

Ушакова Дина Владимировна

**Эффективность и безопасность специфической терапии
бронхиальной астмы у полиморбидных пациентов
на амбулаторном этапе**

3.1.18. Внутренние болезни
(медицинские науки)

Автореферат
диссертации на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук

Москва 2021

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ **Автандилов Александр Георгиевич**

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ **Ненашева Наталья Михайловна**

Официальные оппоненты:

- **Курбачева Оксана Михайловна** - доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «ГНЦ института иммунологии ФМБА России», отделение бронхиальной астмы, заведующий.

- **Чичкова Наталья Васильевна** - доктор медицинских наук, доцент, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), кафедра факультетской терапии №1, профессор.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России

Защита состоится «23» декабря 2021г. в 10 часов на заседании диссертационного Совета 21.3.054.02 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО <http://www.rmapo.ru/>

Автореферат разослан «___» октября 2021 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Мазанкова Людмила Николаевна

Общая характеристика работы

Актуальность темы диссертационного исследования Заболевание бронхиальной астмой (БА) является одной из важнейших проблем здравоохранения, что связано с широкой распространённостью заболевания, особенно среди молодого трудоспособного населения, значительным экономическим ущербом за счет расходов на лечение и ведение пациентов, большим процентом осложнений, приводящих к инвалидности и летальным исходам (GINA, 2020). По мнению Su X. (2016) больные БА часто страдают другими соматическими и аллергическими сопутствующими заболеваниями, в связи с чем достичь контролируемого течения БА удастся лишь у 1/2 части пациентов. Полиморбидные заболевания могут видоизменять клиническую картину БА, утяжеляют течение заболевания, ухудшают прогноз (Верткин А.Л., 2013; Zhang M., 2009), приводят к увеличению экономических затрат на лечение пациентов, снижают приверженность к терапии [Остроумова О.Д., 2018; Jantunen J., 2019], и качество жизни [Luben R., 2020].

В структуре БА доля атопического фенотипа (АБА) составляет от 40% до 78% (Ненашева Н.М., 2015; Козулина И.Е., 2014; Pearce N., 1999). Наиболее частым сенсibiliзирующим аллергеном при БА является клещ домашней пыли (Дробик О.С., 2013; Meteran H., 2019; Rosa D., 2017). Полностью исключить контакт с этим видом аллергена невозможно, что приводит к формированию персистирующих круглогодичных форм заболевания.

Аллерген – специфическая иммунотерапия (АСИТ) рассматривается как один из важнейших методов лечения аллергических заболеваний, влияющий на все этапы аллергического воспаления и модифицирующий течение болезни. Однако, в связи с высокой стоимостью, не всегда возможным достижением хорошего терапевтического эффекта и возможными тяжелыми побочными реакциями у пациентов с БА, некоторые авторы высказывают сомнения в целесообразности широкого использования АСИТ при БА (GINA, 2014; Caminati M., 2015; Madsen F., 2016). Возможность проведения специфической терапии во многом зависит от наличия сопутствующих заболеваний.

Указанные причины, таким образом, требуют изучения вопросов, касающихся безопасности специфической терапии БА и оптимизации ее эффективности.

Степень разработанности темы

Требования реальной клинической практики диктуют необходимость проведения дополнительных исследований, оценивающих безопасность, клиническую и экономическую целесообразность проведения АСИТ у пациентов БА с бытовой сенсibilизацией. Систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований применения АСИТ при БА у взрослых, свидетельствуют о гетерогенности результатов (Dhami S., 2017). Обращает на себя внимание недостаточное количество данных о результатах применения АСИТ клещевыми аллергенами при БА, а имеющиеся в настоящее время данные получены на небольших количествах наблюдений. При этом авторами подчеркивается, что АСИТ клещевыми аллергенами недостаточно используется в клинической практике при БА как у детей, так и у взрослых (Agache I., 2019). В то же время в связи с высокой стоимостью и возможными тяжелыми побочными реакциями, некоторые авторы высказывают сомнения в целесообразности широкого использования АСИТ при лечении атопической формы БА с бытовой сенсibilизацией (Caminati M., 2015; Madsen F., 2016; Senna G.E., 2011; Wong P.H., 2017).

В доступной нам литературе мы не нашли работ, посвящённых сравнительной характеристике водно-солевого экстракта (ВСЭ) аллергена клеща домашней пыли производства Биомед им. И.И. Мечникова (Россия) и адьювантного аллергена Алюсталь «Аллерген клещей» АО Сталлержен (Франция).

Сопутствующие заболевания могут являться предикторами развития побочных реакций при АСИТ (Da Veiga S.P., 2011; Jutel M., 2016). Однако этот вопрос в литературе недостаточно освещен, ранее не изучалась прогностическая значимость индекса полиморбидности на эффективность и безопасность АСИТ у полиморбидных пациентов с БА.

Таким образом, проведение сравнительного анализа клинической и экономической эффективности различных схем терапии у взрослых полиморбидных пациентов с БА, изучение спектра хронических сопутствующих заболеваний и его влияния на эффективность и безопасность специфической терапии, представляют большой интерес для практического здравоохранения.

Цель исследования

Повышение эффективности и безопасности терапии БА у взрослых пациентов с полиморбидной патологией в амбулаторной практике.

Задачи исследования

1. Изучить частоту встречаемости и структуру БА у взрослых пациентов.
2. Изучить частоту встречаемости и структуру полиморбидности у взрослых пациентов с атопической БА легкой и средней тяжести с сенсibilизацией к аллергенам клещей домашней пыли;
3. Определить наиболее оптимальный фармакотерапевтический режим у взрослых пациентов с БА легкой и средней тяжести с полиморбидной патологией с сенсibilизацией к аллергенам клещей домашней пыли: классическая медикаментозная терапия или комплексная терапия с применением АСИТ;
4. Провести сравнительный анализ клинической и экономической эффективности применения в комплексной терапии взрослых пациентов с БА легкой и средней тяжести с полиморбидной патологией с сенсibilизацией к аллергенам клещей домашней пыли аллергена из клеща домашней пыли производства Биомед им. И. Мечникова (Россия) и адьювантного аллергена Алюсталь «Аллерген клещей» АО Сталлержен (Франция);
5. Исследовать влияние значения индекса полиморбидности на эффективность и безопасность применения АСИТ в комплексной терапии взрослых пациентов с БА легкой и средней тяжести с сенсibilизацией к аллергенам клещей домашней пыли.

Методология исследования

Предмет исследования – совершенствование ведения пациентов с БА с полиморбидной патологией на амбулаторном этапе.

Объект исследования – взрослые пациенты БА с полиморбидными заболеваниями.

Методы исследования – применялись клинические, инструментальные методы диагностики (спирометрия с бронходилатационным тестом), аллергологическое обследование, анкетирование (АСТ-тест, опросник SF-36), фармакоэкономический анализ «Минимизация затрат», оценка полиморбидности по количеству нозологических единиц и индексу Каплана – Файнштейна, все полученные данные подвергались статистической обработке.

Научная новизна полученных результатов

Проведенная на декретированном контингенте оценка полиморбидности у пациентов с АБА с сенсibilизацией к аллергену клеща домашней пыли в реальной клинической практике на амбулаторном этапе, подтвердила общность патогенетических механизмов развития сопутствующих заболеваний. Выявлена статистически достоверная прямая взаимосвязь между индексом полиморбидности Каплана – Файнштейна и возрастом пациентов.

