

На правах рукописи

Токмачев Евгений Викторович

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В СОЧЕТАНИИ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ
РИНИТОМ**

14.01.25 – пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Воронеж – 2016

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Бурлачук Виктор Тимофеевич

Официальные оппоненты: **Анаев Эльдар Хусеевич**
доктор медицинских наук, профессор
Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научно-исследовательский институт пульмонологии" федерального медико-биологического агентства, заведующий лабораторией неинвазивных методов диагностики

Малявин Андрей Георгиевич
доктор медицинских наук, профессор,
государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии

Ведущая организация: государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 26 апреля 2016 года в 13:30 часов на заседании диссертационного совета Д 208.009.02 при ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10 и на сайте <http://vrngmu.ru/>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Автореферат разослан «__» _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



А.Я. Кравченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Во всем мире эксперты отмечают высокую и неуклонно растущую частоту аллергических заболеваний, в особенности бронхиальной астмы (БА) и аллергического ринита (АР). (Овчаренко С.И., Опаленова В.А., 2012; Pite H. et al., 2014). БА представляет глобальную медико-социальную проблему, поскольку ею страдает в мире около 300 млн. человек, а в год умирают около 250000 больных (GINA 2011).

В последние годы отмечается значительный прогресс в лечении больных БА, позволивший повысить контроль над заболеванием и качество жизни больных (Баур К., Прейсер А., 2010; Фридман И.Л., 2011). Однако доля больных с тяжелой БА все еще остается на уровне 20%, что свидетельствует о недостаточной эффективности имеющихся на сегодняшний день мероприятий (Чучалин А.Г., 2012; Княжеская Н.П., 2012; Rees J., 2006).

Среди причин недостаточного контроля над БА внимание исследователей привлекает роль АР, который является чрезвычайно распространенным заболеванием, в мире им страдает около 500 млн человек, и заболеваемость продолжает увеличиваться по мере нарастания аллергизации населения. Актуальность проблемы АР подчеркивается тем, что с 1999 года рабочая группа ВОЗ осуществляет в 50 странах мира проект ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), практической реализацией которого является выпуск периодически обновляемых клинических рекомендаций по диагностике и лечению АР.

Сочетание БА и АР встречается в популяции с большой частотой. Так, у больных БА в 85-95% случаев выявляются симптомы АР, а до 50% больных АР страдают БА (Demoly P., Bousquet J., 2006; Thomas M., 2006). Симптомы АР (заложенность носа, зуд, чихание и др.) нарушают общее состояние больных БА, снижают способность к труду и обучению и ухудшают качество жизни (Козлова О.С., 2010; Овчаренко С.И., 2012).

Коморбидность БА и АР проистекает из схожести морфологической структуры верхних и нижних дыхательных путей и патофизиологических механизмов развития воспалительного процесса, общности аллергенов и т.д. (Гущин И.С. и соавт., 2002).

Активно изучаются возможности методов нелекарственной терапии БА, среди которых перспективным представляется применение микроволновой терапии (МВТ) для повышения контроля БА и улучшения качества жизни пациентов (Тютюников С.В., Сероклинов В.Н., 2010; Будневский А.В. и соавт., 2013).

В отдельных исследованиях было показано, что применение для лечения АР интраназальных глюкокортикостероидов (ГКС), являющихся наиболее доступными в общей врачебной практике препаратами, оказывает положительное влияние на уменьшение симптомов БА и снижение частоты осложнений (Corren J. et al., 2004; Dahl R. et al., 2005).

Таким образом, недостаточно изученными остаются вопросы о влиянии как самого АР, так и его оптимального лечения на течение БА, а также пути совершенствования терапии БА с применением немедикаментозных средств восстановительной терапии, в частности, МВТ.

Цель исследования

Целью диссертационной работы явилось повышение эффективности лечения больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом за счет включения в комплексную терапию микроволнового воздействия и интраназальных глюкокортикостероидов.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние персистирующего АР на клинико-инструментальные характеристики больных БА средней тяжести.
2. Оценить состояние цитокинового профиля больных БА и АР.
3. Исследовать влияние комплексной терапии больных БА и АР с применением микроволновой терапии и интраназальных ГКС на состояние контроля и течение БА.
4. Изучить влияние комплексного лечения больных БА и АР на качество их жизни.

Научная новизна исследования

1. Показано негативное влияние АР на клинико-инструментальные показатели у больных БА средней тяжести.
2. Исследованы особенности цитокинового профиля больных БА в сочетании с АР, выявлены выраженный дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов данной группы.
3. Доказано положительное влияние комбинированной терапии с применением МВТ и интраназальных ГКС на уровень контроля над заболеванием, частоту и длительность обострений, частоту обращений за скорой медицинской помощью и госпитализаций больных БА средней тяжести.
4. Установлено выраженное положительное влияние комплексной терапии длительным применением МВТ и интраназальных ГКС на качество жизни больных БА и АР.

Практическая значимость

1. Применение МВТ и интраназальных ГКС в лечении больных БА и АР приводит к коррекции дисбаланса цитокинов, дополнительному уменьшению выраженности клинических симптомов БА, положительной динамике показателей ФВД по сравнению со стандартной медикаментозной терапией.
2. Включение МВТ и интраназальных ГКС в комплексную терапию больных БА и АР способствует повышению уровня контроля над заболеванием, снижению частоты и длительности обострений БА, снижению частоты госпитализаций и вызовов СМП, а также повышению КЖ.

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечена представительностью выборки пациентов, достаточным объемом первичного материала, его тщательным качественным и количественным анализом, системностью исследовательских процедур, использованием современных методов статистической обработки полученной информации.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Наличие неконтролируемых симптомов аллергического ринита ухудшает течение БА и снижает эффективность стандартной медикаментозной терапии БА.

2. Включение в терапию обострений БА средней степени тяжести МВТ и интраназальных ГКС оказывает положительное влияние на цитокиновый профиль, клиническую симптоматику заболевания и спирометрические показатели.

3. Дополнительное применение МВТ и интраназальных ГКС у больных БА и АР приводит к повышению эффективности терапии БА (уменьшению количества обострений и снижению частоты и длительности госпитализаций, частоты вызовов СМП), снижению выраженности основных клинических проявлений, повышению уровня контроля над заболеванием.

