Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**Токмачев Евгений Викторович**

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

Специальность
14.01.25 – пульмонология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук
профессор В.Т. Бурлачук

Воронеж – 2015

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА – бронхиальная астма

ВДП – верхние дыхательные пути

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

КЖ – качество жизни

МОС – мгновенная объемная скорость

$ОФВ_1$ – 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

ACT™ – Asthma Control Test™

ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) – «Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму»

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

## СОДЕРЖАНИЕ


Введение 5

Глава 1. Обзор литературы. 10

1.1. БА как современная медико-социальная проблема 10

1.2. БА - понятие контроля над заболеванием 12

1.3. БА и АР – особенности сочетанного течения 17

1.4. Современные взгляды на лечение и профилактику БА и АР 25

1.5. Немедикаментозное лечение БА - нетепловое микроволновое электромагнитное излучение 32

Глава 2 Материалы и методы исследования 39

2.1 Общая характеристика больных и дизайн исследования 39

2.2 Характеристика общего контингента больных БА и АР 43

2.3 Характеристика больных БА и АР в группах наблюдения 46

2.4. Методы обследования больных 51

2.4.1 Клинико-инструментальные методы обследования 51

2.4.2.Исследование ФВД 55

2.4.3. Лабораторные методы исследования цитокинового статуса 56

2.5. Методика применения микроволнового электромагнитного излучения 58

2.6. Статистическая обработка полученных данных 62

Глава 3. Анализ клинической эффективности лечения больных БА и АР 63

3.1. Особенности клинического течения заболевания и качества жизни больных БА и АР 63

3.2. Анализ взаимосвязей между особенностями течения БА, уровнем контроля над заболеванием и качеством жизни больных 67

3.3. Сравнительный анализ эффективности лечения больных БА и АР на 14-й день 72

3.4. Отдаленные результаты комплексного лечения больных БА и АР 78

3.4.1. Динамика клинико-инструментальных показателей у 78

больных БА при различных вариантах лечения
3.4.2. Анализ клинического течения, контроля заболевания и качества жизни больных БА и АР при различных вариантах терапии 84
3.4.3. Динамика качества жизни больных БА и АР через 12 мес. 92
3.4.4. Оценка эффективности лечения больных БА и АР в зависимости от влияния социально-демографических характеристик и клинических показателей 94
Глава 4. Обсуждение полученных результатов 98
Заключение 111
Выводы 113
Практические рекомендации 115
Список литературы 116

# Введение

**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; Baena-Cagnani C.E. et al., 2014). БА представляет собой 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., Прейссер А. 2010; Фридман И.Л., 2011). Однако доля больных с тяжелой БА все еще остается на уровне 20%, это свидетельствует о недостаточной эффективности имеющихся на сегодняшний день лечебных мероприятий (Чучалин А.Г., 2012; Княжеская Н. П., 2012; Rees J., 2006).

Среди причин недостаточного контроля над БА внимание исследователей привлекает роль аллергического ринита (АР). По мнению экспертов (Bousquet J. et al., 2008; Baena-Cagnani C.E. et al., 2013), АР 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 обновляющихся 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 20-50% больных АР страдают БА (Demoly P., Bousquet J., 2006; Thomas M., 2006). Кроме того, 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).

Современная базисная фармакотерапия БА значительно улучшила клиническое течение заболевания, однако пока не позволяет добиться полного контроля заболевания у всех пациентов. Нерешенной проблемой остается наличие побочных эффектов базисных лекарственных средств – ингаляционных глюкокортикостериодов (иГКС), применение которых в высоких дозах повышает риск развития кандидоза голосовых складок, дисфонии, остеопороза и т.д. (Балаболкин И. И., Булгакова В.А., 2010; Чучалин А.Г., 2011).

С целью повышения эффективности базисной терапии БА совершенствуются пути доставки лекарственных препаратов в дыхательные пути, результатом чего стало создание дозированных ингаляторов, активируемые вдохом, генерирующих частицы лекарств размером от 1,1 до 3,5 мкм, что обеспечивает их проникновение в дистальные отделы дыхательных путей (Лещенко И.В., 2008).

Активно изучаются возможности методов нелекарственной терапии БА, среди которых перспективным представляется применением 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 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, выявленны 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.

**Апробация работы.** Основные результаты докладывались и обсуждались на научно-практических конференциях: 1) XXII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. - Москва, 2012; 2) XXIII Межрегиональная научно-практическая конференция «Здоровьесбережение: теория и практика», Липецк 2013.

**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.

# Глава 1. Обзор литературы

## *1.1. Бронхиальная астма как современная медико-социальная проблема*

БА – хроническое заболевание, по распространенности занимающее одно из лидирующих мест среди бронхолегочных заболеваний, представляет собой одну из значительных медико-социальных проблем в мире (Кобылянский В.И. и соавт., 2006; Демко И., Артюхов И., Петрова М., 2007; Nici L. и соавт., 2006, Downs C.A., 2007).

Популяция больных БА заметно растет среди взрослых и составляет около 8% (Чучалин А.Г., 2007; Белевский А.С., 2012; Dusser D. и соавт., 2007).

Возрастает частота БА тяжелого течения с выходом на инвалидность в 2-3% случаев, увеличивая число летальных исходов и сокращая среднюю продолжительность жизни больных в среднем на 10-15 лет (Круглов В.И., 2005; Авоян К.М., 2007; Bourbeau J. и соавт., 2003).

БА любой степени тяжести сопровождается значительными денежными затратами на лечение, профилактику заболевания, что в большинстве случаев неприемлемо для многих пациентов, а при неадекватном лечении больным БА приходится часто вызывать бригады СМП, что также влечет за собой увеличение финансовой нагрузки на здравоохранение (Фассахов Р.С. 2007; Антонов Н.С., 2006; Трибунцева Л.В. и соавт., 2012).

Статистический анализ показывает, что у больных БА в 30% случаев ночные симптомы являются причиной бессонницы, в половине случаев больные БА вынуждены пропускать занятия в школе или работу, 60% ограничивают повседневную физическую активность по причине симптомов БА, в результате обострения БА половина пациентов вынуждены обращаться за квалифицированной медицинской помощью к врачу или вызывать бригаду СМП, и только около 30% больных контролируют свое заболевание (Шогенова М.С., 2005; Вахрушев Я.М., Жукова И.В., 2009).

Европейское исследование Asthma Insights and Realities in Europe продемонстрировало, на фоне широкого применения иГКС у 70% пациентов с

БА сохраняются дневные и ночные симптомы заболевания, более 10% пациентам необходима госпитализация в специализированные отделения (Емельянов А.В., 2005).

Исследование Asthma in American study показало, что 36% пациентов с БА ограничивают повседневную физическую активность, а 48% пациентов снижают объем физических нагрузок при занятиях спортом, пропускают учебу или работу 25% пациентов, по причине обострения БА 23% больных вызывали бригаду СМП, были срочно госпитализированы 9% пациентов (Авдеев С.Н., 2007).

Международное исследование International Control of Asthma Symptoms приводит данные о том, что у 90% больных БА симптомы заболевания являются неотъемлемой частью их жизни, но они не обращаются за медицинской помощью к лечащему врачу. Полный контроль над заболеванием достигнут только у 7% пациентов (Olajos-Clow J., Costello E., Lougheed M.D., 2005).

БА характеризуется значимыми социальными и экономическими последствиями, что подтверждается многочисленными исследованиями, проводимыми в странах Европы и США. Учет социальных и экономических факторов очень важен для понимания значения БА, методов ее лечения и профилактики с позиции, как медицинского работника, так и отдельного больного (Гитун Т.В., 2008; Lai C.K. и соавт., 2003; Rees J., 2006; Weiss K.B., Gergen P.J., Hodson T.A., 2012).

Лечение и достижение контроля над БА, а также профилактика заболевания являются одной из сложнейших задач не только для врачей и пациентов, но и для государства. Мероприятия, направленные на лечение, достижение контроля над заболеванием, профилактику могут значительно снизить социально-экономический ущерб, наносимый заболеванием (Ленская Л.Г. и соавт., 2004, Чучалин А.Г., 2007; Белевский А.С., 2011).

### *1.2. Бронхиальная астма - понятие контроля над заболеванием*

БА – одно из хронических заболеваний органов дыхания, при неэффективности лечения которого значительно ограничивается повседневная жизнь пациентов, наблюдается длительная или постоянная потеря трудоспособности, растет число тяжело текущих форм заболевания, уровень инвалидности и летальности (Емельянов А.В. и соавт., 2003; Архипов В.В., 2007; Трибунцева Л.В., Будневский А.В., Разворотнев А.В., 2012).

Такая тенденция связана, в первую очередь, с неадекватностью проводимой лекарственной терапии, недостаточностью новых лечебных технологий, разрабатываемых и внедряемых в лечебный процесс, а также низкой доступностью высокоэффективных противоастматических лекарственных препаратов (Чучалин А.Г. и соавт., 2006; Белевский А.С., 2012; Демко И., 2007, Lai C.K. и соавт., 2003).

Национальный институт сердца, легких и крови (США) вместе с Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) создали Рабочую группу, которая разработала программу «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» – Global strategy for asthma management and prevention (GINA). Разработанная программа периодически пересматривается и дополняется согласно современным клиническим и научным данным (Авдеев С.Н., Архипов В.В., Чучалин А.Г., 2005, Ненашева Н.М., 2007, Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J., 2004).

Последние пересмотры GINA (2011, 2015) акцентируют внимание на понятии контроля над БА, а также на базисной и симптоматической терапию заболевания, исходя из этого цель лечения БА – достижение контроля, а не только уменьшение клинических симптомов заболевания. Согласно Конценсусным положениям врачам рекомендуется привычное словосочетание «лечение астмы» заменять на «достижение контроля над БА» (Трибунцева Л.В., Будневский А.В., Разворотнев А.В., 2012; Белевский А.С., 2012; Bateman E.D. и соавт., 2007).

Широкомасштабные многоцентровые клинические исследования, оценивающие уровень контроля над БА, представляют сведения о том, что уровень контроля над БА очень низкий, хотя на современном этапе в клиническую практику широко внедряются новые методы лечения и профилактики. Понятие «контроль над БА» – неоднозначно. Нет единого инструментария для объективной оценки уровня контроля, а имеющиеся в арсенале практического врача методики сложны в проведении и подчас неприемлемы в интерпретации (Ленская Л.Г. и соавт., 2004; Ненашева Н.М., 2008; Lai C.K. и соавт., 2003; Fleming L., Wilson N., Bush A., 2007; Desfougeres J.L. и соавт., 2007).

Важно понимать, что при полном отсутствии клинической симптоматики БА сохраняются явления воспаления в бронхах, подтверждаемые кривыми иГКС «доза-эффект». Дозы иГКС, достаточные для полного купирования клинических проявлений БА, не подавляют в бронхиальном дереве воспалительный процесс. Ответы на прием иГКС у пациентов с одной и той же степенью тяжести заболевания отличаются, если доза лекарственного средства подобрана с позиции купирования только клинических проявлений БА (Демко И., 2007; Авдеев С.Н., 2007; Игнатова Г.Л. и соавт., 2008; Пунин А.А., Скворцова Е.А, Крикова А.В., 2010; Lundback B., Ronmark E., Lindberg A., 2006; Woodcock A.A. и соавт., 2007).

Чтобы приблизить друг к другу практическое здравоохранение и современные достижения науки необходимо работать параллельно: вести разработку новых медицинских технологий, направленных на достижение должного уровня контроля над БА, активно внедряя их в лечебную работу, а с другой стороны, повышать уровень информированности практических врачей и уровень знаний о заболевании самих пациентов (Огородова Л.М., Федорова О.С., 2005; Бримкулов Н.Н., Винников Д.В., Рыжкова Е.В., 2007; Овсянников Н.В., Багишева Н.В., Сердюк Л.В., 2007; Lai C. K. и соавт., 2003; Barnes P.J., 2007).

По результатам таких клинических исследований Asthma in American survey (США) и Asthma control in the Asia Pacific region (Азиатско-Тихоокеанский регион) каждый третий пациент с БА ежемесячно просыпается из-за ночных проявлений заболевания, от 33 до 51% больных пропускают занятия в школе или отсутствуют на работе, от 51 до 66% больных ограничивают свою ежедневную физическую активность, от 33 до 44% больных срочно обращаются за медицинской помощью к врачу или бригаде СМП по причине обострения заболевания, и лишь 30% пациентов контролируют заболевание (Lai C.K. и соавт., 2003; Bateman E.D. и соавт., 2007).

Аналогичные результаты получены в исследовании Asthma in American study. 1806 пациентов с БА (34%) ограничивают свою ежедневную физическую активность, 2550 пациентов (48%) испытывают ограничения при физических нагрузках и занятиях спортом умеренного и/или значительного характера, 1328 пациентов (25%) пропускают работу или учебу в связи с обострением БА, 478 (9%) и 1221 (23%) пациент были срочно госпитализированы по поводу БА и потребовали вызова бригады СМП соответственно (Papi A. и соавт., 2007; Kraft M., 2007; Sullivan S.D., Turk F., 2008).

Результаты исследования Asthma Insights and Realities in Europe таковы: на фоне длительного лечения БА уровень контроля над заболеванием у пациентов был не выше среднего, только 140 пациентов (5%) контролировали свое заболевание (Kariyawasam H.H., Robinson D.S., 2005).

По данным исследования International Control of Asthma Symptoms 90% пациентов с БА считают клинические проявления заболевания неотъемлемой частью своей жизни и не обращаются за медицинской помощью, лишь 7% пациентов контролируют течение БА (Wanger J. и соавт., 2005).

По результатам многоцентрового исследования National Health and Wellness Survey полного или частичного контроля над БА удается достигнуть небольшому числу пациентов. Учитывая отношение больных БА к своему

здоровью, удовлетворенность от назначаемого лечения, КЖ, арсенал противоастматических медицинских препаратов, их доступность, качество и полноту информации о БА, наличие сопутствующей соматической патологии установлено, около 55% пациентов продолжают испытывать дневные и ночные симптомы БА на фоне проводимой лекарственной терапии. В ряде стран эта цифра доходит до 72% (Kraft M., 2007).

Статистика периода 2007-2008 гг. на территории Канады и США показывает, что полного контроля над заболеванием достигали только 23 пациента с БА из 100, несмотря на активное внедрение в лечебную практику рекомендаций GINA (Lundback B., 2006).

Согласно исследованию INSPIRE 30% больных достигали хорошего контроля над БА при применении комбинированных противоастматических препаратов иГКС и/или длительнодействующих $\beta_2$-агонистов, из них больше половины больных пользовались $\beta_2$-агонистами короткого действия «по требованию» для купирования симптомов БА (Partridge M. R. и соавт., 2006).

Исследование Realworld Evaluation of Asthma Control and Treatment, проводимое на территории США, показало, среди больных БА различной степени тяжести 45% контролировали, а 55% не контролировали течение своего заболевания (Peters S.P., 2007).

По данным исследования CONCEPT от 52 до 69% пациентов с БА достигли должного уровня контроля над заболеванием за счет терапии комбинированными препаратами: формотерол/будесонид и сальметерол/флутиказон. В этом принимали во внимание количество дней без симптомов БА, число обострений, значения вечерней и утренней ПСВ, длительность приема пероральных ГКС и сальбутамола (Чучалин А.Г. и соавт., 2006).

Результаты вышеуказанных исследований подтверждаются Я.М. Вахрушевым и И.В. Жуковой (2009): процент пациентов с должным уровнем контроля над БА очень низкий.

98% взрослых пациентов с БА по результатам АСТ™ не контролируют течение заболевания. Только 35% пациентов смогли достигнуть контроля над БА при применении комбинированного препарата – формотерол/будесонид (Симбикорт) за 12-16 недель терапии (Белевский А.С., 2005, 2007).

Исследование, проводимое на территории Томской области, продемонстрировало низкий процент (28,9%) пациентов с БА среднетяжелого течения с полным и частичным уровнем контроля над заболеванием при применении комбинированного препарата сальметерол/флутиказон (Серетид Мультидиск 50/250) (Ленская Л.Г. и соавт., 2004).

Проведенный А.Г. Чучалиным и соавт. (2006) мета-анализ показал, что доля больных БА с контролируемым течением заболевания составляет не более 4%.

У детей 3-15 лет при постоянном комбинированном лечении препаратом сальметерол/флутиказон в течение 3-х месяцев контролируемым течение БА становится в 56% случаев, а при монотерапии препаратом флутиказон – лишь в 11,5% случаев. При постоянном комбинированном лечении β-агонистом длительного действия и иГКС в течение 12-ти месяцев контролируемым течение БА становится в 84,6% случаев, а при монотерапии иГКС – в 41,6% случаев (Плутенко Е.В., 2005).

По данным исследования Gaining Optimal Asthma Control при использовании комбинированной терапии препаратом сальметерол/флутиказон полного контроля над БА достигли за 12 месяцев лечения от 854 (25%) до 1708 (50%) пациентов, из них 40% больных с неконтролируемым течением БА удалось достичь полного контроля над заболеванием. У большинства больных полный и частичный уровень контроля над БА при комбинированном лечении достигался раннее за счет использования меньших доз иГКС (Boonsawat W. и соавт., 2008).

По результатам проведенных многочисленных отечественных и зарубежных клинических исследований сделан вывод о том, что главная цель лечения БА – достижение контролируемого течения заболевания у всех

категорий пациентов. Реализация поставленной цели – это значительное снижение частоты обострений БА, числа вызовов бригад СМП, количества госпитализаций и дней нетрудоспособности, связанных с обострениями БА, и как результат – существенное улучшение КЖ пациентов с БА (Белевский А.С., Вознесенский Н.А., 2005; Черняк Б.А., Воржева И.И.; 2008; Nelson N.S. и соавт., 2006; Barnes P.J., 2007).

### *1.3. Бронхиальная астма и аллергический ринит – особенности сочетанного течения*

Настоящее время характеризуется высоким уровнем заболеваемости БА и ее частым сочетанием с аллергическим ринитом (АР). Согласно данным статистических отчетов, до 25% городского и сельского населения, проживающего в областях с высокоразвитой промышленностью, страдает аллергией, а в экологически неблагоприятных районах этот показатель достигает более 30%. По прогнозам, в течение XXI века аллергические заболевания в мире выйдут на второе место по распространенности, уступив лишь психическим болезням (Хаитов Р.М., Ильина Н.И., 2009; Овчаренко С.И., Опаленова В.А., 2012; Иванова И.А., Машукова Н.Г., Ревякина В.А., 2013; Holloway J.W., Yang I.A., Holgate S.T., 2008).

Глобальной проблемой здравоохранения является АР, встречающийся у 20-40% населения, снижающий КЖ больных, вызывающий нарушения сна. АР напрямую связан с такими проблемами как синусит, конъюнктивит, средний отит, полипоз носа. АР может трансформироваться у части пациентов в БА (Бархина Т.Г. и соавт., 2008; Колхир П.В., 2010; Щербак И.Б., 2012; Berger W. и соавт., 2006; Juniper E.F., 2007; Vandenplas O., D'Alpaos V., Van Brussel P., 2008).

Проблема взаимосвязи патологических изменений верхних и нижних дыхательных путей (ДП) в течение многих десятилетий не теряет своей актуальности, что определяется, неуклонным ростом распространенности аллергических заболеваний. Особенно четко такая взаимосвязь выявляется

среди больных БА (Вылегжанина Т.Г., 2001; Арефьева Н.А., 2007; Будневский А.В., Бурлачук В.Т., Олышева И.А., 2010; Емельянов А.В., Тренделева Т.Е., Краснощекова О.И., 2011; Demoly P., Bousquet J., 2006; Thomas M., 2006).

Взаимосвязь БА и АР подтверждается многими факторами: эпидемиологическими (практически 85-95% пациентов с астмой страдают сопутствующим АР, а у 20-50% больных АР диагностируют БА), анатомическими (респираторный эпителий большей частью одинаковый от полости носа до бронхиол), физиологическими (слизистые оболочки носовой полости и бронхов имеют одинаковую адренергическую и вагусную иннервацию), иммунопатологическими (мастоциты, Т-лимфоциты и эозинофилы способны инфильтрировать верхние и нижние ДП), патофизиологическими (ограничение воздушного потока как следствие патологического процесса и при БА и при АР) (Емельянов А.В. и соавт., 2003; Романюк Л.И., 2010; Моногарова Н.Е. и соавт., 2010; Ильина Н.И., 2011; Holgate S.T., Broide D., 2003; Mygind N., 2006; Lundback B., 2008; Sly R.M., 2009).

Установлены следующие факты, указывающие на взаимосвязь АР и БА. В период обострения АР у пациентов наблюдается снижение показателей проходимости бронхов. Повышено содержание аллерген-специфического IgE в назальном смыве у больных с БА без клинических признаков АР. Введение причинно-значимого аллергена и медиаторных веществ в полость носа вызывает нарушение бронхиальной проходимости у больных, страдающих БА. И наоборот, бронхиальные аллергены провоцируют развитие назальных симптомов, у больных, длительно страдающих патологией носа и околоносовых пазух, впоследствии нередко может развиваться БА (Ревякина В.А., 2001; Полищук Н., 2004; Гущин И.С., 2009; Будневский А.В. и соавт., 2011; Гуртовая М.Н., Гребнева Н.Н., Прокопьев Н.Я., 2014; Settipane R.A., 2011).

В большинстве случаев БА и АР представляют собой проявление единой аллергической реакции дыхательной системы. В связи с этим в последние

годы сформировалась концепция «хронического аллергического респираторного синдрома», в основе которой лежит представление о едином заболевании, формирующемся в дыхательной системе. Предполагают, что АР и БА являются проявлением одной болезни, которая может дебютировать с поражения либо верхних, либо нижних ДП (Козлова О.С., Жестков А.В., 2008; Гущин И.С., 2009; Иванова И.А., Машукова Н.Г., Ревякина В.А., 2013; Adkinson N.F., 2009).

Основа патогенеза БА – хронический аллергический процесс в стенке бронхов, который приводит к развитию обструкции и усилению бронхиальной гиперреактивности, что обуславливает способность суживаться под действием триггеров – раздражающих факторов (Ильина Н.И., 2007; Белевский А.С., 2012).

Воздействие триггеров приводит к активации клеток воспаления в дыхательных путях и высвобождению около 100 медиаторов воспаления. При активации тучных клеток высвобождаются медиаторы, вызывающие бронхоконстрикцию (гистамин, цистеиниловые лейкотриены, простагландин $D_3$). Эозинофилы выделяют основные белки, которые повреждают эпителий бронхов. Т-лимфоциты высвобождают специфические цитокины (IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13), регулирующие процесс эозинофильного воспаления (Огородова Л.М. и соавт., 2006; Вознесенский Н.А., 2008; Дугарова И.Д., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г., 2009; Grissell T.V. и соавт., 2005; Meiler F. и соавт., 2008).

Основную роль в патогенезе АР также играет аллергическое воспаление, распространяющееся со слизистой оболочки полости носа на слизистую бронхиального дерева (Польнер С.А., 2005; Полевая О.А., Сторожаков Г.И., 2006; Хаитов Р.М., Ильина Н.И., 2009). Причем при обоих заболеваниях воспалительную реакцию вызывают и поддерживают одни и те же клетки и медиаторы.

Так, провокационный тест со специфическим аллергеном, воздействующим на бронхи, ведет у пациентов с АР к астматическому ответу с вовлечением воспалительных клеток и провоспалительных медиаторов в

слизистой оболочке носовых ходов, а аналогичный тест в отношении слизистой оболочки носа в свою очередь вызывает развитие воспаления в бронхах. Для аллергической реакции в бронхах после нанесения специфического аллергена характерны следующие последовательные изменения: интенсивное расширение сосудов, воспаление и отек слизистой оболочки бронхов, которая выпячивается в просвет бронхов. После этого наступает еще большее сужение просвета бронхов вследствие бронхоспазма. Затем наблюдается гиперсекреция в области мелких бронхов. В бронхиальном секрете много эозинофилов. Все описанные выше изменения в бронхах являются следствием аллергической реакции аллерген-антитело (последние фиксированы в клетках бронхов). Гистамин, который освобождается клетками в результате аллергической реакции, вызывает отек слизистой оболочки бронхов и спазм бронхиол (Полищук Н., 2004; Василов Р.Г., 2007; Ненашева Н.М., 2008; Гущин И.С., 2009; Емельянов А.В., Тренделева Т.Е., Краснощекова О.И., 2011; Wilson A.M., O'Byrne P.M., Parameswaran K., 2004; Mygind N., 2012).

Этот факт еще раз подчеркивает тесную взаимосвязь между БА и АР и демонстрирует, что воспалительный ответ при этих заболеваниях может поддерживаться и усиливаться взаимосвязанными механизмами (Гущин И.С., Ильина Н.И., Польнер С.А., 2002).

Отсюда следует, что у пациентов с БА необходимо проводить поиск АР и, наоборот, больные АР должны быть обязательно обследованы на предмет наличия БА.

Многочисленные исследования подтверждают наличие прямой связи между БА и АР.

По утверждению А.Д. Адо (2008), у больных, длительно страдающих патологией носа и придаточных пазух, нередко впоследствии развивается БА.

Предполагаемый механизм, посредством которого АР может провоцировать обострение БА, действует по следующей схеме: межклеточные молекулы адгезии ICAM-1 усиленно экспрессируются назальным эпителием

как при рините, так и при астме, инфекционные агенты усиливают экспрессию ICAM-1, которые, в частности, являются рецепторами для риновирусов. В этом механизме немаловажную роль может играть так называемый назобронхиальный рефлекс, существование которого с участием нервных окончаний доказано экспериментально. Различные раздражители, воздействуя на слизистую оболочку носа, способны провоцировать бронхоспастическую реакцию (механические раздражители, холодовые и др.). Блокада назальных путей вынуждает пациентов дышать через рот, что приводит к воздействию различных раздражителей непосредственно на слизистую оболочку нижних ДП и бронхоспазму. Кроме того, можно предположить, что существует так называемый воспалительный рефлекс: клетки, презентирующие антиген, стимулируются и попадают в регионарные лимфатические узлы, контактируя с Т- и В-клетками, которые после этого мигрируют как в нижние, так и в верхние ДП.

Kapoor R. и соавт. (2008) в своей работе показали, что у аллергических заболеваний есть общее свойство – семейное накопление, предполагающее важность генетических факторов в их этиопатогенезе. При исследовании в США установлено, что при наличии БА относительный риск АР варьирует от 1,8 до 4,8, а при наличии АР риск БА – от 2,0 до 12,9.

Сходные результаты получены во Франции Annes-Maesano I. и соавт. (2006). В исследовании продемонстрирован более высокий риск проявления однотипных аллергических заболеваний, например, сочетаются чаще заболевания с преимущественно кожными проявлениями – контактный дерматит, атопический дерматит, крапивница или заболевания респираторного тракта – БА, АР, носовые полипы, синусит.

Данные С.А. Польнера, К.Е. Ильиной (2006) показали, что БА и АР – заболевания, с лежащим в их основе аллергическим воспалением, проявляющиеся обратимой обструкцией ДП и феноменом усиленного, неадекватного ответа ДП на различные неспецифические и специфические

раздражители. Эти два явления – основополагающие в определении схожей клинической картины заболевания.

Взаимосвязь между данными аллергическими заболеваниями имеет теоретическое обоснование. БА и АР имеют общий генетический фон. Существуют гены, ответственные только за назальные симптомы. Имеются свидетельства о некоторых различиях галотипов HLA-DR у пациентов с БА и АР (Фрейдин М.Б., Пузырев В.П., 2010; Derebery J. и соавт., 2008; Skoner D.P., 2011).

Доказательством взаимосвязи БА и АР служат результаты исследования T.B. Casale, M.S. Dykewicz (2004) – от 30 до 40% пациентов с АР имеют БА, а клинические симптомы АР встречаются более чем у 80% пациентов с атопической БА, больные АР в 3 раза чаще болеют БА по сравнению с пациентами, не имеющими АР.

По данным более поздних исследований с анкетированием, исследованием функции внешнего дыхания, проведением кожных проб и провокационных тестов, АР является фактором высокого риска развития БА у подростков и взрослых пациентов. Более чем у 70% больных клинические симптомы АР предшествуют манифестации БА (Burgess J.A., 2007; Rochat M.K., 2010).

По данным Т.Е. Елизаровой (2004), у 77% пациентов с АР и без БА имеются признаки субклинического воспаления нижних ДП. АР снижает КЖ пациентов и ухудшает течение сопутствующей БА и, наоборот, БА, оказывая негативное влияние на течение АР, ухудшает КЖ больных с этим заболеванием. При адекватном лечении АР улучшается течение сопутствующей БА.

В работах Т.П. Марковой, О.З. Булкиной (2009), E.F. Juniper и соавт. (2005) показано, что аллергическое воспаление слизистой носа и бронхов обусловлено участием одних и тех же IgE – опосредованные механизмы, поддерживается сходной инфильтрацией из эозинофилов, тучных клеток, Т-лимфоцитов и клеток моноцитарного ряда.

БА и АР – два клинических проявления заболевания верхних и нижних отделов ДП. Почти во всех случаях явления АР в течение нескольких лет предшествуют появлению приступов удушья (Полевая О.А., Сторожаков Г.И., 2006; Углева Е.М., 2009; Schoenwetter W.F., 2010).

В ряде работ показано, у больных персистирующим АР снижены показатели функции внешнего дыхания, а это ранний признак вовлечения в воспаление нижних ДП (Kusel M.M. и соавт., 2007)

Из-за сниженной барьерной функции носа повышается проницаемость слизистой оболочки для вирусов, ингаляционных аллергенов. Затрудненное носовое дыхание и дыхание преимущественно через рот при АР способствует поступлению аэроаллергенов в нижние отделы респираторного тракта (Ciprandi G. и соавт., 2005, 2008).

Существует две формы БА и АР: периодическая и круглогодичная, постоянная.

Периодичность заболевания обычно связана с воздействием каких-то внешних аллергенов: например, четкая, из года в год повторяющаяся периодичность заболевания в весенне-летнее время может быть связана с аллергией к пыльце или спорам плесневых атмосферных грибов.

Круглогодичное течение заболевания показывает, что у больного имеется повышенная чувствительность к каким-то аллергенам, постоянно находящимся во внешней среде, а также к бактериям. В этих случаях не следует забывать о роли психогенных и эндокринных факторов.

При вдохе в дыхательные пути попадает вместе с воздухом большое количество самых разнообразных аллергенов, но аллергическая реакция на слизистой оболочке носа и в бронхах развивается только при контакте с тем аллергеном, к которому сенсибилизирован больной (Польнер С.А., 2005; Хаитов Р.М., Ильина Н.И., 2009; Passalacqua G. и соавт., 2006; Mösges R., Klimek L., 2007; Juniper E.F., 2008).

Экспертами ВОЗ была принята классификация АР, учитывающая как симптомы заболевания, так и их влияние на показатели КЖ пациента.

Выделяют интермиттирующий характер течения АР (симптомы длятся менее 4-х дней в неделю или менее 4-х недель в году) и персистирующий характер течения (симптомы длятся более 4-х дней в неделю или более 4-х недель в году).