Проведен сравнительный анализ клинической эффективности применения в комплексной терапии взрослых пациентов с легкой и среднетяжелой БА с полиморбидной патологией ВСЭ аллергена из клеща домашней пыли производства Биомед им. И.И. Мечникова (Россия) и адъювантного аллергена Алюсталь «Аллерген клещей» АО Сталлержен (Франция) при проведении 3-х годичного курса АСИТ в условиях амбулаторной клинической практики, который продемонстрировал сходную эффективность данных иммунобиологических препаратов, и подтвердил клиническую эффективность АСИТ.

Проведен сравнительный анализ экономической эффективности применения в комплексной терапии взрослых пациентов с легкой и среднетяжелой БА с полиморбидной патологией ВСЭ аллергена из клеща домашней пыли производства Биомед им. И.И. Мечникова (Россия) и адъювантного аллергена Алюсталь «Аллерген клещей» АО Сталлержен (Франция) при проведении 3-х годичного курса АСИТ в условиях амбулаторной клинической практики с позиции «минимизация затрат», который продемонстрировал меньшие экономические затраты при использовании отечественного препарата.

Доказана отсроченная выгода включения 3-х годичного курса АСИТ клещевыми аллергенами в комплексную терапию взрослых пациентов легкой и среднетяжелой БА с полиморбидной патологией за период 6-летнего наблюдения.

Доказано отсутствие статистически значимого влияния индекса полиморбидности Каплана-Файнштейна на клиническую эффективность и безопасность АСИТ клещевыми аллергенами в комплексной терапии взрослых пациентов с легкой и среднетяжелой БА.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Доказана целесообразность совместного ведения взрослых пациентов с БА с полиморбидной патологией врачами терапевтического профиля и обязательной консультации всех пациентов с БА врачом аллергологом-иммунологом, что позволит при выявлении атопического фенотипа своевременно решить вопрос проведения АСИТ.

Установлена безопасность, клиническая и экономическая эффективность применения АСИТ в комплексной терапии пациентов с легкой и среднетяжелой БА с бытовой сенсibilизацией, имеющих полиморбидную патологию. Доказано отсутствие влияния полиморбидных заболеваний на эффективность специфической терапии и ее безопасность.

Доказана сходная клиническая эффективность АСИТ отечественным и импортным аллергеном клеща домашней пыли, что обуславливает возможность выбора пациентом аллергена с удобным для него терапевтическим режимом и способствует более высокой приверженности к лечению.

Своевременное включение в комплекс лечебных мероприятий взрослых пациентов с АБА с полиморбидной патологией АСИТ клещевыми аллергенами улучшает качество жизни больных и позволяет снизить бремя заболевания для пациента и общества в целом.

Материалы исследования возможно использовать с образовательной целью, в учебно-методических рекомендациях для студентов, ординаторов, а также врачей-аллергологов поликлиник и клиничко - диагностических центров.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа выполнена в соответствии с формулой научной специальности 3.1.18. – Внутренние болезни и областям исследований: п. № 4. «Изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия»; п. № 5. «Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов».

Положения, выносимые на защиту:

1. Установлено, что полиморбидность у декретированного контингента взрослых пациентов с БА встречается в подавляющем

большинстве случаев (99,4%), в структуре полиморбидности которых преобладают болезни органов чувств (в т.ч. аллергический ринит 75,0-97,8%) и болезни ЖКТ (в т.ч. ГЭРБ – 13,3-45,1%), что подтверждает сходство патогенетических механизмов их развития, причем количество сопутствующих нозологий и их тяжесть увеличивается с возрастом ($p \leq 0,05$), что требует совместного ведения этих пациентов специалистом-аллергологом-иммунологом и врачами терапевтического профиля.

2. Доказано, что включение АСИТ в комплексное лечение БА легкой и средней тяжести с бытовой сенсibilизацией взрослых пациентов с полиморбидностью клинически более эффективно ($p \leq 0,05$), безопасно ($p \leq 0,05$), экономически целесообразно ($p \leq 0,05$) по сравнению с традиционной фармакотерапией и имеет стойкий пролонгированный эффект (до 6 лет) у пациентов, завершивших 3-х летний курс АСИТ, причем сопутствующие заболевания не оказывают значимого влияния на эффективность и безопасность специфического лечения ($p \geq 0,05$).

3. Выявлена динамика увеличения количества пациентов с БА трудоспособного возраста (61,6%), преимущественно за счет АБА, что требует проведения обязательной консультации аллерголога – иммунолога всех пациентов БА, что позволит верифицировать атопическую форму заболевания и решить вопрос о возможности проведения АСИТ.

Апробация работы

Апробация диссертации проведена 26 мая 2021 года на совместном заседании кафедры терапии и подростковой медицины и кафедры аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, (протокол № 1).

Проведение диссертационной работы одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол № 1 от 18 января 2021 года).

Утверждение темы диссертации состоялось на Совете терапевтического факультета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол № 2 от 11 февраля 2021 года).

Публикации и участие в научных конференциях

По теме диссертации опубликовано 11 работ, в том числе 9 работ в научных рецензируемых изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикаций результатов диссертационных исследований, из них 1 – в журнале из Перечня российских изданий, индексируемых в международных реферативных базах данных и системах цитирования - Scopus.

Основные положения и выводы диссертационного исследования доложены автором в виде научного доклада на XV Юбилейной научно-практической конференция «Современные достижения фармакотерапии аллергических заболеваний с позиций доказательной медицины», (Москва. 24 апреля 2014 г.). Ряд положений и выводов диссертации обсуждались на научно-практических конференциях ФГБУ Поликлиники №1 УДП РФ в 2017-2019 гг.

Личный вклад соискателя

Соискателем проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, сформулирована проблема, требующая разрешения, обоснована степень ее разрешенности, на основании чего поставлена цель, сформулированы задачи и разработан дизайн исследования. Самостоятельно автором проводился набор пациентов, выкопировка данных из медицинской документации. Также, лично автором проводились общеклинические и инструментальные методы исследования, проведен расчет индекса полиморбидности Каплана – Файнштейна, анкетирование пациентов, ведение пациентов с БА с применением АСИТ, оценивалась эффективность терапии. Полученные данные подвергались статистической обработке с дальнейшей интерпретацией полученных результатов и их публикацией в научных рецензируемых изданиях. Диссертантом подготовлены и представлены доклады на конференциях различного уровня, выполнено написание диссертации и автореферата.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты научно-исследовательской работы внедрены в практическую деятельность отделения аллергологии и иммунологии, пульмонологии и инфекционных заболеваний ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ: всех пациентов с БА консультирует врач – аллерголог – иммунолог; для верификации аллергического

фенотипа заболевания всем пациентам с БА проводится аллергологическое обследование; в комплексной терапии полиморбидных пациентов с БА легкой и средней тяжести активно используется АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов клещей домашней пыли и адьювантными аллергенами.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на русском языке на 120 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 277 источников, из них 96 отечественных и 181 зарубежных. Работа иллюстрирована 37 рисунками, 23 таблицами, 2 приложениями.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе ФГБУ Поликлиника №1 УДП РФ (г. Москва). Особенности организации работы данного лечебного учреждения является отсутствие фиксированного территориального прикрепления, низкий процент сменяемости контингента (8,3% за годы наблюдения), расширенный штат врачей аллергологов – иммунологов (4 штатные единицы на 34 тыс. прикрепленного контингента).

Для изучения динамики частоты встречаемости и структуры БА среди прикрепленного контингента проведен анализ листов уточненных диагнозов амбулаторных карт пациентов, за период 2013 – 2017 гг. В результате сбора данных был сформирован регистр пациентов БА старше 18 лет, включающий 849 человек, из них 467 женщин и 382 мужчин.

