

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

на правах рукописи

Ушакова Дина Владимировна

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

3.1.18. – Внутренние болезни

Диссертационная работа на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

**научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный врач РФ
Автандилов Александр Георгиевич
научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Ненашева Наталья Михайловна**

Москва – 2021 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Социально - экономическая значимость бронхиальной астмы	13
1.1.1 Эпидемиологические особенности бронхиальной астмы	13
1.1.2 Качество жизни пациентов бронхиальной астмой	15
1.1.2 Экономический ущерб бронхиальной астмы	17
1.2 Полиморбидность и методы ее оценки	19
1.2.1 Полиморбидность при бронхиальной астме.....	22
1.3 Аллергия к клещам домашней пыли - ведущий фактор формирования бронхиальной астмы.....	25
1.4 Современные проблемы и возможности терапии бронхиальной астмы .	26
1.4.1 Медикаментозная терапия бронхиальной астмы	26
1.4.2 Аллерген - специфическая иммунотерапия.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1 Дизайн исследования. Общая характеристика пациентов	33
2.2 Методы исследования	36
2.2.1 Аллергологический анамнез.....	38
2.2.2 Аллергологическое обследование	39
2.2.3 Методы оценки контроля бронхиальной астмы.....	39
2.2.4 Оценка качества жизни	40
2.2.5 Оценка безопасности проводимой терапии	40
2.2.6 Оценка клинической эффективности терапии	41
2.2.7 Оценка экономической эффективности терапии	41
2.2.8 Оценка полиморбидности.....	42
2.2.9 Статистическая обработка данных	42
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	43
3.1 Изучение частоты встречаемости и структуры бронхиальной астмы	43
3.2 Сравнительная характеристика пациентов с атопической бронхиальной астмой в группах исследования	49
3.3 Сравнительная оценка клинико - экономической эффективности различных схем терапии у взрослых полиморбидных пациентов с	

атопической бронхиальной астмой легкой и средней тяжести с бытовой сенсibilизацией.....	53
3.3.1. Сравнительный анализ клинической эффективности различных схем терапии атопической бронхиальной астмой.....	53
3.3.2 Сравнительная оценка качества жизни больных до и после курса терапии в исследуемых группах	60
3.3.3 Сравнительная оценка безопасности специфической терапии в исследуемых группах	66
3.3.4 Оценка экономической эффективности различных схем терапии бронхиальной астмы.....	67
3.4 Структура полиморбидности у взрослых пациентов с атопической бронхиальной астмой и ее влияние на эффективность и безопасность специфической терапии	70
3.4.1. Спектр полиморбидности и его взаимосвязь с возрастом у пациентов с атопической бронхиальной астмой.....	70
3.4.2 Оценка влияния полиморбидной патологии на эффективность и безопасность специфической терапии.....	82
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	84
ОБСУЖДЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	84
ВЫВОДЫ.....	92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	93
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	93
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	94
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	95
ПРИЛОЖЕНИЯ	119

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Бронхиальная астма (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 [181]. Некоторые аналитики отмечают стойкую мировую тенденцию к нарастанию численности заболевших БА, которая к 2025 году может составить около 400 миллионов человек в мире [94, 144, 198]. По данным исследований около 7 млн россиян страдают БА, что составляет 5,5% от всего населения [2, 31, 93, 126, 156].

Большинство авторов посвящают свои исследования отдельно взятой БА. Но в практической медицине не существует «изолированной» БА, на её фоне обязательно присутствует и другая патология. БА характеризуется высокой полиморбидностью, как ассоциированных аллергических заболеваний, так и не аллергических болезней [254]. Сочетание БА с любым другим заболеванием может видоизменять клиническую картину заболевания, усиливать тяжесть состояния больного, ухудшать прогноз [51, 65, 134]. Полиморбидные состояния приводят к увеличению экономических затрат на лечение пациентов, снижают приверженность пациентов к терапии [65,192]. Отмечается отрицательная корреляция между количеством сопутствующих заболеваний и качеством жизни [208]. Полиморбидность разнообразна и многолика, нуждается в дальнейшем изучении [14]. Достичь контролируемого течения заболевания удастся лишь у ½ части пациентов [9, 124, 226]. При резистентной к лечению БА рецидивы обострения и невозможность достижения контролируемого течения часто связаны с полиморбидными состояниями [65, 255].

В структуре БА доля атопического фенотипа составляет от 40% до 78% [24, 28, 41, 57, 64, 104, 110]. По данным Козулиной И.Е. в 25% случаев аллергические заболевания, в том числе БА, были впервые диагностированы при проведении скринингового исследования взрослых москвичей [45].

Наиболее частым сенсibilизирующим аллергеном при БА является клещ домашней пыли [18, 25, 135, 212, 228, 230]. У больных, страдающих атопической формой БА (АБА), чувствительность к клещевым аллергенам по данным разных авторов колеблется от 35% до 86% [27, 49, 108, 140]. Полностью исключить контакт с этим видом аллергена невозможно, что приводит к формированию персистирующих круглогодичных форм заболевания [20, 29, 114].

Доказано, что воспалительные процессы при БА выявляются во всех отделах респираторного тракта, что говорит о системном характере заболевания [50]. В этом случае лечение может быть наиболее эффективным, если оно также носит системный характер. Традиционные противоастматические лекарственные препараты обычно воздействуют только на определенные звенья патогенеза, требуют длительного регулярного применения. Это часто диктует необходимость применения сочетания различных препаратов, что приводит к полипрагмазии и к увеличению стоимости лечения.

Единственным этиологическим и патогенетическим методом лечения аллергических заболеваний, затрагивающим все этапы аллергического ответа, является аллерген – специфическая иммунотерапия (АСИТ) [4, 15, 17, 20, 153, 157, 192, 210, 266, 268]. АСИТ является важным методом лечения аллергических заболеваний, влияющим на все этапы аллергического воспаления и модифицирующий течение болезни. При проведении АСИТ формируется клиническая и иммунологическая толерантность к причинному аллергену.

Для проведения АСИТ методом подкожных инъекций (ПКИТ) для лечения бытовой аллергии в РФ применяются водно-солевые экстракты аллергенов и алергоиды, представленные на Российском фармацевтическом рынке следующими лекарственными препаратами:

- «Аллерген из домашней пыли для диагностики и лечения», регистрационный номер 94/161/20, (Биомед им. И.И. Мечникова, Россия);
- «Аллерген из клеща *Dermatophagoides pteronissimus* для диагностики и лечения», регистрационный номер 89/686/16, (Биомед им. И.И. Мечникова, Россия);
- «Аллерген из клеща *Dermatophagoides farinae* для диагностики и лечения», регистрационный номер 92/203/19 (Биомед им. И.И. Мечникова, Россия);
- «Аллергоид из домашней пыли для лечения» регистрационный номер регистрационный номер 001536/01 от 05.03.2009./17.04.2013. («Микроген» НПО ФГУП, г. Ставрополь)
- «Алюсталь» «Аллерген клещей», регистрационный номер ЛП-001047, дата регистрации: 21.10.2011/ 08.02.2017. (АО Сталлержен, Франция), представляющий собой адсорбированный на суспензии гидроксида алюминия ВСЭ аллергенов.

Применение ВСЭ аллергенов для АСИТ на сегодняшний день получило наибольшее распространение в клинической практике.

Не смотря на доказанную эффективность АСИТ, в связи с высокой стоимостью и возможными тяжелыми побочными реакциями некоторые авторы высказывают сомнения в целесообразности широкого использования данного метода при лечении атопической формы БА с бытовой сенсibilизацией [147, 164, 218, 223, 234, 236, 270].

Существуют немногочисленные данные российских исследователей, доказывающие экономическую выгоду применения АСИТ. Однако, некоторые авторы [41, 46, 77] при расчете стоимости АСИТ в Российской Федерации (РФ) применяли тарифы фонда ОМС, в результате оценивалась не «стоимость лечения», а сумма страховых выплат. В научной литературе имеются данные зарубежных авторов, доказывающие экономическую выгоду применения АСИТ [130, 132, 245, 267]. Однако, данные по экономической целесообразности применения АСИТ, полученные в одной стране, невозможно экстраполировать на другие страны, так как структура прямых и косвенных затрат у них различная [79]. Указанные причины, таким образом, требуют изучения вопросов, касающихся безопасности специфической терапии БА и оптимизации ее эффективности.

Степень разработанности проблемы

Требования реальной клинической практики диктуют необходимость проведения дополнительных исследований, оценивающих безопасность 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 [98, 111, 167, 198, 258]. Обращает на себя внимание недостаточное количество данных о результатах применения АСИТ клещевыми аллергенами при БА, а имеющиеся в настоящее время 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 [104, 157, 158]. 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 [147, 218, 223, 234, 270].

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

Сопутствующие заболевания (полиморбидность) приводят к утяжелению клинической картины БА и часто к её неконтролируемому течению [51, 65, 134, 140, 168]. Возможность проведения специфической терапии во многом зависит от наличия сопутствующих заболеваний, которые могут являться предикторами развития побочных реакций при АСИТ [166, 177]. Однако

этот вопрос в литературе недостаточно освещен, ранее не изучалась прогностическая значимость индекса полиморбидности на эффективность и безопасность АСИТ у полиморбидных пациентов БА.

Таким образом, проведение сравнительного анализа клинической и экономической эффективности различных схем терапии у полиморбидных пациентов, изучение наиболее часто встречаемой комбинации сопутствующих заболеваний и их влияния на эффективность и безопасность специфической терапии у взрослых пациентов БА 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 адъювантного 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), оценка полиморбидности по количеству нозологических единиц и индексу Каплана – Файнштейна, фармакоэкономический анализ «Минимизация затрат», 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 адьювантного аллергена Алюсталь «Аллерген клещей» АО Сталлержен (Франция) при проведении 3-х годовичного 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 адьювантного аллергена Алюсталь «Аллерген клещей» АО Сталлержен (Франция) при проведении 3-х годовичного 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 годовичного 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 сенсибилизацией, 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, 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 автора

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 адъювантными 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Социально - экономическая значимость бронхиальной астмы

1.1.1 Эпидемиологические особенности бронхиальной астмы

БА является актуальной проблемой здравоохранения всех стран мира. Эпидемиологические исследования указывают на тенденцию к росту численности больных БА во всем мире. По данным ВОЗ к началу XXI века во всем мире страдало БА около 200 млн человек. С 60-х годов прошлого столетия в Западной Европе и в Северной Америке распространённость БА начала резко возрастать, а через 20 лет эта тенденция отмечена и в странах Восточной Европы [60, 169, 249]. В 2011 г. в мире БА страдало 235-330 млн. человек [112], в 2015 г. их количество составляло уже 358 млн. человек [179], а к 2025 году это число может составлять около 400-450 млн. человек [93, 126, 144, 172, 197]. В настоящее время сохраняется тенденция по увеличению распространённости БА, особенно в развивающихся странах [25, 180, 194, 215]. По данным европейского респираторного общества распространённость БА в большинстве стран Европы составляет от 5 до 9% в общей популяции [114, 179, 244], в Великобритании БА страдает 5 % населения [109], в США – 7-10% [107, 113, 172, 254, 276], а в Канаде, Австралии и Новой Зеландии этот показатель составляет 14-15% [153, 207, 257].

Отечественные исследования также свидетельствуют о наблюдающейся тенденции неуклонного роста распространённости БА в России [1, 12, 17, 25, 37, 44, 61, 84]. Это подтверждается как данными статистики, так и данными эпидемиологических исследований. По данным Министерства здравоохранения России распространённость БА с 1991 по 1994 гг. возросла на 32,3%, а с 1998 по 2002 гг. – еще на 28,2% [70]. Рост общей заболеваемости БА сохраняется и в последующие годы [31, 60, 84].

Статистические данные о распространённости БА существенно ниже данных эпидемиологических исследований, что связано с гиподиагностикой этой патологии [12, 112, 135, 156, 253]. Между зарегистрированной и истинной заболеваемостью может быть значительный дефицит выявления больных. Коэффициент нотификации при БА может составить от 0,2 до 0,3 (симптомы БА есть, а диагноза заболевания нет) [70]. По данным Козулиной И.Е. в 25% случаев аллергические заболевания, в том числе АБА, были впервые диагностированы при проведении скринингового исследования взрослых москвичей [41].

Распространённость БА среди взрослого населения России по данным исследований составляет от 3,4% до 10,6%, [31, 37, 46, 58, 60]. Распространённость БА неоднородная, более

выражена в мегаполисах и индустриальных регионах [216, 224, 252]. Согласно данным отечественных эпидемиологических исследований общее число пациентов с БА существенно выше статистических данных и приближается к 7 миллион [12, 52, 84, 93]. По данным Глобального Альянса по борьбе с хроническими Респираторными Заболеваниями (GARD) распространенность бронхообструктивных симптомов значительно выше и составляет 25,7% [156]. В некоторых районах России по результатам исследования за последнее десятилетие количество заболевших БА увеличилось в 1,6 раза [12].

БА поражает людей всех рас и этнических групп, может встречаться в любом возрасте [24, 25, 180, 181, 215].

В детстве БА преобладает среди мальчиков. В пубертатном возрасте распространенность БА не имеет существенных гендерных различий, а в последующие годы заболевание преобладает уже среди лиц женского пола [38, 176, 263, 276]. Половозрастные особенности БА представлены на диаграмме [263]. (Рисунок 1).

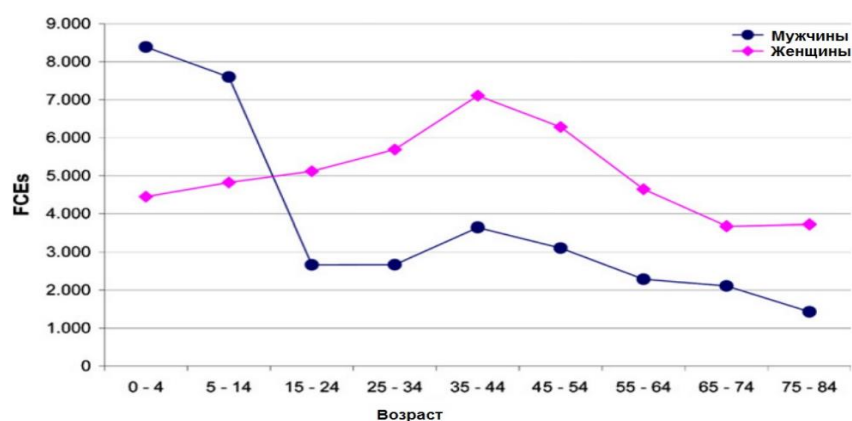


Рисунок 1. Половозрастные особенности распространенности БА [263]

БА широко распространена среди социально активного, трудоспособного населения [93, 179, 180, 249, 263].

БА сокращает продолжительность жизни у мужчин на 6,6 лет, у женщин – на 13,5 лет [70]. Летальность среди больных БА пожилого возраста существенно выше таковой в группе пожилых больных, не страдающих бронхолегочными заболеваниями, – 24,3 и 16,3%, соответственно [119]. Пожилые пациенты БА чаще госпитализируются [24, 119, 127, 142, 168]. Риск смерти у пожилых пациентов с БА выше, чем у молодых [24, 134, 152, 243, 271].

Несмотря на современные методы лечения, во всем мире от БА умирают 250 000 человек в год, а в России - до 3,6 тыс. человек [1, 72].

« В Российской Федерации смертность от БА составляет 2,3 на 100 000 населения » [70]. По результатам исследования некоторых авторов этот показатель выше и составляет 6-10 случаев

на 100 000 населения [19]. Это объясняется как гиподиагностикой БА, так и недоучетом БА в качестве причины смерти у полиморбидных пациентов, так как БА часто является отягощающим неучтенным фактором, приводящим к фатальному исходу.

Особенно высокая смертность наблюдается среди больных с неконтролируемой бронхиальной астмой [118]. Однако тяжелые жизнеугрожающие приступы могут возникать также у молодых пациентов, регулярно использующих препараты базисного противовоспалительного лечения [180].

Таким образом, БА представляет серьезную проблему для здравоохранения во всех странах мира. Отмечается продолжающийся рост заболеваемости БА. Поэтому изучение частоты встречаемости БА актуально и для практикующих врачей, и для организаторов здравоохранения.

1.1.2 Качество жизни пациентов бронхиальной астмой

Под КЖ подразумевается интегральная величина физического, физиологического, эмоционального, психологического функционирования больного, его социальной активности, основанных на субъективном восприятии, что позволяет оценить влияние заболевания на состояние пациента [35, 63]. Понятие КЖ является многофакторным, включающим медицинские, психологические и социально-экономические аспекты.

Хронические заболевания, том числе и БА, оказывают огромное влияние на больного, на его поведение в семье и обществе [185, 210]. Оценка КЖ проводится с помощью опросников, позволяющих количественно измерить все компоненты, входящие в это понятие. В настоящее время предложено около 50 вариантов тестов, «составленных на основе принципа тщательно выстроенных связей вопросов и ответов» [35]. Они подразделяются на общие и специальные, оценивающие КЖ при конкретных заболеваниях и позволяющие уловить даже небольшие изменения в короткий промежуток времени.

Наиболее часто используется общий опросник, разработанный J. Ware et al. «The MOS 36 Item Short Form Health Survey» (SF-36) [269]. Исследование КЖ с помощью этого опросника является «простым и приемлемым для клинической практики методом определения эффективности лечения и особенностей течения заболевания» [205]. «Важным достоинством SF-36 является его сопоставимость со специальными опросниками. Так, критерий “физическая активность” SF-36 тесно коррелирует с критерием “общее качество жизни” специального опросника» для БА AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) [260]. Опросник SF-36 «позволяет оценивать различные варианты лечебной тактики, а также организационные подходы к ведению больных БА» [242].

Оценка критериев КЖ является существенным дополнением к клиническим составляющим и даёт более полную картину здоровья пациентов. При этом показатели КЖ меняются во времени в зависимости от состояния больного, что позволяет оценивать эффективность проводимого лечения, не только по клинико-лабораторным и функциональным показателям, но и по критериям КЖ, отражающих степень комфортности человека внутри себя и в рамках общества. КЖ при БА зависит от тяжести и периода заболевания.

Вне обострения БА на фоне полного клинического благополучия пациенты воспринимают качество своей жизни цельно, не выделяя отдельные составляющие. Все параметры КЖ больных в этот период приближены к средне популяционным значениям [35, 103, 139, 161], а по данным некоторых авторов даже превышают этот уровень, что указывает на завышенную оценку пациентами качества своей жизни [22]. Комплексная терапия БА, приводящая к продолжительной ремиссии, сопровождается достоверным улучшением всех показателей КЖ, кроме шкалы общего здоровья [18, 66].

Обострение БА достоверно приводит к ограничению как физических, так и психоэмоциональных компонентов КЖ, снижает социальную активность. БА меняет стереотип жизни пациентов, а страх удушья может приводить к изменениям личности больного человека, которые акцентируют характерологические проявления [6, 22, 82, 139]. У пациентов с неконтролируемой БА чаще наблюдаются тревожно-депрессивные расстройства [206], являющиеся предиктором значительно более низкого КЖ.

Пациенты с тяжелым течением БА имеют самые низкие показатели КЖ [210]. По данным Ганюковой Н.Г. у пациентов тяжелой БА по сравнению с пациентами легкого и среднетяжелого течения отмечалось снижение показателей КЖ преимущественно по шкалам ролевого физического и эмоционального функционирования. [18].

Длительность заболевания БА и возраст пациентов также оказывают негативное влияние на КЖ [6, 24]. По данным Фридман И.Л. при БА средней степени тяжести у мужчин на оценку КЖ влияют возраст, наличие инвалидности и детей (социальные характеристики), у женщин - наличие работы и инвалидность; при тяжёлом течении БА на оценку КЖ влияют у мужчин - образованность и функциональные показатели внешнего дыхания, у женщин эта оценка зависит от возраста и выраженности дыхательной недостаточности [89].

Козлова О.С. и соавторы установили обратную зависимость между показателями КЖ и результатом АСТ- теста, что позволяет по оценке КЖ косвенно судить об уровне контроля симптомов астмы [39].

Оценка КЖ даёт возможность количественно отразить результаты лечения и, таким образом, может являться критерием оценки эффективности оказания медицинской помощи [11,

58, 78, 260]. Изучение КЖ позволяет определить какой метод лечения обеспечивает больному максимально высокое КЖ при минимальных затратах [63, 78, 205].

Таким образом, изучение показателей КЖ у больных БА является актуальным и позволяет судить не только о различных нарушениях в жизни, связанных с длительно текущим, хроническим заболеванием, но и о динамике лечения. Оценку показателей КЖ необходимо проводить в исследованиях для оптимизации лечебных программ.

1.1.2 Экономический ущерб бронхиальной астмы

БА наносит значительный экономический ущерб. Это связано со многими факторами: временная и стойкая утрата трудоспособности активной части населения, выделение средств из бюджета на закупку дорогостоящих лекарственных препаратов, расходы на обследование, лечение и реабилитацию больных данного профиля в лечебно-профилактических учреждениях, затраты на социальное обеспечение инвалидов по БА, снижение качества жизни больных [101, 102, 114, 121, 155, 181, 221, 238].

По оценкам ВОЗ, ежегодные экономические потери, связанные с БА, составляют «до 15 млн. DALY (Disability Adjusted Life Year - год жизни, измененный или потерянный в связи с нетрудоспособностью), что составляет 1% от всемирного ущерба от болезней» [180, 181].

Уровни смертности и DALY в разных странах существенно отличаются (Рисунок 2) [221].

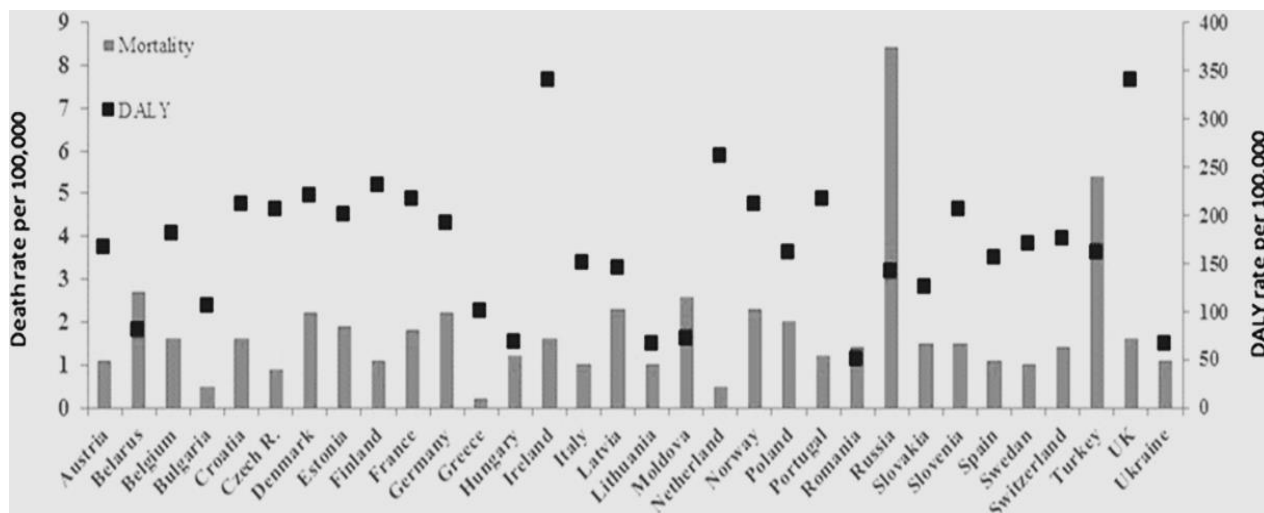


Рисунок 2. Уровень смертности и DALY в странах Европы [221]

В экономически развитых странах затраты на ведение пациентов БА составляют в среднем 1–2% от бюджетных средств, выделяемых на здравоохранение.

В 2009 году был опубликован первый систематический обзор, посвященный вопросам экономического ущерба астмы, включающий 68 исследований. Авторы обнаружили, что

основную часть прямых расходов составляют расходы на стационарное лечение и медикаменты. Кроме того, затраты тесно коррелируют с сопутствующими заболеваниями, возрастом и тяжестью БА [116].

Длительное и дорогое лечение БА требует больших финансовых затрат государства, пациентов и их семей. Ежегодные общие затраты на больных БА в США составляют около \$56 млрд, из них прямые затраты составляют почти \$50,1 млрд [113]. За последние 20 лет отмечается стабильный рост общих ежегодных расходов на астму в США - от \$12 млрд. в 1994 году до \$56 млрд. в 2011 году [219]. Возросшие расходы по данным Rank M.A. и соавторов были обусловлены преимущественно увеличением расходов на лекарства [233].

По данным Barnett S. и соавторов в США прямые расходы на одного пациента БА в год составляют около \$3259 [121].

Средние затраты на одного пациента БА в год в Европе по данным Nunes C. [221] ниже, чем в США и составляют \$1900. Accordini S. и соавторы рассчитали, что общие средние расходы на одного пациента с контролируемой БА в Европе составляют 509 евро, а при неконтролируемой БА – 2281 евро [102].

Ежегодные общие затраты на больных БА в Великобритании оцениваются примерно в \$5 млрд [220].

Сравнительная оценка ежегодных общих затрат на одного пациента БА в Европе с использованием метода паритета покупательной способности, позволяющего сопоставить затраты в странах с различным валовым национальным продуктом и различными ценами на товары и услуги, представлена на рисунке (Рисунок 3) [114].

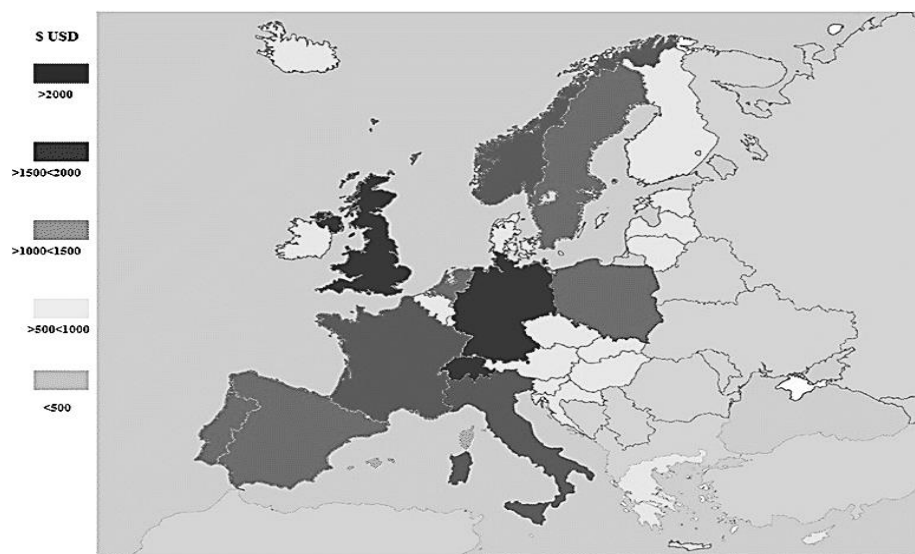


Рисунок 3. Ежегодные общие затраты на одного пациента БА [114]

Как показывают исследования, прямые затраты на лечение БА очень высоки и финансовые средства (как бюджета страны, региона, так и семейного бюджета самого больного) преимущественно расходуются на закупку лекарственных препаратов.

В связи с тем, что структура прямых и косвенных затрат в разных странах существенно различается, нельзя данные одной страны напрямую экстраполировать на другие страны [42, 79].

Общие расходы на ведение больных БА в России в 2007 г. составили более 11 млрд рублей [79]. По данным фонда Экспертного совета по здравоохранению комитета Совета Федерации по социальной политике и здравоохранению ежегодные затраты на медицинскую помощь больным БА составляют 8,5 млрд рублей. Из них порядка 6 млрд рублей составляют расходы на стационарное лечение пациентов и на оказание неотложной помощи в связи с ухудшением состояния из-за неадекватной базисной терапии проводимой амбулаторно [1]. При этом следует отметить, что стоимость неотложной терапии всегда выше, чем стоимость планового лечения БА [1, 34, 56, 242].

Между субъектами РФ отмечаются существенные различия этого показателя. Так, затраты на ведение одного больного БА в течение года при легком течении болезни по данным Смирновой О.В. в Калуге и Самаре составили соответственно \$87 и \$412, а при тяжелой – \$1478 и \$2500 [76]. По данным Рягиной В.А. на одного пациента БА в Москве в 2013 г. затрачено 64696 рублей, в Забайкальском крае – 49631 рублей, а в Брянской области 20886 рублей [74].

При легком течении БА основная часть прямых расходов приходится на амбулаторное лечение, а у лиц с тяжелой степенью БА – на госпитальную и неотложную помощь [56].

В 1997 г. в России прямые расходы на ведение пациентов БА «составили \$372 на одного больного, из них на амбулаторную помощь (включая экстренную) — 29%, госпитализации — 41%, медикаментозное лечение — 30%. Непрямые расходы составили \$159 (оплата пенсий инвалидам — 48%, потери производства — 27%, оплата дней нетрудоспособности — 25%)» [76]. При этом контролируемое течение болезни наблюдалось всего у 17% обследованных [76].

Таким образом, очевидный рост затрат вследствие недостаточно эффективного лечения на уровне первичной медико – санитарной помощи подтверждается целым рядом исследований [2, 86, 101, 141, 255]. Требуется поиск новых и усовершенствование имеющихся алгоритмов по ведению БА прежде всего на амбулаторном этапе.

1.2 Полиморбидность и методы ее оценки

Современная медицина утрачивает мононозологический характер [91]. Врачи - клиницисты всегда отмечали, что в большинстве клинических случаев обязательно присутствует сопутствующая патология, которая может влиять на течение и исход основного заболевания.

Именно поэтому выдающиеся деятели отечественной медицины Мудров М.Я., Боткин С.П. и другие призывали лечить больного, а не болезнь.

Термин «коморбидность» (от лат. со – вместе, morbus - болезнь) предложил в 1970 году А. Feinstein, который расценил её, как «проявление дополнительного клинического состояния, которое существует, или возникает на фоне основного заболевания». На примере больных с острой ревматической лихорадкой А. Feinstein продемонстрировал отрицательное влияние сопутствующих заболеваний на прогноз основного [16]. Позднее Н. С. Kraemer и М. van den Akker пересмотрели данное определение и предложили обозначить коморбидность как «сосуществование двух и более заболеваний у одного пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой, совпадающих по времени или являющихся осложнением, возникшим вследствие основного заболевания или его лечения» [261].

В настоящее время полиморбидность рассматривается как «сосуществование двух и/или более синдромов (транссиндромальная) или заболеваний (транснозологическая) у одного пациента совпадающих по времени» [27, 71].

В литературе часто используются синонимы термина полиморбидность, такие как множественные хронические заболевания, мультиморбидность [10, 48, 148]. «Пренебрежение Сосуществованием имеет много отрицательных последствий...» [173]. В настоящее время изучение этой проблемы стало отдельным научно-исследовательским направлением [14].

Количество выявляемой сочетанной патологии по данным исследований варьирует от 3 до 98% в зависимости от критериев ее оценки, возраста, социально-экономического статуса пациентов и базы данных [49].

Синдром полиморбидности начинает формироваться в молодом возрасте, а каждое последующее десятилетие жизни добавляет новые болезни [231, 251]. Так у лиц в возрасте до 19 лет сочетание двух и более заболеваний встречается в 10% случаев, а у лиц 80 лет и старше – уже в 80% [152]. Старость - генетически детерминированный процесс, который проявляется недостаточностью физиологических функций организма, снижением адаптационно-регуляторных механизмов, а значит, появляется большая вероятность присоединения полиорганной патологии. У лиц старше 65 лет в 50% случаев имеется три и более заболеваний, а у 20% – более пяти [148]. Группа авторов [174, 175] привела результаты своего исследования распространённости полиморбидности в различных возрастных группах: 69% в возрасте 18-44 года, 93% в возрасте 45-64 года и 98% у больных старше 65 лет. При этом выявленное количество нозологических единиц варьировало в диапазоне от 2,8 в молодом возрасте до 6,4 в пожилом. В последние годы отмечается, что полиморбидность стала проблемой и молодых людей, что продемонстрировано в исследовании А. В. Суворовой (2017), согласно которого

большинство обследованных старшеклассников Санкт-Петербурга уже имеют полисистемную патологию [81].

Полиморбидные состояния многолики и неоднородны, что обусловлено широким спектром вызывающих их причин [14, 16, 57, 148, 208]. Наличие полиморбидности утяжеляет состояние больного, увеличивает число осложнений, иногда требует нестандартных подходов в лечении и ухудшает прогноз. У мультиморбидных пациентов в 2 раза повышается риск развития тревожно-депрессивных расстройств [235]. Растущее количество заболеваний коррелирует со снижением качества жизни [175, 210]. Полиморбидные состояния приводят к увеличению экономических затрат на лечение пациентов, снижают приверженность пациентов к терапии [65,191].

Взгляд врача на больного, как на целостную систему играет положительную роль в клинической практике. Знания о полиморбидности могут помочь в диагностическом процессе, а лечение первопричины болезней поможет избежать полипрагмазии.

Для оценки полиморбидности часто рассчитывается количество нозологических единиц на пациента. Кроме того, предложено использовать ряд методик, наиболее распространенными среди которых являются:

- индекс Чарльсона. Представляет собой балльную систему от 0 до 40 наличия определенных сопутствующих заболеваний и используется для прогноза летальности. При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется один балл на каждые десять лет жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста. Имеется возможность оценки возраста пациента и определения смертности больных, которая при отсутствии полиморбидности составляет 12%, при 1–2 баллах – 26%, при 3–4 баллах – 52%, при сумме более 5 баллов – 85%.

- индекс Каплана – Файнштейна. В этой системе оценки полиморбидности вес имеющихся заболевания и их осложнений в зависимости от выраженности органических поражений классифицируется на легкие, средние и тяжелые. Данный индекс дает суммарную рейтинговую оценку состояния каждой из систем органов: 0 баллов – отсутствие болезни, 1 балл – легкое течение заболевания, 2 балла – заболевание средней тяжести, 3 балла – тяжелая болезнь. Полиморбидность оценивается в диапазоне от 0 до 36 баллов.

- Шкала CIRS (Cumulative Illness Rating Scale). Кумулятивная шкала рейтинга заболеваний (CIRS) обращается ко всем соответствующим системам без использования конкретного диагноза. Каждая система оценивается значением тяжести патологических изменений, угрозы жизни от 0 до 4, где «0» — соответствует отсутствию заболеваний выбранной системы, «1» — легким отклонениям от нормы или перенесенным в прошлом заболеваниям, «2»

— болезни, нуждающейся в назначении медикаментозной терапии, «3» — заболеванию, ставшему причиной инвалидности, а «4» — тяжелой органной недостаточности, требующей проведения неотложной терапии. Итоговая оценка находится в диапазоне от 0 до 56 баллов.

- ICED (The Index of Coexisting Disease). Индекс сопутствующих заболеваний (ICED) имеет двумерную структуру, позволяющим оценить состояние пациента отдельно по двум характеристикам: физиологическим и функциональным. Физиологическая характеристика включает в себя 19 сопутствующих заболеваний, каждое из которых оценивается по 4-х балльной шкале, где «0» — это отсутствие болезни, а «3» — ее тяжелая форма. Функциональная характеристика определяет влияние сопутствующих заболеваний на физическое состояние пациента и оценивает 11 физических функций по 3-х балльной шкале, где «0» — это нормальная функция, а «2» — невозможность ее осуществления.

1.2.1 Полиморбидность при бронхиальной астме

БА характеризуется высокой полиморбидностью, как ассоциированных аллергических заболеваний, так и не аллергических болезней [254]. По данным Tattersall M.C. частота коморбидной патологии среди пациентов БА увеличивается с возрастом и составляет до 98% у больных старшей возрастной группы [256]. В другом исследовании было показано, что 75% больных БА пожилого возраста имеют сопутствующие хронические заболевания [119]. Сочетание БА с любым другим заболеванием видоизменяет клиническую картину, приводит к неконтролируемому течению заболевания, усиливает тяжесть состояния больного, ухудшает прогноз [142, 231]. Сопутствующие заболевания могут приводить к возникновению респираторных симптомов у пациентов БА и значительно снижать их КЖ [188]. К заболеваниям, приводящим к неконтролируемому течению БА относят: АР, риносинусит, ГЭРБ, ожирение, ночное апноэ, тревожно-депрессивные расстройства [180, 181, 264].