По тяжести течения разделяют на легкий АР (сон не нарушен, дневная активность сохранена, спорт, досуг не затруднены, работоспособность/ успеваемость в школе полноценны, симптомы не носят мучительного характера) и среднетяжелый или тяжелый АР (нарушены сон, физическая, дневная активность, досуг, неполноценны труд и обучение, симптомы мучительны (одно или более проявлений) (Булкина О.З., Маркова Т.П., 2007; Жерносек В.Ф., 2011; Щербак И.Б., 2013; Bousquet J. и соавт., 2008).

Для пациентов с персистирующим течением АР степень контакта с аллергенами меняется в течение года, бывая в определенные периоды весьма низкой. Однако доказано, что даже в отсутствие симптоматики у этих пациентов сохраняется воспаление слизистой оболочки носовой полости, так называемое минимальное персистирующее воспаление.

Симптомы персистирующего ринита являются результатом сложного взаимодействия триггеров аллергии и продолжающейся воспалительной реакции (Гущин И.С., Ильина Н.И., Польнер С.А., 2002).

### *1.4. Современные взгляды на лечение и профилактику бронхиальной астмы и аллергического ринита*

Современная схема лечения БА, согласно рекомендациям GINA (пересмотр 2015), предусматривает программы образования для пациентов с БА, индивидуальные планы медикаментозного лечения с акцентом на профилактику, мониторинг и оценку по клиническим и функциональным данным тяжести БА и адекватности назначаемой терапии, контроль над причинными факторами, аллергенами, регулярное наблюдение за пациентами (Белевский А.С., 2012; Трибунцева Л.В., Будневский А.В., Разворотнев А.В., 2012).

Приоритетное направление в лечении БА на современном этапе – это параллельное применение методов медикаментозной терапии и немедикаментозного воздействия с противоаллергическим режимом (Цой А.Н., 2007; Гитун Т.В., 2008; Авдеев А.Н. и соавт., 2008; Dusser D. и соавт., 2007).

Существует два вида медикаментозной терапии: поддерживающая, или противовоспалительная, включающая средства контроля над течением заболевания, и симптоматическая, включающая средства первой помощи или «по требованию» для облегчения клинических проявлений заболевания (Авдеев С.Н., Архипов В.В., Чучалин А.Г., 2005; Wijkstra P.J., 2006).

Поддерживающая терапии подразумевает длительный и ежедневный прием препаратов, так как их противовоспалительное действие обеспечивает контроль над клиническими симптомами БА. Эта группа препаратов включает иГКС и системные ГКС, комбинации ингаляционных $\beta_2$-агонистов длительного действия с иГКС, теофиллин замедленного высвобождения, антилейкотриеновые средства, антитела к IgE (анти-IgE), кромоны (Ненашева Н.М., 2008; Емельянов А.В., Сергеева Г.Р., 2009).

Препараты первой помощи принимаются «по требованию». Действуя быстро, они устраняют явления бронхоспазма и купируют его симптомы. Эта

группа включает пероральные и ингаляционные $\beta_2$-агонисты быстрого действия, ингаляционные антихолинергические средства, теофиллин быстрого действия (Княжеская Н.П., Потапова М.О., 2005; Синопальников А.И., Белоцерковская Ю.Г., 2005; Верткин А.Л., Бераташвили В.Л., Лукашов М.И., 2006; Овчаренко С.И. и соавт., 2013).

По рекомендациям GINA (пересмотр 2015) в настоящее время используется ступенчатый подход в лечении БА, учитывая уровень контроля над заболеванием.

Терапия БА предусматривает оценку уровня контроля над заболеванием, лечение с целью достижения должного уровня контроля и мониторинг за ним. Исходя из уровня контроля над БА пациенту на фоне проводимого лечения назначается одна из пяти ступеней терапии. Объем терапии увеличивается (переход на ступень вверх), если проводимое лечение не обеспечивает контроль над заболеванием вплоть до достижения должного уровня. При условии сохранения уровня контроля в течение 3-х месяцев и более объем терапии уменьшается – переход на ступень вниз. При частично контролируемом течении БА увеличивается объем терапии за счет увеличения доз препаратов и/или назначения альтернативных препаратов. От ступени «1» к ступени «5» эффективность лекарственной терапии возрастает. Препараты первой помощи, используются пациентами на каждой ступени терапии (Белевский А.С., 2012).

Ступень «1» – препараты первой помощи или «по требованию» для пациентов, не получающих поддерживающей терапии и эпизодически испытывающие кратковременные симптомы заболевания в течение дня, для пациентов, испытывающих бронхоспазм при физической активности и для которых бронхоспазм при физических нагрузках – единственное проявление БА.

Препараты ступени «1» – ингаляционные $\beta_2$-агонисты быстрого действия. Альтернативные препараты – пероральные $\beta_2$-агонисты короткого действия,

теофиллин короткого действия или ингаляционные антихолинергические препараты.

Ступень «2» – препараты первой помощи или «по требованию» и один препарат с целью контроля над БА.

В качестве начального поддерживающего лечения БА рекомендуются низкие дозы иГКС. Альтернативные препараты – антилейкотриены – для пациентов, нежелающих или неспособных пользоваться иГКС, а также при наличии побочных явлений и АР.

Ступень «3» – препараты первой помощи или «по требованию» и один и/или два препарата с целью контроля над БА.

Рекомендовано начинать с комбинированных препаратов – иГКС в низкой дозе и ингаляционный $\beta_2$-агонист длительного действия или иГКС в низкой дозе и антилейкотриен или теофиллин замедленного высвобождения в низкой дозе – в разных ингаляторах или с помощью фиксированной комбинации.

Ступень «4» – препараты первой помощи или «по требованию» и два или более препаратов с целью контроля над БА.

Препараты для ступени «4» выбирают исходя из назначений на ступенях «2» и «3». Рекомендованы комбинации иГКС в средней или высокой дозе и ингаляционного $\beta_2$-агониста длительного действия. Высокие доз препаратов назначают пробно на 3-6 месяцев, если должный уровень контроля не достигается комбинацией иГКС в средней дозе и $\beta_2$-агониста и/или третьего препарата иГКС в низкой и средней дозе можно комбинировать с антилейкотриенами и/или теофиллином замедленного высвобождения.

Ступень «5» – препараты первой помощи или «по требованию» и дополнительные средства с целью контроля над БА.

Пероральные ГКС рекомендованы только пациентам с неконтролируемой БА тяжелого течения с препаратами ступени «4», а также пациентам с частыми обострениями, ежедневными симптомами заболевания, ограничивающими повседневную активность.

У пациентов с тяжелой неконтролируемой БА аллергического генеза на фоне высоких доз иГКС или пероральных ГКС рекомендовано назначение антител к IgE (anti-IgE). При достижении контроля над БА у данной категории пациентов необходим постоянный мониторинг уровня контроля над заболевания (Куличенко Т.В., 2007; Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э., 2008; Hendeles L., Sorkness C.A., 2007; Kopp M.V., 2012)

Только при динамическом наблюдении за пациентами с БА можно проводить оценку эффективности назначенного лечения – исчезновение или уменьшение выраженности клинических симптомов заболевания, положительная динамика данных объективного статуса, нормализация или устойчивая тенденция к нормализации клинико-инструментальных показателей. Необходимо подбирать и/или корректировать индивидуально для каждого пациента дозы лекарственных средств (Белевский А.С., 2007; Ненашева Н.М., 2008).

Согласно протоколу Международной рабочей группы инициативы ВОЗ «Аллергический ринит и его влияние на астму» (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma — ARIA, пересмотр 2010) основные направления в лечении АР включают устранение контакта с аллергеном, аллергенспецифическая иммунотерапия и медикаментозная терапия.

Первый и обязательный этап противоаллергического лечения – комплекс мероприятий, исключающий и/или ограничивающий воздействие аллергена на пациента, что зачастую сложно выполнить из-за трудностей установления причинного аллергена. Также невозможно полностью исключить контакт с аллергеном при определении у пациентов поливалентной сенсибилизации. Нет данных, которые подтверждали бы эффективность мер, предупреждающих контакт с аллергеном, на течение АР. Наконец, необходимо учитывать, что эффект мер по удалению аллергена из окружающей среды проявляется в полной мере только через несколько месяцев (Гущин И.С., 2012; Scadding G.K., 2008).

Специфическая иммунотерапия – это лечение аллергеном в возрастающих концентрациях. Аллерген вводится подкожно, интраназально или сублингвально. Иммунотерапия проводится только при неэффективности доступных методов лечения ввиду того, что сведения о её безопасности и эффективности крайне противоречивы (Белозоров А.П., 2007; Горячкина Л.А., Корчагина В.Г., Оразова М.К., 2008; Манжос М.В., 2009; Wallace D.V., 2008; Grembiale R.D. и соавт., 2010; Kopp M.V. и соавт., 2012).

Фармакотерапия при АР индивидуальна. Она назначается с учетом возраста пациента, частоты и разнообразия клинических симптомов, степени ухудшения КЖ, спектра аллергенов, результатов предыдущей терапии, сопутствующей патологии и финансовой возможности (Ильина Н.И., Павлова К.С., 2012; Canonica G.W. и соавт., 2007; Baena-Cagnani C.E., 2010).

Лекарственная терапия АР включает шесть групп препаратов: антагонисты $H_1$-гистаминовых рецепторов (интраназальная и пероральная форма), ГКС (интраназальная форма), кромоны (интраназальныая форма), деконгестанты (интраназальная и пероральная форма), антихолинергики, антилейкотриеновые препараты (Курбачева О.М., Гущин И.С., 2004; Астафьева Н.Г., 2008; Гущин И.С., Фридлянд Д.Г., Порошина Ю.А., 2011; Николаев А.Н., 2012; Corren J. и соавт., 2004; Ratner P., 2008).

Согласно ARIA (пересмотр 2010) ведущее значение имеют антимедиаторные средства, подавляющие воспаление. Это в первую очередь, антагонисты $H_1$-гистаминовых рецепторов II поколения и интраназальные ГКС.

Выделяют три ступени терапии АР. В лечении АР применяется 2 стратегии. Стратегия «step-up» – это назначение лекарственных средств пошагово по мере необходимости у больных с умеренной степенью тяжести заболевания. И стратегия «step-down» – отмена лекарственных средств постепенно при достижении контроля над симптомами или высоких доз у больных с тяжелым течением заболевания (Гущин И.С., 2003; Жерносек В.Ф., 2011; Ratner P., 2008; Carson S., Lee N., Thakurta S., 2010).

Ступень «1» соответствует легкому интермиттирующему АР.

Назначают пероральные или интраназальные антагонисты $H_1$-гистаминовых рецепторов и/или деконгестанты или антилейкотриеновые средства, но не в порядке предпочтения.

Ступень «2» соответствует среднетяжелому или тяжелому интермиттирующему и легкому персистирующему АР.

Назначают пероральные или интраназальные антагонисты $H_1$-гистаминовых рецепторов и/или деконгестанты или интраназальные ГКС или антилейкотриеновые средства или интраназальные кромоны, но не в порядке предпочтения. При персистирующем АР при улучшении состояния в течение 2-4-х недель лечение продолжается 1 месяц, при отсутствии эффекта – ступень вверх – «step-up».

Ступень «3» соответствует среднетяжелому или тяжелому персистирующему АР.

Назначают интраназальные ГКС, пероральные антагонисты $H_1$-гистаминовых рецепторов или антилейкотриеновые средства. При улучшении состояния в течение 2-4-х недель – ступень вниз – «step-down» и продолжить лечение в течение 1 месяца. При отсутствии эффекта – увеличить дозу интраназальных ГКС или добавить антагонисты $H_1$-гистаминовых рецепторов. При отсутствии эффекта решить вопрос о возможности хирургического лечения, например, полипэктомия.

Наряду с медикаментозной терапией при БА используются различные виды немедикаментозного лечения, применяемые при стихающем обострении и/или в период ремиссии БА. Это различные физиотерапевтические методы (индуктотермия, ультрафиолетовое облучение, электрофорез, воздействие ультразвуком, магнитным излучением), ультрафиолетовое или лазерное облучение крови, гипербарическая оксигенация, а также эфферентные методы (плазмацитоферез, плазмаферез, гемосорбция) (Полевая О.А., Сторожаков Г.И., 2006; Вершинина М.В. и соавт., 2007; Авдеев А.Н., 2008, Исаев Ю., Мойсюк Л., 2008 Ait Khaled N. и соавт., 2006, Lemaigre V. и соавт., 2005).

Положительный эффект от немедикаментозного лечения сохраняется и после прекращения лечения. Немедикаментозные методы оказывают в первую очередь тренирующее, системное влияние на пациента (Авдеев С.Н., Архипов В.В., Чучалин А.Г., 2005; Вершинина М.В. и соавт., 2007; Вахрушев Я.М., Жукова И.В., 2009).

Успех немедикаментозного лечения при БА зависит от:

- строгого учета показаний и противопоказаний для каждого метода;
- профессионального уровня врача, проводящего тот или иной вид воздействия;
- желания пациента лечиться тем или иным немедикаментозным методом;
- отсутствия выраженных и/или необратимых изменений в органах дыхания и других системах.

Немедикаментозные методы терапии при БА облегчают симптомы заболевания, повышают эффективность проводимой медикаментозной терапии, снижают потребность в антиастматических препаратах. Естественно, только сочетание медикаментозных и немедикаментозных методов лечения дает максимальный терапевтический эффект (Гитун Т.В., 2008).

При АР наряду с медикаментозной терапией также используются различные виды немедикаментозного лечения. Это закаливание, иглоукалывание, дыхательная гимнастика, точечный массаж, лечебное плавание и физическая культура, галатерапия, лазеротерапия, гирудотерапия, гомеопатия (Карпова Е.П., 2007; Туровский А.Б., Мирошниченко Н.А., Кудрявцева Ю.С., 2010).

Применение немедикаментозных лечебных воздействий при АР – физиологическая активация процессов саморегуляции и мобилизация защитных сил организма. Все методы воздействия обладают адаптогенными, нейроиммуномодулирующими свойствами. Цель всех видов немедикаментозной терапии при АР, помимо общерегулирующего воздействия, это максимальная органо- и мембранотропность, уменьшение

адгезии и цитопатического действия возбудителя на клетки слизистой оболочки верхних ДП, повышение эффективности мукоцилиарного клиренса, уменьшение микробной колонизации слизистых верхних ДП, активация супрессированной местной иммунной защиты, уменьшение повреждения мерцательного эпителия и воспаления слизистой верхних ДП, максимальное снижение бронхиальной гиперреактивности (Пухлик С.М., Безшапочный С.Б., 2008; Баранов А.А., 2005; Поттер П., 2011).

Немедикаментозное лечение АР должно использоваться как дополнительный этап комплексного лечения с медикаментозной терапией (Корюкина И.П., 2008; Павлова К.С., 2009).

### *1.5. Немедикаментозное лечение бронхиальной астмы - нетепловое микроволновое электромагнитное излучение*

На современном этапе большое внимание уделяется поиску новых методов медицинского немедикаментозного воздействия на хронические заболевания с целью их лечения и профилактики. В этой связи возможности использования электромагнитного излучения уделяется большое внимание. Российскими учеными был создан аппарат для нелекарственного лечения и профилактики хронической бронхолегочной патологии (Зубкова С.М., Боголюбов В.М., 2004; Черняков Г.М., Яковлева А.А., 2007).

Аппарат «Астер» разрешен к применению в лечебной практике российской Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Хан М.А., 2011).

Аппарат «Астер» для лечения и профилактики БА зарегистрирован в Государственном реестре изделий медицинской техники как «Устройство для неинвазивного воздействия на кожную проекцию дыхательных путей «Астер» (регистрационное удостоверение № ФС 022а2005/2581-05 от 19.12.05).

Аппарат «Астер» имеет сертификат соответствия. Компетентный российский Орган по сертификации выдал сертификат с регистрационным

номером РОСС RU.00001.11ИМ18 (сертификат соответствия № РОСС RU.ИМ18.В01350 от 19.12.2010 г.).

Фирма ООО «Новые Технологии» по праву обладания Патентом РФ № RU 34087 U1 от 27.11.2003 г. производит аппарат «Астер».

Аппарат «Астер» представляет собой портативное электронное устройство в легком из ABS пластика корпусе, являющееся источником электромагнитного излучения (ЭМИ) с диапазоном $\lambda \sim 7$ см и плотностью потока энергии $\leq 100$ мкВт см$^2$. Аппарат можно использовать как в условиях стационара, так и в амбулаторной практике при условии относительной стабильности патологического процесса. В данном случае длина волны излучения соизмерима с размерами кожной зоны, которая располагается на передней поверхности тела человека в числе зон Захарьина-Геда. Эта зона соответствует площади воображаемого треугольника с основанием, соответствующим линии, соединяющей середину одной и середину другой ключицы и сторонами, проведенными от вершины мечевидного отростка до середины обеих ключиц (Черняков Г.М., 2007).

Разработка аппарата «Астер» – это развитие идеи применения сверхслабых электромагнитных полей в лечебной практике, высокая биологическая активность которых была впервые продемонстрирована А.С. Пресманом (1968).

Лечебный эффект применения миллиметрового излучения обусловлен воздействием на биологически активные точки.

При применении аппарата «Астер» решающую роль играют собственные регуляторные механизмы целостного организма, так как ЭМИ – всего лишь пусковой фактор в процессе их активации.

Результаты клинической практики показывают, что успешность лечебного эффекта ЭМИ на тело человека основана, в первую очередь, на частоте излучения, а также на методологии применения этого воздействующего фактора.

Доминирующие среди них – выбор точки и/или системы точек приложения воздействия на тело человека, время суток для проведения сеансов, продолжительность воздействия на выбранную точку или, если она не одна, последовательность и длительность воздействия на каждую из них.

Масштабные клинические исследования подтверждают эффективность лечения хронической бронхолегочной патологии аппаратом «Астер». Часть из них прошла в Российской Федерации.

До создания аппарата «Астер», начиная с 1985 г., под руководством ведущих специалистов-пульмонологов проводилась длительная научно-исследовательская работа по поиску эффективных медицинских немедикаментозных способов лечения и профилактики БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Ведущие медицинские учреждения, лучшие специалисты-пульмонологи проводили клинические испытания аппарата «Астер» на базе НИИ пульмонологии, исследовательских центров в различных городах под контролем Национального центра здоровья детей.

Результаты проведенных клинических исследований следующие:

- длительное регулярное применение аппарата «Астер» с целью лечения и профилактики БА безопасно для всех возрастных групп;
- использование аппарата «Астер» уменьшает объем медикаментозной нагрузки и снижает риск развитие побочных эффектов лекарственных препаратов;
- комплексная терапия бронхолегочной патологии с использование аппарата «Астер» способствует снижению уровня ранней детской инвалидности и детской смертности при заболеваниях органов дыхания;
- применение аппарата «Астер» способствует повышению КЖ пациентов с БА и снижает потребность в лекарственной терапии БА;
- аппарат «Астер» рекомендован для применения в амбулаторно-поликлинической практике и в домашних условиях;

- применение аппарата «Астер» у взрослых пациентов в лечении респираторных заболеваний на амбулаторно-поликлиническом этапе, в стационаре способствует значительному сокращению сроков лечения заболеваний;
- в стационаре использование аппарата «Астер» сокращает пребывание пациентов в среднем на 40%, а общие затраты на лечение патологии бронхолегочной системы снижаются в среднем на 30%.

По данным А.Г. Чучалина (2008), при применении аппарата «Астер» в стационаре и амбулаторно-поликлинической практике наблюдалось более быстрое восстановление легочной функции. С первых сеансов за счет облегчения отхождения мокроты у больных БА при исследовании ФВД регистрировался прирост возрастания и увеличение амплитуды ПСВ. У пациентов с БА значительно снижается потребность в бронходилятаторах, субъективно констатируется «более легкое дыхание» в межприступный период. У пациентов в период обострения хронического бронхолегочного заболевания при сочетании стандартной схемы лечения с сеансами ЭМИ за более короткий срок наблюдается улучшение клинических результатов без назначения дополнительных лекарственных препаратов. В амбулаторно-поликлинической практике лечение обострений БА аппаратом «Астер» и продолжение сеансов в период реабилитации до 2-х месяцев способствует повышению устойчивости больных к внешним неблагоприятным воздействиям. Аппарат «Астер» снижает риск внеочередного сезонного обострения БА и/или поллинозов при использовании его вне периода обострения. На фоне применения аппарата «Астер» заметно улучшаются результаты лечения хронических бронхолегочных заболеваний небактериальной этиологии – БА и ХОБЛ. В стационаре аппарат «Астер» в лечении БА позволяет быстрее купировать обострение без назначения дополнительных лекарственных препаратов и тем самым сократить сроки пребывания больных в условиях стационара. В амбулаторно-поликлинических условиях аппарат «Астер» дает возможность вести больных с обострением

БА, акцентируя внимание на профилактику в рамках оказания поликлинической помощи.

В лечении пациентов с БА и ХОБЛ Н.Е. Волкова (2011) на фоне использования аппарата «Астер» получила следующие результаты: эффективно отходила вязкая мокрота, отмечалось облегченное дыхание, что сокращало объем бронхорасширяющих препаратов «по требованию» и ускоряло восстановление легочной функции.

По данным М.Л. Кузубовой (2010) применение аппарата «Астер» в амбулаторной практике способствовало уменьшению частоты применения $\beta_2$-агонистов, сокращению длительности обострений БА, восстановлению легочной функции у пациентов. При назначении сеансов ЭМИ необходимо учитывать возраст больных и степень тяжести заболевания: чем старше пациенты и тяжелее протекает заболевание, тем длительнее одна процедура и курс лечения.

Аналогичные результаты были получены Т.Н. Трофимовым, С.А. Собченко (2005). Применение ЭМИ от аппарата «Астер» в условиях стационара у пациентов с БА или ХОБЛ способствовало скорейшему восстановлению легочной функции с одновременным снижением медикаментозной нагрузки, в частности системных ГКС без каких-либо нежелательных побочных явлений со стороны аппарата «Астер».

Исследование, проведенное С.М. Амелютиным (2012), показало, при обострении БА и ХОБЛ на фоне 10 сеансов от аппарата «Астер» по 10 минут 1 раз в день 22 пациента (100%) субъективно ощущали во время процедуры чувство тепла, 18 пациентов (82%) – уменьшение выраженности одышки, 14 пациентов (63,6%) – улучшение отхождения вязкой мокроты.

Пилотное исследование аппарата «Астер» продемонстрировало, лечение ЭМИ оказывает положительное влияние на течение обострения БА средней степени тяжести: дыхание в межприступный период менее затруднено, растет амплитуда ПСВ при исследовании ФВД, значительно снижается необходимость в бронходилятаторах, при этом по субъективной оценке

больных сеансы от аппарата «Астер» хорошо переносятся (Вознесенский Н.А., 2011).

Аппарат «Астер» целесообразно использовать в комплексном лечении бронхолегочных заболеваний у детей в условиях санаторного комплекса. На фоне применения ЭМИ быстрее восстанавливалась легочная функция с одновременным снижением объема медикаментозной нагрузки (Юшина Л.Б., Рябенкова В.В., Слюсарь Р.С., 2010).

После лечения обострения ХОБЛ или БА аппаратом «Астер» на фоне стандартной терапии в условиях стационара, а затем амбулаторно в течение 2-х месяцев всем больным проводили оценку клинических симптомов заболевания, функциональных показателей на спироанализаторе Schiller (Швейцария), контроль над БА по результатам АСТ™. Всеми пациентами было отмечено, что дренажная функция бронхов значительно улучшилась – уменьшилась выраженность одышки и кашля в более ранний период (на 4,3 дня), продуктивным кашель становился раньше на 3,7 дня, контроль над БА отмечался раньше на 4,1 дня. Лечение переносилось субъективно хорошо, побочных явлений не было (Прозорова Г.Г., 2011).

Аппарат «Астер» можно рекомендовать к применению в пульмонологической практике у всех категорий граждан в амбулаторных условиях в комплексе с медикаментозным лечением. Восстанавливается легочная функция у пациентов с БА, уменьшается кратность использования $\beta_2$-агонистов короткого действия, сокращается длительность обострений, отрицательных и побочных эффектов не отмечается (Илькович М.М. и соавт., 2005).

Под влиянием ЭМИ от аппарата «Астер» в первые 2 дня усиливается кашель, к середине курса интенсивность его уменьшается, к концу курса кашель полностью исчезает в группе детей с острым трахеитом, острым ларингитом, острым бронхитом, пневмонией на фоне БА, часто болеющих с выраженным кашлевым синдромом. Отмечены улучшение реологических свойств мокроты с лучшей ее эвакуацией, благоприятные сдвиги

аускультативной картины – исчезновение жесткого дыхания, влажных и сухих хрипов, удлиненного выдоха. Противовоспалительный эффект ЭМИ был подтвержден гемограммой (Хан М.А., 2011).

У больных БА в начале курса ЭМИ от аппарата «Астер» облегчалось выведение вязкой мокроты, уменьшалась выраженность приступов удушья, особенно в ночные часы, уменьшались бронхообструктивный и интоксикационный синдромы, в конце курса снижалась выраженность одышки, кашля, уменьшалась потребность в бронхолитиках, отмечался рост амплитуды ПСВ при исследовании ФВД. Была отмечена высокая приверженность пациентов к терапии аппаратом «Астер» (Тютюнников С.В. и соавт., 2010).

В то же время в отношении использования ЭМИ от аппарата «Астер» у пациентов с БА и АР литературных данных недостаточно, что и обусловливает актуальность данной диссертационной работы.

# Глава 2. Материалы и методы исследования

## *2.1. Общая характеристика больных и дизайн исследования*

Клиническая часть работы выполнена БУЗ ВО «ВГКБСМП №1», БУЗ ВО «ВГП №7» в 2011-2014 г.г.

Всего было обследовано 178 больных БА. Из них  имели аллергический ринит 93 человека (52,2%), не страдали АР 85 больных БА (47,8%). Отвечало критериям отбора для включения в исследование 93 человека (55 женщин и 38 мужчин) в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст - 43,2±2,39 лет). На рис. 1 показано распределение больных по полу.

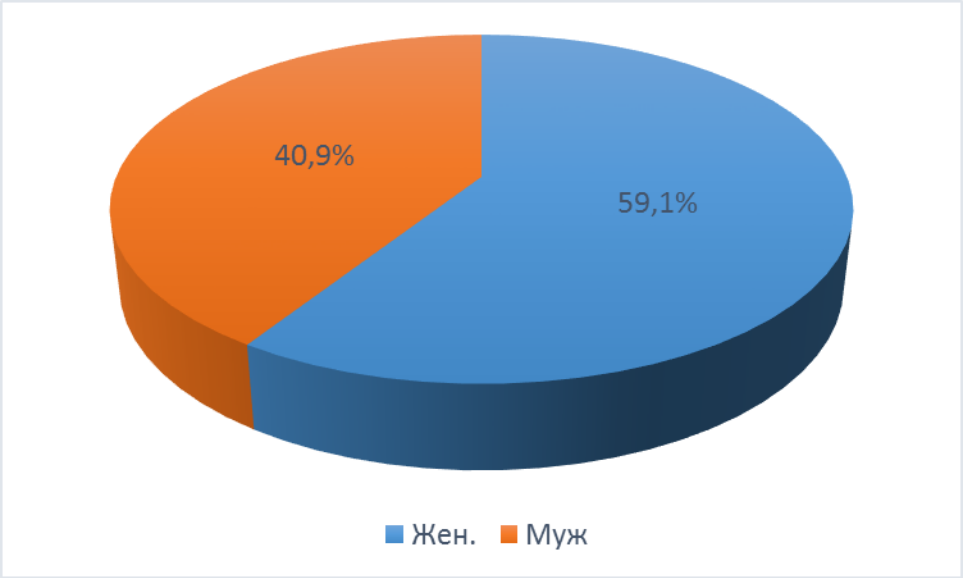


Рис. 1. Распределение больных БА с АР по полу.

**Критерии включения в исследование:**

1) БА смешанного генеза, средней степени тяжести, неконтролируемая, в сочетании с АР персистирующего течения,  среднетяжелой формы.
2) Возраст от 18 до 60 лет.
3) Информированное согласие пациента.

**Критерии исключения из исследования:**

1) Легкое и тяжелое персистирующее течение БА.
2) Легкое и тяжелое течение АР.
3) ДН II-III ст.
4) Сопутствующая ХОБЛ II стадии и выше.
5) Хроническая сердечная недостаточность II А стадии и выше.
6) Обострения БА, требующего госпитализации в стационар, в течение последнего месяца до включения в исследование.
7) Тяжелые обострения БА в течение последнего года, потребовавших лечения в отделениях/палатах интенсивной терапии.
8) Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний и их осложнений.
9) Постоянный прием системных кортикостероидов на протяжении последнего месяца.
10) Возраст младше 18 лет и старше 60 лет.
11) Беременность/лактация.
12) Наличие алкогольной зависимости.
13) 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.).

АР диагностировался в соответствии с критериями программы ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, 2001). Согласно указанному документу, выделяются аллергический ринит интермиттирующего течения (симптомы длятся менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году) и персистирующего течения, которое, по выраженности общих и местных симптомов и степени ухудшения качества жизни разделяют на легкое, среднетяжелое или тяжелое.

В исследование включались пациенты с персистирующим АР среднетяжелого течения.

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, страдаюших БА и АР (n=93), на группы и анализ эффективности сравниваемых лечебных методик. В первую группу включено 46 больных, во вторую - 47 пациентов.

Пациентам, входившим в первую группу, назначался ДАИ беклометазона (250 мкг 4 раза в сутки) и беклометазон в виде спрея назального дозированного Насобек (200 мкг 2 раза в сутки в каждый носовой ход). Через 2 недели терапии спрей Насобек назначали в поддерживающей дозе по 100 мкг в каждый носовой ход 2 раза в сутки.

Пациентам 2-й группы назначали беклометазон в форме «Беклазон ЭКО Легкое Дыхание» (БЭЛД) 250 мкг 4 раза в сутки и флютиказон 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

Дополнительно при необходимости пациенты обеих групп сравнения могли принимать препараты симптоматической терапии (деконгестанты), а также бета-2 – агонисты короткого действия (по требованию).

В табл. 1 представлена схема обследования пациентов. На первом визите (М0) пациенты подписывали информированное согласие, врачом проводилось клиническое обследование, оценка симптомов БА и АР, исследование функции внешнего дыхания с бронхолитической пробой (400 мкг сальбутамола), запись ЭКГ, осуществлялось обучение технике ингаляции.

Таблица 1.

**Алгоритм обследования пациентов на протяжении исследования**

| Необходимые процедуры | М0 | М1 | М2 |
|---|---|---|---|
| Информированное согласие | + | | |
| Клиническое обследование | + | + | + |
| Исследование функции внешнего дыхания | + | + | + |
| ЭКГ | + | | + |
| АСТ™ | + | + | + |
| Оценка КЖ | + | | + |
| Оценка симптомов АР | + | + | + |
| Обучение технике ингаляции | + | | |

На визите М1 (через 2 недели от включения больного в исследование) проводилось клиническое обследование пациента, определение ФВД и оценка симптомов АР.

На визите М2 (через 12 мес. от включения в исследование) оценивалась динамика клинических и инструментальных параметров, качества жизни, нежелательные явления. Нежелательные явления от приема препарата регистрировались в специальной карте, где указывалась дата возникновения, выраженность, связь с приемом исследуемого препарата.