Для проведения сравнительного анализа эффективности и безопасности включения АСИТ клещевыми аллергенами в комплексную терапию взрослых пациентов БА с полиморбидной патологией в исследование включено 156 пациентов, соответствующих критериям включения/исключения.

Критерии включения: Пациенты с ранее подтвержденным диагнозом АБА легкой и средней тяжести, контролируемого течения с подтвержденной сенсibilизацией к аллергену клеща домашней пыли, с дебютом заболевания более года назад, в возрасте от 18 до 55 лет.

Критерии исключения: В исследование не вошли пациенты, которые имели противопоказания для проведения АСИТ (период обострения на момент включения и тяжелое течение астмы, ОФВ₁<80%; обострение сопутствующих тяжелых заболеваний, злокачественные новообразования, туберкулез, острые инфекционные заболевания; период

беременности и лактации); пациенты с ХОБЛ и пыльцевой аллергией; пациенты, которым ранее проводились курсы АСИТ.

В зависимости от схемы лечения пациентов распределили на 3 группы: 1-я — 57 больных, у которых в комплексную терапию БА включалась АСИТ аллергеном клещей домашней пыли (Россия); 2-я — 43 больных, у которых в комплексную терапию БА включалась АСИТ аллергеном Алюсталь «Аллерген клещей» (Франция); 3-я — 56 больных, у которых применялась только традиционная медикаментозная терапия. Продолжительность АСИТ в 1-й и 2-й группах наблюдения составляла 3 года, общая продолжительность наблюдения - 6 лет. Пациенты в группах были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести БА ($p > 0.05$).

Клиническую эффективность оценивали с учетом прямых (уменьшение количества обострений, изменение симптомов заболевания) и опосредованных клинических эффектов (уменьшение случаев и дней нетрудоспособности по причине БА, снижение потребности в медикаментозной терапии). Сравнительную оценку клинической эффективности АСИТ при БА в исследуемых группах проводили по 4-х бальной шкале, предложенной Адо А.Д. (1978).

Качество жизни (КЖ) определяли с помощью русифицированной версии неспецифического опросника SF-36 (The MOS 36 - Item Short Form health survey) (1993).

Для оценки экономической эффективности применялся один из методов экономического анализа клинической практики «Минимизация затрат». В качестве показателя, отражающего затраты, была выбрана стоимость лечения. Общая стоимость лечения определялась путем суммирования прямых затрат на терапию. При подсчете стоимости медикаментозного лечения мы ограничились использованием средних розничных цен в аптеках г. Москвы и прейскуранта цен на услуги поликлиники на 01.04.2014 г.

Комплексная оценка сопутствующей патологии проводилась с применением индекса полиморбидности Каплана – Файнштейна (ИП) и количества нозологических единиц на пациента (КНЕ).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета анализа программного продукта Microsoft Excel 2016, Statistics SPSS 22. Характер взаимосвязи признаков выявляли с помощью корреляционного анализа. Проверка параметров распределения проводилась по критериям Колмагорова–Смирнова, Шапиро–Уилка. В случае если распределение признака принималось приближенно к нормальному, для анализа использовали

параметрический критерий (критерий t Стьюдента). Для оценки межгрупповых различий использовались следующие параметры: среднее арифметическое значение (M), стандартная ошибка средней величины (m). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными числами. Для оценки достоверности различий между процентными долями двух выборок применяли критерий Фишера(φ). Ассоциации между переменными выявляли с помощью корреляционного анализа методом линейной регрессии. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Среди всех форм БА (атопическая, неатопическая, сочетанная) преобладает atopическая, доля которой за годы исследования составила $61,1 \pm 1,6\%$. АБА страдают преимущественно ($61,6 \pm 0,19\%$) пациенты трудоспособного возраста (25-59 лет). Это согласуется с данными литературы (Козулина И.Е., 2014; Лусс Л.В., 2018; Бельтюков Е.К., 2015; Aumann I., 2014; Burney P., 2015). За годы наблюдения удельный вес пациентов АБА в возрасте 25-59 лет увеличился на 14,67%. Именно для пациентов АБА показано проведение АСИТ.

У большинства пациентов с АБА (99,4%; $n=155$), принимавших участие в исследовании, имеются сопутствующие хронические заболевания. У 31,4% пациентов с АБА ($n=49$) имеется от 0 до 2 сопутствующих болезней (низкая полиморбидность); у 55,1% ($n=86$) - от 3 до 6 сопутствующих заболеваний (средняя полиморбидность); у 13,5% ($n=21$) пациентов АБА выявлена высокая полиморбидность (более 7 сопутствующих болезней). Среднее количество нозологических единиц на пациента равно $3,96 \pm 0,20$. С возрастом увеличивается количество и тяжесть сопутствующих заболеваний, что прослеживается по динамике ИП и показателя КНЕ, и подтверждает данные литературы (Фомина Д.С., 2015; Лазебник Л. Б., 2018; Путилина М.В., 2017;) (Таблица 1).

Таблица 1

Динамика сопутствующих заболеваний в возрастных группах

Возраст, лет	18-24	25-34	35-44	45-55
количество нозологических единиц	$2,61 \pm 0,24$	$2,97 \pm 0,21$	$4,82 \pm 0,30^*$	$7,05 \pm 0,68^{**}$
индекс Каплана – Файнштейна	$3,75 \pm 0,19$	$3,90 \pm 0,16$	$5,43 \pm 0,16^*$	$7,9 \pm 0,41^*$

Примечание: * - различия статистически значимы относительно предыдущей возрастной группы ($p < 0,001$); ** - различия статистически значимы относительно предыдущей возрастной группы ($p < 0,01$);

У пациентов с АБА старше 35 лет наблюдается резкое, скачкообразное увеличение количества хронических сопутствующих заболеваний ($p < 0.01$). При проведении корреляционного анализа методом линейной регрессии выявлена статистически достоверная положительная прямая взаимосвязь между ИП и возрастом пациентов ($p < 0.001$) (Рисунок 1).

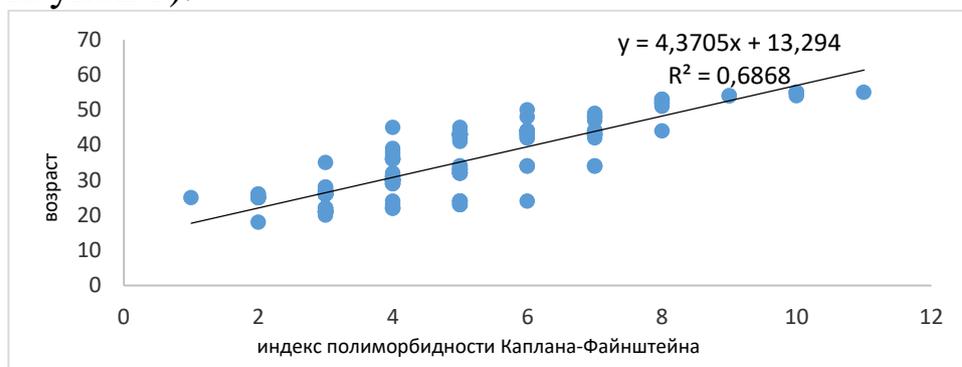


Рисунок 1. Диаграмма разброса и линия регрессии

В совокупности структура полиморбидности в возрастных группах у пациентов с АБА представлена на диаграмме (Рисунок 2).