4. Применение повторных курсов МВТ и длительное применение поддерживающих доз интраназальных ГКС в комплексном лечении больных БА и АР улучшает КЖ пациентов.

Личный вклад автора. Автором лично проведены: разработка дизайна исследования, формирование групп пациентов, анализ данных, полученных при клинико-инструментальном исследовании, разработка и заполнение формализованных карт, динамическое наблюдение больных, статистическая обработка, анализ и интерпретация результатов исследования, формулировка выводов и практических рекомендаций.

Внедрение. Результаты исследования апробированы и внедрены в практическую работу БУЗ ВО «ВГКБСМП №1», БУЗ ВО «ВГП №7», в учебную и клиническую практику кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России и кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ИДПО ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

1. **Апробация работы.** Основные результаты докладывались и обсуждались на XXII Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания 23-26 октября 2012 года, г. Москва, XXIII Межрегиональной научно-практической конференции «Здоровьесбережение: теория и практика», 2013 год, г. Липецк.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 научных работ в региональных и центральных изданиях, в т.ч. 4 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 137 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, результатов исследований и их обсуждения, заключения,

выводов, практических рекомендаций, списка литературы из 214 источников, включающего 131 отечественных и 83 зарубежных публикаций. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 24 рисунками.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

Клиническая часть работы выполнена на базе БУЗ ВО «Городская поликлиника № 7» и пульмонологического отделения БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1» в 2011-2014 гг.

В исследование было включено 93 человека (38 мужчин и 55 женщины) в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст $43,2 \pm 2,39$ лет) (рис. 1).

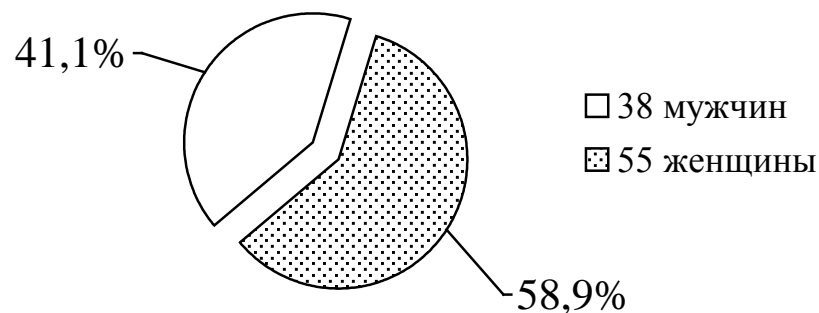


Рис. 1. Распределение больных БА с АР по полу

Критерии включения в исследование: БА смешанного генеза средней степени тяжести, неконтролируемая, в сочетании с АР персистирующего течения, среднетяжелой формы.

Критерии исключения больных из исследования: пациенты моложе 18 и старше 60 лет, БА легкого и тяжелого течения, сопутствующая ХОБЛ II стадии и выше, дыхательная недостаточность II-III ст., хроническая сердечная недостаточность II А стадии и выше, тяжелые обострения БА в течении последнего года, потребовавших лечения в отделениях/палатах интенсивной терапии, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний и их осложнений, постоянный прием системных ГКС на протяжении последнего месяца, беременность/лактация, наличие лекарственной и/или алкогольной зависимости, непереносимость любого из исследуемых лекарственных препаратов.

Диагноз БА ставился на основании анамнеза заболевания, наличия типичных данных клинической картины, результатов физикального исследования, лабораторных и функциональных методов обследования в соответствии с «Глобальной стратегией лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA, пересмотр 2011 г.), диагноз аллергического ринита выставлялся в соответствии с критериями программы ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, 2001).

Исследование выполнялось в 2 этапа. Первый этап- клинико-инструментальное обследование больных БА, определение критериев включения в исследование и

исключения, диагностика АР. Второй этап- рандомизация пациентов, страдающих БА и АР.

На втором этапе (рандомизация пациентов) в исследование было включено 93 человека с диагнозом БА смешанного генеза средней степени тяжести с персистирующим АР среднетяжелого течения (38 мужчин и 55 женщины) в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст $43,2 \pm 2,39$ лет), которым было проведено клинико-инструментальное обследование и получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Далее они были разделены на 2 группы.

В первую группу включено 46 больных, во вторую- 47 пациентов. Пациентам первой группы были назначены: ДАИ беклометазона дипропионата (250 мкг 4 раза в сутки) и беклометазон в виде спрея назального дозированного Насобек (200 мкг 2 раза в сутки в каждый носовой ход), с переходом через 2 недели на поддерживающую дозу спрея Насобек по 100 мкг в каждый носовой ход.

Пациентам 2-й группы назначали беклометазон в форме «Беклазон ЭКО Легкое Дыхание» (БЭЛД) 250 мкг 4 раза в сутки и флутиказон в виде спрея назального дозированного Назарел (100 мкг 1 раз в сутки в каждый носовой ход), с переходом через 2 недели терапии на поддерживающую дозу по 50 мкг в каждый носовой ход 1 раз в сутки. Кроме того, больные получали 10-дневный курс микроволнового воздействия с помощью аппарата «Астер». Всего на протяжении 12 месяцев наблюдения пациенты 2-й группы получали 4 курса (по 10 дней) сеансов микроволнового воздействия.

Методы обследования больных и их обоснование. Перед началом и в процессе исследования на каждого респондента заполнялась регистрационная карта и информированное согласие пациента.

Оценка тяжести течения БА производилась с учетом таких критериев, как частота обострений в течение последнего года, число вызовов СМП за последний год, число госпитализаций по поводу обострений БА за последний год, длительность обострений заболевания.

Оценка контроля над БА. Тест по контролю над астмой (Asthma Control Test™ (АСТ™)), рекомендованный к использованию Российским респираторным обществом, позволяет оценить, насколько пациентам удастся контролировать свое заболевание.

Оценка клинических симптомов БА. Для оценки выраженности клинических симптомов заболевания (чувство заложенности и/или стеснения в грудной клетке, одышка, удушье, кашель, отхождение мокроты, нарушение сна, общая слабость) использовалась 10-бальная визуальная аналоговая шкала (ВАШ).