Пациенты досрочно исключались из исследования в случае желания пациента выйти из исследования; несоблюдения рекомендаций врача в отношении приема исследуемого препарата; проявления серьезных нежелательных явлений, требующих отмены назначенной терапии; серьезного ухудшения состояния пациента, требующего назначения терапии, не предусмотренной дизайном исследования. Всего закончили исследование 87 человек (43 больных в первой и 45 пациентов во второй группах). Причины выбытия из исследования представлены в табл. 2. Таким образом, доля выбывших из исследования составила всего 5,6%.

Общая продолжительность наблюдения составила 12 месяцев.

Таблица 2

**Основные причины исключения больных БА и АР из исследования**

| Причины исключения из исследования | Первая группа | | Вторая группа | |
|---|---|---|---|---|
| | М1 | М2 | М1 | М2 |
| Ошибочное включение в наблюдение | - | - | - | - |
| Желание пациента выйти из исследования | - | 1 | 1 | - |
| Несоблюдение рекомендаций врача | - | 2 | 1 | - |
| Серьезные нежелательные явления | - | - | - | - |
| Серьезное ухудшение состояния пациента | - | - | - | - |

### *2.2. Характеристика общего контингента больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом*

На первом этапе в исследование было включено 93 человека с диагнозом: БА смешанного генеза, средней степени тяжести, персистирующий АР , среднетяжелая форма.

Общая характеристика больных БА, включенных в исследование, отражена в табл. 3.

Исходя из данных табл. 4, в группе больных БА отмечено преобладание лиц с высшим и средним специальным образованием: 41,1% и 46,3% соответственно.

Таблица 3

**Общая характеристика больных БА, включенных в исследование (n=93)**

| Показатели | Значения |
|---|---|
| Средний возраст, лет | 43,2±2,39 |
| Соотношение мужчины/женщины | 38/55 |
| Длительность БА, лет | 9,1±1,34 |
| Длительность АР, лет | 12,1±0,4 |
| Средний балл по шкале АР | 2,37±0,24 |
| Число обострений заболевания, раз в год | 3,12±0,11 |
| Число госпитализаций, раз в год | 2,51±0,09 |
| Суточная потребность в КДБА, ингаляций | 3,36±0,31 |
| $ОФВ_1$, % | 63,9±2,58 |
| $ОФВ_1$/ФЖЕЛ, % | 65,36±2,21 |
| АСТ, балл | 15,8±0,4 |

*Примечание: КДБА – коротко действующие бета-2- агонисты.*

Таблица 4

**Распределение больных по образовательному уровню**

| Образование | Больные БА, n=93 | |
|---|---|---|
| | n | % |
| Неполное среднее | - | - |
| Среднее | 12 | 12,5 |
| Средне-специальное | 39 | 41,1 |
| Высшее | 44 | 46,3 |

По семейному положению среди больных БА преобладали лица, состоящие в браке – 68,8% (табл. 5). Среди больных БА отмечалась довольно значительная доля неработающих – 63,4%.

Таблица 5

Социально-демографические характеристики больных БА

| Характеристика | Больные БА, n=95 | |
|---|---|---|
| | Абс. | % |
| Состоящие в браке | 64 | 68,8 |
| Не состоящие в браке | 29 | 31,2 |
| Работающие | 34 | 36,6 |
| Неработающие | 59 | 63,4 |

Среднее значение длительности заболевания БА составило 9,1±1,34 года. Наиболее частая длительность заболевания у обследованных была от 4 до 10 лет (71%) (табл. 6).

Таблица 6

**Распределение больных БА по длительности заболевания**

| Длительность, лет | Больные БА, n=93 | |
|---|---|---|
| | Абс. | % |
| До 1 года | - | - |
| 1-3 года | 2 | 2,1 |
| 4-10 лет | 66 | 71,0 |
| 10 и более лет | 25 | 26,9 |

В структуре сопутствующих заболеваний у больных БА чаще встречались гипертоническая болезнь, остеохондроз, хронический гастрит, хронический пиелонефрит (табл. 7).

Таблица 7

**Сопутствующие заболевания у больных БА**

| Сопутствующие заболевания | Больные (n=93) | |
|---|---|---|
| | Абс. | % |
| Гипертоническая болезнь | 25 | 26,9 |
| Остеохондроз | 23 | 24,7 |
| Хронический гастрит | 22 | 23,7 |
| Хронический пиелонефрит | 14 | 15,1 |

### *2.3. Характеристика больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом в группах наблюдения*

Первую группу составили 46 пациентов (27 женщин и 19 мужчин; средний возраст 43,8±2,25 лет) с диагнозом: БА смешанного генеза, средней степени тяжести; аллергический ринит, персистирующее течение, среднетяжелая форма (рис. 2). Терапия, назначавшаяся в данной группе, состояла в назначении ДАИ беклометазона (250 мкг 4 раза в сутки) и беклометазон в виде спрея назального дозированного Насобек (200 мкг 2 раза в сутки в каждый носовой ход).

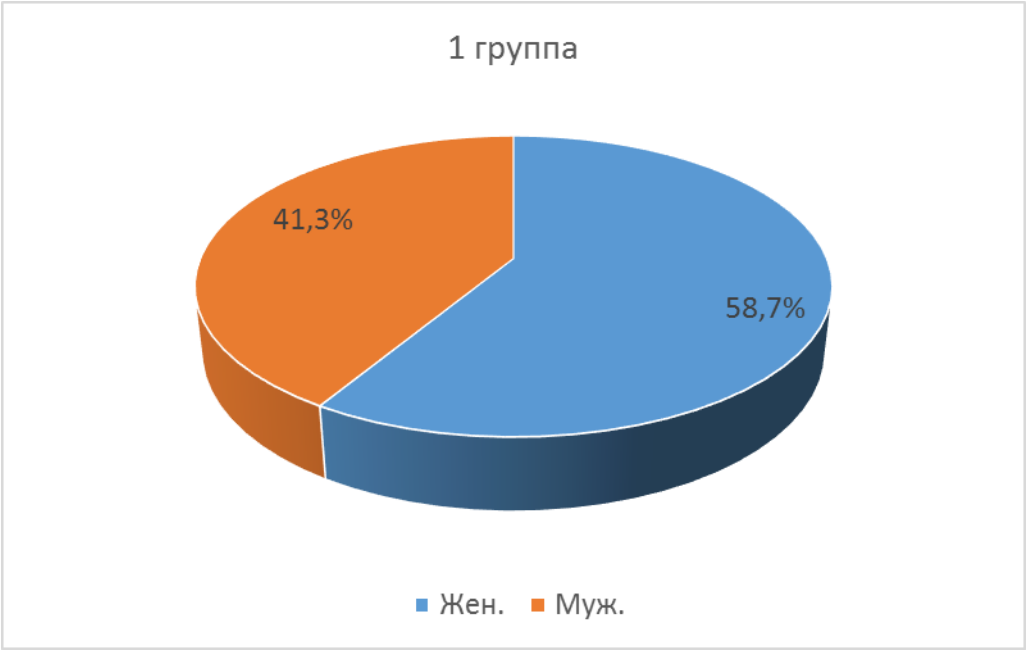


Рис. 2. Распределение по полу больных 1-й группы.

Вторую группу составили 47 человек (29 женщин и 18 мужчин) (рис. 3), средний возраст которых составил 43,1±2,38 лет, с диагнозом: БА смешанного генеза средней степени тяжести; аллергический ринит, персистирующее течение, среднетяжелая форма. Больные получали беклометазон в виде Беклазон ЭКО Легкое Дыхание (БЭЛД) 250 мкг 4 раза в сутки и флютиказон в виде спрея назального дозированного Назарел (100 мкг 1 раз в сутки в каждый носовой ход), а также 10-дневный курс микроволновой терапии с помощью аппарата «Астер». Всего на протяжении 12 месяцев наблюдения пациенты 2-й группы получали 4 курса (по 10 дней) процедур микроволновой терапии.

Рис. 3. Распределение по полу больных 2 группы.

Исследуемые группы были сопоставимы по ряду социально-демографических показателей, а также по длительности БА и АР.

Статистически значимых различий по полу и возрасту в исследуемых группах установлено не было (табл. 8).

Достоверных различий по уровню образования между больными БА сравниваемых групп также выявлено не было (p=0,93).

Таблица 8

Распределение больных БА в зависимости от пола

| Показатель | Первая группа, n=46 | | Вторая группа, n=47 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| Возраст, лет | 43,8±2,25 | | 43,1±2,38 | |
| Женщины, n | 27 | 58,7 | 29 | 61,7 |
| Мужчины, n | 19 | 41,3 | 18 | 38,3 |

Достоверных различий по уровню образования между больными БА первой и второй группы также выявлено не было (p=0,95).

Среди больных БА преобладали лица с высшим и средним специальным образованием: среди больных 1-й группы – 22 и 24 пациента (47,8 и 52,2%) соответственно, среди больных 2-й группы – 23 и 24 пациентов (48,9% и 51,1%) соответственно (табл. 9).

Таблица 9

Уровень образования больных БА в исследуемых группах

| Образование | Первая группа, n=46 | | Вторая группа, n=47 | |
|---|---|---|---|---|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| Высшее, n=44 | 22 | 47,8 | 23 | 48,9 |
| Среднее специальное, n=39 | 18 | 39,1 | 19 | 40,5 |
| Среднее, n=12 | 6 | 13,1 | 5 | 10,6 |

В отношении профессиональной занятости статистически значимых различий выявлено не было (p=0,94).

Процент неработающих лиц среди больных БА был довольно высоким: в первой группе – 29 пациентов (65,2%), во второй - 30 пациентов (61,7%) (табл. 10).

Таблица 10

Профессиональная занятость больных БА в исследуемых группах

| Профессиональная занятость | Первая группа, n=46 | | Вторая группа, n=47 | |
|---|---|---|---|---|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| Работающие, n=34 | 16 | 34,8 | 18 | 38,3 |
| Неработающие, n=59 | 29 | 65,2 | 30 | 61,7 |

Исследуемые группы пациентов оказались сопоставимы в отношении семейного статуса (p=0,83).

Преобладали лица, состоящие в браке, в первой группе данную категорию составили 31 пациент (67,4%), во второй группе – 33 пациента (70,2%) (табл. 11).

Таблица 11

Семейный статус больных БА в исследуемых группах

| Семейный статус | Первая группа, n=46 | | Вторая группа, n=47 | |
|---|---|---|---|---|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| Состоящие в браке, n=64 | 31 | 67,4 | 33 | 70,2 |
| Не состоящие в браке, n=29 | 14 | 32,6 | 15 | 29,8 |

Средняя длительность БА в сравниваемых группах не различалась (p=0,89). В обеих группах наиболее частая длительность БА составляла от 4 до 10 лет (табл. 12).

Средняя длительность заболевания у больных сравниваемых групп также не имела статистически значимых отличий и составила 9,05±1,29 и 9,18±1,36 лет соответственно (p=0,71).

Таблица 12

Распределение больных в исследуемых группах в зависимости от длительности БА

| Длительность, лет | Первая группа, n=46 | | Вторая группа, n=47 | |
|---|---|---|---|---|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| От 1 до 3 (n= 2) | 1 | 2,2 | 1 | 2,1 |
| От 4 до 10 (n=66) | 33 | 71,7 | 33 | 70,2 |
| 10 и более (n=25) | 12 | 26,1 | 13 | 27,7 |

Исследуемые группы были сопоставимы по структуре сопутствующей патологии. У пациентов в двух группах наиболее часто встречалась артериальная гипертензия - в 26,1% и 27,7% соответственно (табл. 13).

Таблица 13

Сопутствующие заболевания у больных БА в исследуемых группах

| Сопутствующие заболевания | Первая группа, n=46 | | Вторая группа, n=47 | |
|---|---|---|---|---|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| Гипертоническая болезнь | 12 | 26,1 | 13 | 27,7 |
| Остеохондроз | 11 | 23,9 | 12 | 25,5 |
| Хронический гастрит | 10 | 21,7 | 12 | 25,5 |
| Хронический пиелонефрит | 7 | 15,2 | 8 | 17,0 |

## *2.4. Методы обследования больных*

### 2.4.1. Клинико-инструментальные методы обследования

Все данные о каждом обследованном заносились в специально разработанную «Регистрационную карту пациента», которая заполнялась при включении больного в исследование и содержала:

- информированное согласие пациента на проведение исследования;
- номер амбулаторной карты пациента;
- паспортные данные;
- социально-демографические сведения: образование, профессия, семейное положение,
- клинический диагноз;
- анамнез БА (длительность БА, частоту обострений, количество госпитализаций за текущий год, факторы, вызывающие обострение БА и АР или ухудшение самочувствия, принимаемые лекарственные препараты);
- анамнез АР (длительность, провоцирующие факторы, сезонность, используемые лечебные средства);
- данные анамнеза: отягощенная наследственность, вредные привычки, перенесенные заболевания, операции и травмы, сопутствующие заболевания;
- результаты клинико-инструментальных и лабораторных методов обследования.

**Оценка тяжести течения бронхиальной астмы**

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 бронхиальной астмой**

В качестве методики, позволяющей оценить, насколько пациентам удается контролировать свое заболевание, использовался «Тест по контролю

над астмой», или Asthma Control Test™ (ACT™), рекомендованный для практического использования в нашей стране Российским респираторным обществом. Тест включает 5 вопросов, в ответах на которые респонденту предлагается указать частоту случаев ограничения физической активности, затрудненного дыхания, ночных или ранних утренних пробуждений из-за симптомов астмы, использования быстродействующих бронходилататоров, а также самостоятельно оценить состояние контроля астмы за последние 4 недели. Для каждого вопроса предлагается пять градаций ответов, носящих количественный характер. Ответ на каждый вопрос оценивается в баллах от «1» до «5». Для определения результата тестирования полученные баллы суммируются, при этом результату в 25 баллов соответствует контролируемая БА в течение последних 4-х недель; от 20 до 22 баллов – частично контролируемая БА в течение последних 4-х недель; 20 и менее баллов – неконтролируемая БА в течение последних 4-х недель.

Таким образом, результаты теста АСТ дают исследователю возможность количественно оценить основные клинические симптомы БА, позволяют с высокой степенью достоверности определить наличие и эффективность её контроля, оценить эффективность проводимой терапии и, в определенной степени, судить об уровне знаний пациента о своем заболевании. Несомненным достоинством данной методики является её простота и удобство в применении.

**Оценка клинических проявлений бронхиальной астмы**

Для определения степени выраженности клинических симптомов БА использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ). ВАШ представляет собой прямую линию длиной 10 см. Концы прямой линии соответствуют крайним степеням проявления симптомов (чувство заложенности и/или стеснения в грудной клетке, одышка, удушье, кашель, отхождение мокроты, нарушение сна, общая слабость). На одном конце ВАШ - 0 (отсутствие

признака), на другом конце шкалы – 10 (максимальная выраженность признака).

Пациенту предлагают сделать отметку на линии, которая соответствует выраженности анализируемого симптома, и измеряют интервал между началом линии (0) и сделанной отметкой. Методика ВАШ позволяет качественно оценить клинические симптомы заболевания, а также адекватно исследовать эффективность терапии.

**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 28.04.2006 г. Тяжесть основных 4-х симптомов АР (ринорея, заложенность носа, чихание и зуд в носу) определялась по 4-х балльной шкале (0 - симптом отсутствует, 1 – слабые проявления, 2 – умеренные проявления, 3 - выраженные проявления). Результаты заносились пациентом в дневник самоконтроля.

**Оценка качества жизни**

С целью изучения КЖ пациентов и влияния на него проводимой терапии применяли неспецифический опросник SF-36 (The Short Form-36), русскоязычная версия которого и апробация выполнены Межнациональным Центром исследования качества жизни (МЦИКЖ), Санкт-Петербург, 1998 г. Опросник SF-36 отражает общее благополучие и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые может повлиять состояние здоровья.

Опросник SF-36 заключает в себе 8 шкал, охватывающих те компоненты состояния здоровья, которые, с одно стороны, наиболее часто изучают в популяционных исследованиях, с другой - более всего подвержены влиянию самого заболевания и его терапии. Опросник SF-36 состоит из трех, логически построенных звеньев: 36 пунктов, 8 шкал, каждая из которых объединяет в

себе от 2 до 10 пунктов и 2 показателей, сгруппированных из 1-4 и 5-8 шкалы. Вопросы отражают общую самооценку здоровья в динамике за последний год, а также 8 сфер здоровья. Полученные ответы в результате с помощью специальной системы обработки баллов формируют 8 шкал. Показатели каждой шкалы варьируют от 0 до 100 баллов, Максимальное значение 100 баллов отражает наилучшее состояние КЖ, а минимальное – 0 баллов - свидетельствует о наихудшем состоянии параметров КЖ.

Количественно оцениваются следующие показатели:

1. Физическое функционирование (Physical Functioning – PF) – отражает степень, в которой физическое состояние человека ограничивает выполнение физических нагрузок: самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п. При этом имеется прямо пропорциональная связь: чем выше балл, тем больше физическая активность.

2. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP) – влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность: работу, выполнение повседневных обязанностей (обратно пропорциональная связь: чем выше балл, тем меньше роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности).

3. Интенсивность боли (Bodily pain – BP) – влияние боли на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома (обратно пропорциональная связь: чем выше балл, тем меньше респондент испытывает боли).

4. Общее состояние здоровья (General Health – GH) – оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения (прямо пропорциональная связь: чем выше балл, тем более хорошим считает респондент состояние своего здоровья).

5. Жизненная активность (Vitality – VT) – ощущение пациентом себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным (прямо пропорциональная связь: чем выше балл, тем выше жизнеспособность респондента).

6. Социальное функционирование (Social Functioning – SF) – определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность, общение (прямо пропорциональная связь: чем выше балл, тем выше социальная активность респондента).

7. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role Emotional – RE) – оценка степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности: включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п. (обратно пропорциональная связь: чем выше балл, тем меньше роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности).

8. Психическое здоровье (Mental Health – MH) – оценка настроения, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций (прямо пропорциональная связь: чем выше балл, тем лучше психическое здоровье).

Все шкалы опросника группируются в 2 показателя – физический компонент здоровья: 1 – 4 шкалы (физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья) и психологический компонент здоровья: 5 – 8 шкалы (психическое здоровье, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, социальное функционирование, жизненная активность).

### 2.4.2. Исследование функции внешнего дыхания

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось с помощью спироанализатора «Диамант» по общепринятой методике. За 6 ч до начала исследования пациентам рекомендовалось отменить ингаляционные $\beta_2$-агонисты короткого действия, за 12 ч – $\beta_2$-агонисты длительного действия, за 22 ч – метилксантины. Регистрировались следующие показатели:

- ЖЕЛ – жизненная емкость легких.

- ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких .

- $ОФВ_1$– объем форсированного выдоха за 1-ю секунду маневра ФЖЕЛ выдоха.

- $ОФВ_1$/ФЖЕЛ **(**индекс Тиффно) – величина $ОФВ_1$, выражающаяся в процентах относительная к ФЖЕЛ.

- ПОС **–** пиковая объемная скорость выдоха – максимальный поток, достигаемый в процессе выдоха первых 20% ФЖЕЛ.

- МОС25, 50, 75 – максимальная объемная скорость, рассчитывается при определенном объеме выдоха:

Всем пациентам проводилась проба на обратимость бронхиальной обструкции после ингаляции $\beta_2$-агонистом короткого действия (сальбутамол в дозе 400 мкг), которая считается положительной при приросте $ОФВ_1$ более чем на 12% от исходного значения или на 200 мл в абсолютной величине.

Оценка тяжести течения заболевания, контроля БА, КЖ в группах проводилась до начала лечения и через 12 месяцев наблюдения.

### 2.4.3. Лабораторные методы исследования цитокинового статуса

**Интерлейкин (ИЛ)-1β** по химической структуре представляет собой полипептид с молекулярной массой 15 кД. По функциональным свойствам он принадлежит к группе основных провоспалительных цитокинов. ИЛ-1β вырабатывается преимущественно макрофагами и фагоцитами, кроме того, лимфоцитами, фибробластами, эпителиоцитами. ИЛ-1β является пусковым фактором воспалительных процессов иммунной природы, участвует в регуляции активности нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов. Наряду с этим, он способен стимулировать синтез белков – реактантов острой фазы воспаления, ряда других цитокинов, а также молекул адгезии и простагландинов. ИЛ-1β способен усиливать хемотаксис, фагоцитоз, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность, оказывает пирогенный эффект. Среди эффектов ИЛ-1β описаны способность инициации

реакции воспалительного каскада и стимуляция синтеза коллагена. ИЛ-1β играет важную роль в развитии местного воспалительного процесса.

Интерлейкин-4 (ИЛ-4) представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 15—20 кД. Основные источники выработки ИЛ-4 - Th2 лимфоциты, тучные клетки, эозинофилы и базофилы. Основные биологические эффекты ИЛ-4 определяются его способностью направлять развитие иммунного ответа по Th2 пути. ИЛ-4 является антагонистом процесса дифференциации CD4+ Th1 типа и продуцирования ими цитокинов. Ил-4 подавляет активность макрофагов и процесс биосинтеза ими таких цитокинов, как ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6, то есть оказывает противовоспалительный эффект.

ФНО-α относится к провоспалительным цитокинам с молекулярной массой 17 кД. Наряду с другими цитокинами, он является важным медиатором межклеточных взаимодействий. Среди функций ФНО-α описаны: активация гранулоцитов, макрофагов, эндотелиоцитов, гепатоцитов, что сопровождается продукцией белков острой фазы воспаления, транскрипция других провоспалительных цитокинов; стимуляция пролиферации и дифференцировки нейтрофилов, фибробластов, эндотелиоцитов, гемопоэтических клеток, Т- и В-лимфоцитов; способность усиливать поступление нейтрофилов из костного мозга в периферическую кровь.

Определения указанных цитокинов производили с использованием твердофазного иммуноферментного анализа в «сэндвич» - варианте с применением моно- и поликлональных антител к ИЛ-1β, 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.

### *2.5. Методика применения микроволнового электромагнитного излучения*

В комплексной терапии 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).

Разработка аппарата «Астер» явилась развитием учения о лечебном применении электромагнитных полей сверхслабой интенсивности, высокую биологическую активность которых впервые убедительно показал А.С. Пресман в работе "Электромагнитные поля и живая природа" (1969). Лечебная эффективность электромагнитных волн миллиметрового диапазона обусловлена тем, что это излучение является мощным фактором воздействия на биологически-активные точки, более эффективным в сравнении с традиционной иглорефлексотерапией. Возможности применения аппарата «Астер» развивают представления о решающей роли собственных регуляторных механизмов целостного организм, где электромагнитное излучение нетепловой интенсивности может быть пусковым фактором в процессе их активизации.

Основным механизмом лечебного воздействия на дыхательную систему излучения, используемого в аппарате «Астер», является улучшение микроциркуляции в стенке бронхов. Эффект нормализации кровоснабжения стенок бронхов различного калибра отмечается уже после 2-4 процедур, а иногда и сразу после первого воздействия. Улучшение микроциркуляции сопровождается многообразными процессами. Вначале происходит улучшение капиллярного кровотока в слизистом слое бронхов. Затем отмечаются улучшение реологические свойства слизи: значительно уменьшается повышенная её вязкость, слизь перестает обтурировать просвет бронхов, вследствие чего облегчается отхождение мокроты и она начинает лучше справляться с функцией защиты. Далее уменьшается отек слизистой оболочки бронхов, что сопровождается увеличением просвета бронхов и улучшением доставки кислорода к терминальным бронхиолам и альвеолам. Клинические это проявляется уменьшением одышки, исчезновением ощущения стеснения в груди и чувства нехватки воздуха.

Благодаря улучшению реологических свойств слизи предотвращается формирование вязкого бронхиального секрета, нарушающего проходимость дыхательных путей. Слизь становится менее вязкой и не закупоривает просвет бронхиол, а постепенно полностью выводится из дыхательных путей (включая самые мелкие бронхиолы).

Аппарат «Астер» можно использовать 2 раза в день – с 7 до 10 ч. утра и с 19 до 22 ч. вечера.

В зависимости от возраста больного и тяжести заболевания необходимо соблюдать определенную длительность процедур:

- взрослые при тяжелой форме болезни -12 мин;
- взрослые при средней и легкой форме болезни - 10 минут;
- дети при тяжелой форме болезни - 8 минут;
- дети при средней и легкой форме болезни - 7 минут.

Хлопковая подушечка аппарата «Астер» абсолютно прозрачна для электромагнитного поля и используется для регулирования зазора между излучателем и областью воздействия.

Перед тем, как начать процедуру, необходимо снять с шеи все металлосодержащие украшения (цепочки, кулоны).

Аппарат с подушкой можно прикладывать на одежду из естественных материалов (хлопок, шерсть) или непосредственно на кожу. Одежду из синтетических материалов перед проведением процедуры необходимо снять.

Пациенту необходимо принять удобное положение тела (лежа или сидя). В помещении, где будет проводиться процедура, необходимо создать комфортные условия.

Показания к применению аппарата «Астер»:

- БА у всех возрастных категорий пациентов;
- ХОБЛ;
- необструктивный бронхит, хронический и острый;
- длительный кашель;
- пневмония;
- трахеиты и ларингиты;
- поллинозы и аллергические реакции, затрагивающие органы дыхания;
- острые респираторные вирусные заболевания;

Противопоказания к применению аппарата «Астер»:

- индивидуальная непереносимость, которая определяется по возникновению каких-либо устойчивых неприятных ощущений;
- беременность (отсутствие клинических исследований);
- наличие стентов в крупных сосудах или имплантированного кардиостимулятора;
- наличие экзематозных поражений кожи в области груди;
- артериальная гипертензия III степени;
- злокачественные и доброкачественные новообразования;

• период разгара инфекционного заболевания при температуре выше $37,5^0$С.

## Механизм действия нетеплового микроволнового электромагнитного излучения

В качестве лечебного фактора аппарата «Астер» используется электромагнитное излучение. Для достижения терапевтического эффекта была подобрана сверхслабая интенсивность. Данное излучение оказывает воздействие на активную рефлекогенную зону на коже груди. Эта зона представляет собой треугольник, две вершины которого совпадают с серединой левой и правой ключиц, а третья – с нижним краем мечевидного отростка.

Действие сверхслабого электромагнитного излучения, имеющего подобранную для этой зоны частоту, по силе лечебного эффекта в несколько раз превосходит иглорефлексотерапию.

Излучение аппарата «Астер» оказывает регулирующее влияние на функционирование нервной системы. Воздействие сверхслабого электромагнитного излучения приводит к нормализации дисбаланса соматической и вегетативной нервной системы.

Соматическая нервная система обеспечивает работу межреберных мышц, выполняющих вдох. Вегетативная система регулирует работу гладкой мускулатуры бронхов, а также обеспечивает трофическую (питательную) функцию.

Исследования показывают, что нарушение синхронности работы этих двух отделов нервной системы чаще всего происходят в момент перехода организма от бодрствования ко сну и наоборот, то есть утром и вечером (Черняков Г.М., 2007). Поэтому одним из требований при пользовании аппаратом «Астер» является применение его согласованно с биоритмами – утром и вечером.

### *2.6. Статистическая обработка полученных данных*

Математическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 for Windows. Количественные данные (при нормальном распределении признака) представлены в виде M±CO где M – выборочное среднее, CO – стандартное отклонение. Качественные переменные сравнивали с помощью критерия $\chi^2$ 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 переменных). 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 изучения зависимостей между течением, клинической картиной заболевания, наличием сопутствующей патологии и уровнем контроля над БА, а также КЖ у пациентов с БА и АР проводили корреляционный анализ с определением силы статистической связи между характеристиками изучаемых объектов. С помощью дисперсионного анализа проводили оценку влияния социально-демографических показателей, клинических характеристик течения БА, сопутствующей патологии на эффективность терапии БА, а также для определения параметров, оказывающих наибольшее влияние на выявленные зависимости,

# Глава 3. Анализ клинической эффективности лечения больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом

## *3.1. Особенности клинического течения заболевания и качества жизни больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом*

В данном разделе приведена клиническая характеристика течения заболевания и качества жизни контингента обследованных больных БА и АР. Анализ указанных характеристик проведен до начала терапии, предусмотренной протоколом настоящего исследования. В качестве критериев, характеризующих тяжесть течения БА, использованы такие показатели, как частота обострений заболевания в течение последних 12 месяцев, частота вызовов СМП за последних 12 месяцев, частота госпитализаций за последние 12 месяцев. На рис. 4 представлено распределение больных БА по частоте обострений заболевания, среднее значение которой составило 3,12±0,11 случаев в год. Как можно видеть на диаграмме, основная часть больных БА имела обострения 3-4 раза в году.

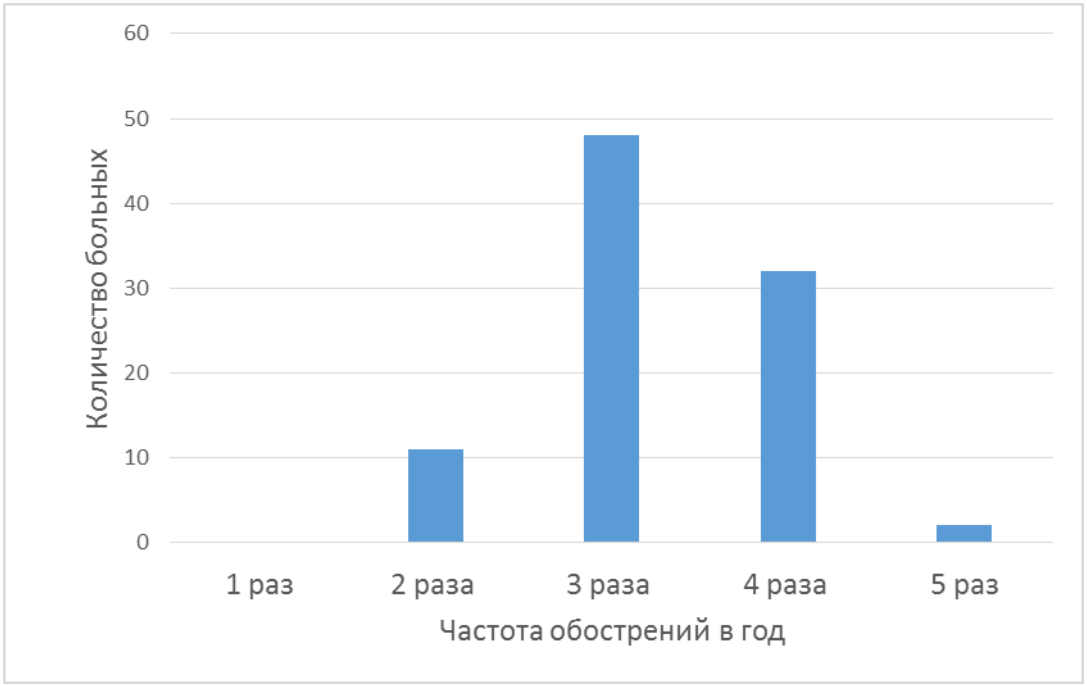


Рис. 4. Гистограмма распределения больных БА по частоте обострений.

Для суждения о тяжести обострения БА оценивался также такой показатель, как длительность обострения заболевания, среднее значение которого составило 11,6±0,13 дней.