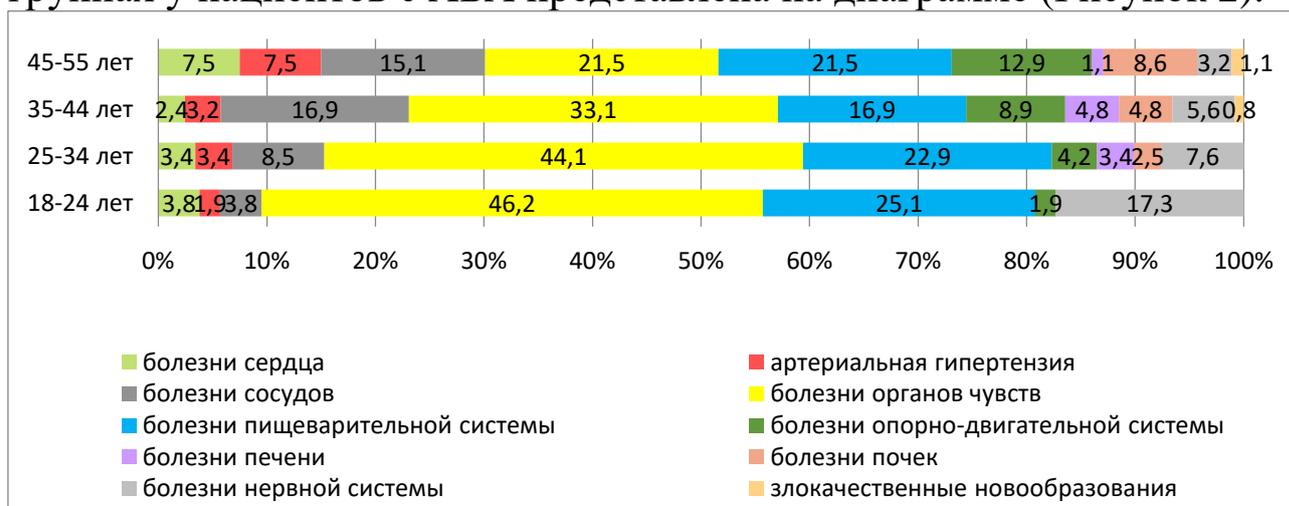
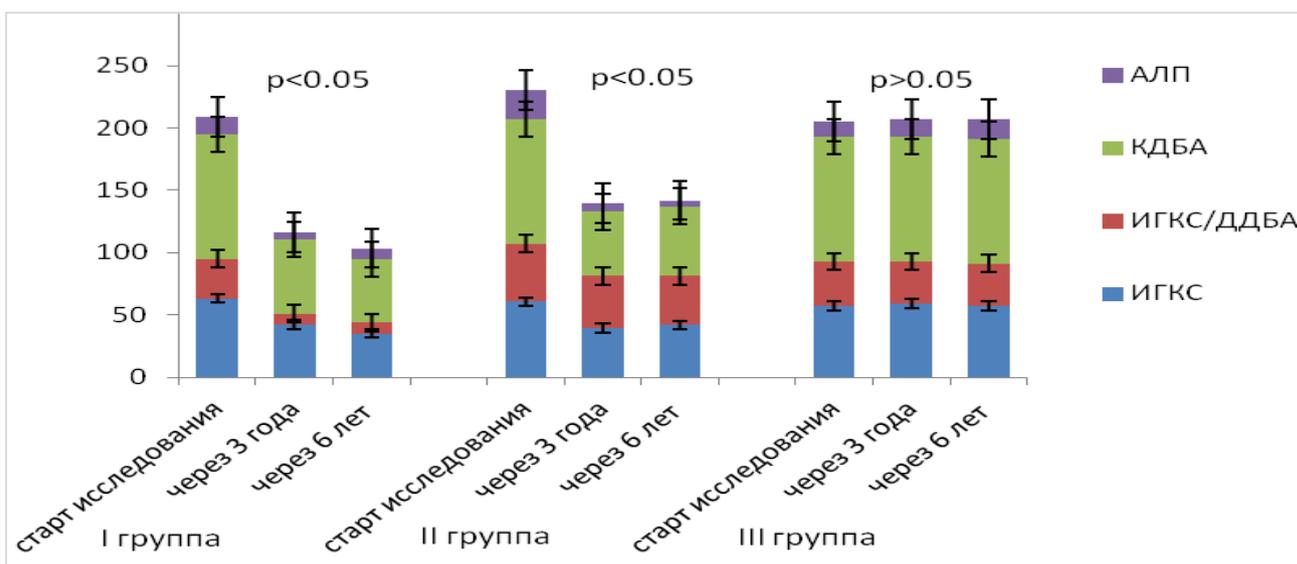


Рисунок 2. Возрастные особенности полиморбидной патологии

Во всех возрастных группах пациентов с АБА преобладающими являются болезни органов чувств (из них АР 75,0-97,8%, миопия 18,2-79,8%, астигматизм 1,3-5,6%). Частота встречаемости АР в нашем исследовании колеблется от 75,0% до 97,8% пациентов в зависимости от возраста, что объясняется высоким уровнем коморбидности БА и АР за счет общего этиопатогенеза. Это соответствует данным литературы (Бельтюков Е.К., 2015; Фомина Д.С., 2015; Bousquet J., 2019; Cardona V., 2017). На 2-м ранговом месте сопутствующих заболеваний АБА во всех возрастных группах находятся болезни пищеварительной системы

(42,9-100% пациентов), из них ГЭРБ – 13,3-45,1%, хронический гастрит 23,6-60,0%, холецистит 10,7-20,0%, язвенная болезнь 4,4-14,8%, заболевания кишечника – 6,7-10,6%. На 3-м месте у пациентов 25-55 лет - болезни сосудов (5,5-16,9%), а у пациентов 18-24 лет - болезни нервной системы (17,3%). Статистически значимых различий между группами наблюдения по ИП у пациентов с АБА не выявлено ($p>0.05$).

Применение АСИТ клещевыми аллергенами в комплексном лечении больных АБА легкой и средней тяжести с полиморбидной патологией дало достоверный положительный результат ($p<0.05$) в обеих группах. Клиническая эффективность выражалась в уменьшении потребности в медикаментах как базисной: ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), комбинированные препараты иГКС/длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА), антилейкотриеновые препараты (АЛП), так и симптоматической терапии: короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА) (Рисунок 3), уменьшении частоты обострений (Рисунок 5), длительности обострений (Рисунок 4), случаев временной утраты трудоспособности (СВУТ) и ее длительности (ДВУТ) (Таблица 2).



Примечание: Различия статистически значимы между началом исследования и 3-6-м годами в I и II группах (*- $p<0,05$); статистически значимых различий между группами на старте исследования, между I и II группами, в III группе не выявлено ($p>0.05$);

Рисунок 3. Лекарственные препараты, принимаемые пациентами в начале исследования, через три и шесть лет, % в группе.