Оценка тяжести аллергического ринита. Для оценки тяжести клинических проявлений АР использовалась методика, предусмотренная «Протоколом ведения больных. Аллергический ринит», утвержденного Министерством здравоохранения и

социального развития РФ 28.04.2006г. Тяжесть основных симптомов АР (ринорея, заложенность носа, чихание и зуд в носу) определялась по 4-х бальной шкале.

Оценка качества жизни. Для оценки КЖ пациентов использовался неспецифический опросник SF-36 (The Short Form-36), переведенный на русский язык и апробированный Межнациональным Центром исследования качества жизни (МЦИКЖ, г. Санкт-Петербург, 1998 г.).

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось согласно общепринятой методике с применением спироанализатора «Диамант». За 6 ч до начала исследования пациентам рекомендовалось отменить ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия, за 12 ч – β_2 -агонисты длительного действия, за 22 ч – метилксантины.

У каждого пациента проводилась проба с ингаляционным β_2 -агонистом короткого действия, которая считается положительной при приросте ОФВ₁ более чем на 12% или на 200 мл в абсолютной величине от исходного значения. Оценка тяжести течения заболевания, контроля БА, КЖ в группах проводилась на этапе включения в исследование и через 12 месяцев наблюдения за пациентами.

Лабораторные методы исследования цитокинового статуса: определение цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ФНО- α) производили с использованием твердофазного иммуноферментного анализа в «сэндвич» - варианте с применением моно- и поликлональных антител к ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ФНО- α на анализаторе IMMULITE 2000. Результаты ИФА регистрировали спектрофотометрически, измеряя оптическую плотность в двухволновом режиме: основной фильтр - 450 нм, референс-фильтр - в диапазоне 620-655 нм.

Методика применения нетеплового микроволнового электромагнитного излучения

В комплексном лечении больных БА применялось микроволновое электромагнитное излучение в нетепловой дозировке с помощью аппарата «Астер» производства ООО «Астер-М» (Россия). Прибор генерирует электромагнитные колебания с частотой 4,1 ГГц, с амплитудной модификацией в диапазоне частот 50 Гц - 20 кГц. При этом длина волны подобрана таким образом, чтобы оказывать наиболее выраженное воздействие именно на бронхи.

В аппарате «Астер» используется плоская излучающая антенна, поэтому излучение распространяется только в сторону облучаемого участка тела, что сводит к минимуму его воздействие на организм в целом. Безопасность использования нетеплового микроволнового ЭМИ, имеющего такую плотность потока энергии, гарантирована действующими на территории Российской Федерации санитарно-гигиеническими

нормативами (данное ограничение в 10 раз более жесткое в сравнении с аналогичными ограничениями, действующими на территории США и европейских стран).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 for Windows. Количественные данные (при нормальном распределении признака) представлены в виде $M \pm CO$, где M – выборочное среднее, CO – стандартная ошибка средней. Качественные переменные сравнивали с помощью критерия χ^2 или точного метода Fisher. Сравнение количественных показателей проводили с помощью t-критерия Student или рангового метода Wilcoxon (для зависимых переменных) и U-теста Mann-Whitney (для независимых групп). Для сравнения нескольких независимых групп использовали тест Kruskal-Wallis, нескольких зависимых переменных – ранговый критерий Friedman. Для анализа связей между изучаемыми признаками (корреляций) применяли параметрический метод Pearson и непараметрический – Spearman. Для проведения анализа зависимостей между течением, клинической картиной БА, наличием сопутствующей патологии и уровнем контроля над заболеванием, КЖ у пациентов с БА проводили корреляционный анализ для определения степени статистической связи между признаками исследуемых объектов. Для изучения влияния социально-демографических показателей, клинических показателей течения БА, наличия сопутствующей патологии на эффективность терапии БА у больных данной категории, а также для определения параметров, оказывающих наибольшее влияние на выявленные зависимости, проводили дисперсионный анализ.

Анализ клинической эффективности лечения больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом на стационарном этапе оказания медицинской помощи с включением НМЭИ

До начала лечения был проведен анализ клинической характеристики течения заболевания и КЖ контингента обследованных больных БА и АР. Основная часть больных имела 3-4 обострения БА в год. Длительность обострения в среднем составила $11,6 \pm 0,13$ дней. Средняя частота вызовов СМП: $2,51 \pm 0,09$ в год. Среднее число госпитализаций обследованных больных БА равнялось $2,38 \pm 0,1$. У всех 93 больных БА выявлено неконтролируемое течение заболевания, о чем свидетельствовала средняя величина показателя АСТ, составившая $15,8 \pm 0,4$ балла. При анализе цитокинового профиля больных БА, не сочетавшейся ($n=85$) и сочетавшейся с АР ($n=93$), были выявлены достоверное повышение ИЛ-1 β ($2,78 \pm 0,43$; $4,36 \pm 0,87$ нг/мл; $p < 0,001$), ФНО- α ($12,3 \pm 1,06$; $18,6 \pm 2,21$ нг/мл; $p < 0,001$) и снижение содержания ИЛ-4 ($4,69 \pm 0,39$; $2,98 \pm 0,24$; $p = 0,002$).

Перед выпиской из стационара пациенты первой и второй группы отметили уменьшение выраженности клинических симптомов БА (табл. 1).

Динамика выраженности симптомов БА у больных
в исследуемых группах

Показатели, баллы	Первая группа n=46		Вторая группа n=47	
	до	14 день	до	14 день
	p=0,001		p<0,001	
Общая слабость	5,31±0,27	2,43±0,16*,**	5,25±0,16	1,91±0,07*
	p<0,001		p<0,001	
Одышка	4,12±0,26	2,02±0,10*,**	4,19±0,13	1,31±0,13*
	p<0,001		p<0,001	
Удушье	5,29±0,16	2,28±0,18*,**	5,31±0,22	1,33±0,11*
	p<0,001		p<0,001	
Кашель	3,63±0,17	2,18±0,12*,**	3,59±0,14	1,51±0,18*
	p<0,001		p<0,001	
Отхождение мокроты	3,06±0,16	2,44±0,17*,**	3,19±0,14	1,25±0,08*
	p<0,001		p<0,001	
Нарушение сна	5,32±0,20	2,76±0,55*,**	5,38±0,16	1,23±0,08*
	p<0,001		p<0,001	
Заложенность в груди	4,63±0,21	2,36±0,21*,**	4,73±0,19	1,19±0,13*
	p<0,001		p<0,001	

