковий рівень загального і специфічного IgE.

В подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні клінічної ефективності та безпеки АСІТ *Alternaria alternata* було обстежено 28 пацієнтів з ринітом та / або бронхіальною астмою з моноенсибілізацією до *Alternaria* [232]. 23 пацієнти через 1 рік завершили дослідження зі значним зростанням PEF вже через 6 місяців. Зареєстровано дві легкі побічні реакції. Зроблено висновок про ефективність та безпечність АСІТ з екстрактом *A. alternata*.

У рандомізованому, проспективному, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому італійському дослідженні вивчено ефективність при сублінгвальної АСІТ з алергеном *Alternaria* у 27 пацієнтів з ринітом з або без персистуючої астми та встановленою алергією до *Alternaria* [91]. Після лікування пацієнти, які отримували СЛІТ, суттєво поліпшили симптоми та зменшили вживання ліків, порівняно з плацебо, і в порівнянні з початковим сезоном, тоді як у групі плацебо не було виявлено змін.

У турецькому дослідженні з 16 обстежених дітей з БА, моноенсибілізованих до *Alternaria* 9 пацієнтів одержали АСІТ, внаслідок чого через 1 рік було визначено значне зниження бронхіальної чутливості до метахоліну та до *Alternaria*, а також зниження рівня специфічного IgE в крові, кількості еозинофілів в мокротинні без зміни підвищеного рівня α -катіонного

протеїну еозинофілів в мокротинні [152]. Було продемонстровано, що АСІТ з алергеном *Alternaria* є ефективною стратегією лікування дітей з БА та алергією до *Alternaria*.

Підшкірна АСІТ із стандартизованим екстрактом *Alternaria alternata* у рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому 3-річному проспективному дослідженні 50 дітей та підлітків, які страждали алергією на *Alternaria alternata*, зменшувала симптоми астми та ринокон'юнктивіту у пацієнтів без серйозних побічних ефектів [159]. Зниження симптомів було пов'язане з суттєвим покращенням якості життя та зниженням чутливості після алерген-провокаційного назального тесту. Нетяжкі побічні ефекти (частіше набряк на місці ін'єкції після 11 введень) спостерігались у 7 пацієнтів.

Трирічне рандомізоване, сліпе, контрольоване випробування у хворих 10-65 років, середній вік (20 ± 9) років «Ефективність сублінгвальної алерген-специфічної АСІТ у пацієнтів з респіраторною алергією до *Alternaria alternata*» з алергічним ринітом з легкою/середньою важкістю астмою або без неї [206] також показало добру ефективність та переносимість сублінгвальної АСІТ зі стандартизованим алергеном до *A. Alternata* в контрольній групі ($n = 18$).

Метою рандомізованого подвійного сліпого дослідження «Вплив алерген-специфічної АСІТ очищеним Alt a1 на чутливість АМР, видихання оксиду азоту та рН конденсату повітря, що видихається» 2010 року було оцінити безпеку АСІТ очищеним природним алергеном Alt a1 та його впливом на реакцію дихальних шляхів на прямі та непрямі бронхоконстриктори та маркери в повітрі, що видихається [207]. Було обстежено 40 дорослих осіб з алергічним ринітом із легкою / середньою астмою або без неї з чутливістю до *A alternata* (з позитивним шкірним тестом до очищеного природного мажорного алергену Alt a1). У 18 хворих встановлено добру ефективність та переносимість АСІТ з очищеним натуральним Alt a1 з декількома нетяжкими локальними та системними

побічними явищами. Вимірювані лабораторні показники не показали змін, окрім підвищення рівня IgG4 в крові хворих, які одержували АСІТ. Зроблений висновок про дисоціацію між АСІТ, яка сприяє підвищенню рівня IgG4, та її впливом на чутливість дихальних шляхів та запалення.

Іспанські лікарі Zapatero L et al., 2011 [251] у відкритому, неконтрольованому, спостержному, проспективному дослідженні оцінили результати підшкірної алерген-специфічної АСІТ 99 хворих дітей з моноенсибілізацією до *Alternaria alternata*, які мали середньої тяжкості / тяжкий алергічний риніт та / або легку / середньої тяжкості БА. На фоні АСІТ у 21 пацієнта розвинулось загострення БА. Після одного року спостереження та лікування визначалось значне зменшення застосування базисних препаратів, зменшення клінічних симптомів алергічного риніту, покращення якості життя та контролю астми.

Соор С. et al. ., 2014 [87] проаналізували результати АСІТ з грибковими екстрактами в 79 пацієнтів в чотирьох контрольованих випробуваннях, і тільки два види гриба – *Alternaria alternata* і *Cladosporium herbarum* – проявили клінічну ефективність.

Одержані також дані про ефективність АСІТ при фунгальних синуситах з метою зниження частоти післяопераційних ускладнень після операцій з видалення грибкового вмісту дихальних пазух [132, 203].

Таким чином, в літературних джерелах є достатньо доказів для визначення ефективності підшкірної та сублінгвальної АСІТ грибковими алергенами при лікуванні хворих на БА, особливо з використанням моно-АСІТ у дорослих і дітей.

У сучасних умовах FDA вважає, що більш надійною та точною є методологія аналізу реакції організму на один білок кожного алергену, що дає змогу проводити сучасна молекулярна біологія [170]. Але основні виробники стандартизованих алергенів – американські та європейські, – не прийшли до консенсусу відносно методів стандартизації алергенів, – що стримує прогрес в цій галузі медицини.

Майже у всіх добре продуманих та подвійних сліпих, плацебо-контрольованих дослідженнях оцінювали лікування моноалергенними екстрактами [56]. Мультиалергенна АСІТ у полісенсібілізованих пацієнтів (суміш алергенів, що не мають перехресних реакцій) не рекомендується через брак доказів. Одержані також позитивні результати при АСІТ з екстрактами декількох алергенів, що містять кілька перехрестно-реагуючих алергенів.

Сучасні дослідження АСІТ сконцентровані на способах модифікації вакцин для підвищення їх ефективності з більш короткими курсами і зниження ризику побічних ефектів, розширенні діапазону алергенів, рекомбінантних алергенів, пептидів, використанні мукоадгезивних речовин, алергоїдів, ад'ювантів для покращення імунологічної відповіді, дослідженні альтернативних шляхів введення алергенів (сублінгвальний, внутрішньолімфатичний, через шкірний, інтраназальний, трансмукозальний та ін.), а також стандартизації алергенів [86, 106, 150, 191].

Особливо актуальним є одержання рекомбінантних алергенів, ад'ювантів, модифікованих алергенів та визначення впливу кожного окремого продукту [74].

Зокрема, використання в якості ад'юванта супернатантів гомогенізованих грампозитивних бактерій може служити допоміжним засобом посилення десенсибілізації причинними алергенами шляхом впливу на дозрівання DC та аутологічних CD4 + Т-клітин (Th1, Th2 та Th17) [137]. Хороші перспективи має також використання монофосфорилліпиду А у якості ад'юванта, що посилює Th1-опосередковані імунні реакції [249].

З прогресом біотехнологій в світі за останній час одержані нові якісні та безпечні фунгальні алергени [178, 213, 243], якісному виготовленню яких приділяється дуже велика увага [188].

Використання АСІТ на основі епітопів імунних клітин та пептидів, що несуть кон'югати, можуть швидко викликати толерантність до алергенів через селективні шляхи впливу на В-клітини та Т-клітини [154, 158, 166].

Застосування епітопів різних IgE шляхом об'єднання структур на підставі перехресної реактивності може бути корисним для розвитку крапково-мутованих або структурно порушених похідних алергенів для АСІТ [97].

Додаткові терапевтичні міри також можуть підвищувати ефективність АСІТ, зокрема, – мікробні добавки (пробіотики), імуномодуючі речовини (проти-IgE антитіла, лейкотрієни) та інші [51].

Очікується, що нові стратегії підвищать ефективність та безпеку АСІТ, зроблять АСІТ більш доступною для хворих, у тому числі – для пацієнтів з тяжкою алергічною астмою [123, 151, 169, 191].

1.4 Можливості проведення алерген-специфічної терапії (АСІТ) у хворих на БА старшої вікової групи з урахуванням наявності фунгальної сенсibiliзації

При проведенні хворим АСІТ в Україні лікарі-алергологи керуються чинним наказом Міністерства охорони здоров'я та Академії медичних наук України № 127/18 від 02 квітня 2002 року «Про організаційні заходи по впровадженню сучасних технологій діагностики та лікування алергічних захворювань», згідно з яким відносним протипоказанням для проведення АСІТ (включаючи пацієнтів з бронхіальною астмою), є вік 50 років і старше, що обґрунтовується стиханням явищ полінозу з віком.

Дійсно, в літературних джерелах обговорюються чинники старіння імунної системи, які можуть негативно впливати на ефективність АСІТ. Так, в оглядовій роботі Cardona V., et al., 2011 [75] узагальнені літературні дані по множинним змінам в імунній системі людини, що накопичуються з віком і які пов'язані, зокрема, зі зменшенням активності імуніцитів (нейтрофілів, еозинофілів, опасистих клітин та ін.), дизрегуляторними змінами Т-, В-клітин, натуральних кілерів, пошкодженням епітеліальних клітин дихальних шляхів. Подібні дані наводяться і в огляді бразильських дослідників

Baptistella E. et al., 2013 [58], який відзначає також більшу частоту виявлення нейтрофільного фенотипу астми у літніх. Al-Alawi M., et al., 2013 [50] акцентує увагу, зокрема, на зворотну залежність між старінням і продукцією IgE, що важливо при оцінці можливостей використання анти-IgE стратегій у літніх астматиків.

Однак аналіз раніше отриманих даних і нові епідеміологічні дослідження свідчать про те, що астма серед літніх людей зустрічається з аналогічною частотою (5-10 %), що і серед молодих, з подібною вираженістю алергічних реакцій з активацією еозинофілів в бронхах [60]. Наявність респіраторних алергічних захворювань сприяє зростанню смертності у пацієнтів старше 65 років з астмою [237].

При цьому ефекти «імунологічного старіння»: скомпроментованість епітеліальних бар'єрів, посилення Т-хелперних реакцій 2, 17 типу [180], - а також коморбідні патології і пов'язана з ними медикаментозна терапія [244] обумовлюють додаткові труднощі в курації хворих похилого віку з астмою та необхідність пошуку нових методів терапії.

У літньому віці відзначається зменшення числа периферичних регуляторних Т-клітин, які, імовірно, відіграють роль в пригніченні запалення і бронхіальної гіперреактивності [225]. Підвищується вироблення Т-клітинами прозапальних цитокінів. Імунна відповідь на вакцинацію також може бути зниженою в порівнянні з молодими людьми.

При цьому є дані, що прояви шкірної чутливості до фунгальних алергенів (кількість позитивних шкірних проб до пліснявих мікроміцетів) не залежать від віку [33].

Кількість людей похилого віку швидко збільшується в останні десятиліття і становить все більшу частину населення розвинених країн [225]. Незважаючи на широку поширеність БА в загальній популяції, аж до 1970-х років приділялося мало уваги особливостям цього захворювання у осіб старше 65 років.

Зафіксовано частоту нещодавно діагностованої астми у популяції США

у віці 65-74 років – 103 / 100 тисяч, віком 75-84 років – 81 / 100 тисяч та старше 85 років – 58 / 100 тисяч осіб відповідного віку [72]. При цьому у осіб старше 65 років астма зареєстрована у 6,3 % населення. У Швейцарії визначено подібні показники: у віці старше 60 років астма встановлена у 6,6 % чоловіків та 7,6 % жінок. Це не пов'язано зі зростанням смертності, але обумовлює значне погіршення якості життя хворих.

Для літніх пацієнтів нерідко характерний тяжкий перебіг БА, низька якість її діагностики та лікування і підвищена летальність [225]. Експерти Національного інституту з проблем старіння (National Institute on Aging, NIA) у вересні 2008 року доповіли про численні недоліки в розумінні патогенезу і підходів до терапії БА у літніх. Американське Торакальне Товариство (American Thoracic Society, ATS) в травні 2015 року сформувало робочу групу, яка після вивчення нових літературних джерел представила офіційну доповідь, в якій відображено сучасне розуміння проблеми та її актуальність.

Ефективність проведення АСІТ у хворих старшого віку з алергічними захворюваннями продемонстрована в різних дослідженнях. Зокрема, E. Baptistella з співавторами (2013) [58] повідомляє про позитивні результати застосування сублінгвальної АСІТ з кліщовими алергенами у 104 пацієнтів старше 55 років з алергічним ринітом різного ступеня тяжкості і відзначає її ефективність і безпеку. Asero R., 2004 [52] при дослідженні застосування ін'єкційної АСІТ з пилом амброзії і берези у 39 літніх пацієнтів з невеликою давністю БА показав її ефективність.

Показано, що сублінгвальна АСІТ з пилом трави і екстрактами кліщів домашнього пилу у хворих старше 60 років з тривалою історією алергічного риніту має високу клінічну ефективність і добру переносимість. Так, застосування сублінгвальної АСІТ у 40 пацієнтів з персистуючим ринітом та легкою астмою 55-65 років сприяло зменшенню симптомів, зниження застосування базисних медикаментів і прогресуванню захворювання [176]. В оглядовій статті Bozek A., 2017 [69] при аналізі декількох досліджень показано, що АСІТ з алергенами пилку трав або кліщів домашнього пилу

ефективна і безпечна у пацієнтів у віці 60 років і старше з алергічним ринітом та практично не відрізняється від такої у більш молодих людей.

В цілому, застосування протифунгальної сублінгвальної АСИТ і її ефективність у хворих старшого віку залишаються маловивченими [101]. У зв'язку з цим вивчення ефективності протифунгальної сублінгвальної алерген-специфічної терапії у дорослих хворих на БА в залежності від віку, включаючи осіб старшої вікової групи, є актуальним завданням.

Отже, на сьогоднішній день більшість дослідників вважають, що мікроміцети можуть бути одним з етіологічних факторів, який шляхом сенсibiliзуючого впливу сприяє розвитку БА й може провокувати розвиток загострень. Але механізми патогенезу підвищеної чутливості до мікроміцетів залишаються не до кінця з'ясованими, оскільки немає остаточної відповіді на запитання щодо ролі мікроміцетів у патогенезі БА, які можуть грати неоднозначну роль. Сенсibiliзація до мікроміцетів може бути проявом полівалентної алергії, яка притаманна хворим на БА і є тільки одним із факторів, який може провокувати розвиток загострень. Одночасно існує точка зору, що незважаючи на часте визначення фунгальної сенсibiliзації у хворих на БА, цвіль може рідко індукувати розвиток алергічних захворювань, особливо, якщо порівнювати її з домашнім пилом, алергенами тварин та птахів.

Доведено існування гіпералергізуючого впливу пліснявих мікроміцетів, що сприяє формуванню самостійних бронхолегеневих захворювань і викликає погіршення перебігу різних захворювань, у тому числі бронхіальної астми. Остаточно не встановлена роль фунгальної алергії та її значення в патогенезі БА. Не виключено, що інфікованість пліснявими мікроміцетами нижніх дихальних шляхів може бути проміжною стадією до виникнення клінічно значущої фунгальної патології, що у хворих на БА вивчено недостатньо.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Методи обстеження хворих

Для вирішення запланованих завдань були використані наступні методи обстеження хворих:

- а) *загально-клінічні*: анамнез, огляд хворого, загальний аналіз крові;
- б) *рентгенологічне* обстеження легенів;
- в) *функціональні*: вимірювання показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) на апараті «Пульмовинд» (Україна) на базі комп'ютерної обробки показників спірографії, кривої потік-об'єм форсованого видиху (ЖЄЛвд, ФЖЄЛ, ОФВ1, ОФВ/ФЖЄЛ, ПШВ, МОШ₂₅, МОШ₅₀, МОШ₇₅, СОШ₂₅₋₇₅). Бронходилятаційний тест проводився через 20 хвилин після інгаляції 400 мкг сальбутамолу. Якщо приріст показників ОФВ1 та ПШВ після інгаляції складав 12 % та вище, бронходилятаційний тест розцінювався як позитивний;
- г) *цитологічні*: для оцінки клітинних особливостей складу мокротиння (спонтанного або індукованого 4 % гіпертонічним розчином солі через 30 хвилин після інгаляції 400 мкг сальбутамолу за методом Pin, I., et al., 1992) проводилось його мікроскопічне дослідження з фарбуванням мазків за Грамом [1, 135];
- д) *мікробіологічні*: для вивчення мікрофлори дихальних шляхів використані методи з посівом мокротиння на поживні середовища [5, 26, 27]. До сапрофітних бактерій віднесли: грамнегативні коки *Neisseria spp.*, грампозитивні коки: *Staphylococcus (St.) epidermidis*, *St. saprophiticus*, *Streptococcus (S.) viridans*, *S. haemoliticus*, *S. pyogenes* та ін.; до умовно-патогенної мікрофлори: грампозитивні коки *S. pneumoniae*, *St. aureus*; грамнегативну кокобактерію *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), грамнегативні бактерії *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Escherichia coli*,

Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*) та ін., мікроміцети – дріжджоподібні *Candida* spp., плісняві *Aspergillus* spp., *Penicillus* spp. та ін.;

е) *імунологічні (дослідження крові):*

– вимірювання рівня сироваткового інтерлейкіну (IL) 4 методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем «Simens», США;

– вимірювання рівня сироваткового загального імуноглобуліну (Ig) E (методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи Simens, США, в міжнародних одиницях на мілілітр, МО/мл);

– вимірювання рівнів протифунгальних IgE-антититіл (до *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium notatum*, *Mucor racemosus*, *Rhizopus nigricans*) у сироватці крові хворих методом хемілюмінісценції CLIA-ІМ на аналізаторі Immulitte 2000 Siemens з використанням тест-систем «Simens» (США) в лабораторії діагностичного центру «Сінево».

Вимірювання вмісту сироваткових ІЛ4, загального ІgЕ та протифунгальних ІgЕ проводилось в лабораторії діагностичного центру «Сінево» (ліцензії МОЗ України: АГ № 599651 від 26.12.11 р.; АВ № 447845 від 12.03.09 р.; АВ № 492597 від 29.10.09 р.).

ж) *алергологічні*: шляхом постановки шкірних проб (прик-тестів) із фунгальними мікст-алергенами (суміш плісняви побутової), переважно, внутрішніх приміщень (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium notatum*, *Mucor racemosus*, *Rhizopus nigricans*) (виробництва Севафарма, Чеська Республіка), з тест-контрольною рідиною та позитивним (гістамін) контролем, а також з сумішшю алергенів кліщів (виробництва Севафарма, Чеська Республіка), шерсті тварин (кішки, собаки, вівці, кролик) (виробництва ТОВ «Імунолог», Україна). Реакцію на алерген оцінювали за умовами відсутності реакції на тест-контрольну рідину та при наявності позитивної реакції на гістамін. Оцінка шкірних проб проводилася через 15–20 хвилин (реакція негайного типу). Реакція оцінювалася як позитивна при розмірі папули 3 мм та більше;

з) *соціологічні*: з метою дослідження якості життя пацієнтів та для

визначення ступеня контрольованості БА хворі заповнювали (до лікування та через 12 місяців АСІТ) опитувальник контролю астми АСQ-5 (Asthma Control Questionnaire, symptoms only, 2005, Ukrainian version modified june 2007), за результатами чого визначався ступінь контролю астми. Опитувальник АСQ-5 є одним з найбільш використовуваних опитувальників, створений Е. Джуніпер (Великобританія) і широко використовується при проведенні клінічних досліджень і в клінічній практиці [149]. Щоденник самоконтролю пацієнта, який був створений на підставі опитувальника АСQ-5, включав 5 питань про пробудження в нічний час, про симптоми БА в ранковий час, обмеження активності, ступеня вираженості задишки, наявності у пацієнта хрипів у грудях (Додаток Б). Пацієнт вибирав відповідь відповідно до свого стану. Щоб підрахувати результат опитувальника було необхідно скласти номери відповідей і розділити на 5. Оцінка результатів тесту: результат: $< 0,5$; $0,5 - 0,75$ – добрий контроль БА; результат: $0,75-1$; $1-1,25$; $1,25-1,5$ – частковий контроль БА; результат $> 1,5$ – відсутність контролю (неконтрольована) БА;

и) *статистичні*: зберігання даних досліджень та статистична обробка матеріалу проводилась за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office Professional 2000, ліцензія Russian Academic OPEN NO LEVEL № 17016297 на персональному комп'ютері IBM Atlon у програмі Excel за рекомендаціями Лапача С.Н. та ін. (2001) [20]. Для перевірки нормальності розподілу даних використовували функцію NORMSAMP-1, яка вбудовується в середовище Excel.

Визначались середня арифметична показника (M), середньоквадратичне відхилення (σ), похибка середньої арифметичної (m), кількість досліджень (n), а також у пропорціях і відсотках із зазначенням довірчого інтервалу (ДІ). Порівняння середніх групових значень та оцінка достовірності відмінностей за параметричними (які підлягають закону нормального розподілення Гаусса) та непараметричними (які не підлягають закону нормального розподілення) методами варіаційної та рангової

статистики із застосуванням двохстороннього t-тесту Стюдента (для залежних та незалежних вибірок), U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні (у вибірках із непараметричним розподілом). Якщо аналізовані значення були рівні або менше 5, використовувався точний тест Фішера. За рівень статистично значимої різниці між середніми значеннями показників у вибірках приймалися значення показника вірогідності різниці між групами (p) рівні/менші 0,05.

Кореляційні зв'язки між вибірками обчислювались за допомогою методів параметричної кореляції Пірсона або непараметричної кореляції Спірмена. Значимість коефіцієнту кореляції (r) між одержаними параметрами обчислювалась за допомогою критерію Стюдента t із подальшим порівнюванням обчисленого значення t із критеріальним значенням (при рівні статистичної значимості $p < 0,05$).

Перевірка наявності зв'язку між вибірками з якісними параметрами оцінювалась із застосуванням таблиць спряженості за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Якщо значення, які аналізувалися, дорівнювали або були меншими за 5, використовувався точний тест Фішера [7].