Средняя частота вызовов СПМ составила 2,51±0,09 в год. Как показано на рис. 5, наиболее часто пациенты вызывали бригаду СМП по поводу обострения БА 2-3 раза в год.

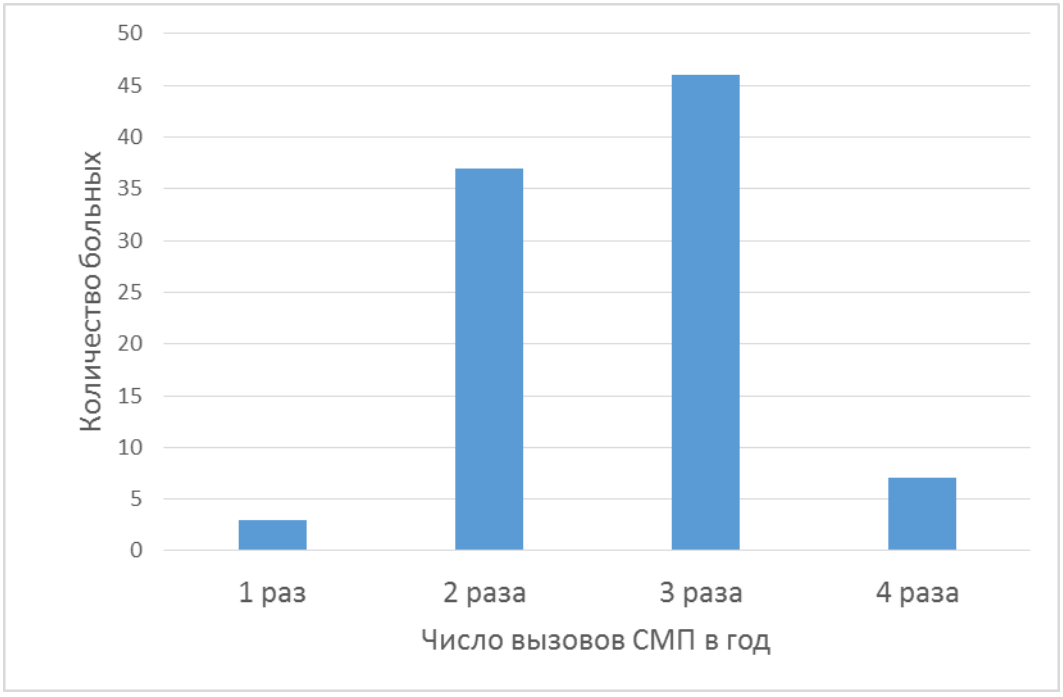


Рис. 5. Гистограмма распределения больных БА по частоте вызовов СМП.

Частота госпитализаций в среднем по всей группе больных БА равнялась 2,38±0,1 случая в год. При этом как показано на диаграмме (рис. 6), преобладающая частота госпитализаций составляла 2-3 раза в год.

Проанализировав клиническую картину БА, мы установили, что у всех 93 больных БА выявлено неконтролируемое течение заболевания, о чем свидетельствовала средняя величина показателя АСТ, составившая 15,8±0,4 балла.

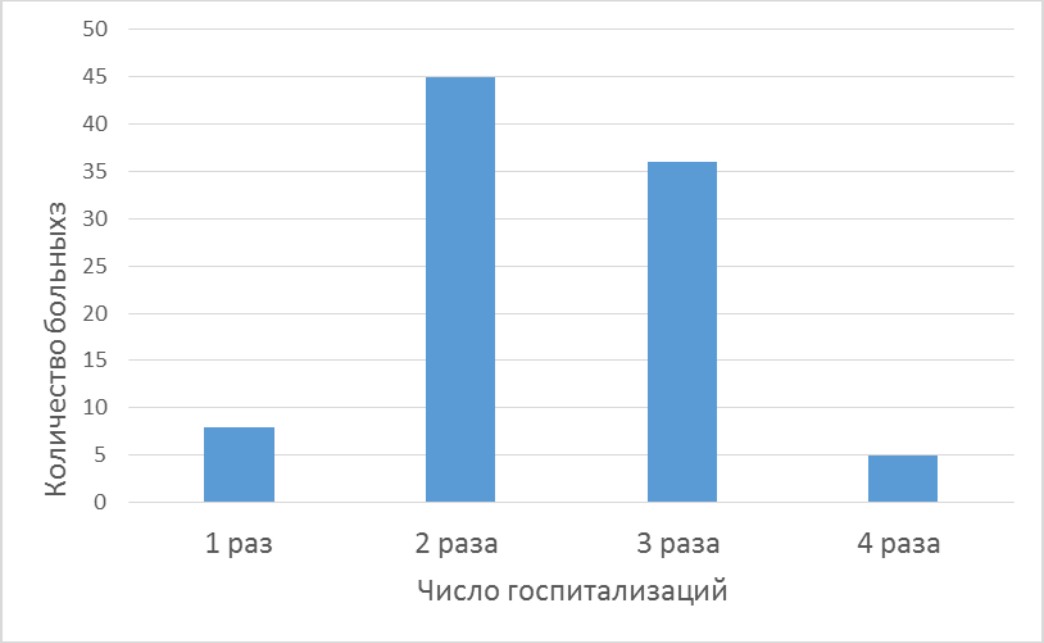


Рис. 6. Гистограмма распределения больных БА по частоте госпитализаций.

Балльная оценка основных клинических проявлений БА у обследованных больных представлена в табл. 14.

Таблица 14

Выраженность симптомов у больных БА

| Симптомы | Баллы (M±CO) |
|---|---|
| Общая слабость | 5,28±0,13 |
| Нарушения сна | 5,36±0,12 |
| Одышка | 4,14±0,11 |
| Удушье | 5,29±0,16 |
| Кашель | 3,61±0,1 |
| Отхождение мокроты | 3,14±0,09 |

Результаты исследования ФВД у больных БА представлены в табл. 15.

Таблица 15

Показатели ФВД у больных БА

| Показатели | Значение (M±CO) |
|---|---|
| ФЖЕЛ, % | 69,2±2,58 |
| ЖЕЛ, % | 75,7±3,42 |
| $ОФВ_1$/ФЖЕЛ,% | 67,5±2,08 |
| $ОФВ_1$, % | 63,4±2,52 |
| ПОС, % | 56,9±1,19 |
| МОС 75 % | 41,14±1,25 |
| МОС 50% | 45,1±1,82 |
| МОС 25% | 46,3±1,79 |
| Постбронходилататорное значение $ОФВ_1$, мл | 342±11,5 |

Далее были проанализированы особенности цитокинового профиля больных БА, сочетавшейся с АР (n=93) и не сочетавшейся (n=85), представленные в табл. 16.

Таблица 16

Цитокиновый профиль больных БА с наличием и отсутствием АР

| | Больные БА n=85 | Больные БА и АР n=93 | p |
|---|---|---|---|
| Интерлейкин-1β, нг/мл | 2,78±0,43 | 4,36±0,87 | <0,001 |
| Интерлейкин-4, нг/мл | 4,69±0,39 | 2,98±0,24 | 0,002 |
| ФНО-α, нг/мл | 12,3±1,06 | 18,6±2,21 | <0,001 |

Как следует из табл. 16, присутствие АР в клинической картине БА вносило существенный негативный вклад в дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов. Так, уровни провоспалительного интерлейкина (ИЛ) 1β и ФНО-α при сочетании заболеваний превышали их значения у больных БА без АР в 1,6 и 1,5 раза соответственно. Что же касается противовоспалительного ИЛ-4, то его уровень при наличии АР снижался в 1,7 раза.

На рис. 7 наглядно представлены результаты анкетирования больных БА с помощью методики SF-36, в результате анализа которых были выявлены следующие особенности КЖ больных БА.

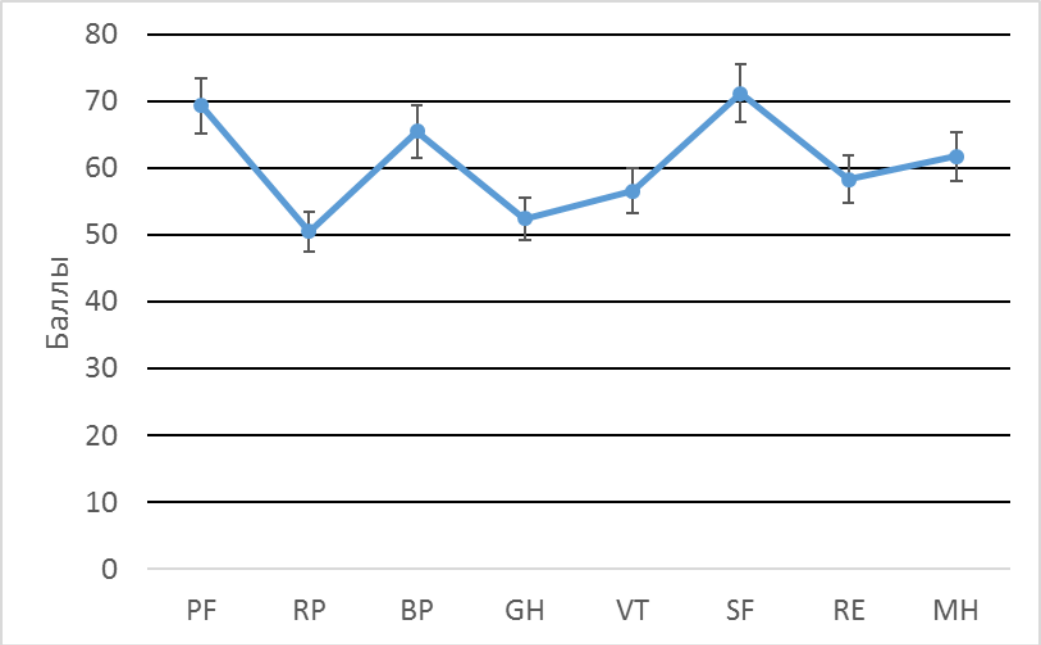


Рис. 7. Параметры КЖ больных БА по шкале SF-36.

Самыми высокими оказались значения таких шкал опросника SF-36, как PF (физическое функционирование) и SF (социальное функционирование) – 69,3±2,81 и 71,2±2,15 балла соответственно.

Самыми низкими были показатели следующих шкал опросника: RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием - 50,5±1,93 балла, GH (общее состояние здоровья) 52,4±1,66 балла, VT (жизненная активность) – 56,6±1,78 а также RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием – 58,3±2,11 балла.

### *3.2. Анализ взаимосвязей между особенностями течения БА, уровнем контроля над заболеванием и качеством жизни больных*

Данный раздел посвящен поиску и оценке взаимосвязей между показателями, характеризующими тяжесть клинических проявлений и течение БА, уровень контроля над заболеванием, а также КЖ больных БА. Перечень анализируемых параметров, на основе которых была сформирована корреляционная матрица, представлен в табл. 17.

Таблица 17

Анализируемые показатели

| № | Параметры | № | Параметры |
|---|---|---|---|
| 1 | Частота обострений БА в течение последнего года | 18 | МОС 50 |
| 2 | Частота вызовов СМП в течение последнего года | 19 | МОС 75 |
| 3 | Частота госпитализаций по поводу БА в течение последнего года | 20 | Постбронходилататорный прирост $ОФВ_1$ |
| 4 | Длительность обострений БА | 21 | САД |
| 5 | Чувство заложенности и/или стеснения в грудной клетке | 22 | ДАД |
| 6 | Одышка | 23 | Терапия ГБ |
| 7 | Удушье | 24 | АСТ™ |
| 8 | Кашель | 25 | PF |
| 9 | Отхождение мокроты | 26 | RP |
| 10 | Нарушение сна | 27 | BP |
| 11 | Общая слабость | 28 | GH |
| 12 | ЖЕЛ | 29 | VT |
| 13 | ФЖЕЛ | 30 | SF |
| 14 | $ОФВ_1$ | 31 | RE |
| 15 | $ОФВ_1$/ФЖЕЛ | 32 | MH |
| 16 | ПОС | 33 | Балл шкалы АР |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 17 | МОС 25 | | |

Результаты корреляционного анализа, дающие информацию о силе и характере взаимосвязи изучаемых параметров, представлены в табл. 18.

Таблица 18

Корреляция характеристик заболевания у больных БА

| № | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | **-0,87** | **-0,52** | **-0,68** | 0,28 | **-0,19** | **-0,69** | **-0,66** | -0,08 | **-0,79** | **0,55** |
| 2 | **-0,73** | **-0,51** | -0,28 | 0,19 | **-0,69** | 0,17 | **-0,69** | 0,21 | **-0,76** | 0,31 |
| 3 | **-0,75** | **-0,59** | 0,16 | 0,14 | 0,19 | 0,1 | **-0,71** | 0,09 | **-0,62** | 0,26 |
| 4 | **-0,70** | **-0,76** | 0,25 | 0,26 | **-0,79** | -0,77 | **-0,83** | **-0,75** | **-0,79** | 0,33 |
| 5 | **-0,53** | **-0,52** | 0,18 | -0,61 | 0,20 | 0,22 | 0,10 | **-0,46** | -0,18 | **0,71** |
| 6 | **-0,49** | **-0,68** | **-0,80** | **-0,77** | -0,08 | **-0,77** | **-0,62** | 0,11 | **-0,79** | **0,53** |
| 7 | **-0,78** | **-0,71** | -0,19 | **-0,68** | 0,09 | 0,27 | -0,15 | -0,71 | 0,25 | **0,47** |
| 8 | **-0,54** | 0,26 | 0,20 | 0,21 | 0,30 | -0,25 | **-0,51** | 0,19 | -0,16 | **0,52** |
| 9 | **-0,37** | -0,18 | 0,29 | 0,25 | 0,06 | 0,21 | 0,12 | 0,29 | 0,28 | **0,47** |
| 10 | 0,17 | **-0,75** | **-0,81** | -0,17 | **-0,81** | **-0,86** | -0,22 | 0,11 | **-0,75** | **0,88** |
| 11 | 0,11 | **-0,60** | -0,25 | 0,31 | **-0,75** | **-0,81** | **-0,68** | **-0,82** | **-0,73** | **0,91** |
| 12 | 0,21 | 0,23 | 0,17 | 0,25 | 0,20 | 0,14 | 0,09 | -0,07 | 0,14 | 0,17 |
| 13 | 0,25 | 0,26 | 0,11 | 0,31 | 0,08 | 0,25 | 0,31 | 0,19 | 0,22 | - 0,06 |
| 14 | **0,79** | **0,82** | **0,69** | 0,12 | **0,60** | **0,79** | 0,18 | **0,39** | 0,19 | **- 0,39** |
| 15 | **0,51** | **0,72** | **0,61** | 0,26 | **0,51** | **0,80** | 0,12 | **0,41** | 0,19 | **0,42** |
| 16 | 0,21 | -0,20 | 0,19 | -0,13 | 0,08 | 0,24 | 0,22 | 0,05 | -0,28 | - 0,33 |
| 17 | -0,31 | 0,18 | 0,20 | 0,21 | -0,12 | 0,21 | 0,25 | 0,19 | 0,13 | - 0,21 |
| 18 | 0,27 | 0,25 | -0,12 | 0,19 | 0,14 | 0,18 | 0,11 | 0,07 | 0,22 | - 0,20 |
| 19 | 0,22 | -0,33 | 0,18 | 0,22 | 0,25 | 0,12 | 0,29 | 0,11 | 0,20 | - 0,11 |
| 20 | **-0,67** | **-0,64** | -0,25 | 0,12 | **-0,58** | **-0,69** | 0,18 | 0,23 | -0,10 | - 0,17 |
| 21 | **-0,70** | **-0,71** | **-0,66** | 0,24 | **-0,81** | **-0,79** | **-0,68** | **-0,50** | **-0,48** | - 0, 32 |
| 22 | 0,11 | **-0,70** | **-0,69** | **-0,55** | **-0,80** | **-0,81** | **-0,69** | **-0,57** | **-0,59** | -0,12 |
| 23 | **0,49** | **0,71** | **0,75** | 0,22 | **0,85** | **0,78** | **0,7** | **0,51** | **0,49** | **0,49** |

*Примечание: статистически достоверные корреляции выделены жирным шрифтом.*

Важное значение для оценки влияния АР на течение БА имеют установленные нами корреляционные связи среднего балла по шкале АР и ряда клинических характеристик больных БА. Так, была выявлена статистически значимая положительная связь между АР 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 АР и следующими показателями: «$ОФВ_1$» (r= - 0,42), «АСТ» (r= - 0,66), а также рядом параметров КЖ: PF (r= - 0.41), GH (r= - 0,56), VT (r= - 0,43), MH (r=-0,49).

Таким образом, наличие АР у больных БА оказывает негативное влияние на течение заболевания, способствуя утяжелению симптомов БА, ухудшая контроль за БА и дополнительно снижая КЖ пациентов.

Следующий этап анализа результатов исследования был посвящен оценке влияния ряда независимых факторов на определенный конечный результат, или признак. Для этой цели был использован однофакторный дисперсионный анализ, с помощью которого возможно разделение общей дисперсии на компоненты, обусловленные влиянием контролируемых факторов, и остаточную дисперсию, объясняемую неконтролируемыми факторами, в качестве которых выступают случайные события.

Однофакторный дисперсионный анализ был проведен на первом этапе исследования, т.е. до начала лечения пациентов согласно протоколу исследования.

В табл. 19 представлены результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния социально-демографических показателей (пол: женский, мужской, возраст: от 18 до 40 лет, от 41 до 60 лет, уровень образования: высшее, среднее специальное, среднее, профессиональная занятость: работающие, неработающие, семейный статус: состоящие или не состоящие в браке, клинических показателей течения БА (длительность заболевания, частота обострений БА, частота вызовов СМП в течение 12 месяцев, частота

госпитализаций в течение 12 месяцев, длительность обострений заболевания на эффективность терапии БА, оцененную по уровню контроля заболевания по результатам АСТ™).

Таблица 19

Анализ влияния социально-демографических и клинических показателей на эффективность контроля БА по результатам АСТ™

| Показатели | F-критерий | p |
|---|---|---|
| Возраст: | | |
| 18 - 40 лет | 11,12 | 0,02 |
| 41 - 60 лет | 2,59 | 0,12 |
| Пол: | | |
| женский | 4,01 | 0,08 |
| мужской | 14,03 | 0,03 |
| Образование: | | |
| высшее | 23,25 | 0,24 |
| среднее специальное | 21,74 | 0,1 |
| среднее | 13,32 | 0,01 |
| Профессиональная занятость: | | |
| неработающие | 10,22 | 0,02 |
| работающие | 26,37 | 0,39 |
| Семейное положение: | | |
| состоящие в браке | 4,77 | 0,06 |
| не состоящие в браке | 7,28 | 0,03 |
| Длительность заболевания | 5,11 | 0,02 |
| Частота вызовов СМП | 2,79 | 0,031 |
| Частота обострений БА | 8,56 | 0,022 |
| Число госпитализаций | 10,04 | 0,025 |
| Длительность обострений БА | 5,17 | 0,029 |
| Уровень интерлейкина-1 | 6,53 | 0,007 |

В табл.20 представлены результаты дисперсионного анализа влияния различных факторов на значение $ОФВ_1$ как одного из основных параметров ФВД, характеризующего ограничение воздушного потока у больных БА.

Таблица 20

Анализ влияния социально-демографических и клинических показателей на эффективность лечения БА по показателю «$ОФВ_1$»

| Показатели | F-критерий | p |
|---|---|---|
| Возраст: | | |
| 18 - 40 лет | 10,11 | 0,087 |
| 41 - 60 лет | 12,27 | 0,032 |
| Пол: | | |
| женский | 7,71 | 0,084 |
| мужской | 10,99 | 0,096 |
| Образование: | | |
| высшее | 7,53 | 0,81 |
| среднее специальное | 4,16 | 0,79 |
| среднее | 3,31 | 0,083 |
| Профессиональная занятость: | | |
| неработающие | 6,05 | 0,15 |
| работающие | 2,83 | 0,13 |
| Семейное положение: | | |
| состоящие в браке | 6,19 | 0,27 |
| не состоящие в браке | 4,01 | 0,082 |
| Длительность заболевания | 15,33 | 0,022 |
| Частота вызовов СМП | 11,29 | 0,014 |
| Частота обострений БА | 18,24 | 0,010 |
| Частота госпитализаций | 29,58 | 0,019 |
| Длительность обострений БА | 34,01 | 0,017 |
| Уровень ФНО-α | 26,39 | 0,008 |

Установлено, что статистически значимое отрицательное влияние на значение $ОФВ_1$ оказывают: возраст пациентов о 41 до 60 лет (p=0,032), длительность заболевания (p=0,022), частота обострений БА в течение последнего года (p=0,010), частота вызовов СМП в течение года (p=0,014), частота госпитализаций в течение года (p=0,019), длительность обострений БА (p=0,017).

Как свидетельствуют результаты анализа, на состояние контроля над БА статистически значимое негативное влияние оказывают такие характеристики, как: возраст пациентов до 40 лет (p=0,024), мужской пол (p=0,033), среднее образование (p=0,025), отсутствие занятости (p=0,022), статус не состоящего в браке (p=0,0452), длительность заболевания (p=0,031), частота обострений БА в течение последнего года (p=0,0245), частота вызовов СМП за последний год (p=0,031), частота госпитализаций за год (p=0,025), длительность обострений БА (p=0,029).

### *3.3. Сравнительный анализ эффективности лечения больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом на 14-й день*

На 14-й день лечения у больных 1-й и 2-й групп проводилась оценка результатов терапии. Выбор указанного момента времени был обусловлен, во-первых, окончанием 10-дневного курса лечения с применением микроволновой терапии (МВТ), во-вторых, достаточным временем (2 недели) для оценки действия интраназальных глюкокортикостероидных препаратов (инГКС).

При динамической оценке результатов лечения на 14-й день у пациентов групп сравнения было отмечено статистически значимое уменьшение выраженности клинических симптомов БА. Как видно из табл. 21, у больных БА второй группы, у которых, наряду с медикаментозной терапией, применялась МВТ с помощью аппарата «Астер», отмечено более выраженное уменьшение клинических симптомов заболевания по сравнению с больными БА первой группы, которые получали только медикаментозную терапию.

Таблица 21

Динамика выраженности симптомов БА у больных

в сравниваемых группах

| Показатели (баллы) | 1 группа n=46 | | 2 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 | |
| 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 | |
| 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=0,002 | | p<0,001 | |
| Отхождение мокроты | 3,06±0,16 | 2,44±0,17* | 3,19±0,14 | 1,25±0,08* |

*Примечание: * - межгрупповые различия на Д14 являются значимыми при p<0,01.*

Наиболее наглядно динамику клинических проявлений заболевания можно видеть на рис. 8. На диаграмме представлены изменения балльной оценки симптомов в группах на 14-й день лечения относительно исходных

значений, при этом во 2-й группе уменьшение выраженности анализируемых признаков более значительно.

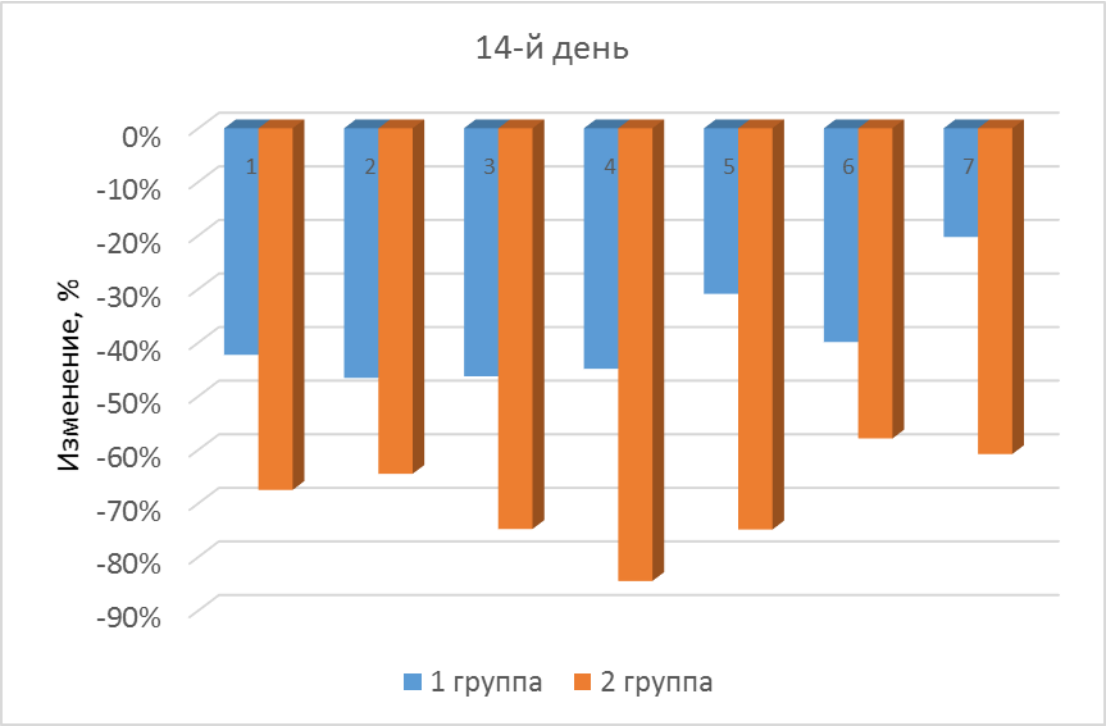


Рис. 8. Динамика клинических симптомов БА в группах сравнения в процентах относительно исходных значений (1 – общая слабость, 2 – нарушения сна, 3 – заложенность в груди, 4 – одышка, 5 – удушье, 6 – кашель, 7 – отхождение мокроты).

Также у пациентов двух групп наблюдения к концу второй недели лечения были оценены показатели ФВД, динамика которых отражена в табл. табл. 22.

У больных БА второй группы, которым, наряду со стандартной медикаментозной терапией, проводился курс МВТ, была получена более выраженная положительная динамика показателей ФВД, характеризующих степень бронхиальной обструкции ($ОФВ_1$, индекса Тиффно) по сравнению с больными первой группы.

Таблица 22

Динамика показателей ФВД у больных в сравниваемых группах на 14-й день лечения

| Показатели | Первая группа (n=46) | | Вторая группа (n=47) | |
|---|---|---|---|---|
| | До | 14 день | До | 14 день |
| 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 | |
| $ОФВ_1$/ФЖЕЛ,% | 64,9±1,96 | 70,3±1,76* | 65,6±2,77 | 75,4±1,79* |
| | 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 | |
| ПОС,% | 56,4±1,88 | 61,7±2,07* | 57,1±1,55 | 66,2±2,10* |
| | p=0,003 | | p=0,002 | |
| МОС 75% | 40,5±1,76 | 46,4±1,32* | 41,1±1,35 | 50,1±1,44* |
| | p<0,001 | | p<0,001 | |
| МОС 50% | 44,6±1,82 | 51,0±1,55* | 45,2±2,11 | 55,7±2,21* |
| | p=0,002 | | p<0,001 | |
| МОС 25% | 47,1±1,91 | 50,3±1,56* | 46,4±2,92 | 59,4±1,83* |
| | p=0,001 | | p<0,001 | |
| Постбронходила-таторное значение $ОФВ_1$, мл | 356±8,2 | 261±6,3 | 361±7,7 | 241±7,5* |
| | p<0,001 | | p=0,003 | |

*Примечание: * - межгрупповые различия на Д14 являются значимыми при p<0,01.*

Как наглядно показано на рис. 9, во 2-й группе прирост показателей ФВД был более значительным по сравнению с 1-й группой. Так, показатель

«ОФВ1» в 1-й группе вырос на 14,3%, а во 2-й – на 21,9%, «ОФВ1/ФЖЕЛ» - на 8,3% и 14,9% соответственно.

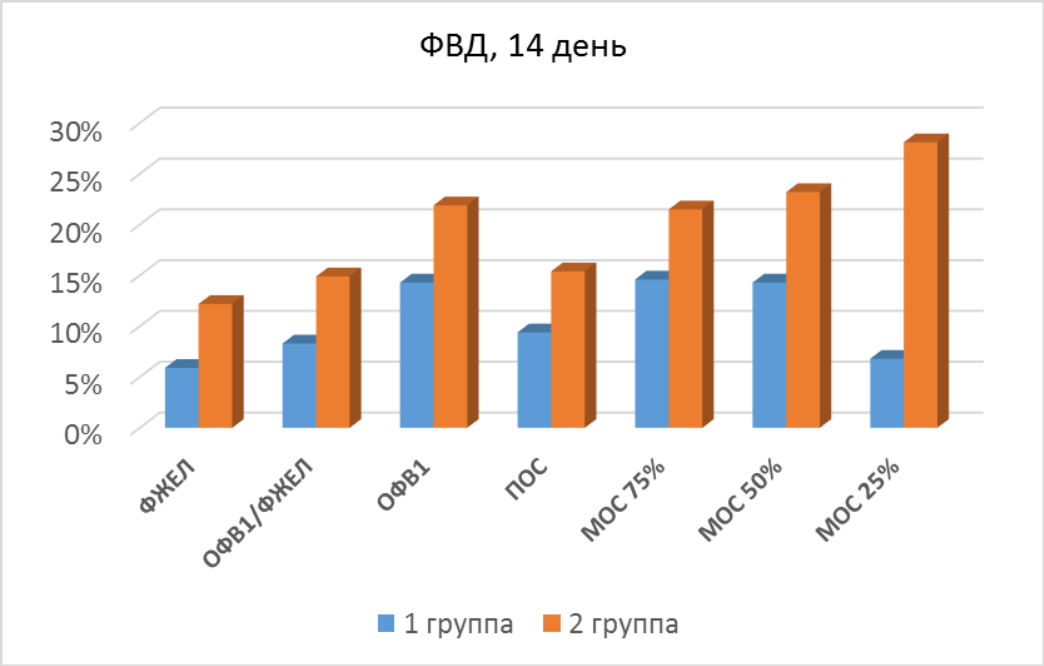


Рис. 9. Динамика показателей ФВД на 14-й день лечения в процентах от исходных значений.

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 (табл. 23).

Анализ эффективности терапии АР показал, что уменьшение ринореи в 1-й и 2-й группах произошло на 63,2% и 70,8%, заложенности носа – на 69,1% и 75,2%, чихания – на 61,9% и 67,7%, зуда в носу – на 64,5% и 69,4% соответственно (рис. 10).

Таблица 23.