АР и АБА патогенетически взаимосвязанные, часто встречающиеся коморбидные заболевания. У 32-49% больных АР предшествует формированию БА [88, 137, 138, 246, 264]. Назальные симптомы отмечены у 78% взрослых пациентов с БА [251]. Сочетание БА с АР наблюдается у 87% больных и у 64% АР предшествовал БА [264]. На слизистых носа и бронхов отмечается единый патогенез аллергического воспаления. Провокационный бронхоторный тест с аллергеном у больных АР вызывает снижение бронхиальной проходимости, т.е. приводит к астматическому ответу. А воздействие аллергенов на слизистую оболочку носа вызывает

развитие воспаления в бронхах [30, 248]. Многие эксперты отмечают влияние эффективного лечения АР на контроль БА [40, 138, 181, 182, 251].

Немецкими исследователями была выявлена высокая коморбидность между БА и аллергией на химические и строительные аллергены [204].

В научной литературе мы нашли множество работ, посвящённых изучению БА в сочетании с другими неаллергическими заболеваниями или состояниями, среди которых чаще встречается сочетание заболеваний бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем. Ряд авторов в своих работах обратили внимание, что у пациентов БА уровень распространенности ИБС существенно выше, чем в популяции [65, 85]. Таким образом, хроническое воспаление в дыхательных путях является риском формирования ИБС независимо от других факторов сердечно - сосудистого риска. По данным Уряшева О.М. снижение спирометрического показателя «ОФВ₁ на 10% увеличивает риск сердечно - сосудистой смертности на 28%, а нефатальных коронарных событий - на 20%» [85]. Кроме того, у пациентов БА возникает проблема применения β -блокаторов для лечения ИБС, так как их длительный прием может ухудшать показатели функции внешнего дыхания и увеличивать риск острых сердечно - сосудистых заболеваний [59].

Клинико-функциональные особенности течения АГ в РФ у больных БА изучали Рощина А.А. [73], Спичкина В.Л. [80], Колоскова Е.К. [43], Зарипова Т.Н. [29], Кушникова И.П. [47], по данным которых у 58-65% больных БА встречается АГ, что значительно чаще, чем в популяции, а у 15,8% таких больных установлен высокий риск развития фатальных сердечно - сосудистых осложнений. По данным других авторов у больных БА сопутствующая АГ не оказывает выраженного влияния на показатели ФВД и эффективность лечения основного заболевания, но при обострении БА среднее артериальное давление у пациентов АГ всегда повышалось [85, 277].

Одегова А.А. (2017), изучая группу больных АГ в сочетании с БА, обнаружила более выраженные изменения миокарда, как структурные, так и функциональные. У них чаще регистрировались нарушения кардиального ритма с преобладанием наджелудочковых аритмий [64].

Caughey G.E. et al. [152] показали, что у 20 % пациентов с БА имеются сердечно-сосудистые заболевания и у 16 % - сахарный диабет 2 типа. По данным Vozek A. и соавторов наиболее часто при БА встречаются такие заболевания, как ХОБЛ, ИБС, АГ [140].

Сочетание БА и ХОБЛ является достаточно частым явлением. Согласно данным исследований от 10 до 25% больных БА страдают ХОБЛ [88, 154, 239, 250]. Наиболее часто сочетание этих нозологий отмечается у пациентов БА при воздействии факторов риска, из которых наиболее важными являются курение, рецидивирующие респираторные инфекции и неадекватная терапия БА в дебюте заболевания. Примерно у 50% пожилых пациентов с БА, как

правило, имеющих в анамнезе курение, отмечается ХОБЛ [243]. БА и ХОБЛ является взаимно отягощающими заболеваниями, что необходимо учитывать при ведении таких пациентов [96].

Многие исследователи изучали сочетание БА с заболеваниями системы пищеварения. У 71,8% больных БА имеются воспалительные и эрозивно - язвенные процессы пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Показано, что в этих случаях БА протекает более тяжело [17, 32, 36]. Распространенность ГЭРБ у пациентов БА согласно данным эпидемиологических исследований варьирует в интервале от 33 до 90%. При этом у 25–30% больных БА патологические ГЭРБ имеют бессимптомное течение [54]. Согласно Монреальского консенсуса, различают два варианта ГЭРБ: эрозивный эзофагит и неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ). Одним из внепищеводных проявлений ГЭРБ является бронхоспазм. В настоящее время накоплено достаточное количество данных, свидетельствующих о том, что ГЭРБ не только отягощает течение БА, но может выступать также в роли триггера в патогенезе некоторых случаев БА [54]. «Микроаспирация кислого желудочного содержимого вызывает бронхообструкцию, способствуя изменению воспалительного ответа, что приводит к поддержанию гиперреактивности бронхов. Это взаимодействие объясняется дозозависимым провоцирующим воздействием соляной кислоты, которое приводит к повышению сопротивления дыхательных путей, что объясняется выбросом тахикинина из периферических нервов и развития ваго - вагального рефлекса. В свою очередь обструкция дыхательных путей обуславливает изменение разницы давления между грудной клеткой и брюшной полостью, что способствует появлению рефлюкса. Применяемые для лечения БА β 2-адреномиметики и метилксантины снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера, что может утяжелять симптомы ГЭРБ» [54]. ГЭРБ является одной из частых причин, приводящих к неконтролируемому течению БА [181].

Внимание многих ученых привлекают гормоноподобные вещества — адипокины и, в частности, лептин. У тучных людей в крови выявляется увеличенная концентрация лептина. Резистентность к нему приводит к более медленному метаболизму и накоплению жировых отложений. Одновременно лептин способен вызывать и поддерживать воспаление в слизистой оболочке бронхов. Л.Н.Приступа и А.А.Фадеева (2012), изучая взаимосвязь БА с ожирением, выявили, что гиперлиптинемия приводит к синтезу цистеиниловых лейкотриенов (ЛТС4, ЛТD4, ЛТЕ4), которые вызывают инфильтрацию стенок бронхов клетками воспаления, провоцируют спазм бронхов, повышают секрецию слизи, проницаемость мелких сосудов, вызывая отек стенки бронхов и пролиферацию волокон гладкой мускулатуры бронхов [69]. В другом исследовании была доказана положительная корреляция между уровнем ЛТ E4 в моче и индексом массы тела пациентов с БА, что связывают с результатом действия лептина [178]. В связи с тем, что под влиянием ожирения изменяется течение БА, сочетание БА - ожирение выделено в отдельный фенотип заболевания [62].

Р.И.Сагирова (2017) при исследовании женщин с БА в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, кроме гиперлептинемии, выявила у них повышенную концентрацию интерлейкина - 6 и интерлейкина -10, а также гипoadипонектинемии [75].

Мультиморбидность при БА существенно увеличивает потребность в лекарственных препаратах, что приводит к увеличению экономических затрат на ведение этих пациентов [191].

Таким образом, полиморбидная патология неоднородна, зависит от многих факторов и у каждого больного имеет свою индивидуальность. Изучение полиморбидности способствует назначению эффективных лечебно-профилактических мероприятий, что улучшает течение и прогноз заболевания, помогает избежать полипрагмазии и снижает экономические затраты.

1.3 Аллергия к клещам домашней пыли - ведущий фактор формирования бронхиальной астмы

В большинстве случаев в основе формирования БА лежит атопия. В общей структуре аллергических заболеваний от 23% до 60% приходится на атопическую форму БА (АБА), которая у 2/3 пациентов протекает в лёгкой форме с преобладанием полисенсibilизации [53, 61, 100, 135]. В структуре БА доля атопического фенотипа составляет от 40% до 80% [25, 41, 53, 61, 99, 106, 135]. АБА у пожилых людей встречается несколько реже, чем у молодых, что отражает возрастную инволюцию иммунной системы [24, 172, 181, 189].

Наиболее важная роль в развитии, поддержании и провоцировании обострений аллергических заболеваний принадлежит прежде всего домашней пыли [45, 100, 131, 136]. Главным этиологическим фактором АБА у большинства пациентов являются клещи домашней пыли - один из самых распространенных аэроаллергенов в мире [20, 23, 131, 136, 214, 230, 232, 237]. На сегодняшний день в пыли жилых помещений зарегистрировано 150 видов клещей, однако, основными источниками аллергенов домашней пыли служат численно доминирующие клещи семейства Pyroglyphidae (*Dermatophagoides (D.) pteronyssinus*, *D. farinae*, *D. microceras*). Контакт с клещами домашней пыли, особенно в раннем возрасте, представляет собой значительный риск для развития астмы [45, 97, 199]. Присутствие 100 особей клещей в 1 г домашней пыли, что соответствует 2 мкг Der p 1 (главного аллергена клещей домашней пыли) в 1 г пыли, достаточно для формирования сенсibilизации у ребенка [45, 107]. При наличии 500 особей клещей или 10 мкг Der p1 в 1 г пыли у сенсibilизированных пациентов появляется риск формирования БА. При более высокой концентрации клещей в пыли возрастает риск более раннего дебюта заболевания [45, 100, 199].

По мнению экспертов ВОЗ на сегодня АКДП является глобальной проблемой человечества. В связи с этим в 2013 г. на конгрессе Европейской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов отдельное внимание было уделено проблеме сенсibilизации к АКДП и методам ее лечения [100].

От 20% до 30% населения в европейских странах сенсibilизированы к бытовым аллергенам [110, 135, 138, 232]. Во всех домах, где живут больные БА, в домашней пыли выявлены клещевые аллергены [20, 28, 45]. По данным европейского мультицентрового исследования ENFUMOSA при изучении распространенности положительных кожных проб с аллергенами среди пациентов БА показано, что большинство пациентов имеют полисенсibilизацию к различным аллергенам, но среди них наиболее часто встречается клещ домашней [97].

Согласно данным Hankin и соавторов около 10% населения западных стран сенсibilизировано к АКДП [186]. Исследование, проведенное в Бельгии, продемонстрировало наличие сенсibilизации к АКДП в 25,9% случаев, а у 17,1% сенсibilизация сопровождалась симптомами АР и /или АБА [248].

В России также отмечена высокая степень распространенности сенсibilизации к клещам домашней пыли [45]. У больных, страдающих АБА, чувствительность к клещевым аллергенам по данным разных авторов колеблется от 35% до 86% [25, 45, 53, 60, 62].

Сенсibilизация к бытовым аллергенам способствует высокому риску развития АБА, формированию круглогодичных, персистирующих форм заболевания. Высокая распространенность аллергии к клещу домашней пыли требует разработки наиболее эффективных и экономически целесообразных способов лечения полиморбидных пациентов АБА с бытовой сенсibilизацией.

1.4 Современные проблемы и возможности терапии бронхиальной астмы

1.4.1 Медикаментозная терапия бронхиальной астмы

Современная медицина располагает большим арсеналом лекарственных препаратов для лечения аллергических заболеваний, в том числе БА: ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), короткодействующие и длительнодействующие β_2 -агонисты (КДБА, ДДБА), комбинированные препараты (ИГКС/ДДБА), М-холинолититки, антилейкотриеновые препараты, препараты моноклональных антител (анти-IgE антитела, антитела против интерлейкина-5, антитела против интерлейкина - 4/13) и др. С каждым годом растет номенклатура современных

противоастматических средств, разрабатываются новые методы лечения БА. Однако, лекарственные препараты воздействуют лишь на отдельные звенья патогенеза аллергических заболеваний, ограничены в спектре угнетения симптоматики заболевания, и после их отмены симптомы заболевания, как правило, появляются снова [45, 61, 135].

Целью лечения пациентов БА является достижение контроля над заболеванием, т.е. такого состояния, при котором симптомы заболевания отсутствуют или выражены в минимальной степени и не влияют на повседневную активность больного [46, 181, 192, 206, 244]. «Клинический контроль астмы определяется выполнением следующих условий: отсутствием (или не чаще чем 2 раза в неделю) симптомов в дневное время; отсутствием ограничения ежедневной деятельности, включая физические упражнения; отсутствием симптомов в ночное время или пробуждений, вызванных астмой; отсутствием (или не чаще чем 2 раза в неделю) необходимости в приеме симптоматических препаратов» [4, 19, 180, 181].

Хорошо контролируемая астма уменьшает бремя хронической патологии как для пациентов, так и для служб здравоохранения. Хороший контроль симптомов БА способствует снижению количества случаев обострений, а также неблагоприятных исходов [19, 50, 52, 181].

Доступные на сегодняшний день методы терапии БА позволяют поддерживать контроль над заболеванием [45]. Но медикаментозные препараты не могут изменить характер реагирования организма на причинно-значимый аллерген. По результатам исследований, проведенных в США и Европе, только около 30% БА контролируется должным образом [103, 123, 124, 125, 194].

В международном исследовании INSPIRE были получены следующие данные по контролю над БА: у 51% пациентов БА в возрасте 16 лет и старше, которые получают поддерживающую терапию ИГКС (30%) или комбинацию ИГКС/ДДБА (70%), не достигнут контроль заболевания согласно критериям шкалы контроля астмы (АСQ), из них 74% пациентов сообщали о неоднократном ингаляционном применении КДБА в течение 7 дней, предшествующих проведению опроса [226].

По данным многоцентрового исследования контроля над астмой (НИКА), проведенного в России, контролируемая БА отмечалась лишь у 23 % больных, частичный контроль и неконтролируемое течение заболевания – у 35 % и 42%, соответственно, т.е. у 77% пациентов не удавалось достичь хорошего контроля [9].

По данным других авторов в России хороший контроль над симптомами БА отсутствует у 86,1% пациентов [52].

Причинами невозможности достичь контролируемого течения БА в большинстве случаев является не соответствующий тяжести заболевания объем базисной терапии, не соблюдение

пациентом назначенного режима терапии, неправильное выполнение техники ингаляции, коморбидные заболевания, продолжающийся контакт с причинными аллергенами [4, 19, 124].

БА считается неконтролируемой независимо от причины отсутствия контроля над симптомами заболевания [125]. Многие авторы отмечают, что достижение контроля над клиническими проявлениями БА во многом зависит от рационального выбора терапии, и это является чрезвычайно важной задачей [3, 23, 46, 62, 139, 181].

1.4.2 Аллерген - специфическая иммунотерапия

АСИТ - единственный этиологический и патогенетический метод лечения заболеваний с IgE-опосредованным механизмом аллергии, который способен изменить их естественную эволюцию. Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о высокой эффективности АСИТ [4, 15, 21, 149, 162, 193, 211, 267, 268, 273, 274]. АСИТ не устраняет симптомы заболевания, а изменяет характер реагирования организма на причинно-значимый аллерген, затрагивая все патогенетические звенья аллергической реакции, чего не достигают медикаментозные методы лечения [21, 44, 83, 193, 259]. АСИТ уменьшает тканевую гиперреактивность [4, 182]. Преимуществом АСИТ является и то, что по окончании лечения продолжается её модифицирующее и профилактическое действие, то есть имеется эффект пролонгации [166, 190, 193, 247]. АСИТ обладает профилактическим эффектом в отношении сенсibilизации к новым аллергенам [83, 193]. При проведении АСИТ снижается чувствительность к причинным аллергенам, формируется иммунологическая и клиническая толерантность к этим аллергенам [61, 83]. АСИТ имеет дозозависимый эффект, что требует длительного проведения терапии [227]. Самые значимые результаты имели место у пациентов, получавших АСИТ в течение 3-х лет и более [247].

Накопленный клинический опыт и результаты многочисленных клинических исследований и метаанализов [15, 149, 157, 158, 162, 193, 196, 198, 211, 241] позволяют сделать вывод о том, что АСИТ прочно вошла в комплексное лечение аллергических заболеваний. АСИТ является способом лечения всех болезней, связанных с IgE-опосредованным механизмом аллергии, к которым относятся АБА, АР, аллергический конъюнктивит и атопический дерматит [107, 111, 181, 266, 267, 273]. В настоящее время АСИТ проводится методом подкожного (ПКИТ) или сублингвального (СЛИТ) введения аллергенов [183, 184, 203]. Для проведения АСИТ рекомендует использовать только стандартизированные аллергены [45, 187].

Ross et al. [241] выяснили, что АСИТ высокоэффективна в 71% случаев АБА. Другие авторы показали, что после проведенной АСИТ на 50% исчезают симптомы БА [122] и от 60% до

85% уменьшается приём фармацевтических препаратов [165]. Другие исследователи выявили снижение как специфической, так и неспецифической гиперреактивности бронхов [98].

Проведение АСИТ улучшает качество жизни пациентов БА [272].

По мере изучения АСИТ список противопоказаний для ее проведения постоянно сужается. Согласно последним рекомендациям абсолютными противопоказаниями для подкожной АСИТ (ПКИТ) являются [104, 193]: беременность (начальный этап АСИТ), детский возраст до 2-х лет, плохо/неконтролируемая БА, аутоиммунные заболевания в стадии обострения, активные злокачественные новообразования, СПИД (стадия С; $CD4^+ < 200$ /мкл).

К относительным противопоказаниям для проведения ПКИТ относят [104, 193]: детский возраст 2-5 лет, беременность (поддерживающий этап АСИТ), частично-контролируемая БА, аутоиммунные заболевания в стадии ремиссии, прием пациентами β -блокаторов, прием пациентами ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), сердечно-сосудистые заболевания, ВИЧ (стадия А, В; $CD4^+ > 200$ /мкл), иммунодефициты, иммуносупрессивная терапия, психические расстройства.

При проведении любой терапии возможно развитие нежелательных эффектов. В ходе проведения ПКИТ могут возникнуть местные и системные побочные реакции. Местные реакции: покраснение, зуд, отек места инъекции аллергена, обычно проходят самостоятельно в течение суток. Системные реакции на введение аллергена по разделяют на тяжелые жизнеугрожающие, легкие и средней тяжести. при легких системных реакциях проявляются заложенность носа, чихание, зуд в носу и век, покраснение глаз, слезотечение, першение в горле, сухой кашель; Проявление затрудненного дыхания, кожного зуда и локальной крапивницы – реакция средней тяжести. К жизнеугрожающим системным реакциям относят выраженный бронхоспазм, генерализованную крапивницу, отек гортани, анафилактический шок [15, 46, 108, 164].

Имеются клинические исследования, свидетельствующие в пользу безопасности АСИТ [44, 58, 61, 77, 150].

Однако некоторые исследователи скептически относятся к ПКИТ клещевыми аллергенами, так как она, по их мнению, ассоциирована с более частым развитием побочных реакций [128, 129, 147, 159, 164, 270].

По данным разных авторов при ПКИТ местные реакции отмечаются у 26 - 82% больных и 0,7-16% от проводимых инъекций [144, 145, 218]. Около 4 % больных вообще прекращали ПКИТ из-за выраженных местных реакций [160].

Частота системных реакций ПКИТ по данным одних авторов составляет от 0,06% до 1,01% [128, 202, 218], в то время как другие авторы [209] в результате проведенного проспективного исследования более 100 000 инъекций аллергенов, заключили, что риск возникновения тяжелых побочных реакций менее 0,004%.

По мнению некоторых авторов АСИТ у пациентов БА сопряжена с более высоким риском развития системных, в том числе анафилактических, реакций [201, 247]. В другом ретроспективном исследовании [234] вообще не было выявлено достоверной связи между системными реакциями и наличием астмы.

По результатам анкетирования врачей – членов Американской академии аллергии, астмы и иммунологии частота летальных исходов при АСИТ за период с 1990 по 2001 гг. составила 1 случай на 2,5 млн. инъекций (в среднем 3,4 летальных случаев в год). 88,2% умерших пациентов имели БА неконтролируемого течения [129].

В Великобритании и Дании были зарегистрированы случаи смертей вследствие применения ПКИТ при БА, что привело к ограничению использования этого метода в некоторых странах Европы [159, 236]. Некоторые авторы также рассматривают БА как фактор риска развития тяжелых побочных реакций при проведении АСИТ [201, 223].

Комментируя данную проблему, российские авторы [44] считают, что под отрицательную статистику чаще всего подпадают случаи непрофессионального подхода к выполнению данной процедуры – известно, что в Великобритании к проведению АСИТ допускаются не только узкие специалисты врачи – аллергологи - иммунологи, но и врачи других специальностей. Системные побочные реакции обычно возникают при нарушении правил проведения АСИТ: превышение дозы вводимого аллергена, неправильная техника введения аллергена, отсутствие контроля за жизненно важными показателями перед инъекцией и после неё [46, 209].

В GINA пересмотра 2014 г. [19] в связи с необходимостью дополнительных исследований по оценке безопасности и стоимости, АСИТ была отнесена к вспомогательным методам лечения БА. Однако в 2017 году эксперты GINA на основании проведенных исследований СЛИТ аллергеном клещей домашней пыли у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой БА включили СЛИТ в ступенчатую терапию БА на 3 и 4 ступенях терапии в качестве дополнительного к фармакотерапии метода лечения, который должен быть рассмотрен у взрослых больных БА и АР сенсibilизированных к клещу домашней пыли в случае, если они имеют обострения, несмотря на лечение ИГКС и ОФВ₁>70% должной величины. Все последующие пересмотры документа GINA сохраняют позицию АСИТ (ПКИТ и СЛИТ) для легкой БА, особенно в сочетании с АР и СЛИТ АКДП для средне-тяжелой и тяжелой клещевой БА (на 3-4 ступенях терапии) [181]. Однако результаты исследования Leader В.А. и соавторов продемонстрировали более высокие показатели приверженности пациентов протоколам лечения ПКИТ по сравнению со СЛИТ [200].

Иммунотерапия аллергенами действительно дорогой метод лечения, который включает в себя как прямые затраты (стоимость аллергена, самого курса АСИТ), так и косвенные (потеря рабочего времени пациентами на проведение длительного лечения). При выборе метода лечения БА высокая стоимость АСИТ часто является одним из определяющих факторов. Это

подтверждает тот факт, что в регионах, где пациенты должны самостоятельно оплачивать иммунотерапию, количество продаваемых лечебных аллергенов значительно ниже, чем в регионах, где стоимость лечения полностью или частично возмещается страховыми компаниями [247, 262]. В исследовании Petersen K.D. et al. [229] показано, что решающим фактором в выборе АСИТ является, прежде всего, тяжесть заболевания и уровень образования пациентов, а не уровень их доходов. Доступность АСИТ сильно различается в разных регионах [187].

Несмотря на высокую стоимость проведения АСИТ, есть данные, подтверждающие ее экономическую целесообразность [41, 44, 130, 171, 245]. В исследовании Berto P. показана существенная экономия финансовых ресурсов при проведении ПКИТ (583 евро для аллергена клещей и 597 евро для пылевых аллергенов) [130]. По данным исследования Schadlich P.K. и соавторов окупаемость затраченных средств на проведение АСИТ происходит через 3 года; затем 6-8 лет проводимое лечение практически экономически безубыточное, а уже через 10 лет приносит ощутимую экономию финансовых ресурсов [245]. По мнению Собко Е.А. большие затраты в течение первых 12 месяцев лечения при проведении АСИТ у пациентов легкой БА в дальнейшем будут компенсированы в связи с тем, что АСИТ препятствует прогрессированию заболевания [77].

Заключение

БА представляет серьезную проблему для здравоохранения во всех странах мира, 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 [181]. БА характеризуется высокой полиморбидностью, как ассоциированных аллергических заболеваний, так и не аллергических болезней [254]. Достичь контролируемого течения БА удастся лишь у ½ части пациентов, что часто связано с наличием сопутствующих заболеваний [9]. Сочетание БА с любым другим заболеванием может видоизменять клиническую картину заболевания, усиливать тяжесть состояния больного, ухудшать прогноз [14, 275]. Полиморбидные заболевания приводят к увеличению экономических затрат на лечение, снижают приверженность к терапии и качество жизни пациентов [65, 191, 208].

В структуре БА доля атопического фенотипа составляет от 40% до 78% [41, 62, 230]. Наиболее частым сенсibilизирующим аллергеном при БА является клещ домашней пыли [23, 214, 232]. Полностью исключить контакт с этим видом аллергена невозможно, что приводит к формированию персистирующих круглогодичных форм заболевания.

АСИТ рассматривается как один из важнейших методов лечения аллергических заболеваний, влияющий на все этапы аллергического воспаления и модифицирующий течение болезни. Требования реальной клинической практики диктуют необходимость проведения дополнительных исследований, оценивающих безопасность 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 [167]. Обращает на себя внимание недостаточное количество данных о результатах применения АСИТ клещевыми аллергенами при БА, а имеющиеся в настоящее время 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 [103]. 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 atopической формы БА с бытовой сенсibilизацией [147, 209, 247, 270].

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

Возможность проведения специфической терапии во многом зависит от наличия сопутствующих заболеваний. Сопутствующие заболевания могут являться предикторами развития побочных реакций при АСИТ [164, 193]. Однако этот вопрос в литературе недостаточно освещен, ранее не изучалась прогностическая значимость индекса полиморбидности на эффективность и безопасность АСИТ у полиморбидных пациентов БА.

Таким образом, проведение сравнительного анализа клинической и экономической эффективности, безопасности различных схем терапии у полиморбидных пациентов, изучение наиболее часто встречаемой комбинации сопутствующих заболеваний и их влияния на эффективность и безопасность специфической терапии у взрослых пациентов БА представляют большой интерес для практического здравоохранения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования. Общая характеристика пациентов

Исследование проводилось на базе ФГБУ Поликлиника №1 УДП РФ (г. Москва), которая является медицинской организацией оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению г. Москвы в амбулаторных условиях без фиксированного территориального прикрепления, с низким процентом сменяемости контингента (8,3% за годы наблюдения), расширенным штатом врачей аллергологов – иммунологов (4 штатных единицы на 34 тыс. прикрепленного контингента, в то время как по Приказу МЗ РФ от 07.11.2012 г. № 606н рекомендуется 1 штатная единица врача - аллерголога-иммунолога на 100 000 взрослого населения).

Исследование проводилось в два этапа.

Первый этап – ретроспективное когортное исследование.

Предмет исследования на данном этапе – частота встречаемости и структура БА.

Объект исследования – взрослые пациенты с БА.

Для изучения динамики частоты встречаемости и структуры БА среди прикрепленного контингента проведен анализ листов уточненных диагнозов амбулаторных карт пациентов, прикрепленных на медицинское обслуживание в ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ 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 (таблица 1).

Второй этап исследования – открытое проспективное наблюдательное исследование.

Предмет исследования – полиморбидные заболевания и различные режимы терапии БА.

Объект исследования – взрослые пациенты АБА с полиморбидными заболеваниями.

Таблица 1

Характеристика больных БА, включённых в I этап исследования

характеристика	показатели	
	n	%
Всего пациентов БА	849	100
из них мужчин	382	45,0
из них женщин	467	55,0

характеристика	показатели	
	n	%
Возраст		
до 25 лет	51	6,0
25-44 лет	192	22,6
45-59 лет	244	28,7
60-74 лет	246	29,0
75 лет и старше	116	13,7
Форма заболевания:		
атопическая форма БА	519	61,1
неатопическая форма БА	16	1,9
сочетанная форма БА	314	37,0
n – число пациентов; % - число пациентов относительно общего количества		

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 АКДП, с дебютом заболевания более года назад, в возрасте от 18 до 55 лет.

Критерии исключения: наличие противопоказаний для проведения АСИТ (беременность, плохо/неконтролируемая БА, аутоиммунные заболевания в стадии обострения, активные злокачественные новообразования, СПИД), ранее проведенные курсы АСИТ или терапия любыми другими иммунобиологическими препаратами, иммуносупрессивная терапия, ХОБЛ, пыльцевая аллергия. Исключались из группы пациенты, которые не выполняли врачебные рекомендации, которым требовалось лечение, не предусмотренное дизайном исследования. Не включены в данное исследование и те пациенты, которые по каким - либо причинам вышли из проекта досрочно (перешли на медицинское обслуживание в другие учреждения, наступила беременность, прервали проводимое лечение по собственной инициативе и др.).

Диагноз БА ставился на основании анамнеза заболевания, наличия клинической симптоматики, результатов физикального исследования, лабораторных и функциональных методов обследования в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению бронхиальной астмы, «Глобальной стратегией лечения и профилактики бронхиальной астмы» [7, 43, 257]. Оценивался атопический статус пациента, для чего кроме

данных анамнеза, учитывали результаты кожного аллергологического тестирования и/или иммунологического обследования с определением IgE специфических антител. Клиническая верификация диагноза проводилась на поисковом этапе. Характеристика пациентов II этапа исследования представлена в таблице (таблица 2).

Таблица 2

Характеристика больных II этапа исследования

характеристика	показатели	
	n	%
Всего пациентов АБА	156	100
из них мужчин	75	48,1
из них женщин	81	51,9
Возраст		
18-24 лет	28	17,9
25-34 лет	63	40,4
35-44 лет	45	28,8
45-55 лет	20	12,8
Тяжесть АБА		
легкая	101	64,7
средняя	55	35,3
n – число пациентов; % - число пациентов относительно общего количества.		

Средняя продолжительность заболевания $5,41 \pm 3,2$ лет. Средний возраст $34,47 \pm 0,79$ лет.

В зависимости от схемы лечения пациентов распределили в 3 группы:

1-я — 57 больных, у которых в комплексную терапию БА включалась АСИТ аллергеном клещей домашней пыли (регистрационный номер 89/686/16, Биомед им. И.И. Мечникова, Россия);

2-я — 43 больных, у которых в комплексную терапию БА включалась АСИТ аллергеном Алюсталь «Аллерген клещей» (регистрационный номер ЛП-001047, АО Сталлержен, Франция);

3-я — 56 больных, у которых применялась только традиционная медикаментозная терапия.

Пациенты в группах были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести БА.

Продолжительность АСИТ в 1-й и 2-й группах наблюдения составляла 3 года, общая продолжительность наблюдения - 6 лет (Рисунок 4).

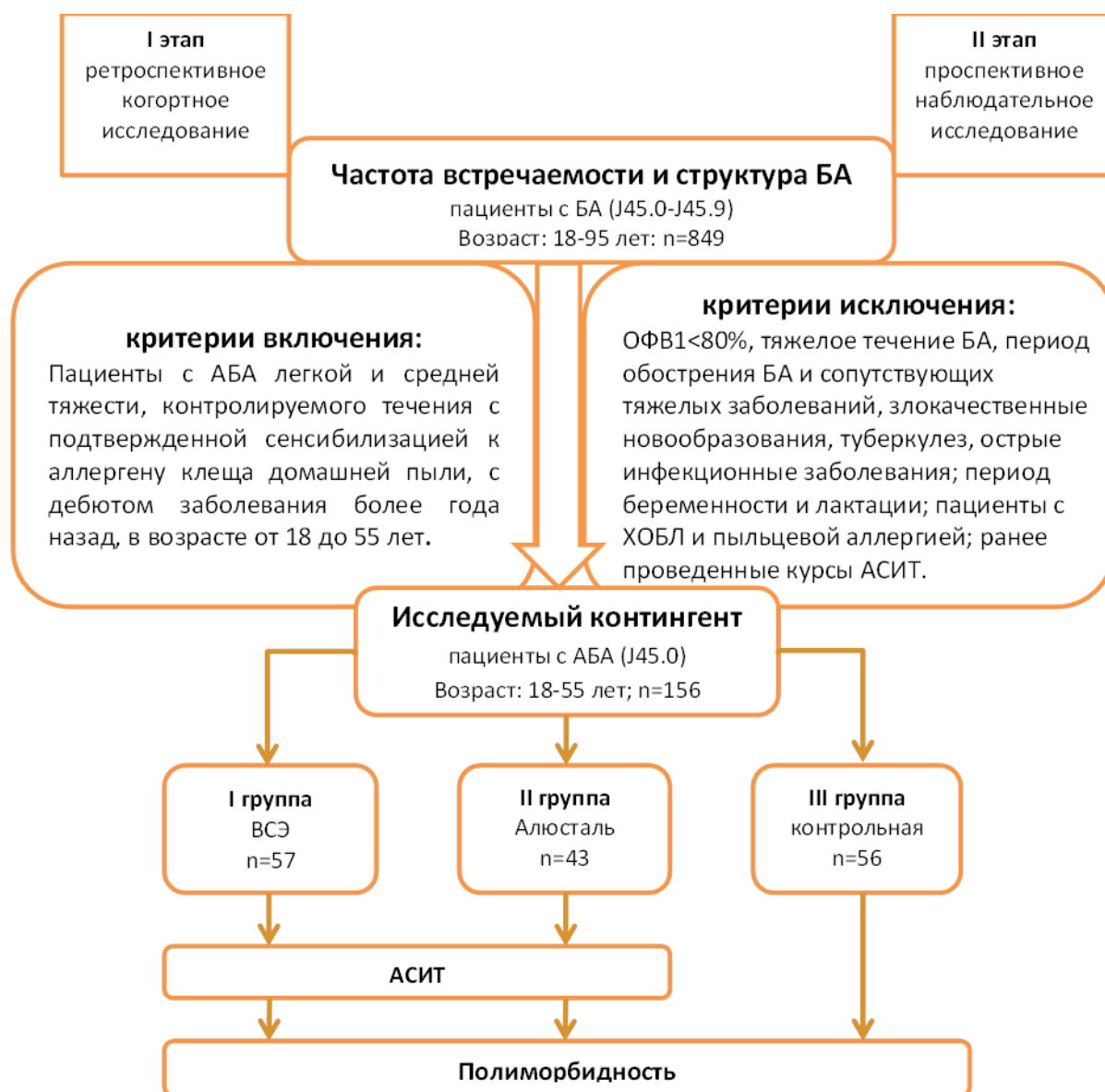


Рисунок 4. Дизайн исследования

2.2 Методы исследования

В соответствии с перечнем сформулированных задач в работе использовались следующие методы: клинические, инструментальные методы диагностики (спирометрия с бронходилатационным тестом), аллергологическое обследование, анкетирование (АСТ-тест, опросник SF-36), оценка полиморбидности по индексу Каплана – Файнштейна и количеству нозологических единиц на пациента, фармакоэкономический анализ «Минимизация затрат», все полученные данные подвергались статистическому анализу.

При выполнении работы использовались данные индивидуальных Медицинских карт пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях (Форма № 025/у), а

также данные, разработанных в ФГБУ Поликлиника №1 УДП РФ, карт пациентов на лечении в отделении аллергологии и иммунологии (Приложение 1) и карт активного наблюдения (Приложение 2).

Анализ экономической эффективности проводился в соответствии с требованиями руководящих документов:

1. Приказа Минздрава России от 27 мая 2002 г. № 163 «Отраслевой стандарт. Клинико - экономические исследования. Общие положения. ОСТ 91500.14.0001-2002» и приложения к нему [68];

2. Инструкции по расчёту стоимости простых, сложных и комплексных медицинских услуг (Приложение №3 к приказу РАМН от 28.04.2003 г № 42) [33];

Клинико - экономический анализ проводился с позиции интересов плательщика.

Показатель распространенности БА вычисляли по формуле:

$$\text{ПРЗ} = \text{ЧПО} * 1000 / \text{СЧК}, \text{ где}$$

ПРЗ – показатель распространенности заболевания;

ЧПО - число первичных обращений по поводу данного заболевания, выявленного в данном году и в предыдущие годы;

СЧК - средняя численность контингента;

Программа первичного осмотра пациентов включала:

- согласие на обработку персональных данных;
- согласие на медицинское вмешательство;
- сбор анамнеза;
- физикальный осмотр;
- проведение спирометрии и пробы с бронхолитиком;
- проведение кожных скарификационных тестов для выявления спектра сенсibilизации;
- верификация диагноза бронхиальная астма, экспертная оценка диагноза, определение степени тяжести заболевания;
- заполнение опросника АСТ-тест для оценки уровня контроля БА;
- заполнение опросника по качеству жизни SF-36;
- оценка сопутствующей патологии (полиморбидность).

Комплексная оценка степени тяжести, верификация диагноза и уровня контроля позволили оценить необходимый уровень терапии для пациента, подтвердить диагноз бронхиальная астма и провести экспертную оценку ведения пациентов.

Повторные визиты в рамках исследования осуществлялись через 12, 24, 36 и 72 месяцев с оценкой следующих параметров:

- физикальный осмотр пациента;
- оценка уровня контроля при помощи АСТ-теста;
- оценка качества жизни при помощи опросника SF-36;
- проведение спирометрии;
- фиксирование количества симптомов заболевания, случаев и длительности обострений, вызовов неотложной медицинской помощи (СМП), госпитализаций, дней и случаев нетрудоспособности, связанных с обострением БА;
- оценка объема медикаментозной противоастматической терапии.