Обчислювання критеріальних значень та довірчих інтервалів проводилось при заданому рівні значимості $p \leq 0,05$.

Були проаналізовані 90 кількісних і якісних ознак, які характеризували особливості перебігу БА у хворих. До статистичної обробки були взяті наступні показники:

– анамнестичні дані: стать, вік, наявність алергії в анамнезі, у батьків, паління, тонзілектомії, апендектомії, видалення аденоїдів, професійна шкідливість, ступінь БА, ступінь контролю, давність захворювання, частота щорічних загострень, давність останнього загострення, наявність мокротиння, задишки, нападів ядухи, базисна терапія (прийом ентеральних і/або інгаляційних глюкокортикоїдних ліків), тяжкість захворювання (оцінювалась як «1» – легкий перебіг, «2» – середньої тяжкості, «3» – тяжкий і дуже тяжкий перебіг БА);

– дані функціонального обстеження: життєва ємність легень (ЖЄЛ) (% до належної величини), форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) (%), пікова швидкість видиху (ПШВ) (%), об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1) (%), відношення абсолютних величин ОФВ1 і ФЖЄЛ, максимальна об'ємна швидкість повітря в момент видиху 25 % ФЖЄЛ (МОШ75) (%), максимальна об'ємна швидкість повітря у момент видиху 50 % ФЖЄЛ (МОШ50) (%), максимальна об'ємна швидкість повітря у момент видиху 75 % ФЖЄЛ (МОШ25) (%), СОШ25-75 – середня об'ємна швидкість форсованого видиху, обчислена в інтервалі вимірювання між 25 % і 75 % ФЖЄЛ, приріст ОФВ1, ПШВ в бронходилатаційному тесті;

– дані цитологічного дослідження мокротиння: кількість нейтрофільних, еозинофільних лейкоцитів;

– дані алергологічного обстеження: величина шкірного прик-тесту з гістаміном, алергенами;

– дані мікробіологічного дослідження мокротиння: кількість виділених штамів сапрофітних бактерій, умовнопатогенних грампозитивних та грамнегативних бактерій, мікроміцетів (*Candida spp.*, плісняві мікроміцети);

– дані лабораторного обстеження – загального аналізу крові: абсолютна / відносна кількість лейкоцитів та їх формених елементів, концентрація гемоглобіну в периферичній крові, швидкість осідання еритроцитів (ШОЄ),

– дані імунологічного обстеження:

а) концентрація в сироватці крові ІЛ 4;

б) концентрація в сироватці крові загального Іg Е (до *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium notatum*, *Mucor racemosus*, *Rhizopus nigricans*);

в) концентрація в сироватці крові протифунгальних Іg Е;

– наявність побічних ефектів при АСІТ (кашель, нежить, чхання, свербіж шкіри, першіння в горлі, слъозотеча): «0» – відсутність, «1» – слаба виразність, «2» – помірні симптоми, «3» – тяжкі симптоми.

2.2 Характеристика обстежених хворих

На базі клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами проведено проспективне відкрите дослідження з клініко-функціональним, лабораторним та алергологічним обстеженням 106 хворих на БА від 18 до 81 року, середній вік ($52,7 \pm 1,2$) років, з них 80 жінок (75,5 %). 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.

Діагноз БА встановлювали відповідно до наказу № 868 від 08.10.2013 року МОЗ України «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі».

Критерії включення хворих в дослідження:

- чоловіки та жінки у віці від 18 до 81 років,
- наявність БА протягом не менше 1 року,
- легкий і середньої тяжкості перситуючий перебіг БА (діагноз виставлявся на підставі наказу МОЗ України № 868 від 10.10.2013 р),
- відсутність прийому парентеральних або ентеральних кортикостероїдних препаратів протягом двох тижнів,
- можливість та бажання пацієнта брати участь у дослідженнях з наявністю письмової інформованої згоди на участь у добровільних дослідженнях з підписом пацієнта.

Критерії виключення хворих із дослідження:

- наявність у хворого інших тяжких захворювань (туберкульозу, СНІДу, декомпенсованої печінкової, ниркової недостатності, онкологічних процесів, психічних хвороб та ін.), які суттєво впливають на його стан, клінічні та імунологічні показники, лікування,
- наявність тяжких шкірних захворювань,

- наявність анафілактичного шоку в анамнезі,
- гострі і хронічні інфекційні хвороби в фазі загострення,
- вагітність,
- відмова пацієнта брати участь у дослідженні.

Хворих з персистуючою легкою БА (II ступеня) було 28 осіб (26,4 %), середньої тяжкості – 78 осіб (73,6 %). 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 ємність легень (ФЖЄЛ) – ($78,6 \pm 2,0$) %, пікова швидкість видиху (ПШВ) – ($74,3 \pm 2,1$) %. Хворих з добрим контролем БА було 54 особи (50,9 %), з частковим контролем – 33 особи (31,1 %), з неконтрольованою БА – 19 осіб (17,9 %). Комбіновані інгаляційні препарати одержували 100 хворих (94,3 %), серед них: сальметеролу ксинафоат / флютиказону пропіонат – 76 осіб (71,7 %), будесонід / формотеролу фумарат – 9 осіб (8,5 %), та інгаляційні глюкокортикостероїди: флютиказону пропіонат – 9 осіб (8,5 %), беклометазону /дипропіонат – 6 осіб (5,7 %).

Для вивчення особливостей перебігу БА у хворих при наявності фунгальної сенсibiliзації, були сформовані 2 групи хворих в залежності від наявності позитивного або негативного шкірного прик-тесту до фунгальних мікст-алергенів: група ПТФ+ та група ПТФ-.

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- (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 (переважали жінки), давністю та тяжкістю перебігу астми, частотою загострень (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Загальна характеристика груп хворих на БА в залежності від шкірної чутливості до грибів ($M \pm m$)

Показник	Групи обстежених			
	ПТФ+ група (n=72)		ПТФ- група (n=34)	
Вік (років)	51,4 $\pm$ 1,4 (від 20 до 71 років)		55,2 $\pm$ 2,3 (від 18 до 71 років)	
Давність захворювання (років)	10,8 $\pm$ 1,3		13,8 $\pm$ 1,9	
Частота загострень БА (разів / рік)	2,2 $\pm$ 0,4		2,4 $\pm$ 0,1	
	% хворих (ДІ)	n	% хворих (ДІ)	n
Жінок	80,6 (69,5-88,9)	58	64,7 (46,5-80,3)	22
Чоловіків	19,4 (11,0-30,0)	14	35,3 (19,7-53,5)	12
БА легка персистуюча	27,8 (17,9-39,6)	20	23,5 (10,7-41,2)	8
БА середньої тяжкості	72,2 (60,4-82,1)	52	76,5 (58,8-89,3)	26

Примітка. Різниця між всіма приведеними показниками двох груп статистично не значуща ($p > 0,05$).

Базисна терапія була ідентичною в обох групах. Так, в групі ПТФ+ комбіновані інгаляційні глюкокортикоїдні препарати одержували 68 хворих (94,4 %), а саме: сальметеролу ксинафоат / флютиказону пропіонат – 51 особа (70,8 %), будесонід / формотеролу фумарат – 6 осіб (8,4 %), флютиказону пропіонат – 7 осіб (9,7 %), беклометазону дипропіонат – 4 особи (5,6 %).

В групі ПТФ- комбіновані інгаляційні глюкокортикоїдні препарати одержували 32 хворих (94,1 %), а саме: сальметерол ксинафоат / флютиказону пропіонат – 25 осіб (73,5 %), будесонід / формотеролу фумарат – 3 осіб (8,8 %), та інгаляційні глюкокортикоїдні препарати: флютиказону пропіонат – 2 особи (5,9 %), беклометазону дипропіонат – 2 особи (5,9 %).

Відмінності груп хворих ПТФ+ та ПТФ- розглянуті в розділі 3.

З метою вивчення ефективності протифунгальної сублінгвальної 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 від 20 до 71 років, середній вік ($46,6 \pm 1,3$) років, з них 39 жінок (86,7 %). Хворих з легкою персистуючою БА було 18 осіб (40,0 %), середньої тяжкості БА – 27 осіб (60,0 %). Давність захворювання складала ($7,7 \pm 1,1$) років, частота загострень БА – ($2,2 \pm 0,4$) разів/рік. ОФВ1 складав у середньому ($88,7 \pm 1,8$) %, ФЖЄЛ – ($88,9 \pm 1,7$) %, ПШВ – ($83,8 \pm 1,6$) %. Інгаляційні глюкокортикоїдні препарати одержували 42 хворих (93,2 %), серед них: сальметерол ксинофоат / флютиказону пропіонат – 32 особи (71,1 %), будесонід / формотеролу фумарат – 2 особи (4,4 %), флютиказону пропіонат – 6 осіб (13,3 %), беклометазону дипропіонат – 2 особи (4,4 %).

Критерії включення хворих в групу АСІТ:

- наявність БА тривалістю не менше 1 року,
- легкий і середньої тяжкості персистуючий перебіг БА (діагноз виставлявся на підставі наказу МОЗ України № 868 від 10.10.2013 р),
- відсутність загострення БА протягом 2 тижнів,
- відсутність прийому парентеральних або ентеральних кортикостероїдних препаратів протягом двох тижнів,
- відсутність анафілактичного шоку в анамнезі,
- позитивний шкірний прик-тест з фунгальними мікст-алергенами (суміш плісняви побутової, переважно, внутрішніх приміщень – *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium notatum*, *Mucor racemosus*, *Rhizopus nigricans*, виробництва Севафарма, Чеська Республіка),
- можливість та бажання пацієнта брати участь у дослідженнях з наявністю письмової інформованої згоди на участь у добровільних дослідженнях з підписом пацієнта.

З метою вивчення ефективності протифунгальної сублінгвальної АСІТ у хворих на БА в залежності від віку (до 50 років і старше 50 років) в групі

АСІТФ (з позитивною шкірною пробою до фунгальних мікст-алергенів, яким проводилась АСІТ фунгальними мікст-алергенами) були сформовані 2 групи:

Група АСІТФ50- (група хворих 50 років та молодше з позитивним прик-тестом до фунгальних мікст-алергенів, яким проводилась АСІТ) (контрольна), в яку увійшли 27 хворих, вік від 20 до 50 років включно (середній вік $39,6 \pm 1,1$ років), серед них 24 жінки (88,9%); базисну терапію із застосуванням інгаляційних глюкокортикоїдних препаратів отримували 24 хворих (88,9%);

Група АСІТФ50+ (група хворих старше 50 років з позитивним прик-тестом до фунгальних мікст-алергенів, яким проводилась АСІТ) (основна), яку склали 18 хворих старше 50 років, вік від 51 до 71 років (середній вік $57,1 \pm 1,4$ років) - серед них 15 жінок (83,3%); базисну терапію із застосуванням інгаляційних глюкокортикоїдних препаратів 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 пліснявих мікроміцетів в мокротинні (96 хворих): враховуючи виразну диспропорційність груп хворих П+ ($n = 8$) та П- ($n = 96$) з метою зменшення кількісної нерівності груп, вибірка хворих П- була скорочена до 25 осіб (надлишкова стратифікована вибірка); для зменшення систематичної помилки та для порівняння з групою П+ за віком та давністю захворювання хворих розмір вибірки П- був зменшений за рахунок більш старших хворих з більшою давністю захворювання;

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

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

Хворі обстежувались до початку лікування, через 6 місяців та через 12 місяців лікування (табл. 2.2). 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.

Таблиця 2.2

Обсяг проведених досліджень

№	Методи обстеження	Кількість хворих (осіб)	Обстеження проводилось на візиті:		
			першому	через 6 місяців	через 12 місяців
1.	Огляд хворого, анамнез	106	+	+	+
2.	Загально-клінічні (загальний аналіз крові, рентген-обстеження)	106	+	—	—
3.	Функціональні (спірометрія)	106	+	+	+
4.	Алерген-специфічне тестування	106	+	—	+
5.	Астма контроль тест	106	+	+	+
6.	Цитологічні (мокротиння)	106	+	—	+
7.	Мікробіологічні (мокротиння)	106	+	—	+
9.	Вимірювання рівня загального IgE в крові	106	+	—	—
8.	Вимірювання рівня IL4 в крові	45	+	—	—
9.	Вимірювання рівнів протифунгальних Ig E-антитіл в крові	45	+	—	—

Присутність протифунгальних IgE-антитіл у сироватці крові з алергенами грибів *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium notatum*,

Mucor racemosus, *Rhizopus nigricans* була визначена у 45 хворих на БА групи АСІТФ.

Вимірювання рівнів сироваткового загального імуноглобуліну (Ig) Е було проведено у 106 хворих на БА.

Інтерлейкін 4 (IL4) досліджувався в крові у 45 хворих на БА загальної групи: середній вік хворих ($47,2 \pm 1,3$) років, FEV1 – ($87,2 \pm 1,7$) %. У 19 хворих (41,3 %) діагностовано БА легкого перебігу, у 27 (58,7 %) – середньої тяжкості. Розмір шкірної папули з гістаміном ($8,1 \pm 0,5$) мм, з фунгальними мікст-алергенами – ($8,0 \pm 0,7$) мм. Розмір шкірної папули 0-2 мм (негативний тест) був визначений у 2 хворих, позитивний шкірний тест – у 44 хворих.

Дослідження здійснювали з врахуванням принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень (при залученні людей як суб'єктів) та положень вСН ІСН, із дотриманням етичних принципів та рекомендацій, викладених у Белмонтській доповіді. Передбачалось дотримання принципів конфіденційності та поваги особистості хворого, враховано переваги користі над ризиком шкоди та інші етичні принципи стосовно людей, які виступають суб'єктами досліджень. Кожний хворий був докладно проінформований про суть дослідження та підписував інформовану згоду на добровільну участь у дослідженні та можливість в будь-який час вийти з дослідження.

2.3 Методи лікування хворих

Усі хворі одержували базисну терапію із застосуванням за показами β 2-агоністів короткої дії (сальбутамол, беродуал), а також інгаляційних глюкокортикоїдних препаратів в комплексі (сальметерол ксинофоат / флютиказону пропіонат, будесонід / формотеролу фумарат) або без β 2-агоністів пролонгованої дії (флютиказону пропіонат, беклометазону дипропіонат).

Специфічна АСІТ проводилась сублінгвальним методом з використанням фунгальних мікст-алергенів, переважно, внутрішніх

приміщень (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium notatum*, *Mucor racemosus*, *Rhizopus nigricans*) (виробництва Севафарма, Чеська Республіка) протягом року за схемою, яка вказана в інструкції, з поступовим збільшенням дози алергенів (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Схема проведення АСІТ протифунгальними алергенами Sevapharma (Чехія)
для сублінгвального застосування

Концентрація алергену (вміст в 10 краплях) в рідині, яка міститься у флаконі певного кольору	Дозування	День прийому препарату по порядку
10^{-5} PNU / мл (0,1 PNU) (жовтий флакон)	1 крапля / день → + 1 крапля щоденно → до 10 крапель / день	1 день → 10 день
10^{-4} PNU / мл (1,0 PNU) (зелений флакон)	— “ —	11 день → 20 день
10^{-3} PNU / мл (10,0 PNU) (синій флакон)	— “ —	21 день → 30 день
10^{-2} PNU / мл (100,0 PNU) (фіолетовий флакон)	— “ —	31 день → 40 день
10^{-1} PNU / мл (1000,0 PNU) (червоний флакон)	— “ —	41 день → 50 день
Після досягнення максимальної терапевтичної дози, хворі продовжували підтримуючу терапію у дозі 10^{-1} PNU / мл (1000,0 PNU), або по 10 крапель з червоного флакону тричі на тиждень протягом до 1 року лікування (сумарна доза 7244 PNU).		

За рік лікування хворі одержали препарат з поступово зростаючою концентрацією алергенів (6 флаконів з різними концентраціями мікст-алергенів) – сумарна доза 7244 PNU. Основний (ініціальний) курс лікування

тривав 50 днів, після чого переходили на підтримуючу терапію алергенами – загальною тривалістю лікування протягом одного року. Жодний хворий не вибув з дослідження.

Відповідно до інструкції препарату, 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 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 – 1000 PNU). 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 (1000 PNU) 3 рази на тиждень протягом до 1 року. Схема другого етапу сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії могла змінюватися залежно від стану хворого. У випадку погіршення загального стану або появи симптомів алергії рекомендувалось знизити нарощування дози алергену.

Лікування здійснювали під контролем лікуючого лікаря. Основний (ініціальний) курс лікування тривав 50 днів, після чого переходили на підтримуючу терапію алергенами. Оцінка клінічної ефективності АСІТ проводилася на підставі аналізу даних спостереження, функціонального обстеження та анкети-опитувальника (Додаток Б).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ХВОРИХ З ФУНГАЛЬНОЮ СЕНСИБІЛІЗАЦІЄЮ

З метою виявлення впливу фунгальної сенсibilізації на перебіг БА 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 позитивним прик-тестом до фунгальних мікст-алергенів), та 34 хворих з негативними фунгальними пробами, середній розмір папули ($1,1 \pm 0,1$) мм (група ПТФ- (група хворих з негативним прик-тестом до фунгальних мікст-алергенів)).

Не встановлено вірогідної різниці груп за віком, статевим складом (переважали жінки), давністю та тяжкістю перебігу астми, частотою загострень (див. табл. 2.2).

3.1 Клініко-анамнестичні особливості перебігу бронхіальної астми у хворих з фунгальною сенсibilізацією

Клініко-анамнестичні відмінності груп встановлено за ознакою погіршення симптомів у сирому приміщенні, яку визначали більшість хворих ПТФ+ групи – 63 особи (87,5 %, ДІ 77,6-94,1), тоді як серед хворих ПТФ- групи таку ознаку визначали 11 осіб (32,4 %, ДІ 17,4-50,5), $p < 0,05$.

За будь-якими іншими клініко-анамнестичними ознаками статистично підтверджених різниць встановлено не було.

3.2 Функціональні особливості перебігу бронхіальної астми у хворих з фунгальною сенсibilізацією

Основні показники функції зовнішнього дихання (ОФВ₁, ПШВ, СОШ₂₅₋₇₅) в групі хворих з наявністю позитивного шкірного тесту до

фунгальних алергенів були кращими, ніж у хворих іншої групи (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

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

Показник	Групи обстежених	
	ПТФ+ група (n = 72)	ПТФ- група (n=34)
ФЖЄЛ (форсована життєва ємність легень), % до належної величини	$81,1 \pm 2,0$	$73,2 \pm 3,7$
ОФВ1 (об'єм форсованого видиху за 1 секунду), %	$80,1 \pm 2,1^*$	$67,8 \pm 3,8$
ПШВ (пікова швидкість видиху), %	$77,7 \pm 2,0^*$	$67,1 \pm 3,9$
СОШ25-75, %	$71,2 \pm 2,3^*$	$57,6 \pm 4,5$

Примітка. * – різниця даного показника з показником іншої групи обстежених статистично значуща, $p < 0,05$.

3.3 Особливості шкірної чутливості до гістаміну та інших алергенів у хворих на бронхіальну астму з фунгальною сенсibiliзацією

Виявлена відмінність груп за розміром шкірної чутливості до гістаміну та до алергенів кліщів-мікст, які в ПТФ+ групі були вірогідно більшими (табл. 3.2).

Серед обстежених хворих з позитивною чутливістю до мікроміцетів було 54 хворих (75,0 %) з позитивною чутливістю до алергену кліщів-мікст (в середньому, $(4,4 \pm 0,5)$ мм, 3 хворих (4,2 %) з позитивною чутливістю до алергену шерсті кішки (середній розмір папули $(4,3 \pm 0,5)$ мм), 1 хворий (1,4 %) з позитивною чутливістю до шерсті собаки (розмір папули 3 мм), не виявлено хворих з чутливістю до алергенів шерсті кролика та вівці.

Таблиця 3.2

Показники шкірної чутливості до гістаміну та алергенів в прик-тесті у хворих на БА в залежності від шкірної чутливості до грибів, ($M \pm m$) %

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

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

Відзначимо, що серед хворих з негативною чутливістю до мікроміцетів тільки у 5 хворих (14,7 %) ($p < 0,05$, ДІ 0,447-0,758) спостерігалась позитивна чутливість до алергену кліщів-мікст (середній розмір папули ($3,0 \pm 0,0$) мм), але не виявлено хворих з чутливістю до алергенів шерсті кішки, собаки, кролика та вівці.

Отже, серед хворих на БА з позитивною чутливістю до мікроміцетів було вірогідно більше хворих (майже три чверті хворих) з позитивною чутливістю до алергену кліщів-мікст.

Таким чином, наявність позитивної шкірної чутливості до фунгальних мікст-алергенів в прик-тесті була пов'язана з рядом анамнестичних, функціональних та алергологічних ознак у хворих на БА, які можливо підсумувати наступними тезами:

– хворі на легку та середньої тяжкості БА з позитивними шкірними пробами до фунгальних мікст-алергенів (суміші плісняви побутової) не відрізнялись вірогідно за загальними клінічними характеристиками (віком, статевим складом, тяжкістю перебігу, давністю, частотою загострень), але визначали погіршення симптомів у сирому приміщенні (88 %);

– відмінними ознаками, які супроводжували фунгальну сенсibiliзацію

у хворих на легку та середньої тяжкості персистуючу БА, були:

- а) кращі показники функції зовнішнього дихання (ОФВ1, ПШВ, СОШ25-75),
- б) більш виразна шкірна чутливість до гістаміну;
- в) до алергенів кліщів-мікст (у 75,0 % хворих)

РОЗДІЛ 4

ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ХВОРИХ З ФУНГАЛЬНОЮ СЕНСИБІЛІЗАЦІЄЮ

З метою виявлення впливу фунгальної сенсibilізації на лабораторні прояви БА 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 позитивним прик-тестом до фунгальних мікст-алергенів), та 34 хворих з негативними фунгальними пробами, середній розмір папули ($1,1 \pm 0,1$) мм) (група ПТФ- група хворих з негативним прик-тестом до фунгальних мікст-алергенів).