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 | |

*Примечание: * - межгрупповые различия на Д14 являются значимыми при p<0,05.*

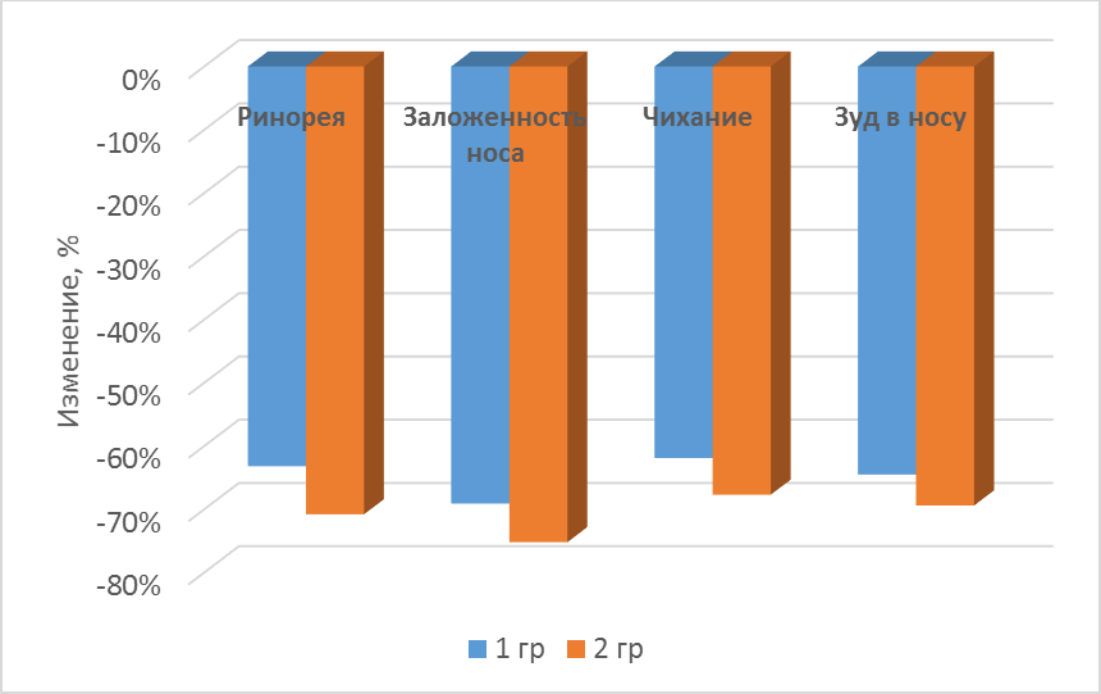


Рис. 10. Динамика симтомов аллергического ринита на 14-й день лечения в процентах от исходных значений.

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±0,13 до 0,71±0,04 балла, а Насобеком – с 2,39±0,11 до 0,88±0,04 (p=0,036), заложенность носа – с 2,94±0,09 до 0,73±0,03 и 2,88±0,13 до 0,89±0,05 (p=0,023) соответственно. Балльная оценка таким симптомов, как чихание и зуд в носу, на 14-й день статистически значимо не различалась.

Использование как Назарела, так и Насобека приводило к нормализации сна, восстановлению дневной активности и трудовой деятельности, что свидетельствовало об улучшении качества жизни пациентов. На фоне терапии и Назарелом, и Насобеком, у всех больных первой и второй групп сравнения, до включения в исследование использовавших деконгестанты, удалось сократить потребность в их приеме, вплоть до полной отмены.

В отношении зафиксированных нежелательных явлений необходимо отметить их незначительное количество и отсутствие необходимости отменить терапию назальными ГКС в обеих группах. Пациенты, принимавшие Назарел, отмечали в 1-м случае сухость в полости носа, Насобек – в 2-х случаях.

Таким образом, Насобек и Назарел показали высокую эффективность в отношении влияния на основные симптомы АР средней тяжести при некотором преимуществе Назарела и хорошую переносимость у больных БА в течение 2 недель терапии.

## *3.4. Отдаленные результаты комплексного лечения больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом*

### 3.4.1. Динамика клинико-инструментальных показателей у больных бронхиальной астмой при различных вариантах лечения

По прошествии 12 месяцев у больных БА и АР 1-й группы, находившихся на стандартной медикаментозной терапии (беклометазон 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. Исходные характеристики в группах сравнения статистически значимых различий не имели.

В табл. 24 представлена динамика выраженности клинических симптомов БА у больных сравниваемых групп.

Таблица 24

Динамика выраженности клинических симптомов БА

у больных групп сравнения

| Симптомы (баллы) | 1 группа | | | 2 группа | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | До | 14-й день | 12 мес | До | 14-й день | 12 мес |
| Общая слабость | 5,31 ±0,27 | 2,43 ±0,16* | 5,12 ±0,18 | 5,25 ±0,16 | 1,91 ±0,07*# | 4,11 ±0,21*# |
| Нарушения сна | 5,32 ±0,20 | 2,76 ±0,55* | 5,29 ±0,33 | 5,38 ±0,16 | 1,23 ±0,08*# | 2,88 ±0,16*# |
| Заложенность в груди | 4,63 ±0,21 | 2,36 ±0,21* | 4,49 ±0,18 | 4,73 ±0,19 | 1,19 ±0,13* | 2,02 ±0,13*# |
| Одышка | 4,12 ±0,26 | 2,02 ±0,10* | 4,23 ±0,31 | 4,19 ±0,13 | 1,31 ±0,13* | 1,81 ±0,12*# |
| Удушье | 5,29 ±0,16 | 2,28 ±0,18 | 5,24 ±0,22 | 5,31 ±0,22 | 1,33 ±0,11* | 2,34 ±0,15*# |
| Кашель | 3,63 ±0,17 | 2,18 ±0,12* | 3,69 ±0,19 | 3,59 ±0,14 | 1,51 ±0,18* | 2,05 ±0,10*# |
| Отхождение мокроты | 3,06 ±0,16 | 2,44 ±0,17* | 3,10 ±0,16 | 3,19 ±0,14 | 1,25 ±0,08* | 1,86 ±0,11*# |

*Примечание: * – различия внутри группы на 14-й день с данными до лечения значимы при $p < 0,01$; # – различия исходных данных и через 12 месяцев значимы при $p < 0,001$.*

В группе пациентов, получавших в течение года только стандартную медикаментозную терапию по поводу БА, не было отмечено статистически значимой динамика выраженности симптомов заболевания через 12 месяцев наблюдения по сравнению с исходными данными. У больных 2-й группы, получавших комбинированную терапию с включением МВТ, отмечено высоко достоверное ($p<0,001$) улучшение клинической симптоматики, что проявилось выраженным снижением балльной оценки всех симптомов заболевания.

Сравнительный анализ клинических показателей через 12 мес. лечения показал, что средние уровни выраженности всех основных симптомов БА во 2-й группе были значительно ниже, чем в 1-й группе, что наглядно продемонстрировано на рис. 11.

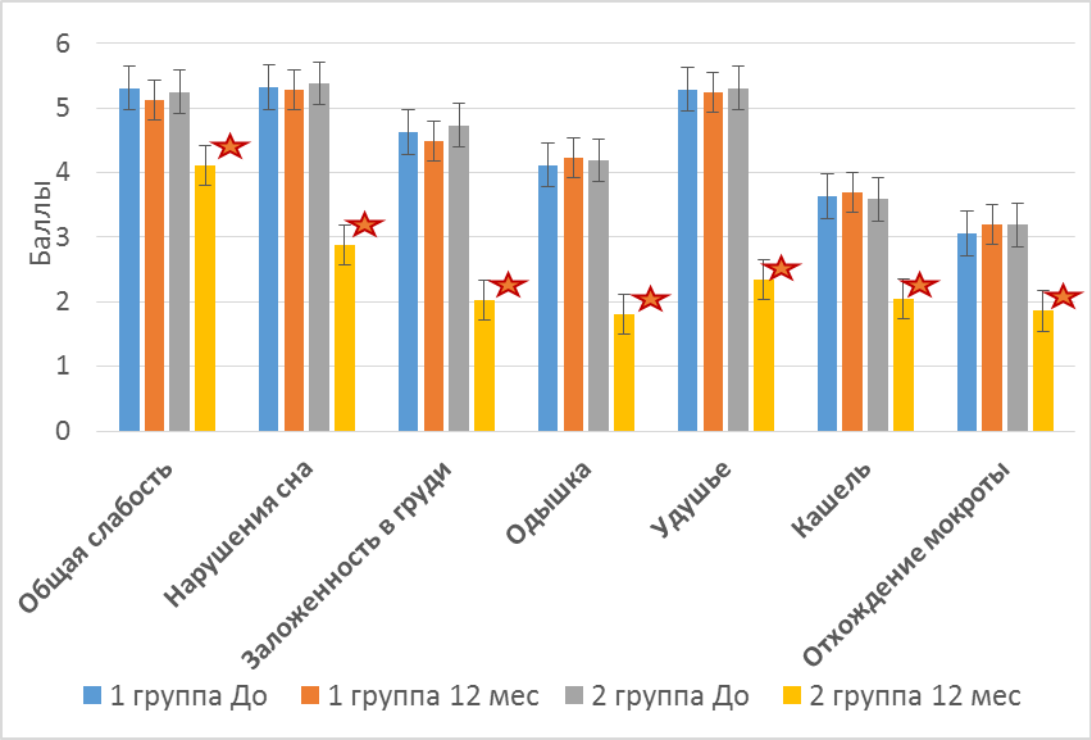


Рис. 11. Средние значения основных симптомов БА у больных сравниваемых групп исходно и через 12 мес. (звездочкой обозначены межгрупповые отличия по окончании исследования при $p<0,05$).

На рис. 12 показано, что у пациентов 2-й группы снизился средний балл таких симптомов, как «заложенность в груди» - в 2,3 раза, «одышка» - в 2,4 раза, «удушье» - в 2,3 раза, «кашель» - в 1,8 раза, «отхождение мокроты» - в 1,7 раза. Из общих симптомов пациенты отметили уменьшение расстройств сна в 1,9 раза.

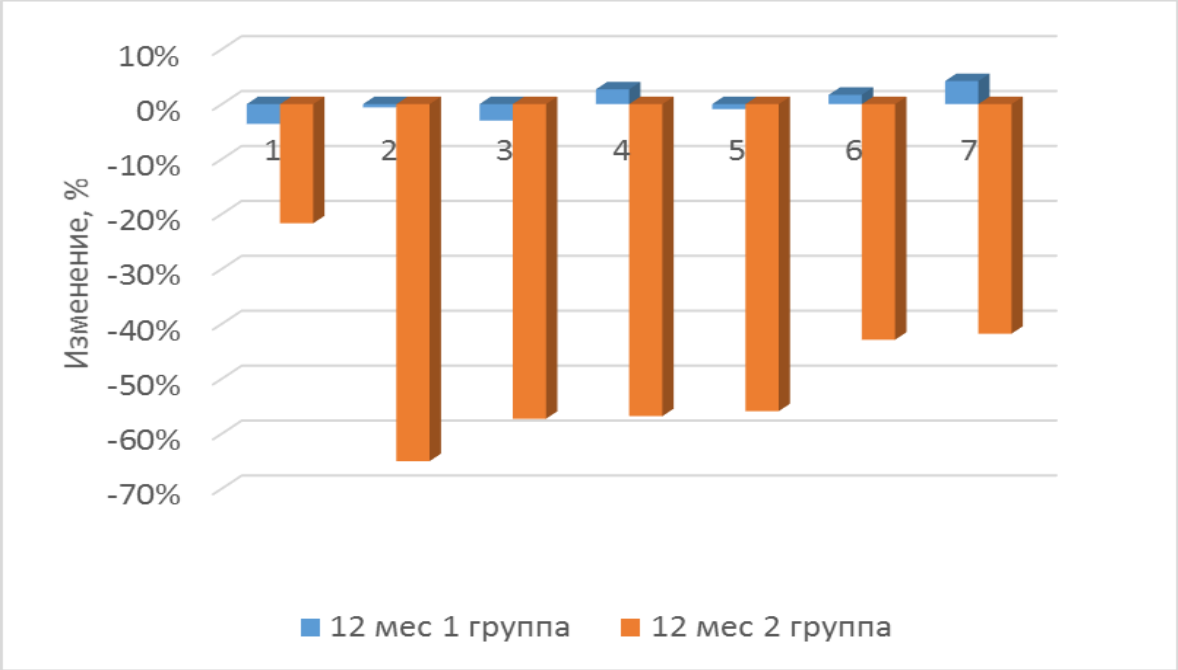


Рис. 12. Динамика симптомов БА у пациентов 1 и 2 групп через 12 мес. в процентах (1- общая слабость, 2 – нарушения сна, 3 – заложенность в груди, 4 – одышка, 5 – удушье, 6 – кашель, 7 – отхождение мокроты).

Исследование ФВД по окончании 12-ти месячного наблюдения позволило установить, что статистически значимые различия от исходных показателей были отмечены только в группе больных, получавших курсы МВТ (табл. 25).

Так, у больных БА на при использовании в лечении курсов МВТ имелись статистически значимые различия показателя $ОФВ_1$ и индекса Тиффно, значения которых до лечения составляли 61,6±2,81и 65,6±2,77% от должных величин, а через год наблюдения – 78,6±2,55 и 75,9±2,31% соответственно.

Таблица 25

Динамика показателей ФВД у больных в сравниваемых группах за 12 мес. наблюдения

| Показатели (баллы) | 1 группа | | | 2 группа | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | До | 14-й день | 12 мес. | До | 14-й день | 12 мес. |
| ЖЕЛ, % | 72,4 ±2,11 | 75,9 ±2,24* | 73,2 ±3,11 | 73,7 ±2,38 | 79,2 ±2,16* | 78,1 ±3,48# |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ФЖЕЛ, % | 69,3 ±1,96 | 73,4 ±2,93* | 73,1 ±2,18 | 68,9 ±3,12 | 77,3 ±3,06* | 79,8 ±3,18# |
| ОФВ1, % | 62,4 ±2,21 | 71,3 ±2,41* | 63,6 ±2,17 | 61,6 ±2,81 | 79,1 ±2,32* | 78,6 ±2,55# |
| ОФВ1/ФЖЕЛ, % | 64,9 ±1,96 | 70,3 ±1,76* | 65,2 ±2,05 | 65,6 ±2,77 | 76,4 ±1,79* | 75,9 ±2,31# |
| МОС 75 % | 40,5 ±1,76 | 46,4 ±1,32* | 41,9 ±1,29 | 41,1 ±1,35 | 50,1 ±1,44* | 48,8 ±1,75# |
| МОС 50 % | 44,6 ±1,82 | 51,0 ±1,55* | 43,2 ±1,83 | 45,2 ±2,11 | 55,7 ±2,21* | 54,2 ±1,96# |
| МОС 25 % | 47,1 ±1,91 | 50,3 ±1,56* | 46,6 ±1,54 | 46,4 ±2,92 | 59,4 ±1,83* | 57,3 ±2,07# |
| ПОС, % | 56,4 ±1,88 | 61,7 ±2,07* | 55,6 ±1,87 | 57,1 ±1,55 | 66,2 ±2,10* | 64,1 ±2,18# |
| 356 | 356 ±8,2 | 261 ±6,3 | 349 ±7,7 | 361 ±7,7 | 241 ±7,5* | 234 ±6,9# |

*Примечание: * – различия внутри группы на 14-й день с данными до лечения значимы при p <0,05; # – различия исходных данных и через 12 месяцев значимы при p <0,05.*

При этом, как продемонстрировано на рис. 13, через 12 мес. было выявлено наличие статистически значимых различий по параметрам ФВД между группами пациентов, получавших различные варианты терапии. Во 2-й группе больных, получавших курсы МВТ, значения спирографических параметров, характеризующих бронхиальную обструкцию, были достоверно выше, чем в группе стандартной медикаментозной терапии.

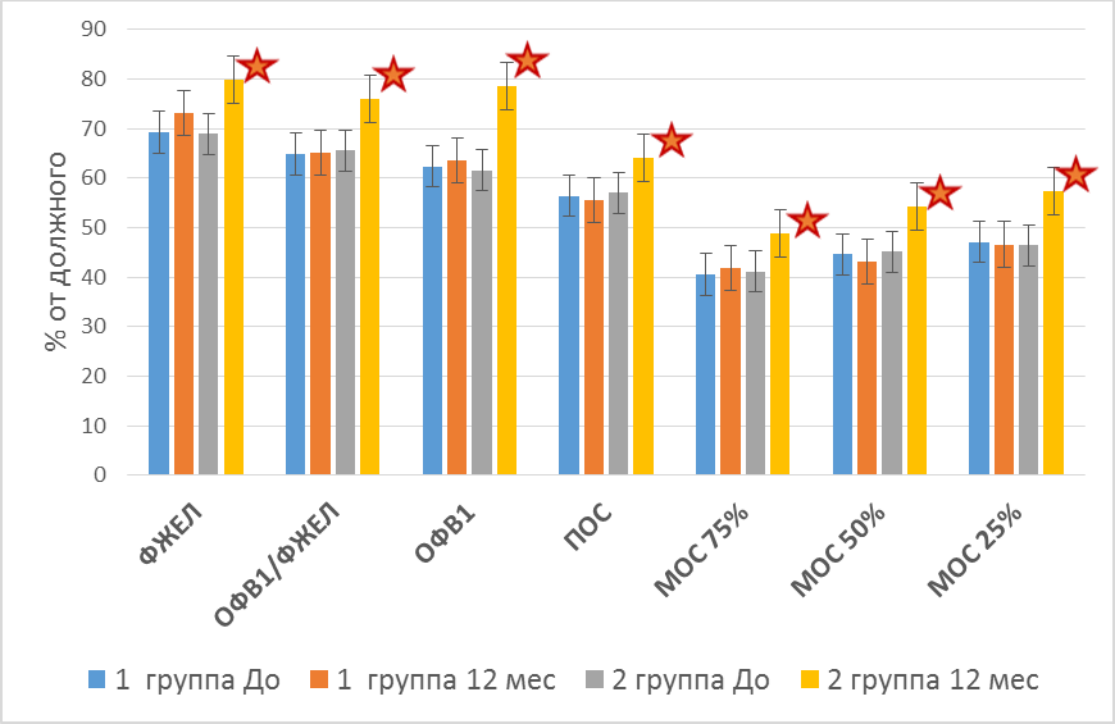


Рис. 13. Средние значения параметров ФВД у больных сравниваемых групп исходно и через 12 мес. (звездочкой обозначены межгрупповые отличия по окончании исследования при $p < 0,05$).

Как показано на рис. 14, положительная динамика параметров ФВД отмечалась только во 2-й группе. В группе больных, которые амбулаторно получали только стандартную терапию БА, статистически значимой динамики указанных показателей через 12 месяцев лечения отмечено не было.

Обратило на себя внимание, что к концу года наблюдения во 2-й группе пациентов, получавших комплексную терапию с использованием МВТ, показатель $ОФВ_1$ повысился на 27,8%, индекс Тиффно – на 15,7%. Кроме того, достоверная динамика в отношении постбронходилататорного значения ОФВ1, которое во 2-й группе изменилось с 361±7,7 мл до 234±6,9 мл ($p<0,001$), а в 1-й группе – осталось на прежнем уровне.

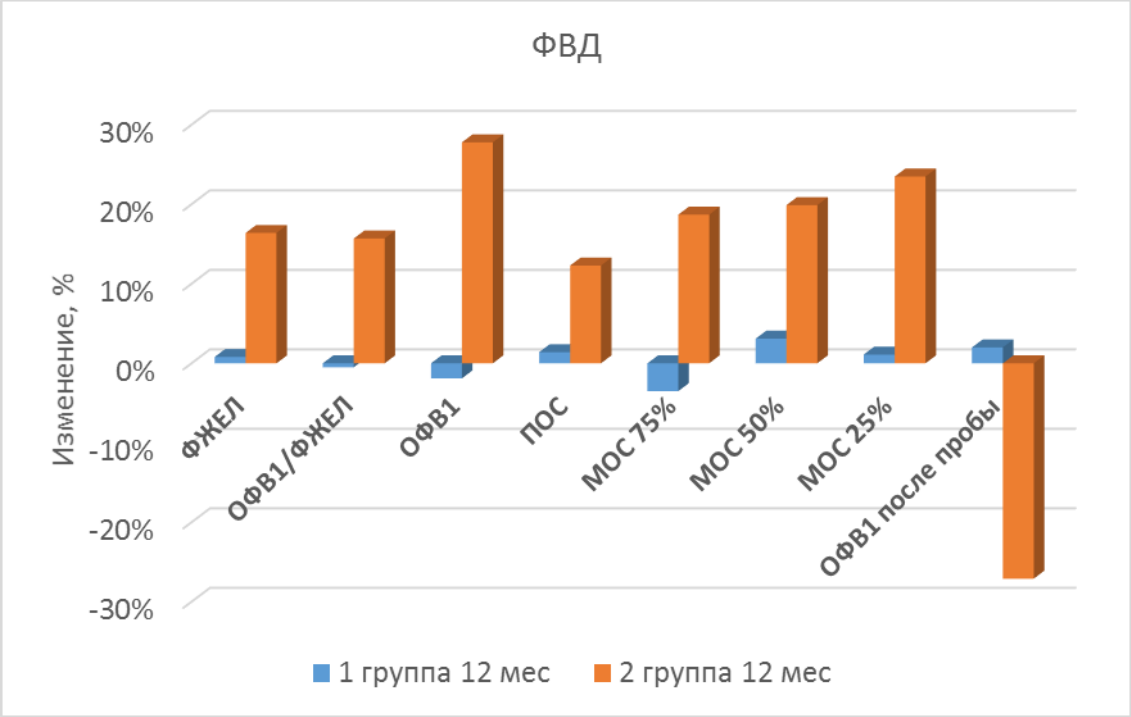


Рис. 14. Изменения показателей ФВД через 12 мес. в процентах от исходных значений.

### 3.4.2. Анализ клинического течения, контроля заболевания и качества жизни больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом при различных вариантах терапии

За 12-ти месячный период наблюдения было проанализировано клиническое течение БА и АР в группах пациентов, получавших различные варианты лечения. Сравнивались такие характеристики течения БА, как частота и длительность обострений, частота вызовов СМП и госпитализаций по поводу БА.

Установлено, что у больных 2-й группы, получавших комплексную терапию, через 1 год наблюдения произошло статистически значимое уменьшение частоты обострений БА с 3,18±0,15 до 1,22±0,1 ($p<0,001$), необходимости вызовов СМП по поводу ухудшения заболевания - с 2,49±0,17 до 1,14±0,09 ($p<0,001$). При этом отмечено снижение частоты госпитализаций по поводу обострений БА с 2,41±0,31 до 1,10±0,07 ($p<0,001$) (табл. 26).

Таблица 26

Частота и длительность обострений БА, частота вызовов СМП и госпитализаций по поводу БА у больных в сравниваемых группах

| Показатели | 1 группа | | 2 группа | |
|---|---|---|---|---|
| | До | 12 мес | До | 12 мес |
| Частота обострений | 3,11±0,13 | 3,09±0,12 | 3,18±0,15 | 1,22±0,1*# |
| Частота вызовов СМП | 2,56±0,16 | 2,61±0,14 | 2,49±0,17 | 1,14±0,09*# |
| Частота госпитализаций | 2,35±0,17 | 2,46±0,15 | 2,41±0,31 | 1,10±0,07*# |
| Длительность обострений (дни) | 11,4±0,33 | 11,8±0,31 | 11,9±0,35 | 9,02±0,29*# |

*Примечание: * – различия внутри группы с данными до лечения значимы при p <0,001; # – межгрупповые различия через 12 месяцев значимы при p <0,001.*

Важным показателем эффективности терапии, проводимой во 2-й группе, явилось уменьшение длительности обострений БА с 11,9±0,35 до 9,02±0,29 дней, что составило в абсолютном выражении 2,88 дня (p<0,001).

Как показано на рис. 15, во 2-й группе снижение частоты обострений БА составило 61,6%, вызовов СМП – 54,1%, госпитализаций – 54,3%.

В 1-й группе пациентов статистически значимой динамики показателей, характеризующих течение заболевания, получено не было.

Согласно современным рекомендациям по ведению больных БА, одним из важнейших показателей эффективности терапии является достижение контроля за течением заболевания. В связи с этим нами был проведен анализ состояния контроля БА у больных сравниваемых групп через 12 месяцев лечения, результаты которого представлены на рис. 16-17.

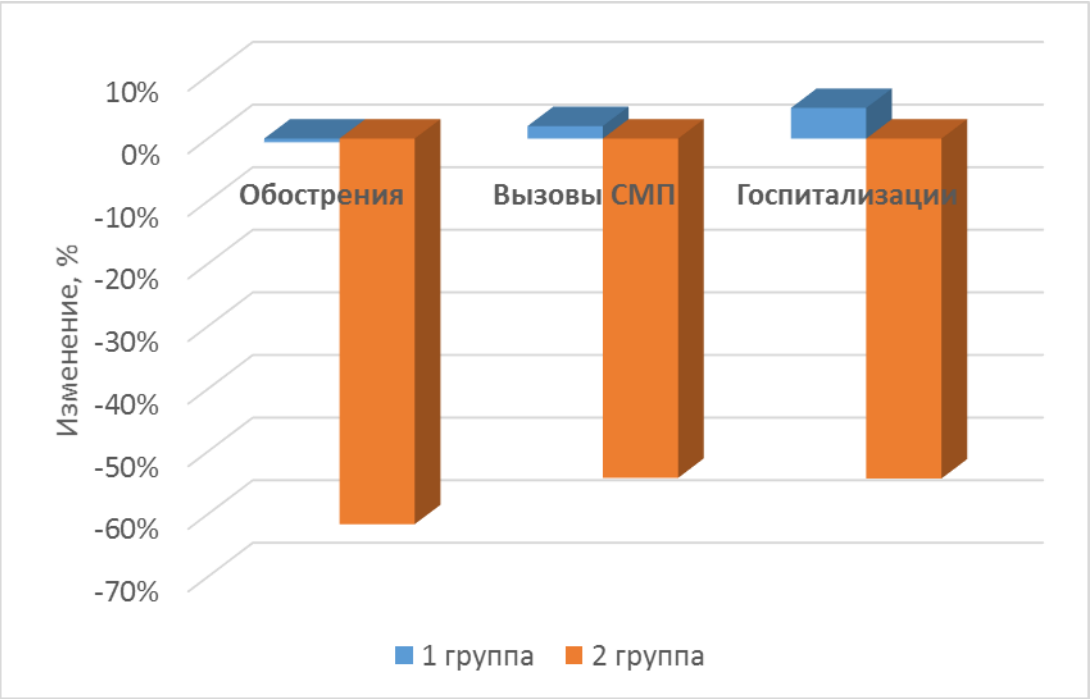


Рис. 15. Изменения частоты обострений, вызовов СМП и госпитализаций за 12 мес. наблюдения в процентах по сравнению с данными до начала исследования.

Следует учесть, что, с учетом выбытия больных за время наблюдения, по окончании исследования (12 мес.) проанализированы данные о 43 больных из 1-й групп и 45 больных из 2-й группы. На момент начала исследования БА у всех пациентов была неконтролируемой.

Как показано на рис. 16, в 1-й группе больных удалось достичь полного контроля БА только у 5 пациентов (11,6%), частичного – у 7 (16,3%), а неконтролируемой продолжала оставаться БА у 31 больного (72,1%).

Во 2-й группе при проведении комбинированной терапии полного контроля БА удалось достичь у 21 пациента (46,7%), частичного - у 14 (31,1%). Не удалось достичь контроля БА у 10 пациентов (22,2%) (рис. 17).

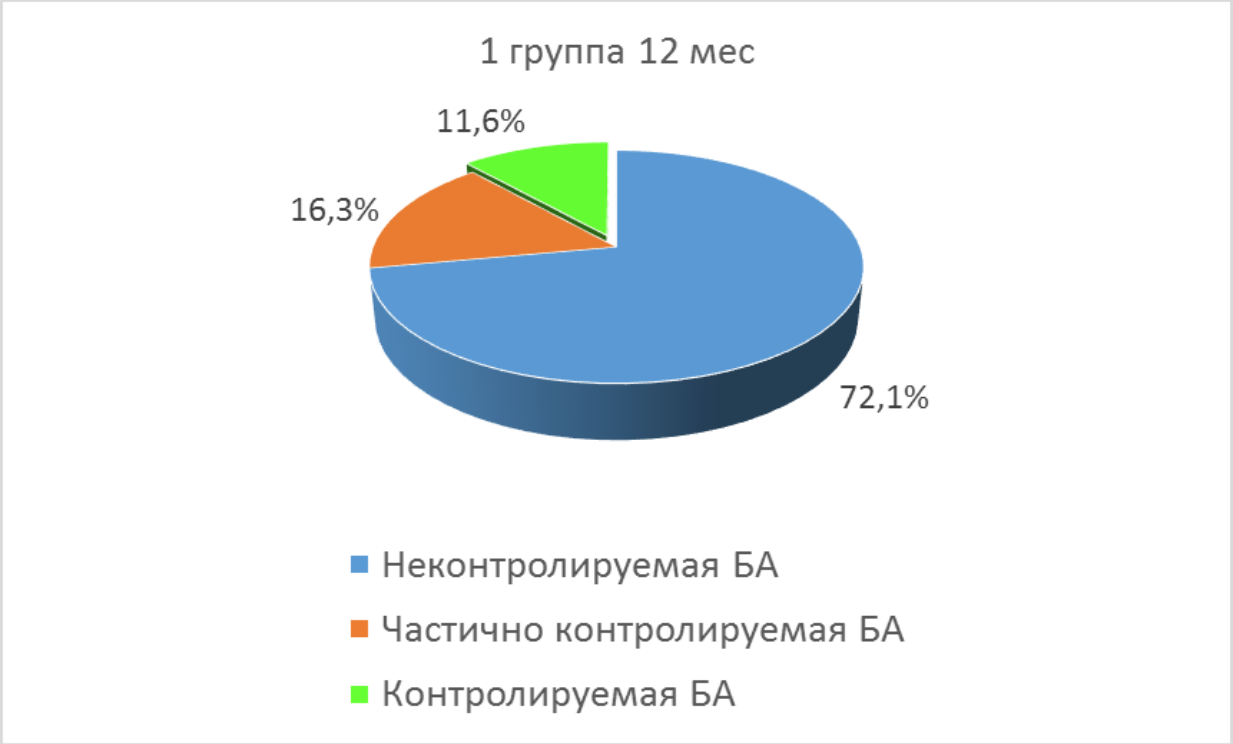


Рис. 16. Динамика показателей контроля БА через 12 мес. в 1 группе.

Рис. 17. Динамика показателей контроля БА через 12 мес. во 2-й группе.

Проанализировав результаты методики АСТ™, мы установили, что в 1-й группе статистически значимой динамики данного показателя за время наблюдения выявлено не было ($p>0,05$). При комбинированной терапии во 2-й

группе уровень контроля заболевания значимо возрос – с 13,1±1,12 балла до 20,9±1,27 балла, или на 59,5% (p<0,001) (рис. 18).