*Примечание. Здесь и последующих таблицах * – $p < 0,05$ – различия внутри группы являются достоверными; ** – $p < 0,05$ – различия между группами больных перед выпиской из стационара являются достоверными*

Как следует из данных, представленных в табл. 1, у больных БА второй группы, у которых в стационаре на фоне традиционной терапии использовалось НМЭИ, отмечена более выраженная достоверная положительная динамика самооценки симптомов заболевания по сравнению с больными БА первой группы, которые получали только традиционную терапию. Перед выпиской из стационара во второй группе больных БА, у которых на фоне традиционной терапии использовалось НМЭИ, получены достоверно более низкие значения самооценки симптомов заболевания, по сравнению с контрольной группой. На фоне использования НМЭИ самооценка чувства заложенности и/или стеснения в грудной клетке составила 1,19±0,13баллов, в первой группе на фоне традиционной терапии – 2,36±0,21 баллов ($F=10,89$; $p=0,0017$); самооценка одышки во второй группе – 1,31±0,13 балла, в первой группе – 2,02±0,10 баллов ($F=9,92$; $p=0,0026$); самооценка чувства удушья во второй группе – 1,33±0,11баллов, в первой группе – 2,28±0,18баллов ($F=10,46$; $p=0,0020$); самооценка отхождения мокроты в второй группе – 1,25±0,08 баллов, в первой группе – 2,44±0,17 баллов($F=7,90$; $p=0,0067$); самооценка кашля во второй группе – 1,51±0,18 баллов, в первой группе – 2,18±0,12 баллов($F=9,26$; $p=0,0035$); самооценка нарушения сна во второй группе – 1,23±0,08 баллов, в первой группе – 2,76±0,55 баллов ($F=15,49$; $p=0,0002$) и самооценка общей слабости во второй группе – 1,91±0,07 баллов, в первой группе – 2,43±0,16 балла ($F=7,19$; $p=0,0095$).

Перед выпиской из стационара у пациентов первой и второй группы получено достоверное улучшение спирометрических показателей (табл. 2). Но на фоне НМЭИ

получены достоверно более высокие значения спирометрических показателей, по сравнению с первой группой больных БА, которые получали только традиционную терапию (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей ФВД у больных в исследуемых группах

Показатели	Первая группа (традиционная терапия), N=46		Вторая группа (традиционная терапия и использование НМЭИ), n=47	
	исходно	перед выпиской из стационара	исходно	перед выпиской из стационара
ЖЕЛ,%	72,4±2,11	75,9±2,24*	73,7±2,38	79,2±2,16*
	p<0,001		p<0,001	
ФЖЕЛ,%	69,3±2,26	73,4±2,93*	68,9±3,12	77,3±3,06*
	p<0,001		p<0,001	
ОФВ ₁ ,%	62,4±2,21	71,3±2,41*	61,6±2,81	79,1±2,32*
	p<0,001		p<0,001	
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ,%	64,9±1,96	70,3±1,76*	65,6±2,77	75,4±1,79*
	p=0,001		p<0,001	
ПОС,%	56,4±1,88	61,7±2,07*	57,1±1,55	66,2±2,10*
	p=0,003		p=0,002	
МОС75,%	40,5±1,76	46,4±1,32*	41,1±1,35	50,1±1,44*
	p<0,001		p<0,001	
МОС50,%	44,6±1,82	51,0±1,55*	45,2±2,11	55,7±2,21*
	F=34,78; p=0,0000		F=108,00; p=0,0002	
МОС25,%	47,1±1,91	50,3±1,56*	46,4±2,92	59,4±1,83*
	p=0,001		p<0,001	
Постбронходилататорное значение ОФВ ₁ мл	356±8,2	261±6,3	361±7,7	241±7,5*
	p<0,001		p=0,003	

Таблица 3

Динамика симптомов аллергического ринита на 14 день

Показатели	Первая группа (n=46)		Вторая группа(n=47)	
	До	14 день	До	14 день
Ринорея	2,39±0,11	0,88±0,04*	2,43±0,13	0,71±0,04*
	p<0,001		p<0,001	
Заложенность носа	2,88±0,13	0,89±0,05*	2,94±0,09	0,73±0,03*
	p<0,001		p<0,001	
Чихание	2,57±0,12	0,98±0,06*	2,69±0,12	0,87±0,05*
	p<0,001		p<0,001	
Зуд в носу	2,42±0,11	0,86±0,10*	2,45±0,11	0,75±0,03*
	p<0,001		p<0,001	

Анализ влияния терапии назальными формами ГКС на проявления АР показал, что в обеих группах к концу 2-й недели отмечалось существенное улучшение самочувствия, что проявлялось статистически значимым уменьшением выраженности основных

симптомов заболевания. Сравнение эффективности двух форм назальных ГКС продемонстрировало, что при применении Назарела пациенты отмечали несколько более выраженную редукцию ряда симптомов АР. Так, при лечении Назарелом выраженность ринореи снизилась с $2,43 \pm 0,13$ до $0,71 \pm 0,04$ балла, а с Насобеком- с $2,39 \pm 0,11$ до $0,88 \pm 0,04$ ($p=0,036$), заложенность носа - с $2,94 \pm 0,09$ до $0,73 \pm 0,03$ и $2,88 \pm 0,13$ до $0,89 \pm 0,05$ ($p=0,023$) соответственно. Бальная оценка таких симптомов, как чихание и зуд в носу, на 14-й день статистически значимо не различалась. Таким образом, Назарел и Насобек показали высокую эффективность в отношении влияния на основные симптомы АР средней тяжести при некотором преимуществе Назарела и хорошую переносимость у больных БА в течении 2 недель терапии.