4.1 Імунологічні особливості перебігу бронхіальної астми у хворих з фунгальною сенсibilізацією

Для визначення імунологічних особливостей перебігу БА у хворих з фунгальною сенсibilізацією в крові хворих були визначені зв'язані з патогенезом алергії рівні загального IgE, рівнів протифунгальних Ig E-антитіл з алергенами грибів *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium notatum*, *Mucor racemosus*, *Rhizopus nigricans*, а також IL4.

Рівні IgE були підвищеними, незалежно від наявності або відсутності пліснявих грибів в дихальних шляхах: в групі ПТФ+ до ($342,6 \pm 8,6$) МО/мл, в групі ПТФ- – до ($176,5 \pm 21,8$) МО/мл, в контролі ($28,5 \pm 4,7$) МО/мл, $p < 0,05$. При цьому в групі хворих з позитивною шкірною пробою рівень IgE був майже вдвічі вищий, ніж в групі хворих з негативною шкірною пробою ($p < 0,05$). Отже, наявність фунгальної сенсibilізації за умови позитивної шкірної проби пов'язана з підвищенням загального IgE в крові.

Одночасно в групі хворих з позитивною шкірною пробою до фунгальних алергенів підвищений рівень специфічних Ig E в крові до тих же алергенів визначався лише відносно *Aspergillus fumigatus* ($0,84 \pm 0,59$) kU / L

(при відсутності сенсibilізації показники, що визначалися, не перевищували 0,10 kU / L), *Mucor racemosus* ($0,81 \pm 0,56$) kU / L, *Rhizopus nigricans* ($1,90 \pm 0,73$) kU / L. При цьому позитивні серологічні проби визначались для Ig E *Aspergillus fumigatus* у 19 хворих (42,2 %), для Ig E *Mucor racemosus* – у 7 хворих (15,6 %), для Ig E *Rhizopus nigricans* – у 35 хворих (77,8 %). Отже, позитивна шкірна чутливість до пліснявих грибів у хворих на БА лише у 16 % – 78 % випадків супроводжувалась позитивними лабораторними сироватковими IgE тестами до цих мікроміцетів.

Не було визначено залежності сироваткового вмісту протифунгальних антиитіл з іншими лабораторними та клінічними ознаками. Не встановлено статистичного підтвердження наявності кореляційних зв'язків рівнів сироваткових фунгальних Ig E-антитіл з розмірами папули шкірних прик-тестів з фунгальними алергенами.

Виявлені наступні кореляційні зв'язки, $p < 0,05$: між рівнями Ig E-антитіл *A. fumigatus* та *Mucor spp.* ($r = 0,34$), *A. fumigatus* та *Rhizopus spp.* ($r = 0,60$), *Mucor spp.* та *Rhizopus spp.* ($r = 0,34$). Для Ig E-антитіл *Mucor spp.* виявлений зв'язок з еозинофілією мокротиння ($r = 0,32$) та шкірним прик-тестом з гістаміном ($r = 0,45$).

За рівнем IL-4, підвищений рівень якого свідчить про активацію реакцій Th2 типу, статистично підтвердженої різниці в групах хворих не встановлено: у хворих ПТФ+ групи середній рівень IL-4 дорівнював ($4,4 \pm 0,8$) пг / мл, у хворих ПТФ- – ($3,4 \pm 0,7$) пг / мл, $p > 0,05$, що у хворих обох груп не перевищувало контрольні показники (від 0 пг / мл до 10 пг / мл).

Отже, у хворих на БА з фунгальною сенсibilізацією спостерігався більш високий рівень IgE в крові, що супроводжувалося підвищеними рівнями деяких специфічних Ig E в крові (до *Aspergillus fumigatus*, *Mucor racemosus*, *Rhizopus nigricans*). Встановлені кореляційні зв'язки між рівнями специфічних імуноглобулінів E, а також зв'язок Ig E-антитіл до *Mucor sp.* з еозинофілією мокротиння та шкірним прик-тестом з гістаміном.

4.2 Особливості клітинного складу мокротиння у хворих на бронхіальну астму з фунгальною сенсibiliзацією

Хворі обох груп не розрізнялися за кількістю лейкоцитів та нейтрофілоцитів в мокротинні (табл. 4.1). Але у хворих ПТФ+ групи в мокротинні визначалась більша кількість еозинофілів, що було більш виразним проявом алергічної патології у даної групи хворих.

Таблиця 4.1

Особливості клітинного складу мокротиння у хворих на БА в залежності від шкірної чутливості до грибів ($M \pm m$) %

Показник (кількість клітин в полі зору)	Групи обстежених	
	ПТФ+ група (n=72)	ПТФ- група (n=34)
Лейкоцити мокротиння	$25,1 \pm 1,7$	$24,3 \pm 2,1$
Нейтрофілоцити мокротиння	$2,5 \pm 0,6$	$2,6 \pm 0,4$
Еозинофіли мокротиння	$3,7 \pm 0,6^*$	$1,2 \pm 0,5$

Примітка. * – різниця даного показника з показником іншої групи обстежених статистично значуща ($p < 0,05$).

Таким чином, наявність позитивної шкірної чутливості до фунгальних мікст-алергенів в прик-тесті була пов'язана з рядом лабораторних ознак у хворих на БА.

Відмінними ознаками, які супроводжували фунгальну сенсibiliзацію у хворих на персистуючу легку та середньої тяжкості БА, були:

- більш виразна еозинофілія мокротиння,
- вищий рівень сироваткового загального імуноглобуліну Е ($342,6 \pm 8,6$) Мо/мл,
- що віддзеркалювало більш виразні прояви алергічної патології у хворих на персистуючу легку та середньої тяжкості БА при наявності фунгальної сенсibiliзації.

Позитивна шкірна чутливість до фунгальних алергенів у хворих на БА супроводжувалась більш високим рівнем IgE в крові, але при цьому лише у 16 % – 78 % випадків спостерігались підвищення сироваткових специфічних протифунгальних IgE (до *Aspergillus fumigatus*, *Mucor racemosus*, *Rhizopus nigricans*).

Встановлені кореляційні зв'язки між рівнями специфічних імуноглобулінів E, а також зв'язок Ig E-антитіл до *Mucor* sp. з еозинофілією мокротиння та шкірним прик-тестом з гістаміном.

Не було визначено залежності сироваткового вмісту протифунгальних антитіл з іншими лабораторними та клінічними ознаками, серед яких не встановлено статистичного підтвердження наявності кореляційних зв'язків рівнів сироваткових фунгальних Ig E-антитіл з розмірами папули шкірних прик-тестів з фунгальними алергенами.

За рівнем IL-4 статистично підтвердженої різниці в групах хворих також не встановлено.

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ КОЛОНІЗАЦІЙНОЇ МІКРОФЛОРИ НИЖНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ З ФУНГАЛЬНОЮ СЕНСИБІЛІЗАЦІЄЮ

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

- група С+ складалась з хворих із дріжджоподібними мікроміцетами *Candida* в мокротинні (34 хворих);
- група С- складалась з хворих без *Candida* (72 хворих);
- група П+ складалась з хворих із пліснявими мікроміцетами в мокротинні (8 хворих);
- група П- складалась з хворих без пліснявих мікроміцетів (96 хворих): враховуючи виразну диспропорційність груп хворих П+ (n = 8) та П- (n = 96).

5.1 Відмінні риси бронхіальної астми в залежності від інфікованості нижніх дихальних шляхів хворих пліснявими мікроміцетами

З метою зменшення кількісної нерівності груп, вибірка хворих П- була скорочена до 25 осіб (надлишкова стратифікована вибірка); для зменшення систематичної помилки та для зрівняння з групою П+ за віком та давністю захворювання хворих розмір вибірки П- був зменшений за рахунок більш старших хворих з більшою давністю захворювання.

Серед обстежених 106 пацієнтів з легкою та середньої тяжкості БА було 8 хворих (7,5 %) з колонізацією дихальних шляхів пліснявими мікроміцетами, і всі вони належали до групи ПТФ+. Ці хворі були більш молодшими, з меншою давністю захворювання (табл. 5.1). В стратифікованій вибірці (без урахування факторів віку та давності захворювання на БА) хворі групи П+ відрізнялись більшим стажом куріння, серед них було більше хворих з іншими алергічними захворюваннями та тонзілектомією в анамнезі.

Не виключено, що саме куріння на фоні atopії та тонзілектомія сприяли колонізації їх дихальних шляхів пліснявими мікроміцетами.

Таблиця 5.1

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

Показник	Групи хворих (n = 33, 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)	
Вік (років) (n = 33, стратифікована вибірка)	49,0 ± 1,2		48,5 ± 1,5	
Давність захворювання (років) (n = 33, стратифікована вибірка)	5,9 ± 1,2		5,7 ± 0,5	
Куріння (пачко-років)	6,9 ± 1,9*		2,0 ± 1,2	
% хворих з алергічними захворюваннями в анамнезі	100,0* (100,0-68,8)	8	68,0 (46,5-85,1)	17
% хворих з тонзілектомією в анамнезі	100,0* (100,0-68,8)	8	52,0 (31,3-72,2)	13

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

Одночасно хворі з групи П+ мали кращі показники дихальної функції (ФЖЄЛ) та більший приріст ОФВ1 при бронходилятаційному тесті (табл. 5.2). Наявність стану більш виразної алергізації у таких хворих

Таблиця 5.2

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 (n = 33, стратифікована вибірка)	
	П+ (n = 8)	П- (n = 25)
ФЖЄЛ, % до належної величини	$91,6 \pm 1,5^*$	$80,7 \pm 3,8$
Бронходилятаційний тест: по зміненню ОФВ1, % приросту	$20,1 \pm 1,3^*$	$16,2 \pm 0,6$
Шкірна чутливість до гістаміну в прик-тесті (величина папули, мм)	$9,0 \pm 0,6^*$	$7,2 \pm 0,4$
Шкірна чутливість до алергенів грибів-мікст в прик-тесті (величина папули, мм)	$7,6 \pm 0,6^*$	$5,6 \pm 0,7$
Сума логарифмів концентрації бактерій в мокротинні (ум. од.)	$8,4 \pm 0,9^*$	$3,9 \pm 0,6$
Сума логарифмів концентрації сапрофітних бактерій в мокротинні (ум. од.)	$3,3 \pm 1,3$	$1,6 \pm 0,3$
Сума логарифмів концентрації умовно-патогенних Грам+ бактерій в мокротинні (ум. од.)	$5,1 \pm 1,0^*$	$2,2 \pm 0,4$
Логарифм концентрації <i>Candida spp.</i> в мокротинні (ум. од.)	$4,1 \pm 0,7^*$	$1,1 \pm 0,4$
Сума логарифмів концентрації бактерій та грибів <i>Candida</i> в мокротинні (од.)	$12,6 \pm 0,9^*$	$5,2 \pm 0,7$

Примітка. * – різниця між приведеними показниками двох груп

статистично значуща ($p < 0,05$).

підтверджувала більш виражена шкірна чутливість до гістаміну в прик-тесті. Характерно, що більш виражена шкірна чутливість до алергенів грибів-мікст в прик-тесті очевидно була пов'язаною з колонізацією дихальних шляхів пліснявими грибами. За чутливістю до інших алергенів (кліщів домашнього пилу, шерсті кішки, собаки, вівці) різниці по групах не було встановлено.

Характерно, що мокротиння хворих групи П+ містило більшу кількість штамів мікроорганізмів, переважно, за рахунок бактерій (більше – умовно-патогенних Грам+ бактерій) та *Candida spp.*, і сумарний логарифм їх концентрації дорівнював 12,6 ум. од. проти 5,2 ум. од. в групі П-.

Відзначимо, що в загальній виборці П- ($n = 106$) всі перелічені відмінності груп зберігались, але показники дихальної функції (в тому числі, ОФВ1 та пікова швидкість видиху) були вірогідно більш гіршими.

Таким чином, колонізація пліснявими мікроміцетами дихальних шляхів хворих на легку та середньої тяжкості персистуючу БА спостерігалась в 7,5 % випадків, переважала серед більш молодих хворих, з меншою давністю захворювання, була пов'язаною із курінням та atopічним станом, відповідала кращим показникам дихальної функції (ФЖЄЛ) з більшим приростом ОФВ1 при бронходилятаційному тесті, з більш вираженою шкірною чутливістю до гістаміну та алергенів грибів-мікст в прик-тесті. Спостерігалось також збільшення колонізації дихальних шляхів таких хворих мікроорганізмами, переважно, бактеріями (за рахунок умовно-патогенних Грам+ бактерій) та *Candida spp.* Не було встановлено вірогідної різниці між групами хворих С+ та С- , П+ та П- за іншими дослідженими показниками, зокрема: вмістом протифунгальних Ig Е-антитіл (до *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium notatum*, *Mucor racemosus*, *Rhizopus nigricans*) у сироватці крові, рівнями сироваткового загального IgE та інтерлейкіну 4.

Отже, наявність більш вираженої шкірної чутливості до алергенів пліснявих грибів-мікст у цих хворих свідчила про формування виразної

фунгальної сенсibiliзації, що, певно, віддзеркалювало вплив пліснявих грибів дихальних шляхів хворих на перебіг легкої та середньої тяжкості персистуючої БА, незважаючи на відсутність зв'язку з сироватковими рівнями протифунгальних Ig E-антитіл.

5.2 Відмінні риси бронхіальної астми в залежності від інфікованості нижніх дихальних шляхів хворих грибами рода *Candida spp.*

Кількість грибів *Candida* в дихальних шляхах хворих на персистуючу легку та середньої тяжкості БА не була зв'язаною з наявністю позитивної шкірної чутливості до мікст-алергенів пліснявих грибів. Так, логарифм концентрації *Candida* в мокротинні у хворих групи ПТФ+ дорівнювала ($1,6 \pm 0,8$) ум. од., у хворих групи ПТФ- – ($1,0 \pm 0,3$) ум. од., $p > 0,05$.

Встановлено, що *Candida* в дихальних шляхах хворих на персистуючу легку та середньої тяжкості БА серед всіх обстежених визначались у 34 хворих (32,1 %). Хворі на БА з наявністю *Candida* в мокротинні були більш старшими (табл. 5.3). Їх мокротиння містило більше лейкоцитів, що, ймовірно, було обумовлено більшою кількістю вмісту в ньому бактерій (кількості штамів та концентрації бактерій) за рахунок сапрофітних бактерій та умовно-патогенних Грам+ бактерій в мокротинні.

Отже, наявність кандид у дихальних шляхах 32,1 % хворих на БА була пов'язаною із помірним лейкоцитозом мокротиння та збільшенням колонізації дихальних шляхів сапрофітними бактеріями, а також умовно-патогенними Грам+ бактеріями, і сумарний логарифм концентрації бактерій в мокротинні дорівнював 9,2 ум. од. проти 2,0 ум. од. в групі С-.

Таблиця 5.3

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

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

Примітка. Різниця між всіма приведеними показниками двох груп статистично значуща ($p < 0,05$).

Таким чином, наявність позитивної шкірної чутливості до фунгальних мікст-алергенів в прик-тесті була пов'язана з рядом мікробіологічних ознак у хворих на БА.

У хворих на легку та середньої тяжкості персистуючу бронхіальну астму (БА) колонізація дихальних шляхів кандидами спостерігалась в 32 % випадків, пліснявими мікроміцетами – в 7,5 % випадків.

Наявність кандид у дихальних шляхах хворих на легку та середньої тяжкості персистуючу БА була пов'язана зі збільшенням колонізації дихальних шляхів сапрофітними бактеріями, а також умовно-патогенними Грам+ бактеріями, і, в певних межах, не здійснювала вираженого негативного впливу на прербіг БА.

Колонізація пліснявими мікроміцетами дихальних шляхів у хворих на

легку та середньої тяжкості персистуючу БА спостерігалась серед більш молодих, з меншою давністю захворювання хворих, з кращими показниками легеневої функції та наявністю atopії, зі стажем куріння.

Колонізація пліснявими мікроміцетами дихальних шляхів хворих на персистуючу легку та середньої тяжкості БА сприяла формуванню виразної фунгальної сенсibiliзації до плісняви (що проявлялося у вигляді підвищеної шкірної чутливості до алергенів грибів-мікст), а також було пов'язано зі збільшенням колонізації дихальних шляхів іншими мікроорганізмами (переважно, умовно-патогенними Грам+ бактеріями та *Candida spp.*), що свідчило про ослаблення захисних механізмів слизової дихальних шляхів при колонізації пліснявою.

РОЗДІЛ 6

ВПЛИВ ПРОТИФУНГАЛЬНОЇ СУБЛІНГВАЛЬНОЇ АСІТ НА ПЕРЕБІГ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ХВОРИХ З ФУНГАЛЬНОЮ СЕНСИБІЛІЗАЦІЄЮ

З метою вивчення ефективності протифунгальної сублінгвальної АСІТ була сформована група АСІТФ (група хворих, яким проводилась АСІТ фунгальними мікст-алергенами), до якої серед всіх 106 обстежених хворих, на підставі критеріїв включення та відсутності критеріїв виключення, було відібрано 45 хворих (42,5 %) на БА з позитивними шкірними пробами до фунгальних мікст-алергенів від 20 до 71 років, середній вік ($46,6 \pm 1,3$) років.

АСІТ проводилась сублінгвальним методом з використанням фунгальних мікст-алергенів, переважно, внутрішніх приміщень (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium notatum*, *Mucor racemosus*, *Rhizopus nigricans*) (виробництва Севафарма, Чеська Республіка) протягом року за схемою, яка вказана в інструкції, з поступовим збільшенням дози алергенів. За рік лікування хворі одержали по 6 флаконів препарату з різною концентрацією алергенів, як базисний курс, з продовженням підтримуючої дози 1000 PNU по 10 крапель тричі на тиждень. За рік лікування пацієнти сумарно отримали 7244 PNU протифунгальних мікст-алергенів. Жодний хворий не вибув з дослідження.

6.1 Вплив протифунгальної сублінгвальної АСІТ на клінічні показники у хворих на бронхіальну астму з фунгальною сенсibilізацією

При аналізі даних щоденнику самоконтролю пацієнтів було встановлено вірогідну динаміку суб'єктивних клінічних показників, які віддзеркалювали самопочуття хворих за рік застосування АСІТ (табл. 6.1). За всіма показниками було визначено покращення (зниження кількості балів), але статистично підтвердження було одержано за показниками, які

віддзеркалювали тяжкість симптомів астми вранці після сну, обмеження в повсякденній діяльності, силу задишки внаслідок астми та кількість часу, коли у грудях відмічено хрипи протягом минулих 7 днів.

Таблиця 6. 1

Динаміка клінічних показників (за опитувальником АСQ-5), які віддзеркалюють самопочуття хворих на БА під час застосування протифунгальної АСІТ (в балах)

Питання, на яке відповідав хворий	Відповідь хворих (при оцінці за 5-бальною шкалою)	
	до лікування (n = 45)	через рік АСІТ (n = 45)
Як часто протягом минулих 7 днів Ви прокидались вночі від БА?	1,73 ± 0,43	0,89 ± 0,27
Наскільки важкими були симптоми астми вранці після сну протягом 7 днів?	1,84 ± 0,37	0,56 ± 0,41*
Чи були Ви обмежені в повсякденній діяльності протягом минулих 7 днів?	2,00 ± 0,39	0,33 ± 0,37*
Наскільки сильно відчуваєте задишку внаслідок астми протягом минулих 7 днів?	2,13 ± 0,43	0,56 ± 0,50*
Скільки часу Ви відмічали хрипи у грудях протягом минулих 7 днів?	1,98 ± 0,41	0,64 ± 0,39*

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

Отже, застосування протифунгальної АСІТ протягом року у хворих на БА здійснювало виразний позитивний клінічний ефект, який проявлявся в суб'єктивному покращенні стану хворих за рахунок зменшення тяжкості симптомів астми вранці після сну, обмеження в повсякденній діяльності, сили задишки та кількість часу, коли у грудях відмічено хрипи.

6.2 Вплив протифунгальної сублінгвальної АСІТ на показники якості життя у хворих на бронхіальну астму з фунгальною сенсibilізацією

Поліпшення функції легень супроводжувалося поліпшенням якості життя всіх обстежених хворих. Так, за опитувальником контролю астми АСQ-5 середня кількість балів знизилася з $(2,01 \pm 0,29)$ балів до $(0,58 \pm 0,18)$ балів, $p < 0,05$.

При цьому, якщо у переважної більшості хворих (62,2 %) до проведення АСІТ, за результатами тесту, визначалася неконтрольована БА, то після проведення АСІТ – тільки у 2,2 % хворих (табл. 6.4). Доброго контролю до лікування не було, а після курсу АСІТ – у 86,7 % хворих. Частковий контроль до лікування був виявлений у 37,8 % хворих, а після курсу АСІТ – у 11,1 % хворих. Отже, після проведення АСІТ у 97,8 % хворих астма стала, переважно, контрольованою або частково контрольованою (до АСІТ ця цифра дорівнювала 37,8 %), і кількість хворих з контрольованою або частково контрольованою БА збільшилось на 27 осіб (60,0 %) (табл. 6.2).

Отже, ефективність лікування хворих на БА за допомогою використання сублінгвальної АСІТ з фунгальними мікст-алергенами можливо оцінити як відсоток зниження кількості хворих з неконтрольованою БА: 28 осіб (до лікування) і 1 особа (після лікування) дорівнює 27 осіб, що складає серед 45 хворих 60,0 %. При цьому доза інгаляційних глюкокортикоїдних препаратів була знижена у 28 хворих (62,2 %).

Таблиця 6.2

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 через 12 місяців	
	% 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 з відповідним показником після лікування статистично значуща, $p < 0,05$.

Таким чином, можливо заключити, що використання сублінгвальної АСІТ з фунгальними мікст-алергенами у хворих з грибковою сенсibiliзацією (позитивними шкірними тестами до фунгальних мікст-алергенів) підвищувало ефективність лікування хворих на БА на 60 %, що виражалось у зменшенні кількості хворих з неконтрольованою БА.