Данные вносились в карту активного наблюдения, где отражались за каждый год наблюдения – частота и длительность обострений БА, количество дней и случаев нетрудоспособности по БА, госпитализации, случаи вызовов СМП по БА. Также в карту вносились данные о сопутствующих заболеваниях и о проводимом медикаментозном лечении и его объеме. В карте наблюдения также фиксировали сведения о проводимой АСИТ: наименование аллергена, дата начала и окончания курса, суммарная доза аллергена. В листах специфического лечения отмечались дата инъекции, доза, побочные реакции.

Данные для оценки полиморбидности, экономической и клинической эффективности различных схем терапии больных с легким и среднетяжелым течением БА были получены нами в ходе открытого наблюдательного исследования в условиях реальной клинической практики. Преимущество использования данных, полученных при аудите клинической практики, заключается в том, что в настоящем исследовании мы не прибегали к моделированию или подбору лекарственных форм, более оптимальных в плане стоимости, а рассчитывали стоимость реально назначенных препаратов и схем лечения.

Полученные вариационные ряды подвергались статистической обработке.

2.2.1 Аллергологический анамнез

Сбор анамнеза проводили по общепринятой методике с обязательным уточнением следующих данных: в каком возрасте начиналось заболевание, медикаменты базисной терапии в течение последних 3-х месяцев, частота обострений БА, госпитализации связанные с БА в течение года, были ли госпитализации в отделения интенсивной терапии с тяжелым обострением/ астматическим статусом, данные о наличии сопутствующих аллергических заболеваний, отягощенности наследственного анамнеза в плане аллергопатологии, данные об условиях

проживания и соблюдении элиминационных мероприятий с целью создания гипоаллергенного быта.

2.2.2 Аллергологическое обследование

Аллергологическую диагностику проводили методом кожного скарификационного тестирования не ранее чем через 7 дней после отмены антигистаминных препаратов, вне приема антидепрессантов, стабилизаторов мембран тучных клеток и антилейкотриеновых препаратов.

Тестирование с аллергенами осуществлялась на коже внутренней поверхности предплечья или спины по общепринятым методикам в условиях аллергологического процедурного кабинета.

При проведении специфической аллергодиагностики использовались стандартизированные водно-солевые экстракты аллергенов из пера подушки, библиотечной и домашней пыли, клеща домашней пыли, эпидермальных аллергенов (перхоть лошади, шерсть собаки, кошки, кролика, овцы) производства ОАО «Биомед» им. И.И. и пыльцевых аллергенов из пыльцы дуба, ольхи, березы, ежи, овсяницы, тимофеевки, лебеды, полыни, подсолнечника, амброзии производства ФГУП "Аллерген", г. Ставрополь. Оценка кожной реакции проводилась через 20 минут после нанесения аллергенов. При постановке кожных проб и их оценке руководствовались "Инструкцией по применению аллергенов".

2.2.3 Методы оценки контроля бронхиальной астмы

Оценка клинико-функционального контроля БА включала в себя: показатели АСТ-теста, оценка данных спирометрии.

Спирометрию проводили на портативном спирометре Спиrolаб II, MIR, Италия (регистрационное удостоверение на медицинское изделие РЗН 2017/5323). Спирометрическое исследование с регистрацией кривой поток-объем выполнялось по стандартной методике. Перед проведением исследования соблюдался период отмены лекарственных средств: за 12-48 часов исключались теофиллины, за 8 часов - ингаляционные КДБА, за 24 - 48 часов – ДДБА.

Для определения обратимости бронхиальной обструкции проводилась проба с бронхорасширяющим препаратом (сальбутамолом в дозе 400 мкг), которая расценивалась как положительная при увеличении ОФВ₁ на 12% и 200 мл и более. Непосредственно перед исследованием проводился подробный инструктаж пациента о способе выполнения дыхательного маневра. Для анализа из трех технически удовлетворительных попыток (с разницей не более 150 мл по ОФВ₁) отбирали попытку с наилучшим ОФВ₁. Показатели спирометрии выражались в абсолютных цифрах и в процентах от средних значений физиологических величин.

ОФВ₁ (процент от должного) был выбран в качестве основного критерия для оценки изменений функции легких при проведении динамического исследования.

Одним из существующих в настоящее время удобным в практическом применении инструментом для оценки уровня контроля БА является тест по контролю астмы - Asthma Control Test (АСТ- тест) [120]. Тест состоит из пяти вопросов и пяти вариантов ответов на каждый, соответствующих определенному баллу. Результат АСТ-теста (сумма баллов, полученных при ответе на все пять вопросов) может колебаться от 1 до 25 баллов, где 25 баллов означает полный контроль, 20-24 балла - хороший контроль, а сумма 19 баллов и меньше указывает на неконтролируемое течение БА.

2.2.4 Оценка качества жизни

КЖ определяли с помощью неспецифического опросника SF-36 (The MOS 36 - Item Short Form health survey), включающего 36 пунктов, сгруппированных в 8 шкал: физическое функционирование (Physical Functioning — PF); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning — RP); интенсивность боли (Bodily pain — BP); общее состояние здоровья (General Health — GH); жизненная активность (Vitality — VT); социальное функционирование (Social Functioning — SF); ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional — RE); психическое здоровье (Mental Health — MH). Шкалы опросника объединены в два блока: физический компонент здоровья (1 – 4 шкалы) и психический (5 – 8 шкалы). Результаты по шкалам представляются в виде оценок в баллах, которые могут колебаться в диапазоне от 0 до 100, при этом, чем ниже балл, тем хуже КЖ, а показатель 100 баллов представляет полное здоровье. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам:

Анкетирование пациентов по опроснику SF-36 проводилось на этапе включения в исследование и спустя три года наблюдения (у пациентов I и II групп анкетирование проводилось до начала проведения АСИТ и после окончания полного трехгодичного курса лечения).

2.2.5 Оценка безопасности проводимой терапии

С целью оценки безопасности проводимой терапии и выявления нежелательных побочных реакций во время всех контрольных визитов проводился опрос пациентов.

Пациенты, которым проводилась АСИТ, осматривались врачом до и через 40 мин после инъекции аллергена. В течение этого времени пациенты находились в отделении под наблюдением, в карте пациента фиксировались все системные и местные побочные реакции в

карте пациента на лечении в отделении аллергологии и иммунологии (Приложение 1) и в амбулаторной карте пациента (ф.025/у).

2.2.6 Оценка клинической эффективности терапии

Клиническую эффективность оценивали с учетом прямых (уменьшение количества обострений, изменение симптомов заболевания) и опосредованных клинических эффектов (снижение вызова скорой помощи, сокращение числа госпитализаций и количества выдачи больничных листов, уменьшение дней нетрудоспособности, снижение потребности в медикаментозной терапии).

Оценку клинической эффективности проводили по 4-х бальной шкале, предложенной Адо А.Д. [3]:

0 - неудовлетворительный эффект: состояние пациента не изменилось или ухудшилось;

1 - удовлетворительный эффект, симптомы заболевания уменьшились незначительно;

2 - хороший эффект, симптомы заболевания уменьшились значительно;

3 - отличный эффект, симптомы заболевания полностью отсутствуют или имеются незначительные симптомы.

2.2.7 Оценка экономической эффективности терапии

Для оценки экономической эффективности применялся один из методов экономического анализа клинической практики - анализ «минимизации затрат» (costminimization analysis – CMA) [5, 42, 56, 170].

$CMA = DC1 - DC2$, где:

CMA – разница затрат сравниваемых вмешательств;

DC1 – прямые затраты при 1-м методе лечения;

DC2 – прямые затраты при 2-м методе лечения.

В качестве показателя, отражающего затраты, была выбрана стоимость лечения.

Общая стоимость лечения определялась путем суммирования прямых затрат на терапию. Учитывая сравнительный характер исследования, при подсчете стоимости медикаментозного лечения мы ограничились использованием средних розничных цен в аптеках г. Москвы и прейскуранта цен на услуги поликлиники на 01.01.2014 год, полагая, что такой подход в достаточной мере отражает соотношение между стоимостью сравниваемых схем терапии. Для чистоты расчетов мы учитывали только препараты базисной терапии (ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), комбинированные препараты иГКС/ДДБА, антилейкотриеновые

препараты (АЛП)) и симптоматические средства (бронхолитики - КДБА). Общая стоимость лечения определялась путем суммирования стоимости медикаментозной терапии и проводимой АСИТ.

2.2.8 Оценка полиморбидности

Оценка полиморбидности осуществлялась на этапе верификации диагноза БА, до начала проведения специфической терапии. Информацию о сопутствующих заболеваниях получали из листов уточненных диагнозов, тяжесть заболеваний уточняли в дневниковых записях врачей в амбулаторной карте пациентов (ф.025/у). Для всех пациентов проведен расчет количества нозологических единиц (КНЕ) на пациента и индекса полиморбидности Каплана – Файнштейна, где имеющиеся заболевания и их осложнения в зависимости от выраженности органических поражений классифицируются на легкие, средние и тяжелые. При расчете индекса полиморбидности Каплана – Файнштейна определяется сумма баллов, оценивающих состояния каждой из систем органов: 0 баллов – отсутствие болезни, 1 балл – легкое течение заболевания, 2 балла – заболевание средней тяжести, 3 балла – тяжелая болезнь. Значение индекса полиморбидности Каплана – Файнштейна варьирует в диапазоне от 0 до 36 баллов [16].

2.2.9 Статистическая обработка данных

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). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. 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. Для оценки уровня частоты встречаемости и дальнейшего прогноза с целью построения линии тенденции (линии тренда) применили интегрированные значения ряда, полученные методом полиномиальной аппроксимации. Для ввода и редактирования текста был использован текстовый редактор Microsoft Word for Windows 2010.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Изучение частоты встречаемости и структуры бронхиальной астмы

В первом этапе исследования приняли участие 849 пациентов с верифицированным диагнозом БА. Соотношение мужчин и женщин в абсолютных цифрах и относительных значениях составили 382 (45,0%) и 467 (55,0%), соответственно. Средний возраст участников исследования $56,2 \pm 0,71$ года. Распределение пациентов возрастным группам представлено на диаграмме (Рисунок 5).

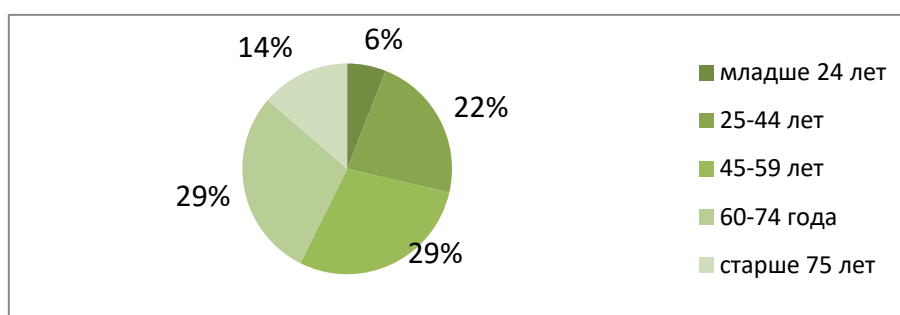


Рисунок 5. Возрастная структура пациентов 1-го этапа исследования

В структуре БА преобладает атопический фенотип - 61,1% (n=519) (Рисунок 6).

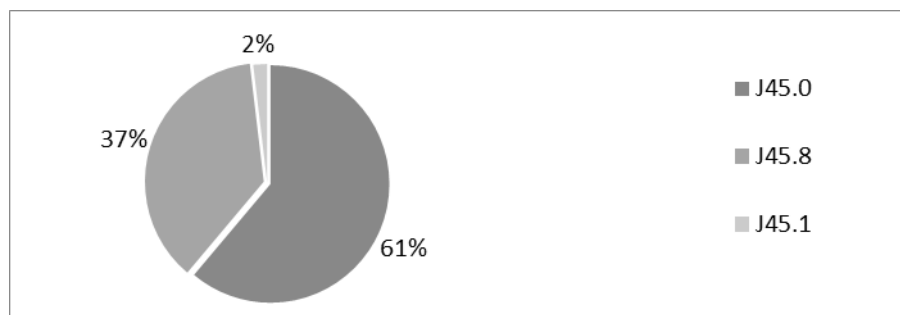


Рисунок 6. Распределение пациентов БА по форме заболевания

За годы наблюдения отмечается увеличение удельного веса пациентов АБА среди пациентов БА (в 2013 г. – 55,4%, в 2014 г. – 58,4%, в 2015 г. – 60,0%, в 2016 г. – 65,1%, в 2017 г. – 66,5%) (Таблица 3). В среднем за период 2013 – 2017 гг. этот показатель составил 61,9%.

Таблица 3

Количество пациентов бронхиальной астмой

Годы	БА, n	АБА	
		n	% от БА
2013	428	237	55,4%
2014	543	317	58,4%
2015	713	428	60,0%
2016	762	496	65,1%
2017	784	521	66,5%

За период наблюдения отмечается увеличение показателя распространенности заболевания (ПРЗ) БА и АБА. За период исследования ПРЗ при БА составил в среднем 19,25, а при АБА - 11,92 (Таблица 4).

Таблица 4

Частота встречаемости бронхиальной астмы

Годы	БА		АБА	
	Показатель распространенности	Показатель наглядности, %	Показатель распространенности	Показатель наглядности, %
2013	12,51	100	6,93	100
2014	15,79	126,2*	9,22	133,0*
2015	20,52	164,0*	12,32	177,8*
2016	23,24	185,8*	15,12	218,2*
2017	24,81	198,3**	16,49	238,0**

Примечание: Достоверность различий в группе относительно предыдущего временного периода *p<0,01; **p<0,05

Динамику частоты встречаемости БА изучали с использованием метода наименьших квадратов, выравнивание динамического ряда проводится по функции:

$$\bar{y}_1 = a + bx. \text{ В нашем исследовании: } Y_{\text{БА}} = 3,2x + 9,76; Y_{\text{АБА}} = 2,5x + 4,51.$$

За годы наблюдения отмечается рост частоты встречаемости как БА в целом, так и атопической формы, в частности (Рисунок 7).

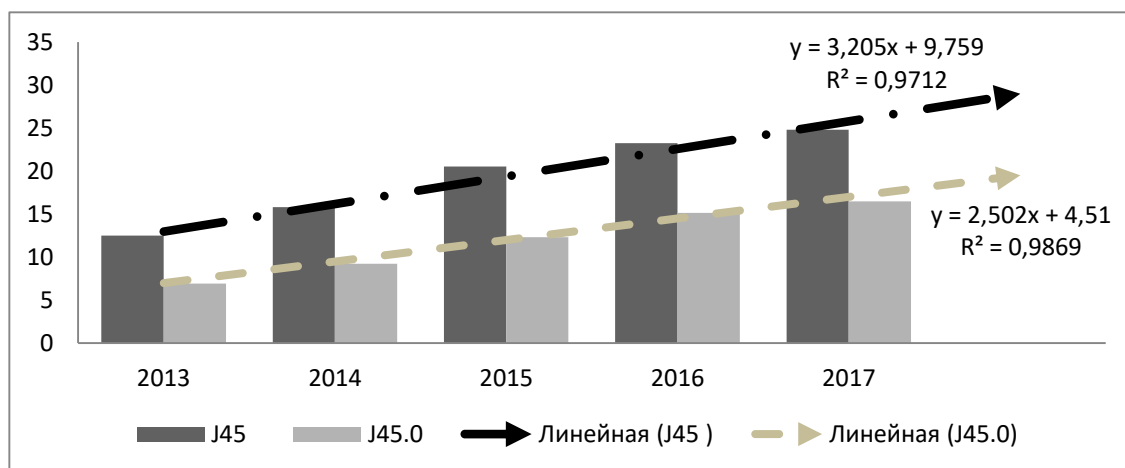


Рисунок 7. Динамика частоты встречаемости БА и АБА

Коэффициент аппроксимации R^2 показывает степень соответствия трендовой модели исходным данным, что позволяет прогнозировать дальнейшее изменение показателей. Его значение может лежать в диапазоне от 0 до 1. Чем ближе R^2 к 1, тем точнее модель описывает имеющиеся данные.

В нашем исследовании значения коэффициента достоверности аппроксимации у пациентов БА $R^2_{БА} = 0,97$; а АБА - $R^2_{АБА} = 0,99$. Так как значения R^2 в этих группах близки к 1, и $R^2_{АБА} > R^2_{БА}$, то с высокой вероятностью можно прогнозировать существенный рост распространенности БА в ближайшем будущем в большей степени за счет атопической формы.

Летальных исходов по причине БА за период наблюдения среди исследуемого контингента не отмечалось.

Существенных гендерных различий при БА и АБА между годами исследования не выявлено (Таблица 5).

Таблица 5

Гендерные различия у пациентов БА и АБА

Годы	БА					АБА				
	Оба пола	муж		жен		Оба пола	муж		жен	
		п	%	п	%		п	%	п	%
2013	428	187	43,7	241	56,3	237	96	40,5	141	59,5
2014	543	242	44,6	301	55,4	317	144	45,4	173	54,6
2015	713	311	43,6	402	56,4	428	203	47,4	225	52,6
2016	762	347	45,5	415	54,5	496	238	48,0	258	52,0
2017	784	359	45,8	425	54,2	521	246	47,2	275	52,8

п – число пациентов; % - число пациентов относительно общего количества

БА встречается у пациентов всех возрастных групп (Таблица 6).

Таблица 6

Распределение пациентов БА и АБА по возрастам

Возрастной интервал, лет		2013		2014		2015		2016		2017	
		БА	АБА	БА	АБА	БА	АБА	БА	АБА	БА	АБА
Моложе 24 лет	n	12	9	13	12	22	21	46	42	26	46
	%	2,8	3,8	13,5	3,8	3,1	4,9	6,0	8,5	3,3	8,8
25-44	n	68	52	88	78	130	120	179	148	151	162
	%	15,9	21,9	16,2	24,6	18,2	28,0	23,5	29,8	19,3	31,1
45-59	n	121	72	164	103	211	143	225	175	237	187
	%	28,3	30,4	30,2	32,5	29,6	33,4	29,5	35,3	30,2	36,0
60-74	n	146	67	182	85	245	104	214	98	264	96
	%	34,1	28,2	33,5	26,8	34,4	24,3	28,1	19,8	33,7	18,4
Старше 75	n	81	37	96	39	105	40	98	33	106	30
	%	18,9	15,6	17,7	12,3	14,7	9,3	12,9	6,7	13,5	5,8
Всего	n	428	237	543	317	713	428	762	496	784	521
	%	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

n – число пациентов; % - число пациентов относительно общего количества

БА, включая все формы заболевания преобладает среди пациентов среднего и пожилого возраста. Так, в 2013 г. доля пациентов БА в возрасте 45-74 лет составила 62,4%, в 2014 г. - 63,7%, в 2015 г. – 64,0%, в 2016 г. – 57,6%, в 2017 г. – 63,9%. За годы наблюдения отмечается достоверное увеличение частоты встречаемости БА среди молодых пациентов и уменьшение у лиц старческого возраста: в 2013 г. удельный вес пациентов в возрасте до 44 лет составил 18,7%, а старше 75 лет -18,9%; в 2014 г. - 18,6% и 17,7%; в 2015 г. – 21,3% и 14,7%; в 2016 г. – 29,5% и 12,9%; в 2017 г. – 22,6% и 13,5%, соответственно ($p < 0.05$) (Рисунок 8).

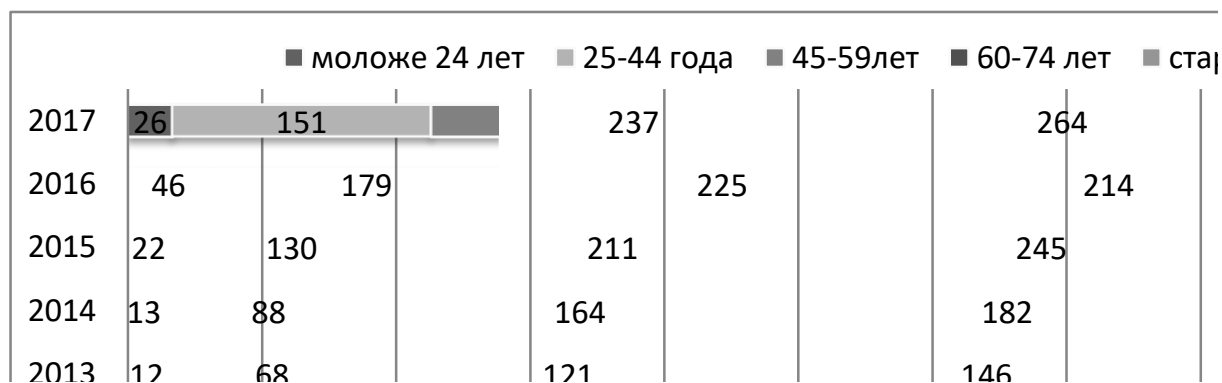


Рисунок 8. Распределение пациентов БА по возрасту

АБА страдают преимущественно пациенты трудоспособного возраста (25-59 лет), при этом их удельный вес достоверно увеличивается за годы наблюдения на 14,67% ($p < 0.05$). В 2013 году доля пациентов АБА в возрасте 25-59 лет составила 52,3%, в 2014 г. - 57,1%, в 2015 году - 61,1%, в 2016 году - 65,1%, в 2017 г. - 66,9% (Рисунок 9).

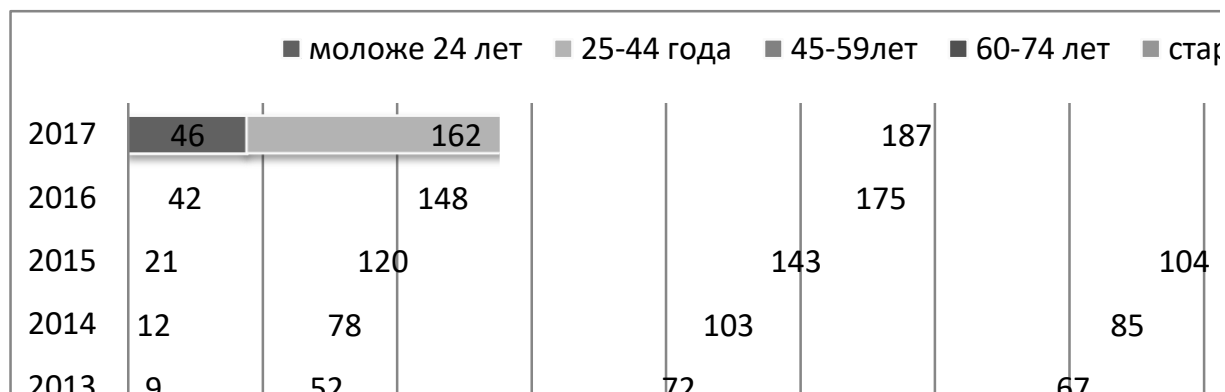


Рисунок 9. Распределение пациентов АБА по возрасту

За годы наблюдения отмечается увеличение пациентов АБА в следующих возрастных группах: до 24 лет - на 4,7% ($p < 0.05$): доля данных пациентов составляла в 2013 г. - 3,8%, в 2014 г. - 3,8%, в 2015 г. - 4,9%, в 2016 г. - 8,5%, в 2017 г. - 8,8%); в возрасте 25-44 лет - на 5,2% ($p < 0.05$): в 2013 г удельный вес данной возрастной группы составлял 21,9%, в 2014 г. - 24,6%, в 2015 г. - 28,0%, а в 2016 г. - 29,8%, в 2017 г. - 31,1%); в возрасте 45-59 лет - на 2,8% ($p < 0.05$): доля данных пациентов составляла в 2013 г. - 30,4%, в 2014 г. - 32,5%, в 2015 г. - 33,4%, в 2016 г. - 35,3%, в 2017 г. - 36,0%.

Доля лиц АБА пожилого и старческого возраста за годы наблюдения уменьшилась на 12,7% ($p < 0.05$): в 2013 г. удельный вес пациентов в возрасте 60-74 лет составлял 28,2%, лиц старше 75 лет - 15,6%; в 2014 г. - 26,8% и 12,3%, соответственно; в 2015 г. - 24,3% и 9,4%, соответственно; в 2016 г. - 19,8% и 6,7%, соответственно; в 2017 г. - 18,4% и 5,8%, соответственно.

При изучении половозрастных особенностей БА отмечен, так называемый, «гендерный перекрест»: в возрасте младше 24 лет преобладают пациенты мужского пола, а с наступлением молодого возраста - женского. (Рисунок 10).

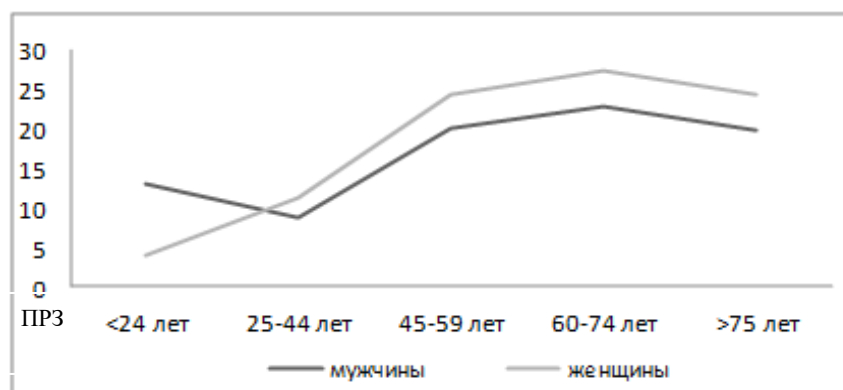


Рисунок 10. Гендерные различия при БА в возрастных группах

Частота встречаемости БА резко увеличивается у пациентов с 24 лет, более выражено среди лиц женского пола. Пик приходится на средний и пожилой возраст (45-74 лет), а в дальнейшем, с возрастом, у лиц обоего пола отмечалось снижение заболеваемости БА.

«Гендерный перекрест» отмечается и у больных АБА: в возрасте младше 24 лет преобладают пациенты мужского пола, а с наступлением молодого возраста - женского. Пик частоты встречаемости АБА у лиц обоего пола приходится на молодых пациентов в возрасте 25-44 лет, а в дальнейшем после 60 лет отмечается некоторое снижение заболеваемости АБА (Рисунок 11).

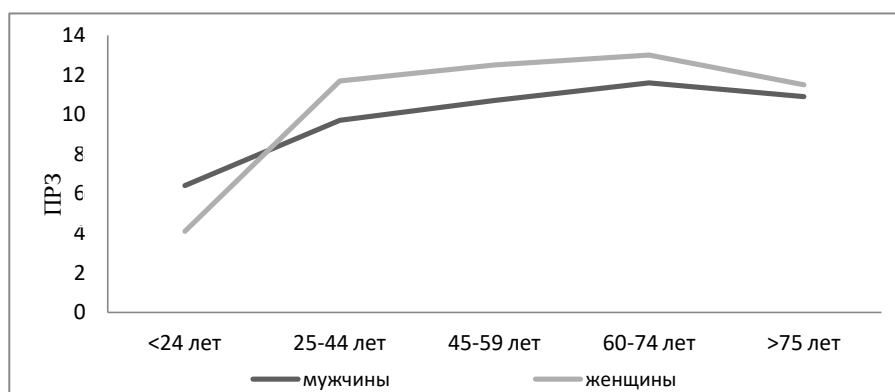


Рисунок 11. Гендерные различия при АБА в возрастных группах

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о росте частоты встречаемости БА преимущественно за счет атопической формы заболевания, что свидетельствует о необходимости консультации аллерголога-иммунолога с проведением аллергологического обследования всем пациентам с БА. Среди всех фенотипов БА преобладает атопический. АБА страдают преимущественно пациенты трудоспособного возраста. Это диктует

необходимость проведения оценки эффективности и безопасности включения в программы амбулаторного ведения пациентов с БА специфического лечения.

3.2 Сравнительная характеристика пациентов с атопической бронхиальной астмой в группах исследования

В зависимости от схемы проводимого лечения пациенты АБА были распределены на три группы (Рисунок 12).

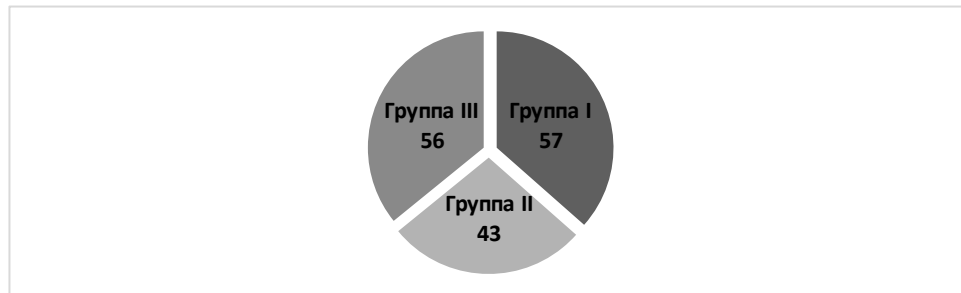


Рисунок 12. Распределение пациентов по группам наблюдения

Пациентам I группы (n=57) к стандартной схеме медикаментозного лечения БА добавлялась АСИТ, которая проводилась круглогодично по классической схеме методом подкожного введения АКДП (регистрационный номер 89/686/16, Биомед им. И.И. Мечникова, Россия). Это ВСЭ гликопротеидных комплексов, выделенных из клещей *D. pteronyssinus* и среды культивирования. Аллерген выпускается во флаконах по 4,5 мл. В 1 мл содержится 5000 ± 2000 PNU (1 PNU – международная единица, равная содержанию 0,00001 мг белкового азота). Для приготовления необходимых концентраций аллергена для проведения АСИТ его разводят специальной разводящей жидкостью. Начальная доза определялась индивидуально и колебалась в пределах от 0,001 PNU до 0,01 PNU. После завершения начального курса лечения поддерживающая терапия в разовой дозе не более 500 PNU продолжалась сначала 1 раз в неделю в течение месяца, а затем два раза в месяц.

Пациентам II группы (n=43) к стандартной схеме медикаментозного лечения БА добавлялась АСИТ, которая проводилась круглогодично методом подкожного введения аллергена Алюсталь «Аллерген клещей» (регистрационный номер ЛП-001047, АО Сталлержен, Франция) по традиционной схеме. Препарат Алюсталь «Аллерген клещей» является адъювантной, стандартизированной аллерговакциной. Представляет собой адсорбированный на суспензии алюминия гидроксида ультрафильтрованный экстракт аллергена из клещей *D. pteronyssinus*, *D. farinae* в равных пропорциях. Предназначен для проведения ПКИТ. Аллерген

выпускается во флаконах по 5 мл разной стандартизированной концентрации (0,01 ИР/мл, 0,1 ИР/мл, 1 ИР/мл и 10 ИР/мл) полностью готовых к использованию. Начальная доза аллергена составляла от 0,01 ИР/мл – 0,1 мл до 0,1 ИР/мл – 0,1 мл. После проведения начального курса АСИТ, при котором аллерген вводился 1 раз в неделю, введение поддерживающей дозы сначала проводилось 1 раз в 2 недели на протяжении 2-х месяцев, а затем 1 раз в 4-6 недель. Поддерживающая доза составляла 10 ИР/мл – 0,8 мл.

Необходимая коррекция дозы вводимого аллергена в обеих группах проводилась в соответствии с современными рекомендациями при обострении основного или сопутствующих заболеваний, острых заболеваниях, пропусках инъекций, выраженных местных или наличие системных побочных реакциях [22, 49].

Пациенты III (контрольной) группы (n=57) получали только классическую медикаментозную терапию.

Все пациенты были сопоставимы по половозрастному составу, степени тяжести БА.

Всем пациентам проводилась стандартная противоастматическая терапия в объеме, необходимом для поддержания контроля над течением БА. Предпочтение при переходе на следующую ступень терапии в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов БА (Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению бронхиальной астмы) отдавалось комбинированным препаратам. Если в течение трех месяцев удавалось контролировать БА, то предусматривался пересмотр базисной терапии с переходом на предыдущую ступень терапии.

Распределение по полу и возрасту в группах наблюдения представлены в таблице 7, а по степени тяжести и длительности заболевания до начала исследования – в таблице 8.

Во всех группах наблюдения женщин больше, чем мужчин. Так в I группе – женщины составляют 52,6% (n=30), во II группе – 51,2% (n=22), в III группе – 51,8% (n=29).

Преобладающими во всех группах являются молодые пациенты в возрасте от 26 до 44 лет, которые составляют 60,9% (n=95) всех пациентов, из них в I группе - 66,7% (n = 38) пациентов, во II группе – 60,5 % (n = 26) пациент, в III группе – 55,4% (n = 31) пациента. Средний возраст составил $34,47 \pm 0,79$ лет (Таблица 7).

Половозрастной состав в группах наблюдения

Возраст, годы	Группа I n=57		Группа II n=43		Группа III n=56		
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	
всего	n	27	30	21	22	27	29
	%	47,3	52,6	48,8	51,2	48,2	51,8
18-25	n	3	7	3	4	5	6
	%	11,1	23,3	14,3	18,2	18,5	20,7
26-34	n	12	11	9	8	10	10
	%	44,4	36,7	42,9	36,4	37,0	34,5
35-44	n	7	8	4	5	5	6
	%	26,0	26,7	19,0	22,7	18,5	20,7
44-55	n	5	4	5	5	7	7
	%	18,5	13,3	23,8	22,7	26,0	24,1

n – число пациентов; % - число пациентов относительно общего количества
Примечание: статистически значимых различий между группами и внутри групп не выявлено (p>0.05)

По степени тяжести во всех группах наблюдения преобладает легкая БА, которая суммарно составляет 64,7% (n = 101) среди всех исследуемых пациентов, из них в I группе - 63,2% (n = 36) пациентов, во II группе – 72,1% (n = 31) пациент, в III группе - 60,7% (n =34) пациента. У остальных 35,3% (n = 55) пациентов диагностировалась БА средней тяжести. В I группе БА средней тяжести наблюдалась у 36,8% (n=21), во II группе – у 27,9% (n=12), в III группе – у 39,3% (n=22) (Таблица 8).

Таблица 8

Распределение в группах наблюдения по продолжительности и тяжести заболевания

Продолжительность заболевания	Группа I n=57		Группа II n=43		Группа III n=56		
	легкая	средняя	легкая	средняя	легкая	средняя	
всего	n	36	21	31	12	34	22
	%	63,2	36,8	72,1	27,9	60,7	39,3
Менее 3-х лет	n	6	2	3	2	5	2
	%	10,5	3,5	7,0	4,6	8,9	3,6
3-5 лет	n	16	6	12	4	9	8
	%	28,1	10,5	27,9	9,3	16,1	14,3
5-7 лет	n	12	7	12	2	13	7
	%	21,1	12,3	27,9	4,7	23,2	12,5
Более 7 лет	n	2	6	4	4	7	5
	%	3,5	10,5	9,3	9,3	12,5	8,9

n – число пациентов; % - число пациентов относительно общего количества
Примечание: статистически значимых различий между группами и внутри групп не выявлено (p>0.05)

Большинство пациентов 65,5% (n=108) во всех группах страдают бронхиальной астмой от 3 до 7 лет, из них в I группе - 71,9% (n=41), во II группе – 69,8% (n=30), в III группе – 66,1%

(n=37). Средняя продолжительность заболевания среди всех исследуемых пациентов составила $5,4 \pm 1,73$ лет (Таблица 8).

При проведении аллергологического обследования сенсибилизация к АКДП выявлялась у 100% пациентов. Моновалентная бытовая сенсибилизация выявлена у 26,3% (n=41) пациентов, а поливалентная - у 73,7% (n=115) пациентов. Из них, сочетание сенсибилизации к клещевым и эпидермальным аллергенам отмечено у 13,5% (n=21) пациентов (Таблица 9).