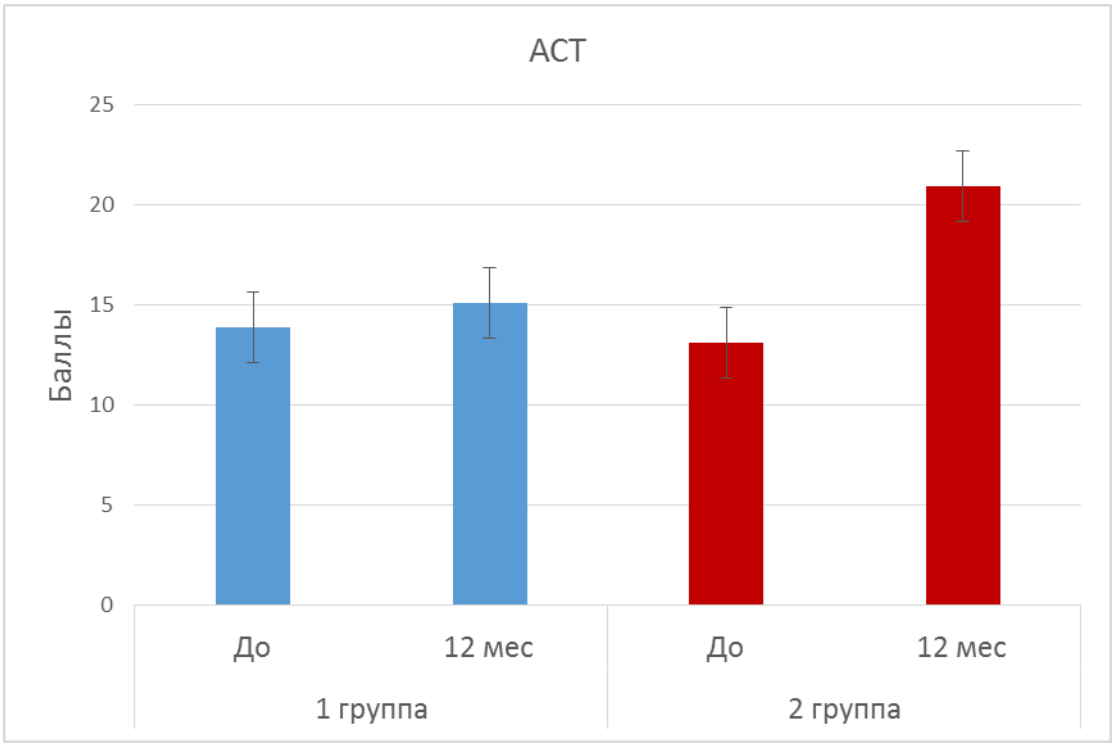


Рис. 18. Динамика среднего балла АСТ™ за 12 мес.

При сопоставимости результатов АСТ™ в обеих группах до начала исследования его уровень во 2-й группе был статистически значимо более высоким, чем в 1-й группе: 20,9±1,27 балла и 15,1±1,19 балла соответственно (p<0,001).

Таким образом, при сравнении полученных результатов в группах наблюдения было отмечено, что использование комбинированной терапии, включавшей курсы МВТ, имело своим результатом более эффективное состояние контроля БА (p<0,001), нежели применение только медикаментозной терапии.

По истечении 12-ти месячного периода наблюдения и лечения была оценена динамика клинических проявлений аллергического ринита (АР) у пациентов групп сравнения. Следует отметить, что симптоматика персистирующего АР в каждой из групп была существенно менее выраженной, чем при включении в исследование, как показано в табл. 27.

Таблица 27

Динамика симптомов аллергического ринита через 12 мес. терапии

| Показатели | Первая группа (n=46) | | Вторая группа (n=47) | |
|---|---|---|---|---|
| | До | 12 мес. | До | 12 мес. |
| Ринорея | 2,39±0,11 | 0,96±0,05* | 2,43±0,13 | 0,82±0,03 |
| | p<0,001 | | p<0,001 | |
| Заложенность носа | 2,88±0,13 | 1,12±0,07 | 2,94±0,09 | 1,03±0,06*# |
| | p<0,001 | | p<0,001 | |
| Чихание | 2,57±0,12 | 1,16±0,08* | 2,69±0,12 | 0,96±0,04*# |
| | P<0,001 | | p<0,001 | |
| Зуд в носу | 2,42±0,11 | 0,95±0,05* | 2,45+0,11 | 0,84±0,06*# |
| | p<0,001 | | p<0,001 | |

На следующей диаграмме (рис. 19) показаны изменения выраженности симптомов АР в баллах относительно их значений на момент включения.

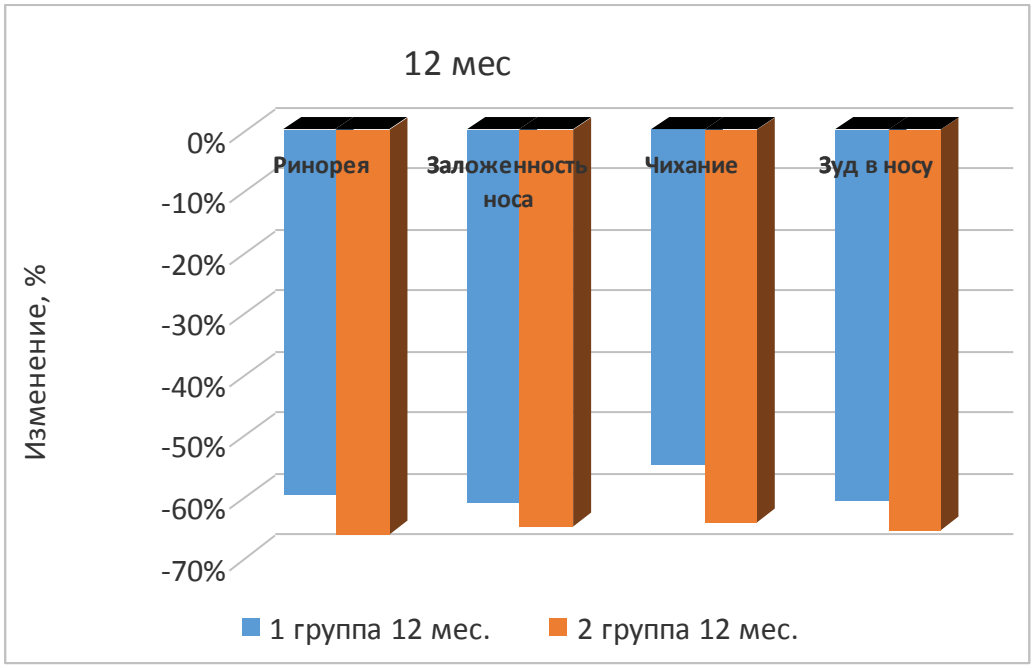


Рис. 19. Динамика симптомов АР в баллах через 12 мес. относительно исходных значений.

Сравнение полученных через 12 мес. балльных оценок симптомов АР выявило небольшие, но статистически значимые межгрупповые различия. Так, выраженность ринореи уменьшилась в 1-й группе на 59,8%, во 2-й группе

– на 66,3% (p=0,028), заложенность носа – на 61,1% и 65,0% (p=0,036), чихание – на 54,7% и 64,3% (p=0,021), зуд в носу – на 60,7% и 65,7% (p=0,038) соответственно.

Таким образом, интраназальное применение ГКС у больных персистирующим АР средней тяжести было достаточно эффективным на протяжении 12 мес. наблюдения. При этом выраженность симптомов по окончании периода наблюдения была несколько меньшей во 2-й группе, где использовался флютиказон (препарат Назарел) по сравнению с 1-й группой, в которой применялся беклометазон (Насобек).

Через 12 мес. наблюдения были также проанализированы динамика про- и противовоспалительных цитокинов больных БА и АР в группах сравнения, отраженная на рис. 20.

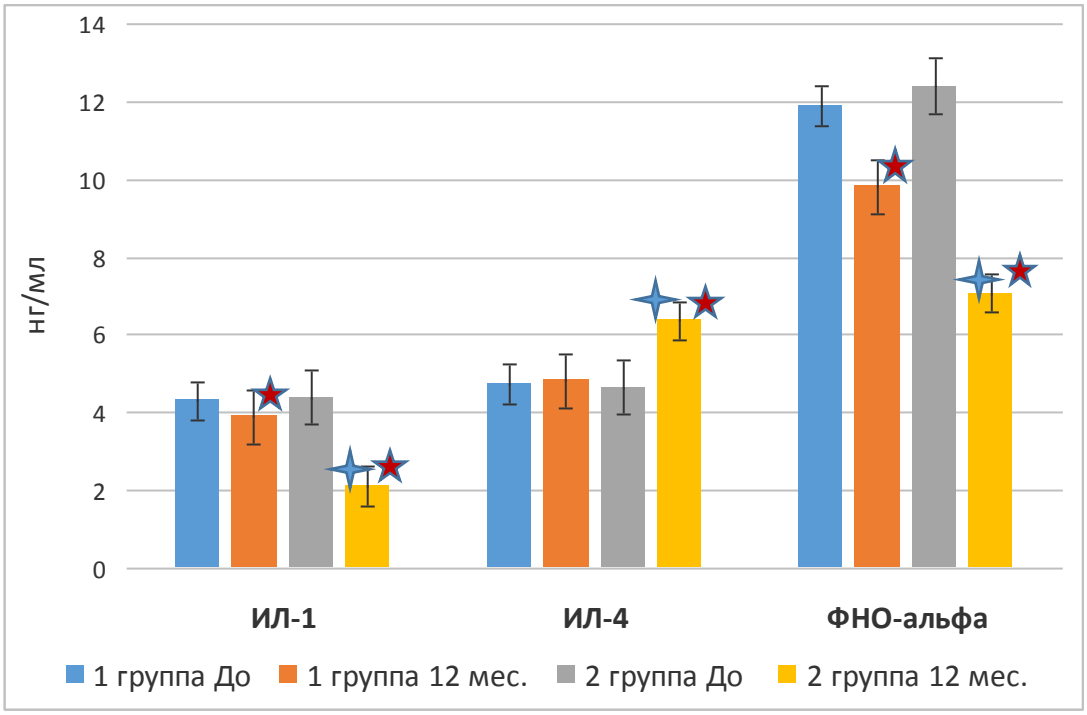


Рис. 20. Уровни цитокинов у больных сравниваемых групп в динамике за 12 мес. *Примечание:*

★ - *различия с исходными данными значимы при p<0,05;*

✦ - *межгрупповые различия через 12 мес. значимы при p<0,05.*

Установлено, что исходные уровни провоспалительного цитокина ИЛ-1 снизились за время лечения в обеих группах, но в различной степени. Так,

если в 1-й группе его уровень уменьшился с 4,31±0,79 до 3,89±0,44 нг/мл (p=0,024), то во 2-й группе – более значительно - с 4,40±0,81 до 2,12±0,53 нг/мл (p<0,001).

Уровень ФНО-α в 1-й группе снизился с 11,9±1,10 до 9,82±1,16 нг/мл (p=0,029), в то время как во 2-й группе – с 12,4±2,25 до 7,07±1,11 нг/мл (p<0,001).

Важно отметить тот факт, что уровень противовоспалительного ИЛ-4 в 1-й группе до лечения был равен 4,73±0,34, после – 4,82±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±0,41 до 6,37±1,42 нг/мл (p=0,001).

Относительные изменения уровней цитокинов по сравнению с их исходными значениями отражены на рис. 21. Как наглядно показано на диаграмме, использование методики лечения с применением МВТ более эффективно корригировало цитокиновый дисбаланс у больных БА и АР.

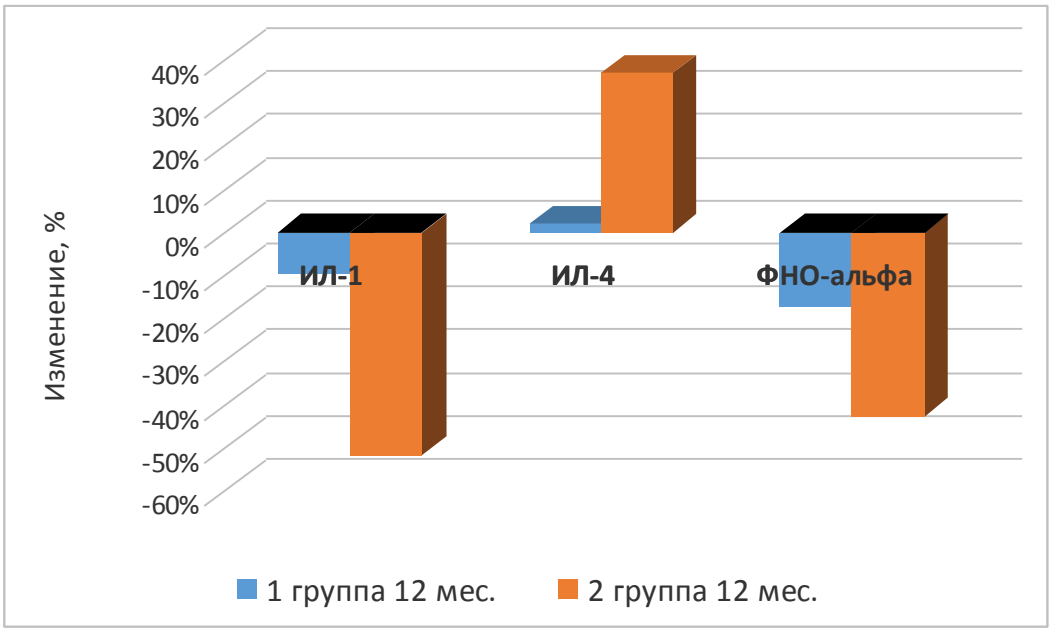


Рис. 21. Динамика уровней цитокинов относительно исходных значений через 12 мес. терапии.

### 3.4.3. Динамика качества жизни больных БА и АР через 12 мес.

С помощью опросника SF-36 был проведен анализ КЖ пациентов групп сравнения через 12 мес. лечения. Нами было установлено, что у больных,

получавших в течение срока наблюдения стандартную медикаментозную терапию, статистически значимых изменений компонентов КЖ не было, что отражено на рис. 22.

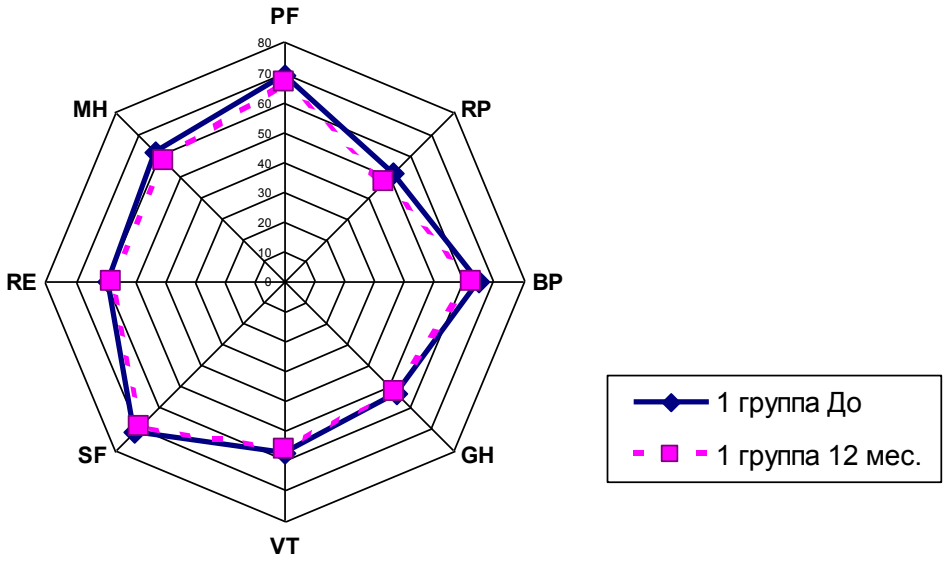


Рис. 22. Динамика параметров КЖ в 1-й группе.

В то же время, была установлена положительная динамика параметров КЖ больных 2-й группы, получавших комбинированную терапию (рис. 23).

Так, во 2-й группе отмечено статистически значимое повышение балльной оценки шкал, отражающих все основные стороны КЖ. Физическое функционирование (PF) больных повысилось с 69,4±2,34 до 80,8±3,47 баллов (p=0,001), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP) – с 50,1±1,76 до 68,4±2,54 баллов (p<0,001), интенсивность боли (BP) с 66,2±2,33 до 79,1±3,17 баллов (p=0,002), общее состояние здоровья (GH) с 51,7±1,88 до 66,4±2,52 баллов (p=0,001), жизненная активность (VT) с 56,3±2,02 до 68,2±2,61 баллов (0,002), социальное функционирование (SF) с 71,7±3,11 до 81,3±2,98 баллов (p=0,004), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) с 57,6±1,59 до 68,6±2,46 баллов (p=0,005), психическое здоровье (MH) с 62,2±2,16 до 71,5±3,29 баллов (p=0,007).

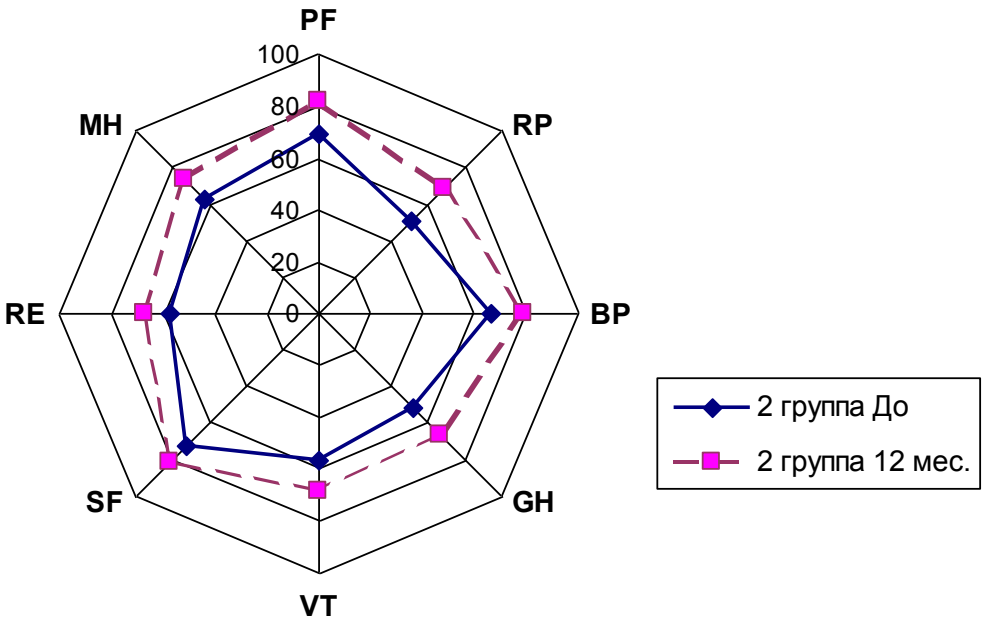


Рис. 23. Динамика параметров КЖ во 2-й группе.

На рис. 24 показаны изменения значений компонентов КЖ пациентов обеих групп через 12 мес. терапии в процентах от исходных значений.

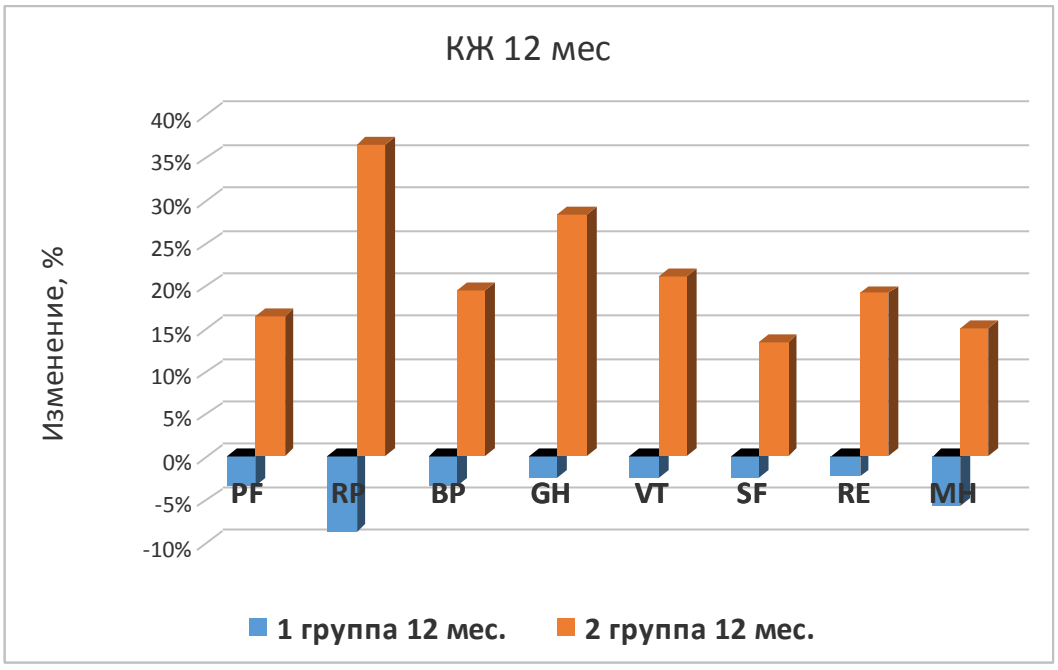


Рис. 24. Изменения параметров КЖ через 12 мес. относительно исходных значений.

На диаграмме (рис. 24) наглядно показаны положительные изменения компонентов КЖ пациентов 2-й группы за период наблюдения, прирост которых составил, по разным шкалам, от 15% (MH) до 36,5% (RP).

### 3.4.4. Оценка эффективности лечения больных БА и АР в зависимости от влияния социально-демографических характеристик и клинических показателей

После завершения 12-ти месячного периода лечения больных БА и АР, получавших комплексную терапию с включением 4-х курсов МВТ, был проведен поиск факторов, влияющих на эффективность того или иного вида терапии, с помощью процедуры однофакторного дисперсионного анализа, результаты которого отражены в табл. 28.

Анализировались следующие факторы: возраст, пол, уровень образования, трудовая занятость, семейное положение, клинические характеристики течения БА (длительность заболевания, частота обострений в течение года, частота вызовов СМП в течение года, частота госпитализаций в течение года, длительность обострений заболевания). Оценивалось их влияние на результаты лечения БА (состояние контроля заболевания по результатам АСТ™, значению показателя $ОФВ_1$).

После проведенного во 2-й группе больных БА и АР в течение 12 месяцев лечения сохранялось статистически значимое отрицательное влияние на уровень контроля заболевания таких факторов, как: возраст пациентов до 40 лет ($F=10,45$; $p=0,023$), мужской пол ($F=13,96$; $p=0,029$), среднее образование ($F=14,01$; $p=0,01$), отсутствие профессиональной занятости ($F=10,31$; $p=0,02$), отсутствие партнера по браку ($F=7,37$; $p=0,03$).

Однако более выраженное отрицательное влияние на уровень контроля над заболеванием отмечено со стороны таких клинических показателей, как длительность заболевания ($F=29,56$; $p<0,0001$), частота обострений БА в течение года ($F=121,1$; $p<0,0000$), частота вызовов СМП в года ($F=41,85$; $p<0,001$), частота госпитализаций в течение последнего года ($F=25,33$; $p<0,001$), длительность обострений БА ($F=55,18$; $p<0,001$), а также уровень ИЛ-1β в крови ($F=7,86$; $p<0,001$).

Таблица 28

Результаты повторного анализа влияния социально-демографических и клинических показателей на эффективность контроля БА по данным АСТ™

| Показатели | До лечения | | 12 мес. | |
|---|---|---|---|---|
| | F | p | F | p |
| Возраст:<br>18 - 40 лет<br>41 - 60 лет | <br>11,12<br>2,59 | <br>0,02<br>0,12 | <br>10,45<br>2,66 | <br>0,023<br>0,12 |
| Пол:<br>женский<br>мужской | <br>4,01<br>14,03 | <br>0,08<br>0,03 | <br>4,12<br>13,96 | <br>0,09<br>0,029 |
| Образование:<br>высшее<br>среднее специальное<br>среднее | <br>23,25<br>21,74<br>13,32 | <br>0,24<br>0,1<br>0,01 | <br>22,91<br>21,55<br>14,01 | <br>0,23<br>0,11<br>0,01 |
| Профессиональная занятость:<br>неработающие<br>работающие | <br>10,22<br>26,37 | <br>0,02<br>0,39 | <br>10,31<br>25,48 | <br>0,02<br>0,37 |
| Семейное положение:<br>состоящие в браке<br>не состоящие в браке | <br>4,77<br>7,28 | <br>0,06<br>0,03 | <br>4,61<br>7,37 | <br>0,06<br>0,03 |
| Длительность заболевания | 5,11 | 0.02 | 29,56 | <0,001 |
| Частота вызовов СМП | 2,79 | 0,031 | 41,85 | <0,001 |
| Частота обострений БА | 8,56 | 0,022 | 121,1 | <0,001 |
| Частота госпитализаций | 10,04 | 0,025 | 25,33 | <0,001 |
| Длительность обострений БА | 5,17 | 0,029 | 55,18 | <0,001 |
| Уровень интерлейкина-1 | 6,53 | 0,007 | 7,86 | <0,001 |

Согласно представленным в табл. 29 данным, после 12-ти месячного комплексного лечения на величину такого важного спирографического показателя, как $ОФВ_1$, у больных БА продолжал оказывать достоверное отрицательное влияние возраст пациентов - от 41 до 60 лет (F=12,85; p=0,031).

Таблица 29

Результаты повторного анализа влияния социально-демографических и клинических показателей на эффективность контроля БА по показателю $ОФВ_1$

| Показатели | До лечения | | 12 мес. | |
|---|---|---|---|---|
| | F | p | F | p |
| Возраст: | | | | |
| 18 - 40 лет | 10,11 | 0,087 | 9,86 | 0,091 |
| 41 - 60 лет | 12,27 | 0,032 | 12,85 | 0,031 |
| Пол: | | | | |
| женский | 7,71 | 0,084 | 7,69 | 0,088 |
| мужской | 10,99 | 0,096 | 9,97 | 0,12 |
| Образование: | | | | |
| высшее | 7,53 | 0,81 | 7,49 | 0,76 |
| среднее специальное | 4,16 | 0,79 | 4,33 | 0,81 |
| среднее | 3,31 | 0,083 | 3,28 | 0,079 |
| Профессиональная занятость: | | | | |
| неработающие | 6,05 | 0,15 | 6,16 | 0,17 |
| работающие | 2,83 | 0,13 | 3,05 | 0,13 |
| Семейное положение: | | | | |
| состоящие в браке | 6,19 | 0,27 | 6,22 | 0,25 |
| не состоящие в браке | 4,01 | 0,082 | 4,12 | 0,09 |
| Длительность заболевания | 15,33 | 0,022 | 37,71 | <0,001 |
| Частота вызовов СМП | 11,29 | 0,014 | 18,55 | 0,006 |
| Частота обострений БА | 18,24 | 0,010 | 33,26 | <0,001 |
| Частота госпитализаций | 29,58 | 0,019 | 48,72 | <0,001 |
| Длительность обострений БА | 34,01 | 0,017 | 41,87 | 0,002 |
| Уровень ФНО-α | 26,39 | 0,008 | 32,17 | <0,001 |

Однако более выраженное отрицательное влияние на величину показателя $ОФВ_1$ отмечено со стороны таких характеристик заболевания, как длительность БА ($F=37,71$; $p<0,001$), частота обострений БА в года ($F=33,26$; $p<0,001$), число вызовов СМП в течение года ($F=18,55$; $p=0,006$), частота госпитализаций в течение года ($F=48,72$; $p<0,001$), длительность обострений БА ($F=41,87$; $p=0,002$), а также уровень в крови ФНО-α ($F=32,17$; $p<0,001$).

## Выводы третьей главы

1. Повышения эффективности лечения больных БА средней степени тяжести и персистирующим АР среднетяжелого течения возможно добиться при использовании, наряду со стандартной медикаментозной терапией, повторных (1 раз в 3 мес.) 10-ти дневных курсов микроволновой терапии с помощью аппарата «Астер» и длительного интраназального применения глюкокортикостеродных препаратов в поддерживающих дозах, что выражается в снижении частоты обострений БА в 2,61 раз, вызовов СМП - в 2,17 раза, потребности в госпитализации – 2,19 раза.

2. Предложенная и апробированная нами методика комплексной терапии терапия больных БА и АР имела своим результатом достижение полного контроля течения БА у 46,7% и частичного – у 31,1% пациентов против 11,6% и 16,3% соответственно при использовании только стандартной медикаментозной терапии.

3. Были установлены основные факторы, влияющие на эффективность терапии БА. На состояние контроля над течением заболевания и значение $ОФВ_1$ оказывают отрицательное влияние длительность заболевания, частота обострений БА в течение года, частота вызовов СМП в течение года, частота госпитализаций в течении года, длительность обострений БА.

4. Комплексная терапия больных БА и АР позволила улучшить качество жизни пациентов, имея в виду и физический, и психологический его аспекты.

5. Интраназальное применение ГКС у больных персистирующим АР средней тяжести показало достаточную эффективность на протяжении 12 мес. наблюдения. При этом выраженность симптомов по окончании периода наблюдения оказалась несколько меньшей во 2-й группе, где использовался флютиказон (Назарел) по сравнению с 1-й группой, в которой применялся беклометазон (Насобек).

# Глава 4. Обсуждение полученных результатов

По современным представлениям, бронхиальная астма (БА) часто сочетается с аллергическим ринитом (АР) (Demoly P., 2006; Bousquet J. et al., 2008). Известно, что бронхиальная и назальная слизистые оболочки имеют много общего в структурном и функциональном отношении (Козлов В. С. и соавт., 2008; Озерская И. В. и соавт., 2011; Davies D. E., 2001). Для БА и АР свойственны общие аллергены, однотипные механизмы формирования воспалительного процесса и нарушения проходимости дыхательных путей (отек слизистой оболочки, гиперсекреция слизи).

Указанные патогенетические механизмы создают предпосылки для негативного влияния АР, особенно его персистирующей формы, на течение БА. Для изучения данной проблемы специально была создана рабочая группа ВОЗ, которая осуществляет более чем в 50 странах мира проект ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma).

Несмотря на достигнутые в последние годы несомненные успехи в области применения базисных средств медикаментозной терапии БА, эксперты считают недостаточной эффективность имеющихся на сегодняшний день лечебных мероприятий (Чучалин А.Г., 2012). В этом отношении привлекают внимание возможности использования в лечении больных БА методик восстановительной терапии, включая микроволновое электромагнитное излучение в нетепловой дозировке, генерируемое аппаратом «Астер» производства РФ. В ряде исследований было показано, что применение микроволновой терапии (МВТ) в лечении обострений БА повышает клиническую эффективность стандартной медикаментозной терапии за счет улучшения бронхиальной проходимости, параметров ФВД (Волкова Н.Е., 2011, Амелютин С.М., 2012; Будневский А.В. и соавт. 2013), что приводит к снижению длительности обострений БА и продлению сроков ремиссии в 3,5 раза (Прозорова Г.Г., 2011).

Нужно учесть, что недостаточно изученным остается влияние АР на уровень контроля БА и качество жизни больных (Гуртовая М.Н., 2014). Дальнейшего изучения требует также вопрос о влиянии лечения персистирующего АР с помощью длительного применения интраназальных ГКС на клинические характеристики больных БА.

Все это послужило основанием для проведения данного исследования, целью которого было повышение эффективности лечения больных БА и АР за счет включения в комплексную терапию микроволнового воздействия и интраназальных глюкокортикостероидов.

Для реализации цели и задач исследования было обследовано 178 больных БА. Диагноз БА ставился согласно критериям GINA 2011 г. Среди обследованных больных был проведен скрининг на наличие АР в соответствии с критериями программы ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, 2001). В результате в исследование было включено 93 человека (55 женщин и 38 мужчин) с диагнозом: бронхиальная астма (БА) смешанного генеза, средней степени тяжести; персистирующий АР среднетяжелого течения, в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст составил 43,2±0,89 лет). Таким образом, у половины больных БА (52,2%) установлено наличие АР.