Полученные на первом этапе исследования данные подтвердились проведенным до использования НМЭИ у больных БА однофакторным дисперсионным анализом, результаты которого выявили основные факторы, определяющие эффективность терапии БА. На уровень контроля над заболеванием как показателя эффективности терапии БА достоверное негативное влияние оказывают мужской пол, возраст пациентов до 40 лет, среднее образование, статус неработающего и не состоящего в браке, длительность заболевания, количество обострений БА, потребовавших визита ВОП (СВ) в течение 12 месяцев, число вызовов СМП в течение 12 месяцев, число госпитализаций в течение 12 месяцев, длительность обострений БА, наличие сопутствующей патологии (САД, ДАД, терапия ГБ). На значение показателя ФВД – «ОФВ₁» как показателя эффективности терапии БА достоверное негативное влияние оказывают возраст пациентов от 41 до 60 лет, длительность заболевания, количество обострений БА, потребовавших визита ВОП (СВ) в течение 12 месяцев, число вызовов СМП в течение 12 месяцев, число госпитализаций в течение 12 месяцев, длительность обострений БА, наличие сопутствующей патологии (САД).

Таким образом, полученные результаты находятся в соответствии с данными исследований ряда отечественных и зарубежных авторов, результатами проведенных корреляционного и однофакторного дисперсионного анализа, современными научными концепциями.

Комплексная оценка эффективности использования нетеплового микроволнового электромагнитного излучения у больных бронхиальной астмой на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания помощи

Через 12 месяцев наблюдения у больных БА и АР 1-й группы, находившейся на стандартной медикаментозной терапии (бекламетазон в форме ДАИ и назальный спрей Насобек), и пациентов 2-й группы, получавших комбинированную терапию (Беклазон Эко Легкое Дыхание, назальный спрей Назарел и курсы микроволновой терапии с помощью аппарата «Астер»), проанализирована динамика клинико-лабораторных показателей заболевания. Выявлена достоверная положительная динамика исследуемых

показателей во 2-й группе по сравнению с больными первой группы (исходные значения в исследуемых группах достоверных различий не имели, $p > 0,05$).

За время лечения исходные уровни провоспалительного цитокина ИЛ-1 β снизились в обеих группах, но в различной степени. В 1-й группе его уровень уменьшился с $4,31 \pm 0,79$ до $3,89 \pm 0,44$ нг/мл ($p=0,024$), а во 2-й группе – более значительно - с $4,40 \pm 0,81$ до $2,12 \pm 0,53$ нг/мл ($p < 0,001$). Уровень ФНО- α в 1-й группе снизился с $11,9 \pm 1,10$ до $9,82 \pm 1,16$ нг/мл ($p=0,029$), в то время как во 2-й группе – с $12,4 \pm 2,25$ до $7,07 \pm 1,11$ нг/мл ($p < 0,001$). Уровень противовоспалительного ИЛ-4 в 1-й группе до лечения был равен $4,73 \pm 0,34$, после – $4,82 \pm 0,38$ нг/мл, при этом статистически значимого изменения выявлено не было ($p > 0,05$). Во 2-й группе уровень ИЛ-4 достоверно вырос – с $4,65 \pm 0,41$ до $6,37 \pm 1,42$ нг/мл ($p=0,001$).

У пациентов на фоне использования НМЭИ в стационаре и амбулаторно отмечена достоверная положительная динамика самооценки симптомов заложенности и/или стеснения в грудной клетке с $4,68 \pm 0,11$ до $2,06 \pm 0,32$ баллов, т.е. в 2,3 раза ($F=56,38$; $p=0,0000$), одышки с $5,04 \pm 0,26$ до $1,73 \pm 0,32$ баллов, т.е. 2,9 раз ($F=87,69$; $p=0,0000$), чувства удушья с $5,14 \pm 0,72$ до $1,70 \pm 0,11$ баллов, т.е. в 3,0 раза ($F=158,83$; $p=0,0000$), кашля с $3,88 \pm 0,90$ до $1,27 \pm 0,18$ баллов, т.е. в 3,1 раза ($F=129,88$; $p=0,0000$), отхождения мокроты с $3,35 \pm 0,10$ до $1,13 \pm 0,18$ баллов, т.е. в 2,9 раз ($F=90,76$; $p=0,0001$), нарушения сна с $4,36 \pm 0,76$ до $1,43 \pm 0,20$ баллов, т.е. в 3,1 раза ($F=112,38$; $p=0,0000$) и общей слабости с $5,78 \pm 0,92$ до $2,23 \pm 0,08$ баллов, т.е. в 2,6 раз ($F=333,25$; $p=0,0000$).

В группах больных, которые амбулаторно получали только традиционную терапию БА, динамика выраженности симптомов заболевания через 12 месяцев наблюдения не была статистически значимой ($p > 0,05$).

Следует отметить, что через 12 месяцев в группе больных БА и АР на фоне использования НМЭИ в стационаре и амбулаторно значения самооценки клинических симптомов БА были статистически ниже по сравнению с больными, которые получали только традиционную терапию БА и АР: заложенность и/или стеснение в грудной клетке $2,02 \pm 0,13$ и $4,49 \pm 0,18$ баллов соответственно, одышка $1,81 \pm 0,12$ и $4,23 \pm 0,31$ баллов соответственно, чувство удушья $2,34 \pm 0,15$ и $5,24 \pm 0,22$ баллов соответственно, кашель $2,05 \pm 0,10$ и $3,69 \pm 0,19$ баллов соответственно, отхождение мокроты $1,86 \pm 0,11$ и $3,10 \pm 0,16$ баллов соответственно, нарушение сна $2,88 \pm 0,16$ и $5,29 \pm 0,33$ баллов соответственно и общая слабость $4,11 \pm 0,21$ и $5,12 \pm 0,18$ баллов соответственно.

Анализ ФВД через 12 месяцев также выявил достоверные различия от исходных показателей только в группе больных БА и АР на фоне использования НМЭИ в стационаре и амбулаторно.