6.3 Вплив протифунгальної сублінгвальної АСІТ на показники функції легень у хворих на бронхіальну астму з фунгальною сенсibiliзацією

За час проведення АСІТ встановлено позитивну динаміку основних показників ФЗД (ФЖЄЛ, ОФВ1, ПШВ, СОШ25-75) через 6 місяців АСІТ, а також через 12 місяців АСІТ: ФЖЄЛ на 11,5 % відносно належної величини,

ОФВ1 – на 14,5 %, ПШВ – на 18,3 %, СОШ25-75 – на 27,6 % (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

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

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

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 ($< 0,05$).

6.4 Вплив протифунгальної сублінгвальної АСІТ на клітинний склад мокротиння у хворих на бронхіальну астму з фунгальною сенсibilізацією

Одночасно в динаміці спостереження клітинного складу мокротиння виявилось значне зменшення кількості лейкоцитів, в основному, за рахунок еозинофілів (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

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 ($< 0,05$).

6.5 Вплив протифунгальної сублінгвальної АСІТ на шкірну чутливість до фунгальних мікст-алергенів та інших алергенів у хворих на бронхіальну астму з фунгальною сенсibiliзацією

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, $p < 0,05$.

При цьому не відмічено змін у шкірній чутливості до гістаміну: ($7,9 \pm 0,5$) мм до ($7,9 \pm 0,5$) мм, $p > 0,05$, та до алергенів побутових кліщів – ($3,6 \pm 0,7$) мм до ($3,4 \pm 0,8$) мм, $p > 0,05$, кішки, собаки, кролика та вівці.

Таким чином, на фоні проведення сублінгвальної АСІТ

протифунгальними алергенами за рік спостереження у хворих на БА було зареєстровано збільшення показників функції зовнішнього дихання, покращення клітинного складу мокротиння (зменшення вмісту лейкоцитів, переважно, за рахунок еозинофілів), зменшення шкірної чутливості до фунгальних мікст-алергенів, що свідчило про ефективність АСІТ в комплексному лікуванні хворих.

6.6 Побічні ефекти при проведенні протифунгальної сублінгвальної АСІТ у хворих на бронхіальну астму з фунгальною сенсibiliзацією

Ні у кого з хворих не спостерігалось тяжких побічних ефектів, але незначні побічні реакції були відзначені у 44 хворих (97,8 %). Найчастіше визначались кашель, нежить, чхання, першіння в горлі, свербіння шкіри (в 53 % – 31 % хворих) (табл. 6.5).

Всі побічні ефекти були нетяжкими, виникали, переважно, через 30-60 хвилин після першого прийому алергенів (хворі при цьому застосовували таблетку антигістамінного засобу: дезлоратадин, 5 мг, левоцитеризин, 5 мг, або цетиризин, 10 мг, – прийом якого здійснювався протягом декількох днів (3-5 днів), зникали через 2-3 години. При повторному прийомі препарату (без збільшення дозування) вони були менш вираженими і у переважної більшості хворих вже не виникали на 3-5-й день лікування.

Таким чином, проведення протифунгальної сублінгвальної АСІТ на фоні базисної терапії хворих на БА протягом року мало виразний позитивний ефект, що проявилось збільшенням показників зовнішнього дихання (ФЖЄЛ, ОФВ1, ПШВ, СОШ25-75), покращенням клітинного складу мокротиння (зменшення вмісту лейкоцитів, переважно, за рахунок еозинофілів), зменшенням шкірної чутливості до фунгальних мікст-алергенів, а також поліпшенням якості життя та трансформацією БА, переважно, в контрольовану або частково контрольовану форму у 83-89 % хворих.

Таблиця 6.5

Частота виникнення побічних ефектів у 45 хворих на БА при
проведенні протифунгальної АСІТ

Побічний ефект	Частота виникнення		Побічний ефект	Частота виникнення	
	%	n		%	n
Кашель	53,3	24	Слабкість	4,4	2
Нежить	46,7	21	Втомлюваність	4,4	2
Чхання	42,2	19	Набряк язика	2,2	1
Свербіння шкіри	35,6	16	Утруднене дихання (ядуха)	2,2	1
Першіння в горлі	31,1	14	Кропив'янка	2,2	1
Сльозотеча	13,3	6	Підвищення температури тіла	0,0	0
Сонливість	6,7	3	Анафілактичний шок	0,0	0
Печія	4,4	2	Бронхоспазм	0,0	0

Примітки:

1. % – відсоток хворих,
2. n – абсолютна кількість хворих.

Нетяжкі побічні реакції визначалися у 98 % хворих на БА при проведенні протифунгальної сублінгвальної АСІТ, найчастіше у вигляді кашлю, нежитю, чхання, першіння в горлі, свербіння шкіри (в 53%-31% хворих), які усувалися при проведенні симптоматичної терапії і не вимагали відміни АСІТ.

Позитивний ефект при проведенні протифунгальної сублінгвальної АСІТ хворим на легку та середньої тяжкості персистуючу бронхіальну астму

з позитивними реакціями негайного типу до фунгальних шкірних алергенів свідчив про важливу роль фунгальної алергії до побутової плісняви в перебігу захворювання.

Позитивні реакції негайного типу до фунгальних шкірних алергенів серед дорослих хворих на легку та середньої тяжкості персистуючу БА є показанням для проведення протифунгальної сублінгвальної АСІТ.

РОЗДІЛ 7

ЕФЕКТИВНІСТЬ АСІТ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ СТАРШЕ 50 РОКІВ З ФУНГАЛЬНОЮ СЕНСИБІЛІЗАЦІЄЮ

З метою вивчення ефективності протифунгальної сублінгвальної АСІТ у хворих на БА старше 50 років в групі АСІТФ (з позитивною шкірною пробою до фунгальних мікст-алергенів, яким проводилась АСІТ фунгальними мікст-алергенами) були сформовані 2 групи:

– група АСІТФ50- (група хворих 49 років та молодше з позитивним прик-тестом до фунгальних мікст-алергенів, яким проводилась АСІТ) (контрольна) – 27 хворих віком від 20 до 49 років включно (середній вік $39,6 \pm 1,1$ років) та

– група АСІТФ50+ (група хворих 50 років та старше з позитивним прик-тестом до фунгальних мікст-алергенів, яким проводилась АСІТ) (основна) – 18 хворих старше 50 років, вік від 50 до 71 років (середній вік $57,1 \pm 1,4$ років).

Обидві групи були ідентичними за реакцією шкірної чутливості у прик-тесті у хворих до гістаміну і фунгальних мікст-алергенів - відповідно ($8,3 \pm 0,4$) мм і ($8,7 \pm 0,5$) мм у хворих АСІТФ50- групи і ($8,1 \pm 0,4$) мм, $p > 0,05$, та ($7,9 \pm 0,4$) мм, $p > 0,05$, у АСІТФ50+ групі.

7.1 Особливості перебігу бронхіальної астми у хворих старше 50 років з фунгальною сенсibilізацією

Хворі обох груп відрізнялися за такими показниками (табл. 7.1). В АСІТФ50+ групі відзначалася більша давність захворювання і менший показник ОФВ1, що було природним внаслідок впливу факторів віку та тривалості захворювання. Зрозуміло, що це обумовлювало те, що в АСІТФ50+ групі було менше хворих з персистуючою легкою астмою і більше на персистуючу БА середньої тяжкості.

Таблиця 7.1

Відмінності груп хворих на БА в залежності від віку ($M \pm m$),

Показник	Групи хворих			
	АСІТФ50- (n = 27)		АСІТФ50+ (n = 18)	
Вік (років)	39,6 ± 1,1		57,1 ± 1,4	
Давність захворювання (років)	5,2 ± 0,9		11,4 ± 1,5	
ОФВ1 (%)	93,4 ± 1,7		82,1 ± 4,4	
	% хворих (ДІ)	n	% хворих (ДІ)	n
Кількість хворих з персистуючою легкою астмою	59,3 (38,8-77,6)	16	11,1 (1,4-34,7)	2
Кількість хворих з персистуючою астмою середньої тяжкості	40,7 (22,4-61,2)	11	88,9 (65,3-98,6)	16

Примітка. Різниця між всіма приведеними показниками двох груп статистично значуща ($p < 0,05$).

7.2 Вплив протифунгальної сублінгвальної АСІТ на клінічні показники у хворих на бронхіальну астму з фунгальною сенсibiliзацією старше 50 років

При аналізі даних щоденнику самоконтролю пацієнтів було встановлено вірогідну динаміку суб'єктивних клінічних показників, які віддзеркалювали самопочуття хворих протягом минулих 7 днів через рік застосування АСІТ (табл. 7.2). За всіма показниками було визначено покращення (зниження кількості балів).

Отже, застосування протифунгальної АСІТ протягом року у хворих на БА здійснювало виразний позитивний клінічний ефект, який проявлявся в

Таблиця 7. 2

Динамика клінічних показників (за опитувальником АСQ-5), які віддзеркалюють самопочуття хворих на БА старше 50 років під час застосування протифунгальної АСІТ (в балах)

Питання, на яке відповідав хворий	Відповідь хворих (при оцінці за 5-бальною шкалою)	
	до лікування (n = 18)	через рік АСІТ (n = 18)
Як часто протягом минулих 7 днів Ви прокидались вночі від БА?	1,56 ± 0,20	0,89 ± 0,08*
Наскільки тяжкими були симптоми астми вранці після сну протягом 7 днів?	1,67 ± 0,14	0,72 ± 0,14*
Чи були Ви обмежені в повсякденній діяльності протягом минулих 7 днів?	1,94 ± 0,15	0,33 ± 0,14*
Наскільки сильно відчуваєте задишку внаслідок астми протягом минулих 7 днів?	1,83 ± 0,15	0,50 ± 0,12*
Скільки часу Ви відмічали хрипи у грудях протягом минулих 7 днів?	2,17 ± 0,20	0,67 ± 0,16*

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

суб'єктивному покращенні стану хворих за рахунок зменшення кількості прокидання вночі, тяжкості симптомів астми вранці після сну, обмеження в повсякденній діяльності, сили задишки та кількість часу, коли у грудях

відмічено хрипи.

7.3 Ефективність протифунгальної сублінгвальної АСІТ у хворих на бронхіальну астму старше 50 років з фунгальною сенсibiliзацією за показниками якості життя

Поліпшення функції легень супроводжувалося поліпшенням якості життя всіх обстежених хворих. Так, за опитувальником контролю астми АСQ-5 середня кількість балів знизилася в АСІТФ50- групі з $(2,01 \pm 0,29)$ балів до $(0,58 \pm 0,18)$ балів, $p < 0,05$; у АСІТФ50+ групі - з $(1,83 \pm 0,11)$ балів до $(0,62 \pm 0,07)$ балів, $p < 0,05$.

При цьому якщо в АСІТФ50- групі у переважної більшості хворих (74,1 %) до проведення АСІТ, за результатами тесту, відзначалася неконтрольована БА, а у всіх інших хворих частково контрольована форма – у 25,9 %, то після її проведення у всіх 100 % хворих БА стала контрольованою або частково контрольованою (за рахунок 88,9 % хворих з добрим контролем) (табл. 7.3). Отже, кількість хворих АСІТФ50- групи з контрольованою та частково контрольованою астмою збільшилось з 7 хворих до 27 хворих – додатково на 20 осіб (74,1 %).

Серед хворих АСІТФ50+ групи до лікування спостерігалось більше хворих з частковим контролем БА (55,6 %) (контрольованої не було ні в кого) і менше пацієнтів з неконтрольованою астмою (44,4 %), $p < 0,05$. Однак після проведення АСІТ, як і в АСІТФ50- групі, у більшості хворих АСІТФ50+ групи астма також стала контрольованою (83,3 %) або частково контрольованою (у 11,1 %), всього – у 94,4 % хворих. Отже, кількість хворих АСІТФ50+ групи з контрольованою та частково контрольованою астмою збільшилось на 7 осіб (38,8 %). Не було відмічено ефекту в одного хворого АСІТФ50+ групи (5,6 %), в якого астма залишалася неконтрольованою.

Отже, АСІТ сприяла значному покращенню якості життя хворих на БА старше 50 років.

Таблиця 7.3

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

Показник	Групи обстежених			
	АСІТФ50- група (n = 27)		АСІТФ50+ група (n = 18)	
	% хворих (ДІ)	n	% хворих (ДІ)	n
Добрий контроль БА (< 0,75 бали) до лікування	0,0 (0,0-10,5)	0	0,0 (0,0-15,3)	0
після лікування	88,9# (70,8-97,6)	24	83,3# (58,6-96,4)	15
Частковий контроль БА (= 0,75-1,5 бали) до лікування	25,9 (11,1-46,3)	7	55,6* (30,8-78,5)	10
після лікування	11,1 (2,4-29,2)	3	11,1# (1,4-34,7)	2
Відсутність контролю БА (>1,5 бали) до лікування	74,1 (53,7-88,9)	20	44,4* (21,5-69,2)	8
після лікування	0,0# (0,0-10,5)	0	5,6# (0,1-27,3)	1

Примітки:

1. * - різниця показника АСІТФ50- групи з відповідним показником АСІТФ50+ групи різниця даного показника статистично значуща, $p < 0,05$,
2. # - різниця даного показника до проведення АСІТ з відповідним показником після лікування через 12 місяців статистично значуща, $p < 0,05$.

7.4 Ефективність протифунгальної сублінгвальної АСІТ у хворих на бронхіальну астму старше 50 років з фунгальною сенсibiliзацією за легeneвими функціональними показниками

За час проведення АСІТ виявлено позитивну динаміку основних показників функції зовнішнього дихання (ФЖЄЛ, ОФВ1, ПШВ, СОШ25-75) як через 6 місяців, так і через 12 місяців АСІТ. Так, у хворих АСІТФ50- група початково мали практично нормальні показники функції зовнішнього дихання, через 6 місяців спостереження відзначалася їх позитивна динаміка ($p < 0,05$), і через 12 місяців - додаткове їх зростання (крім ФЖЄЛ) (табл. 7.4). Через 12 місяців лікування у хворих молодше 50 років ФЖЄЛ збільшилась на 10,6 %, ОФВ1 – на 12,6 %, ПШВ – на 19,6 %, СОШ25-75 – на 30,4 %.

Таблиця 7.4

Динаміка показників функції зовнішнього дихання у хворих на БА молодше 50 років (АСІТФ50- група) під впливом протифунгальної АСІТ
($M \pm m$)

Показники	Групи обстежених (n = 27)		
	до лікування	через 6 місяців АСІТ	через 12 місяців АСІТ
	1	2	3
ФЖЄЛ, %	91,8 ± 1,9	99,4 ± 1,3*	101,5 ± 1,1
	p1,2, p1,3		
ОФВ1, %	93,4 ± 1,7*	100,3 ± 1,6*	105,2 ± 1,3*
	p1,2, p1,3	p2,3	
ПШВ, %	84,7 ± 1,7	94,8 ± 0,9	101,3 ± 0,8*
	p1,2, p1,3	p2,3	
СОШ25-75, %	79,6 ± 1,9	94,6 ± 1,2	103,8 ± 1,6*
	p1,2, p1,3	p2,3	

Примітки:

1. p1,2 - різниця даного показника з показником групи обстежених

через 6 місяців АСІТ статистично значуща ($p < 0,05$),

2. $p_{1,3}$ - різниця даного показника з показником групи обстежених через 12 місяців АСІТ статистично значуща ($p < 0,05$),

3. $p_{2,3}$ - різниця даного показника з показником групи обстежених через 12 місяців АСІТ статистично значуща ($p < 0,05$),

4. * - різниця даного показника з відповідним показником АСІТФ50+ групи хворих статистично значуща, $p < 0,05$.

У хворих АСІТФ50+ групи через 6 місяців лікування найбільше виріс показник ОФВ1, залишаючись при цьому (як і ФЖЄЛ) нижче, ніж у хворих АСІТФ50- групи (табл. 7.5). Однак через 12 місяців всі представлені в табл. 7.2 показники збільшилися в порівнянні з вихідними, залишаючись нижче, ніж відповідні показники АСІТФ50- групи, $p < 0,05$. Через 12 місяців лікування у хворих старше 50 років ФЖЄЛ збільшилась на 13,0 %, ОФВ1 – на 17,7 %, ПШВ – на 16,6 %, СОШ25-75 – на 23,4 %.

7.5 Ефективність протифунгальної сублінгвальної АСІТ у хворих на бронхіальну астму старше 50 років з фунгальною сенсibiliзацією за чутливістю шкіри до фунгальних мікст-алергенів

При повторному дослідженні через 12 місяців лікування відзначено достовірне ($p < 0,05$) зниження чутливості шкіри до фунгальних мікст-алергенів як в АСІТФ50- групі - з $(8,7 \pm 0,5)$ мм до $(2,0 \pm 0,5)$ мм, так і в АСІТФ50+ групі хворих - з $(7,9 \pm 0,4)$ мм до $(1,7 \pm 0,1)$ мм. Відзначимо, що шкірна чутливість до гістаміну в обох групах практично не змінювалася.

Таблиця 7.5

Динаміка показників функції зовнішнього дихання у хворих на БА старше 50 років (АСІТФ50+ група) під впливом протифунгальної АСІТ ($M \pm m$)

Показники	Групи обстежених (n = 18)		
	до лікування	через 6 місяців АСІТ	через 12 місяців АСІТ
	1	2	3
ФЖЄЛ, %	$84,0 \pm 4,0$	$92,0 \pm 3,3^*$	$94,9 \pm 3,3$
	p1,3		
ОФВ1, %	$82,1 \pm 4,4^*$	$91,8 \pm 3,2^*$	$96,6 \pm 3,1^*$
	p1,3		
ПШВ, %	$82,4 \pm 3,8$	$91,6 \pm 2,4$	$96,1 \pm 1,9^*$
	p1,2, p1,3		
СОШ25-75, %	$75,2 \pm 5,7$	$88,9 \pm 5,0$	$92,8 \pm 4,7^*$
	p1,3		

Примітки:

1. p1,2 - різниця даного показника з показником групи обстежених через 6 місяців АСІТ статистично значуща ($p < 0,05$),
2. p1,3 - різниця даного показника з показником групи обстежених через 12 місяців АСІТ статистично значуща ($p < 0,05$),
3. p2,3 - різниця даного показника з показником групи обстежених через 12 місяців АСІТ статистично значуща ($p < 0,05$),
4. * - різниця даного показника з відповідним показником АСІТФ50-групи хворих статистично значуща ($p < 0,05$).

7.6 Побічні ефекти при проведенні протифунгальної сублінгвальної АСІТ у хворих на бронхіальну астму старше 50 років з фунгальною сенсibiliзацією

Ні у кого з хворих не спостерігалось тяжких побічних ефектів, але нетяжкі побічні реакції були відзначені у 26 хворих (96,3 %) АСІТФ50- групи і у всіх 18 хворих (100,0 %) АСІТФ50+ групи, що визначалися практично з однаковою частотою, $p > 0,05$, - в середньому, у 97,8 % хворих (45 осіб), $p > 0,05$. В цілому найчастіше відзначалися ($p > 0,05$):

- кашель (в АСІТФ50- групі – 13 хворих, 48,1 %, в АСІТФ50+ групі – 11 хворих, 61,1 %);
- нежить (відповідно 15 хворих, 55,6 %, і 6 хворих, 33,3 %);
- чхання (відповідно 13 хворих, 48,1 %, і 6 хворих, 33,3 %);
- свербіж шкіри (відповідно 9 хворих, 33,3 %, і 7 хворих, 38,9 %);
- першіння в горлі (відповідно 8 хворих, 29,6 %, і 6 хворих, 33,3 %);
- слюзотеча (відповідно 3 больних, 11,1 %, і 3 хворих, 16,7 %).

Всі побічні ефекти були легкими, виникали, в основному, через 30-60 хвилин після першого прийому алергенів (хворі при цьому застосовували таблетку протигістамінного засобу), зникали через 2-3 години. При повторному прийомі препарату (без збільшення дозування) симптоми були менш вираженими і у переважної більшості хворих вже не відзначалися на 3-5-й день лікування незалежно від віку.

Таким чином, проведення сублінгвальної АСІТ протифунгальними алергенами внутрішніх приміщень показало однаково позитивні результати у дорослих хворих на персистуючу легку та середньої тяжкості БА, включаючи осіб старше 50 років.

Одержані дані дозволяють зробити висновки, що:

- хворі на персистуючу легку та середньої тяжкості БА старше 50 років відрізнялись від більш молодих хворих дещо гіршими функціональними

респіраторними показниками (ОФВ1), меншим відсотком хворих з легкою та неконтрольованою БА;

– проведення АСИТ з протифунгальними мікст-алергенами внутрішніх приміщень у дорослих хворих на персистуючу легку та середньої тяжкості БА було ефективним, включаючи осіб старше 50 років. Це підтверджувалося позитивною динамікою показників функції зовнішнього дихання, зниженням шкірної чутливості до фунгальних мікст-алергенів, трансформацією БА в контрольовану та частково контрольовану форму у 94 % хворих. У осіб старше 50 років динаміка показників функції зовнішнього дихання була менш вираженою;

– легкі побічні реакції при проведенні протифунгальної сублінгвальної АСИТ з мікст-алергенами внутрішніх приміщень у осіб старше 50 років майже не відрізнялись від таких у більш молодих осіб і реєструвались у всіх (100 %) більш старших хворих на БА, найчастіше у вигляді кашлю, нежитю, чхання, першіння в горлі, свербіння шкіри;

– позитивні шкірні реакції негайного типу до фунгальних мікст-алергенів внутрішніх приміщень серед дорослих хворих на персистуючу легку та середньої тяжкості БА є показанням для проведення протифунгальної сублінгвальної АСИТ, включаючи хворих старше 50 років.

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

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. осіб в 2001 році [21], 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 [91, 160, 189, 240]. Є повідомлення про мікробіологічне підтвердження наявності різних мікроміцетів у 70 % хворих на БА в бронхіальному конденсаті повітря, що видихається (у здорових – 0 %) [76].