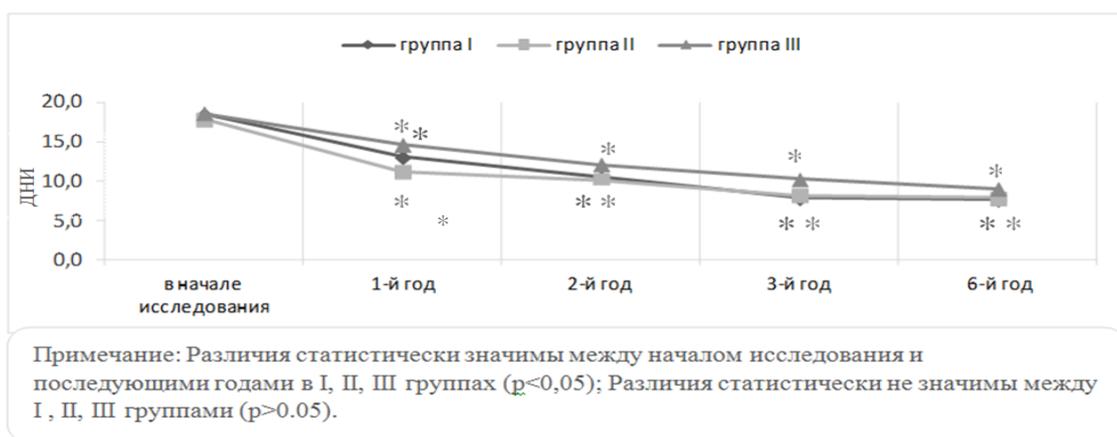


Рисунок 4. Динамика длительности обострений (в днях)

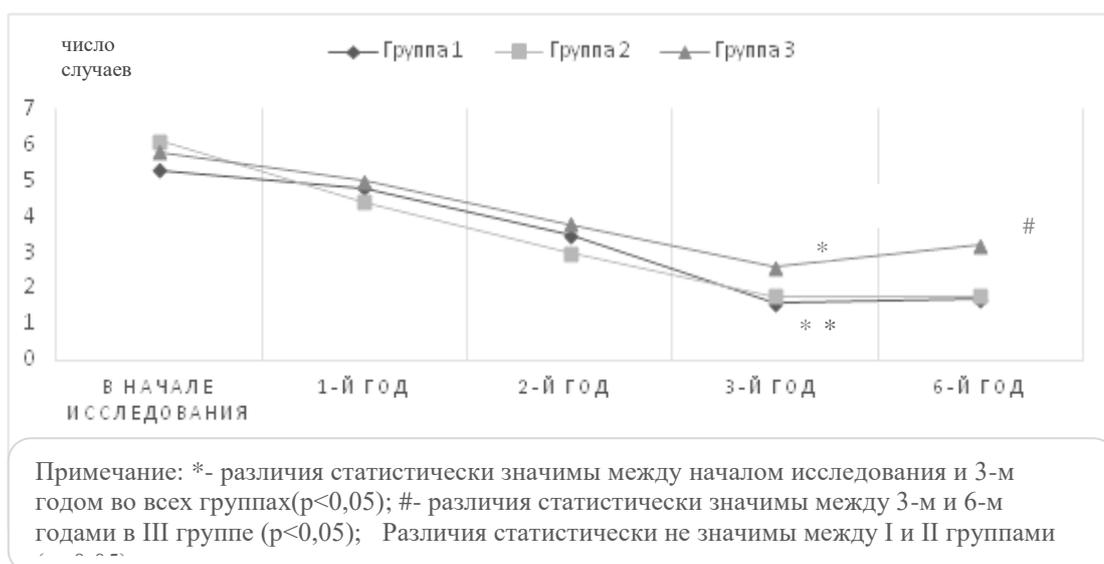


Рисунок 5. Динамика количества случаев обострения бронхиальной астмы

Таблица 2

Влияние АСИТ на заболеваемость с временной утратой трудоспособности по поводу обострения БА

Показатели	В начале исследования			Через три года		
	Группа I	Группа II	Группа III	Группа I	Группа II	Группа III
Число случаев заболеваемости с временной утратой трудоспособности на 100 работающих, n	26,2±0,37	24,6±0,62	24,2±0,43	3,4±0,21*	2,7±0,34*,#	10,5±0,57*,#
Средняя длительность 1 случая, дни	14,5±0,93	15,3±1,02	14,8±0,78	9,3±0,86**	8,0±0,97**	10,6±1,06**

Примечание: *различия статистически значимы во всех группах между началом исследования и через 3 года, # - различия статистически значимы между I и III группами и II и III группами через 3 года исследования ($p < 0,001$). ** различия статистически значимы между началом исследования и через 3 года во всех группах ($p < 0,01$).

Достоверных различий в динамике этих показателей между I и II группами не получено ($p > 0,05$). У пациентов III группы в 1-е 3 года

исследования также отмечается достоверное снижение этих показателей, что связано с постоянным врачебным контролем в процессе исследования, более тщательным выполнением рекомендаций по использованию медикаментов, позволяющими добиться хорошего контроля над заболеванием. Однако на 6-м году исследования в III группе отмечается достоверное ($p < 0.05$) увеличение количества обострений, СВУТ, в то время как у пациентов, завершивших 3-х летний курс АСИТ, уровень этих показателей остался низким ($p > 0.05$). Этот факт демонстрирует пролонгированный эффект АСИТ, обсуждаемый в литературе (Schmitt J., 2015; Marogna M., 2010; Tavakoli H., 2017).

Таблица 3

Динамика ОФВ₁ и балла АСТ за период наблюдения

годы наблюдения	ОФВ ₁ (% должного)			балл АСТ		
	I группа	II группа	III группа	I группа	II группа	III группа
старт	87.46±0.74	89,18±0,92	87,80±0,92	23.12±0.85	23,32±0,74	22,89±1,87
1 год	87.54±0.69	89,04±0,84	88,68±0,81	23.36±0.76	24,16±0,64	23,46±0,74
2 год	88.09±0.71	89,28±0,82	88,78±0,70	24.09±0.93	24,28±0,62	23,89±0,67
3 год	88.84±0.73	89,72±0,84	89,05±0,75	24.35±0.57	24,21±0,84	24,13±0,83
4 год	89,36±0.81	88,98±0,73	88,72±0,89	24.37±0.63	24.35±0.57	23.54±0.86
5 год	88,92±0.69	89,43±0,86	87,98±0,84	24.42±0.74	24.18±0.86	24.12±0.67
6 год	88,73±0.97	89,52±0,79	88,93±0,78	24.39±0.91	24.26±0.73	23.68±0.72

Примечание: статистически значимых различий между группами и внутри групп не выявлено ($p > 0.05$)

За время наблюдения статистически значимых различий по показателю ОФВ₁ и баллу АСТ как внутри групп, так и между группами не выявлено ($p > 0.05$), что отличается от данных некоторых авторов (Нагаткин Д.А., 2015). (Таблица 3).

Отсутствие статистически значимых различий по параметру ОФВ₁ и баллу АСТ в группах демонстрирует возможность достижения контролируемого течения БА у большинства пациентов, благодаря регулярному динамическому наблюдению с оценкой контроля БА, проведением спирометрии, проверкой правильности техники ингаляции, необходимой коррекцией базисной терапии, а также соблюдением пациентами рекомендованных элиминационных мероприятий. Стабильно высокий уровень ОФВ₁ > 80% и контроля над БА позволили в рамках исследования проводить АСИТ.

Результаты исследования выявили зависимость эффективности АСИТ от тяжести заболевания: большее количество «отличных»

результатов и суммарное количество «отличных» и «хороших» результатов АСИТ наблюдалось при легком течении БА ($p < 0.05$) (Рисунок 6).