Так у больных БА и АР на фоне использования НМЭИ в стационаре и амбулаторно достоверные различия имели показатели «ОФВ₁» и индекса Тиффно, значения которых до лечения составили исходно $61,6 \pm 2,81$ и $65,6 \pm 2,77\%$ от должных величин и через 12 месяцев наблюдения $78,6 \pm 2,55$ и $75,9 \pm 2,31\%$ соответственно, т.е. указанные показатели

достоверно выросли на 17,0 и 10,3% от «должного» соответственно ($F=16,71$; $p=0,0001$), ($F=5,50$; $p=0,0225$). Также была получена достоверная динамика показателя «прирост ОФВ₁ после проведения бронхолитической пробы» у больных БА на фоне использования НМЭИ в стационаре и амбулаторно: $361\pm 7,7$ мл исходно и $234\pm 6,9$ мл через 12 месяцев наблюдения ($p<0,001$), а индекс Тиффно с $65,6\pm 2,77$ % увеличился до $75,9\pm 2,31$ %, т.е. повышение составит 27,8% и 15,7 % соответственно ($F=284,73$; $p=0,0000$). В группах больных, которые амбулаторно получали только традиционную терапию БА, динамики указанных показателей через 12 месяцев наблюдения получено не было ($p > 0,05$).

Таблица 4

Динамика показателей ФВД у больных в исследуемых группах

Показатели	исходно	перед выпиской из стационара	через 12 месяцев
Больные БА на фоне традиционной терапии,			
ЖЕЛ, %	72,4±2,11	75,9±2,24*	73,2±3,11*
ФЖЕЛ, %	69,3±1,96	73,4±2,93*	73,1±2,18*
ОФВ ₁ , %	62,4±2,21	71,3±2,41*	63,6±2,17*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	64,9±1,96	70,3±1,76*	65,2±2,05*
ПОС, %	56,4±1,88	61,7±2,07*	55,6±1,87*
МОС25, %	47,1±1,91	50,3±1,56*	46,6±1,54*
МОС50, %	44,6±1,82	51,0±1,55*	43,2±1,83*
МОС75, %	40,5±1,76	46,4±1,32*	41,9±1,29*
прирост ОФВ ₁ , мл	356±8,2	261±6,3*	349±7,7*
Больные БА на фоне использования НМЭИ в стационаре и амбулаторно			
ЖЕЛ, %	73,7±2,38	79,2±2,16*	78,1±3,48**
ФЖЕЛ, %	68,9±3,12	77,3±3,06*	79,8±3,18**
ОФВ ₁ , %	61,6±2,81	79,1±2,32*	78,6±2,55**
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	65,6±2,05	76,4±1,79*	75,9±2,31**
ПОС, %	57,1±1,55	66,2±2,10*	64,1±2,18**
МОС25, %	46,4±2,92	59,4±1,83*	57,3±2,07**
МОС50, %	45,2±2,11	55,7±2,21*	54,2±1,96**
МОС75, %	41,1±1,35	50,1±1,44*	48,8±1,75**
прирост ОФВ ₁ , мл	361±7,7	241±7,5*	234±6,9

*Примечание. Здесь и последующих таблицах * – $p < 0,05$ – различия внутри группы на 14 день являются достоверными; ** – $p < 0,05$ – различия исходных данных и через 12 месяцев являются достоверными*

В группе больных БА на фоне использования НМЭИ в стационаре и амбулаторно через 12 месяцев наблюдения достоверно снизилось число обострений БА с $3,18\pm 0,15$ до $1,22\pm 0,1$ раз, т.е. в 2,6 раза ($p<0,001$), достоверно снизилось число вызовов СМП с $2,49\pm 0,17$ до $1,14\pm 0,09$ раз, т.е. в 2,2 раза ($p<0,001$), достоверно снизилось число госпитализаций по поводу обострений БА с $2,41\pm 0,31$ до $1,10\pm 0,07$ раз, т.е. в 2,2 раза ($p<0,001$). Достоверно сократилась длительность обострений заболевания у данной категории пациентов с $11,9\pm 0,35$ до $9,02\pm 0,29$ дней, т.е. на 2,88 дней ($p<0,001$) (табл. 4).

Динамика указанных показателей в группе больных, которые амбулаторно получали только традиционную терапию БА и АР, была статистически незначима ($p > 0,05$).

Следует отметить, что через 12 месяцев в группе больных БА и АР на фоне использования НМЭИ в стационаре и амбулаторно показатели клинического течения БА были статистически ниже по сравнению с больными, которые в стационаре и амбулаторно получали только традиционную терапию БА: число обострений заболевания, $1,22 \pm 0,11$ и $3,18 \pm 0,15$ раза соответственно ($p < 0,001$), число вызовов СМП $1,14 \pm 0,09$ и $2,49 \pm 0,17$ раза соответственно ($p < 0,001$), число госпитализаций по поводу обострений БА $1,10 \pm 0,07$ и $2,41 \pm 0,31$ раза соответственно ($p < 0,001$). Длительность обострений заболевания у данной категории пациентов была также статистически меньше: $9,02 \pm 0,29$ и $11,9 \pm 0,35$ дней соответственно ($p < 0,001$).

Контроль заболевания у больных БА на фоне использования НМЭИ в стационаре и амбулаторно через 12 месяцев улучшился по сравнению с больными, которые амбулаторно получали только традиционную терапию БА (табл. 5).