За останні 20 років одержані неспростовні докази того, що мікроміцети можуть бути основними тригерами алергічних захворювань [34,101, 155]. Але роль грибкової алергії в розвитку алергічних захворювань залишається неоднозначною і продовжує активно вивчатись [24, 126, 127, 133, 186].

На сьогоднішній день вважають добре задокументованими дослідження стосовно значення грибів з родів *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*, і *Malassezia* в розвитку або погіршенні перебігу алергічних захворювань [121, 122, 155]. Такі дані потребують проведення додаткових лікувально-діагностичних заходів у хворих на БА з урахуванням цього фактору.

Сучасна терапія БА передбачає комплексний підхід до ведення пацієнтів і включає в себе різнобічні заходи, у тому числі фармакологічне лікування, алерген-специфічну імунотерапію (АСІТ) (GINA 2017, наказ МОЗ № 868 від 08.10.2013 р.). АСІТ є класичним методом патогенетичної терапії БА, яка сприяє зниженню клінічних ознак алергічної патології [106, 150, 191].

Діагностиці та проведенню АСІТ при наявності грибкової 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. Найбільш перспективними протигрибковими алергенами є моноалергени (особливо рекомбінантні), але дослідження їх ефективності тривають.

Нещодавно зареєстровані в нашій країні фунгальні мікст-алергени, також не набули широкого застосування внаслідок недостатнього вивчення їх дії. Вони можуть мати добру ефективність у деяких хворих внаслідок існування перехресної фунгальної сенсibilізації, яка є характерною для багатьох мікроміцетів [183, 233, 240].

Серед різних методів АСІТ набуває все більшого розповсюдження сублінгвальна АСІТ, що має, за попередніми оцінками, не меншу ефективність, ніж підшкірна терапія, з тенденцією до меншої кількості тяжких ускладнень [109, 171, 178].

Таким чином, актуальність роботи зумовлена недостатнім розумінням ролі гіперчутливості до мікроміцетів у хворих на БА, а також неоднозначним досвідом результатів специфічної протифунгальної АСІТ у хворих на БА.

Метою дослідження було визначення впливу фунгальної сенсibilізації на перебіг персистуючої легкої та середньої тяжкості бронхіальної астми у дорослих хворих і ефективності протифунгальної сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії.

Для досягнення мети були поставлені наступні завдання:

1. Визначити клініко-анамнестичні, функціональні та алергологічні характеристики перебігу бронхіальної астми у хворих з фунгальною сенсibilізацією.
2. Встановити лабораторні (цитологічні, імунологічні) особливості перебігу бронхіальної астми у хворих з фунгальною сенсibilізацією.
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 алерготестування (IgE-залежні реакції), специфічні протифунгальні імуноглобуліни E, імунологічні показники, клітинний та мікробіологічний склад мокротиння, якість життя хворих.

Для вирішення запланованих завдань були використані методи обстеження хворих: загально-клінічні (збір анамнезу, фізикальне обстеження хворого, загальний аналіз крові), рентгенологічні (рентгенографія органів грудної клітки), функціональні (функція зовнішнього дихання), алергологічні (постановка шкірних прик-тестів з алергенами), цитологічні (визначення вмісту клітин у мокротинні), імунологічні (вміст у крові загального імуноглобуліну E, 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).

На базі клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами проведено проспективне відкрите дослідження з клініко-функціональним,

лабораторним та алергологічним обстеженням 106 хворих на БА персистуючого легкого або середньої тяжкості перебігу від 18 до 81 року, середній вік ($52,7 \pm 1,2$) років, з них 80 жінок (75,5 %). 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.

Хворі обстежувались до початку лікування, через 6 місяців та через 12 місяців лікування.

Специфічна АСИТ проводилась сублінгвальним методом з використанням фунгальних мікст-алергенів, переважно, внутрішніх приміщень (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium notatum*, *Mucor racemosus*, *Rhizopus nigricans*) (виробництва Севафарма, Чеська Республіка) протягом року за схемою, яка вказана в інструкції, з поступовим збільшенням дози алергенів. За рік лікування 45 хворих з позитивними шкірними пробами до фунгальних мікст-алергенів одержали по 6 флаконів препарату з різною концентрацією алергенів, як основний (ініціальний) курс лікування, який тривав 2 місяці, після чого переходили на підтримуючу терапію алергенами протягом року. Сумарна доза протифунгальних мікст-алергенів склала 7422 PNU.

В результаті проведених досліджень було встановлено наступне. Хворі на персистуючу легку та середньої тяжкості БА з позитивними шкірними пробами до фунгальних мікст-алергенів не відрізнялись вірогідно за загальними клінічними характеристиками (віком, статевим складом (переважали жінки), тяжкістю перебігу, давністю захворювання, частотою загострень), але 88 % хворих, що складало 63 особи, визначали погіршення симптомів у сирому приміщенні.

Відмінними ознаками, які супроводжували фунгальну сенсibilізацію у хворих на БА, були:

- кращі показники функції зовнішнього дихання (ОФВ1, ПШВ, СОШ25-75)

– на фоні більш виразної шкірної чутливості до гістаміну – ($7,9 \pm 0,5$) мм (проти ($6,0 \pm 0,5$) мм)

– більш виразної шкірної чутливості до алергенів кліщів-мікст (у 54 хворих, 75 %) – ($3,6 \pm 0,7$) мм (проти ($1,2 \pm 0,1$) мм), що віддзеркалювало більш виразні прояви алергічної патології таких хворих та можливо стан перехресної алергізації, що узгоджується з даними інших дослідників.

Таке, Купцова Н.В. (2011) [17] також встановила, що сенсibilізація до фунгальних грибів, як правило, поєднується з сенсibilізацією до інших алергенів (найчастіше до алергену домашнього пилу) і за імунологічними показниками супроводжується формуванням більш вираженого імунодефіцитного стану. Іспанські дослідники у відкритому проспективному дослідженні також встановили, що у 64 % полісенсibilізованих до фунгальних алергенів хворих одночасно визначалась сенсibilізація до кліщів [239]. Португальські вчені Sousa A.C.A, et al., 2014 [230] припускають, що домашній пил є сховищем і концентратором багатьох хімічних і біологічних агентів, включаючи гриби. Дійсно, з 28 зразків домашнього пилу з різних домогосподарств у центральній Португалії методом полімеразної ланцюгової реакції зі зразків домашнього пилу було визначено від 9 до 56 операційних таксономічних одиниць життєздатних грибів. Серед них найчастіше зустрічався *Aspergillus*, потім – *Penicillium*, *Mucor* і *Rhizomucor*. *Trichoderma*, *Chrysosporium*, *Fusarium*, *Rhizopus* та *Stachybotrys* були знайдені в обмеженій кількості будинків.

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

– більш виразна еозинофілія мокротиння [$(3,7 \pm 0,6)$ клітин в полі зору проти ($1,2 \pm 0,5$) клітин в ПТФ- групі],

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

Дійсно, грибкові антигени можуть генерувати IgE-залежні реакції, що віддзеркалює алергічну патологію хворих [253].

Підвищення рівня загального IgE та кількості еозинофілів в мокротинні з вираженою шкірною сенсibilізацією до мікроміцетів підтверджувало наявність у більшості обстежених хворих з позитивними шкірними тестами до фунгальних алергенів фенотипу астми, асоційованої з фунгальною сенсibilізацією (AAFS) [43, 103]. При цьому серед обстежених рівень сироваткового IgE не перевищував 1000 МО / мл, що підтверджувало у хворих діагноз астми, асоційованої з фунгальною сенсibilізацією, та відсутність АБЛА.

Зайков С.В., Гришило А.П. (2011) [13] визначають, що астма з мікогенною сенсibilізацією пов'язана з наступними клінічними особливостями перебігу: мешкання / робота в сирих приміщеннях, з ураженням грибами, несприятливий професійний анамнез, а також часті респіраторні інфекції, вторинна імунологічна недостатність, еозинофілія мокротиння, крові, підвищення рівня загального IgE, часта асоціація з аспіриновою астмою, астмою тяжкого перебігу.

Отже, наведені літературні дані, узгоджуються з одержаними нами результатами досліджень.

Але, незважаючи на те, що позитивна шкірна чутливість до фунгальних алергенів у хворих на БА супроводжувалась більш високим рівнем IgE в крові, лише у 16 % – 78 % випадків спостерігались підвищення сироваткових специфічних протифунгальних IgE: до *Aspergillus fumigatus* у 19 хворих (42,2 %), до *Mucor racemosus* у 7 хворих (15,6 %), до *Rhizopus nigricans* у 35 хворих (77,8 %), що свідчило про більшу інформативність шкірних проб з грибковими алергенами (ніж специфічних сироваткових IgE) при виявленні фунгальної сенсibilізації. Дійсно, порівняння шкірного тестування при оцінці алергії на цвіль показало, що шкірний тест є більш чутливим, ніж рівень імуноглобулінів крові (при вимірюванні методом ImmunoCAP), але останній метод переважає шкірне тестування за специфічністю [125].

Було встановлено кореляційні зв'язки між рівнями специфічних імуноглобулінів E ($p < 0,05$): *A. fumigatus* та *Mucor spp.* ($r = 0,34$), *A.*

fumigatus та *Rhizopus* spp. ($r = 0,60$), *Mucor* spp. та *Rhizopus* spp. ($r = 0,34$), – що могло бути пов'язано з перехресною реактивністю мікроміцетів.

При цьому рівень Ig E-антитіл до *Mucor* spp. прямо корелював з еозинофілією мокротиння ($r = 0,32$), – що свідчило про алергізуючий вплив мікроміцетів *Mucor* spp., а також шкірним прик-тестом з гістаміном ($r = 0,45$).

Дійсно, більшість досліджень демонструють суттєві розбіжності між результатами визначення специфічних сироваткових IgE та результатами шкірного тестування, що свідчить про те, що ці два методи досліджень доповнюють один одного і не можуть бути використані взаємозамінно [98].

Для визначення впливу грибової мікрофлори, яка колонізує нижні дихальні шляхи хворих на БА, на стан фунгальної сенсibilізації проводився аналіз зв'язку результатів мікробіологічного дослідження мокротиння з іншими ознаками.

Було встановлено, що колонізація дихальних шляхів кандидами не пов'язана з наявністю позитивної шкірної чутливості до мікст-алергенів пліснявих грибів, але серед 106 обстежених зустрічалась у 34 хворих (32,1 %), серед більш старших пацієнтів та була пов'язана з більшою кількістю в мокротинні лейкоцитів, штамів бактерій та інтенсивністю колонізації сапрофітними та умовно-патогенними Грам+ бактеріями, що свідчило про тісний зв'язок мікроміцетів з бактеріями. Сумарний логарифм концентрації бактерій в мокротинні дорівнював 9,2 ум. од. проти 2,0 ум. од. в групі С-. Відомо, що колонізація дихальних шляхів кандидами у хворих на БА в більшості випадків обумовлена застосуванням інгаляційних глюкокортикоїдних препаратів [226], які послаблюють місцеві захисні імунологічні механізми. Це сприяє інтенсивності колонізації слизової дихальних шляхів сапрофітними та умовно-патогенними мікроорганізмами, в тому числі – кандидами та Грам+ бактеріями. У свою чергу, це обумовлює підвищення в мокротинні кількості лейкоцитів, які здійснюють санаційну функцію.

Серед обстежених 106 пацієнтів було 8 осіб (7,5 %) з колонізацією

дихальних шляхів пліснявими мікроміцетами. Колонізація пліснявими мікроміцетами спостерігалась серед більш молодих хворих – ($49,0 \pm 1,2$) років, з меншою давністю захворювання – ($5,9 \pm 1,2$) років, з кращими показниками легеневої функції (ФЖЄЛ ($91,6 \pm 1,5$) % з більшим приростом ОФВ1 при бронходилятаційному тесті – ($20,1 \pm 1,3$) %) та наявністю atopії (100 % хворих з іншими алергічними захворюваннями в анамнезі проти 68 % в контролі), зі стажом куріння ($6,9 \pm 1,9$) років проти ($2,0 \pm 1,2$) років в контролі. Серед них було більше хворих з тонзілектомією в анамнезі (100 % проти 52 % в контролі). Не виключено, що саме куріння на фоні atopії та тонзілектомія в анамнезі обумовлювало ослаблення захисної функції слизової оболонки респіраторного тракту [4, 163, 164, 197], сприяло колонізації (можливо, іноді - інвазії) дихальних шляхів пліснявими мікроміцетами.

Оприлюднені дані щодо ролі мигдаликів в індукуванні толерантності до алергенів показали, що генерація регуляторних Т-клітин (Treg) є ключовим компонентом пероральної толерантності, і переконливі експериментальні докази довели, що функціональні алерген-специфічні клітини Treg відіграють важливу роль у здорових імунних реакціях на алергени, так і на клінічно успішну АСІТ [195].

В літературі також є дані, що тривалі або повторювані контакти з мікроміцетами підтримують і посилюють стан сенсibiliзації, сприяють запальній реакції дихальних шляхів, обтяжують перебіг астми, погіршують її контроль і збільшують потребу в інгаляційних глюкокортикоїдах з необхідністю застосування їх системних форм [44].

Слід зазначити, що мікробіологічний метод з посівом мокротиння може бути недостатньо чутливим для ефективної діагностики мікроміцетів в дихальних шляхах [124].

У таких хворих відмічалась більш виражена шкірна чутливість до гістаміну в прик-тесті ($9,0 \pm 0,6$) мм проти ($7,2 \pm 0,4$) мм в контрольній групі. Характерно, що більш виражена шкірна чутливість до алергенів грибів-мікст

в прик-тесті $[(7,6 \pm 0,6)$ мм проти $(5,6 \pm 0,7)$ мм в контрольній групі] очевидно була пов'язаною з колонізацією дихальних шляхів пліснявими грибами.

Можливо зробити заключення, що плісняві мікроміцети, що колонізували дихальні шляхи 7,5 % хворих на БА, викликали додаткове імунне навантаження та сенсibilізували організм (підвищення рівня загального IgE в крові). У таких хворих також був визначений фенотип БА, асоційованої з фунгальною сенсibilізацією.

Наявність в крові хворих двох і більше протифунгальних Ig E-антитіл віддзеркалювало, очевидно, стан перехресної алергізації.

У таких хворих спостерігалось також збільшення колонізації дихальних шляхів іншими мікроорганізмами, переважно, бактеріями (в основному, за рахунок умовно-патогенних Грам+ бактерій) та *Candida spp.*, і сумарний логарифм їх концентрації дорівнював 12,6 ум. од. проти 5,2 ум. од. в групі П-, – що свідчило про ослаблення захисних механізмів слизової дихальних шляхів при колонізації пліснявою. Це підтверджує дані інших авторів, наприклад, у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [30, 155], і можливо пояснити природою пліснявих мікроміцетів, які селяться в місцях, що багаті на органічні продукти, в даному випадку, – продукти розпаду мікроорганізмів, які в надлишковій кількості колонізують слизову дихальних шляхів.

За даними ряду досліджень, при різних формах БА, включаючи тяжкі форми, плісняві гриби в дихальних шляхах можуть визначатись від 10 % до 70 % хворих [53, 76], з превалюванням різних видів мікроміцетів в залежності від місцевості. В більшості досліджень наявність пліснявих мікроміцетів у дихальних шляхах хворих на БА пов'язують з більш тяжкими формами захворювання [46,101].

В нашому дослідженні було встановлено зв'язок колонізації дихальних шляхів пліснявими мікроміцетами з більш легким перебігом захворювання (за показниками легеневої функції), наявністю atopії, що може бути

обумовлено особливостями дослідженої вибірки хворих, в якій не було хворих з тяжким перебігом БА, а хворі на персистуючу легку та середньої тяжкості БА мали відносно невелику давність захворювання, – що, ймовірно, мало зв'язок з порушеннями мікробіоценозу дихальних шляхів. Ці хворі також мали стаж куріння, що, ймовірно, сприяло негативним змінам місцевих захисних механізмів і колонізації слизової бактеріями та пліснявими грибами [30, 32].

Отже, наявність більш вираженої шкірної чутливості до алергенів пліснявих грибів-мікст у хворих з колонізацією дихальних шляхів пліснявими мікроміцетами свідчила про вплив останніх на формування виразної фунгальної сенсibilізації у хворих на персистуючу легку та середньої тяжкості БА.

Таким чином, наявність позитивної шкірної чутливості до фунгальних мікст-алергенів в прик-тесті була пов'язаною з рядом клініко-анамнестичних, функціональних, алергологічних, імунологічних, лабораторних та мікробіологічних ознак у хворих на БА.

Козина А.И., 2013 [15] також досліджувала особливості формування грибкової сенсibilізації при алергічних захворюваннях дихальних шляхів у дітей за допомогою прик-тестів та внутрішньошкірних тестів з фунгальними мікст-алергенами (мікст плісняви зовнішньої) (виробництва Севафарма, Чеська Республіка), які відрізнялись від використаних нами складом алергенів та не містили алергени *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium notatum*, *Mucor racemosus*, *Rhizopus nigricans*, але мали в складі алергени *Alternaria*, *Fusarium*, *Cladosporium*, *Botritis cinerea*, *Monilia*). Було встановлено, що грибкова алергія визначається серед 98 дітей серед тих, хто мешкає в сирих квартирах (55 %), має обтяжену алергічну спадковість (69 %) і алергічні реакції на введення антибіотиків пеніцилінового ряду (33 %), що відповідає нашим даним. При цьому поєднана грибкова сенсibilізація до декількох алергенів визначалась у 92 % обстежених (моносенсibilізація – у 8 % дітей), серед них сенсibilізація до кліщів домашнього пилу – у 62 %

випадків, пилюкова сенсibiliзація – у 30 % дітей.

Отже, приведені літературні дані узгоджуються з одержаними нами результатами досліджень.

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 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 (діагноз виставлявся на підставі наказу МОЗ України № 868 від 10.10.2013 р),
- відсутність загострення БА протягом 2 тижнів та
- відсутність прийому парентеральних або ентеральних кортикостероїдних препаратів протягом двох тижнів,
- відсутність анафілактичного шоку в анамнезі,
- позитивний шкірний прик-тест з фунгальними мікст-алергенами (суміш плісняви побутової, переважно, внутрішніх приміщень – *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium notatum*, *Mucor racemosus*, *Rhizopus nigricans*, виробництва Севафарма, Чеська Республіка),
- можливість та бажання пацієнта брати участь у дослідженнях з наявністю письмової інформованої згоди на участь у добровільних дослідженнях з підписом пацієнта.

Дослідження з вивчення ефективності АСІТ проводилось у вигляді відкритого, неконтрольованого, спостержного, проспективного дослідження до-після (before-after-study), в якому в якості контролю були обрані показники, які характеризували хворих до проведення дослідження.

За час проведення сублінгвальної АСІТ з використанням фунгальних мікст-алергенів, переважно, внутрішніх приміщень (*Aspergillus fumigatus*,

Aspergillus niger, *Penicillium* sp., *Mucor* sp., *Rhizopus* sp.) (виробництва Севафарма, Чеська Республіка) у 45 хворих на легку персистуючу легку та середньої тяжкості БА з позитивними шкірними пробами до фунгальних мікст-алергенів встановлено позитивну динаміку основних показників ФЗД (ФЖЄЛ, ОФВ1, ПШВ, СОШ25-75) через 6 місяців АСІТ, а також через 12 місяців АСІТ. Через 12 місяців АСІТ спостерегалось вірогідне збільшення показників зовнішнього дихання: ФЖЄЛ на 11,5 %, ОФВ1 – на 14,5 %, ПШВ – на 18,3 %, СОШ25-75 – на 27,6 %.

Одночасно в динаміці спостереження клітинного складу мокротиння виявилось значне зменшення кількості лейкоцитів: з $(24,3 \pm 2,0)$ клітин у полі зору до $(12,8 \pm 1,2)$ клітин у полі зору, в основному, за рахунок еозинофілів: з $(4,0 \pm 0,7)$ клітин у полі зору до $(1,8 \pm 0,6)$ клітин у полі зору.

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, $p < 0,05$.

Таким чином, на фоні проведення сублінгвальної АСІТ протифунгальними алергенами за рік спостереження у хворих на БА було зареєстровано збільшення показників зовнішнього дихання, покращення клітинного складу мокротиння (зменшення вмісту лейкоцитів, переважно, за рахунок еозинофілів), зменшення шкірної чутливості до фунгальних мікст-алергенів, що свідчило про ефективність АСІТ в комплексному лікуванні хворих.

Поліпшення функції легень супроводжувалося поліпшенням якості життя всіх обстежених хворих. Так, за опитувальником контролю астми АСQ-5 середня кількість балів знизилася з $(2,01 \pm 0,29)$ балів до $(0,58 \pm 0,18)$ балів, $p < 0,05$.

При цьому, після проведення АСІТ у 97,8 % хворих астма стала, переважно, контрольованою або частково контрольованою (до АСІТ ця цифра дорівнювала 37,8 %), і кількість хворих з контрольованою або частково контрольованою БА збільшилось на 27 осіб (60,0 %).

Ні у кого з хворих не спостерігалось тяжких побічних ефектів, нетяжкі побічні реакції були відзначені у 44 хворих (97,8 %). Найчастіше визначались кашель, нежить, чхання, першіння в горлі, свербіння шкіри (в 53 %-31 % хворих). Всі побічні ефекти були нетяжкими, виникали, переважно, через 30-60 хвилин після першого прийому алергенів (хворі при цьому застосовували таблетку антигістамінного засобу), зникали через 2-3 години. При повторному прийомі препарату (без збільшення дозування) вони були менш вираженими і у переважної більшості хворих вже не виникали на 3-5-й день лікування. При цьому хворому призначався антигістамінний препарат, прийом якого здійснювався протягом декількох днів (3-5 днів) без на фоні триваючої АСІТ без корекції дозування.

Дійсно, за даними літературних джерел, при проведенні сублінгвальної АСІТ в слизовій оболонці порожнини рота спостерігаються такі поширені несприятливі реакції, як свербіж, набряк губ або язика та інші у 65-85 % пацієнтів, що також було виявлено в нашому дослідженні [47].