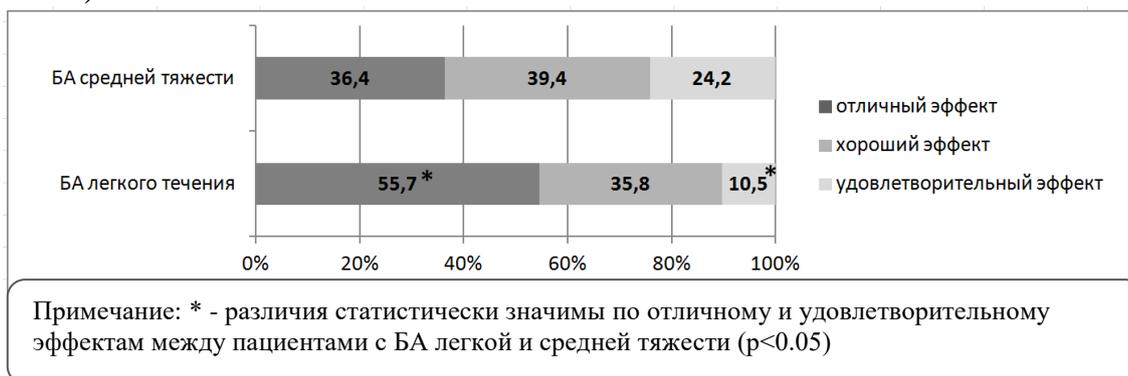


Рисунок 6. Зависимость эффективности АСИТ от тяжести БА

Статистически значимой разницы в эффективности изучаемых лечебных аллергенов выявлено не было ($p > 0.05$) (Рисунок 7).



Рисунок 7. Зависимость эффективности АСИТ от вида лечебного аллергена

Сопутствующие хронические заболевания не влияли на эффективность АСИТ у взрослых полиморбидных пациентов с АБА ($p > 0.05$) (Таблица 4).

Таблица 4

Влияние полиморбидности на эффективность АСИТ

	Индекс Каплана – Файнштейна	
	I группа	II группа
отличный результат АСИТ	4,06±0,19	4,43±0,28
хороший результат АСИТ	4,24±0,24	4,72±0,31
удовлетворительный результат АСИТ	4,61±0,26	5,12±0,24
Примечание: различия статистически не значимы между группами и внутри групп ($p > 0.05$)		

Данные нашего исследования подтверждают данные литературы о положительном влиянии АСИТ на КЖ пациентов (Нагаткин, 2015; Воробьева О.В., 2012; Козулина И.Е., 2017; Lin S.Y., 2013).

Статистически значимых различий при оценке параметров качества жизни в начале исследования между группами не получено ($p > 0,05$). Спустя три года наблюдения в I и II группах отмечается улучшение компонентов КЖ, отражающих как физическое, так и психическое здоровье. У пациентов III группы также отмечено некоторое улучшение параметров КЖ, достоверно по параметру РF, что объясняется улучшением контроля БА за счет регулярного наблюдения и вовремя проведенной необходимой коррекцией терапии. Динамика всех показателей КЖ в группах наблюдения представлена на следующих диаграммах (Рисунок 8).

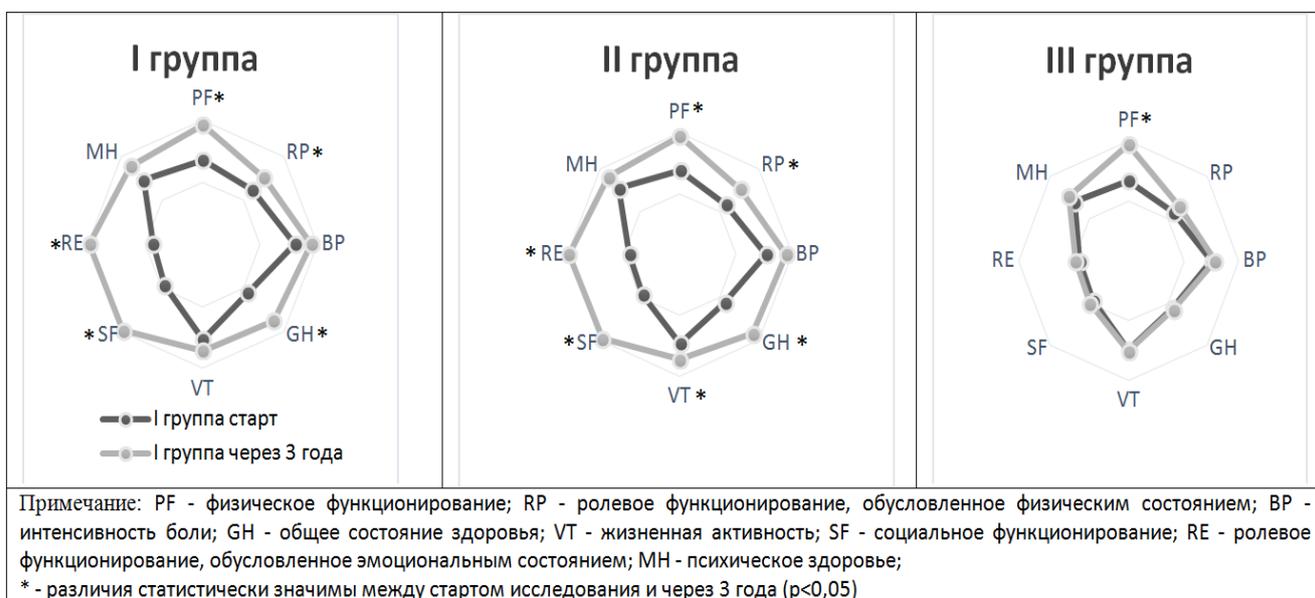


Рисунок 8. Динамика показателей КЖ в группах наблюдения

Результаты нашего исследования подтверждают имеющиеся немногочисленные работы зарубежных коллег о том, что АСИТ относится к дорогостоящим, но окупаемым со временем, методам лечения (Ronborg S., 2016; Ellis A.K., 2019). Мы впервые в РФ провели длительное исследование в условиях реальной клинической практики, где для расчета стоимости лечения применялись цены из прейскуранта услуг медицинского учреждения, а не по тарифам ФОМС. Прямые затраты в первый год терапии во II группе, где для проведения АСИТ использовался аллерген Алюсталь существенно выше, чем в I группе, где использовался аллерген клещей домашней

пыли, что связано с более высокой стоимостью аллергена Алюсталь. Но на 2-м и 3-ем году терапии более высокая стоимость аллергена Алюсталь частично компенсируется за счет более редких инъекций. Суммарно расходы на проведение 3-х годовичного курса АСИТ составили в I группе $50888,60 \pm 142,30$ руб., а во II группе – $54701,16 \pm 184,61$ руб., разница в стоимости АСИТ между группами статически не достоверна ($p > 0.05$) (Рисунок 9).

За шесть лет наблюдения прямые затраты на лечение пациентов III группы, где используется только медикаментозная терапия, превышают затраты на ведение пациентов, в комплексном лечении у которых применяется АСИТ: I группа – $62949,78 \pm 238,16$ рублей, II группа – $68396,17 \pm 346,43$ рублей, III группа – $68641,66 \pm 256,38$ рублей (различия статистически значимы между I и III, между I и II группами, $p < 0.01$) (Рисунок 10).