Таблица 9

Спектр сенсибилизации в исследуемых группах (n, % в группе)

Аллергены	Группа I n=57		Группа II n=43		Группа III n=56	
	n	%	n	%	n	%
Клещ домашней пыли	n	57	43		56	
	%	100	100		100	
Другие Бытовые аллергены, всего	n	56	43		56	
	%	98,2	100		100	
Домашняя пыль	n	46	41		51	
	%	80,7	95,3		91,1	
Библиотечная пыль	n	31	22		38	
	%	54,4	51,1		67,9	
Перо подушки	n	6	3		7	
	%	10,5	7,0		12,5	
Эпидермальные аллергены, всего	n	7	5		9	
	%	12,3	11,6		16	
Шерсть кошки	n	6	4		8	
	%	10,5	9,3		14,3	
Шерсть собаки	n	3	3		2	
	%	5,3	7,0		3,6	
Перхоть лошади	n	4	2		6	
	%	7,0	4,7		10,7	
n – число пациентов; % - число пациентов относительно общего количества						
Примечание: статистически значимых различий между группами и внутри групп не выявлено (p>0.05)						

Всем пациентам проводилась медикаментозная терапия в объеме, необходимом для поддержания контроля над течением БА (Таблица 10).

Медикаменты, принимаемые пациентами в течение года до исследования

	Группа I n=57		Группа II n=43		Группа III n=56	
	n	%	n	%	n	%
КДБА	57	100	43	100	56	100
ИГКС	36	63,2	26	60,5	32	57,1
ИГКС/ДДБА	18	31,6	16	37,2	20	35,7
АЛП	8	14,0	10	23,3	7	12,5
n – число пациентов; % - число пациентов относительно общего количества						

Все пациенты для лечения применяли КДБА по потребности, большинство пациентов во всех группах наблюдения применяли монотерапию ИГКС, из них в I группе – 63,16% (n=36), во II группе – 60,47% (n=26), в III группе – 57,14 (n=32), многим пациентам проводилась постоянная либо курсовая терапия комбинированными препаратами ИГКС/ДДБА (в I группе – 31,6% (n=18), во II группе – 37,2% (n=16), в III группе – 35,7% (n=20)), а у ряда пациентов применялись АЛП (в I группе – 14,0% (n=8), во II группе – 23,26% (n=10), в III группе – 12,50% (n=7)).

3.3 Сравнительная оценка клинико - экономической эффективности различных схем терапии у взрослых полиморбидных пациентов с атопической бронхиальной астмой легкой и средней тяжести с бытовой сенсibilизацией

3.3.1. Сравнительный анализ клинической эффективности различных схем терапии атопической бронхиальной астмой

Статистически значимых различий по показателю $ОФВ_1$ при оценке функции внешнего дыхания за шесть лет наблюдения как внутри групп, так и между группами: в I группе $87,46 \pm 0,74$ на старте исследования против $88,84 \pm 0,73$ на 3-й год исследования ($p > 0,05$), во II группе – $89,18 \pm 0,92$ против $89,72 \pm 0,84$ ($p > 0,05$), в III группе - $87,80 \pm 0,92$ на старте исследования и $89,05 \pm 0,75$ на 3-й год исследования ($p > 0,05$).

Динамика показателя $ОФВ_1$ согласно данным спирометрии в группах наблюдения в процессе исследования представлена в таблице (Таблица 11).

Динамика показателя ОФВ₁

годы наблюдения	ОФВ ₁		
	I группа	II группа	III группа
старт	87.46±0.74	89,18±0,92	87,80±0,92
1 год	87.54±0.69	89,04±0,84	88,68±0,81
2 год	88.09±0.71	89,28±0,82	88,78±0,70
3 год	88.84±0.73	89,72±0,84	89,05±0,75
4 год	89,36±0.81	88,98±0,73	88,72±0,89
5 год	88,92±0.69	89,43±0,86	87,98±0,84
6 год	88,73±0.97	89,52±0,79	88,93±0,78
Примечание: статистически значимых различий между группами и внутри групп не выявлено (p>0.05)			

Отсутствие в процессе исследования какой-либо достоверной динамики показателя ОФВ₁, являющегося одним из самых высокочувствительных и информативных при БА, свидетельствует о хорошем контроле и низком риске обострений в будущем у данных пациентов. Стабильно высокий уровень ОФВ₁>80% позволял проводить АСИТ у пациентов первой и второй групп.

Балл АСТ у пациентов статистически достоверно не менялся за период наблюдения: в I группе на старте исследования составлял 23.12±0.85 баллов, на 3-м году исследования - 24.35±0.57 (p>0,05); во II группе - 23,32±0,74 балла против 24,21±0,84 баллов (p>0,05); в III группе этот показатель составил 22,89±1,87 балла против 24,13±0,83 баллов (p>0,05). Статистически значимых различий по параметру АСТ-теста между группами также не отмечалось. Так на старте исследования при сравнении показателя балла АСТ между I и II группами, между II и III, и между I и III не выявлено существенных различий (p>0,05). На третьем году статистически достоверной разницы по показателю баллов АСТ-теста между группами также не выявлено (p>0,05). Оценка результатов АСТ продемонстрировала стабильность параметров контроля симптомов БА у пациентов в период исследования (Таблица 12).

Динамика баллов АСТ-теста

годы наблюдения	Балл АСТ-теста		
	I группа	II группа	III группа
старт	23.12±0.85	23,32±0,74	22,89±1,87
1 год	23.36±0.76	24,16±0,64	23,46±0,74
2 год	24.09±0.93	24,28±0,62	23,89±0,67
3 год	24.35±0.57	24,21±0,84	24,13±0,83
4 год	24.37±0.63	24.35±0.57	23.54±0.86
5 год	24.42±0.74	24.18±0.86	24.12±0.67
6 год	24.39±0.91	24.26±0.73	23.68±0.72

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

После проведенного курса АСИТ почти у каждого второго пациента I и II групп исчезла необходимость в симптоматической терапии (40,35% в I группе и 44,19% II группе; $p<0.05$). Значительно снизилась потребность в длительном противовоспалительном лечении. Так, в I группе уменьшилось потребление ИГКС на 21,05% ($p<0.05$), а комбинированных препаратов (ИГКС/ДДБА) - на 22,81% ($p<0.05$). Во II группе эти показатели снизились на 18,60% и 30,23% соответственно ($p<0.05$). За три года применения АСИТ клинический эффект нарастал постепенно и у ряда пациентов симптомы БА регрессировали настолько, что позволило полностью отменить базисную терапию. У пациентов III группы существенных изменений за время исследования в схеме медикаментозного лечения не отмечалось ($p>0.05$) (Рисунок 13).

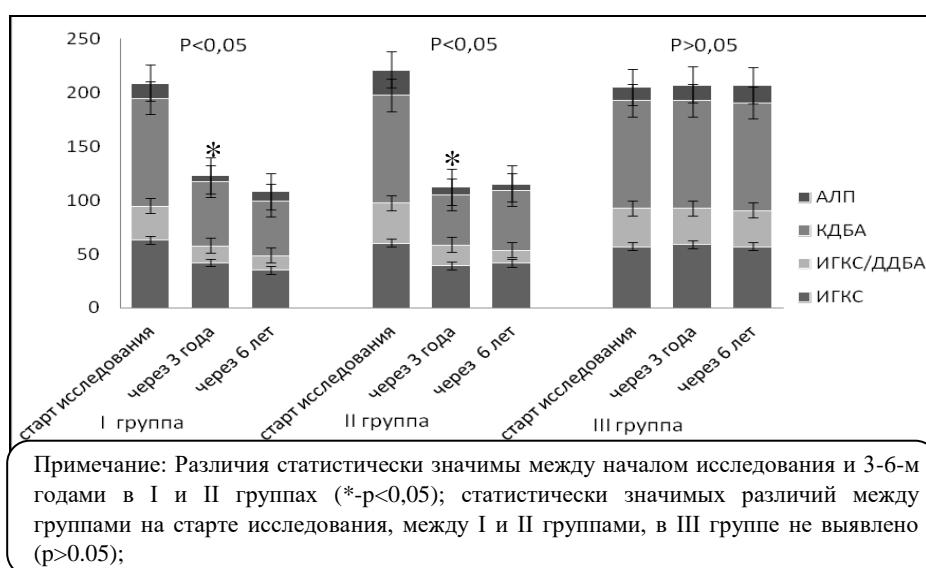


Рисунок 13. Лекарственные препараты, принимаемые пациентами в течение года на старте, через три и шесть лет от начала исследования

За период наблюдения выявлено достоверное снижение количества случаев обострения БА (Рисунок 14) и их длительности (Рисунок 15).

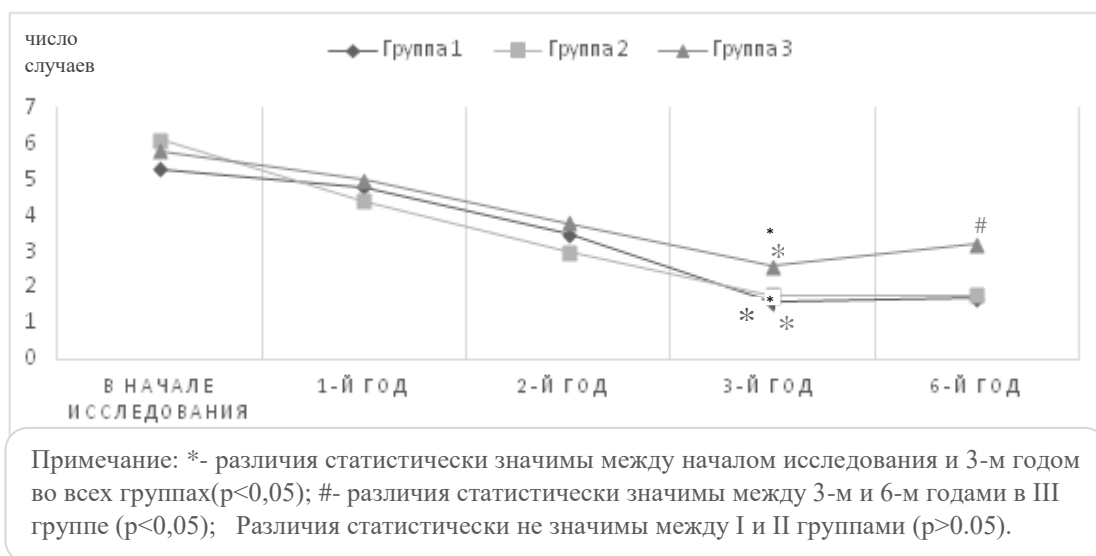


Рисунок 14. Динамика количества случаев обострения бронхиальной астмы

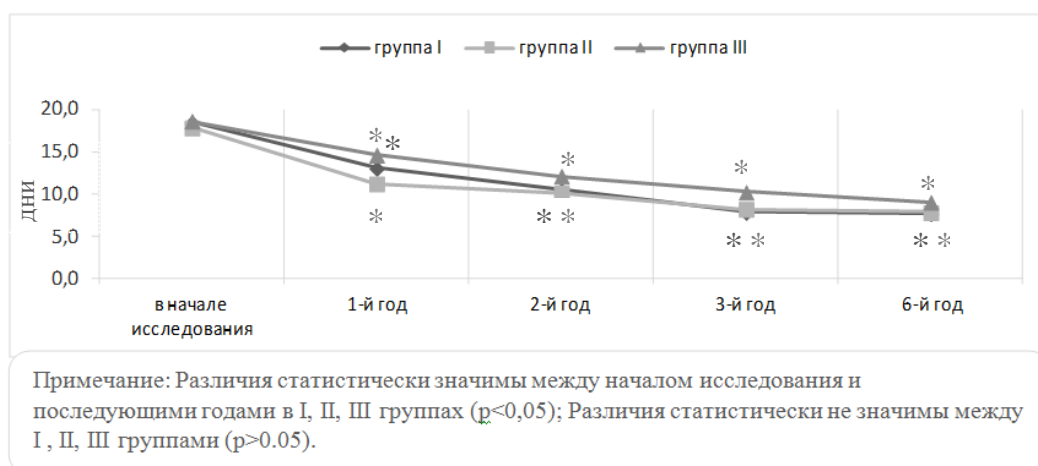


Рисунок 15. Динамика длительности обострений (в днях)

Средняя длительность обострений до назначения АСИТ во всех группах наблюдения существенно не различается: I группа – $18,4 \pm 1,09$; II группа – $17,8 \pm 1,17$; III группа – $18,6 \pm 1,36$ ($p > 0,05$). Но уже в первый год проведения АСИТ в первой группе она статистически достоверно снизилась на 5,4 дней, а во второй группе – на 7,8 дней ($p < 0,05$). После завершения курса АСИТ средняя продолжительность обострений составляла $7,8 \pm 0,93$ дней в I группе и $8,2 \pm 1,05$ дней во II группе. Через 3 года наблюдения после завершения АСИТ длительность обострений сохранялась на прежнем уровне ($7,6 \pm 0,67$ дней в I группе и $7,8 \pm 0,98$ дней во II группе. Статистически значимой разницы между показателями I и II групп не отмечалось ($p > 0,05$). У пациентов контрольной III группы также достоверно снизилась продолжительность обострений ($18,6 \pm 1,36$

дней на старте исследования, $10,2 \pm 1,12$ дней через 3 года, $9,0 \pm 2,06$ через 6 лет), но оставалась на более высоком уровне, чем в группах, где проводилась АСИТ, но при этом различия между III и I, II группами статистически не достоверны ($p > 0,05$)).

За период наблюдения снизилось количество вызовов СМП по причине БА. В группах пациентов, в комплексном лечении у которых применяется АСИТ, отмечается достоверное снижение количества вызовов СМП, связанных с БА. При этом, начиная с первого года проведения АСИТ, этот показатель равен нулю, т.е. вызовов СМП у пациентов этих групп не отмечалось. В третьей группе, где проводилась только медикаментозная терапия, также отмечается снижение этого показателя, статистически достоверное на 3-м году исследования ($4,3 \pm 0,79$ в начале исследования и $2,04 \pm 0,73$ на 3-м году; $p < 0,05$), но не так выражено как у пациентов первых двух групп (Рисунок 16).

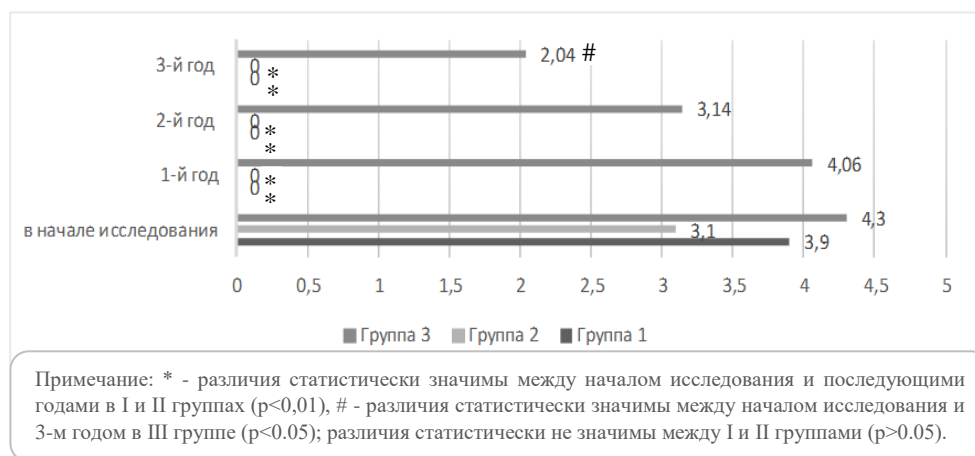


Рисунок 16. Динамика количества вызовов СМП, % в группе

Число случаев заболеваемости БА с временной утратой трудоспособности среди пациентов первой группы после проведения АСИТ снизилось в 8,6 раз, количество дней нетрудоспособности уменьшилось в 13,4 раза, а средняя продолжительность одного случая - на 5,2 дня; Среди пациентов второй группы после проведения АСИТ число случаев заболеваемости с временной утратой трудоспособности снизилось в 12 раз, количество дней нетрудоспособности уменьшилось в 22,9 раза, а средняя продолжительность одного случая — на 7,3 дня. В третьей группе, где проводилась только медикаментозная терапия также отмечается некоторое снижение показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности: число случаев заболеваемости с временной утратой трудоспособности за годы наблюдения снизилось в 1,2 раза, количество дней нетрудоспособности уменьшилось в 1,8 раз, а средняя продолжительность одного случая — на 4,2 дня (Таблица 13).

**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).						

Таким образом, клиническая эффективность комплексной терапии с применением АСИТ клещевыми аллергенами выражалась в уменьшении частоты обострений (ЧО), длительности обострений (ДО), случаев временной утраты трудоспособности (СВУТ) и ее длительности (ДВУТ), в уменьшении потребности в медикаментах как базисной, так и симптоматической терапии. Достоверных различий в динамике этих показателей между I и II группами не получено (p>0.05). У пациентов III группы в первые 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 курс АСИТ, уровень этих показателей существенно не изменился (p>0.05).

У ряда пациентов за период наблюдения наступила ремиссия заболевания, т.е. состояния, когда у пациента нет ни симптомов, ни потребности в фармакотерапии, включая КДБА, на протяжении, по крайней мере, года (Таблица 14).

Таблица 14

Продолжительность ремиссии после проведения АСИТ

	Всего случаев ремиссии	1-3 года	Более 3-х лет
Группа I (n=57)	20 (35,1%)	6 (10,5%)	14(24,6%)
Группа II (n=43)	15 (34,9%)	4 (9,3%)	11 (25,6%)
Примечание: статистически значимых различий между группами не выявлено (p>0.05)			

После проведения АСИТ в каждом третьем случае наступила ремиссия заболевания, из них длительностью более 3 лет в первой группе в 24,6% случаев, во второй – в 25,6% случаев. В III группе случаев ремиссии не было.

Выявлена зависимость эффективности АСИТ от тяжести заболевания (Рисунок 17). Лучший эффект при проведении АСИТ удается достичь при БА легкого течения, у которых «хорошие» и «отличные» результаты получены почти в 90% случаев, тогда как у пациентов БА средней тяжести этот показатель составил 75% ($p < 0,05$).



Рисунок 17. Зависимость эффективности АСИТ от тяжести БА

При легком течении БА суммарно «отличные» и «хорошие» результаты АСИТ наблюдались у 88,9% ($n=32$) пациентов I группы и у 90,3% ($n=28$) II группы; при средней тяжести – у 76,2% ($n=16$) пациентов I группы и у 75% ($n=9$) II группы (Рисунок 18).

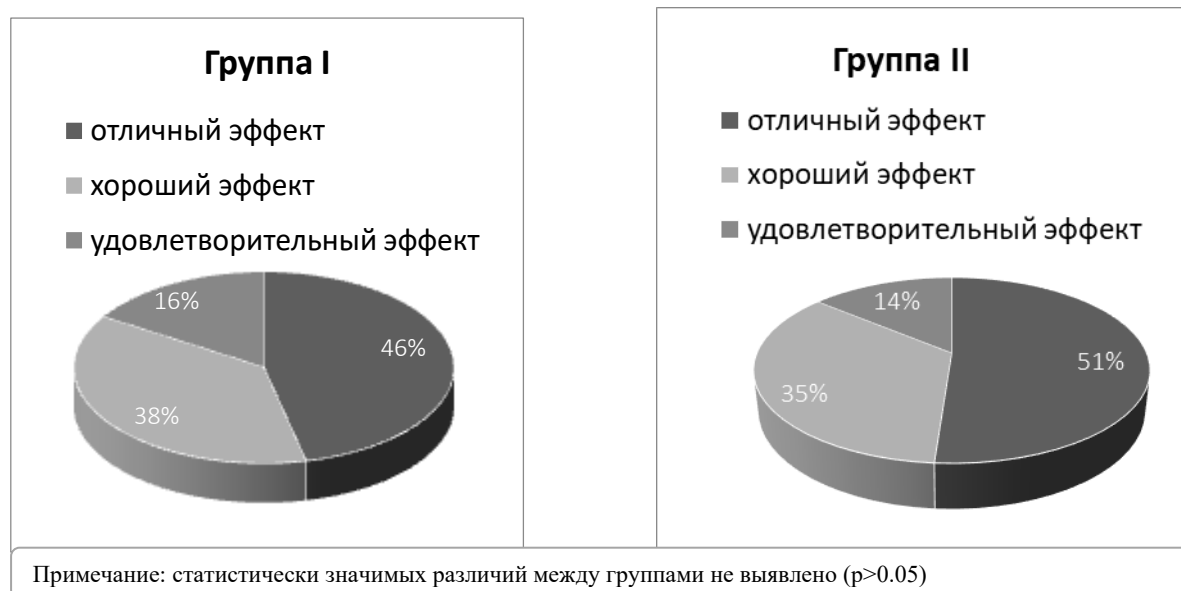


Рисунок 18. Зависимость эффективности АСИТ от вида лечебного аллергена

В рамках исследования у 45,6% ($n = 26$) пациентов I группы и у 51,2% ($n = 22$) II группы наблюдалось полное исчезновение симптомов заболевания («отличный» результат), статистически значимой разницы между группами не выявлено (Критерий Фишера $\phi=0,554$). У

36,8% (n = 22) и у 34,9% (n = 15) I и II групп пациентов соответственно имел место «хороший» эффект от применения АСИТ – отмечались лишь слабовыраженные симптомы болезни, которые быстро купировались эпизодическим приёмом медикаментов (Критерий Фишера $\phi=0,381$ – различия между группами статистически недостоверны). У 15,8% (n = 9) пациентов I группы и 13,9% (n = 6) II группы получен «удовлетворительный» результат - интенсивность симптомов БА уменьшалась, но требовалось длительное использование медикаментов (Критерий Фишера $\phi=0,252$, $p>0.05$).

Во второй группе выявлено несколько большее количество «отличных» результатов по сравнению с первой группой (51% против 46%), при этом статистически значимой разницы в эффективности изучаемых лечебных аллергенов выявлено не было ($p>0.05$).

Таким образом, применение АСИТ клещевыми аллергенами в комплексном лечении больных АБА легкой и средней тяжести с полиморбидной патологией дало достоверный положительный результат в обеих группах и привело к развитию ремиссии БА длительностью 1 год и более у 35,1 и 34,9% пациентов I и II групп, соответственно. В III группе пациентов с ремиссией БА не наблюдалось.

3.3.2 Сравнительная оценка качества жизни больных до и после курса терапии в исследуемых группах

Статистически значимых различий при оценке параметров качества жизни на старте исследования между группами пациентов не выявлено ($p>0,05$). У пациентов всех трех групп отмечалось снижение показателей как психического, так и физического здоровья. Более выраженное снижение выявлено по шкале GH – оценка больным своего общего состояния (в I группе - $55,34\pm 1,26$; во II группе – $56,23\pm 2,74$; в III группе – $55,73\pm 1,03$), по шкале SF – ограничение социальной активности (в I группе - $47,28\pm 0,74$; во II группе – $46,85\pm 1,64$; в III группе – $46,47\pm 1,48$), по шкале RE – влияние эмоционального состояния на выполнение работы или повседневной деятельности (в I группе - $43,37\pm 0,96$; во II группе – $45,23\pm 1,52$; в III группе – $44,83\pm 1,27$) и по шкале PF – демонстрирующей снижение физического функционирования, лимит к выполнению нагрузок (в I группе - $67,43\pm 1,09$; во II группе – $68,92\pm 1,63$; в III группе – $66,85\pm 1,72$) (Рисунок 19).

Спустя три года наблюдения, после окончания курса АСИТ в первых двух группах пациентов, отмечается существенное, статистически значимое изменение параметров качества жизни отражающих как физическое, так и психическое здоровье.

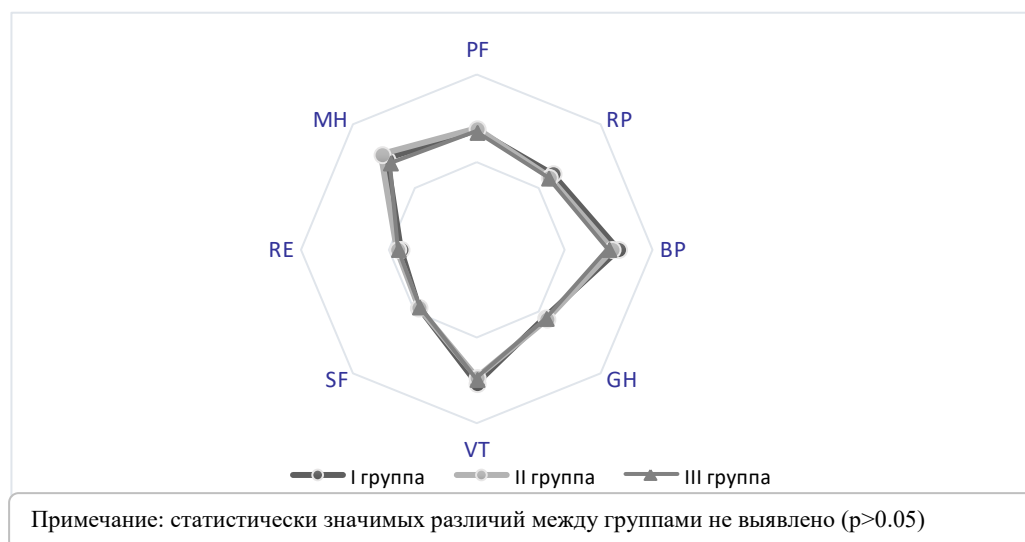


Рисунок 19. Показатели качества жизни в группах наблюдения на старте исследования

Показатель общего восприятия здоровья (GH) имел статистически достоверное различие до и после окончания курса АСИТ в первой и во второй группах и составлял $55,34 \pm 1,26$ баллов против $87,32 \pm 3,43$ баллов ($p < 0,05$) и $56,23 \pm 2,74$ баллов против $92,15 \pm 4,63$ баллов ($p < 0,05$), соответственно. Между первой и второй группами после проведения АСИТ по данному показателю статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). В третьей группе этот показатель не имел достоверных изменений ($p > 0,05$) (Рисунок 20).

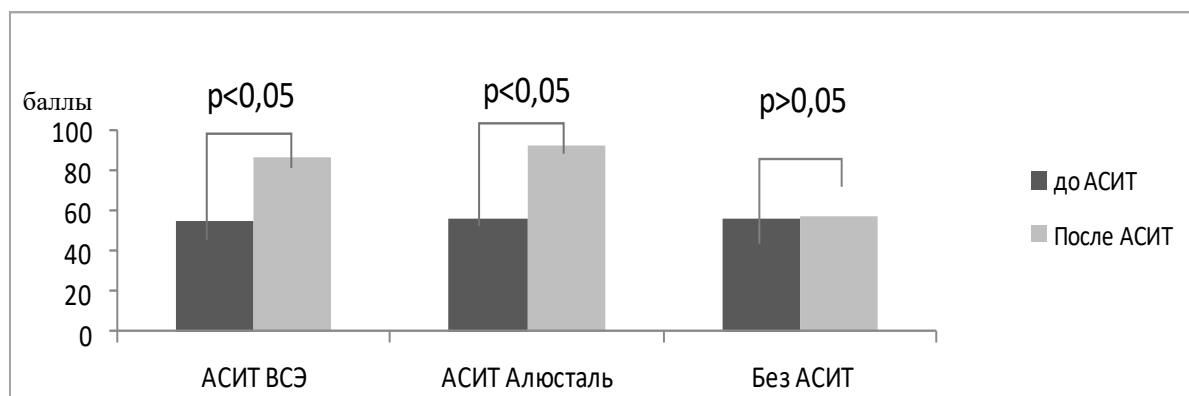


Рисунок 20. Динамика показателя общего восприятия здоровья (GH)

Показатель самооценки психического здоровья, характеризующий наличие депрессии, тревоги МН не имел статистически достоверных изменений во время исследования. Значение МН на момент начала исследования составило в первой группе $72,63 \pm 4,32$ баллов, во второй – $76,57 \pm 6,18$ баллов, в третьей – $69,84 \pm 8,48$ баллов, а в конце исследования этот показатель в первой группе составил – $88,84 \pm 7,45$ балла, во второй группе – $90,12 \pm 7,83$ балла, в третьей группе – $76,32 \pm 9,68$ баллов ($p > 0,05$) (Рисунок 21).

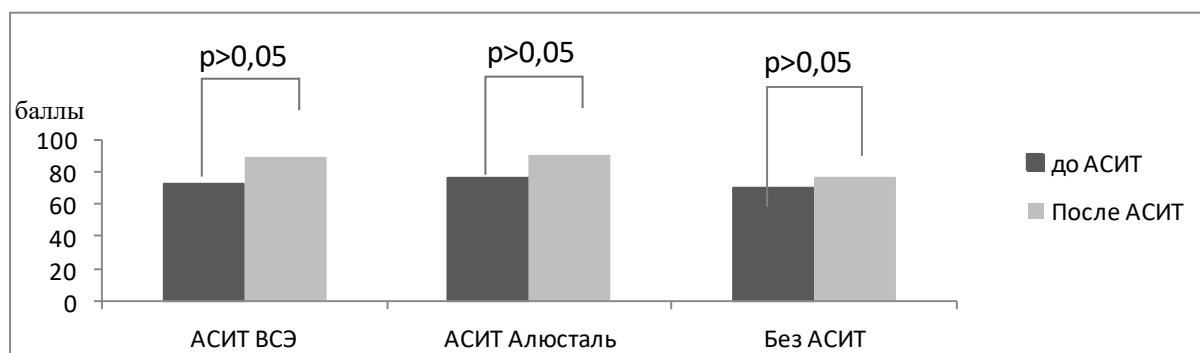


Рисунок 21. Динамика показателя самооценки психического здоровья (МН)

Показатель роли эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (RE) достоверно увеличился в первой и во второй группах до и после проведения АСИТ и составлял $43,37 \pm 0,96$ баллов против $98,87 \pm 2,41$ баллов ($p < 0,05$) и $45,23 \pm 1,52$ баллов против $98,96 \pm 1,56$ баллов ($p < 0,05$), соответственно. Между первой и второй группами после проведения АСИТ по данному показателю статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). В третьей группе этот показатель не имел достоверных изменений ($p > 0,05$) (Рисунок 22).

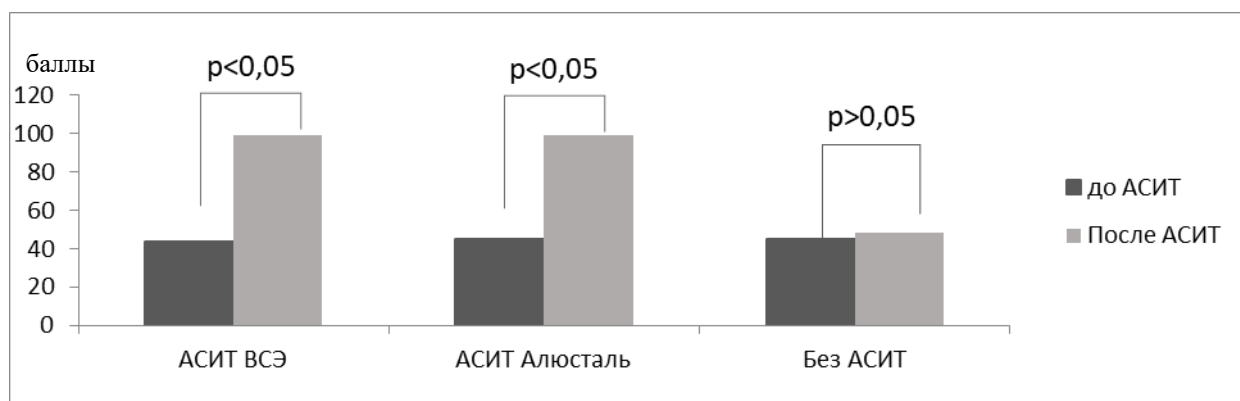


Рисунок 22. Динамика показателя эмоционального функционирования (RE)

По показателю шкалы социальной активности (SF) выявлено статистически достоверное улучшение у пациентов первой и второй групп до и после курса АСИТ: в первой группе $47,28 \pm 0,74$ баллов против $98,21 \pm 1,48$ баллов ($p < 0,05$), во второй - $46,85 \pm 1,64$ баллов против $98,12 \pm 3,21$ баллов ($p < 0,05$). Между первой и второй группами после проведения АСИТ по данному показателю статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). В третьей группе за период наблюдения этот показатель не имел достоверных изменений ($p > 0,05$) (Рисунок 23).

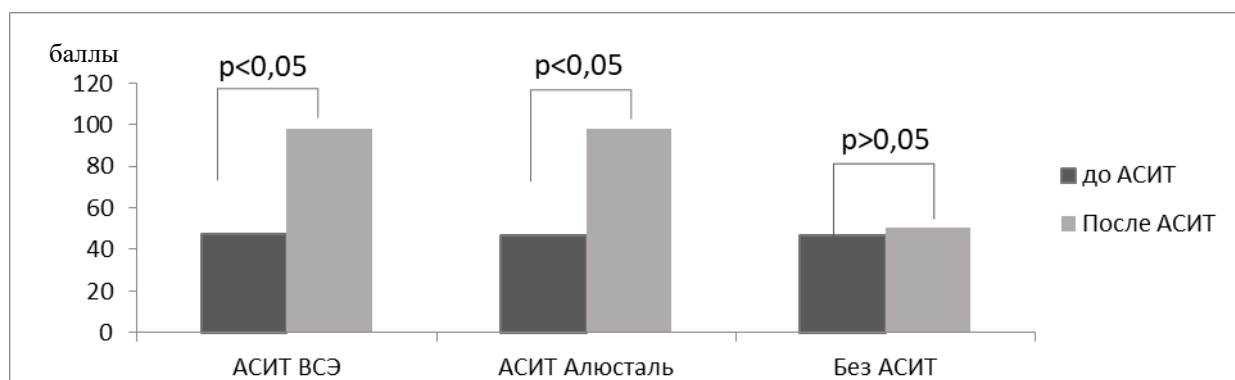


Рисунок 23. Динамика показателя шкалы социальной активности (SF)

Показатель шкалы физического функционирования (PF) достоверно увеличился в первой и во второй группах до и после проведения АСИТ и составлял $67,43 \pm 1,09$ баллов против $95,71 \pm 4,08$ баллов ($p < 0,05$) и $68,92 \pm 1,63$ баллов против $97,24 \pm 3,41$ баллов ($p < 0,05$), соответственно. Между первой и второй группами после проведения АСИТ по данному показателю статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). В третьей группе этот показатель также имел достоверные изменения ($p < 0,05$) (Рисунок 24).

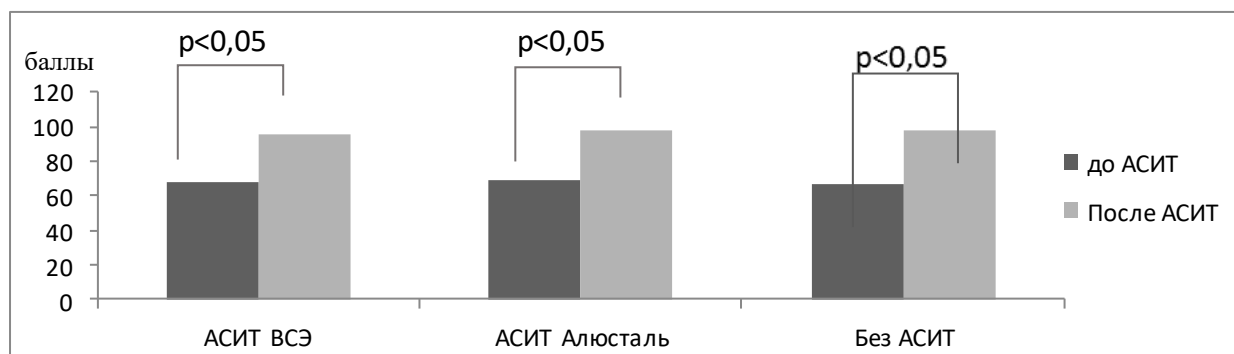


Рисунок 24. Динамика показателя шкалы физического функционирования (PF)

Параметр роли физических проблем в ограничении жизнедеятельности (RP) статистически достоверно увеличился у пациентов первой и второй групп после проведения курсов АСИТ: у пациентов первой группы $61,2 \pm 4,16$ баллов против $75,53 \pm 3,28$ баллов ($p < 0,05$) и $58,18 \pm 5,61$ баллов против $76,41 \pm 6,19$ баллов ($p < 0,05$) у пациентов второй группы. Между первой и второй группами после проведения АСИТ по данному показателю статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). В третьей группе за период наблюдения по этому показателю достоверных изменений не выявлено ($p > 0,05$) (Рисунок 25).