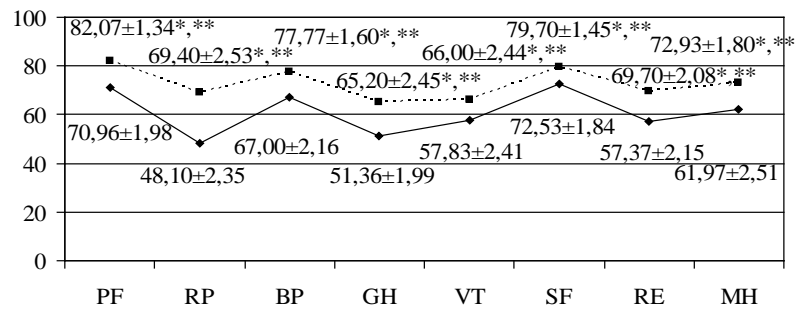
Таблица 5

Динамика показателей контроля БА в исследуемых группах

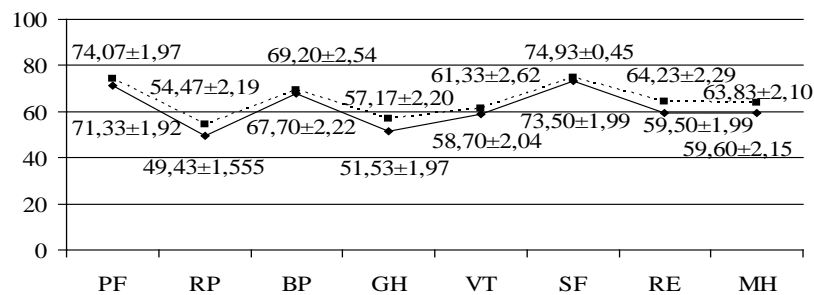
Показатели	исходно		через 12 месяцев	
	абс.	%	абс.	%
Больные 1 группы, n=43				
Неконтролируемая БА	43	100,0	31	72,1
Частично контролируемая БА	-	-	7	16,3
Контролируемая БА	-	-	5	11,6
Результат АСТ™, баллы	$14,37 \pm 0,46$		$15,1 \pm 1,19$	
Больные БА на фоне использования НМЭИ в стационаре и амбулаторно, n=45				
Неконтролируемая БА	45	100,0	10	22,2
Частично контролируемая БА	-	-	14	31,1
Контролируемая БА	-	-	21	46,7
Результат АСТ™, баллы	$13,1 \pm 1,12$		$20,9 \pm 1,27$	

Полного контроля БА удалось достичь на фоне использования НМЭИ в стационаре и амбулаторно 21 пациентом (46,7%), частично контролируемым течение заболевания стало у 14 пациентов (31,1%), не удалось достичь контроля БА 10 пациентам (22,2%) (исходно все больные БА не контролировали свое заболевание) ($p < 0,001$). В группе больных БА, на фоне использования только традиционной терапии БА, полного контроля удалось достичь 5 пациентам (11,6%), частично контролируемым течение заболевания стало у 7 пациентов (16,3%), не удалось достичь контроля БА 31 пациентом (72,10%), однако динамика показателей статистически значимой не была ($p = 0,8211$). В группе больных БА на фоне использования НМЭИ в стационаре и амбулаторно уровень контроля заболевания по результатам АСТ™ достоверно вырос с $13,1 \pm 1,12$ до $20,9 \pm 1,27$ баллов, т.е. на 7,83 баллов ($p < 0,001$).

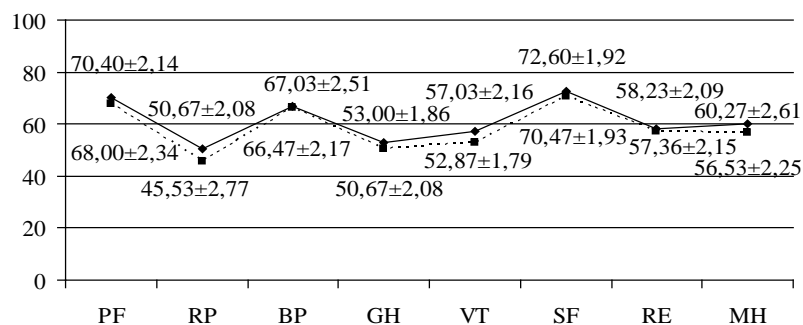
Анализ результатов анкетирования больных БА через 12 месяцев наблюдения с использованием опросника SF-36 позволил выявить положительную динамику критериев КЖ больных БА на фоне использования НМЭИ в стационаре и амбулаторно по сравнению с пациентами, которые амбулаторно получали только традиционную терапию БА. В группе больных БА на фоне использования НМЭИ в стационаре и амбулаторно достоверно улучшились показатели шкал, отражающих физический и психический компоненты КЖ. В группах больных, которые амбулаторно получали только традиционную терапию БА, динамика указанных показателей статистически значимой не была ($p > 0,05$) (рис. 2).



КЖ больных БА на фоне использования НМЭИ в стационаре и амбулаторно



КЖ больных БА на фоне использования НМЭИ в стационаре



—◆— Исходно - - ■ - - Через 12 месяцев

КЖ больных БА, получавших только традиционную терапию

* – $p < 0,05$ – различия внутри группы являются достоверными; ** – $p < 0,05$ – различия между группой на фоне использования НМЭИ в стационаре и амбулаторно и группой на фоне использования НМЭИ амбулаторно, группой на фоне традиционной терапии через 12 месяцев являются достоверными

Рис. 2. Динамика КЖ больных БА в группах сравнения

Следует отметить, что через 12 месяцев в группе больных БА на фоне использования НМЭИ в стационаре и амбулаторно показатели шкал, отражающих как физический, так и психический компоненты КЖ были статистически выше по сравнению с больными, которые в стационаре и амбулаторно получали только традиционную терапию БА (рис. 2).

Таким образом, наиболее оптимальным вариантом терапии, повышающим как уровень контроля над заболеванием, так и КЖ пациентов является использование НМЭИ как на стационарном, так и на амбулаторно-поликлиническом уровне оказания помощи.

Полученные на третьем этапе исследования данные подтвердились проведенным после использования НМЭИ (1 курс (10 дней) в стационаре и 4 курса по 10 дней амбулаторно сеансов микроволнового воздействия от аппарата «Астер») у больных БА повторным однофакторным дисперсионным анализом, результаты которого еще раз продемонстрировали основные факторы, определяющие эффективность терапии БА. На уровень контроля над заболеванием как показателя эффективности терапии БА достоверное негативное влияние оказывают длительность заболевания, количество обострений БА в течение 12 месяцев, число вызовов СМП в течение 12 месяцев, число госпитализаций в течение 12 месяцев, длительность обострений БА, наличие сопутствующей патологии (САД, ДАД, терапия ГБ).

На значение показателя ФВД – «ОФВ₁» как показателя эффективности терапии БА достоверное негативное влияние оказывают длительность заболевания, количество обострений БА в течение 12 месяцев, число вызовов СМП в течение 12 месяцев, число госпитализаций в течение 12 месяцев, длительность обострений БА, наличие сопутствующей патологии (САД).

Таким образом, продолжение использования НМЭИ (4 курса по 10 дней сеансов микроволнового воздействия от аппарата «Астер») на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи у больных БА средней степени тяжести вне обострения приводит к достоверному снижению числа обострений заболевания, требующих визита ВОП (СВ), числа вызовов СМП, числа госпитализаций, длительности обострений заболевания, уменьшению выраженности дневных и ночных симптомов БА, нормализации спирометрических показателей, что способствует достижению контроля заболевания и позволяет повысить КЖ данной категории пациентов, как по физическому, так и по психическому компоненту.