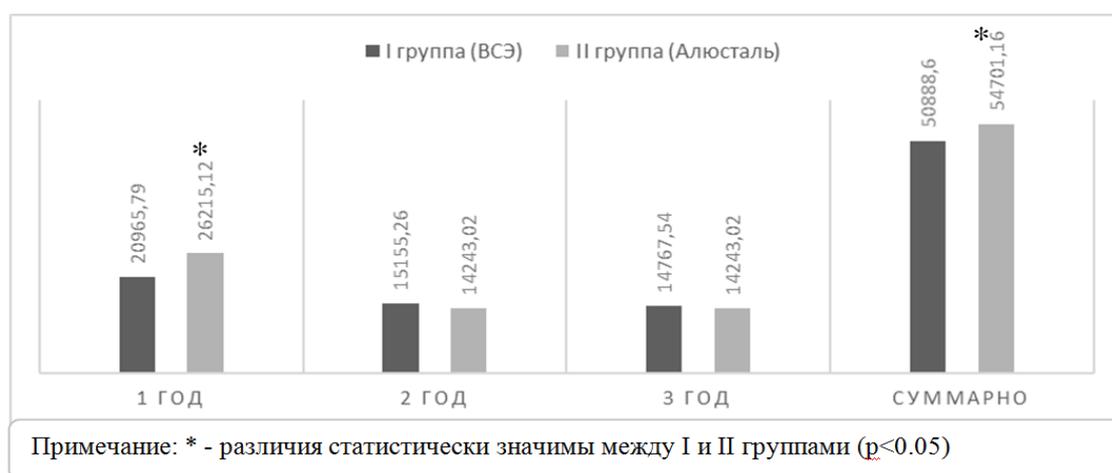


Рисунок 9. Анализ прямых затрат на АСИТ (в рублях)

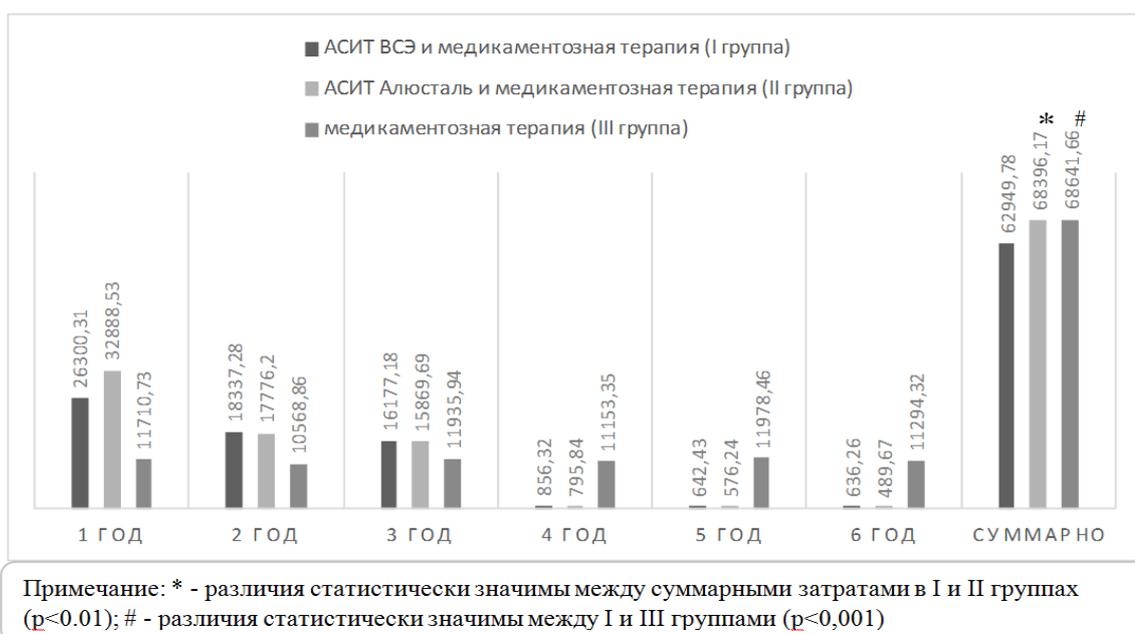


Рисунок 10. Анализ затрат на комплексную терапию АБА (в рублях)

Таким образом, применение АСИТ в обоих случаях дает экономию прямых затрат по сравнению только с медикаментозной терапией, более выраженную при использовании в лечении более дешевого аллергена из клеща домашней пыли (ОАО «Биомед» им. И.И.Мечникова).

Результаты нашего исследования продемонстрировали хорошую переносимость АСИТ. Системных реакций на введение аллергенов за период лечения не отмечалось. В нашем исследовании местные реакции отмечались реже, чем по литературным данным (26-82%) (Calabria С., 2009; Caminati М., 2015; Cox L., 2012; 200., Li М.,2012)(Таблица 5, 6).

Таблица 5

Оценка безопасности АСИТ

	I группа		II группа		p
	местные реакции		местные реакции		
	n	%	n	%	
пациенты	13	22,8	9	20,9	$p > 0.05$
инъекции	767	15,8	275	14,1	$p > 0.05$

Примечание: различия статистически не значимы между группами по удельному весу местных реакций на число инъекций ($p > 0.05$)

Таблица 6

Влияние полиморбидности на безопасность АСИТ

I группа				II группа			
без реакций		местные реакции		без реакций		местные реакции	
количество пациентов	ИП	количество пациентов	ИП	количество пациентов	ИП	количество пациентов	ИП
44	4,52±18	13	4,69±26	34	4,94±0,21	9	5,33±0,32
Примечание: различия статистически не значимы внутри и между группами (p>0.05)							

Эти данные свидетельствуют в пользу безопасности проведения АСИТ клещевыми аллергенами у полиморбидных пациентов БА легкой и средней тяжести при условии контролируемого течения заболевания.

Заключение

Анализируя полученные данные можно резюмировать, что применение АСИТ в комплексном лечении взрослых пациентов с АБА легкой и средней тяжести с полиморбидной патологией позволило добиться достоверного клинического улучшения течения заболевания при уменьшении объема препаратов базисной терапии.

После проведения АСИТ уменьшилось количество обострений заболевания, не требовалось оказание экстренной медицинской помощи, уменьшилось количество дней и случаев временной нетрудоспособности. Это приводит к минимизации непрямых затрат (выплаты по больничным листам в связи с временной нетрудоспособностью; экономические потери от снижения производительности труда из-за отсутствия больного на рабочем месте, повышается трудоспособность пациентов). Кроме этого, АСИТ влияет и на сопутствующие аллергические заболевания, такие как аллергический ринит, конъюнктивит, атопический дерматит, что может дополнительно сократить расходы на медикаментозное лечение пациента в целом.

Сравнительный анализ применения аллергена из клеща домашней пыли производства Биомед им. И.И. Мечникова (Россия) и аллергена Алюсталь «Аллерген клещей» АО Сталлержен (Франция) при проведении АСИТ у пациентов АБА легкой и средней тяжести с полиморбидной патологией не выявил достоверных различий по влиянию на снижение частоты и длительности обострений, объема медикаментозной терапии, дней и случаев нетрудоспособности по причине БА, на степень положительного влияния на качество жизни пациентов. Суммарное количество «отличных» и «хороших»

результатов за полный курс лечения аллергенами в обеих группах практически одинаково (84% и 86%), что свидетельствует о клинической эквивалентности этих двух иммунобиологических препаратов. Стоимость 3-х летнего курса АСИТ отечественным аллергеном достоверно ниже стоимости аналогичного курса аллергеном Алюсталь «Аллерген клещей» ($p < 0,05$).

Выводы

1. На декретированном контингенте амбулаторных пациентов выявлено, что в структуре бронхиальной астмы доминирует аллергический фенотип, составляющий в среднем $61,1 \pm 1,6\%$, атопическая форма заболевания зарегистрирована у $61,6 \pm 0,19\%$ лиц в возрасте 25-59 лет, прирост данных пациентов за 5 лет наблюдения составил 14,7%, что требует включения специфического обследования и лечения в схемы ведения пациентов с атопической бронхиальной астмой.

2. Обнаружено, что у 99,4% взрослых пациентов декретированного контингента с атопической бронхиальной астмой имеются сопутствующие заболевания, среднее количество которых составило $3,96 \pm 1,20$, причем в возрастном промежутке 35-44 лет отмечено резкое, скачкообразное увеличение количества хронических сопутствующих заболеваний ($p < 0.01$), что требует совместного ведения данных пациентов врачами терапевтического профиля.