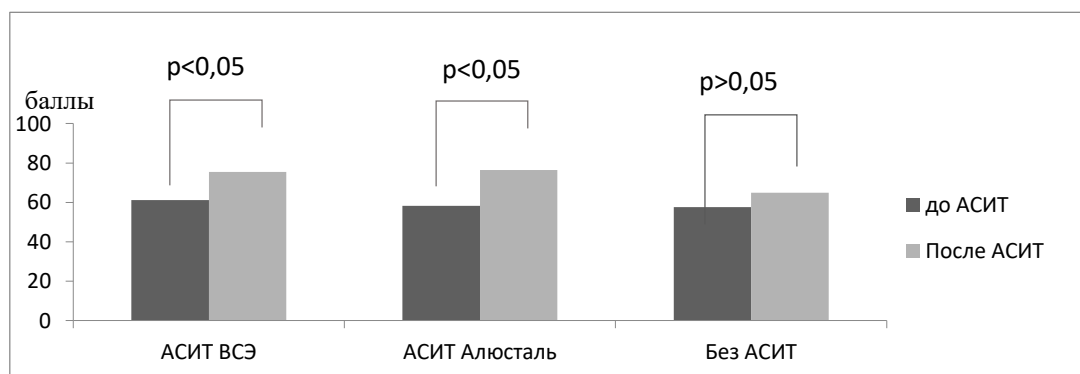


Рисунок 25. Динамика показателя шкалы ролевого физического функционирования (RP)

Показатель телесной боли (BP) у пациентов всех трех групп (как в группах, где проведено АСИТ, так и у пациентов, применяющих традиционные лекарственные средства) за период наблюдения статистически значимо не менялся. Значение BP на момент начала исследования составило в первой группе $80,62 \pm 7,32$ баллов, во второй – $76,93 \pm 8,92$ баллов, в третьей – $78,18 \pm 10,32$ баллов, а в конце исследования этот показатель в первой группе составил – $94,64 \pm 3,73$ балла, во второй группе – $94,98 \pm 3,82$ балла, в третьей группе – $78,38 \pm 5,86$ баллов ($p > 0,05$) (Рисунок 26).

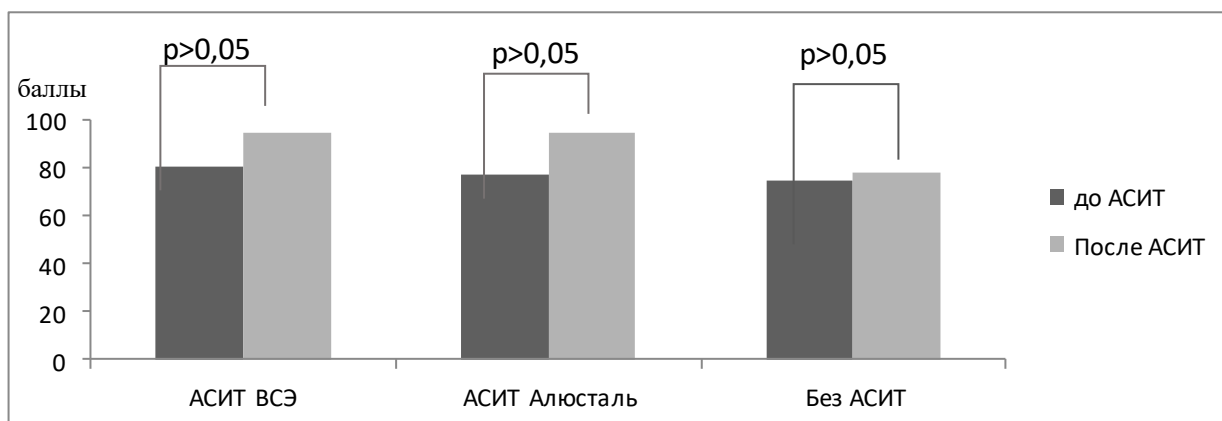


Рисунок 26. Динамика показателя шкалы телесной боли (BP)

Показатели жизнеспособности пациентов (VT) имели статистически значимый прирост у пациентов второй группы после проведения курса АСИТ аллергеном Алюсталь: $73,19 \pm 2,28$ баллов против $86,31 \pm 1,98$ баллов ($p < 0,05$). В первой и третьей группе за период наблюдения по этому показателю достоверных изменений не выявлено: $76,63 \pm 4,16$ баллов против $85,47 \pm 2,18$ баллов у пациентов первой группы ($p > 0,05$) и $74,26 \pm 5,82$ баллов против $75,36 \pm 3,96$ баллов ($p > 0,05$) у пациентов третьей группы. После проведения АСИТ между пациентами первой и

второй групп по данному показателю статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$) (Рисунок 27).

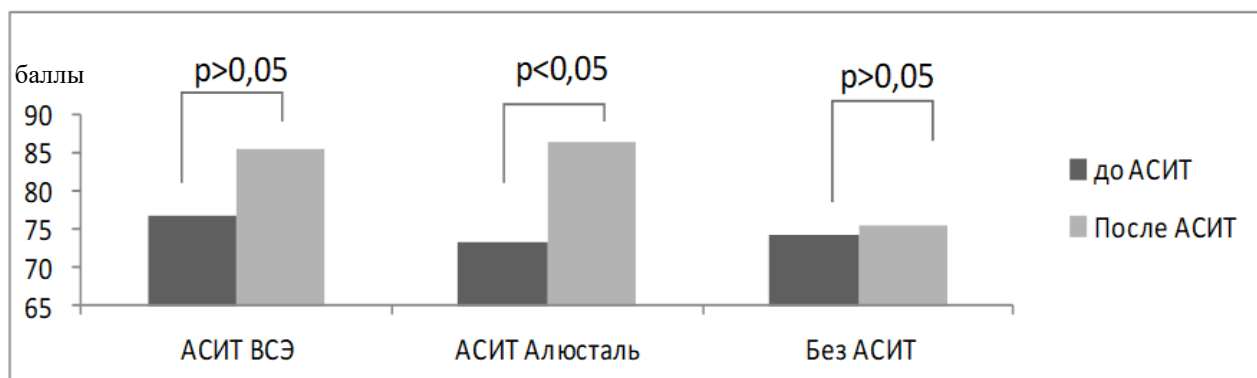


Рисунок 27. Динамика показателя шкалы жизненной активности (VT)

Динамика всех показателей КЖ в группах наблюдения представлена на следующих диаграммах (Рисунок 28).

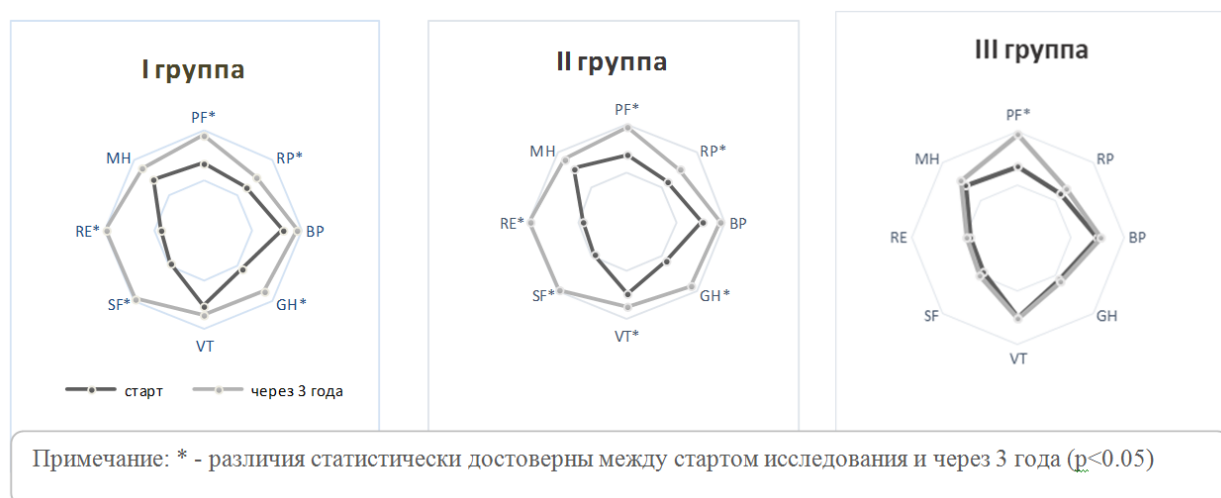


Рисунок 28. Динамика показателей КЖ в группах наблюдения

Применение АСИТ клещевыми аллергенами у полиморбидных пациентов БА легкой и средней тяжести значительно и достоверно улучшает КЖ. В I и II группах отмечается существенное улучшение компонентов КЖ. Достоверных различий на показатели КЖ между I и II группами не получено ($p > 0,05$). У пациентов III группы, где применялись только традиционные лекарственные препараты, также отмечено статистически достоверное улучшение КЖ по параметру PF.

3.3.3 Сравнительная оценка безопасности специфической терапии в исследуемых группах

За период проведения АСИТ в I и II группах были зарегистрированы легкие местные реакции в виде гиперемии, зуда, отека до 2-3 см места инъекции. Эти реакции были кратковременными, самостоятельно проходящими, не требующими лечения. Замечено, что местные реакции у пациентов I группы проходили самостоятельно в течение суток. Во второй группе местные реакции сохранялись дольше (до 2-3 дней). В редких случаях: у 12,3% (n=7) пациентов I группы и у 11,6% (n=5) пациентов II группы, отмечены умеренно выраженные местные реакции в виде отека и инфильтрации 3-5 см, для купирования которых требовался прием антигистаминных препаратов второго поколения. У одной пациентки (2,3%) II группы была зарегистрирована выраженная местная реакция в виде плотного отека диаметром 8 см, окруженного гиперемией, что было связано с ошибкой медицинской сестры в дозе введенного аллергена. Для купирования данной реакции сразу после введения аллергена пациентке внутримышечно был введен антигистаминный препарат (тавегил) и ГКС (преднизолон в дозе 30 мг). Местная реакция разрешилась полностью в течение 3-х дней на фоне приема антигистаминных препаратов второго поколения (дезлоратадин) в стандартной дозировке. В дальнейшем пациентка продолжила специфическое лечение с хорошей переносимостью. Случаев отказа пациентов от проведения специфической терапии из-за побочных реакций на введение аллергенов не было.

Местные реакции отмечены у 22,8% (n=13) больных I группы и у 20,9% (n=9) больных II группы. Критерий Фишера $\phi^*=0,228$ находится в зоне незначимости, что свидетельствует об отсутствии статистически значимых отличий между группами по развитию местных реакций на введение аллергенов ($p>0.05$). Количество случаев местных реакций на количество проведенных инъекций представлено в таблице (Таблица 15).

Таблица 15

АСИТ	I группа			II группа		
	инъекции, n	местные реакции		инъекции, n	местные реакции	
		n	%		n	%
1 год	2277	398	17,5	1119	196	17,5
2 год	1329	216	16,3	413	41	9,9
3 год	1295	153	11,8	415	38	9,2
Итого:	4901	767	15,8	1947	275	14,1
Примечание: различия статистически не значимы между группами по удельному весу местных реакций на число инъекций ($p>0.05$)						

У пациентов I группы на проведенные 4901 инъекции аллергена было зафиксировано 767 случаев местной реакции (15,8% всех инъекций аллергена), у пациентов II группы – на 1947 инъекций аллергена – 275 случаев местной реакции (14,1% всех инъекций аллергена). Статистически значимых отличий между группами не выявлено (Критерий Фишера $\phi^* = 1,568$, $p > 0.05$). Системных реакций на введение аллергенов в обеих группах наблюдения за период лечения не отмечалось.

Частота побочных эффектов при применении аллергена из клеща домашней пыли производства Биомед им. И. Мечникова (Россия) и адъювантного аллергена Алюсталь «Аллерген клещей» АО Сталлержен (Франция) является сопоставимой, что подтверждает безопасность применения этих лечебных аллергенов. Результаты нашего исследования продемонстрировали хорошую переносимость АСИТ как аллергеном из клеща домашней пыли производства Биомед им. И.И. Мечникова (Россия), так и аллергеном Алюсталь «Аллерген клещей» АО Сталлержен (Франция).

3.3.4 Оценка экономической эффективности различных схем терапии бронхиальной астмы

АСИТ относится к дорогостоящим методам лечения. К прямым затратам при проведении курса АСИТ относили аптечную стоимость самого аллергена и затраты на проведение курса лечения.

Для оценки экономической эффективности применили метод анализ «минимизации затрат» (costminimization analysis – СМА), который рассчитывали по формуле: $СМА = DC1 - DC2$, где СМА – показатель разницы затрат; DC – прямые затраты при применении.

В первый год терапии (рис. 21) прямые затраты в I группе ниже, чем во II группе, что связано с более высокой стоимостью аллергена Алюсталь. Но на 2-м и 3-ем году терапии эта разница несколько сглаживается за счет более редких инъекций аллергена Алюсталь. Суммарно за три года расходы на проведение АСИТ составили в I группе $50888,60 \pm 142,30$ рублей, а во II группе – $54701,16 \pm 184,61$ рублей. Разница в стоимости АСИТ между группами является статистически достоверной ($p < 0.05$) (Рисунок 29).

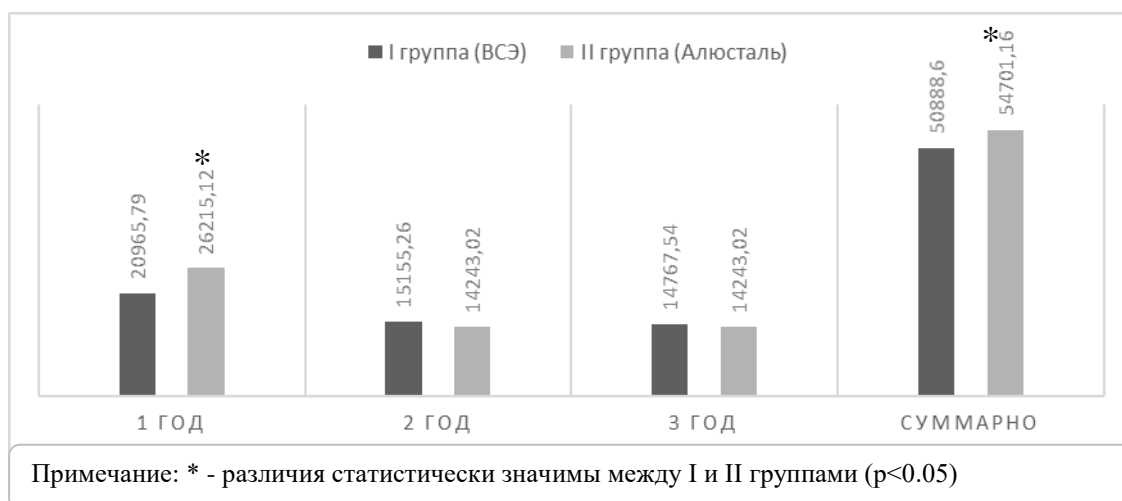


Рисунок 29. Анализ прямых затрат на АСИТ

Годовые расходы на медикаментозную терапию в перерасчете на одного пациента в начале исследования в среднем составляли $12285,91 \pm 673,21$ рублей. При этом статистически достоверных различий по стоимости лечения одного пациента между группами на старте исследования не выявлено ($p > 0,05$).

На фоне проведения АСИТ в I и II группах пациентов существенно и статистически достоверно снижаются затраты на медикаментозную терапию. Так в первый год лечения расходы на лекарственные препараты уменьшаются в среднем на половину: в I группе $11800,5 \pm 1114,69$ руб. на старте против $5334,52 \pm 560,16$ руб. на третий год исследования ($p < 0,05$); во II группе – $13678,43 \pm 1173,27$ руб. против $6673,42 \pm 782,79$ руб. ($p < 0,05$). В последующие два года в обеих группах тенденция по снижению затрат сохраняется. За три года расходы на медикаментозную терапию в обеих группах снижаются более чем в восемь раз: в I группе $11800,5 \pm 1114,69$ руб. на старте исследования против $1409,63 \pm 320,71$ руб. на третий год терапии АСИТ ($p < 0,05$) и во II группе $13678,43 \pm 1173,27$ руб. против $11626,67 \pm 393,88$ руб. на третий год терапии АСИТ ($p < 0,05$).

В III группе, где для лечения применяется только медикаментозная терапия, существенных изменений в расходах не отмечается: $11710,73 \pm 1194,24$ рублей на старте исследования и $10213,30 \pm 1152,58$ рублей на третий год ($p > 0,05$).

Особенно убедительно экономия средств на приобретение медикаментов выглядит после завершения курса АСИТ. Затраты на медикаментозную терапию у пациентов после проведения АСИТ в последующие три года наблюдения в I группе составляют $673 \pm 75,43$ рублей в год на одного пациента и во II группе – $542 \pm 48,94$ рублей (Рисунок 30).

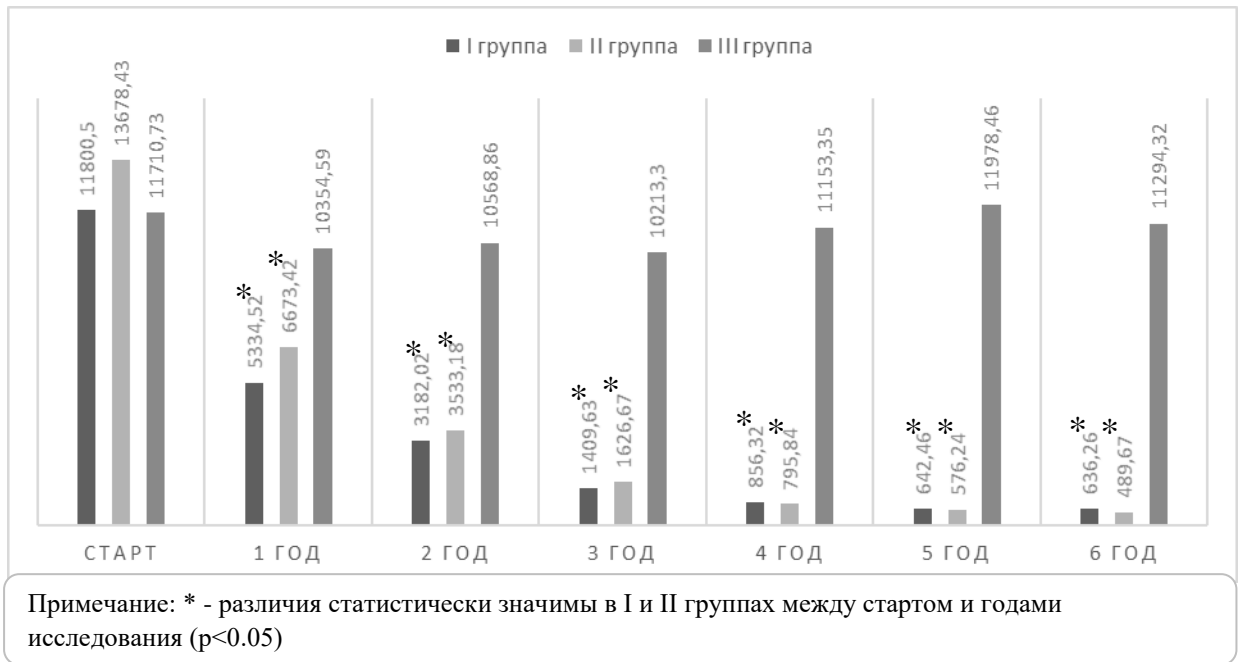


Рисунок 30. Анализ затрат на медикаментозную терапию

Общие затраты на комплексное лечение атопической БА, включающие медикаментозную терапию и АСИТ в первый год значительно возрастают. В I группе эти расходы ниже, чем во II группе, и составляют $26300,31 \pm 576,33$ рублей и $32888,53 \pm 791,56$ рублей соответственно. Эти различия статистически значимы ($p < 0,05$) и объясняются высокой ценой лечебного аллергена Алюсталь.

Во второй и третий годы, в I и II группах пациентов расходы достоверно снижаются, но превышают стоимость только медикаментозной терапии, проводимой без АСИТ ($18337,28 \pm 393,71$ рублей и $17776,20 \pm 536,92$ рублей во второй год, и $16177,18 \pm 348,85$ рублей и $15869,69 \pm 386,04$ рублей в третий год соответственно).

В последующие три года сохраняется значительное и достоверное уменьшение финансовых затрат на лечение больных, в комплексном лечении которых была проведена АСИТ ($p < 0.05$).

При сопоставлении прямых затрат за 6 лет наблюдения только на медикаментозную терапию (III группа) и комплексного лечения АБА с применением АСИТ ВСЭ аллергена клещей домашней пыли (I группа), получили: СМА = $68641,66 - 62949,78 = 5691,88$ рублей.

При сопоставлении прямых затрат за 6 лет наблюдения только на медикаментозную терапию (III группа) и комплексного лечения АБА с применением АСИТ аллергеном Алюсталь АК (II группа), получили: СМА = $68641,66 - 68396,17 = 245,49$ рублей (Рисунок 31).

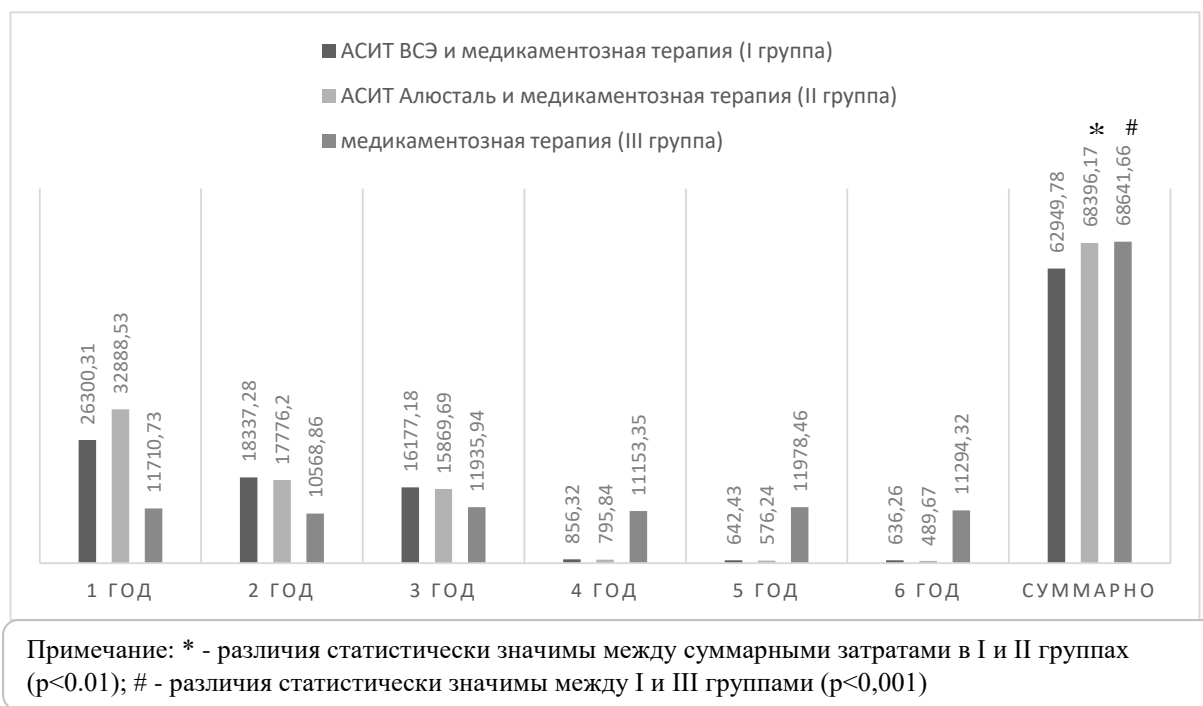


Рисунок 31. Анализ затрат на комплексную терапию АБА (в рублях)

При сопоставлении прямых затрат за 6 лет наблюдения между группами, где в комплексном лечении пациентов применялась АСИТ, отмечаются более высокие затраты во II группе, где применялся более дорогой по стоимости аллерген Алюсталь ($p < 0,01$): СМА = 68396,17-62949,78=5446,39 рублей.

Суммарно за шесть лет наблюдения прямые затраты на лечение пациентов III группы, где используется только медикаментозная терапия достоверно выше, чем в I группе ($p < 0,001$) и несколько превышают затраты на ведение пациентов II группы ($p > 0,05$).

3.4 Структура полиморбидности у взрослых пациентов с атопической бронхиальной астмой и ее влияние на эффективность и безопасность специфической терапии

3.4.1. Спектр полиморбидности и его взаимосвязь с возрастом у пациентов с атопической бронхиальной астмой

У большинства пациентов с АБА (99,4%; $n=155$), принимавших участие в исследовании, имеются сопутствующие заболевания. Максимальное количество сопутствующих болезней на больного составило 14, минимальное – 0. 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 $3,96 \pm 0,20$ (Таблица 16).

Таблица 16

Оценка полиморбидности по количеству сопутствующих заболеваний на пациента

Количество сопутствующих болезней	Количество больных	
	n	%
0	1	0.64
1	18	11.54
2	30	19.23
3	21	13.46
4	24	15.38
5	22	14.10
6	11	7.05
7	8	5.13
8	5	3.21
9	3	1.92
10	1	0.64
11	2	1.28
12	1	0.64
13	0	0
14	1	0.64
n – число пациентов; % - число пациентов относительно общего количества		

Для оценки полиморбидности мы также применили индекс Каплана – Файнштейна (Таблица 17).

**Оценка полиморбидности у пациентов с АБА в возрастных группах
с помощью индекса Каплана – Файнштейна**

Возраст, лет	18 – 24		25 -34		35 - 44		45 -55	
	п	% в группе	п	% в группе	п	% в группе	п	% в группе
Болезни сердца	2	7,14	4	6,35	3	6,67	7	35,0
Артериальная гипертензия	1	3,57	4	6,35	4	8,89	7	35,0
Болезни сосудов	2	7,14	10	15,87	21	46,67	14	70,0
Болезни органов дыхания	28	100,0	63	100,0	45	100,0	20	100,0
Болезни органов чувств	24	85,71	52	82,54	44	97,78	20	100,0
Болезни пищеварительной системы	13	46,43	27	42,86	21	46,67	20	100,0
Болезни опорно-двигательной системы	1	3,57	5	7,94	11	24,45	12	60,0
Болезни печени	-	-	4	6,35	6	13,33	1	5,0
Болезни почек	-	-	3	4,76	6	13,33	8	40,0
Алкоголизм	-	-	-	-	-	-	-	-
Болезни ЦНС	9	32,14	9	14,29	7	15,56	3	15,0
Злокачественные новообразования	-	-	-	-	1	-	1	5,0
Разное	23	82,14	51	80,95	40	88,89	20	100,0
Индекс полиморбидности Каплана – Файнштейна	3,75±0,19		3,90±0,16		5,43±0,16*		7,9±0,41*	
Примечание: *- различия статистически значимы относительно предыдущего возрастного периода (p<0.001)								

На диаграмме представлены выявленные сопутствующие заболевания у лиц с АБА в возрасте 18-24 года (Рисунок 32).

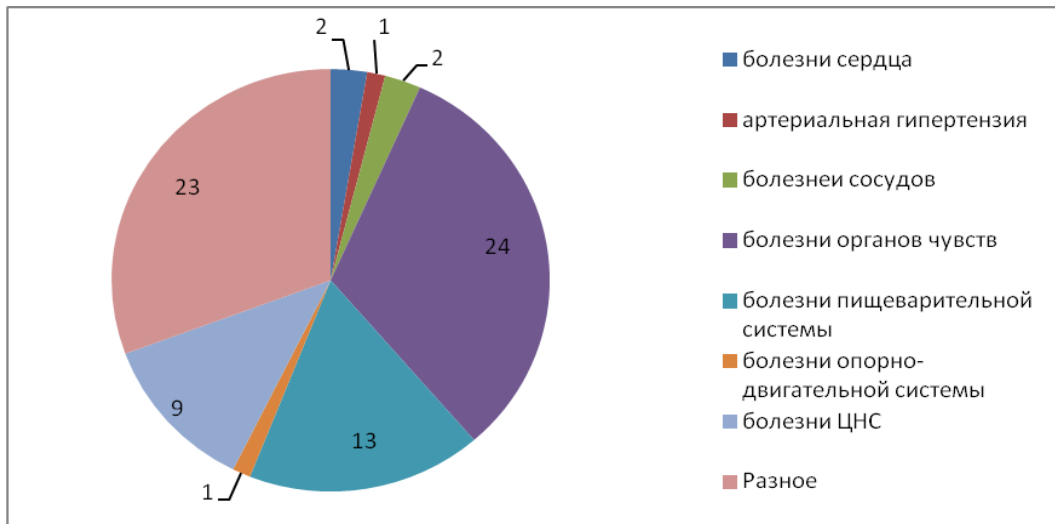


Рисунок 32. Спектр полиморбидной патологии в возрастной группе 18-24 года

У пациентов с АБА возрастной группы 18-24 года среди сопутствующих заболеваний 1-е ранговое место занимают болезни органов чувств (85,71%), среди которых следует выделить АР (75,0%), нарушения зрения (21,43%), хронический риносинусит (ХРС) (10,71%).

На 2-м место по частоте диагностированных заболеваний в нашем исследовании встречаются болезни пищеварительной системы (46,42%). Среди них преобладали хронический гастрит/дуоденит (25,0%), ГЭРБ (14,29%), дискинезия желчевыводящих путей (17,86%).

На 3-м месте были болезни ЦНС, из которых наиболее часто регистрировалась вегето-сосудистая дистония (25,0%) и цервикалгия (10,41%).

4-е ранговое место у больных АБА в возрасте 18-24 года разделили болезни сердца, среди которых следует отметить пороки сердца (3,57%), нарушение проводимости (3,57%), и болезни сосудов, представленные 2 случаями варикоцеле (7,14%). АГ у пациентов этой возрастной категории была зарегистрирована у 1 пациента (3,57%). Из группы болезней опорно-двигательной системы у 1 пациента был диагностирован посттравматический гонартроз (3,57%).

Среди прочих заболеваний, не учтенных в отдельном перечне, отнесенных к группе разное, следует выделить хронический тонзиллит/фарингит (32,14%), атопический дерматит (25,0%), аутоиммунный тиреоидит (7,14%), ожирение (7,14%).

Среднее количество нозологических единиц на одного пациента в возрастной категории 18-24 года составило $2,61 \pm 0,24$ заболеваний, а индекс Каплана – Файнштейна равен $3,75 \pm 0,19$.

Структура полиморбидности у пациентов с АБА возрастной группы 25-34 года представлена на диаграмме (Рисунок 33).

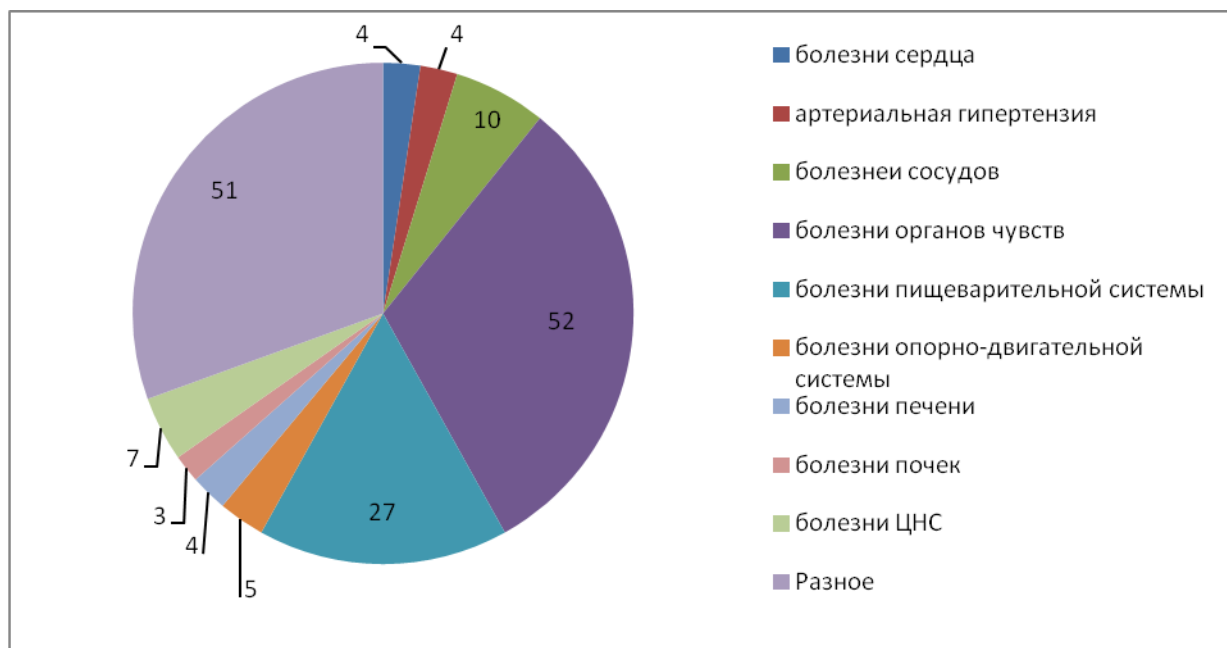


Рисунок 33. Спектр полиморбидной патологии в возрастной группе 25-34 года

В этой возрастной группе также на 1-м ранговом месте стоят болезни органов чувств (82,54%). Из них АР (79,36%), нарушения зрения (25,40%), ХРС (14,29%).

2-е ранговое место занимают болезни пищеварительной системы (42,86%). Среди них: хронический гастрит/дуоденит (28,57%), ГЭРБ (19,05%), язвенная болезнь (6,35%), заболевания толстого кишечника (7,94%), хронический холецистит (9,52%).

На 3-м месте - болезни сосудов (15,87%): варикозное расширение вен (11,11%) и геморрой (4,76%).

На 4-м ранговом месте - болезни ЦНС (14,29%), из которых наиболее часто регистрировалась вегето-сосудистая дистония (11,11%) и цервикалгия (3,17%).

5-е ранговое место принадлежит болезням опорно-двигательной системы (7,94%), в частности, остеохондроз (3,17%) и артроз (4,76%).

6-е ранговое место разделили болезни сердца (6,35%), АГ (6,35%) и болезни печени (6,35%).

Из группы заболеваний, не учтённых в отдельном перечне следует выделить хронический тонзиллит/фарингит (38,09%), атопический дерматит (14,29%), ожирение (12,70%), узлы щитовидной железы (9,52%), аутоиммунный тиреоидит (4,76%), мастопатия (4,76%), хронический цистит (3,17%) и эндометриоз (1,59%). Среднее количество нозологических единиц на одного пациента в возрастной группе 25-34 года составило $2,97 \pm 0,21$, при этом индекс Каплана – Файнштейна $3,90 \pm 0,16$. Спектр полиморбидной патологии третьей возрастной группы (35-44 года) представлен на диаграмме (Рисунок 34).

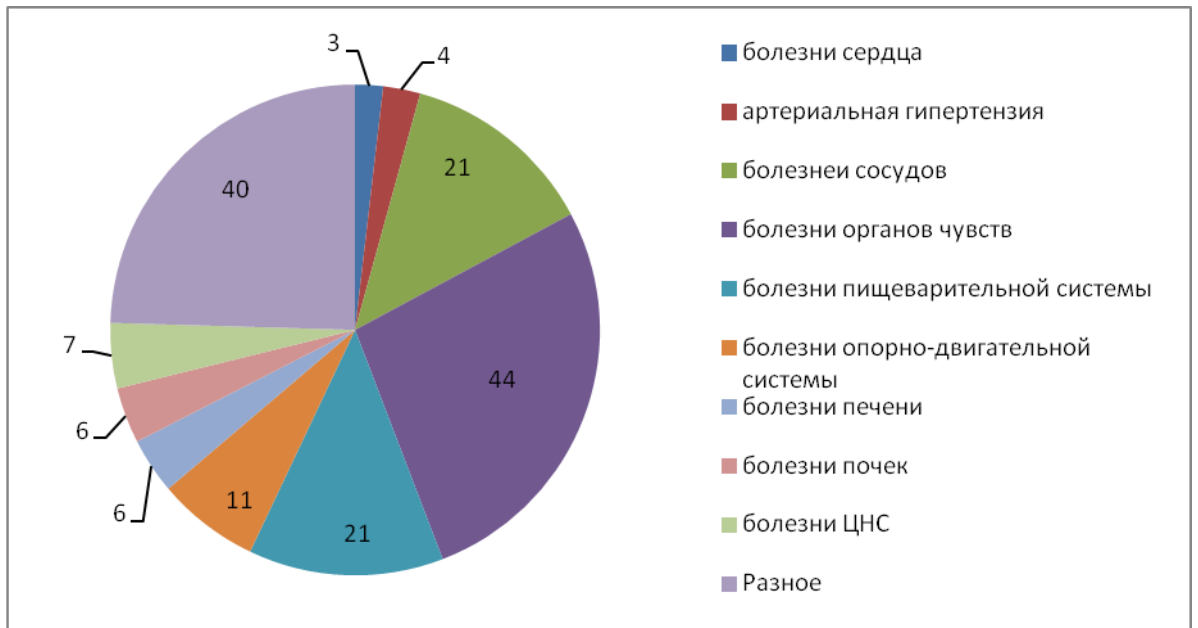


Рисунок 34. Спектр полиморбидной патологии в возрастной группе 35-44 года

В сопутствующих заболеваниях у пациентов АБА этой возрастной группы также доминируют болезни органов чувств (97,78%). Из них АР (97,78%), нарушения зрения (31,11%), ХРС (15,56%).