Таким чином, проведення протифунгальної сублінгвальної АСІТ на фоні базисної терапії хворих на БА протягом року мало виражений позитивний ефект, що проявилось збільшенням показників зовнішнього дихання (ФЖЄЛ, ОФВ1, ПШВ, СОШ25-75), покращенням клітинного складу мокротиння (зменшення вмісту лейкоцитів, переважно, за рахунок еозинофілів), зменшенням шкірної чутливості до фунгальних мікст-алергенів, а також поліпшенням якості життя та трансформацією БА, переважно, в контрольовану або частково контрольовану форму у 98 % хворих.

Позитивний ефект при проведенні протифунгальної сублінгвальної АСІТ хворим на легку персистуючу та середньої тяжкості БА з позитивними реакціями негайного типу до фунгальних шкірних алергенів свідчив про важливу роль фунгальної алергії до пліснявих мікроміцетів в перебігу захворювання.

З метою вивчення ефективності протифунгальної сублінгвальної АСІТ

у хворих на БА старше 50 років в групі АСІТФ були проаналізовані одержані дані у 18 хворих старше 50 років (середній вік $57,1 \pm 1,4$ років).

Було встановлено, що хворі на персистуючу легку та середньої тяжкості БА старше 50 років відрізнялись від більш молодих хворих гіршими функціональними респіраторними показниками (ОФВ1 $(82,1 \pm 4,4)$ % проти $(93,4 \pm 1,7)$ % в групі контролю), що було природним внаслідок впливу фактору віку та більшою тривалістю захворювання – $(11,4 \pm 1,5)$ років $[(5,2 \pm 0,9)$ років в контролі].

Це узгоджується з даними інших авторів щодо вікових особливостей астми, пов'язаних зі зменшенням з віком легеневих об'ємів [180] і прогресуванням перебігу захворювання [244]. Якщо у здорових осіб ОФВ1 зменшується приблизно на 30 мл щорічно, починаючи з віку 30 років, то після 65 років відбувається прискорене зниження цього показника з формуванням спірометричної кривої, яка близька до обструктивного типу [225].

Відзначимо, що підвищена шкірна чутливість до фунгальних мікст-алергенів у хворих обох груп спочатку була ідентичною і супроводжувалася підвищеною шкірною чутливістю до гістаміну.

Зрозуміло, що це обумовлювало серед хворих старше 50 років меншу кількість хворих з легкою персистуючою БА – 11 % (2 особи) проти 59 % (16 осіб) в групі контролю, і більшу кількість хворих з середньою тяжкістю БА – відповідно 89 % (16 осіб) та 41 % (11 осіб).

Серед хворих старше 50 років до проведення АСІТ спостерігалась частково контрольована БА в 55,6 % випадків (10 осіб) (у хворих до 50 років – у 25,9 % (7 осіб), неконтрольована форма – в 44,4 % випадків (8 осіб) (у хворих до 50 років – у 74,1 % (20 осіб). Контрольована астма не спостерігалася ні в кого з обстежених хворих.

Проведення АСІТ з протифунгальними мікст-алергенами у хворих на БА старше 50 років показало хорошу ефективність, що підтверджувалося позитивною динамікою показників функції зовнішнього дихання. При цьому

через 6 місяців лікування найбільше зріс показник ОФВ1, залишаючись при цьому (як і ФЖЄЛ) нижче, ніж у хворих до 50 років (рис. 8.2). Однак через 12 місяців більшість показників збільшилися в порівнянні з вихідними, залишаючись нижче, ніж відповідні показники у більш молодих хворих. Через 12 місяців лікування хворих на БА старше 50 років ФЖЄЛ збільшилась на 13,0 % відносно належної величини, ОФВ1 – на 17,7 %, ПШВ – на 16,6 %, СОШ25-75 – на 23,4 %. Одночасно серед хворих молодше 50 років через 12 місяців лікування ФЖЄЛ збільшилась на 10,6 % відносно належної величини, ОФВ1 – на 12,6 %, ПШВ – на 19,6 %, СОШ25-75 – на 30,4 %. Отже, при порівнянні з групою більш молодих хворих у хворих на БА старше 50 років визначалась вірогідна позитивна, але декілька менш виражена динаміка респіраторних показників, що можна пояснити більш високими кращими показниками легеневої функції у хворих молодше 50 років.

Поліпшення функції легень супроводжувалося поліпшенням якості життя хворих старше 50 років: за опитувальником контролю астми АСQ-5 середня кількість балів знизилася серед них з $(1,83 \pm 0,11)$ балів до $(0,62 \pm 0,07)$ балів, $p < 0,05$, аналогічно такій в групі більш молодих хворих – з $(2,01 \pm 0,29)$ балів до $(0,58 \pm 0,18)$ балів, $p < 0,05$.

Під впливом АСІТ у більшості хворих старше 50 років (94,4 %) визначено також трансформацію БА в контрольовану (83,3 %) та частково контрольовану форму (11,1 %), а (у хворих до 50 років – відповідно у 88,9 % та 11,1 % хворих). У 1 хворого старше 50 років (5,6 %) ефект від проведення АСІТ не був досягнутий, і БА залишалася неконтрольованою.

Отже, кількість хворих АСІТФ50- групи з контрольованою та частково контрольованою астмою збільшилось з 7 хворих до 27 хворих – на 20 осіб (74,1 %). тоді як в групі хворих АСІТФ50+ – з 10 осіб до 17 осіб – на 7 хворих (38,8 %). Це свідчило про більшу ефективність АСІТ серед більш молодих хворих.

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 і у групі більш молодих хворих – з $(8,7 \pm 0,5)$ мм до $(2,0 \pm 0,5)$ мм).

Не знайдено літературних даних про особливості протифунгальної сублінгвальної АСІТ у хворих старше 50 років, що пов'язано з частими, іноді тяжкими побічними ефектами, що виникають при проведенні протифунгальної АСІТ із застосуванням нестандартизованих алергенних екстрактів різної якості, і є основним обмеженням при проведенні такого лікування [240].

Аналогічні результати одержані Купцової Н.В., 2011 [17], Козиної А.І., 2013 [15], при лікуванні дітей фунгальними мікст-алергенами (мікст плісняви зовнішньої) (виробництва Севафарма, Чеська Республіка), з позитивними результатами у 86 % випадків, з нормалізацією імунологічних показників, зниженням частоти загострень та покращенням якості життя хворих на БА та алергічний риніт у дітей.

Отже, позитивні шкірні реакції негайного типу до фунгальних мікст-алергенів внутрішніх приміщень серед дорослих хворих на персистуючу легку та середньої тяжкості БА є показанням для проведення протифунгальної сублінгвальної АСІТ, включаючи хворих старше 50 років.

Таким чином, ймовірно, що причиною фунгальної алергізації у обстежених хворих на персистуючу легку та середньої тяжкості астму міг бути тимчасовий (періодичний) інгаляційний вплив фунгальних спор з повітря зовнішнього середовища або внутрішнього приміщення, що сприяло формуванню фунгальної сенсibiliзації з розвитком реакцій гіперчутливості І типу у хворих з atopією, особливо при додатковому впливі факторів, які ослаблюють захисні властивості слизової дихальних шляхів та сприяють її колонізації мікроорганізмами, в тому числі пліснявими мікроміцетами (рис. 8.).



Рис. 8. – Механізм розвитку фунгальної сенсибілізації у хворих на персистуючу легку та середньої тяжкості БА

Перелічені фактори сприяли виникненню алергічного запалення слизової бронхів та формуванню БА, яка асоційована з фунгальною сенсибілізацією. Одночасно можливо формування сенсибілізації до домашнього кліща, що посилювало стан алергізації організму хворих. Такий механізм розвитку фунгальної сенсибілізації у хворих на персистуючу легку та середньої тяжкості БА пояснює високу ефективність проведення протифунгальної АСІТ.

Таким чином, в роботі показані особливості перебігу персистуючої легкої та середньої тяжкості БА 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 сенсibilізації на перебіг персистуючої легкої та середньої тяжкості бронхіальної астми у дорослих хворих і ефективності протифунгальної сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ).

1. У хворих на БА з персистуючим 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 Е (343 ± 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 сенсibilізації 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 тонзілектомією 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Базарнова, М.А. (ред.): Руководство по клинической лабораторной диагностике. Часть 1. Вища школа, Київ (1982)
2. Беш О.М.: Аналіз прихильності до лікування пацієнтів, хворих на бронхіальну астму. Галицький лікарський вісник. 1, 6–8 (2015)
3. Беш, О.М., Радченко, О.М.: Порівняльний аналіз ефективності різних методів алерген-специфічної імунотерапії бронхіальної астми. Wiadomości Lekarskie. 2, 387–390 (2014)
4. Блинникова, М.С.: Бронхиальная астма и активное курение: особенности клинического течения и диагностики. Рос. аллергологический журн. (6), 20–24 (2014)
5. Вишнякова, Л.А. (ред.): Микробиологические методы обследования пульмонологических больных. Метод. Рекомендации. Ленинград (1981)
6. Гаврисюк, В.К. (ред.): Очерки клинической пульмонологии. ООО «Велес», Киев (2016)
7. Гланц, С.: Медико-биологическая статистика (пер. с англ. под ред. Н. Е. Бузикашвили, Д. В. Самойлова). Практика, Москва (1999)
8. Гогунська, І.В., Дитятківська, Є.М., Пухлик, Б.М., Холоденко, Т.Ю.: Результати ретроспективного дослідження ефективності алерген-специфічної імунотерапії при алергійних захворюваннях органів дихання. Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2, 48–51 (2012)
9. Гришило, П.В.: Застосування імунотерапії вакцинами в лікуванні алергічних захворювань. Астма і Алергія. 2, 57–62 (2012)
10. Деркач, МЛ., Чоп'як, В.В.: Алергенспецифічна імунотерапія: історія, сучасні погляди та проблеми. Международный эндокринологический журнал. 6, 144–150 (2013)

11. Дитятковська, Є.М.: Возможности підвищення ефективності алергенспецифічної імунотерапії у хворих на поліноз. Астма та алергія. 1, 39-43 (2013)
12. Дитятковська, Є.М.: Порівняльний клініко-економічний аналіз симптоматичної терапії і АСІТ у хворих на поліноз. Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. (2), 59–62 (2012)
13. Зайков, С.В., Гришило, А.П.: Особенности клиники. Диагностики и лечения бронхиальной астмы с микогенной сенсibilизацией. Астма та алергія. (2), 46–51 (2011)
14. Климко, Н.Н., Васильева, Н.В.: Микозы легких. В: Чучалин, А.Г. (ред.) Пульмонология. Национальное руководство, сс. 282-300. ГОЭТАР-Media, Москва (2009)
15. Козина, А.И.: Клинико-аллергологическая характеристика и эффективность АСІТ аллергических заболеваний, обусловленных грибковой сенсibilизацией, у детей. Автореферат дисертації...канд.мед.н., Пенза (2013)
16. Кузнецова, О.Д.: Клініко-анамнестична характеристика сезонної алергії з пилково-грибковою гіперчутливістю у дітей міста Запоріжжя. Астма та алергія. (1), 43–47 (2012)
17. Купцова, Н.В.: Клинико-иммунологические особенности и специфическая иммунотерапия аллергических заболеваний у детей, сенсibilизированных аллергенами плесневых грибов и домашней пыли. Автореферат дисертації...канд.мед.н., Москва (2013)
18. Лазуткина, Е.Л., и др.: Клинико-патогенетические аспекты бронхиальной астмы при микогенной сенсibilизации жителей Сибири, Якутии и Дальнего Востока. Российский Аллергологический Журнал. (1), 37–41 (2012)
19. Ланг, Т.А., Сесик, М.: Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов (пер. с англ. под. ред. В. П. Леонова). Практическая медицина, Москва (2011)

20. Лапач, С.Н., Чубенко, А.В., Бабич, П.Н.: Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Морион, Киев (2001)
21. Линник, М.І. та ін.: Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2010 - 2016 рр. Київ (2017)
22. Морозова, О.В., Маланичева, Т.Г.: Иммуноterapia хронических риносинуситов, ассоциированных с грибковой инфекцией. Цитокины и воспаление. 10(3), 135–140 (2011)
23. Наказ № 868 від 08.10.2013 року МОЗ України: Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі. <http://document.ua/pro-zatverdzhennja-ta-vprovadzhennja-mediko-tehnologichnih-d-doc183299.html> (2013)
24. Недельська, С.М., Кузнецова, О.Д.: Бронхіальна астма та поліноз: причина, клінічна картина та ефективність алерген-специфічної імунотерапії. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. (Спеціальний випуск), 60–62 (2013)
25. Носова, Т.Н.: Особенности клиники и диагностики бронхиальной астмы с микотическим инфицированием и сенсибилизацией. Автореферат дисертації...канд.мед.н., Северный государственный медицинский университет / Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова, Архангельск (2004)
26. Петровская, В.Г., Марко, О.П. (ред.): Микрофлора человека в норме и патологии. Медицина. Москва (1976)
27. Поздеев, О.К., Покровский, В.И. (ред.): Медицинская микробиология. Учебник для ВУЗов. ГЭОТАР-МЕД, Москва (2001)
28. Пухлик, Б.М., Гогунська, І.В., Корицька, І.В., Яковенко, О.К.: Ефективність специфічної імунотерапії при алергійних захворюваннях

органів дихання з позиції доказової медицини. Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. (2), 51–56 (2010)

29. Пухлик, Б.М., Зайков, С.В., Гогунська, І.В. та ін.: Вітчизняні надбання в галузі специфічної імунотерапії алергенами хворих на бронхіальну астму. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ інфекція. (3), 65–74 (2012)

30. Рекалова, О.М.: Інфікованість мікроміцетами і пневмоцистами нижніх дихальних шляхів хворих на хронічні неспецифічні захворювання легень (клінічне значення та обґрунтування лікування). Автореферат дисертації... доктора мед. наук, НІФП АМН України (2008)

31. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Москва (2013)

32. Фещенко, Ю.И., Рекалова, Е.М., та ін.: Вплив мікробного біоценозу нижніх дихальних шляхів на імунну систему хворих на хронічні неспецифічні захворювання легень. Імунологічні аспекти туберкульозу і неспецифічних захворювань органів дихання. В: Матеріали науково-методичної конференції НМУ ім. О.О. Богомольця, сс. 240–246. Київ (2005)

33. Фещенко, Ю.И., Рекалова, Е.М.: Грибковая сенсibilизация у больных бронхиальной астмой. Здоров'я України. (Тематичний номер, 16/1), 22–23 (2009)

34. Фещенко, Ю.И., Рекалова, Е.М.: Аллергический бронхо-легочный аспергиллез. Здоров'я України. 3(15), 9–10 (2011)

35. Фещенко, Ю.И., Рекалова, Е.М.: Микозы легких. В: Фещенко, Ю.И., Яшина, Л.А. (ред.) Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов дыхания: Справочник врача. Пульмонолог-Фтизиатр. сс. 162–173. ТОВ «Доктор-Медиа», Киев (2013)

36. Фещенко Ю.І., та ін.: Бронхіальна астма у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, лікування (Проект національної угоди). Укр. пульмонол. журн. (3), 13-19 (2013)

37. Abbas, S., et al.: World allergy organization study on aerobiology for creating first pollen and mold calendar with clinical significance in Islamabad, Pakistan; A project of world allergy organization and Pakistan allergy, asthma & clinical immunology centre of Islamabad. *World Allergy Organization Journal*. 5(9), 103–110 (2012)
38. Adkinson, N.F., et al.: A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med*. 336(5), 324–331 (1997)
39. Agarwal, R.: Burden and distinctive character of allergic bronchopulmonary aspergillosis in India (Review). *Mycopathologia*. 178(5-6), 447–456 (2014)
40. Agarwal, R., Chakrabarti, A.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma: Epidemiological, clinical and therapeutic issues. *Future Microbiology*. 8(11), 1463–1474 (2013)
41. Agarwal, R., et al.: A questionnaire-based study on the role of environmental factors in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Lung India*. 31(3), 232–236 (2014)
42. Agarwal, R., et al.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis: Review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clinical and Experimental Allergy*. 43(8), 850–873 (2013)
43. Agarwal, R., et al.: Aspergillus hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with acute severe asthma in a respiratory intensive care unit in North India. *Mycoses*. 53, 138–143 (2010)
44. Agarwal, R.: Severe Asthma with Fungal Sensitization. *Curr. Allergy Asthma Rep*. 11(5), 403–413 (2011)
45. Agarwal, R.: What is the current place of azoles in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization (Review). *Expert Review of Respiratory Medicine*. 6(4), 363–371 (2012)
46. Agbetile, J., et al.: Isolation of filamentous fungi from sputum in asthma is associated with reduced post-bronchodilator FEV1. *Clinical & Experimental Allergy*. 42(5), 782–791 (2012)

47. Akdis, C.A., Agache, I. (ed.): Global Atlas Allergy. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI Executive Committee (2014)
48. Akdis, M., Akdis, C.A.: Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens(Review). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 133(3), 621–631 (2014)
49. Akdis, M.: New treatments for allergen immunotherapy(Review). *World Allergy Organization Journal*. 7(1), Article number23 (2014)
50. Al-Alawi, M., Hassan, T., Chotirmall, S.H.: Advances in the Diagnosis and Management Of Asthma in Older Adults. *Am. J. Med*. 127(5), 370–378 (2013)
51. Aryan, Z., et al.: Allergen-specific immunotherapy in asthmatic children: From the basis to clinical applications (Review). *Expert Review of Vaccines*. 12(6), 639–659 (2013)
52. Asero, R.: Efficacy of injection immunotherapy with ragweed and birch pollen in elderly patients. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 135, 332–335 (2004)
53. Azab, M.M., et al.: Airway Colonization with *Alternaria* and *Cladosporium* spp. in Fungi-Sensitized Asthma Patients in Sharkeya, Egypt. *Egyptian Journal of Medical Microbiology*. 25(3), 103–108 (2016)
54. Ayele, A.A., Tegegn, H.G.: Non adherence to inhalational medications and associated factors among patients with asthma in a referral hospital in Ethiopia, using validated tool TAI. *Asthma Res Pract*. 3, 7 (2017)
55. Babu, K.S., Polosa, R.b, Morjaria, J.B.: Anti-IgE-emerging opportunities for Omalizumab (Review). *Expert Opinion on Biological Therapy*. 13(5), 765–777 (2013)
56. Bahceciler, N.N., Galip, N., Cobanoglu, N.: Multiallergen-specific immunotherapy in polysensitized patients: Where are we? (Review). *Immunotherapy*. 5(2), 183–190 (2013)
57. Balińska-Miśkiewicz, W.: The role of microscopic fungi in allergic

diseases in children (Review) [Znaczenie grzybów mikroskopowych w chorobach alergicznych u dzieci]. *Mikologia Lekarska* Volume. 18(2), 102–107 (2011)

58. Baptistella, E., et al.: Allergen-Specific Immunotherapy in Patients 55 Years and Older: Results and Review of Literature. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 17(4), 375–379 (2013)

59. Bartra, J., et al.: Sensitization to *Alternaria* in patients with respiratory allergy. *Frontiers in Bioscience.* 14(9), 3372–3379 (2009)

60. Battaglia, S., Benfante, A., Scichilone, N.: Asthma in the older adult: presentation, considerations and clinical management. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 11(12), 1297–1308 (2015)

61. Baxi, S.N., et al.: Exposures to molds in school classrooms of children with asthma. *Pediatric Allergy and Immunology.* 24(7), 697–703 (2013)

62. Baxter C.G., et al.: Novel immunologic classification of aspergillosis in adult cystic fibrosis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 132, 560–566 (2013)

63. Berger, U., Kmenta, M., Bastl, K.: Individual pollen exposure measurements: Are they feasible? (Review). *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 14(3), 200–205 (2014)

64. Bergmann, K.-C., et al.: Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis (Article). *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 133(6), 1608–1614.e6 (2014)

65. Bezerra, G.F.D.B., et al.: Respiratory allergy to airborne fungi in São Luís-MA: Clinical aspects and levels of IgE in a structured asthma program. *Journal of Asthma.* 51(10), 1028–1034 (2014)

66. Blatter, J., et al.: Fungal exposure, atopy, and asthma exacerbations in Puerto Rican children. *Annals of the American Thoracic Society.* 11(6), 865–873 (2014)

67. Boitano, S., et al.: *Alternaria alternata* serine proteases induce lung inflammation and airway epithelial cell activation via PAR2. *American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology.* 300(4), L605–L614 (2011)

68. Bowyer, P., Fraczek, M., Denning, D.W.: Comparative genomics of

fungal allergens and epitopes shows widespread distribution of closely related allergen and epitope orthologues. *BMC Genomics*. 7, 251 (2006)

69. Bozek, A.: Pharmacological Management of Allergic Rhinitis in the Elderly. *Drugs Aging*. 34(1), 21–28 (2017)

70. Braidó, F., et al.: Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The international cross-sectional and longitudinal assessment on asthma control (LIAISON) study. *Respir Res*. 17(1), 51 (2016)

71. Breiteneder, H., Chapman, M.D.: Allergen Nomenclature. In: Lockett, R.F., Ledford, D.K. (eds.) *Allergens and Allergen Immunotherapy: Subcutaneous, sublingual and oral*: 5th Edition, pp 37–49. CRC Press, Taylor and Francis Group, Boca Raton, Florida, USA (2014)

72. Bush, R.K.: Allergic Disease In The Elderly. In: Akdis, C.A., Agache, I. (ed.): *Global Atlas Allergy*, pp. 251-252. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI Executive Committee (2014)

73. Canonica, G.W., et al.: Ranking in importance of allergen extract characteristics for sublingual immunotherapy by Italian specialists (Article). *Allergy and Asthma Proceedings*. 35(1), 43-46 (2014)

74. Canonica, G.W., et al.: Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update (Review). *World Allergy Organization Journal*. 7(1), Article number 6 (2014)

75. Cardona, V., et al.: Allergic diseases in the elderly. *Clinical and Translational Allergy*. 1(1), 11 (2011)

76. Carpagnano, G., et al.: Analysis of the fungal microbiome in exhaled breath condensate of patients with asthma. *Allergy and Asthma Proceedings*. 37, e37–e46 (2016)

77. Carvalho, A., et al.: Host defense pathways against fungi: The basis for vaccines and immunotherapy (Short Survey). *Frontiers in Microbiology*. 3(MAY), Article number Article 176 (2012)

78. Cecchi, L., Dell'Albani, I., Frati, F. Towards a global vision of molecular allergology: A map of exposure to airborne molecular allergens.