ВЫВОДЫ

1. Установлено негативное влияние персистирующего аллергического ринита на клинико-инструментальные характеристики больных бронхиальной астмой. Выявлена прямая корреляционная связь между средним баллом по шкале аллергического ринита и такими показателями, как «частота обострений БА» ($r=0,55$), «чувство заложенности и/или стеснения в груди» ($r=0,71$), «одышка» ($r=0,53$), «кашель» ($r = 0,52$), «нарушения сна» ($r=0,91$). Обратная корреляция установлена между выраженностью аллергического ринита и значением «ОФВ₁» ($r = - 0,42$), состоянием контроля над бронхиальной астмой по методике АСТ™ ($r = - 0,66$), а также рядом параметров качества жизни: «физическое функционирование» ($r = - 0,41$), «общее здоровье» ($r = - 0,56$), «жизненная активность» ($r = - 0,43$), «психическое здоровье» ($r = - 0,49$).

2. Сочетание аллергического ринита с бронхиальной астмой вносит существенный негативный вклад в дисбаланс системы про- и противовоспалительных цитокинов. У таких больных уровни интерлейкина (ИЛ) 1 β и ФНО- α превышали их значения у больных без аллергического ринита в 1,6 и 1,5 раза соответственно. Что же касается противовоспалительного ИЛ-4, то его уровень при наличии аллергического ринита снижался в 1,7 раза.

3. Применение в комплексном лечении больных бронхиальной астмой средней степени тяжести и персистирующим аллергическим ринитом повторных курсов микроволнового излучения с помощью аппарата «Астер» и назальных форм ГКС в течение 12 месяцев и оказывает дополнительное, по сравнению со стандартной медикаментозной терапией, положительное влияние на клинические проявления бронхиальной астмы, приводит к достижению полного контроля над заболеванием у 46,7% и частичного – у 31,1% пациентов против 11,6% и 16,3% соответственно, способствует снижению частоты обострений БА в 2,61 раз, вызовов СМП - в 2,17 раза, потребности в госпитализации – 2,19 раза, сопровождается снижением уровней таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1 β и ФНО- α , на 51,8% и 42,9% соответственно, против 9,7% и 17,5% в группе стандартной медикаментозной терапии, и повышением уровня противовоспалительного ИЛ-4 на 37% против 1,9% соответственно.

4. Комплексная терапия больных БА и АР оказала более выраженное положительное влияние на все стороны качества жизни пациентов, измеренные с помощью шкалы SF-36, по сравнению со стандартной медикаментозной терапией.

Практические рекомендации

1. У всех больных бронхиальной астмой целесообразно проводить скрининг на наличие аллергического ринита согласно методике, предусмотренной «Протоколом ведения больных. Аллергический ринит», утвержденного Министерством здравоохранения и социального развития РФ 28.04.2006 г. Методика отличается простотой, доступностью и малыми затратами времени на заполнение анкеты, в связи с чем может быть широко использована на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи.

2. Для повышения эффективности контроля над заболеванием у больных среднетяжелой бронхиальной астмой и аллергическим ринитом рекомендуется использовать в сочетании с базисной противовоспалительной терапией иГКС средство восстановительного лечения – курсы микроволнового воздействия с помощью аппарата «Астер», по 10 процедур 1 раз в квартал.

3. Для оптимизации лечения персистирующего (круглогодичного) аллергического ринита, сочетающегося с бронхиальной астмой, рекомендуется длительное (до 1 года) применение назальных форм глюкокортикостероидов (флютиказона, беклометазона) в поддерживающей дозировке, равной $\frac{1}{2}$ терапевтической дозы.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Возможности контроля над бронхиальной астмой: роль малых дыхательных путей / А.В. Будневский, В.Т. Бурлачук, И.А. Олышева, Е.В. Токмачев // Пульмонология. – 2011. – № 2. – С. 101-108.**
2. **Исследование эффективности комплексной терапии беклометазоном и флутиказоном бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом / В.Т. Бурлачук, Е.В. Токмачев, Л.М. Вахтина, А.В. Будневский // Лечащий врач. – 2011. – № 4. – С. 93.**
3. **Терапия бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом в общей врачебной практике / В.Т. Бурлачук, Е.В. Токмачев, Л.М. Вахтина, А.В. Будневский // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 486-490.**
4. **Токмачев Е.В. Рационализация терапии бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом/ Е.В.Токмачев, В.Т.Бурлачук, А.В.Будневский // Сборник трудов XXII Национального Конгресса по болезням органов дыхания, Москва, 23-26 октября 2012. – Москва, 2013. – С. 27-28.**
5. **Исследование эффективности комплексной терапии бронхиальной астмы с сопутствующей патологией / В.Т.Бурлачук, Е.В. Токмачев, А.В. Будневский, И.А. Олышева // Здоровьесбережение: теория и практика: материалы XXIII Межрегиональной научно-практической конференции. – Липецк, 2013. – С. 97-103.**
6. **Токмачев Е.В. Исследование эффективности комплексной терапии бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом / Е.В. Токмачев, В.Т. Бурлачук, А.В. Будневский // Врач-аспирант. – 2014. – Т. 63, № 2.3. – С. 444-450.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА – бронхиальная астма
 ВОП (СВ) – врач общей практики (семейный врач)
 ЖЕЛ – жизненная емкость легких
 иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
 КЖ – качество жизни
 МОС – мгновенная объемная скорость
 НМЭИ – нетепловое микроволновое электромагнитное излучение
 ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
 ПОС – пиковая объемная скорость
 СМП – скорая медицинская помощь
 ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЭМИ – электромагнитное излучение

АСТ™ – Asthma Control Test™

BP (Bodily Pain) – интенсивность боли

GH (General Health) – общее состояние здоровья

MH (Mental Health) – психическое здоровье

PF (Physical Functioning) – физическое функционирование

RE (Role Emotional) – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием

RP (Role-Physical Functioning) – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием

SF (Social Functioning) – социальное функционирование

SF-36 – The Short Form-36

VT (Vitality) – жизненная активность