2-е ранговое место разделили болезни пищеварительной системы и болезни сосудов (по 46,67%). Среди них хронический гастрит/дуоденит (40,0%), ГЭРБ (13,33%), хронический холецистит (13,33%), заболевания толстого кишечника (6,66%), язвенная болезнь (4,44%), а также варикозное расширение вен (33,33%) и геморрой (28,89%).

На 3-е ранговое место в нашем исследовании вышли болезни опорно-двигательной системы (25,45%), из них остеохондроз (17,78%), артроз (13,33%).

На 4-м ранговом месте среди выявленных сопутствующих заболеваний находятся болезни ЦНС (15,56%). Это вегето-сосудистая дистония (11,11%) и цервикалгия (4,44%).

5-е ранговое место разделили болезни почек и болезни печени (по 13,33%).

На 6-м ранговом месте – АГ (8,89%) и 7-е ранговое место занимают болезни сердца (6,67%).

Среди заболеваний, которые не учтены в отдельном перечне, наиболее часто встречаются хронический тонзиллит/фарингит (31,11%), узлы щитовидной железы (28,89%), мастопатия (28,89%), ожирение (22,22%), атопический дерматит (17,78%), доброкачественная гиперплазия простаты (13,33%), аутоиммунный тиреоидит (8,89%), хронический цистит (6,67%), эндометриоз (17,78%). Среднее количество нозологических единиц на одного пациента в возрастной группе 25-34 года составило $4,82 \pm 0,30$, а индекс Каплана – Файнштейна $5,43 \pm 0,16$.

В совокупности структура полиморбидности у пациентов с АБА возрастной группы 45-55 лет представлена на диаграмме (Рисунок 35).



Рисунок 35. Спектр полиморбидной патологии в возрастной группе 45-55 лет

У пациентов с АБА возрастной группы 45-55 лет среди сопутствующих заболеваний в 100,0% присутствуют болезни органов чувств (АР - 85,0%, нарушения зрения - 70,0%, ХРС - 15,0%), болезни пищеварительной системы (хронический гастрит/дуоденит - 60,0%, ГЭРБ - 45,0%, заболевания толстого кишечника - 30,0%, хронический холецистит - 20,0%, язвенная болезнь - 15,0%, желчно-каменная болезнь - 10,0%).

2-е ранговое место в этой возрастной группе занимают болезни сосудов (70,0%): варикозное расширение вен (55,0%), геморрой (30,0%) и атеросклероз сосудов (20,0%).

На 3-м ранговом месте - болезни опорно-двигательного аппарата (60,0%). Это остеохондроз (25,0%) и артроз (35,0%).

На 4-м месте находятся болезни почек (40,0%), из них камни почек и кисты почек (по 15,0%), хронический пиелонефрит (5,0%).

5-е ранговое место разделили болезни сердца и АГ (по 35,0%).

6-е ранговое место - болезни ЦНС (15,0%).

7-е ранговое место разделили болезни печени и злокачественные новообразования - 1 случай базалиомы (по 5,0%).

В рубрике другие заболевания, не вошедшие в отдельный список нозологий, можно выделить: узлы щитовидной железы (30,0%), доброкачественная гиперплазия простаты (30,0%), мастопатия (30,0%), хронический тонзиллит/фарингит (25,0%), ожирение (20,0%), аутоиммунный тиреоидит (15,0%), эндометриоз (10,0%), хронический цистит (5,0%).

Среднее количество нозологических единиц у пациентов с АБА возрастной категории 45-55 лет составило $7,05 \pm 0,68$, индекс Каплана – Файнштейна равен $7,9 \pm 0,41$.

Из сопутствующих заболеваний у пациентов с АБА во всех возрастных группах на 1-е ранговое место выходят болезни органов чувств:

18-24 года – 85,71% (из них АР - 75,0%, ХРС - 10,71%);

25-34 года – 82,54% (из них АР - 79,36%, ХРС - 14,29%);

35-44 года – 97,78% (из них АР - 97,78%, ХРС - 15,56%);

45-55 лет – 100,0% (из них АР - 85,0%, ХРС - 15,0%).

АР и ХРС - заболевания, имеющие близкие к АБА этиопатогенетические механизмы развития.

На 2-й позиции из сопутствующих АБА заболеваний во всех возрастных группах находятся болезни пищеварительной системы:

18-24 года – 46,42% (из них хронический гастрит/дуоденит - 25,0%, ГЭРБ - 14,29%, дискинезия желчевыводящих путей - 17,86%);

25-34 года – 42,86% (из них хронический гастрит/дуоденит - 28,57%, ГЭРБ - 19,05%, язвенная болезнь - 6,35%, заболевания толстого кишечника - 7,94%, хронический холецистит - 9,52%);

35-44 года – 46,67% (из них гастрит/дуоденит - 40,0%, ГЭРБ - 13,33%, хронический холецистит - 13,33%, заболевания толстого кишечника - 6,66%, язвенная болезнь - 4,44%);

45-55 лет – 100,0% (из них хронический гастрит/дуоденит - 60,0%, ГЭРБ - 45,0%, заболевания толстого кишечника - 30,0%, хронический холецистит - 20,0%, язвенная болезнь - 15,0%).

В связи с тем, что в дизайн нашего исследования не входили лица геронтологического возраста, заболевания сердца и АГ по сравнению с другими заболеваниями у наших пациентов с АБА встречались реже и занимают лишь 4-6 ранговые места (по первым трём возрастным группам: 3,57% - 6,35% - 8,89%). Однако, в возрастной группе 45- 55 лет у больных с АБА наблюдается существенный статистически достоверный рост по сравнению с предыдущими возрастными группами по распространенности ИБС и АГ (по 35,0% каждой нозологической единицы) ($p < 0.05$).

Синдром полиморбидности начинает формироваться ещё в юношеском возрасте и в каждый последующий возрастной период наблюдается его увеличение:

18-24 года – в среднем $2,61 \pm 0,24$ заболеваний на пациента;

25-34 года – в среднем $2,97 \pm 0,21$ заболеваний на пациента (прирост на 13,8% к предыдущему возрастному периоду);

35-44 года – в среднем $4,82 \pm 0,30$ заболеваний на пациента (прирост на 62,3% к предыдущему возрастному периоду);

45-55 лет – в среднем $7,05 \pm 0,68$ заболеваний на пациента (прирост на 46,3% к предыдущему возрастному периоду).

Индекс Каплана – Файнштейна, который оценивает полиморбидность с учетом тяжести течения заболеваний, также имеет тенденцию к возрастанию с каждым новым возрастным периодом:

18-24 года – индекс Каплана – Файнштейна равен $3,75 \pm 0,19$;

25-34 года – индекс Каплана – Файнштейна равен $3,90 \pm 0,16$;

35-44 года – индекс Каплана – Файнштейна равен $5,43 \pm 0,16$;

45-55 лет – индекс Каплана – Файнштейна равен $7,9 \pm 0,41$.

Наиболее резкое, скачкообразное увеличение количества хронических заболеваний и усиление тяжести их течения наблюдается у пациентов с АБА в возрасте старше 35 лет ($p < 0.01$) (Таблица 18).

Таблица 18

Динамика сопутствующих заболеваний в возрастных группах

Возраст, лет	18-24	25-34	35-44	45-55
среднее количество нозологических единиц	$2,61 \pm 0,24$	$2,97 \pm 0,21$	$4,82 \pm 0,30^*$	$7,05 \pm 0,68^{**}$
прирост к предыдущей возрастной группе		13,8%	62,3%	46,3%
индекс Каплана – Файнштейна	$3,75 \pm 0,19$	$3,90 \pm 0,16$	$5,43 \pm 0,16^*$	$7,9 \pm 0,41^*$
прирост к предыдущей возрастной группе		4,0%	39,2%	45,5%
Примечание: * - различия статистически значимы относительно предыдущей возрастной группы ($p < 0.001$); ** - различия статистически значимы относительно предыдущей возрастной группы ($p < 0.01$);				

Для оценки взаимосвязи между возрастом пациентов и индексом полиморбидности Каплана – Файнштейна провели корреляционный анализ методом линейной регрессии. «Коэффициент корреляции – один из множества статистических критериев определения наличия взаимосвязи между двумя рядами значений. Коэффициент корреляции представляет собой количественную характеристику степени взаимосвязи между двумя свойствами объектов» [278]. Значение данного коэффициента варьирует в диапазоне от -1 до 1, при этом если значение коэффициента приближается к 1 или -1, между двумя исследуемыми свойствами существует

сильная прямая или обратная взаимосвязи, соответственно, а если значение коэффициента стремится к 0,5 или -0,5 - прямо или обратно взаимосвязаны друг с другом соответственно, при коэффициенте корреляции, значение которого близко к нулю, между двумя исследуемыми свойствами отсутствует взаимосвязь. Данные для расчета коэффициента корреляции между возрастом пациентов и индексом полиморбидности Каплана – Файнштейна представлены в таблице (Таблица 19).

Таблица 19

№ п/п	Возраст, лет	Индекс Каплана – Файнштейна	№ п/п	Возраст, лет	Индекс Каплана – Файнштейна	№ п/п	Возраст, лет	Индекс Каплана – Файнштейна	№ п/п	Возраст, лет	Индекс Каплана – Файнштейна	№ п/п	Возраст, лет	Индекс Каплана – Файнштейна
1	32	5	32	21	3	63	50	6	94	29	4	125	29	4
2	42	6	33	37	4	64	32	5	95	42	5	126	30	4
3	48	7	34	33	5	65	43	5	96	32	5	127	44	6
4	52	8	35	55	11	66	25	2	97	45	4	128	43	7
5	30	4	36	34	6	67	26	3	98	21	3	129	24	5
6	26	3	37	22	3	68	55	10	99	44	6	130	53	8
7	51	8	38	43	5	69	30	4	100	26	3	131	32	5
8	33	5	39	30	4	70	43	5	101	30	4	132	31	4
9	18	2	40	54	9	71	43	5	102	43	5	133	44	8
10	34	7	41	43	6	72	32	5	103	32	4	134	30	4
11	34	5	42	26	3	73	21	3	104	21	3	135	21	3
12	49	7	43	48	7	74	53	8	105	30	4	136	31	4
13	32	5	44	24	5	75	29	4	106	47	7	137	23	5
14	36	4	45	42	6	76	33	5	107	43	5	138	26	3
15	45	5	46	27	3	77	43	7	108	34	7	139	22	4
16	27	3	47	26	3	78	43	5	109	38	4	140	42	5
17	23	5	48	34	6	79	27	3	110	42	7	141	33	5
18	25	2	49	22	4	80	24	6	111	43	5	142	43	7
19	44	7	50	52	8	81	21	3	112	22	4	143	26	3
20	20	3	51	25	2	82	41	5	113	44	7	144	43	5
21	35	3	52	31	4	83	25	1	114	34	5	145	24	5
22	29	4	53	33	5	84	30	4	115	54	9	146	44	6
23	43	7	54	55	10	85	21	3	116	43	7	147	43	5
24	21	3	55	25	2	86	36	4	117	21	3	148	28	3
25	44	6	56	26	3	87	26	3	118	43	5	149	54	10
26	24	5	57	39	4	88	23	4	119	34	6	150	26	3
27	28	3	58	21	3	89	26	3	120	24	4	151	26	3
28	43	6	59	34	7	90	43	6	121	27	3	152	23	5
29	26	2	60	43	5	91	30	4	122	36	4	153	44	5
30	48	6	61	44	7	92	44	6	123	25	2	154	43	5
31	36	4	62	26	2	93	22	3	124	22	3	155	55	10
												156	34	5

Построим поле корреляции по данным таблицы, обозначив возраст за X, индекс полиморбидности за Y - (Рисунок 36).

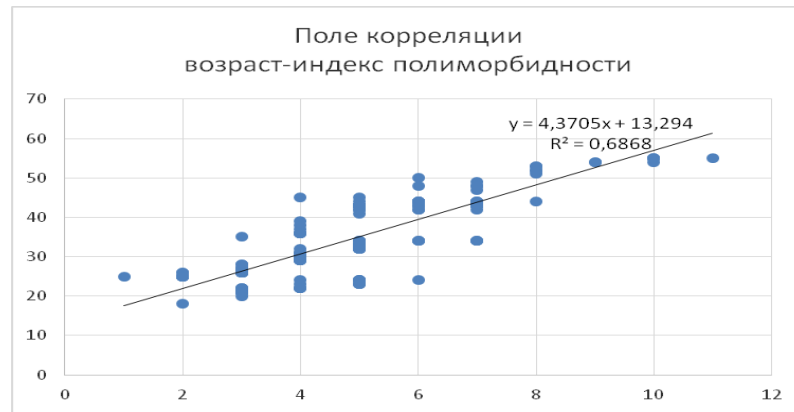


Рисунок 36. Диаграмма разброса и линия регрессии

По виду поля можно сделать вывод, что наблюдается положительная прямая линейная зависимость.

Найдем уравнение линейной регрессии Y на X : $Y=4.37X+13.29$

Вычислен наклон $b_1 = +13,29$. Это означает, что увеличение ИП на 1% приводит к увеличению возраста на 13,29%. Вычислен сдвиг $b_0 = +4,37$, который представляет собой среднее значение переменной Y при $X = 0$.

«Для того чтобы предсказать значение зависимой переменной по значениям независимой переменной в рамках избранной статистической модели, необходимо оценить изменчивость. Для этого используем общую сумму квадратов (total sum of squares — SST), позволяющую оценить колебания значений Y_i вокруг среднего значения. В регрессионном анализе полная вариация, представляющая собой полную сумму квадратов, разделяется на объяснимую вариацию, или сумму квадратов регрессии (regression sum of squares — SSR), и необъяснимую вариацию, или сумму квадратов ошибок (error sum of squares — SSE). Объяснимая вариация характеризует взаимосвязь между переменными X и Y , а необъяснимая зависит от других факторов» [278].

$SST = SSR + SSE$. Подставим значения: $SST = 10473,42 + 4775,47 = 15248,89$.

Коэффициент смешанной корреляции R^2 оценивает долю вариации переменной Y , которая объясняется независимой переменной X в регрессионной модели.

$R^2 = SSR/SST = 10473,42 / 15248,89 = 0,6868$. Таким образом, 68.7% вариации индекса полиморбидности объясняется изменчивостью возраста. Данная величина R^2 свидетельствует о положительной линейной взаимосвязи между двумя переменными. Остальные 31,3% изменчивости объясняются другими факторами, не учтенными в регрессионной модели.

Чтобы проверить предположение о нормальности распределения ошибок построим график проверки на нормальность (Рисунок 37).

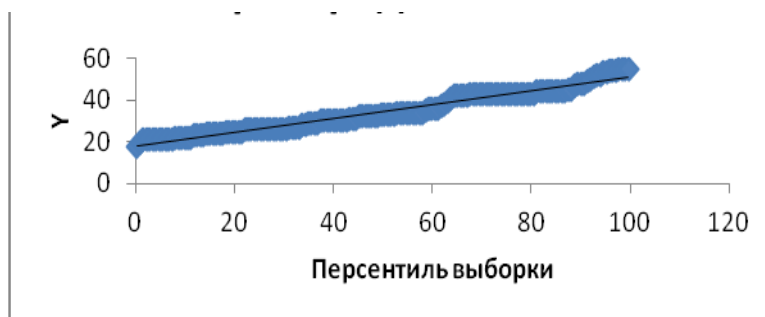


Рисунок 37. График нормального распределения

Так как значения остатков близки к прямой линии можно сделать вывод о нормальном распределении.

Проверка значимости взаимосвязи эквивалентна проверке статистической значимости коэффициента корреляции через вычисление р-значения. Также проверку значимости можно провести с помощью F-теста (Таблица 20).

Таблица 20

Дисперсионный анализ						
	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Значимость F</i>	
Регрессия	1	10473,42	10473,42	337,75	1,16E-40	

	<i>Коэффициенты</i>	<i>Стандартная ошибка</i>	<i>t-статистика</i>	<i>P-Значение</i>	<i>Нижние 95%</i>	<i>Верхние 95%</i>
Y-пересечение	13,29	1,24	10,76	1,75E-20	10,85	15,74
Переменная X 1	4,37	0,24	18,38	1,16E-40	3,90	4,84

Таким образом, у взрослых пациентов с АБА с возрастом увеличивается количество и тяжесть сопутствующих заболеваний. Выявлена статистически достоверная прямая взаимосвязь между индексом полиморбидности Каплана – Файнштейна и возрастом пациентов ($p < 0.001$). Наиболее резкое, скачкообразное увеличение количества хронических заболеваний и усиление тяжести их течения наблюдается у пациентов с АБА старше 35 лет ($p < 0.001$). Во всех возрастных группах пациентов с АБА преобладающими являются болезни органов чувств, что объясняется высоким уровнем коморбидности БА и АР за счет общего этиопатогенеза. Частота встречаемости АР в нашем исследовании колеблется от 75,0% до 97,8% в зависимости от возраста. На 2-м ранговом месте находятся болезни пищеварительной системы, частота встречаемости которых в возрастных группах колеблется в от 46,43% до 100%. На 3-м месте у пациентов 25-55 лет - болезни сосудов (15,9-70,0%), а у пациентов 18-24 лет - болезни нервной системы (32,1%).

3.4.2 Оценка влияния полиморбидной патологии на эффективность и безопасность специфической терапии

Статистически достоверных отличий между группами наблюдения по индексу полиморбидности Каплана – Файнштейна не выявлено ($p > 0.05$) (Таблица 21).

Таблица 21

Оценка полиморбидности в группах

	I группа	II группа	III группа
Индекс полиморбидности Каплана – Файнштейна	4,54±0,25	5,09±0,31	5,04±0,24
Примечание: различия между группами статистически не значимы ($p > 0.05$)			

У пациентов с АБА, у которых был достигнут отличный, хороший и удовлетворительный результаты лечения при проведении АСИТ, не выявлено достоверных отличий по индексу полиморбидности Каплана – Файнштейна как внутри группы, так и между группами ($p > 0.05$) (Таблица 22).

Таблица 22

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 ($p > 0.05$)		

Оценка влияния сопутствующих заболеваний на развитие побочных реакций в виде местных реакций, которые были отмечены в исследовании, представлена в таблице (Таблица 23).

Таблица 23

Влияние полиморбидности на безопасность АСИТ

I группа				II группа			
без реакций		местные реакции		без реакций		местные реакции	
пациенты, n	Индекс Каплана – Файнштейна	пациенты, n	Индекс Каплана – Файнштейна	пациенты, n	Индекс Каплана – Файнштейна	пациенты, n	Индекс Каплана – Файнштейна
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 ($p > 0.05$)							

Статистически значимой разницы по индексу полиморбидности Каплана – Файнштейна между пациентами с АБА, у которых имели место местные реакции на введение аллергенов и пациентами, у которых не отмечалось реакций, как внутри групп, так и между группами не выявлено ($p > 0.05$).

Таким образом, сопутствующие заболевания не оказывают значимого влияния на эффективность и безопасность специфического лечения у взрослых полиморбидных пациентов с АБА.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОБСУЖДЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты нашего когортного исследования подтверждают данные литературы о росте числа пациентов с БА [2, 12, 17, 25, 31, 81, 84, 93, 113, 114, 117,126, 144, 233, 244, 265]. Так, за 2013-2017 годы ПРЗ БА увеличился в 1,98 раз. Этот рост обусловлен большей частью за счёт увеличения больных АБА: за период наблюдения прирост больных БА составил 40,33%, а АБА – 56,47%. Отмечается увеличение ПРЗ при БА на 47,2%, а при АБА – на 64,0%. За период исследования ПРЗ при БА составил в среднем 19,8, а при АБА - 12,2;

Полученный в исследовании коэффициент достоверности аппроксимации ($R^2_{БА} = 0,97$; $R^2_{АБА} = 0,99$) позволяет прогнозировать существенный рост частоты встречаемости БА в ближайшем будущем и в большей степени за счет АБА. Некоторые авторы также прогнозируют дальнейший рост заболеваемости БА [93, 144, 198].

БА встречается у пациентов всех возрастных групп, что подтверждает данные литературы [180, 244, 263]. БА, включая все формы заболевания (атопическую, неатопическую, смешанную), преобладает среди пациентов среднего и пожилого возраста. Так, в 2013 г. доля пациентов БА в возрасте 45-74 лет составила 62,4%, в 2014 г. - 63,7%, в 2015 г. – 64,0%, в 2016 г. – 57,6%, в 2017 г. – 63,9%.

Мы отмечаем достоверное увеличение частоты встречаемости БА среди молодых пациентов и уменьшению у лиц старческого возраста: в 2013 г. удельный вес пациентов в возрасте до 44 лет составил 18,7%, а старше 75 лет -18,9%; 2014 г. - 18,6% и 17,7%; в 2015 г. – 21,3% и 14,7%; в 2016 г. – 29,5% и 12,9%; в 2017 г. – 22,6% и 13,5%, соответственно. Таким образом, доля молодых пациентов БА за пять лет наблюдения увеличилось на 3,9%, в то время как пациентов старше 75 лет снизилась на 5,4%.

АБА страдают преимущественно пациенты трудоспособного возраста (25-59 лет), что отмечают и другие авторы [25; 155, 181, 263]. Прослеживается чёткая закономерность омоложения пациентов АБА. Эта тенденция сохраняется во всех возрастных группах до 59 лет. Но особенно это заметно по числу пациентов моложе 24 лет (почти ежегодное удвоение). Результаты нашего исследования подтверждают данные литературы о преобладании молодых пациентов среди пациентов АБА. Так доля пациентов в возрасте до 44 лет среди пациентов АБА составляет 33,9%, а среди пациентов БА - 23,7%.

Результаты нашего исследования по гендерному признаку в основном соответствуют литературным данным, согласно которым среди взрослых чаще болеют БА лица женского пола [38, 176, 212, 263]. В среднем за годы наблюдения БА зарегистрирована у 55,4% женщин и 44,6%

мужчин, а АБА - у 52,9% женщин и 47,1% мужчин. Существенных гендерных различий по распространенности БА и АБА между годами исследования не выявлено.

При изучении половозрастных особенностей БА отмечен, так называемый, «гендерный перекрест», который подтверждает данные литературы, описывающие данную особенность [38, 263]. Однако, в нашем исследовании «гендерный перекрест» выявлен в более старшем возрасте (20-24 года), что можно объяснить тем, что в группах исследования отсутствуют пациенты младше 18 лет.

Частота встречаемости БА резко увеличивается у пациентов после 24 лет, более выражено среди лиц женского пола. Пик заболеваемости БА у лиц обоего пола приходился на средний и пожилой возраст (45-74 лет), а в дальнейшем, с возрастом отмечалось снижение уровня заболеваемости БА.

Большинство пациентов с АБА (99,4%, n=155), включенных в исследование, имеют полиморбидную патологию. У 30,1% пациентов с АБА (n=47) имеется от 0 до 2 сопутствующих болезней (низкая полиморбидность); у 50,0% - от 3 до 6 (средняя полиморбидность); у 13,5% пациентов АБА выявлена высокая полиморбидность (более 7 сопутствующих болезней). Среднее количество нозологических единиц на пациента равно $3,96 \pm 1,19$. У взрослых пациентов с АБА с возрастом увеличивается количество и тяжесть сопутствующих заболеваний. Выявлена статистически достоверная сильная прямая взаимосвязь между возрастом пациентов и индексом полиморбидности Каплана – Файнштейна ($p < 0.05$). Наиболее резкое, скачкообразное увеличение количества хронических заболеваний и усиление тяжести их течения наблюдается у пациентов с АБА старше 35 лет ($p < 0.001$). Полученные результаты исследования подтверждают данные литературы по увеличению количества сопутствующих заболеваний с увеличением возраста [10, 14, 16, 49, 59, 148, 174, 210]. Эту закономерность следует учитывать, так как каждое из сопутствующих заболеваний непосредственно или за счет фармакотерапии способно усугубить течение БА; в то же время БА может оказывать негативное влияние на сопутствующие заболевания.

Во всех возрастных группах пациентов с АБА преобладающими являются болезни органов чувств, что объясняется высоким уровнем коморбидности БА и АР за счет общего этиопатогенеза. Распространенность АР в нашем исследовании колеблется от 75,0% до 97,8% в зависимости от возраста, что соответствует данным литературы [30, 40, 135, 138]. На 2-м ранговом месте сопутствующих заболеваний АБА во всех возрастных группах находятся болезни пищеварительной системы (42,9%-100%).

В связи с тем, что в дизайн нашего исследования не входили лица геронтологического возраста, заболевания сердца и АГ по сравнению с другими заболеваниями у наших пациентов с АБА встречались реже и занимают лишь 4-6 ранговые места (по первым трём возрастным

группам: 3,57% - 6,35% - 8,89%). У больных с АБА 45-55 лет по сравнению с предыдущими возрастными группами наблюдается существенный рост распространенности ИБС и АГ, составляющий по 35,0%, ($p < 0.05$).

Применение АСИТ в комплексном лечении полиморбидных пациентов АБА легкой и средней тяжести в обеих группах дало положительный результат. Наши данные подтверждают результаты отечественных и зарубежных исследований [21,41,44, 46, 58, 61, 83, 104, 122, 131, 136, 150, 157, 166, 171, 214].

Эффективность выражалась в уменьшении кратности и продолжительности обострений, уменьшении потребности в медикаментах как базисной, так и симптоматической терапии. После проведенного курса АСИТ почти у каждого второго пациента I и II групп исчезла необходимость в симптоматической терапии (40,35% в I группе и 44,19% в II группе). Значительно снизилась потребность в длительном противовоспалительном лечении. Так, в I группе уменьшилось потребление ИГКС на 21,05%, а комбинированных препаратов (ИГКС/ДДБА) - на 22,81%. Во II группе эти показатели снизились на 18,60% и 30,23% соответственно. У пациентов III группы существенных изменений за время исследования в схеме медикаментозного лечения не отмечалось. Результаты исследования подтверждают литературные данные [165, 217, 226, 258].

По сравнению с контрольной группой III, в исследуемых группах, в комплексном лечении которых применялась АСИТ, выявлено достоверное стойкое снижение количества обострений (в пересчете на одного пациента). Во время проведения АСИТ отмечается прогрессирующее снижение этого показателя. Через три года после завершения АСИТ сохраняется достигнутый эффект. Выраженных различий в динамике количества обострений БА между группой I и группой II не получено. У пациентов III группы в первые 3 года исследования также отмечается достоверное снижение этого показателя до уровня сопоставимого с I и II группой, что, вероятно, связано с более тщательным выполнением пациентами, находящимися в исследовании, рекомендаций по использованию медикаментозной терапии, регулярной оценкой симптомов БА, позволяющей добиться хорошего контроля над заболеванием. Однако, через 3 года после завершения курса АСИТ в III группе отмечается достоверное увеличение количества обострений, в то время, как у пациентов, завершивших курс АСИТ, уровень этого показателя существенно не меняется. Этот факт также подтверждает пролонгированный эффект АСИТ, обсуждаемый в литературе [83, 258].

Во всех группах отмечается уменьшение длительности обострений. После завершения курса АСИТ средняя продолжительность обострений в первой и второй группах наблюдения снизилась более, чем в 2 раза. Через 3 года после завершения трехгодичного курса АСИТ длительность обострений сохранялась на прежнем уровне ($7,6 \pm 0,67$ дней в I группе и $7,8 \pm 0,98$ дней во II группе). Статистически значимой разницы между показателями I и II групп не

отмечалось ($p > 0,05$). У пациентов контрольной III группы также достоверно снизилась продолжительность обострений ($18,6 \pm 1,36$ дней на старте исследования, $10,2 \pm 1,12$ дней через 3 года, $9,0 \pm 2,06$ через 6 лет), но оставалась на более высоком уровне, чем в группах, где проводилась АСИТ.

За период наблюдения отмечается достоверное ($p < 0,05$) снижение количества вызовов СМП, связанных с БА во всех группах, но более выраженное у пациентов, в комплексном лечении которых применялась АСИТ. Уже с первого года проведения АСИТ вызовов СМП в первой и второй группах не отмечалось.

В исследуемых группах за период наблюдения отмечено уменьшение случаев и дней нетрудоспособности по причине БА. Число случаев заболеваемости БА с временной утратой трудоспособности среди пациентов первой группы снизилось в 8,6 раз, количество дней нетрудоспособности уменьшилось в 13,4 раза, а средняя продолжительность одного случая - на 5,2 дня. Среди пациентов второй группы число случаев заболеваемости с временной утратой трудоспособности снизилось в 12 раз, количество дней нетрудоспособности уменьшилось в 22,9 раза, а средняя продолжительность одного случая — на 7,3 дня. В третьей группе, где проводилась только медикаментозная терапия также отмечается некоторое снижение показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности: число случаев заболеваемости с временной утратой трудоспособности за годы наблюдения снизилось в 1,2 раза, количество дней нетрудоспособности уменьшилось в 1,8 раз, что связано с постоянным врачебным контролем в процессе исследования, более тщательным выполнением рекомендаций по использованию медикаментов, а также общей тенденцией трудоспособного населения в связи со сложившейся экономической ситуацией, по — возможности, меньшее время проводить на листе нетрудоспособности.

Значимых различий по показателю $ОФВ_1$ за время наблюдения как внутри групп, так и между группами, что отличается от данных некоторых авторов [58]. Стабильно высокий уровень $ОФВ_1 > 80\%$ позволял в рамках исследования проводить АСИТ у пациентов первой и второй групп. Балл АСТ у пациентов в нашем исследовании также статистически достоверно не менялся за период наблюдения. Достоверных различий по параметру АСТ-теста между группами также не отмечалось. Отсутствие статистически значимых различий по параметру $ОФВ_1$ и баллу АСТ в третьей группе, где применяется только традиционная фармакотерапия, подтверждает возможность достижения контролируемого течения БА у большинства пациентов БА легкой и средней тяжести при правильном и регулярном применении препаратов базисной терапии в соответствии с международными и клиническими рекомендациями.

В реальной клинической практике не всегда удается достичь контроля у пациентов БА. В международном исследовании INSPIRE были получены следующие данные по контролю над БА:

у 51% пациентов БА в возрасте 16 лет и старше, которые получают поддерживающую терапию ИГКС (30%) или комбинацию ИГКС/ДДБА (70%), не достигнут контроль заболевания [226]. Согласно данным многоцентрового исследования контроля над астмой (НИКА), проведенного в России у 77% пациентов БА не удавалось достичь полного контроля [9]. Это связано, в частности, и с тем фактом, что на практике пациенты БА не всегда имеют возможность вовремя получить профессиональную консультацию узкого специалиста (врача аллерголога-иммунолога, врача-пульмонолога). Регулярная оценка контроля БА с заполнением опросников, проведением спирометрии, проверка правильности техники ингаляции при применении препаратов базисной терапии позволили скорректировать объем базисной терапии и достичь контролируемого течения практически у всех пациентов БА. На данный факт необходимо обратить внимание организаторов здравоохранения и врачей первичного звена.

Результаты исследования выявили зависимость эффективности АСИТ от тяжести заболевания. Лучший эффект при проведении АСИТ удается достичь при БА лёгкой степени, у которых «хорошие» и «отличные» результаты получены почти в 90% случаев, тогда как у пациентов БА средней тяжести этот показатель составил 75%. При легком течении БА суммарно «отличные» и «хорошие» результаты АСИТ наблюдались у 88,9% (n=32) первой группы и у 90,3% (n=28) второй группы; при средней тяжести – у 76,2% (n=16) первой группы и у 75% (n=9) второй группы ($p < 0,05$).

В рамках исследования у 45,6% (n = 26) пациентов первой группы и у 51,2% второй группы (n = 22) наблюдалось полное исчезновение симптомов заболевания («отличный» результат) ($p > 0,05$). У 36,8% (n = 21) и у 34,9% (n = 15) первой и второй групп пациентов, соответственно, имел место «хороший» эффект от применения АСИТ – отмечались лишь слабовыраженные симптомы болезни, которые быстро купировались эпизодическим приёмом медикаментов ($p > 0,05$). У 15,8% пациентов (n = 9) первой группы и 13,9% (n = 6) получен «удовлетворительный» результат - интенсивность симптомов БА уменьшалась, но требовалось длительное использование медикаментов ($p > 0,05$).

Во второй группе, где для проведения АСИТ использовался аллерген Алюсталь «Аллерген клещей», выявлено несколько большее количество «отличных» результатов (51,2% против 45,6%, $p > 0,05$), при этом суммарное количество «отличных» и «хороших» результатов в обеих группах практически одинаково (84% и 86% соответственно).

Статистически значимых отличий между группами наблюдения по индексу полиморбидности Каплана – Файнштейна не выявлено ($p > 0,05$). У пациентов с АБА, у которых был достигнут отличный, хороший и удовлетворительный результаты лечения при проведении АСИТ, не выявлено достоверных отличий по индексу полиморбидности Каплана – Файнштейна как внутри группы, так и между группами ($p > 0,05$).

Результаты нашего исследования продемонстрировали хорошую переносимость АСИТ как аллергеном из клеща домашней пыли производства Биомед им. И. Мечникова (Россия), так и аллергеном Алюсталь «Аллерген клещей» АО Сталлержен (Франция). При проведении АСИТ местные реакции отмечены у 22,8% (n=13) больных первой группы и у 20,9% (n=9) больных второй группы. У пациентов I группы на проведенные 4901 инъекции аллергена было зафиксировано 767 случаев местной реакции (15,8% всех инъекций аллергена), у пациентов II группы – на 1947 инъекций аллергена – 275 случаев местной реакции (14,1% всех инъекций аллергена). Статистически значимых отличий между группами по развитию местных реакций на введение аллергенов не выявлено ($p>0.05$). Местные реакции встречались в нашем исследовании реже, чем по данным Calabria C. и соавторов [145, 146], согласно которым уровень местных реакций составлял 26 - 82%. Системных реакций на введение аллергенов ни в первой, ни во второй группе за период лечения не отмечалось. Наши данные подтверждают результаты других исследований по безопасности АСИТ [41, 61, 193, 209; 234, 258].

Статистически значимой разницы по индексу полиморбидности Каплана – Файнштейна между пациентами с АБА, у которых имели место местные реакции на введение аллергенов и пациентами, у которых не отмечалось реакций, как внутри групп, так и между группами не выявлено ($p>0.05$).

Анализ качества жизни не выявил каких-либо статистически значимых различий при оценке параметров в начале исследования между группами пациентов ($p>0,05$). У пациентов всех трех групп отмечалось снижение показателей как психического, так и физического здоровья. Более выраженное снижение выявлено по шкале GH – оценка больным своего общего состояния (в I группе - $55,34\pm 1,26$; во II группе – $56,23\pm 2,74$; в III группе – $55,73\pm 1,03$), по шкале SF – ограничение социальной активности (в I группе - $47,28\pm 0,74$; во II группе – $46,85\pm 1,64$; в III группе – $46,47\pm 1,48$), по шкале RE – влияние эмоционального состояния на выполнение работы или повседневной деятельности (в I группе - $43,37\pm 0,96$; во II группе – $45,23\pm 1,52$; в III группе – $44,83\pm 1,27$) и по шкале PF – демонстрирующей снижение физического функционирования, лимит к выполнению нагрузок (в I группе - $67,43\pm 1,09$; во II группе – $68,92\pm 1,63$; в III группе – $66,85\pm 1,72$).