European Annals of Allergy and Clinical Immunology. 45(S2), 17–23 (2013)

79. Cecchi, L., et al.: Projections of the effects of climate change on allergic asthma: the contribution of aerobiology. *Allergy*. 65(9), 1073–1081 (2010)

80. Çeter, T., et al.: A 2-year aeropalynological survey of allergenic pollen in the atmosphere of Kastamonu, Turkey. *Aerobiologia*. 28(3), 355–366 (2012)

81. Chishimba, L., et al.: Voriconazole and posaconazole improve asthma severity in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization. *J. Asthma*. 49(4), 423–433 (2012)

82. Chou, H., et al.: The transaldolase, a novel allergen of *Fusarium proliferatum*, demonstrates IgE cross-reactivity with its human analogue. *PLoS ONE*. 9(7), Article number 103488 (2014)

83. Chowdhary, A., et al.: Allergic bronchopulmonary mycosis due to fungi other than *Aspergillus*: A global overview (Review). *Critical Reviews in Microbiology*. 40(1), 30–48 (2014)

84. Chung, K.F.: International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma (Article). *European Respiratory Journal*. 43(2), 343–373 (2014)

85. Ciprandi, G., Cirillo, I.: Monosensitization and polysensitization in allergic rhinitis. *European Journal of Internal Medicine*. 22(6), e75–e79 (2011)

86. Conrad, M.L., Renz, H., Blaser, K.: Immunological approaches for tolerance induction in allergy. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 352(1), 1–26 (2011)

87. Coop, C.A.: Immunotherapy for Mold Allergy (Review). *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 47(3), 289–298 (2014)

88. Cox, L., et al.: Allergen immunotherapy practice in the United States: Guidelines, measures, and outcomes (Review). *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 107(4), 289–300 (2011)

89. Cox, L.: Sublingual immunotherapy for aeroallergens: Status in the United States (Article). *Allergy and Asthma Proceedings*. 35(1), 34–42 (2014)

90. Corsico, R., et al.: Prevalence of sensitization to *Alternaria* in allergic patients in Italy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 80, 71–76 (1998)
91. Cortellini, G., et al.: Sublingual immunotherapy for *Alternaria*-induced allergic rhinitis: A randomized placebo-controlled trial. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 105(5), 382–386 (2010)
92. Cramer, R., Blaser K.: Allergy and immunity to fungal infections and colonization. *Eur. Respir. J.* 19, 151–157 (2002)
93. Cramer, R.: The problem of cross-reactivity in the diagnosis of fungal allergy. *Clinical & Experimental Allergy*. 41, 302–304 (2011)
94. Cramer, R., et al. Fungi: the neglected allergenic sources. *Allergy*. 69(2), 176–185 (2014)
95. Grier, T.J.: How's my dosing? A one-step, math-free guide for comparing your clinic's maintenance immunotherapy doses to current practice parameter recommendations. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 108(3), 201–205 (2012)
96. Curti, S., et al.: Interventions to increase the reporting of occupational diseases by physicians. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 3, Art. No.: CD010305 (2015) DOI: 10.1002/14651858.CD010305.pub2
97. Dall'Antonia, F., et al.: Prediction of IgE-binding epitopes by means of allergen surface comparison and correlation to cross-reactivity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 128(4), 772–779.e8 (2011)
98. De Vos, G.: Skin testing versus serum-specific IgE testing: Which is better for diagnosing aeroallergen sensitization and predicting clinical allergy? Topical collection on allergens. *Current Allergy and Asthma Reports*. 14(5), Article number 430 (2014)
99. Deger, L., et al.: Home environmental factors associated with poor asthma control in Montreal children: a population-based study. *J. Asthma*. 47(5), 513–520 (2010)
100. del Carmen Vennera, M., Picado, C.: Novel diagnostic approaches and biological therapeutics for intrinsic asthma (Review). *International Journal of*

General Medicine. 7, 365–371 (2014)

101. Denning, D.W., et al.: Fungal allergy in asthma – state of the art and research needs. *Clinical and Translational Allergy*. 4, 14 (2014)

102. Denning, D.W., et al.: Randomized controlled trial of oral antifungal treatment for severe asthma with fungal sensitization: The Fungal Asthma Sensitization Trial (FAST) study. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 179(1), 11–18 (2009)

103. Denning, D.W., et al.: The link between fungi and severe asthma : a summary of the evidence. *Eur. Respir. J.* 27, 615–626 (2006)

104. Denning, D.W., Pleuvry A., Cole D.C.: Global burden of allergic bronchopulmonary aspergillosis with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis in adults. *Med Mycol* . 51(4), 361–370 (2013)

105. Dreborg, S., et al.: A double-blind, multicenter immunotherapy trial in children, using a purified and standardized *Cladosporium herbarum* preparation. I. Clinical results. *Allergy*. 41(2), 131–140 (1986)

106. Durham, S.R., Nelson, H.: Allergen Immunotherapy: A Centenary Celebration. *World Allergy Organ. J.* 4(6), 104–106 (2011)

107. Dürr, C., Helbling, A.: Allergies to animals and fungi [Allergien auf Tiere und Pilze]. *Therapeutische Umschau*. 69(4), 253–259 (2012)

108. El-Qutob, D., Mencia, G., Fernandez-Caldas, E.: Recent advances in immunotherapy for allergic diseases (Review). *Recent Patents on Inflammation and Allergy Drug Discovery*. 8(1), 24–35 (2014)

109. Elliott, J., et al. Allergen immunotherapy for the treatment of allergic rhinitis and/or asthma: an umbrella review. *CMAJ Open*. 5(2), E373–E385 (2017)

110. Elmallah, M.K., et al.: Management of patients with cystic fibrosis and allergic bronchopulmonary aspergillosis using anti-immunoglobulin E therapy (omalizumab). *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 17(1), 88–92 (2012)

111. Engelhardt, K.R., Grimbacher, B. Mendelian traits causing susceptibility to mucocutaneous fungal infections in human subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 129, 294–305 (2012)

112. Erekosima, N., et al.: Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: A Systematic Review (Review). *Laryngoscope*. 124(3), 616–627 (2014)
113. Esch, R.E., Grier, T.J.: Allergen Compatibilities in Extract Mixtures (Review). *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 31(2), 227–239 (2011)
114. Esch, R.E., Plunkett, G.A.: Immunotherapy preparation guidelines, rules, and regulation. *Current Allergy and Asthma Reports*. 13(4), 406–413 (2013)
115. Fairs, A. , et al.: IgE sensitization to *Aspergillus fumigatus* is associated with reduced lung function in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 182(11), 1362–1368 (2010)
116. Felton, J.M., et al.: Eosinophils in the lung - modulating apoptosis and efferocytosis in airway inflammation (Review). *Frontiers in Immunology*. 5(JUL), Article number Article 302 (2014)
117. Fernández-González, M., et al.: *Pl a_1* aeroallergen immunodetection related to the airborne *Platanus* pollen content. *Science of the Total Environment*. 463-464, 855–860 (2013)
118. Fisk, W. J., Lei-Gomez, Q. , Mendell, M.J.: Meta-analyses of the associations of respiratory health effects with dampness and mold in homes. *Indoor Air*. 17(4), 284–296 (2007)
119. Frischmeyer-Guerrerio, P.A., et al. Modulation of dendritic cell innate and adaptive immune functions by oral and sublingual immunotherapy (Article). *Clinical Immunology*. 155(1), 47–59 (2014)
120. Fukutomi, Y., et al.: Serological diagnosis of allergic bronchopulmonary mycosis: Progress and challenges. *Allergol. Int*. 65(1), 30–36 (2016)
121. Fukutomi, Y., Taniguchi M.: Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues. *Allergol Int*. 64(4), 321–331 (2015)
122. Gabriel, M.F., et al.: *Alternaria alternata* allergens: Markers of exposure, phylogeny and risk of fungi-induced respiratory allergy. *Environ Int*. 89-

90, 71-80 (2016). doi: 10.1016/j.envint.2016.01.003.

123. Gada, S., et al.: Frequency of mold and pollen mixing in allergen immunotherapy prescriptions within a large health care system, 1990-2010 (Letter). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 129(4), 1151–1153 (2012)

124. Gadea, I., et al.: Microbiological procedures for diagno

).

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 25(5), 336–340 (2007)

125. Garas, G., Jones, N.: Is there a role for measurement of nasal IgE antibodies in diagnosis of *Alternaria*-induced rhinitis in children? (Editorial). *Allergologia et Immunopathologia*. 40(2), 69–70 (2012)

126. Ghebre, M.A., et al.: Sputum Inflammatory Mediators Are Increased in *Aspergillus fumigatus* Culture-Positive Asthmatics. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 9(2), 177–181 (2017)

127. Ghosh, S., et al. Allergic Inflammation in *Aspergillus fumigatus*-Induced Fungal Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 15(10), 59 (2015)

128. Gil, M.A., et al.: Anti-inflammatory actions of Chemoattractant Receptor-homologous molecule expressed on Th2 by the antagonist MK-7246 in a novel rat model of *Alternaria alternata* elicited pulmonary inflammation. *European Journal of Pharmacology*. 743, 106–116 (2014)

129. GINA Report, 2017: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> (Accessed 01 Nov 2017)

130. Goldman, D.L., Huffnagle, G.B.: Potential contribution of fungal infection and colonization to the development of allergy. *Med. Mycol.* 47(5), 445–456 (2009)

131. Grier, T.J.: How's my dosing? A one-step, math-free guide for comparing your clinic's maintenance immunotherapy doses to current practice parameter recommendations. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 108(3), 201–205 (2012)

132. Hall, A.G., deShazo, R.D.: Immunotherapy for allergic fungal sinusitis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 12(6), 629–634 (2012)
133. Hayes, D.J., et al.: The effect of mold sensitization and humidity upon allergic asthma. *J. Clin Respir J.* 7(2), 135–144 (2013)
134. Helbling, A., Reimers, A.: Immunotherapy in fungal allergy. *Current Allergy and Asthma Reports.* 3(5), 447–453 (2003)
135. Heineman, H.S., Chawla, J.K., Lofton, W.M.: Misinformation from sputum cultures without microscopic examination. *J. Clin. Microbiol.* 6, 518–527 (1977)
136. Heinrich, J.: Influence of indoor factors in dwellings on the development of childhood asthma (Review). *International Journal of Hygiene and Environmental Health.* 214(1), 1–25 (2011)
137. Heydenreich, B., et al.: Gram-positive bacteria on grass pollen exhibit adjuvant activity inducing inflammatory T cell responses. *Clinical and Experimental Allergy.* 42(1), 76–84 (2012)
138. Hogan, C., Denning, D.W.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis and related allergic syndromes (Article). *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine.* 32(6), 682–692 (2011)
139. Horner, W.E., et al.: Fungal allergens. *Clinical Microbiology Reviews.* 8(2), 161–179 (1995)
140. Horst, M., et al.: Double-blind, placebocontrolled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* extract. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 85(2), 460–472 (1990)
141. Huang S.-W.: Mold Allergy. *Medscape Reference.* <http://emedicine.medscape.com/article/887374-overview>. (2011). Accessed 16 Jan 2013
142. Hurraß, J., et al.: Medical diagnostics for indoor mold exposure. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 220(2 Pt B), 305–328 (2017)
143. Ibáñez, M.D., et al.: Rhinitis and its association with Asthma in patients under 14 years of age treated in allergy departments in Spain. *Journal of*

Investigational Allergology and Clinical Immunology. 20(5), 402-406 (2010)

144. Iglesias-Cadarso, A., Hernández-Weigand, P.: Risk factors for systemssic reactions to allergen immunotherapy (Review). *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 11(6), 579–585 (2011)

145. Incorvaia, C., et al.: Omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody: State of the art (Review). *Drug Design, Development and Therapy*. 8, 197–207 (2014)

146. Ingold, C.T., Hudso, H.J.: *The Biology of Fungi*, ed 6. London (1993)

147. Jaakkola, J. K., Hwang, B. F., Jaakkola, N.: Home Dampness and Molds, Parental Atopy, and Asthma in Childhood : a Six-year Population-based Cohort Study. *Environmental Health Perspectives*. 113(3), 357–361 (2005)

148. Jaakkola, M.S., et al.: Association of in-door dampness and molds with rhinitis risk: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin. Immunol*. 132, 1099–1110 (2013)

149. Juniper, E.F., et al.: Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur. Respir. J*. 14(4), 902–907 (1999)

150. Jutel, M., et al.: International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 137(2), 358–368 (2016)

151. Kavanagh, K. (ed.): *New Insights in Medical Mycology*. Springer (2007)

152. Kiliç, M., et al. Evaluation of efficacy of immunotherapy in children with asthma monosensitized to *Alternaria*. *Turkish Journal of Pediatrics*. 53(3), 285–294 (2011)

153. Kim, S.T., et al. Comparison between polymerase chain reaction and fungal culture for the detection of fungi in patients with chronic sinusitis and normal controls. *Acta Otolaryngol*. 125, 72–75 (2005)

154. Knisely, A.J., Lee, S.: Advances in subcutaneous immunotherapy (Review). *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 22(3), 216–220 (2014)

155. Knutsen, A.P., et al.: Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 129(2), 280–291 (2012)
156. Knutsen, A.P., Slavin, R.G.: Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Asthma and Cystic Fibrosis. *Clinical and Developmental Immunology*. Article ID 843763, 13 p. (2011)
157. Kolwijck, E., van de Veerdonk, F.L.: The potential impact of the pulmonary microbiome on immunopathogenesis of Aspergillus-related lung disease (Review). *European Journal of Immunology*. 44(11), 3156–3165 (2014)
158. Kostadinova, A.I., et al.: Immunotherapy – risk/benefit in food allergy (Review). *Pediatric Allergy and Immunology*. 24(7), 633–644 (2013)
159. Kuna, P., Kaczmarek, J., Kupczyk, M.: Efficacy and safety of immunotherapy for allergies to *Alternaria alternata* in children. *The Journal of allergy and clinical immunology*. (2), 502–508 (2011)
160. Kurup, V.P., Der Shenc H., Banerjee B.: Respiratory fungal allergy. *Microbes and Infection*. 2 (9), 1101–1110 (2000)
161. Kustrzeba-Wójcicka, I., et al.: *Alternaria alternata* and Its Allergens: a Comprehensive Review (Review). *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 47(3), 354–365 (2014)
162. Lacey, J.: The aerobiology of conidial fungi. In: Cole, G.T., Kendrick, B. (eds). *Biology of Conidial Fungi*, v. 1, pp. 373–416. Academic Press, New York (1981)
163. Lambrecht, B.N., Hammad, H.: The airway epithelium in asthma (Review). *Nature Medicine*. 18(5), 684–692 (2012)
164. Lambrecht, B.N., Hammad, H.: The role of dendritic and epithelial cells as master regulators of allergic airway inflammation (Review). *The Lancet*. 376(9743), 835–843 (2010)
165. Leader, B.A., et al.: Immunotherapy compliance: comparison of subcutaneous versus sublingual Immunotherapy. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 6(5), 460–464 (2016)
166. Lee, S., Stachler, R.J., Ferguson, B.J.: Defining quality metrics and

improving safety and outcome in allergy care (Article). *International Forum of Allergy and Rhinology*. 4(4), 284–291 (2014)

167. Lehrer, S.B., L. Aukrust, J., Salvaggio, E.: Respiratory allergy induced by fungi. *Clin. Chest Med.* 4, 23–41 (1983)

168. Lehnbecher, T., et al.: Immunotherapy in invasive fungal infection - focus on invasive aspergillosis (Article). *Current Pharmaceutical Design*. 19(20), 3689–3712 (2013)

169. Lemberg, M., et al.: Sublingual versus subcutaneous immunotherapy: patient adherence at a large German allergy center. *Patient Preference and Adherence*. 11, 63–70 (2017)

170. Lin, S.Y., et al.: Allergen-Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Rhinoconjunctivitis and/or Asthma: Comparative Effectiveness Review. Number 111. AHRQ Publication, No. (2013)

171. Lin, S.Y., et al.: Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA*. 309(12), 1278–1288 (2013). doi: 10.1001/jama.2013.2049.

172. Liu, F., et al.: Depletion of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells with anti-CD25 antibody may exacerbate the 1,3- β -glucan-induced lung inflammatory response in mice. *Archives of Toxicology*. 85(11), 1383–1394 (2011)

173. Liang K.L., Su M.-C., Jiang R.-S.: Comparison of the Skin Test and ImmunoCAP System in the Evaluation of Mold Allergy. *Journal of the Chinese Medical Association*. 69(1), 3–6 (2006)

174. Malling, H.J.: Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. IV. Relation between asthma symptoms, spore counts and diagnostic tests. *Allergy*. 41(5), 342–350 (1986)

175. Makatsori, M., Calderon, M.A.: Sublingual allergen immunotherapy for respiratory allergies: What is new? (Review). *Expert Review of Clinical Immunology*. 10(12), 1641–1647 (2014)

176. Marogna, M., Bruno, M.E., Massolo, A., Falagiani, P.: Sublingual

immunotherapy for allergic respiratory disease in elderly patients: a retrospective study. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 40(1), 22–29 (2008)

177. Martinez, F.D., Vercelli, D.: Asthma (Review). *The Lancet.* 382(9901), 1360–1372 (2013)

178. Meadows, A., et al.: A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. *Health Technol. Assess.* 17(27), vi, xi-xiv, 1-322 (2013)

179. Mendell, M.J., et al.: Respiratory and allergic health effects of dampness, mold, and dampness-related agents: A review of the epidemiologic evidence (Review). *Environmental Health Perspectives.* 119(6), 748–756 (2011)

180. Milgrom, H., Huang, H.: Allergic Disorders at a Venerable Age: A Mini-Review. *Gerontology.* 60(2), 99–107 (2014)

181. Millon, L., et al.: Aspergillus species recombinant antigens for serodiagnosis of farmer's lung disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 130, 803–805 (2012)

182. Moreira, A.S., et al.: Antifungal treatment in allergic bronchopulmonary aspergillosis with and without cystic fibrosis: a systematic review. *Cli. Exp. Allergy.* 44(10), 1210–1227 (2014)

183. Morín, M., Asturias, J.A., Domínguez, A.: Expression of Alt a 1 allergen from *Alternaria alternata* in the yeast *Yarrowia lipolytica* (Letter). *FEMS Microbiology Letters.* 333(2), 121–128 (2012)

184. Morton, C.O., et al.: Direct interaction studies between *Aspergillus fumigatus* and human immune cells; what have we learned about pathogenicity and hostimmunity? *Frontiers in Microbiology.* 3 (Art. 413/1), 1–7 (2012)

185. Moss, R.B.: Treatment options in severe fungal asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *European Respiratory Journal.* 43(5), 1487–1500 (2014)

186. Mou Y., A retrospective study of patients with a delayed diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis/allergic bronchopulmonary mycosis. *Allergy Asthma Proc.* 35(2), e21–e26 (2014)

187. Nanjappa, S.G., Klein, B.S.: Vaccine immunity against fungal infections (Review). *Current Opinion in Immunology*. 28(1), 27–33 (2014)
188. Nelson, M.R., et al.: Allergen immunotherapy extract treatment set preparation: Making a safer and higher quality product for patients. *Current Allergy and Asthma Reports*. 13(4), 399–405 (2013)
189. Niven R.: Asthma and mould allergy – Does it matter? *Medical Mycology*. 44, 257–259 (2006)
190. Normansell, R., Kew, K.M., Stovold, E.: Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 4, CD012226 (2017).
191. O’Hehir, R.E., Holgate, S.T., Sheikh, A.: *Middleton’s Allergy Essentials*. Edinburgh, Elsevier Inc. (2017)
192. Ogawa, H., et al.: Fungus-associated asthma: overcoming challenges in diagnosis and treatment Reviews. *Expert Review of Clinical Immunology*. 10(5), 647–656 (2014)
193. Olin, J.T., Wechsler, M.E.: Asthma: Pathogenesis and novel drugs for treatment (Review). *BMJ (Online)*. 349, Article number g5517 (2014)
194. Ozdemir, O.: Mold Allergy, Its Prevention and Therapy – Part 2. *MOJ Immunol*. 2(5), 00057 (2015)
195. Palomares, O., et al.: Role of Treg in immune regulation of allergic diseases (Review). *European Journal of Immunology*. 40(5), 1232–1240 (2010)
196. Park, S.H., et al.: Sensitization rates of airborne pollen and mold in children. *Korean Journal of Pediatrics*. 55(9), 372–379 (2012)
197. Parker, D., Prince, A.: Innate immunity in the respiratory epithelium (Review). *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 45(2), 189–201 (2011)
198. Pashley, C.H.: Fungal Culture and Sensitisation in Asthma, Cystic Fibrosis and Chronic Obstructive Pulmonary Disorder: What Does It Tell Us? *Mycopathologia*. 178(5-6), 457-463 (2014)
199. Pasqualotto, A.C., et al.: The effects of antifungal therapy on severe

asthma with fungal sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Respirology*.14(8), 1121–1127 (2009)

200. Pavord, I.D., et al.: The impact of poor asthma control among asthma patients treated with inhaled corticosteroids plus long-acting β 2-agonists in the United Kingdom: a cross-sectional analysis. *NPJ Prim Care Respir Med*. 27(1), 17 (2017)

201. Peden, D.B., Bush, R.K.: Advances in environmental and occupational disorders in 2013 (Review). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 133(5), 1265-1269 (2014)