Контингент больных БА и АР (93 человека) был случайным образом разделен на 2 группы, в которых использовались различные методы лечения. Пациенты 1-й группы (n=46) получали стандартную медикаментозную терапию, включавшую беклометазона дипропионат в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) по 250 мкг 4 раза в сутки, а также беклометазон в виде назального спрея «Насобек» (200 мкг 2 раза в сутки в каждый носовой ход). Через 2 нед. терапии спрей Насобек назначали в поддерживающей дозе по 100 мкг в каждый носовой ход 2 раза в сутки.

Больные 2-й группы (n=47) получали комбинированную терапию, включавшую беклометазона дипропионат в виде «Беклазон ЭКО Легкое Дыхание» (БЭЛД) 250 мкг 4 раза в сутки и флютиказон в виде назального

спрея «Назарел» по 100 мкг 1 раз в сутки в каждый носовой ход, с переходом через 2 нед терапии на поддерживающую дозу по 50 мкг в каждый носовой ход 1 раз в сутки. Кроме того, больные получали курсы МВТ с помощью аппарата «Астер», генерирующего электромагнитные колебания с частотой 4,1 Ггц и амплитудной модификацией в диапазоне частот 50 Гц - 20 кГц, по 10 процедур 1 раз в квартал на протяжении 12 мес.

Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, соотношению мужчин и женщин, тяжести БА и АР.

Изучаемыми признаками были: социально-демографические характеристики больных, клинические показатели (длительность заболевания, частота и длительность обострений БА, частота вызовов скорой медицинской помощи (СМП), частота госпитализаций, значение Asthma Control Test™ (АСТ™), средний балл по шкале АР; показатели ФВД; уровни цитокинов (интерлейкинов 1β, 4, ФНО-α) в крови, качество жизни (КЖ) по опроснику SF-36.

С помощью корреляционного анализа было проведено изучение связей АР и клинико-инструментальных характеристик больных БА. При этом были получены важные данные, касающиеся влияния АР на течение БА. Так, нами была выявлена положительная корреляция среднего балла по шкале АР с 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 симптомов АР и следующими показателями: «ОФВ1» (r= -0,42), «АСТ» (r= -0,66), а также рядом параметров КЖ: PF («физическое функционирование», r= -0,41), GH («общее состояние здоровья», r= -0,56), VT («жизненная активность», r= -0,43), MH («психическое здоровье», r= -0,49).

Выраженное негативное влияние АР на КЖ больных было обнаружено и рядом других авторов (Majani G. et al., 2001; Stuck B.A. et al., 2004).

Далее нами были проанализированы особенности цитокинового профиля больных БА в зависимости от наличия у них АР. Было установлено,

что наличие АР в клинической картине БА вносило существенный вклад в дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов. Показано, что уровни провоспалительный цитокинов - интерлейкина (ИЛ) 1β и ФНО-α - превышали их значения у больных БА без АР в 1,6 и 1,5 раза соответственно. Что же касается противовоспалительного ИЛ-4, то при наличии АР у больных БА его уровень был ниже в 1,7 раза.

Подобные данные, свидетельствующие о повышении при сочетании БА и АР продукции провоспалительных цитокинов, таких, как ИЛ-1, ИЛ-8 и гамма-интерферон, были получены и в других исследованиях (Козлова О.С., 2010), при этом степень повышения уровней цитокинов коррелировала с тяжестью АР.

Следующим этапом исследования был анализ ближайших результатов лечения больных групп сравнения – на 14-й день. Выбор данного отрезка времени был обусловлен завершением курса МВТ и возможностью оценить эффективность применения интраназальных ГКС через 2 недели согласно стандартным рекомендациям.

Результаты анализа показали, что на 14-й день у пациентов обеих групп сравнения было отмечено статистически значимое уменьшение выраженности клинических симптомов БА. Однако у больных БА 2-й группы, у которых, наряду со стандартной медикаментозной терапией, применялась МВТ с помощью аппарата «Астер», отмечено более выраженное уменьшение клинических симптомов заболевания по сравнению с больными БА 1-й группы, получавших только медикаментозную терапию.

Так, во 2-й группе ощущение заложенности в груди уменьшилось на 75% против 46% в 1-й группе ($p<0,001$), одышка – на 85% и 45% ($p<0,001$), удушье – на 75% и 31% ($p<0,001$), кашель – на 58% и 40% ($p=0,002$), отхождение мокроты – на 61% и 20% ($p<0,001$) соответственно. Из общих симптомов обратило на себя внимание более значительное уменьшение нарушений сна во 2-й группе больных по сравнению с первой – на 65% и 47% соответственно ($p<0,001$).

Клиническое улучшение симптоматики БА, по-видимому, во многом определялось улучшением показателей ФВД. У больных 2-й группы, которым, наряду со стандартной медикаментозной терапией, проводился курс МВТ, была получена более выраженная положительная динамика показателей ФВД, характеризующих степень бронхиальной обструкции по сравнению с больными 1-й группы. Так, показатель $ОФВ_1$ во 2-й группе повысился на 22%, а в 1-й группе – лишь на 14% (p=0,017), $ОФВ_1$/ФЖЕЛ – на 15% и 8% (p=0,009).

Среди механизмов лечебного эффекта МВТ наиболее важным для заболеваний органов дыхания является улучшение микроциркуляции в бронхиальной стенке (Пономаренко Г.Н. 2009; Тютюнников С.В. и соавт., 2010). При воздействии нетеплового микроволнового излучения, наряду с улучшением капиллярного кровотока в слизистой оболочке бронхов, наблюдается также улучшение реологических свойств слизи, снижается её вязкость, в результате чего облегчается её эвакуация из просвета бронхов, а последний перестает быть закупоренным «слизистыми пробками». В результате улучшение венозного оттока снижается отечность слизистой бронхов, что способствует увеличению диаметра воздушных путей, т.е. уменьшению бронхиальной обструкции, а это, в свою очередь, приводит к повышению доставки кислорода в респираторные бронхиолы и альвеолы (Черняков Г.М., 2007; Кузубова М.Л, 2010; Хан М.А., 2011).

Как свидетельствуют результаты клинических испытаний аппарата «Астер» на базе НИИ пульмонологии РФ (Чучалин А.Г., 2008), применение методики МВТ в лечении заболеваний органов дыхания способствует сокращению пребывания больных в стационаре в среднем на 40% и сокращает общие затраты на лечение на 30%. У пациентов с БА отмечено уменьшение потребности в бронходилататорах короткого действия, а также субъективно отмечалось более легкое дыхание в межприступном периоде.

Анализ влияния проводимой в двух группах терапии с применением интраназальных ГКС по поводу АР показал следующее. В обеих группах на

14-й день лечения пациенты отметили значительное улучшения самочувствия, определявшееся уменьшением выраженности симптомов заболевания.

При сравнении эффективности двух форм интраназальных ГКС было установлено, что при использовании Назарела пациенты отмечали несколько более выраженное уменьшение ряда симптомов АР. Так, с помощью балльной оценки симптомов было установлено, что уменьшение ринореи произошло в 1-й группе на 63,2%, во 2-й - на 70,8% ($p=0,036$ при межгрупповом сравнении), заложенности носа – на 69,1% и 75,2% соответственно ($p=0,023$). Такие проявления АР, как чихание и зуд в носу, уменьшились в 2-х группах практически эквивалентно – на 61,9% и 67,7% и на 64,5% и 69,4% соответственно ($p>0,05$).

Применение в лечении больных АР и Назарела, и Насобека сопровождалось нормализацией сна, повышением дневной активности, что свидетельствовало об улучшении КЖ пациентов. О повышении КЖ больных АР благодаря улучшению ночного сна при интраназальном применении ГКС отмечают и другие авторы (Majani G. et al., 2001; Stuck B.A. et al., 2004).

У всех больных 1-й и 2-й групп, систематически до включения в исследование использовавших деконгестанты, удалось существенно сократить потребность в их приеме - вплоть до полной отмены.

Ведя постоянный учет нежелательных побочных явлений, мы отметили незначительную их частоту, а также отсутствие необходимости отмены терапии назальными ГКС в обеих группах. Так, у пациентов, получавших Назарел, была отмечена сухость в полости носа в 1-м случае, Насобек – в 2-х случаях.

Таким образом, как Насобек, так и Назарел, показали высокую эффективность влияния на основные симптомы персистирующего АР средней тяжести при некотором преимуществе Назарела, а также хорошую переносимость в течение 2 недель терапии.

Через 12 мес. мы оценивали отдаленные результаты терапии в группах сравнения.

Всего закончили исследование 87 человек (43 больных в первой и 45 пациентов во второй группах), т.е. доля выбывших из исследования составила всего 5,6%. Причины выбытия из исследования были следующими: желание пациенты выйти из исследования – по 1 случаю в каждой группе, несоблюдение рекомендаций врача – 2 случая в 1-й группе и 1 – во 2-й группе.

Больные 1-й группы за это время продолжали получать беклометазон в форме ДАИ и назальный спрей Насобек, а пациентам 2-й группы проводилась комбинированная терапия: Беклазон ЭКО Легкое Дыхание (БЭЛД), назальный спрей Назарел и курсы микроволновой терапии с помощью аппарата «Астер» (4 курса по 10 процедур).

По окончании периода наблюдения проанализирована динамика клинико-инструментальных характеристик заболевания. В 1-й группе нами не было отмечено статистически значимых изменений выраженности симптомов БА. Напротив, при проведении комбинированной терапии во 2-й группе было установлено существенное уменьшение балльной оценки основных симптомов БА. Так, выраженность заложенности в груди снизилась 2,3 раза, одышки – в 2,4 раза, удушья – в 2,3 раза, кашля – в 1,8 раза ($p<0,001$). Из общих симптомов пациенты отметили уменьшение расстройств сна в 1,9 раза.

Анализ данных ФВД через 12 мес. терапии показал следующее. В 1-й группе исходные показатели не претерпели статистически значимых изменений. При проведении комбинированной терапии показатель $ОФВ_1$ повысился с 61,6±2,81 до 78,6±2,55 от должного (на 27,8%; $p=0,004$), индекс Тиффно – с 65,6±2,77% до 75,9±2,31% (на 15,7%; $p=0,007$), ПОС выдоха – с 57,1±1,55 до 64,1±2,18% (на 12,3%; $p=0,017$). Кроме того, достоверная динамика отмечена в отношении постбронходилататорного значения $ОФВ_1$, которое во 2-й группе изменилось с 361±7,7 мл до 234±6,9 мл (на 127 мл; ($p<0,001$), что свидетельствует о снижении гиперреактивности бронхов.

Проанализировав течение БА за 12 мес. наблюдения, мы установили, что у больных 2-й группы, получавших комбинированную терапию, отмечено статистически значимое уменьшение частоты обострений БА с 3,18±0,15 до

1,22±0,1 раз в год (p<0,001), необходимости вызовов СМП по поводу ухудшения заболевания - с 2,49±0,17 до 1,14±0,09 в год (p<0,001). При этом отмечено снижение частоты госпитализаций по поводу обострений БА с 2,41±0,31 до 1,10±0,07 в год (p<0,001).

Важное практическое значение имел тот факт, что при проведении комбинированной терапии было достигнуто уменьшение длительности обострений БА на 2,88 дня - с 11,9±0,35 до 9,02±0,29 дней (p<0,001). В то же время, в 1-й группе пациентов статистически значимой динамики показателей, характеризующих течение БА, получено не было.

Среди основных показателей эффективности терапии большое внимание уделяется состоянию контроля над заболеванием. Анализ данного показателя выявил, что в 1-й группе больных удалось достичь полного контроля БА только у 5 пациентов (11,6%), частичного – у 7 (16,3%), а неконтролируемой БА продолжала оставаться у 31 больного (72,1%).

Во 2-й группе при проведении комбинированной терапии полного контроля БА удалось достичь у 21 пациента (46,7%), частичного - у 14 (31,1%). Не удалось достичь контроля БА у 10 пациентов (22,2%).

Анализ данных, полученных с помощью методики АСТ™, показал, что в 1-й группе статистически значимой динамики данного показателя за время наблюдения выявлено не было (p>0,05), в то время как при комбинированной терапии во 2-й группе уровень контроля заболевания достоверно возрос – с 13,1±1,12 балла до 20,9±1,27 балла, или на 59,5% (p<0,001)

Следовательно, результатом применения комбинированной терапии, включавшей повторные курсы МВТ, было более эффективное состояние контроля БА, нежели применение только медикаментозной терапии.

Более эффективный контроль течения БА и улучшение клинико-спирографических показателей в группе комбинированной терапии могли быть в определенной мере обусловлены влиянием лечения на состояние воспалительного процесса, среди множества причин которого немаловажную роль играет состояние дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов.

По наши данным, исходные уровни провоспалительного ИЛ-1 снизились за время лечения в обеих группах, но в различной степени. Если в 1-й группе его уровень уменьшился с 4,31±0,79 до 3,89±0,44 нг/мл (p=0,024), то во 2-й группе – более значительно - с 4,40±0,81 до 2,12±0,53 нг/мл (p<0,001). Уровень ФНО-α в 1-й группе снизился с 11,9±1,10 до 9,82±1,16 нг/мл (p=0,029), в то время как во 2-й группе – с 12,4±2,25 до 7,07±1,11 нг/мл (p<0,001).

Было отмечено, что статистически значимого изменения уровня противовоспалительного ИЛ-4 в 1-й группе выявлено не было (p>0,005). Во 2-й группе уровень ИЛ-4 достоверно вырос – с 4,65±0,41 до 6,37±1,42 нг/мл (p=0,001).

Таким образом, использование методики комбинированного лечения с применением МВТ более эффективно корригировало цитокиновый дисбаланс у больных БА и АР.

Среди причин, обусловивших более эффективное лечение больных БА во 2-й группе, можно указать следующие. Стандартная медикаментозная терапия больных БА, несмотря на внушительный арсенал средств базисной терапии, не позволяет добиться полного контроля заболевания у 100% больных (Ненашева Н.М., 2008; Белевский А.С., 2012; Чучалин А.Г., 2012; Passalacqua G. и соавт., 2006). Для повышения эффективности лечения больных БА широко применяются методики восстановительной терапии, в том числе применение электромагнитных волн сантиметрового диапазона. С этой целью в нашей стране был создан аппарат «Астер», который с успехом применяется в лечении бронхолегочных заболеваний. Однако основное число публикаций об эффективности применения аппарата «Астер» в лечении больных БА касается коротких курсов его применения в стационаре. В нашем исследовании мы оценивали эффективность использования МВТ с целью не только снять обострение заболевания, но и повлиять на течение БА на протяжении 12 мес. наблюдения.

По данным ряда авторов, применение МВТ в лечении обострений БА и ХОБЛ в период стационарного лечения, продленное затем до 2-х мес. в

реабилитационном периоде, способно значительное улучшить дренажную функцию бронхов, уменьшить интенсивность кашля и одышки, повысить устойчивость пациентов к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды (Чучалин А.Г., 2008; Прозорова Г.Г., 2011).

Сочетание стандартного лечения обострений хронических легочных заболеваний с применением аппарата «Астер» обеспечивает в более короткие сроки лучшие клинические результаты без увеличения объема лекарственных препаратов у пациентов (Кузубова М.Л., 2010; Волкова Н.Е., 2011; Вознесенский Н.А., 2011).

Более длительно, в течение 4-х месяцев и более в период ремиссии БА, аппарат «Астер» применялся Л.С. Намазовой и А.А. Барановой (2008), в результате были созданы условия для снижения на одну ступень терапии без потери уровня контроля над БА. А продолжительное использование аппарата «Астер» в течение 12 месяцев не вызывало осложнений и/или побочных эффектов.

Отсутствие отрицательных и побочных эффектов применение аппарата «Астер» отмечено также в работе М.М. Ильковича и соавт. (2005).

Далее нами было проанализировано клиническое течение персистирующего АР в группах сравнения. Оценка симптомов заболевания через 12 мес. показала, что симптоматика персистирующего АР в каждой из групп оказалась значительно менее выраженной, чем при включении в исследование. Балльная оценка симптомов АР снизилась в 1-й группе в среднем на 55-61% ($p<0,001$ при сравнении с исходными значениями), во 2-й группе – на 64-66% ($p<0,001$).

Сравнительный анализ результатов лечения АР в группа показал, что выраженность ринореи уменьшилась в 1-й группе на 59,8%, во 2-й группе – на 66,3% ($p=0,028$ при межгрупповом сравнении), заложенность носа – на 61,1% и 65,0% ($p=0,036$), чихание – на 54,7% и 64,3% ($p=0,021$), зуд в носу – на 60,7% и 65,7% ($p=0,038$) соответственно.

Таким образом, интраназальное применение как беклометазона (Насобек), так и флютиказона (Назарел) у больных персистирующим АР средней тяжести было достаточно эффективным на протяжении 12 мес. наблюдения. При этом выраженность симптомов по окончании периода наблюдения была несколько меньшей во 2-й группе, где использовался препарат Назарел по сравнению с 1-й группой, в которой применялся Насобек.

Наряду с изучением динамики клинических показателей в процессе лечения, нами также оценивались изменения качества жизни (КЖ) пациентов при различных вариантах терапии. С помощью методики SF-36 было установлено, что у больных, получавших в течение 12 мес. наблюдения стандартную медикаментозную терапию, статистически значимых изменений компонентов КЖ не произошло.

Наряду с этим, была выявлена положительная динамика параметров КЖ больных 2-й группы, получавших комбинированную терапию. Отмечено статистически значимое повышение балльной оценки КЖ по шкалам, отражающим все основные стороны КЖ. Физическое функционирование (PF) больных повысилось с 69,4±2,34 до 80,8±3,47 баллов ($p=0,001$), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP) – с 50,1±1,76 до 68,4±2,54 баллов ($p<0,001$), интенсивность боли (BP) с 66,2±2,33 до 79,1±3,17 баллов ($p=0,002$), общее состояние здоровья (GH) с 51,7±1,88 до 66,4±2,52 баллов ($p=0,001$), жизненная активность (VT) с 56,3±2,02 до 68,2±2,61 баллов (0,002), социальное функционирование (SF) с 71,7±3,11 до 81,3±2,98 баллов ($p=0,004$), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) с 57,6±1,59 до 68,6±2,46 баллов ($p=0,005$), психическое здоровье (MH) с 62,2±2,16 до 71,5±3,29 баллов ($p=0,007$).

В целом положительные изменения КЖ пациентов 2-й группы за период наблюдения выражались в увеличении балльной оценки, по разным шкалам, от 15% (MH) до 37% (RP). С целью обнаружения факторов, влияющих на эффективность комбинированной терапии с применением МВТ, нами был проведен однофакторный дисперсионный анализ.

Во 2-й группе определялось статистически значимое отрицательное влияние на уровень контроля заболеваниям по данным АСТ™ таких факторов, как: возраст пациентов до 40 лет (p=0,023), мужской пол (p=0,029), среднее образование (p=0,01), отсутствие профессиональной занятости (p=0,02), отсутствие партнера по браку (p=0,03).

Вместе с тем, более значительное отрицательное влияние на уровень контроля над заболеванием отмечено со стороны таких клинических характеристик БА, как длительность заболевания (p<0,0001), частота обострений БА в течение года (p<0,001), частота вызовов СМП в года (p<0,001), частота госпитализаций в течение последнего года (p<0,001), длительность обострений БА (p<0,001), а также уровень ИЛ-1β в крови (p<0,001).

На значение такого важного спирографического показателя бронхиальной обструкции, как $ОФВ_1$, у больных БА оказывал достоверное отрицательное влияние возраст пациентов - от 41 до 60 лет (p=0,031). Но более значительное негативное влияние на величину показателя $ОФВ_1$ определялось со стороны следующих характеристик заболевания: длительность БА (p<0,001), частота обострений БА в года (p<0,001), число вызовов СМП в течение года (p=0,006), частота госпитализаций в течение года (p<0,001), длительность обострений БА (p=0,002), а также уровень в крови ФНО-α (p<0,001).

Таким образом, включение в комплексную терапию больных средне-тяжелой неконтролируемой БА и персистирующим АР длительного применения поддерживающих доз интраназальных форм ГКС (флютиказона либо беклометазона), а также повторных курсов микроволновой терапии с помощью аппарата «Астер» (по 10 процедур 1 раз в квартал) способствует повышению контроля над заболеванием, улучшает показатели ФВД, снижает частоту обострений, вызовов скорой помощи, госпитализаций, повышает качество жизни пациентов по сравнению со стандартной медикаментозной терапией.

## Заключение

Как показывают эпидемиологические исследования, бронхиальная астма (БА) и аллергический ринит (АР) часто сочетаются друг с другом (Baena-Cagnani C.E. et al., 2013; Pite H. et al., 2014). По нашим данным, АР выявляется у половины больных БА. С одной стороны, АР является фактором риска БА, с другой – у многих больных с АР выявляется гиперреактивность бронхов (Bousquet J. et al., 2008). С патофизиологической точки зрения, при БА и АР как верхние, так и нижние дыхательные пути поражаются однотипным воспалительным процессом с участием механизмов аллергии (Guerra S. et al., 2005)

Клиническое значение АР применительно к проблеме БА состоит в том, что он вызывает отрицательное влияние на течение БА, состояние бронхиальной проходимости и качество жизни пациентов.

Несмотря на очевидные успехи современной фармакотерапии при БА, основой которой является использование ингаляционных форм ГКС, эффективность контроля над заболеванием, по мнению экспертов, является недостаточной (Чучалин А.Г., 2012; Княжеская Н. П., 2012; Rees J., 2006).

Данное исследование было спланировано и выполнено с целью повышения эффективности лечения больных БА в сочетании с АР. В ходе исследования был разработан и апробирован новый подход к комплексному лечению больных БА и АР, включающий как медикаментозные, так и немедикаментозные методы лечения.

Результаты исследования позволяют считать, что повышение эффективности лечения больных средне-тяжелой неконтролируемой БА и персистирующим аллергическими ринитом АР может быть достигнуто при помощи комбинированной терапии, включающей в себя следующие компоненты. В качестве базисной противовоспалительной терапии используется беклометазона дипропионат в форме доставки «Легкое Дыхание». Для оптимизации лечения персистирующего АР применяется 2-х недельный курс лечения интраназальными формами ГКС (флютиказон либо

беклометазон) с последующим длительным (до 1 года) назначением данных препаратов в поддерживающей дозе, а также курсы микроволновой терапии в нетепловой дозировке с помощью аппарата «Астер» по 10 процедур 1 раз в квартал.

## 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 «$ОФВ_1$» (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) 1β 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 сопровождается снижением уровней таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1β и ФНО-α, на 51,8% и 42,9% соответственно, против 9,7% и 17,5% в группе стандартной медикаментозной терапии, и повышением уровня противоспалительного ИЛ-4 на 37% против 1,9% соответственно 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.

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 средне-тяжелой 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 ½ терапевтической дозы.

# ЛИТЕРАТУРА


1) С.Н. Беклометазон в форме дозированного аэрозольного ингалятора Легкое Дыхание в терапии бронхиальной астмы // Практическая пульмонология. – 2008. – №3. – С. 37-42.

2) Авдеев С.Н. Небулайзерная терапия суспензией будесонида при обострениях бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / С.Н. Авдеев // Пульмонология – 2007. – № 6. – С. 110-118.

3) Авдеев С.Н. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания / С.Н. Авдеев, В.В. Архипов, А.Г. Чучалин. – Москва : Литтерра, 2005. − 544 с.

4) Авоян К.М. Характеристика лиц, впервые признанных инвалидами вследствие бронхиальной астмы / К.М. Авоян // Клиническая медицина. – 2007. – № 6. – С. 36-37.

5) Адо А.Д. Общая аллергология / А.Д. Адо. – Москва : Медицина, 2008. – 473 с.

6) Аллергический ринит. Клинические рекомендации / под ред. А.А. Баранова. – Москва : Геотар-Медиа, 2005. – 16 с.

7) Аллергология и иммунология. Национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – Москва : «Геотар-Медиа», 2009. – 649 с.

8) Амелютин С.М. Отчет об использовании аппарата «Астер» у больных БА и ХОБЛ в стадии обострения / С.М.Амелютин. – Орел, 2012. – 13 с.

9) Анализ прямых медицинских затрат на лечение бронхиальной астмы в Томской области / Л.Г. Ленская [и др.] // Пульмонология. − 2004. − № 4. − С. 37-43.

10) Антонов Н.С. Эпидемиология бронхолегочных заболеваний в России / Н.С. Антонов // Пульмонология. − 2006. – № 4. – С. 83-88.

11) Арефьева Н.А. Биопарокс в лечении респираторных инфекций у больных аллергическим ринитом и бронхиальной астмой / Н.А. Арефьева // Вестник оториноларингологии. – 2007. – № 5. – С. 20-24.

12) Архипов В.В. Изменение объема терапии в зависимости от уровня контроля бронхиальной астмы / В.В. Архипов // Consilium Medicum. Приложение. Болезни органов дыхания. – 2007. – № 4. – С. 35-37.

13) Астафьева Н.Г. Аллергический ринит и его влияние на астму: роль антигистаминных препаратов в лечении и профилактике / Н.Г. Астафьева // Российский аллергологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 37-48.

14) Балаболкин И. И. Фармакотерапия бронхиальной астмы / И. И. Балаболкин, В. А. Булгакова // Медицинский совет. – 2010. - № 9-10. – С. 57-62.

15) Баур К. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких / К. Баур, А. Прейссер. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 192 с.

16) Белевский А.С. По следам публикации: валидизированный тест контроля бронхиальной астмы / А.С. Белевский // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2005. – №2. – С. 40-42.

17) Белевский А.С. Правильная оценка контроля заболевания – обязательное условие адекватной терапии бронхиальной астмы / А.С. Белевский // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2007. – №1. – С. 25-29.

18) Белевский А.С. Проблемы контроля бронхиальной астмы у больных, получающих регулярную базисную терапию / А.С. Белевский, Н.А. Вознесенский // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. − 2005. − № 4. – С. 42-44.

19) Белозоров А.П. Иммунотерапия аллергенами (аллерген-специфическая иммунотерапия) / А.П. Белозоров // Провизор. – 2007. – № 9. – С. 15-18.

20) Бримкулов Н.Н. Ведение больных астмой на первичном уровне здравоохранения: влияние образовательной программы для врачей / Н.Н. Бримкулов, Д.В. Винников, Е.В. Рыжкова // Пульмонология. − 2007. − № 5. – С. 24-28.

21) Бронхиальная астма в г. Красноярске: использование различных методов для оценки уровня контроля / И.В. Демко [и др.] // Пульмонология. – 2007. – №2. – С. 68-73.

22) Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой / А.Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. − 2006. – № 6. – С. 94-102.

23) Бронхиальная астма: современные подходы к диагностике и лечению / М.В. Вершинина [и др.]. – Ростов –на-Дону : Феникс, 2007. – 123 с.

24) Будневский А.В. Терапевтические подходы к контролю воспаления на уровне мелких бронхов при бронхиальной астме / А.В. Будневский, В.Т. Бурлачук, И.А. Олышева // Российский аллергологический журнал. – 2010. – №4. – С. 85-94.

25) Булкина О.З. Клинико-иммунологическая характеристика больных с круглогодичным ринитом с очагами хронической инфекции рото- и носоглотки / О.З. Булкина, Т.П. Маркова // Иммунология. – 2007. – Т. 28, № 1. – С. 46-49.

26) Василов Р.Г. Молекулярные основы IgE-зависимых аллергических реакций / Р.Г. Василов // Материалы Национальной конференции РААКИ. – Москва , 2007. – С. 70-73.

27) Вахрушев Я.М. Современные рекомендации по ведению больных бронхиальной астмой в амбулаторно-поликлинических условиях / Я.М. Вахрушев, И.В. Жукова // Пульмонология. − 2009. – № 2. – С. 74-76.

28) Верткин А.Л. Новые технологии и стандарты терапии при обострении бронхиальной астмы / А.Л. Верткин, В.Л. Бераташвили, М.И. Лукашов // Трудный пациент. – 2006. – Т. 4, № 3. – С. 10-13.

29) Возможности контроля над бронхиальной астмой: роль малых дыхательных путей / А.В. Будневский [и др.] // Пульмонология. – 2011. – № 2. – С. 101-108.

30) Вознесенский Н.А. Антогонисты лейкотриеновых рецепторов в терапии бронхиальной астмы и аллергического ринита / Н.А.Вознесенский // Атфосфера: пульмонология и аллергология. – 2008. – № 3. – С. 57-60.

31) Вознесенский Н.А. Отчет о применении аппарата «Астер» в лечении обстрений БА / Н.А.Вознесенский. – Москва, 2011. – 13 с.

32) Волкова Н.Е. Отзыв о применении в лечении больных БА и ХОБЛ аппарата «Астер» / Н.Е.Волкова. – Москва, 2011. – 18 с.

33) Вылегжанина Т.Г. Взаимосвязь аллергического ринита и бронхиальной астмы / Т.Г. Вылегжанина // Consilium-Medicum. Бронхиальная астма. – 2001. – Т. 3, № 12. – С. 23-26.

34) Гитун Т.В. В чем причина бронхиальной астмы: новые подходы в лечении: (виды бронхиальной астмы, лечение бронхиальной астмы) / Т.В. Гитун. – Москва: АСТ; Владимир: ВКТ, 2008. – 126 с.

35) Гитун Т.В. Лечение бронхиальной астмы. Новейшие медицинские методики / Т.В. Гитун. – Москва, 2008. – 256 с.

36) Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы = Global strategy for asthma management and prevention: пересмотр, 2011 г. / пер. с англ. / под ред. Белевский А.С. – Москва : Российское респираторное общество, 2012. – 108 с.

37) Горячкина Л.А. Локальная аллергенспецифическая иммунотерапия: учебное пособие для врачей / Л.А. Горячкина, В.Г. Корчагина, М.К. Оразова. – Москва, 2008. – 34с.

38) Гуртовая М. Н. Аллергический ринит и бронхиальная астма: частота встречаемости, причины возникновения, клиника и лечение / М.Н. Гуртовая, Н.Н. Гребнева, Н.Я. Прокопьев // Молодой ученый. – 2014. – № 2. – С. 318-326.

39) Гущин И.С. Аллергический ринит (пособие для врачей) / И.С. Гущин, Н.И. Ильина, С.А. Польнер. – Москва , 2002. – 72 с.

40) Гущин И.С. Индивидуализация выбора $H_1$-антагониста для лечения аллергического ринита / И.С. Гущин, Д.Г. Фридлянд, Ю.А. Порошина // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2011. – № 8. – С. 44-50.

41) Гущин И.С. Патогенез аллергического воспаления / И.С. Гущин // Российская ринология. – 2009. – №1. – С. 12-14.

42) Гущин И.С. Перспективы лечения аллергических заболеваний: от антигистаминных препаратов до полифункциональных противоаллергических средств / И.С. Гущин // Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – Москва, 2012. – С. 224-232.

43) Демко И. Бронхиальная астма: клинико-экономический аспект / И. Демко, И. Артюхов, М. Петрова // Врач. – 2007. – № 5. – С. 74-76.

44) Демко И.В. Оптимизация диагностических и лечебных программ для больных бронхиальной астмой на модели крупного промышленного города: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.В. Демко. – Москва, 2007. – 41 с.

45) Диагностика и дифференциальная диагностика бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / В.И.Кобылянский [и др.] // Клиническая медицина. – 2006. – № 2. – С. 20-24.

46) Диагностика и лечение аллергических заболеваний: учебно-методическое пособие / И.П. Корюкина [и др.]. – Пермь, 2008. – 135 с.