Спустя три года наблюдения, после окончания курса АСИТ в первых двух группах пациентов, отмечается существенное статистически значимое изменение параметров качества жизни согласно результатам опросника SF-36.

Анализ полученных ответов респондентов в нашем исследовании (по версии опросника SF-36) показал, что у пациентов БА легкой-среднетяжелой степени тяжести отклонения в большей степени выявлялись в психоэмоциональной сфере, чем в физической. Во всех группах была снижена оценка пациентом своего общего состояния здоровья. Проведение АСИТ у

пациентов первой и второй групп значительно и достоверно улучшает КЖ пациентов, страдающих АБА. Отмечается существенное улучшение всех компонентов КЖ. Достоверных различий на показатели КЖ между первой и второй группами не получено. У пациентов третьей группы, где применялись только традиционные лекарственные препараты, также отмечено некоторое улучшение параметров КЖ в большей степени по параметру РР, что объясняется улучшением контроля БА за счет регулярного наблюдения, вовремя проведенной необходимой коррекцией терапии. В литературе многие авторы также отмечали достоверное улучшение всех показателей КЖ, кроме шкалы общего здоровья у пациентов с ремиссией БА на фоне комплексной терапии [103, 139, 161].

После проведенного курса АСИТ пациенты не склонны выделять отдельные составляющие КЖ, а воспринимают свою жизнь цельно, отвечая практически на все вопросы высокой оценкой. Данные нашего исследования подтверждают данные литературы о положительное влияние АСИТ на качество жизни пациентов [44, 107].

Сравнительный анализ применения аллергена из клеща домашней пыли производства Биомед им. И. Мечникова (Россия) и аллергена Алюсталь «Аллерген клещей» АО Сталлержен (Франция) при проведении 3-х годичного курса АСИТ у полиморбидных пациентов с АБА легкой и средней тяжести с бытовой сенсibilизацией не выявил достоверных различий по влиянию на частоту и длительность обострений, объем медикаментозной терапии, дни и случаи нетрудоспособности по причине БА, качество жизни пациентов. Суммарное количество «отличных» и «хороших» результатов за полный курс лечения аллергенами в обеих группах практически одинаково (84% и 86%). Поэтому клиническая эффективность АСИТ при АБА аллергеном из клеща домашней пыли производства ОАО «Биомед» им. И.И.Мечникова (Россия) сопоставима с АСИТ аллергеном Алюсталь «Аллерген клещей» АО Сталлержен (Франция).

АСИТ аллергеном Алюсталь «Аллерген клещей» более удобен в практическом применении за счет пролонгированного его действия и меньших временных затрат на проведение лечения. Клинический эффект от начала терапии наступает несколько раньше, а количество «отличных» результатов за полный курс лечения несколько больше (51% против 46%, $p > 0.05$).

Результаты нашего исследования подтверждают имеющиеся немногочисленные работы о том, что АСИТ относится к дорогостоящим, но окупаемым со временем, методам лечения [41, 44, 77, 111, 130]. В нашем исследовании прямые затраты в первый год терапии во второй группе, где для проведения АСИТ использовался аллерген Алюсталь достоверно выше, чем в первой группе, где использовался аллерген клещей домашней пыли, что связано с более высокой стоимостью аллергена Алюсталь ($p < 0.05$). Но на 2-м и 3-ем году терапии более высокая стоимость аллергена Алюсталь компенсируется за счет более редких инъекций. Суммарно за три года расходы на проведение АСИТ составили в первой группе $50888,60 \pm 142,30$ рублей, а во второй группе –

54701,16 ± 184,61 рублей. Разница в стоимости АСИТ между группами является статистически достоверной ($p < 0.05$).

Суммарно за шесть лет наблюдения прямые затраты на лечение пациентов III группы, где используется только медикаментозная терапия, несколько превышают затраты на ведение пациентов, в комплексном лечении у которых применяется АСИТ: I группа – 62949,78 рублей, II групп – 68396,17 рублей, III группа – 68641,66 рублей. 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).

Анализируя полученные данные исследования можно резюмировать, что применение АСИТ в комплексном лечении взрослых пациентов с БА легкой и средней тяжести с полиморбидной патологией позволило добиться достоверного клинического улучшения течения заболевания при уменьшении объема препаратов базисной терапии, а у 35,1 и 34,9% пациентов I и II групп достичь ремиссии заболевания.

По результатам нашего исследования отечественный ВСЭ аллергена из клеща домашней пыли производства ОАО «Биомед» им. И.И.Мечникова по клинической эффективности и безопасности сопоставим с адьювантным аллергеном Алюсталь «Аллерген клещей» АО Сталлержен (Франция) при проведении трехгодичного курса АСИТ у взрослых пациентов БА легкой и средней тяжести с полиморбидной патологией. По фармакоэкономическим параметрам комплексная терапия с применением АСИТ отечественным ВСЭ аллергеном из клеща домашней пыли производства ОАО «Биомед» им. И.И.Мечникова превосходит схему сравнения.

Разнообразие препаратов для проведения АСИТ позволяет выбрать более удобные для каждого пациента схемы, что в свою очередь повышает приверженность пациентов к терапии и позволяет шире использовать этот метод лечения.

Экономическая выгода от применения АСИТ в комплексном лечении АБА носит отсроченный характер: на фоне проведения АСИТ прямые расходы существенно возрастают, а спустя три года после завершения трехгодичного курса АСИТ суммарные прямые расходы на проведение только медикаментозной терапии превышают расходы на ведение пациентов, в лечении которых применялась АСИТ.

Необходимо учитывать, что 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 того, важно учитывать, что АСИТ влияет на патогенез аллергии, и в результате проводимого лечения уменьшаются, вплоть до полного исчезновения, симптомы не только БА, но и сопутствующих аллергических заболеваний, таких как аллергический ринит, конъюнктивит, атопический дерматит, что существенно сокращает расходы на медикаментозное лечение пациента в целом.

Таким образом, на основании результатов данного исследования можно сделать следующие выводы.

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: значимо 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 ($p < 0,05$).

б. 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.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Необходимы исследования оценивающие эффективность и безопасность применения АСИТ в комплексной терапии пациентов с БА старше 55 лет, исследования изучающие влияние полиморбидной патологии на развитие тяжелых побочных реакций при АСИТ. Необходимы дополнительные проспективные рандомизированные исследования, подтверждающие экономическую целесообразность проведения длительных курсов АСИТ у взрослых полиморбидных пациентов с БА.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
РФ	Российская Федерация
АБА	Бронхиальная астма атопическая форма
АГ	Артериальная гипертензия
АКДП	Аллерген клещей домашней пыли
АЛП	Антилейкотриеновые препараты
АР	Аллергический ринит
АСИТ	Аллерген-специфическая иммунотерапия
БА	Бронхиальная астма
ВСЭ	Водно-солевой экстракт
ГЭРБ	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДДБА	Длительнодействующие β_2 -агонисты
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
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
ПКИТ	Подкожная аллерген-специфическая иммунотерапия
ПРЗ	Показатель распространенности заболевания
ФВД	Функция внешнего дыхания
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь лёгких
ХРС	Хронический риносинусит
ЦНС	Центральная нервная система
АСТ	Asthma Control Test
D	Dermatophagoides
DALY	Disability Adjusted Life Year
GINA	Global Initiative for Asthma

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н. Клинические и фармакоэкономические аспекты терапии среднетяжёлой и тяжёлой астмы в России / С.Н. Авдеев, Е.В. Григорьева // Качественная клиническая практика. – 2011. – №3. – С. 2–7.
2. Авдеев С.Н. Пути улучшения диагностики и лечения бронхиальной астмой врачами первичного звена / С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, А.С. Белевский, А.В. Емельянов [и др.] // Пульмонология. – 2019. – №4 (29). – С. 457–467.
3. Адо А.Д. Общая аллергология [Текст] : (Руководство для врачей) /. - 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Медицина, 1978. – 464 с., 2 л. цв. ил. : ил.; 24 см.
4. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. / Рос. ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. – М.: Фармарус Принт Медиа, 2016. – 124 с.
5. Андрианова Г.Н. Фармакоэкономика [Текст] : уч. пособие / Г. Н. Андрианова, А. А. Каримова, Ф. И. Бадаев; ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. — Екатеринбург : Изд-во УГМУ, 2017. — 196 с.
6. Антонович Ж.В. Основные аспекты качества жизни пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / Антонович Ж.В., Евченко А.Ю., Цырулик А.А.// Медицинский журнал. 2013. – № 3 (45). – С. 44-48.
7. "Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации Российского кардиологического общества, 2020 г. – URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf"
8. Архипов В.В. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их характеристики и подходы к лечению / В.В. Архипов, Д.Е. Архипова, Е.Ю. Стукалина, А.А. Лазарев // Практическая пульмонология. – 2016. – № 3. – С. 20-25.
9. Архипов В.В. Контроль над БА в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА / В.В. Архипов, Е.В. Григорьева, Е.В. Гавришина // Пульмонология. – 2011. – №6. – С. 87-93.
10. Асфандиярова Н.С. Множественные хронические заболевания / Н.С. Асфандиярова // Клиническая геронтология. – 2018. – №3-4. – С. 58-64.
11. Белевский А.С. Качество жизни больных бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового популяционного исследования. / А.С. Белевский, И.В. Смоленов, Н.А. Смирнов, А.Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2003, – №5 – С. 88-96.

12. Бельтюков Е.К. Эпидемиология аллергического ринита и бронхиальной астмы в Свердловской области / Е.К. Бельтюков, К.П. Братухин // Доктор.ру. – 2015. – № 7(108). – С. 11-14.
13. Верткин А.Л. Коморбидность / А.Л. Вёрткин, А.С. Скотников // Лечащий врач. – 2013. - №8.
14. Вёрткин А.Л. Коморбидность — новая патология. Технологии её профилактики и лечения / А.Л. Вёрткин, Н.О. Ховасова // Архив внутренней медицины. – 2013. – №4 (12). – С. 68-72.
15. Воробьева О.В. Контролируемые исследования эффективности и безопасности аллергенспецифической иммунотерапии: исторический аспект / О.В. Воробьева, И.С. Гущин // Российский аллергологический журнал. – 2011. – № 4. – С. 3-14.
16. Воронин С.В. Полиморбидность: определение, классификации, распространенность, методы оценки и практическое значение / С.В. Воронин, Д.В. Черкашин, И.В. Бершева // Вестник российской военно - медицинской академии. – 2018. – №4 (64). С. – 243–249.
17. Галимова Е.С. Распространенность бронхиальной астмы в Республике Башкортостан и клинико-иммунологические особенности ее сочетаний с заболеваниями системы пищеварения : Дис. доктора мед. наук: 14.01.04 / Елена Станиславовна Галимова. – Челябинск, 2013. – 267 с.
18. Ганюкова Н. Г. Клинические особенности и качество жизни больных ранней и поздней бронхиальной астмой в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и без нее : автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.00.05 / Надежда Григорьевна Ганюкова. – Новосибирск, 2007. – 32 с.
19. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы: пересмотр 2014 г. / пер. с англ.; под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2015. – 148 с.
20. Губернский Ю.Д. Эколого-гигиенические аспекты сенсibilизированности населения в жилой среде / Ю.Д. Губернский, В.Н. Федосеева, А.К. Маковецкая, Н.В. Калинина [и др.] // Гигиена и санитария. – 2017. – № 5 (96). – С. 414-417.
21. Гущин И.С. Аллергенспецифическая иммунотерапия // Международный журнал по иммунореабилитации. – 2010. – №7. – С. 68-79.
22. Дониц С.Г. Качество жизни больных бронхиальной астмой в разные периоды течения заболевания. // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – №3. – С. 20-24.
23. Дробик О.С. Неконтролируемая бронхиальная астма – варианты решения проблемы / О.С. Дробик, Д.В. Битеева // Астма и аллергия. – 2013. – № 4. – С. 11-18.

24. Емельянов А.В. Особенности бронхиальной астмы в пожилом и старческом возрасте // РМЖ. – 2016. – №16. – С. 1102-1107.
25. Емельянов А.В. Распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита среди взрослого населения Санкт-Петербурга / А.В. Емельянов, Г.Б. Федосеев, Г.Р. Сергеева [и др.] // Терапевтический архив. – 2003. – № 1 (75). – С. 23–26.
26. Желтикова Т.М. Контроль и элиминация бытовых аллергенов: результаты международных исследований // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2011. – №1. – С. 12-15.
27. Журавлев Ю.И. Валидация методики комплексной оценки полиморбидности / Ю.И. Журавлев, В.Н. Тхорикова // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2018. – № 1. – С. 17-24.
28. Заброда Н.Н. Основные социально-гигиенические факторы, определяющие состояние здоровья населения России / Н.Н. Заброда, М.А. Пинигин, Б.Т. Величковский // Вестник РГМУ. – 2013. – №5-6. – С. 23–26.
29. Зарипова Т.Н. Особенности течения артериальной гипертонии при ее коморбидности с бронхиальной астмой / Т.Н. Зарипова, И.И. Антипова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. – №16. – С. 35.
30. Иванова Н.А. Коморбидность аллергического ринита и бронхиальной астмы // Медицинский совет. – 2014. – № 6. С.54-58.
31. Ильина Н.И. Скрининговое эпидемиологическое исследование (GA2LEN) по выявлению аллергических заболеваний и заболеваний органов дыхания в России / Н.И. Ильина, О.М. Курбачева, К.С. Павлова, Е.В. Ильина // Российский аллергологический журнал. – 2009. – №3 (1). – С. 486–487.
32. Илюхина Л.Н. Клинико-морфологические особенности эзофагогастродуоденального отдела у больных бронхиальной астмой при лечении глюкокортикостероидами. : дисс. канд. мед. наук: 14.01.25, 14.01.04 / Людмила Николаевна Илюхтна. – Благовещенск, 2010. – с. 147.
33. Инструкции по расчёту стоимости простых, сложных и комплексных медицинских услуг (Приложение №3 к приказу РАМН от 28.04.2003 г № 42).
34. Ишмурзин Г.П. Медико-экономические показатели амбулаторного и госпитального лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких и бронхиальной астмой при экстренной госпитализации // Казанский медицинский журнал. – 2016. – №6 (97). – С. 950-958.
35. Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2004. – 256 с. – ISBN 5-902123-11-9 (в пер.).

36. Кириллов С.М. Патология пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой : автореф. дисс. канд. мед. наук : 14.00.43 / Сергей Михайлович Кириллов. – Санкт-Петербург, 2008. – 44 с.
37. Кобалава Ж.Д. Современные перспективы в лечении бронхиальной астмы / Ж.Д. Кобалова, Е.К. Шаварова, Т.Б. Дмитрова, А.В. Богомаз // Клиническая фармакология и терапия. – 2011. – № 5. – С. 17-24.
38. Кобякова О.С. Естественное течение бронхиальной астмы: гендерный аспект / О.С. Кобякова, Е.С. Куликов, И.А. Деев, И.Д. Пименов [и др.] // Пульмонология. – 2017. – №27(6). – С. 781-788.
39. Козлова О.С. Бронхиальная астма: иммунологические аспекты, уровень контроля симптомов и качество жизни пациентов / О.С. Козлова, А.В. Жестков, В.В. Кулагина, Н.Е. Лаврентьева // Российский аллергологический журнал. – 2011. – №1 (8). – С. 40-44.
40. Козлова О.С. Бронхиальная астма в сочетании с аллергическим ринитом: клинико-функциональные и иммунологические особенности / О.С. Козлова, А.В. Жестков, В.В. Кулагина // Пульмонология. – 2011. – №1. – С. 70-73.
41. Козулина И. Е. Клиническая эффективность, безопасность и экономическая целесообразность сублингвального и подкожного методов аллерген-специфической иммунотерапии : дисс. канд. мед. наук : 14.03.09 / Ирина Евгеньевна Козулина; науч. рук. О.М. Курбачева. – Москва, 2017. – 102 с.
42. Кокушкин К. Основы фармакоэкономики / К. Кокушкин // Московская медицина. – 2017. – №5 (20). – С. 68-73.
43. Колоскова Е.К. Клинико-спирографические особенности коморбидности atopической бронхиальной астмы с аллергическим ринитом в школьном возрасте / Е.К. Колоскова, А.А. Мыслицкая, Т.М. Белоус, С.И. Тарнавская // Современная педиатрия. 2019. – № 3 (99). – С. 30-34.
44. Курбачева О.М. Клинические, патогенетические и экономические аспекты применения аллерген-специфической иммунотерапии : дисс. доктора мед. наук : 14.00.36 / Оксана Михайловна Курбачева. – Москва, 2007. – 195 с.
45. Курбачева О.М. Современный взгляд на проблему сенсibilизации к аллергенам клещей домашней пыли / О.М. Курбачева, К.С. Павлова, Е.А. Мельникова // Российский аллергологический журнал. – 2013. – №5 – С. 3-12.
46. Курбачева О.М. Современный подход к лечению респираторной аллергии / О.М. Курбачева, С.А. Польшнер, Д.С. Смирнов // Consilium Medicum. Болезни органов дыхания. – 2016. – №1. – С. 28-35.

47. Кушникова И.П. Клиническое течение бронхиальной астмы в сочетании с артериальной гипертензией в условиях Севера/ И.П. Кушникова // Материалы II Всероссийской научно-практической конференции, Север России: стратегии и перспективы развития СурГУ. – 2016. – С. 121 - 124.
48. Лазебник Л. Б. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного / Л.Б. Лазебник, Конев Ю.В. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 6(154). – С. 4-9.
49. Ларина В.Н. Комплексная патология: терминология, оценка тяжести состояния пациентов и возможный подход к их ведению / В.Н. Ларина, И.В. Самородская, К.В. Глибко, М.Г. Головкин и др. // Клиническая геронтология. – 2019. – № 25. – С. 49–57.
50. Ленская Л.Г. Комплексная оценка эффективности контроля над бронхиальной астмой (на примере Томской обл.) : дисс. доктора мед. наук 14.00.43 / Людмила Геннадьевна Ленская. – Барнаул, 2008. – 251 с.
51. Лечение болезней в условиях коморбидности / Ф. И. Белялов. - 11-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 512 с.
52. "Лещенко И.В. Контроль над бронхиальной астмой: актуальная проблема и ее решение в реальной клинической практике // Пульмонология. – 2019. – №3 (29). – С. 346-352.
53. Лусс Л.В. Аллергия болезнь цивилизации: эпидемиология, факторы риска, этиология, классификация, механизмы развития // Consilium Medicum. – 2018. – №4 (4). – С. 3-13.
54. Маев И.В. Пульмонологическая маска гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И.В. Маев, Г.Л. Юренев, Д.Т. Дичева, А.Г. Данилин [и др.] // Гастроэнтерология. – 2012. – №1. – С. 15-18.
55. Материалы 10-го нац. конгресса по болезням органов дыхания: Эпидемиология бронхиальной астмы у детей по программе ISAAC / Шамова А.Г., Маланичева Т.Г. – Санкт Петербург, 2000. – 377 с.
56. Мелс С. Фармакоэкономика фармакотерапии бронхиальной астмы / С. Мелс, Б.М. Султанбекова // Фармация Казахстана. – 2015. – № 8 (171). – С. 16-19.
57. Митрофанов И.М. Региональные особенности полиморбидности в современной клинике внутренних болезней / И.М. Митрофанов, Ю.А. Николаев, Н.А. Долгова, Т.И. Поспелова // Клиническая медицина – 2013. – №6. – С.26-29.
58. Нагаткин Д.А. Оптимизация ведения взрослых пациентов с бронхиальной астмой при помощи сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии : дисс. канд. мед. наук. : 14.01.25 / Дмитрий Александрович Нагаткин; науч.рук. А.В. Жестков. – Самара, 2015. – 152 с.

59. Наумова Л.А. Коморбидность: как ее понимать? / Л.А. Наумова, О.Н. Осипова // Вестник СурГУ. Медицина. – 2017. – №2 (32) – С. 57-64.
60. XXVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания // Consilium Medicum. – 2016. – №18 (11). – С. 73–78.
61. Ненашева Н.М. Атопическая бронхиальная астма: роль аллергенспецифической иммунотерапии // Российский аллергологический журнал. – 2015. – № 6. – С 54-67.
62. Ненашева Н.М. Роль антилейкотриеновых препаратов в достижении контроля бронхиальной астмы / Н.М. Ненашева // Медицинский совет. – 2017. – №. 18. – с. 44-55.
63. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова; под ред. Ю.Л. Шевченко. – 2-е изд. – Москва : ОЛМА Медиа Групп, 2007. – 313 с. – ISBN 978-5-373-01011-5 (В пер.).
64. Одегова А. А. Сочетание артериальной гипертензии и бронхиальной астмы: клинико-функциональные особенности, возможности антигипертензивной терапии: дисс. канд. мед. наук : 14.01.05 / Одегова Алла Андреевна. – Пермь. – 2018. – 114 с.
65. Остроумова О.Д. Бронхиальная астма и сердечно–сосудистые заболевания / О.Д. Остроумова, И.В. Голобородова, Н.Ю. Воеводина, В.М. Фомина [и др.] // Consilium Medicum. – 2018. – № 5. – С. 8–16.
66. Перельман Н.Л. Многолетняя динамика качества жизни, связанного со здоровьем, у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. – 2018. – №6 (28). – С. 708-714.
67. Петрова И.Л. Качество жизни у больных хроническими обструктивными заболеваниями с коморбидными состояниями / И.Л. Петрова, В.Ф. Ушаков, К.Д. Абдурасулов, О.В. Шевченко др. // Медицинская наука и образование Урала. 2016. – № 2 (86). – С. 41-44.
68. Приказ Минздрава России от 27 мая 2002 г. № 163 «Отраслевой стандарт. Клинико-экономические исследования. Общие положения. ОСТ 91500.14.0001-2002»
69. Приступа Л. Н. Исследование провоспалительного действия лептина при ассоциации бронхиальной астмы и висцерального ожирения / Л.Н. Приступа, А.А. Фадеева // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2012. – № 1. – С. 112-117.
70. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. А. Г. Чучалина. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 800 с.
71. Путилина М.В. Коморбидный пациент в реальной клинической практике / М.В. Путилина // Consilium Medicum. – 2017. –№ 2. – С. 71 –79.
72. Респираторная медицина : руководство : в 3 т. / Российское респираторное общество ; под редакцией академика РАН А. Г. Чучалина. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Литтерра, 2017. Т.1 - 640 с. : ил. – ISBN 978-5-4235-0262-1.

73. "Рощина А.А. Артериальная гипертензия у больных бронхиальной астмой: клинико-функциональные взаимоотношения и возможности медикаментозной коррекции: автореферат дис. канд. мед. наук : 14.01.04 / Анна Алексеевна Рощина. – Саратов, 2011. – 24с.

74. Рягина В.А. Анализ прямых затрат на терапию бронхиальной астмы в различных субъектах Российской Федерации / В.А. Рягина // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2018. – №2. – С. 114.

75. Сагирова Р. И. Взаимосвязь адипокинов и гормонально-метаболических показателей у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с бронхиальной астмой : автореф. дисс. канд. мед. наук. : 14.01.02 / Сагирова, Рената Ильясовна; науч. Рук. Научный руководитель: А.Ф. Вебровой. – Самара, 2017. – 24 с.

76. Смирнова О. В. Фармакоэкономические аспекты бронхиальной астмы / О. В. Смирнова // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2004. – № 3 (3). – С. 40-46.

77. Собко Е.А. Клиническая эффективность и фармакоэкономический анализ аллергенспецифической иммунотерапии у пациентов с аллергической бронхиальной астмой легкого и среднетяжелого течения / Е.А. Собко, Н.В. Гордеева, А.Ю. Крапошина, И.А. Соловьева [и др.] // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2015. – № 2 (8). – С. 29-37.

78. Собко Е.А. Оценка показателей качества жизни и уровня контроля у больных бронхиальной астмой молодого возраста / Е.А. Собко, И.А. Соловьева, И.В. Демко, К.С. Юровская [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017. – № 66. – С. 8-13.

79. Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации : отчет по исследованию / [М. В. Авксентьева и др.] ; [под ред. В. В. Омеляновского] ; Региональный благотворительный общественный фонд содействия деятельности в сфере пропаганды здорового образа жизни "Качество жизни". - Москва : РБОФ "Качество жизни", 2010. – 30 с.

80. Спичкина В.Л. Клинико-функциональные особенности течения артериальной гипертензии у больных бронхиальной астмой : автореферат дис. канд. мед. наук : 14.00.05 / Валерия Львовна Спичкинаю. – Рязань, 2007. – 24с.

81. Суворова А. В. Динамика показателей состояния здоровья детей и подростков СанктПетербурга за 20-летний период / А.В. Суворова, И.Ш. Якубова, Т. С. Чернякина // Гигиена и санитария. – 2017. – № 4(96). – С. 332–338.

82. Сухова, Е.В. Бронхиальная астма: фактор деформации личности и снижения качества жизни [Текст] : монография / Е. В. Сухова, И. Л. Фридман ; М-во образования и науки

Российской Федерации, Самарский гос. экономический ун-т. – Самара : Изд-во Самарского гос. экономического ун-та, 2011. – 98, [1] с. : ил., табл.; 21 см.; ISBN 978-5-94622-337-9.

83. Терехова Е.П. Профилактическая эффективность аллергенспецифической иммунотерапии / Е.П. Терехова // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 1. – С. 30-36.

84. Титова О.Н. Динамика показателей заболеваемости бронхиальной астмой взрослого населения Санкт-Петербурга/ О.Н. Титова, В.Д. Куликов // Медицинский альянс. – 2017. – № 1. – С. 59-67.

85. "Урясьев О.М. Бронхиальная астма и коморбидные состояния: частота, клинические взаимодействия и оптимизация лечения : Дисс... д-ра. мед. наук: 14.01.04 / Урясьев Олег Михайлович; – Рязань, 2013. – 309 с.

86. Ушаков В.Ф. Пути оптимизации качества жизни больных бронхиальной астмой тяжелого течения с коморбидными состояниями при длительной диспансеризации / В.Ф. Ушаков, Т.В. Зуевская, Е.В. Садриева, О.В. Шевченко [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. 2017. – № 3 (91). – С. 19-22.

87. Ушаков В.Ф. Клиническое течение бронхиальной астмы с сопутствующей артериальной гипертензией / В.Ф. Ушаков, И.П. Кушникова, О.О. Рыбалка // Вестник СурГУ. Медицина. – 2013. – № 1. – С. 37–41.

88. Фомина Д.С. Бронхиальная астма и коморбидные состояния: дифференцированный подход к ведению пациентов / Д.С. Фомина, Е.В. Ястребова, Е.Н. Бобрикова // Лечебное дело. – 2015. – № 1. – С.69-74.

89. Фридман И.Л. Оценка качества жизни больных бронхиальной астмой / И.Л. Фридман // Казанский медицинский журнал. – 2010. – № 4 (91). – С. 499-501.

90. Фролова Е.В. Артериальная гипертензия / Е.В.Фролова // Российский семейный врач. – 2016. – № 2 (20). – С. 6-18.

91. Хлынова О.В. Проблема коморбидности с учетом состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией и кислотозависимыми заболеваниями / О.В. Хлынова, А.В. Туев, Л.Н. Береснева, А.В. Агафонов // Казанский медицинский журнал. –2013. – № 1. – С. 80–85.

92. Царев С.В. Особенности использования будесонида при лечении аллергического ринита / С.В. Царев // Медицинский совет. – 2016. –№7. – С. 82-85.

93. Черняк Б.А. Эпидемиология бронхиальной астмы : Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина; М.: Изд-во «Атмосфера», 2008. 8-21 с.

94. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Белевский А.С. [и др.] Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы // Пульмонология. 2014. № 2. С. 11–32.
95. Шмелев Е.И. Бронхиальная астма в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: особенности диагностики и лечения / Е.И. Шмелев // Справочник поликлинического врача. – 2006. – № 7. – с. 33-38
96. Ягудина Р.И. Критерии эффективности в фармакоэкономическом анализе / Р.И. Ягудина, В.Г. Серпик, В.В. Бабий, Д.Т. Угрехелидзе // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2017. – №3(5). – С. 5-10.
97. Abraham B. ENFUMOSA cross-sectional European multicenter study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. / B. Abraham, J.M. Antó, E. Barreiro et al // Eur Respir J. – 2003. – Vol.22: – P. 470–477;
98. Abramson M.J. Injection allergen immunotherapy for asthma / M.J. Abramson, R.M. Puy, J.M. Weiner // Cochrane Database Syst Rev. – 2010. – Vol.8. – URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001186.pub2> (дата обращения: 10.12.2015).
99. Abramson M. J. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta – analysis of randomized controlled trials / M. J. Abramson, R.M. Puy, J.M. Weiner // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1995. – Vol.151. – P. 969 –974.
100. Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and World Allergy Organization World Allergy and Asthma Congress, 22-26 June 2013, Milan, Italy // Allergy. – 2013. –Vol. 68. –P. 1-744.
101. Accordini S. Poor control increases the economic cost of asthma. A multicentre populationbased study / S. Accordini, M. Bugiani, W. Arossa, S. Gerzeli [et al.] // Int Arch Allergy Immunol. – 2006. – Vol. – 141. – P. 189–198.
102. Accordini S. The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. / S. Accordini, A.G. Corsico, M. Braggion , M.W. Gerbase [at al.] // International Archives of Allergy and Immunology. – 2013. – Vol. 160 – P. 93–101.
103. Adachi M. Asthma control and quality of life in a real-life setting: a cross-sectional study of adult asthma patients in Japan (ACQUIRE-2) / M. Adachi, S. Hozawa, M. Nishikawa, A. Yoshida [et al.] // J Asthma. – 2019. – Vol.56(9) – P. 1016-1025.
104. Agache I. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma / I. Agache, S. Lau, C.A. Akdis, S. Smolinska [et al.] // Allergy. – 2019 – Vol.74(5) – P. 855-873.

105. Ageing // World Health Organization : [site]. – URL: <https://www.who.int/health-topics/ageing> (date of retrieved 2014-01-27).
106. Akdis C. Highlighting research needs in allergy. / C. Akdis, N. Papadopoulos // EAACI newsletter. – 2012. – Vol. 29. – P. 7.
107. Allergen-Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Rhinoconjunctivitis and/or Asthma: Comparative Effectiveness Review [Internet] / S.Y. Lin, N. Erekosima, C. Suarez-Cuervo, M. Ramanathan [et al.]. – Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2013 Mar. – Report No.: 13-EHC061-EF. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK133240/> (date of treatment 10.01.2018).
108. Amin H.S. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections / H.S. Amin, G.M. Liss, D.I. Bernstein // *J Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 117(1) – P. 169-175.
109. Anderson H.R. 50 years of asthma: UK trends from 1955 to 2004 / H.R. Anderson, R. Gupta, D.P. Strachan, E.S. Limb // *Thorax.* – 2007. – Vol. 62 (1) – P. 85-90.
110. Arlian L.G. The biology of dust mites and the remediation of mite allergens in allergic disease / L.G. Arlian, T.A. Platts-Mills // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2001. – Vol. 107 (3 Suppl). – P. 406-413.
111. Asaria M. Health economic analysis of allergen immunotherapy for the management of allergic rhinitis, asthma, food allergy and venom allergy: A systematic overview / M. Asaria, S. Dhimi, R. Ree, R.G. Wijk // *Allergy.* – 2018. – Vol. 73(2) – P. 269-283.
112. Asthma // World Health Organization : [site]. – 2020. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (date of retrieved 2017-01-21).
113. Asthma Facts. // United States Environmental Protection Agency, 2020. – URL: http://www.epa.gov/asthma/pdfs/asthma_fact_sheet_en.pdf. (date of treatment 20.10.2017)
114. Aumann I. Epidemiology and costs of asthma in Germany - a systematic literature review. / I. Aumann, A. Prenzler, T. Welte, A. Gillissen // *Pneumologie.* – 2014. – Vol. 68. – P. 557–567.
115. Bach P.B. New math on drug cost-effectiveness / P.B. Bach // *N Engl J Med* – 2015. – Vol. 373. – P. 1797–1799.
116. Bahadori K. Economic burden of asthma: a systematic review / K. Bahadori, M.M. Doyle-Waters, C. Marra, L. Lynd // *BMC Pulm Med.* – 2009. – Vol. 9(24) P.1-16.
117. Barber B.L. Impact of the global on patient perceivable change in an asthma specific QOL questionnaire. / B.L. Barber, N.C. Santanello, R.S. Epstein // *Qual Life Res.* – 1996. – Vol. 5 – P. 117-122.
118. Barlow J. Self-management approaches for people with chronic conditions: a review / J. Barlow, C. Wright, J. Sheasby, A. Turner at al // *Pat Educ Counsel.* – 2002. – Vol. 48. – P. 177–187.

119. Barnard A. Asthma and older people in general practice / A. Barnard, C.D. Pond, T.P. Usherwood // *MJA*. – 2005. – Vol. 183. – P. 41–43.
120. Barnes P.J. The Asthma Control Questionnaire as a clinical trial endpoint: past experience and recommendations for future use [Text] / P.J. Barnes, T.B. Casale, R. Dahl [et al.] // *Allergy*. – 2014. – Vol. 69(9). – P. 1119–1140.
121. Barnett S. Costs of asthma in the United States: 2002-2007 / S. Barnett, T. Numagambetov // *JACI*. – 2011 – Vol. 127 – P.145-152.
122. Basomba A. Allergen vaccination with a liposome-encapsulated extract of *Dermatophagoides pteronyssinus*: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asthmatic patients. / A. Basomba, A.I. Tabar, D.H. de Rojas, B.E. García [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2002. – Vol.109 – P.943-948.
123. Bateman E. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study / E. Bateman, J. Bousquet, G.L. Braunstein // *Eur. Respir. J.*, 2001. – Vol.17, P. 589-595.
124. Bateman E.D. Global Initiative for Asthma 2016-derived asthma control with fluticasone propionate and salmeterol: A Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) study reanalysis / E.D. Bateman, W. Busse, S.E. Pedersen, J. Bousquet [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2019. – Vol. 123(1). – P. 57–63.
125. Bateman E. Overall asthma control: The relationship between current control and future risk / E. Bateman, H. Reddel, G. Erikson [et al.] // *J Allergy Clin. Immunol*. – 2010. – Vol. 125(3). – P. 600–608.
126. Batozhargalova B.T. Meta-analysis of the prevalence of asthma-like symptoms and asthma in Russia (according to the results of ISAAC) / B.T. Batozhargalova, Yu.L. Mizernitsky , M.A. Podolnaya // *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatric*. – 2016 – № 4 (61). – P. 59-69.
127. Battaglia S. Asthma in the elderly: a different disease? / S. Battaglia, A. Benfante, M. Spatafora, N. Scichilone // *Breathe* – 2016. – Vol. 12. – P. 18–28.
128. Bernstein D.I. Surveillance of systemic reactions to subcutaneous immunotherapy injections: year 1 outcomes of the ACAAI and AAAAI collaborative study. / D.I. Bernstein, T. Epstein, K. Murphy-Berendts, G.M. Liss // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2010. –Vol. 104(6). P. 530-535.
129. Bernstein D.I. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001 / D.I. Bernstein, M. Wanner, L. Borish, G.M. Liss // *J Allergy Clin Immunol*. – 2004. – Vol. 113(6). – P. 1129-1136.
130. Berto P Economic evaluation of sublingual immunotherapy vs symptomatic treatment in adults with pollen-induced respiratory allergy: the Sublingual Immunotherapy Pollen Allergy Italy

(SPAI) study. / Berto P, Passalacqua G, Crimi N, Frati F, Ortolani C, Senna G, [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol* – 2006. – Vol. 97 – P. 615-621.

131. Berzhets V.M. Diagnosis and treatment of allergic diseases in patients with house-dust mite sensibilization / V.M. Berzhets, S.V. Khlgatian, E.A.Koreneva, V.A. Ksenofontova [et al.] // *J Health & education millennium*. – 2014. – Vol. 16 (3). – P. 54-61.

132. Besh O.M. ASIT therapy: advantages and adverse effects. own results and literature data / O.M. Besh, D.I. Besh, O. O. Sorokopud, M.O. Kondratiuk // *Wiad Lek.* – 2018. – Vol. 71. – P. 341-345.