3. Выявлено, что у взрослых пациентов декретированного контингента с атопической бронхиальной астмой выявлена статистически достоверная прямая взаимосвязь между индексом полиморбидности Каплана-Фенштейна и возрастом ($p < 0.001$), что требует своевременного более раннего назначения специфического лечения.

4. Доказана клиническая эффективность и безопасность применения АСИТ клещевыми аллергенами в комплексной терапии пациентов с бронхиальной астмой легкой и средней тяжести с полиморбидной патологией: значительно уменьшилась потребность в медикаментозной терапии ($p < 0,05$), частота и длительность обострений ($p < 0,05$), число случаев временной утраты трудоспособности и ее длительности ($p < 0,05$), у 35% пациентов развилась ремиссия заболевания длительностью 1 год и более, что демонстрирует целесообразность проведения специфической терапии клещевыми аллергенами у полиморбидных пациентов с бронхиальной астмой в амбулаторной практике.

5. Установлено, что водно-солевой экстракт аллергена из клеща домашней пыли производства ОАО «Биомед» им. И.И.Мечникова (Россия) и аллерген Алюсталь «Аллерген клещей» Сталлержен (Франция) проявили сходную клиническую эффективность и переносимость при проведении АСИТ у взрослых полиморбидных пациентов с БА легкой и средней тяжести. При этом стоимость 3-х летнего курса АСИТ отечественным аллергеном достоверно ниже стоимости аналогичного курса аллергеном Алюсталь ($p < 0,05$). Экономическая эффективность при этом носит отсроченный характер: суммарные прямые расходы на комплексную терапию БА с проведением 3-х годовичного курса АСИТ существенно возрастают, но в последующие три года становятся меньше суммарных расходов на проведение только традиционной медикаментозной терапии ($p < 0,05$).
6. Доказано, что выявленные у декретированного контингента сопутствующие заболевания не оказывают значимого влияния на эффективность и безопасность специфического лечения клещевыми аллергенами у взрослых полиморбидных пациентов с АБА легкой и средней тяжести ($p > 0,05$), что требует включать АСИТ бытовыми аллергенами в схемы амбулаторного лечения взрослых полиморбидных пациентов с бронхиальной астмой легкой и средней тяжести.

Практические рекомендации

- В силу высокой распространенности атопического фенотипа БА, целесообразно направлять на консультацию к врачу аллергологу-иммунологу всех пациентов с БА с целью решения вопроса возможности проведения АСИТ;
- Рекомендуется включать АСИТ клещевыми аллергенами в комплексную терапию взрослых пациентов с БА легкой и средней тяжести с полиморбидной патологией;
- При выборе лечебного аллергена необходимо учитывать сходную клиническую эффективность и переносимость аллергена из клеща домашней пыли производства ОАО «Биомед» им. И.И.Мечникова (Россия) и аллергена Алюсталь «Аллерген клещей» Сталлержен (Франция), а также экономические преимущества отечественного аллергена.
-

Список работ, опубликованных по теме диссертации

- 1. Ушакова Д.В. Клиническая и фармакоэкономическая эффективность аллерген-специфической иммунотерапии при атопической бронхиальной астме / Д.В. Ушакова, Г.И. Дрынов, С.В. Тихомирова, И.Е. Сластушенская // Сборник материалов ХУ Юбилейной научно-практической конференции «Современные достижения фармакотерапии аллергических заболеваний с позиций доказательной медицины», Москва, Центральный Дом Учёных РАН. 2014: 39 – 45.**
- 2. Ушакова Д.В. Клиническая и экономическая эффективность аллергенспецифической иммунотерапии при атопической бронхиальной астме / Д.В. Ушакова, Г.И. Дрынов, С.В. Тихомирова, И.Е. Сластушенская // Кремлёвская медицина. Клинический вестник. – 2014. – № 2. – С. 25-29.; 5/1,24; ИФ -0,218.**
- 3. Ушакова Д.В. Экономическая выгода и клиническая эффективность аллергенспецифической иммунотерапии бронхиальной астмы / Д.В. Ушакова, Е.Л. Никонов, Г.И. Дрынов // Доктор.ру. – 2014. – № 5 (93). – С. 18-22; 5/1,67; ИФ -0,426.**
- 4. Ушакова Д.В. Патогенез аллергических заболеваний у пациентов с патологией пищеварительного тракта./ Г.И.Дрынов, Д.В.Ушакова,И.Е.Сластушевская,О.К.Иванюшина/Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2014. – № 2. – С. 139-143; 5/1,25; ИФ -0,218.**
- 5. Ушакова Д.В. Диагностика причин синдрома эозинофилии в практике врача-аллерголога/ Г.И.Дрынов, Д.В.Ушакова, И.Е.Сластушевская, О.К.Иванюшкина//Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2015. – № 2. – С. 140-145; 6/1,5; ИФ -0,218.**
- 6. Ушакова Д.В. Клиническая эффективность аллерген-специфической иммунотерапии водно-солевыми экстрактами и адьювантными аллергенами при атопической бронхиальной астме с бытовой сенсибилизацией / Д.В. Ушакова, Е.Л. Никонов // Терапевтический архив. – 2017. – № 89(12). – С. 43-50; 8/4; ИФ - 1,276.**
- 7. Ушакова Д.В. Эпидемиология бронхиальной астмы / Д.В. Ушакова, Е.Л. Никонов // Терапия. – 2018. – № 2. – С. 90-95; 6/3; ИФ - 0,474.**
- 8. Ушакова Д.В. Проблема коморбидности у пациентов бронхиальной астмой / Д.В. Ушакова, Е.Л. Никонов // Лечащий Врач. – 2018 – № 12. – С. 65-68; 4/2; ИФ - 0,452.**

9. Ушакова Д.В. Дупилумаб в практике врача: клинический случай пациента с тяжелой формой атопического дерматита/Е.В.Свечникова, Д.В.Ушакова,З.Б.Маршани,О.Ш.Ойноткинова//Клиническая дерматология и венерология.-2019.-№ 6 (20).- С. 768-775.

10. Ушакова Д.В. Основные клинические симптомы и этапы диагностики бронхиальной астмы у взрослых / Д.В. Ушакова, Н.М. Ненашева, А.Г. Автандилов // Терапия. – 2020. – № 2. – С.107–113; 7/2,33; ИФ - 0,474.

11. Ушакова Д.В. Эпидемиологические аспекты сочетания бронхиальной астмы и артериальной гипертензии / Д.В. Ушакова, А.Г. Автандилов, Н.М. Ненашева // Медицинский вестник МВД. – 2020. – № 4. – С.35-39; 5/1,67; ИФ – 0,158.

Список сокращений

АБА	Бронхиальная астма атопическая форма
АЛП	Антилейкотриеновые препараты
АР	Аллергический ринит
АСИТ	Аллерген-специфическая иммунотерапия
БА	Бронхиальная астма
ВСЭ	Водно-солевой экстракт
ГЭРБ	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДВУТ	Длительность случая временной утраты трудоспособности
ДДБА	Длительнодействующие β_2 -агонисты
иГКС	Ингаляционные глюкокортикостероиды
ИП	Индекс полиморбидности Каплана-Файнштейна
КДБА	Короткодействующие β_2 -агонисты
КЖ	Качество жизни
КНЕ	Количество нозологических единиц на пациента
ОФВ1	Объем форсированного выдоха за 1 секунду
СВУТ	Случай временной утраты трудоспособности
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь лёгких
АСТ	Asthma Control Test