202. Pfaar, O., et al.: Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. *Allergo J. Int*. 23(8), 282–319 (2014)

203. Plonk, D.P., Luong, A.: Current understanding of allergic fungal rhinosinusitis and treatment implications (Review). *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 22(3), 221–226 (2014)

204. Ponikau, J.U., . et al.: The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin. Proc*. 74. 877–884 (1999)

205. Potter, P.: An overview of the indigenous and alien allergens of Southern Africa (Review). *Current Allergy and Clinical Immunology*. 26(4), 182–189 (2013)

206. Pozzan, M., Milani, M.: Efficacy of sublingual specific immunotherapy in patients with respiratory allergy to *Alternaria alternata*: a randomised, assessor-blinded, patientreported outcome, controlled 3-year trial. *Current medical research and opinion*. (12), 2801–2806 (2010)

207. Prieto, L., Palacios, R., Aldana, D., et al.: Effect of allergen-specific immunotherapy with purified Alt a1 on AMP responsiveness, exhaled nitric oxide and exhaled breath condensate pH: a randomized double blind study. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 6(1), 27 (2010)

208. Pusz, W., et al.: Airborne fungal spores of subalpine zone of the Karkonosze and Izerskie Mountains (Poland). *Journal of Mountain Science*. 10(6), 940–952 (2013)

209. Quansah, R. et al.: Residential Dampness and Molds and the Risk of Developing Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis (Article). PLoS ONE. 7(11), e47526 (2012)
210. Rabe, U.: Are fungal spores relevant outdoor allergens? (Review) [Sind schimmelpilze im outdoor-bereich relevante inhalationsallergene?]. Atemwegs- und Lungenkrankheiten. 37(8), 334–343 (2011)
211. Radauer, C., et al.: Update of the WHO/IUIS Allergen Nomenclature Database based on analysis of allergen sequences. Allergy. 69(4), 413–419 (2014)
212. Radulovic, S., et al.: Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT) (Review). Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 66(6), 740–752 (2011)
213. Ranta, K., et al.: Evaluation of fungal extracts to determine immunomodulatory properties. Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology. 23(4), 226–233 (2013)
214. Raulf, M., et al.: Monitoring of occupational and environmental aeroallergens - EAACI Position Paper: Concerted action of the EAACI IG occupational allergy and aerobiology & air pollution. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 69(10), 1280–1299 (2014)
215. Reinhold, T., Brüggenjürgen, B.: Cost-effectiveness of grass pollen SCIT compared with SLIT and symptomatic treatment. Allergo J. Int. 26, 7–15 (2017)
216. Reponen, T., et al.: High environmental relative moldiness index during infancy as a predictor of asthma at 7 years of age. Ann. Allergy Asthma Immunol. 107(2), 120–126 (2011)
217. Reponen, T., et al.: Infant origins of childhood asthma associated with specific molds. J. Allergy Clin. Immunol. 130, 639–644.e5 (2012)
218. Rolland, J.M., et al.: T cell targeted strategies for improved efficacy and safety of specific immunotherapy for allergic disease (Article). Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry. 12(3), 201–222 (2013)

219. Sánchez-Caraballo, J., Diez-Zuluaga, S., Ricardo, R.C.-V.: Allergen sensitization in allergic patients from Medellin, Colombia [Sensibilización a aeroalergenos en pacientes alérgicos de Medellín, Colombia]. *Revista Alergia Mexico*. 59(3), 139–147 (2012)
220. Schultze-Werninghaus, G.: Allergic airway and lung diseases by airborne molds (Review) [Allergische atemwegs- und lungenerkrankungen durch schimmelpilze]. *Allergologie*. 35(12), 624–628 (2012)
221. Schütze, N., et al.: Exposure to mycotoxins increases the allergic immune response in a murine asthma model. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 181(11), 1188–1199 (2010)
222. Shah, A., Panjabi, C.: Allergic aspergillosis of the respiratory tract. *European Respiratory Review*. 23(131), 8–29 (2014)
223. Simon-Nobbe, B., et al.: The Spectrum of Fungal Allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 145, 58–86 (2008)
224. Singh, B., et al.: Allergic aspergillosis and the antigens of *Aspergillus fumigatus*. *Curr. Protein. Pept. Sci*. 15(5), 403–423 (2014)
225. Skloot, G.S., et al.: An Official American Thoracic Society Workshop Report: Evaluation and Management of Asthma in the Elderly. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 13(11), 2064–2077 (2016)
226. Sobande, P.O., Kerckmar, C.M.: Inhaled Corticosteroids in Asthma Management. *Respiratory Care*. 53(5), 625–634 (2008)
227. Soeria-Atmadja, D. et al.: IgE sensitization to fungi mirrors fungal phylogenetic systematics. *J. Allergy Clin. Immunol*. 25(6), 1379–1386 (2010)
228. Sokol, K., Sur, S., Ameredes, B.T.: Inhaled environmental allergens and toxicants as determinants of the asthma phenotype. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 795, 43–73 (2014)
229. Soler, Z.M., Schlosser, R.J.: The role of fungi in diseases of the nose and sinuses. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 26(5), 351–358 (2012)
230. Sousa, A.C.A., et al.: Characterization of fungal communities in house dust samples collected from central portugal – A preliminary survey. *Journal of*

Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues. 77(14-16), 972–982 (2014)

231. Tabar, A.I., et al.: Tolerance of immunotherapy with a standardized extract of *Alternaria tenuis* in patients with rhinitis and bronchial asthma. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 10(6), 327–333 (2000)

232. Tabar, A.I., Lizaso, M.T., Garcia, B.E., et al. Double-blind, placebo-controlled study of *Alternaria alternata* immunotherapy: clinical efficacy and safety. *Pediatr Allergy Immunol*. 19(1), 67–75 (2008)

233. Tanimoto, H., et al.: Molecular-based allergy diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in *Aspergillus fumigatus*-sensitized Japanese patients. *Clin. Exp. Allergy*. 45(12), 1790–1800 (2015)

234. Tischer, C., Chen, C.-M., Heinrich, J.: Association between domestic mould and mould components, and asthma and allergy in children: A systematic review (Review) . *European Respiratory Journal*. 38(4), 812–824 (2011)

235. Thakur R, Shankar J.: In silico Identification of Potential Peptides or Allergen Shot Candidates Against *Aspergillus fumigatus*. *Biores Open Access*. 5(1), 330–341 (2016)

236. Thompson III, G.R. , Patterson, T.F.: Fungal disease of the nose and paranasal sinuses. *J. Allergy Clin. Immunol*. 129, 321–326 (2012)

237. Todo Bom, A., Mota Pinto, A.: Allergic respiratory diseases in the elderly. *Respiratory Medicine*. 103(11), 1614–1622 (2009)

238. Tomassetti, B., et al.: Mapping of *alternaria* and *pleospora* concentrations in central Italy using meteorological forecast and neural network estimator. *Aerobiologia*. – 29(1), 55–70 (2013)

239. Torres-Rodríguez, J.M., Pulido-Marrero, Z., Vera-García, Y.: Respiratory allergy to fungi in Barcelona, Spain: Clinical aspects, diagnosis and specific treatment in a general allergy unit. *Allergologia et Immunopathologia*. 40(5), 295–300 (2012)

240. Twaroch, T. E., et al.: Mold Allergens in Respiratory Allergy: From Structure to Therapy. *Allergy Asthma Immunol Res*. 7(3), 205–220 (2015)

241. Ventura, M.T., et al.: Management of allergic disease in the elderly: key considerations, recommendations and emerging therapies. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 11(11), 1219–1228 (2015)
242. Vicencio, A.G., et al.: Fungal sensitization in childhood persistent asthma is associated with disease severity. *Pediatric Pulmonology.* 49(1), 8–14 (2014)
243. Valenta, R., et al.: Allergen-specific immunotherapy: From therapeutic vaccines to prophylactic approaches (Review). *Journal of Internal Medicine.* 272(2), 144–157 (2012)
244. Ventura, M.T., et al.: Management of allergic disease in the elderly: key considerations, recommendations and emerging therapies. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 11(11), 1219–1228 (2015)
245. Wark, P.A. Gibson, P.G., Wilson A. J.: Azoles for allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2004)
246. Warrington, R.: Immunotherapy in asthma (Review). *Immunotherapy.* 2(5), 711–725 (2010)
247. Wood, A.J., Douglas, R.G.: Pathogenesis and treatment of chronic rhinosinusitis (Review). *Postgraduate Medical Journal.* 86(1016), 359–364 (2010)
248. Woolnough, K., et al.: Allergic fungal airway disease: Pathophysiologic and diagnostic considerations. *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* 21(1), 39–47 (2015)
249. Wu, C.-J., et al.: Prophylactic vaccination with adjuvant monophosphoryl lipid a prevents Th2-mediated murine asthmatic responses. *Journal of Asthma.* 50(4), 327–333 (2013)
250. Wu, F.F.-S., et al.: Daily vacuuming of mattresses significantly reduces house dust mite allergens, bacterial endotoxin, and fungal β -glucan. *Journal of Asthma.* 49(2), 139–143 (2012)
251. Zapatero, L., et al.: Clinical evolution of patients with respiratory allergic disease due to sensitisation to *Alternaria alternata* being treated with

subcutaneous immunotherapy. *Allergologia et Immunopathologia*. 39(2), 79–84 (2011)

252. Zuberbier, T., Canonica, G.W., Da Silva, B.: Specific immunotherapy with allergens: An important tool in the treatment of the allergic diseases (Spezifische Immuntherapie mit Allergenen: eine wichtige Methode zur Behandlung allergischer Erkrankungen) *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. 10(12), 879–886 (2012)

253. Zukiewicz-Sobczak, W., et al.: Allergenic potential of moulds isolated from buildings (Review). *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 20(3), 500–503 (2013)

ДОДАТОК А

Щоденник самоконтролю пацієнта

РАНКОВІ ЗАПИТАННЯ

- 1) Чи прокидалися Ви вночі через астму?
 - не прокидався(лась)
 - прокидався(лась) один раз
 - прокидався(лась) 2-5 разів
 - прокидався(лась) більше 5 разів
 - не спав(спала) цілу ніч
- 2) Якими були симптоми астми цього ранку?
 - симптоми астми були відсутні
 - слабко виражені симптоми астми
 - помірні симптоми астми
 - сильно виражені симптоми астми
 - дуже сильно виражені симптоми астми
- 3) Скільки вдихів препарату невідкладної терапії Ви приймали за останні 12 годин :

ВЕЧІРНІ ЗАПИТАННЯ

- 1) Якими були симптоми астми протягом дня?
 - симптоми астми були відсутні
 - слабко виражені симптоми астми
 - виникали помірні обмеження
 - виникали значні обмеження
 - неможливо було нічого робити
- 2) Скільки разів Ви відчували утруднене дихання протягом дня?

жодного

1-2 раз

3-5 рази

5-10 разів

більше 10 разів

3) Чи використовували Ви протягом дня препарат невідкладної допомоги?

так

ні

4) Якщо використовували, то скільки разів?

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Фунгальная сенсibilизация при бронхиальной астме / Ю. И. Фещенко, Е. М. Рекалова, Ж. Б. Бегоулева, Л. В. Петренко // Астма та алергія. 2014. № 2. С. 5–11.
2. Рекалова О. М., Петренко Л. В. Динаміка деяких клініко-функціональних показників у хворих на бронхіальну астму на фоні проведення протигрибкової сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії // Астма та алергія. 2017. № 1. С. 13–16.
3. Рекалова О. М., Петренко Л. В. Фунгальна алергія у хворих на легку та середньої важкості бронхіальну астму: клінічні, функціональні, алергологічні, лабораторні особливості // Укр. пульмонол. журн. 2017. № 2. С. 19–22.
4. Рекалова О. М., Петренко Л. В. Вплив грибової колонізації дихальних шляхів хворих на перебіг легкої та середньої важкості бронхіальної астми // Астма та алергія. 2017. № 2. С. 13–18.
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.
6. Рекалова Е. М., Петренко Л. В. Сенсibilизация к микромицетам 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 протигрибкових 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. Грибковая инфекция дыхательных путей и грибковая аллергия // Астма і алергія , матеріали науково-практичної конференції «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 протигрибкових антитіл в крові хворих на бронхіальну астму: кореляційні зв'язки з клінічними та лабораторними ознаками // Матеріали науково-практичної конференції 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.

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. 1-й Всеукраїнський конгрес «Молекулярна алергологія та імунологія», м. Одеса, 28 березня 2013 р., усна доповідь.

2. Науково-практична конференція «Клінічна імунологія та алергологія в практиці лікаря», м. Київ, 23 травня 2013 р., усна доповідь.

3. Юбилейная конференция по медицинской микологии, посвященная 100-летию профессора З. Г. Степанищевой «Актуальные вопросы микологических заболеваний» Национальной академии микологии, г. Москва, 26 сентября 2013 р., тези у збірнику конференції.

4. Науково-практична конференція з міжнародною участю “Сучасна діагностика, лікування та профілактика імунозалежних та алергологічних захворювань”, м. Київ, 9–10 жовтня 2014 р., тези у збірнику конференції.

5. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні діагностичні можливості та алгоритми лікування різних алергічних станів» м. Київ, 19 листопада 2015 р., усна доповідь, тези у матеріалах конференції в журналі «Астма та алергія».

6. 26th ERS International Congress, London, United Kingdom, 4-7 september, 5 вересня 2016 р., стендова доповідь, тези у матеріалах конференції в журналі «European Respiratory journal».

7. Науково-практична конференція «Актуальні питання діагностики і лікування алергічних хвороб та автоімунних станів у дітей», м. Київ, 17 березня 2017 р., усна доповідь.

8. Науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів «Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє»: м. Харків, 20 квітня 2017 р., тези у збірнику конференції.

Акти впроваджень результатів дослідження

Затверджую

Головний лікар КЛ «Феофанія»

д.мед.н. Семенів І.П.

«23» X 2017 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

**РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ
ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ім. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Визначити ефективність протифунгальної сублінгвальної алерген-специфічної терапії у дорослих хворих на легку/середньої важкості бронхіальну астму».
2. **Установа - розробник:** ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України », 03680, м. Київ, вул. М. Амосова 10, тел. 275-54-88, факс 275-42-22
Укладачі: Рекалова О.М., Петренко Л.В.
3. **Джерело інформації:** Динаміка деяких клініко-функціональних показників у хворих на бронхіальну астму на фоні проведення протигрибкової сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії //О.М.Рекалова, Л.В. Петренко// Астма та алергія. – 2017. – № 1. – С. 13-16.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження і коли впроваджено:** центр пульмонології, алергології та клінічної імунології КЛ «Феофанія» ДУС лютий 2017- жовтень 2017.
5. **Ефективність впровадження:** покращення самопочуття хворих при лікуванні на бронхіальну астму шляхом застосування протигрибкової специфічної імунотерапії.
6. **Зауваження:** виникнення легких побічних ефектів на третій день терапії у вигляді нежитю у 46% та сльозотечі у 13% хворих.

Відповідальний за впровадження:

Керівник центру пульмонології,
алергології та клінічної імунології

к.мед.н.

І.С.М'ясний

«23» X 2017р.

Затверджую

Головний лікар



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ім. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

- Найменування пропозиції для впровадження:** «Визначити ефективність протифунгальної сублінгвальної алерген-специфічної терапії у дорослих хворих на легку/середньої важкості бронхіальну астму».
- Установа - розробник:** ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», 03680, м. Київ, вул. М. Амосова 10, тел. 275-54-88, факс 275-42-22
Укладачі: Рекалова О.М., Петренко Л.В.
- Джерело інформації:** Динаміка деяких клініко-функціональних показників у хворих на бронхіальну астму на фоні проведення протигрибкової сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії //О.М.Рекалова, Л.В.Петренко// Астма та алергія. – 2017. – № 1. – С. 13-16.
- Базова установа, яка проводить впровадження і коли впроваджено:** КЗ «Центр первинної медико – санітарної допомоги №3 м. Вінниця центр березень 2017-жовтень 2017.
- Ефективність впровадження:** зменшення проявів хронічного алергічного риніту у хворих при лікуванні на бронхіальну астму шляхом застосування протигрибкової специфічної імунотерапії.
- Зауваження:** виникнення легких побічних ефектів на третій день терапії у вигляді кашлю у 40% та печії у 3% хворих.

Відповідальний за впровадження:

Доцент кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології

к.мед.н. Корицька І.В.

«30» X 2017р.



Підпис *Корицька І.В.*
завіряю
«30» X 2017р.
Відділу кадрів
Вінницького національного
медичного університету
м. М. І. Пирогова
«30» X 2017р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** *«Визначити ефективність протифунгальної сублінгвальної алерген-специфічної терапії у дорослих хворих на легку/середньої важкості бронхіальну астму».*
2. **Установа - розробник:** ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ », 03680, м. Київ, вул. М. Амосова 10, тел. 275-42-22, факс 275-21-18
Укладачі: Рекалова О.М., Петренко Л.В.
3. **Джерело інформації:** Динаміка деяких клініко-функціональних показників у хворих на бронхіальну астму на фоні проведення протигрибкової сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії //О.М.Рекалова, Л.В. Петренко// Астма та алергія. – 2017. – № 1. – С. 13-16.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження і коли впроваджено:** відділення алергології Волинської обласної лікарні березень 2017-листопад 2017.
5. **Ефективність впровадження:** зменшення кількості загострень у хворих при лікуванні на бронхіальну астму шляхом застосування протигрибкової специфічної імунотерапії.
6. **Зауваження:** виникнення легких побічних ефектів на шостий день терапії у вигляді сонливості у 5% та кропив'янки у 1% хворих.

Відповідальний за впровадження:

Завідуюча відділенням алергології

А.М. Бабіна

« 10 » XI 2017р.



Затверджую

Головний лікар ДУ «НІФП ім.Ф.Г. Яновського»

д.мед.н. Опанасенко М.С.

« 28 » ХІ 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ
ІНСТИТУТ ФТІЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ім. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Визначити ефективність протифунгальної сублінгвальної алерген-специфічної терапії у дорослих хворих на легку/середньої важкості бронхіальну астму».
2. **Установа - розробник:** ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТІЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ім. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ », 03680, м. Київ, вул. М. Амосова 10, тел. 275-42-22, факс 275-21-18
Укладачі: Рекалова О.М., Петренко Л.В.
3. **Джерело інформації:** Динаміка деяких клініко-функціональних показників у хворих на бронхіальну астму на фоні проведення протигрибкової сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії //О.М.Рекалова, Л.В. Петренко// Астма та алергія. – 2017. – № 1. – С. 13-16.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження і коли впроваджено:** Відділення неспецифічних захворювань легень ДУ «НІФП ім.Ф.Г. Яновського» квітень 2017-жовтень 2017.
5. **Ефективність впровадження:** покращення показників функції зовнішнього дихання у хворих на бронхіальну астму при лікуванні шляхом застосування протигрибкової специфічної імунотерапії.
6. **Зауваження:** виникнення легких побічних ефектів на п'ятий день терапії у вигляді кашлю у 45% та чихання у 40% хворих

Відповідальний за впровадження:Завідуючий відділенням неспецифічних захворювань легень НІФП ім.Ф.Г.Яновського
к.мед.н. А.П.Гришило« 28 » ХІ 2017р.

Затверджую

Головний лікар МКЛ №8

д.мед.н. Пілецький А.М.

«06» XІ 2017 р.


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Визначити ефективність протифунгальної сублінгвальної алерген-специфічної терапії у дорослих хворих на легку/середньої важкості бронхіальну астму».
2. **Установа - розробник:** ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ», 03680, м. Київ, вул. М. Амосова 10, тел. 275-42-22, факс 275-21-18
Укладачі: Рекалова О.М., Петренко Л.В.
3. **Джерело інформації:** Динаміка деяких клініко-функціональних показників у хворих на бронхіальну астму на фоні проведення протигрибкової сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії //О.М.Рекалова, Л.В. Петренко// Астма та алергія. – 2017. – № 1. – С. 13-16.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження і коли впроваджено:** алергологічне відділення №1 МКЛ №8 м. Києва, березень 2017- жовтень 2017.
5. **Ефективність впровадження:** зменшення обсягу базисної терапії у хворих на бронхіальну астму шляхом застосування протигрибкової специфічної імунотерапії.
6. **Зауваження:** виникнення легких побічних ефектів на четвертий день терапії у вигляді свербіння шкіри у 30% та першіння язика у 28% хворих.

Відповідальний за впровадження:

Завідуюча відділенням алергології №1

д.мед.н. Д.І.Романюк

«06» XІ 2017р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
з науково-педагогічної (навчальної) роботиВінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова

проф. Ю.Й. Гумінський

« 12 » _____ 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Роль фунгальної сенсibiliзації у перебігу бронхіальної астми та можливості специфічної імунотерапії».
2. **Установа-розробник:** ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ», 03680, м. Київ, вул. М. Амосова 10, тел. 275-54-88, факс 275-21-18

Укладачі: Рекалова О.М., Петренко Л.В.

3. **Джерела інформації:** Особливості перебігу бронхіальної астми у хворих із позитивною шкірною чутливістю до пліснявих мікроміцетів [Текст] / 10. І. Фещенко [та ін.] // Астма та алергія. - 2007. - № 3-4. - С. 38-43. Tanimoto H. et al. Molecular-based allergy diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in Aspergillus fumigatus-sensitized Japanese patients. Clin Exp Allergy. 2015; 45(12): 1790-800.

Базова установа, яка проводить впровадження: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра фтизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології

4. **Результати застосування** пропозиції за період лютий 2015-березень 2016. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології на практичних заняттях.

5. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3):** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо особливостей перебігу бронхіальної астми у хворих із позитивною шкірною чутливістю до пліснявих мікроміцетів.

6. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

7. **Затверджено** на засіданні кафедри 15.11.2017 (протокол № 6)

Відповідальний за впровадження: доц. А.Є. Богомолів

Завідувач кафедри фтизіатрії
з курсом клінічної імунології та алергології
Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова,
кандидат медичних наук, доцент

Л.Г. Кулик