47) Дугарова И.Д. О роли цитокинов при бронхиальной астме / И.Д. Дугарова, Э.Х. Анаев, А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2009. – №4. – С. 96-102.

48) Елизарова Т.Е. Оценка взаимосвязи аллергического ринита и бронхиальной астмы: автореф. дис. канд. мед. наук / Т.Е. Елизарова. – Санкт-Петербург , 2004. – 25 с.

49) Емельянов А.В. Безопасность комбинированной терапии сальметеролом и флутиказона пропионатом у больных бронхиальной астмой / А.В. Емельянов, Г.Р. Сергеева // Пульмонология. – 2009. – №5. – С. 107-112.

50) Емельянов А.В. Исследование взаимосвязи нижних и верхних дыхательных путей у больных аллергическим ринитом и бронхиальной астмой / А.В. Емельянов, Т.Е. Тренделева, О.И. Краснощекова // Аллергология. – 2011. – № 3. – С. 3-5.

51) Емельянов А.В. Эффективность и безопасность ингаляционных глюкокортикостероидов / А.В. Емельянов // Российский аллергологический журнал. – 2005. – №2. – С. 5-20.

52) Жерносек В.Ф. Новые возможности лечения аллергического ринита / В.Ф. Жерносек // Медицинские новости. – 2011. – №5. – С. 26-30.

53) Зубкова С.М. Биофизические и физиологические механизмы лечебного действия электромагнитных излучений / С.М. Зубкова, В.М. Боголюбов // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2004. – № 1. – С. 3-12.

54) Иванова И.А. Аллергический ринит и бронхиальная астма как коморбидные состояния / И.А. Иванова, Н.Г. Машукова, В.А. Ревякина // Consilium-Medicum. Приложение. – 2013. – № 4. – С. 20-24.

55) Ильина Н.И. Бронхиальная астма: оптимизации лечения и фармако-эпидемиологические аспекты / Н.И. Ильина // Consilium medicum. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 26-35.

56) Ильина Н.И. Опыт применения лордестина (дезлоратадина) у пациентов с сезонным аллергическим ринитом / Н.И. Ильина, К.С. Павлова // Российский аллергологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 79-83.

57) Ильина Н.И. Эпидемиологические аспекты бронхиальной астмы и аллергического ринита / Н.И. Ильина // Взаимосвязь аллергического ринита и бронхиальной астмы: материалы конгресса РААКИ: симпозиум .– Москва, 2011. – С. 3-9.

58) Интерлейкин-5 и бронхиальная астма / Л.М. Огородова [и др.]. – Томск: изд-во Томского университета, 2006. – 185 с.

59) Исаев Ю. Бронхиальная астма: конвенциональные и неконвенциональные методы лечения / Ю. Исаев, Л. Мойсюк. – Москва: Кудиц-Пресс, 2008. – 163 с.

60) Карпова Е.П. Лечение аллергического ринита / Е.П. Карпова. – Москва, 2007. – 149 с.

61) Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита: пособие для врачей / И.С. Гущин. – Санкт- Петербург, 2003. – 48 с.

62) Клинические рекомендации. Бронхиальная астма / А.Н. Авдеев [и др.]. – Москва: Атмосфера, 2008. – 210 с.

63) Княжеская Н.П. Тяжелая, трудно контролируемая бронхиальная астма / Н. П. Княжеская // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2012. – № 1. – С. 16-19.

64) Княжеская Н.П. Эффективность и безопасность формотерола в лечении бронхиальной астмы / Н.П. Княжеская, М.О. Потапова // Пульмонология и аллергология. – 2005. – № 3. – С. 49-51.

65) Козлова О.С. Клинико-функциональные и иммунологические особенности бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом у взрослых: втореф. дисс. … канд. мед. наук / О.С. Козлова. – Самара, 2010. – 24 с.

66) Козлова О.С. Особенности сочетания бронхиальной астмы и аллергического ринита у взрослых / О.С. Козлова, А.В. Жестков //Современные аспекты клинической физиологии в медицине: сборник статей Всероссийской научно-практической конференции.– Самара, 2008. – С. 90-92.

67) Колхир П.В. Доказательная аллергология-иммунология / П.В. Колхир. – Москва : Практическая медицина, 2010. – 527 с.

68) Круглов В.И. Бронхиальная астма / В.И.Круглов. – Санкт- Петербург : Северо-Запад; Ростов -на –Дону : Феникс, 2005. – 128 с.

69) Кузубова М.Л. Протокол проведения медицинских испытаний аппарата «Астер», представленного ООО "Новые технологии" Санкт-Петербург / М.Л. Кузубова. – Санкт-Петербург, 2010. – 25 с.

70) Куличенко Т.В. Омализумаб в лечении аллергических болезней / Т.В. Куличенко // Педиатрическая Фармакология. – 2007. – Т. 4, № 4. – С. 63-71.

71) Курбачева О.М. Лечение аллергического круглогодичного ринита антигистаминными препаратами / О.М. Курбачева, И.С. Гущин // Аллергология. – 2004. – № 8. – С. 20-22.

72) Лещенко И.В. Место и значение способа доставки ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии больных бронхиальной астмой / И.В. Лещенко // Consilium medicum. – 2008. – №3. – С.76-79.

73) Манжос М.В. Распространенность, клинико-аллергологическая характеристика и специфическая иммунотерапия аллергического ринита и бронхиальной астмы среди населения Пензенской области : автореф. дис. ... : д-ра мед. наук / М.В. Манжос. – Москва, 2009. – 24 с.

74) Маркова Т.П. Профилактика и лечение аллергического ринита / Т.П. Маркова, О.З. Булкина // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 2, № 4. – С. 462-467.

75) Международный консенсус в лечении аллергического ринита – Версия Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии // Российская ринология. – 2010. – № 3. – С. 5-27.

76) Мизерницкий Ю.Л. Ксолар – новые возможности в терапии тяжёлой бронхиальной астмы / Ю.Л. Мизерницкий, С.Э. Цыпленкова // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2008. – № 3. – С. 33-36.

77) Мукоцилиарный транспорт и двигательная активность цилиарного аппарата слизистой оболочки носа у больных хроническим полипозным риносинуситом / В.С. Козлов [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2008. – № 2. – С. 10–13.

78) Небулайзерная терапия бронхолитиками и суспензией пульмикорта в лечении тяжелого обострения бронхиальной астмы / С.И. Овчаренко [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 6. – С. 77-83.

79) Немедикаментозные методы терапии неконтролируемой бронхиальной астмы на различных этапах оказания медицинской помощи / А.В. Будневский [и др.] // Материалы V съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока, 22-23 мая 2013 г. – Благовещенск, 2013.– С. 31-34.

80) Ненашева Н.М. Астма и аллергия. / Н.М. Ненашева // Врач. – 2008. – № 11. – С. 15-19.

81) Ненашева Н.М. Возможности достижения контроля над бронхиальной астмой в условиях клинической практики / Н.М. Ненашева // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2007. – №7. – С. 36-39.

82) Ненашева Н.М. Контроль над бронхиальной астмой и возможности его достижения / Н.М. Ненашева // Пульмонология. − 2008. − № 3. — С. 91-96.

83) Николаев А.Н. Механизмы эффективности антигистаминных препаратов первого поколения / А.Н. Николаев // Русский медицинский журнал. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 1089-1091.

84) Овсянников Н.В. Оценка уровня контроля бронхиальной астмы в практике участкового терапевта / Н.В. Овсянников, Н.В. Багишева, Л.В. Сердюк // Пульмонология. – 2007. – №1. – С. 100-105.

85) Овчаренко С.И. Аллергический ринит и бронхиальная астма: оценка эффективности Лордестина / С.И. Овчаренко, В.А. Опаленова // Фарматека. – 2012. – № 15. – С. 23-26.

86) Огородова Л.М. Европейские данные в поддержку использования теста по контролю над астмой АСТ/ Л.М. Огородова, О.С. Федорова // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2005. – Т. 19, №4. – С. 46-48.

87) Огородова Л.М. Стремление к полному контролю бронхиальной астмы: обсуждение актуальных вопросов / Л.М. Огородова, Ф.И. Петровский // Российский аллергологический журнал. – 2006. – №2. – С. 53-59.

88) Озерская И. В. Мукоцилиарная система респираторного тракта при бронхиальной астме и аллергическом рините / И.В. Озерская, Н.А. Геппе, У.С. Малявина // Лечащий врач. – 2011. – №9. – С. 17-20.

89) Опыт применения микроволнового аппарата «Астер» в лечении бронхолегочных заболеваний / С.В. Тютюнников [и др.] // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2010. – № 3. – С. 47-50.

90) Опыт применения препарата фенкарол в лечении комбинированной патологии – астмы и аллергического ринита / Н.Е. Моногарова [и др.] // Новости медицины и фармации. Пульмонология. – 2010. – № 3. – С. 11-14.

91) Павлова К.С. Новые возможности терапии аллергического ринита / К.С. Павлова // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2009. – № 3. – С. 34-38.

92) Плутенко Е.В. Возможности комбинированной терапии (длительнодействующие $\beta_2$-агонисты и ингаляционные глюкокортикостероиды) в достижении контроля при нестабильном течении бронхиальной астмы у детей: дис . … канд. мед. наук / Е.В. Плутенко. – Смоленск, 2005. − 156 с.

93) Полевая О.А. Аллергический ринит и бронхиальная астма: современные подходы к терапии и их влияние на частоту госпитализаций / О.А. Полевая, Г.И. Сторожаков // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2006. – № 4. – С. 20-24.

94) Полищук Н. Аллергический ринит – фактор высокого риска развития бронхиальной астмы / Н. Полищук // Здоровье Украины. – 2004. – № 94. – С. 34-38.

95) Польнер С.А. Аллергические риниты: особенности клиники, прогноз, лечение/ С.А. Польнер. [Электронный ресурс]– 2005. – Режим доступа: http//www.medlinks.ru.

96) Польнер С.А. Бронхиальная астма и аллергический ринит, реактивность слизистой носа и бронхов – объединяющий синдром единой

аллергической патологии дыхательного тракта / С.А. Польнер, К.Е. Ильина // Материалы II научно-практической конференции оториноларингологов Южного федерального округа. – Краснодар-Сочи, 2006. – С. 134-135.

97) Поттер П. Последние достижения в изучении и лечении аллергического ринита / П. Поттер // Consilium medicum. – 2011. – № 4. – С. 13-18.

98) Пресман А.С. Электромагнитные поля и живая природа / А.С. Пресман. – Москва, 1968. – 117 с.

99) Прозорова Г.Г. Отзыв по результатам применения в лечении больных БА и ХОБЛ аппарата «Астер» / Г.Г. Прозорова. – Липецк, 2011. – 15 с.

100) Протокол проведения медицинских исследований аппарата «АСТЕР», представленного ООО "Новые технологии" Санкт-Петербург / М.М. Илькович [и др.]. – Санкт-Петербург, 2005 – 6 с.

101) Пульмонология: клинические рекомендации / под ред. А.Г. Чучалина.– 2-е изд. – Москва : «ГЭОТАР-Медиа», 2011. – 336 с.

102) Пунин А.А. Анализ ассортимента лекарственных средств, применяемых в лечении бронхиальной астмы / А.А. Пунин, Е.А. Скворцова, А.В. Крикова // Вестник Смоленской медицинской академии. − 2010. − № 1. − С. 165-167.

103) Пухлик С.М. Аллергический ринит / С.М. Пухлик, С.Б. Безшапочный // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2008. – № 3(1). – С. 23-26.

104) Распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита среди взрослого населения Санкт-Петербурга / А.В. Емельянов [и др.] // Терапевтический архив. – 2003. – №75(1). – С. 23-26.

105) Ревякина В.А. Бронхиальная астма и ее связь с аллергическим ринитом: подходы к терапии / В.А. Ревякина // Consilium-Medicum. Приложение. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 14-17.

106) Респираторная медицина: в 2 т. / под ред. А.Г.Чучалина. – Москва: ГЭОТАР-Медия, 2007. – Т. 1. – 800 с.

107) Респираторная медицина: в 2 т. / под ред. А.Г.Чучалина. – Москва: ГЭОТАР-Медия, 2007. – Т. 2. – 816 с.

108) Романюк Л.И. Взаимосвязь аллергического ринита и бронхиальной астмы. Место специфической иммунотерапии в комплексном лечении / Л.И. Романюк // Клиническая иммунология. – 2010. – № 2. – С. 29-31.

109) Синопальников А.И. Стабильное или гибкое дозирование комбинированных противоастматических препаратов. Что предпочесть? / А.И. Синопальников, Ю.Г. Белоцерковская // Пульмонология и аллергология. – 2005. – № 3. – С. 32-35.

110) Современные аспекты изучения клеточно-гуморальных механизмов аллергического ринита и бронхиальной астмы / Т.Г. Бархина [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 5 – С. 77-79.

111) Трибунцева Л.В. Системный подход к управлению терапией больных бронхиальной астмой / Л.В. Трибунцева, А.В. Будневский, А.В. Разворотнев // Врач-аспирант. – 2012. – № 1.2 (5). − С. 338-342.

112) Трофимова Т.Н. Протокол проведения медицинских исследований аппарата «АСТЕР», представленного ООО «Новые технологии» Санкт-Петербург / Т.Н. Трофимова, С.А. Собченко. – Санкт-Петербург, 2005 – 4 с.

113) Туровский А.Б. Аллергический ринит. Диагностика и лечение / А.Б. Туровский, Н.А. Мирошниченко, Ю.С. Кудрявцева // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 3, № 4. – С. 409-411.

114) Углева Е.М. Возможности раннего прогнозирования риска развития бронхиальной астмы / Е.М. Углева // Пульмонология. – 2009. – №5. – С. 83-89.

115) Фармакоэкономический анализ эффективности лечения бронхиальной астмы тяжелой степени комбинированными ингаляционными глюкокортикостероидами / Г.Л. Игнатова [и др.] // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С.81-86.

116) Фассахов Р.С. Новые возможности терапии тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы / Р.С. Фассахов // Лечебное дело. – 2007. – № 4. – С. 41-45.

117) Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. – Москва, 2013. – 19 с.

118) Физиотерапия. Национальное руководство / под ред. проф. Г.Н. Пономаренко. – Москва :«ГЭОТАР-Медиа», 2009. – 854 с.

119) Фрейдин М.Б. Синтропические гены аллергических:заболеваний / М.Б. Фрейдин, В.П. Пузырев // Генетика. – 2010. – Т.46, № 2. – С.255-61.

120) Фридман И. Л. Анализ качества жизни у больных бронхиальной астмой средней тяжести и тяжелой / И. Л. Фридман // Терапевтический архив. – 2011. – Т. 83, № 3. – С. 27-30.

121) Хан М.А. Применение электромагнитного излучения (ЭМИ) сантиметрового диапазона нетепловой интенсивности от аппарата «Астер» при заболевании органов дыхания у детей. Методические рекомендации / М.А. Хан. – Москва, 2011. – 14 с.

122) Цой А.Н. Бронхиальная астма: новые решения / А.Н. Цой. – Москва : МИА, 2007. – 320 с.

123) Черняк Б.А. Контролируемое течение бронхиальной астмы как основная цель терапии в повседневной клинической практике / Б.А. Черняк, И.И. Воржева // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2008. – №2. – С. 34-38.

124) Черняков Г.М. Живое электричество: исторический обзор и медицинские возможности / Г.М. Черняков, А.А. Яковлева // Пульмонология и Аллергология. – 2007. – №4. – С. 27-30.

125) Черняков Г.М. Электромагнитное излучение в терапии бронхолегочных заболеваний – новые возможности / Г.М. Черняков // Лечебное дело. – 2007. – №4. – С. 15-19.

126) Чучалин А. Г. Бронхиальная астма: новые перспективы в терапии / А. Г. Чучалин // Терапевтический архив / А.Г. Чучалин. – 2012. – Т. 84, № 3. – С. 5-11.

127) Чучалин А.Г. Отчет о результатах клинического исследования эффективности использования микроволнового излучения аппарата «Астер» в сочетании с адекватной медикаментозной терапией в практике стационарного и амбулаторного лечения обострений бронхиальной астмы у взрослых людей / А.Г. Чучалин. – Москва, 2008. – 44 с.

128) Шогенова М.С. Бронхиальная астма. Современные представления и лечебная тактика / М.С. Шогенова. – Нальчик: «Полиграфсервис – Т», 2005. – 120 с.

129) Щербак И.Б. Современные подходы к решению проблемы аллергического ринита / И.Б. Щербак // Новости Конгресса EAACI. – 2012. – № 4 (90). – С. 95-98. –[Электронный ресурс]. –Режим доступа: http://www.umj.com.ua/article/39172.

130) Щербак И.Б. Современный взгляд на проблему аллергического ринита / И.Б. Щербак // Украинский медицинский журнал. – 2013. – № 4 (96). – С. 17-20.

131) Юшина Л.Б. Отчет о применении аппарата «Астер» при лечении бронхиальной астмы у детей в условиях санаторного комплекса / Л.Б. Юшина, В.В. Рябенкова, Р.С. Слюсарь. – Краснодар, 2010. – 21 с.

132) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) update in collaboration with the World Health Organization, GALEN and AllerGen / J. Bousquet [et al.] // Allergy. – 2008. – Vol. 63, N 86. – P. 8-160.

133) Allergic rhinitis as a predictorforwheezing onset in school-aged children / M.K. Rochat [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2010. – P. 1170-1175.

134) American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation / L. Nici [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 15, N 12. – P. 1390-1413.

135) ARIA – Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma // Allergy. – 2008. – 160 p.

136) ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma). Achievements in 10 years and future needs in Latin America / C.E. Baena-Cagnani [et al]. // Rev. Alerg. Mex. – 2013. – Vol. 60, N 4. – P. 184-192.

137) ARIA update: I-systemic review of complementary and alternative medicine for rhinitis and asthma / G. Passalacqua [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 117, Issue 5. – P. 1054-1062.

138) Asthma control in the Asia-Pacific region: The Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific Study / C.K. Lai [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 111. – P. 263-268.

139) Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study / M.R. Partridge [et al.] // BMC Pulm Med. – 2006. – Vol. 13, N 3. – P. 13-21.

140) Baena-Cagnani C.E. Desloratadine activity in concurrent seasonal allergic rhinitis and asthma / C.E. Baena-Cagnani // Allergy. – 2010. – N 56. – P. 21-27.

141) Barnes P.J. Scientific rationale for using single inhaler for asthma control / P.J. Barnes // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 29, Issue 3. – P. 587-595.

142) Bateman E.D. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study / E.D. Bateman, H.A. Boushey, J.Bousquet // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 170. – P. 836-844.

143) Bateman E.D. Rate of response of Individual asthma control measures varies and may overestimate asthma control: an analysis of the GOAL Study / E.D. Bateman, T. Clark, L. Frith // J. Asthma. – 2007. – Vol. 44. – P. 667-673.

144) Beclomethasone / formoterol versus budesonid / formoterol combination therapy in asthma / A. Papi [et al.] // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 29, Issue 4. – P. 682-689.

145) Bousquet J. Allergic rhinitis and its impact on asthma / J. Bousquet, P. Van Cauwenberge, N. Khaltaev // J. Allergy Clin. Immunol. − 2001. – Vol. 108 , 5 Suppl. – P. 147-334.

146) British Society for Allergy and Clinical Immunology BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis / G.K. Scadding [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2008. – Vol. 38, Issue 1. – P. 19-42.

147) Carson S. Drug Class Review: Newer Antihistamines: Final Report Update 2 / S. Carson, N. Lee, S. Thakurta // Portland (OR): Oregon Health & Science University. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK50558.

148) Casale T.B. Clinical implications of the allergic rhinitis-asthma link / T.B. Casale, M.S. Dykewicz // Am. J. Med. Sci. – 2004. – N 327 – P. 127-138.

149) Changes in daytime sleepiness, quality of life, and objective sleep patterns in seasonal allergic rhinitis: a controlled clinical trial / B.A. Stuck [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 113, N 4. – P. 663–668.

150) Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study / J.A. Burgess [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – N 120. – P. 863-869.

151) Clinical outcomes and adverse effect monitoring in allergic rhinitis / E.F. Juniper [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 115, Issue 3. – P. 390-413.

152) Combination therapy with azelastine hydrochloride nasal spray is more effective than either agent alone in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis / P. Ratner [et al.] // Ann. Allergy. – 2008. – Vol. 100. − P. 74-81.

153) Combined salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate alone in mild asthma: a placebo-controlled comparison / W. Boonsawat [et al.] // Clin. Drug Investig. − 2008. – Vol. 28, Issue 2. − P. 101-111.

154) Concurrent allergic diseases, a cross sectional study in a French population / I. Annes-Maesano [et al.] // Allergy. – 2006. – N 61. – P. 390-391.

155) Demoly P. The relation between asthma and allergic rhinitis / P. Demoly, J. Bousquet // Lancet. – 2006. – N 368. – P. 711-713.

156) Desloratadine reduces systemic allergic inflammation following nasal provocation in allergic rhinitis and asthma patients / S.M. Reinartz [et al.] // Allergy. – 2005. – N 60. – P. 1301-1307.

157) Downs C.A. Chronic obstructive pulmonary diseases: Diagnosis and management / C.A. Downs, S.J. Appel // J. Am .Acad. Nurse Pract. – 2007. – Vol. 19, N 3. – P. 126-132.

158) Early bronchial airflow impairment in patients with persistent allergic rhinitis and bronchial tiyperreactivity / G. Ciprandi [et al.] // Respir. Med. – 2005. – N 99. – P. 1606-1612.

159) Early life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma / M.M. Kusel [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – N 119. – P. 1105-1110.

160) Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitis individuals with bronchial hyperresponsiveness / R.D. Grembiale [et al.] //Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – N 162. – P. 2048-2052.

161) Efficacy of des-loratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized double-blind control trials / G.W. Canonica [et al.] // Allergy. – 2007. – N 62. – P. 359-366.

162) Epidemiology and costs of asthma in Germany - a systematic literature review / I. Aumann [et al.] // Pneumologie. –2014. –Vol. 68, N 8. –P. 557-567.

163) Fleming L. Difficult to control asthma / L. Fleming, N. Wilson, A. Bush // Cur. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 7, Issue 2. – P. 190-195.

164) Has asthma control improved since AIRE? / J.L. Desfougeres [et al.] // Results of a survey in 5 European countries: abstract presented within oral presentation session “Towards controlling severe asthma” at ERS congress. – 2007. – Vol. 25, Issue 1. – P. 340-344.

165) Health-related quality of life assessment in young adults with seasonal allergic rhinitis / G. Majani [et al.] // Allergy – 2001. – Vol. 56, N 4. – P. 313–317.

166) Hendeles L. Anti-IgE-therapy with omalizumab for asthma / L. Hendeles, C. Sorkness // Ann. Pharmacoter. – 2007. – Vol. 41, Issue 9. – P. 1397-1410.

167) Holgate S.T. New fargets for allergic rhinitis – a disease of civilization / S.T. Holgate, D. Broide // Nature Reviews. – 2003. – Vol. 22. – P. 1-12.

168) Holloway J.W. Interpatient variability in rates of asthma progression: Can genetics provide an answer? / J.W. Holloway, I.A. Yang, S.T. Holgate // J. Allergy Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 121, N 3. – P. 573-579.

169) Impact of allergic rhinitis on asthma: effects on bronchodilation testing / G. Ciprandi [et al.] // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2008. – N 101. – P. 42-46..

170) Impact of azelastine nasal spray on symptoms and quality of life compared with cetirizine oral tablets in patients with seasonal allergic rhinitis / W. Berger [et al.] // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2006. – Vol. 97, N 3. – P. 375-381.

171) Implementation of asthma guidelines in health centers of several developing countries / Ait Khaled [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung. Dis., 2006. – Vol. 10. –P. 104-109.

172) Improved exercise tolerance can be achieved in chronic obstructive pulmonary diseases by means of non-pharmacological treatment / P.J. Wijkstra [et al.] // Ned. Tijdschr. Geneeskd. – 2006. – Vol. 3, N 22. – P. 1213-1217.

173) Improvement in asthma endpoints when aiming for total control: salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate alone / A.A. Woodcock [et al.] // Prim. Care Respir. J. – 2007. – Vol. 16, Issue 3. – P. 155-161.

174) In vivo switch to IL-10-Secreting T-regulatory cells in high dose allergen exposure / F. Meiler [et al.] // J. Exp. Med. – 2008. – Vol. 205, Issue 12. –P. 2887-2898.

175) Interleukin-10 gene expression in acute virus-induced asthma / T.V. Grissell [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 172. – P. 433-439.

176) Juniper E.F. Measuring health-related quality of life in rhinitis / E.F. Juniper // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 99, Issue 2. – P. 742-749.

177) Juniper E.F. Rhinitis management: the patient’s perspective / E.F. Juniper // Clin. Exp. Allergy. – 2008. – Vol. 28, Issue 6. –P. 34-38.

178) Kariyawasam H.H. Airway remodeling in asthma: models andsupermodels / H.H. Kariyawasam, D.S. Robinson // Clin. Exp. Allergy. − 2005. − Vol. 35. − P. 117-121.

179) Kirtsreesakul V. The correlation between nasal symptom and mucociliary clearance in allergic rhinitis / V. Kirtsreesakul, P. Somjareonwattana, S. Ruttanaphol // Laryngoscope. – 2009. – Vol. 119, N 8. – 1458–1462.

180) Kraft M. Part III: Location of asthma inflammation and the distal airways: clinical implications/ M. Kraft // Curr. Med. Res. Opin. – 2007. – Vol. 23, Suppl. 3. – P. 7-21.

181) Lundback B. Control of mild to moderate asthma over 1-year with the combination of salmeterol and fluticasone propionate / B. Lundback, E. Ronmark, A. Lindberg // Respir. Med. – 2006. – Vol. 100, Issue 1. – P. 2-10.

182) Lundback B. Epidemiology of rhinitis and astma / B. Lundback // Clin. Exp. Allergy – 2008. – Vol. 28. – P. 3-10.

183) Lundback B. Sustained asthma control can eliminate airway hyper reactivity: a 3 year study / B. Lundback // Presented at the 16th : annual European Respiratory Society Congress, Munich. – 2006. – Vol. 13, Issue 4. – P. 1291-1298.

184) Middleton’s Allergy. Principles and Practice / N.F. Adkinson [et al. ]. – Philadelphia, USA: Elsevier. – 2009. – Vol. 1 – P. 170-75.

185) Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendation / D. Dusser [et al.] // Allergy. – 2007. – N 62. – P. 591-604.

186) Mösges R. Today’s allergic rhinitis patients are different: new factors that may play a role / R. Mösges, L. Klimek // Allergy. –2007. – Vol. 62, N 9. – P. 969-975.

187) Mygind N. Mediator of nasal allergy / N. Mygind // J. Allergy Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 19. – P. 149-159.

188) Mygind N. Rhinitis, Essential allergy / N. Mygind // Blakwell Scientific Publications. – 2006. – N 19. – P. 279-350.

189) Olajos-Clow J. Perceived control and quality of life in asthma: International Control of Asthma Symptoms / J. Olajos-Clow, E. Costello, M.D. Lougheed // J. Asthma. – 2005. – Vol. 42, N 9. – P. 751-6.

190) Peters S.P. Attitudes and actions of asthma patients: the REACT study / S.P. Peters // BMC Pulm Med. – 2007. – Vol. 13, N 5. – P. 21-30.

191) Prevalence of asthma and its association with rhinitis in the elderly / H Pite [et al.]. // Respir. Med. – 2014. – Vol. 108, N 8. – P. 1117-11126.

192) Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary diseases: a disease-specific self-management intervention / J. Bourbeau [et al.] // Archives of Internal Medicine. – 2003. – Vol. 10, N 5. – P. 585-91.

193) Rees J. Asthma control in adults / J. Rees // Brit. Med. J.– 2006. – Vol. 332. – P. 767-771.

194) Rhinitis is an independent risk factor for developing cough apart from colds among adults / S. Guerra [et al.] //Allergy. – 2005. – Vol. 60. – P.343–349.

195) Rhinitis symptoms and comorbidities in the United States: burden of rhinitis in America survey / J. Derebery [et al.] // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2008. – Vol. 139, N 2. – P. 198-205.

196) Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study / J. Corren [et al.] // J Allergy Clin. Immunol. − 2004. – Vol. 113, N 3. – P. 415-419.

197) Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study / J. Corren [et al.] // J Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 113, N 3. – P. 415-419.

198) Schoenwetter W.F. Allergic rhinitis: epidemiology and natural history / W.F. Schoenwetter // Allergy Asthma Proc. – 2010. – Vol. 21, N 1. – P. 1-6.

199) Settipane R.A. Demographics and epidemiology of allergic and nonallergic rhinitis / R.A. Settipane // Allergy Asthma Proc. – 2011. – Vol. 22, N 4. – P. 185-189.

200) Skoner D.P. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis / D.P. Skoner // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 108, N 1. – P. 2-8.

201) Sly R.M. Changing prevalence of rhinitis and astma / R.M. Sly //Ann Allergy Asthma Immunol. – 2009. – Vol. 82. – P. 233-252.

202) Standardization of the measurement of lung volumes / J. Wanger [et al.] // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 511-522.

203) Sullivan S.D. An evolution of the cost-effectiveness of omalizumab for the treatment of the severe allergic asthma / S.D. Sullivan, F. Turk // Allergy. − 2008. – Vol. 63, Issue 6. – P. 670-684.

204) The British Asthma Guidelines – their production, dissemination and implementation. British Asthma Guidelines Coordinating Committee / M.R. Partridge [et al.] // Respir Med. – 2006. – Vol. 92, N 8. – P. 1046-52.

205) The bronchial epithelium in chronic and severe asthma / D. E. Davies [et al.] // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2001. – Vol. 1, N 2. – P. 127–133.

206) The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter / D.V. Wallace [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 122, N 2. – P. 81-84.

207) The effect of anti-IgE treatment on in vitro leukotriene release in children with seasonal allergic rhinitis / M.V. Kopp [et al.] // J.Allergy Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 110, N 5. – P. 728-735.

208) The prevalence of atopic triad in children with physician confirmed atopic dermatitis / R. Kapoor [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2008. – N 58. – P. 68-73.

209) The salmeterol multicenter asthma research trial (SMART): a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol / N.S. Nelson [et al.] // Chest. − 2006. − Vol.129. − P. 15-26.

210) Thomas M. Allergic rhinitis: evidence for impact on asthma / M. Thomas // BMC Pulm. Med. – 2006. – N 6. – P. 3-7.

211) Understanding participation in an asthma self-management program / V. Lemaigre [et al.] // Chest. – 2005. – Vol. 128, N 5. – P. 3133-3139.

212) Vandenplas O. Rhinitis and its impact on work / O. Vandenplas, V. D'Alpaos, P. Van Brussel // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 8, N 2. – P. 145-149.

213) Weiss K.B., An economic evalution of asthma in the United States / K.B. Weiss, P.J. Gergen, T.A. Hodson // J. Med. – 2012. – N 326. – P. 862-66.

214) Wilson A.M. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and metaanalysis / A.M. Wilson, P.M. O'Byrne, K. Parameswaran // Am. J.Med. – 2004. – Vol. 116, N 5. – P. 338-344.