133. Bischoff E. Comprehensive self management and routine monitoring in chronic obstructive pulmonary disease patients in general practice: randomised controlled trial / E. Bischoff, R. Akkermans, J. Bourbeau, W. Chris // *BMJ*. – 2012. – Vol. 345. – P. 1-12.

134. Boulet L. Asthma in the elderly patient / L. Boulet // *Asthma Res Pract.* – 2016. – Vol. 2(3). – eCollection 2016. – URL: <https://doi.org/10.1186/s40733-015-0015-1> (date of treatment 20.10.2016).

135. Bousquet J. Severe chronic allergic (and related) diseases: a uniform approach--a MeDALL--GA2LEN--ARIA position paper / J. Bousquet, J.M. Anto, P. Demoly, H. J. Schünemann [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2012. – Vol. 158. – №3. – P. 216–231

136. Bousquet P.J. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey. / P.J. Bousquet S. Chinn, C. Janson, M. Kogevinas, [et al.] // *Allergy*. – 2007. – Vol. 62(3). – P. 301-309.

137. Bousquet J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Phase 4 (2018): Change management in allergic rhinitis and asthma multimorbidity using mobile technology / J. Bousquet, P.W.Hellings, I. Agache, M. Zidarn [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2019. – Vol. 143(3). – P. 864-879.

138. Bousquet J. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy / J. Bousquet, O. Pfaar, A. Togias, H.J. Schünemann [et al.] // *Allergy*. – 2019. – Vol. 74(11). – P. 2087-2102.

139. Boussoffara L. Asthma control and quality of life / L Boussoffara, N.K. Boudawara, M. Loukil, I. Touil // *Rev Pneumol Clin.* – 2017. – Vol. 73(5). – P. 225-230.

140. Bozek A. COPD and comorbidities in elderly people / A. Bozek, B. Rogala, P. Bednarski // *J Asthma*. – 2016. – Vol. 53(9). – P.943-947.

141. Briggs A. Cost-effectiveness of asthma control: an economic appraisal of the GOAL study / A. Briggs, J. Bousquet, M. Wallace, W.W. Busse [et al.] // *Allergy*. – 2006. – Vol. 61(5). – P. 531–536.

142. Budde J. Is aging a "comorbidity" of asthma? / J. Budde, G.S. Skloot // *Pulm Pharmacol Ther.* – 2018. – Vol. 52. – P. 52-56.

143. Burke H. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis / H. Burke, J. Leonardi-Bee, A. Hashim [et al.] // *Pediatrics*. – 2012. – Vol. 129(4). – P. 735–744.
144. Burney P. The global burden of chronic respiratory disease in adults / P. Burney, D. Jarvis., R. Perez-Padilla // *Int J Tuberc Lung Dis*. – 2015. – Vol.19(1). – P. 10-20.
145. Calabria C. The GILL study: glycerin induced local reactions in immunotherapy / C. Calabria, C. Coop, M. Tankersley // *J Allergy Clin Immunol*. – 2008. – Val.121 – P.222-6.
146. Calabria C. The LOCAL study: Local reactions do not predict local reactions in allergen immunotherapy / C. Calabria, C. Coop, M. Tankersley // *J Allergy Clin Immunol*. – 2009. – 124. – P.739-44.
147. Caminati M. Incidence and risk factors for subcutaneous immunotherapy anaphylaxis: the optimization of safety / M. Caminati, A.R. Dama, I. Djuric, M. Montagni [et al.] // *Expert Review of Clinical Immunology*, – 2015. – Vol. 11(2) – P. 233-245.
148. Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine / D. Campbell-Scherer // *Evid. Based Med*. – 2010. – Vol.15(6): – P.165–166.
149. Canonica G.W. Clinical efficacy of sublingual immunotherapy tablets for allergic rhinitis is unlikely to be derived from in vitro allergen-release data / G.W. Canonica, P. Devillier, T. Casale, P. Demoly [et al.] // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2019. – Vol.15(9). – P. 921-928.
150. Canonica G.W. Efficacy and safety of SQ house dust mite (HDM) SLIT-tablet treatment of HDM allergic asthma / G.W. Canonica, J.C. Virchow, P. Ziegelmayer, C. Ljørring // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2016 – Vol. 12(8) – P. 805-815.
151. Cardona V. Immunotherapy in allergic rhinitis and lower airway outcomes / V. Cardona, O. Luengo, M. Labrador-Horrillo // *J. Allergy*. – 2017 – Vol. 72(1) P. 35-42.
152. Caughey G.E. Comorbid chronic diseases, discordant impact on mortality in older people: a 14-year longitudinal population study / G.E. Caughey, E.N. Ramsay, A.I. Vitry, A.L. Gilbert [et al.] // *J Epidemiol Community Health*. – 2010 – Vol. 64(12) – P. 1036-1042.
153. Caughey G.E. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia / G.E. Caughey, A.I. Vitry, A.L. Gilbert, E.E. Roughead // *BMC Public Health*. – 2008 – Vol. 8. – P. 221.
154. Cazzola M. Cardiovascular disease in asthma and COPD: A population-based retrospective cross-sectional study / M. Cazzola, L. Calzetta, G. Bettoncelli, C. Cricelli [et al.] // *Respir. Med*. – 2012. – Vol. 106 – P. 249–256.
155. Chapman K. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease / K. Chapman, D. Mannino, J. Soriano, P.A. Vermeire [et al.] // *Eur. Respir. J*. – 2006. – Vol. 27. – P. 188—207.

156. Chuchalin A.G. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A.G. Chuchalin, N. Khaltayev, N.S. Antonov, D.V. Galkin [et al.] // *International Journal of COPD*. – 2014. Vol. 9. – P. 963-74.
157. Ciprandi G. The best allergen immunotherapy choice for mite allergic patients / G. Ciprandi, C. Incorvaia, S. Masieri, S. Buttafava [et al.] // *Expert Review of Clinical Immunology* – 2016 – Vol. 12(6) – P. 603-604.
158. Comberiati P. Allergen-Specific Immunotherapy for Respiratory Allergy in Children: Unmet Needs and Future Goals / P. Comberiati, G.L. Marseglia, S. Barberi, G. Passalacqua [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2017. – Vol. 5(4). – P. 946-950.
159. Committee on the safety of medicines. CSM update. Desensitizing vaccines. // *BMJ*. – 1986. – Vol. 293 – P. 948.
160. Coop C. Patient's perceptions regarding local reactions from allergen immunotherapy / C. Coop, M. Tankersley // *Ann Allergy Asthma Immunol* – 2008. – Vol. 101 – P. 96-100.
161. Costa D.D. Asthma control in the quality of life levels of asthmatic patients' caregivers: a systematic review with meta-analysis and meta-regression / D.D. Costa, P.M. Pitrez, N.F. Barroso, C. Roncada // *J Pediatr (Rio J)*. – 2019. – Vol. 95(4). – P. 401-409.
162. Cox L. Subcutaneous allergen immunotherapy for allergic disease: examining efficacy, safety and cost-effectiveness of current and novel formulations. / L. Cox, M. Calderon, O. Pfaar // *Immunotherapy*. – 2012. – Vol. 4. – P. 601-616.
163. Cutler R.L. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review / R.L. Cutler, F. Fernandez-Llimos, M. Frommer, C. Benrimoj [et al.] // *BMJ Open*. – 2018. – Vol. 8(1). – e016982.
164. DaVeiga S.P. Systemic reactions associated with subcutaneous allergen immunotherapy: timing and risk assessment. / S.P. DaVeiga, X. Liu, K. Caruso, S. Golubski, [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2011. Vol. 106. – P. 533-537.
165. Demoly P. The Potential Role of Allergen Immunotherapy in Stepping Down Asthma Treatment / P. Demoly, M. Makatsori, T.B. Casal, M.A. Calderon // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2017. Vol. 5(3). – P.640-648.
166. Des Roches A. Immunotherapy with a standardized dermatophagoides pteronyssinus extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation / A. Des Roches, L. Paradis, J. Knani, A. Hejjaoui [et al.] // *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 1996. – Vol. 51(6). – P. 430-433.
167. Dhami S. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis / S. Dhami, A. Kakourou, F. Asamoah, I. Agache [et al.] // *Allergy*. – 2017. – Vol. 72(12). – P. 1825–1848.

168. Diette G.B. Asthma in older patients: factors associated with hospitalization / G.B. Diette, J.A. Krishnan, F. Dominici, E. Haponik [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2002. – Vol. 162 – P. 1123–32.
169. Douglas G. Asthma / G. Douglas, K.S. Elward. – London: Manson Pub, 2010. – 176 p.
170. Drummond M. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes* – fourth edition. / ed M. Drummond [et al.]; – New York : Oxford University Press, 2015. – 464 p.
171. Ellis A.K. Sublingual immunotherapy tablet for the treatment of house dust mite allergic rhinitis in Canada: an alternative to minimize treatment costs? / A.K. Ellis, R. Gagnon, E. Hammerby, A. Lau [et al.] // *Allergy Asthma Clin Immunol.* – 2019. – №27. – P.15-27.
172. Fanta C.H. Asthma / C.H. Fanta // *New England Journal of Medicine.* – 2009. – Vol. 360(10). – P. 1002–1014.
173. Feinstein A.R. The Pretherapeutic classification of co morbidity in chronic diseases / A.R. Feinstein // *J. Chronic Diseases.* – 1970. – Vol. 23(7) – P. 455–468.
174. Fortin M. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice / M. Fortin, G. Bravo, C. Hudon, A. Vanasse, [et al.] // *Ann. Fam. Med.* – 2005. – Vol.3(3). – P. 223-228.
175. Fortin M. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review / M. Fortin, L. Lapointe, C. Hudon, A. Vanasse [et al.] // *Health Qual. Life Outcomes.* – 2004. – Vol. 2(51). – P. 1–12.
176. Fuseini H. Mechanisms Driving Gender Differences in Asthma / H. Fuseini, D.C. Newcomb // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2017. – Vol. 17(3) – P. 19.
177. Guideline recommendations on the use of allergen immunotherapy in house dust mite allergy: time for a change? / M. A. Calderón [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 140, No 1. – P. 41-52.
178. Giouleka P. Body mass index is associated with leukotriene inflammation in asthmatics / P. Giouleka, G. Papatheodorou, P. Lyberopoulos, A. Karakatsani [et al] // *European Journal of Clinical Investigation.* – 2011. – Vol. 41(1). – P. 30-38.
179. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. // *J. Lancet,* – Vol. 388(10053). – P. 1545–1602.
180. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* – updated 2017. – Global Initiative for Asthma (GINA), 2017. – 156 p. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/wmsGINA-2017-main-report-final_V2.pdf (date of treatment 02.09.2017)
181. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* – updated 2020. – Global Initiative for Asthma (GINA), 2020. – 210 p. [Electronic Resource]. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf (date of treatment 02.02.2020)

182. Głobińska A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Diverse mechanisms of immune tolerance to allergens / A. Głobińska, T. Boonpiyathad, P. Satitsuksanoa, M. Kleuskens [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2018. – Vol. 121(3). – P. 306-312.
183. Gryshylo P.V. Types of allergen-specific immunotherapy, indications for use, effectiveness in bronchial asthma and other allergic diseases / P.V. Gryshylo // *Asthma and allergy.* 2016 – №21. – P. 62–66.
184. Gunawardana N.C. New approaches to allergen immunotherapy / N.C. Gunawardana, S.R. Durham // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2018. – Vol. 121(3) – P. 293–305.
185. Halterman J.S. The impact of childhood asthma on parental quality of life / J.S. Halterman, H.L. Yoos, K.M. Conn, P.M. Callahan [et al.] // *J. Asthma.* – 2004. – Vol.41. – № 6. – P. 645–653.
186. Hankin C.S. Allergy immunotherapy: what is the evidence for cost saving? / C.S. Hankin, L. Cox // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2014. – Vol. 14(4). – P. 363-370.
187. Harr T. Disponibilité de la désensibilisation en allergologie aujourd’hui : étape ou tournant historique? / T. Harr, F. Spertini, J. Seebach // *Rev Med Suisse.* – 2017. – Vol. 13(557) – P. 731-732.
188. Hekking P.P. Comorbidities in difficult-to-control asthma / P.P. Hekking, M. Amelink, R.R. Wener, M.L. Bouvy [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2018. – Vol.6 (1). – P. 108–113.
189. Inoue H. Pathophysiological characteristics of asthma in the elderly: a comprehensive study / H. Inoue, A. Niimi, T. Takeda, H. Matsumoto [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2014. – Vol. 113(5). – P. 527–53.
190. Jacobsen L. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 1—year follow-up on the PAT study / L. Jacobsen, B. Niggemann, S. Dreborg, H A Ferdousi [et al.] // *Allergy.* – 2007. – Vol. 62. – № 8. – P. 943–948.
191. Jantunen J. Multimorbidity in Asthma, Allergic Conditions and COPD Increase Disease Severity, Drug Use and Costs: The Finnish Pharmacy Survey / J. Jantunen, T. Haahtela, J. Salimäki, M. Linna // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2019. – Vol. 179(4). – P. 273–280.
192. Jonathan C. Lebrikizumab treatment in adults with asthma / C. Jonathan, L. Robert, H. Nicola, Phillip E Korenblat [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 1088–1098.
193. Jutel M. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoconomics / M. Jutel, I. Agache, S. Bonini, A.W. Burks [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2016. – Vol. 137 (2). – P. 358–368.
194. Kebede B. Association of Asthma Control and Metered-Dose Inhaler Use Technique among Adult Asthmatic Patients Attending Outpatient Clinic, in Resource-Limited Country: A

Prospective Study / B. Kebede, G. Mamo, A. Molla // *Can Respir J.* – 2019. – Article ID 6934040. – URL : <https://doi.org/10.1155/2019/6934040> (date of treatment 10.01.2020).

195. Klimek L. Clinical use of adjuvants in allergen-immunotherapy/ L. Klimek, C.B. Schmidt-Weber, M.F. Kramer, M.A. Skinner [et al.] // *Expert Review of Clinical Immunology.* – 2017 – Vol 13(6). – P. 599–610.

196. Kristiansen M. Allergen immunotherapy for the revention of allergy: A systematic review and meta-analysis / M. Kristiansen, S. Dhimi, G. Netuveli, S. Halken [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2017. – Vol. 28(1). – P. 18-29.

197. Lai C. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the international Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) / C. Lai, R. Beasley, J. Crane, J.Shah [et al.] // *Thorax* – 2009. – Vol. 64(6). – P. 476–483.

198. Larenas-Linnemann D. What you should not miss from the systematic reviews and meta-analyses on allergen-specific immunotherapy in 2017 / D. Larenas-Linnemann, J.A. Luna-Pech, C. Opim // *Allergy Clin Immunol.* – 2018. – Vol. 18(3). – P. 168-176.

199. Lau S. Early exposure to house-dust mite and catallergens and development of childhood asthma: a cohort study. / S. Lau, S. Illi, C. Sommerfeld, B. Niggemann [et al.] // *Multicentre Allergy Study Group. Lancet.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1392-1397.

200. Leader B.A. Immunotherapy compliance: comparison of subcutaneous versus sublingual immunotherapy / B.A. Leader, M. Rotella, L. Stillman, J.M. DelGaudio [et al.] // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2016. – Vol. 6(5). – P. 460–464.

201. Li M. Analysis of adverse reactions induced by subcutaneous immunotherapy against dust mite allergy in 234 cases with allergic rhinitis and asthma / M. Li, X. Wang, H. Jiang, Q. Wang // *Zhonghua Er Ke Za Zhi* – 2012. – Vol. 50(10). – P. 726-31.

202. Lim C.E. Comparison of Pediatric and Adult Systemic Reactions to Subcutaneous Immunotherapy / C.E. Lim, C.P. Sison, P. Ponda // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2017. – Vol. 5(5). – P. 1241-1247.

203. Lin C.H. Subcutaneous versus sublingual immunotherapy / C.H. Lin, S. Alandijani, R.F. Lockety // *Expert Review of Clinical Immunology.* – 2016. Vol. 12(8). – P. 801–803.

204. Lind N. Comorbidity and Multimorbidity of Asthma and Allergy and Intolerance to Chemicals and Certain Buildings / N. Lind, A. Söderholm, E. Palmquist, L. Andersson [et al.] // *J Occup Environ Med.* – 2017. – Vol. 59(1). – P. 80–84.

205. Lins L. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review / L. Lins, F.M. Carvalho // *SAGE Open Med.* – 2016. – Vol. 4. – P. 4.

206. Lomper K. Effects of depression and anxiety on asthma-related quality of life / K. Lomper, A. Chudiak, I. Uchmanowicz, J. Rosińczuk [et al.] // *Pneumonol Alergol Pol.* – 2016. – Vol. 84(4). – P. 212-221.
207. Loughheed D. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults / M.D. Loughheed, C. Lemiere. F.M. Ducharme, C. Licskai // *Can Respir J.* – 2012. – Vol. 19(2). – P. 127–164.
208. Luben R. Sociodemographic and lifestyle predictors of incident hospital admissions with multimorbidity in a general population, 1999-2019: the EPIC-Norfolk cohort / R. Luben, S. Hayat, N. Wareham, P.P. Pharoah [et al.] // *BMJ Open.* – 2020 – Vol. 10(9) – P. e042115.
209. Madsen F. Safety of allergen immunotherapy: A 10-year prospective study / F. Madsen, K. Sidenius, H. Enevoldsen, L. Frølund [et al.] // *J. Allergy Clin Immunol.* – 2016. – Vol. 138. – P. 1494-1495.
210. Makovski T.T. Role of clinical, functional and social factors in the association between multimorbidity and quality of life: Findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE) / T.T. Makovski, G. Le Coroller, P. Putrik, Y.H. Choi // *PLoS One.* – 2020 – Vol. 15(10) – P. e0240024
211. Mannan S. Allergen immunotherapy / S. Mannan // *Immunotherapy.* – 2017. – Nov. – Vol 9(15). – P. 1199-1200.
212. Martinis M. Sex and Gender Aspects for Patient Stratification in Allergy Prevention and Treatment / M. De Martinis, M.M. Sirufo, M. Suppa, D. Di Silvestre // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21(4). – P.1535.
213. McDonald V.M. Health-related quality of life burden in severe asthma / V.M. McDonald, S.A. Hiles, K.A. Jones, V.L. Clark, J. Yorke // *Med J Aust.* – 2018. – Vol. 16(209(S2)). – P. S28-S33.
214. Meteran H. SQ house dust mite sublingual immunotherapy for the treatment of adults with house dust mite-induced allergic rhinitis / H. Meteran V. Backer // *Expert Review of Clinical Immunology.* – 2019 –Vol. 15(11). – P. 1127-1133.
215. Moraes T.J. Epidemiology of Asthma and Influence of Ethnicity / T.J. Moraes, M.R. Sears, P. Subbarao // *Semin Respir Crit Care Med.* – 2018. – Vol. 39(1). – P. 3-11.
216. Morgan W.J. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma / W.J. Morgan, E.F. Crain, R.S. Gruchalla, G.T. O'Connor [et al.] // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 351(11). – P.1068–1080.
217. Mosbech H. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial / H. Mosbech, R. Deckelmann, F. Blay, E.A. Pastorello [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 134(3). – P. 568–575.

218. Nacaroglu H.T. Local and systemic reactions to subcutaneous allergen immunotherapy: Ten years' experience in a pediatric clinic / H.T. Nacaroglu, S.B. Erdem, O. Sumer, S. Karaman [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2016. – Vol. 116(4). – P. 349-53.
219. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey (NHAMCS) // Centers For Disease Control and Prevention, 2017. – URL: http://www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/nhamcs_emergency/2010.pdf. (date of treatment 25.10.2017).
220. Nunes C. Asthma, from childhood to adulthood: a prospective 20-year longitudinal study of a cohort of asthmatics / C. Nunes, S. Ladeira // *J Investig Allergol Clin Immunol.* – 2002. – Vol. 12(4). – P. 242–249.
221. Nunes C. Asthma costs and social impact / C. Nunes, A.M. Pereira, M. Morais-Almeida // *Asthma Research and Practice.* – 2017 – Vol. 3(1) – P. 1-11.
222. Ober C. The Genetics of Asthma and Allergic Disease: A 21st Century Perspective / Ober C., Yao Tsung-Chieh // *J Immunol Rev.* – 2011 – Vol. 242(1). – P. 10–30.
223. Ohashi Y. Risk factors for adverse systemic reactions occurring during immunotherapy with standardized Dermatophagoides farinae extracts / Y. Ohashi, Y. Nakai, A. Tanaka, Y. Kakinoki et.al. // *Acta Otolaryngol Suppl.* – 1998 – V. 538 – P. 113-117.
224. Oluwole O. Asthma diagnosis among children along an urban-rural gradient / O. Oluwole, D.C. Rennie, A. Senthilselvan, R. Dyck // *J Asthma.* – 2018. – Vol. 55(11). – P.1242-1252.
225. Ortega H. The role of mepolizumab in atopic and nonatopic severe asthma with persistent eosinophilia [Text] / H. Ortega, G. Chupp, P. Bardin, A. Bourdin [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44(1). – P. 239–241.
226. Partridge M.R. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study / M.R. Partridge, T. Molen, S.E. Myrseth, W.W. Busse // *BMC Pulm Med.* – 2006. – Vol. 6. – Article number: 13. – URL: <https://doi.org/10.1186/1471-2466-6-13> (date of treatment 05.05.2018).
227. Passalacqua G. Comparison of allergenic extracts from different origins: the value of the FDA's bioequivalent allergy unit (BAU) / G. Passalacqua, J. Sastre, O. Pfaar, U. Wahn // *Expert Rev Clin Immunol.* – 2016. – Vol. 12(7). – P.733-739.
228. Pavord I.D. 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 / I.D. Pavord, N. Mathieson, A. Scowcroft, R. Pedersini [et al.] // *NPJ Prim Care Respir Med.* – 2017. – Vol. 27(1). – Article number: 17. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41533-017-0014-1> (date of treatment 15.01.2019).

229. Petersen K.D. Characteristics of patients receiving allergy vaccination: to which extent do socio-economic play a role? / K.D. Petersen, C. Kronborg, D. Gyrd-Hansen, R. Dahl, [et al.] // *Eur J Publ Health*. – 2011. – Vol. 21 – P. 323-328.
230. Platts-Mills T.A. Allergen avoidance in the treatment of asthma and rhinitis. / T.A. Platts-Mills // *N Engl J Med*. – 2003. – Vol. 349(3). – P. 2078.
231. Porsbjerg C. Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management / C. Porsbjerg, A. Menzies-Gow // *Respirology*. – 2017. – Vol. 22(4). – P. 651-661.
232. Posa D. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life / D. Posa, S. Perna, Y. Resch, C. Lupinek [et al.] // *J Allergy Clin Immunol* – 2017. – Vol. 139. – P. 541-550.
233. Rank M.A. Asthma expenditures in the United States comparing 2004 to 2006 and 1996 to 1998 / M.A. Rank, J.T. Liesinger, J.Y. Ziegenfuss, M.E. Branda [et al.] // *Am J Manag Care*. – 2012 – Vol. 18. – P. 499–504.
234. Rank M.A. Allergen immunotherapy safety: characterizing systemic reactions and identifying risk factors / M.A. Rank, C.L. Oslie, J.L. Krogman, M.A. Park [et al.] // *Allergy Asthma Proc*. – 2008. – Vol. 29. – P. 400-405.
235. Read J.R. Multimorbidity and depression: A systematic review and meta-analysis / J.R. Read, L. Sharpe, M. Modini, B.F. Dear // *J Affect Disord*. – 2017. – Vol. 221. – P. 36-46.
236. Reid M.J. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989 / M.J. Reid, R.F. Lockey, P.C. Turkeltaub, T.A. Platts-Mills // *J Allergy Clin Immunol*. – 1993 – Vol. 92. – P. 6-15.
237. Resch Y. Different IgE recognition of mite allergen components in asthmatic and nonasthmatic children / Y. Resch, S. Michel, M. Kabesch, C. Lupinek // *J Allergy Clin Immunol*. – 2015. – Vol. 136. – P. 1083-1091.
238. Rodriguez-Martinez C.E. Cost Effectiveness of Pharmacological Treatments for Asthma: A Systematic Review / C.E. Rodriguez-Martinez, M.P. Sossa-Briceño, J.A. Castro-Rodriguez // *Pharmacoeconomics*. – 2018. – Vol. 36(10) – P. 1165-1200.
239. Rogliani P. Airflow obstruction: is it asthma or is it COPD? / P. Rogliani, J. Ora, E. Puxeddu, M. Cazzola // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. – 2016. – Vol. 30(11). – P. 3007-3013.
240. Ronborg S. Cost-minimization analysis of sublingual immunotherapy versus subcutaneous immunotherapy for house dust mite respiratory allergic disease in Denmark / S. Ronborg, C.R. Johnsen, S. Theilgaard, A. Winhter // *J Med Econ*. – 2016 – Vol.8 (19) – P. 735-41.
241. Ross R.N. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of asthma: a meta-analysis of prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled studies / R.N. Ross, H.S. Nelson, I. Finegold // *Clin Ther*. – 2000. – Vol. 22. – P. 329-341.

242. Rydman R.J. Emergency Department Observation Unit versus hospital inpatient care for a chronic asthmatic population: a randomized trial of health status outcome and cost / R.J. Rydman, M.L. Isola, R.R. Roberts, R.J. Zalenski [et al.] // *Med. Care.* – 1998. – Vol. 36, N 4. – P. 599–609.
243. Sano H. Characteristics of phenotypes of elderly patients with asthma / H. Sano, T. Iwanaga, O. Nishiyama, A. Sano [et al.] // *Allergology International.* – 2016. – Vol. 65(2). – P. 204–209.
244. Sa-Sousa A. Prevalence of asthma in Portugal - The Portuguese National Asthma Survey / A. Sa-Sousa, M. Morais-Almeida, L.F. Azevedo, R. Carvalho [et al.] // *Clin Transl Allergy.* – 2012. – Vol. 2(1) – P. 15.
245. Schadlich P.K. Economic evaluation of specific immunotherapy versus symptomatic treatment of allergic rhinitis in Germany / P.K. Schadlich, J.G. Brecht // *Pharmacoeconomics.* – 2000. – Vol. 17. – P. 37–52.
246. Schmitt J. Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: Results from a large retrospective cohort study / J. Schmitt, K. Schwarz, E. Stadler, E.G. Wustenberg // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 136(6). – P.1511-1516.
247. Senna G.E. Subcutaneous allergen specific immunotherapy: best clinical practice as cornerstone for future development / G.E. Senna, M. Makatsori, M. Schiappoli, A.R. Dama // *J Eur Ann Allergy Clin Immunol.* – 2011. – Vol.43(5). – P. 135–140.
248. Shaaban R. Allergic rhinitis and onset of bronchial hyperresponsiveness: a population-based study / R. Shaaban, M. Zureik, D. Soussan, J.M. Antó [et al.] // *Ann J RespirCrit Care Med.* – 2007. – Vol. 17. – P. 659–666.
249. Shine S. Prevalence and associated factors of bronchial asthma among adult patients in Debre Berhan Referral Hospital, Ethiopia 2018: a cross-sectional study / S. Shine, S. Muhamud, A. Demelash // *BMC Res Notes.* – 2019. – Vol. 12(1) – P.608.
250. Soriano J.B. Pattern of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care / J.B. Soriano, G.T. Visick, H. Muellerova, N. Payvandi [et al.] // *Chest.* – 2005. – Vol. 128. – P. 2099–2107.
251. Spady D.W. Medical and Psychiatric Comorbidity and Health Care Use Among Children 6 to 17 Years Old / D.W. Spady, D. Schopflocher, L. Svenson, A.H. Thompson [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2005. – Vol. 159. – P. 231–237.
252. Stein M.M. Innate immunity and asthma risk in Amish and Hutterite farm children. / M.M. Stein, C.L. Hrusch, J. Gozdz, C. Igartua [et al.] // *N Engl J Med* – 2016. – Vol.375. – P. 411-421.
253. Stupka E. Asthma in seniors: Part 1. Evidence for underdiagnosis, undertreatment, and increasing morbidity and mortality / E. Stupka, R. deShazo // *Am J Med.* – 2009 – Vol. 122. – P. 6–11.

254. Su X. Prevalence of Comorbidities in Asthma and Nonasthma Patients: A Meta-analysis / X. Su, Y. Ren, M. Li, X. Zhao, L. Kong, J. Kang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95(22). – P. e3459.
255. Sullivan S. Extent, patterns, and burden of uncontrolled disease in severe or difficult-to-treat asthma / S. Sullivan, L. Rasouliyan, P. Russo, T. Kamath [et al.] // *Allergy*. – 2007. – Vol. 62. – P. 126–133.
256. Tattersall M.C. Late-Onset Asthma Predicts Cardiovascular Disease Events: The Wisconsin Sleep Cohort / M.C. Tattersall, J.H. Barnet, C.E. Korcarz, E.W. Hagen [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2016. – Vol. 5(9).
257. Tavakoli H. Canadian Respiratory Research Network. Ten-year trends in direct costs of asthma: a population-based study / H. Tavakoli, W. Chen, L. Lynd, T. Kendzerska [et al.] // *Allergy*. – 2017. – Vol. 2(72). – P. 291-299.
258. The Role of Immunotherapy in the Treatment of Asthma / S.Y. Lin, A. Azar, C. Suarez-Cuervo, G.B. Diette [et al.]. – Rockville (MD) : Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2018 Mar. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513535/> (date of treatment 10.05.2018). – Access mode: Free Books & Documents.
259. Tophof M.A. Side effects during subcutaneous immunotherapy in children with allergic diseases / M.A. Tophof, A. Hermanns, T. Adelt, P. Eberle [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol*. – 2018. – Vol. 29(3). – P. 267-274.
260. Uchmanowicz B. Health-related quality of life in patients with bronchial asthma / B. Uchmanowicz, S. Manulik, I. Uchmanowicz, J. Rosińczuk // *Pneumonol. Alergol. Pol*. – 2014. – Vol. 82(4). – P. 385–391.
261. Van den Akker, M. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature / M. Van den Akker, F. Buntinx, J. A. Knottnerus // *Eur J. Gen Pract*. – 1996. – № 2. – P. 65–67.
262. Vaswani L. Inadequate health insurance coverage a major factor in premature discontinuation of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis / L. Vaswani, Y.C. Liu, C.H. Parich, S. Vaswani // *Ear Nose Throat*. – 2011 – Vol. 90. – P. 170–173.
263. Vink N.M. Gender differences in asthma development and remission during transition through puberty: the TRacking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS) study / N.M. Vink, D.S. Postma, J.P. Schouten, J.G. Rosmalen [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol*. – 2010. – Vol. 126. – P. 498–504.
264. Vizuite J.A. Asthma, rhinitis, and nasal polyp multimorbidities [Article in En, Spanish] / J.A. Vizuite, J. Sastre, A.C. Bernal, C. Picado // *Arch Bronconeumol*. – 2019. – Vol. 55(3). – P. 146-155.

265. Vos T. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / T. Vos, A.D. Flaxman, M. Naghavi, R. Lozano [et al.] // *Lancet*. – 2012 – Vol. 380(9859). – P. 2163–2196. – doi:10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
266. Wahn U. Allergen immunotherapy for the polyallergic patient / U. Wahn // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. – 2016. – Vol. 16(6) – P. 571-575.
267. Wahn U. Real-world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma / U. Wahn, C. Bachert, J. Heinrich, H. Richter // *J Allergy*. – 2019. – Vol. 74. – P. 594-604.
268. Wallace D. Allergen immunotherapy: efficacy, persistence, consistency, and cost effectiveness / D. Wallace // *RUDN Journal of Medicine*. 2018. – Vol. 22(3). – P. 288–301.
269. Ware J.E. SF-36 Health Survey : Manual and interpretation guide / J.E. Ware, K.K. Snow, M. Kosinski. – Boston, Massachusetts : The Health Institute, New England Medical Center, 1993. – 198 p.
270. Wong P.H. Systemic reactions to immunotherapy during mountain cedarseason: implications for seasonal dose adjustment / P.H. Wong, J.M. Quinn, R.A. Gomez, C.N. Webb // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2017 – Vol. 5(5). – P.1438—1439.
271. Yanez A. Asthma in the elderly : what we know and what we have to know / A. Yanez, S-H. Cho, J.B. Soriano, L.J. Rosenwasser [et al.] // *WAO J*. – 2014. – Vol. 7. – P. 8.
272. Yepes-Núñez J.J. The impact of subcutaneous immunotherapy with *Dermatophagoides farinae* and *Dermatophagoides pteronyssinus* on the quality of life of patients with allergic rhinitis and asthma / J.J. Yepes-Núñez, C. Gómez, Y. Espinoza, R. Cardona [et al.] // *Biomedica*. – 2014. – Vol. 34(2). – P. 282–290.
273. Yukselen A. Role of immunotherapy in the treatment of allergic asthma / A. Yukselen, S.G. Kendirli // *World J Clin Cases*. – 2014. – Vol. 2(12). – P. 859–865.
274. Yukselen A. Two year follow-up of clinical and inflammation parameters in children monosensitized to mites undergoing subcutaneous and sublingual immunotherapy [Text] / A. Yukselen, S.G. Kendirli, M. Yilmaz, D.U. Altintas [et al.] // *Asian Pac. J. Allergy Immunol*. – 2013. – Vol. 31(3). – P. 233–241.
275. Zhang E. How does race and ethnicity effect the precision treatment of asthma? / E. Zhang, A.M. Levin, L.K. Williams // *Expert Rev Precis Med Drug Dev*. – 2019. Vol. 4(6). – P. 337–356.
276. Zhang P. Novel Insights on Sex-Related Differences in Asthma / P. Zhang, J. Zein // *Curr Allergy Asthma Rep*. – 2019. – Vol. 19(10). – P. 44.

277. Zolotareva O. Comorbidity of asthma and hypertension may be mediated by shared genetic dysregulation and drug side effects / O. Zolotareva, O.V. Saik, C. Königs, E.Y. Bragina, I.A. Goncharova // *Sci Rep.* – 2019. – Vol. 9(1). – P. 16302.

Учетная форма № 78

КАРТА АКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ											Отделением (кабинет) АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОЕ				
1. Фамилия, и. о. _____											Ист. бол.		Участок № _____		
Тел. служ. _____ Тел. дом. _____											Поликлиника				
4. Год рождения		Возрастные группы									Даты стационарного лечения				
		до 15	16-17	18-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	свыше 70 лет	Год	Длительность			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9					
5. Место работы _____											6. Пол		7. Контингент		
											М Ж		осыпк ч/с подросток		
											1 2		1 2 3		
8. ДИАГНОЗ основной, по поводу которого установлено АН											ШИФР _____				

9. Другие заболевания

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Год, м-ц	Назначена вакцина												Явился											
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
20.....																								
20.....																								
20.....																								
20.....																								

16. Специфическая иммунотерапия.

№ курса, год	Наименование аллергена	Начат	Окончен	Поддержив. доза	Общее к-во ПННО	Примечание
1	2	3	4	5	6	7

17. Другие виды лечения (указать)

	Дата лечения (указать год, месяц)				
	20__	20__	20__	20__	20__

11. Лекарственная аллергия (препарат, вид реакции, дата)

12. Пищевая аллергия (пищевой продукт, вид реакции, дата)

13. Другие аллергические заболевания у пациента и родственников

14. Результаты специфического обследования

15. Основные клинические данные (отметить патологию)

Анализ крови					
Иммуноглобулины АМЖ					
Иммуноглобулин Е					
РАСТ					
Система комплем. Лимфоциты Т В их функциональная активность					
Другие иммунологические показатели					

18. Эффективность лечебных мероприятий

Год	Курс	Количество дней нетрудоспособности	Количество случаев обострения (дата)	Тяжесть обострения
ОБЩАЯ ОЦЕНКА эффективности лечения в данном году*				

* КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ:

отличный — симптомы болезни отсутствуют;

хороший — исчезновение или значительное ослабление одного или двух симптомов заболевания, состояние контролируется приемом минимальных доз лекарственной терапии, не требуется ежедневного их приема;

удовлетворительный — симптомы сохраняются, но выражены слабее, контролируются приемом среднетерапевтических доз лекарственных препаратов;

без эффекта.

Снят с учета по выздоровлению

Переведен в другое отделение в связи с изменением диагноза

Лечащий врач _____

Заведующий отделением _____