

Одеський національний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Харківський національний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЛАГОДА ДАР'Я ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.248-06:616-056.257]-08

ДИСЕРТАЦІЯ
**УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ
ЗАХОДІВ У ПАЦІЄНТІВ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ
НА ТЛІ НАДМІРНОЇ МАСИ ТІЛА АБО ОЖИРІННЯ**

222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Д. О. Лагода

підпис

Ініціали та прізвище дисертанта

Науковий керівник Величко Валентина Іванівна, доктор медичних наук,
професор

Харків – 2021

АНОТАЦІЯ

Лагода Д. О. Удосконалення лікувально-профілактичного комплексу у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» спеціалізація «Внутрішні хвороби». – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2021.

Роботу виконано в Одеському національному медичному університеті МОЗ України, Одеса, 2021.

У дисертації обґрунтовано комплекс заходів для лікування та профілактики соматичних захворювань, а саме бронхіальної астми (БА) на тлі надмірної маси тіла (НадМТ) або ожиріння, який включає призначення додатково препаратів бактеріального лізату та інозину пранобексу в комплексі з рекомендаціями щодо дієтотерапії, дихальної гімнастики (ДГ) та контрольованого дозованого фізичного навантаження (КДФН) при навчанні в Астма-школі.

Для виконання завдань проспективного когортного дослідження робота складалась з двох етапів: I етап – обстеження 105 пацієнтів з БА, формування основної когортної групи за критеріями включення/виключення «Пацієнти з БА на тлі НадМТ або ожиріння», до якої увійшли 75 пацієнтів, і групи порівняння за критеріями «Пацієнти з БА на тлі нормального показника індексу маси тіла (НпІМТ)», до якої увійшли 30 пацієнтів. Група контролю склалася з 20 соматично-здорових осіб з НпІМТ для визначення референтних значень деяких показників. На II етапі дослідження було призначено лікувально-профілактичний комплекс (ЛПК) пацієнтам із основної когортної групи I етапу, яка була поділена на основну групу – 30 пацієнтів, групу порівняння – 30 пацієнтів і групу контролю – 15 пацієнтів, що відмовились від запропонованого ЛПК. На II етапі клінічного дослідження застосували: препарати бактеріального лізату, інозин пранобекс під час навчання у Астма-школі, що включало

рекомендації щодо дієтотерапії, дихальної гімнастики та КДФН, що і являло собою запропонований ЛПК.

Критерії включення/виключення для I та, відповідно, II етапу однакові, а саме включення: згода на участь у дослідженні, вік 18–60 років, НадМТ або ожиріння, персистуюча БА різного ступеня тяжкості перебігу. Виключення: відмова від участі у дослідженні, наявність гострої інфекції, гострої соматичної патології та декомпенсації будь-якої соматичної супутньої патології, ендокринологічне ожиріння, метаболічний синдром, онкологічна патологія, психічні розлади, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), БА у стадії загострення.

Клінічне обстеження передбачало дослідження загального аналізу крові та її параметрів, біохімічні (глікемія натщесерце, рівні загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), індексу атерогенності), показники функції печінки (аспартатамінотрансфераза(АСТ), аланінамінотрансфераза (АЛТ)), сечовина та сечова кислота). Для визначення рівня системного запалення визначали рівень еозинофільного катіонного білка (ЕСР), швидкість зсідання еритроцитів (ШЗЕ), рівень С-реактивного білку. Крім того, виконували дослідження деяких імунних показників, а саме: IgA, IgM, IgG, IgE, CD14, секреторного IgA (sIgA), Т-лімфоцитів (CD3+, CD19-), Т-хелперів/Т-індукторів (CD4+, CD8-), Т-супресорів/Т-цитотоксичних клітин (CD4-, CD8+), NK-клітин (CD3-, CD56+), цитотоксичних клітин (CD3+, CD56+), В-лімфоцитів (CD3-, CD19+). Також нами поглиблено вивчались антропометричні показники (маса тіла, зріст, обчислення індексу маси тіла (ІМТ)), компонентний склад тіла методом імпедансометрії – відсоткове співвідношення жирової та м'язової маси тіла, вміст вісцерального жиру у відсотках. Для визначення функції зовнішнього дихання нами вимірювались пріоритетні показники, такі як об'єм форсованого видиху за першу секунду (FEV₁), життєва ємність легень (VC), пікова об'ємна швидкість видиху (PEF). Разом із цим, використовувались анкетно-опитувальні методи, а саме: АСТ-тест (Asthma Control Test), тест оцінки фізичної активності

(ФА). Задля вивчення поліморфізму генів *FTO*, *TLR2*, *TLR4* у пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння аналізували ДНК геному, виділеного із букального зішкрібка. Результати аналізу дозволяли встановити гомо/гетерозиготний генотип з нормальним/мутантним алелем.

Статистичні методи включали аналіз з використанням параметричних та непараметричних методів, за допомогою ліцензованих програмних програм MS Excel 2020.

За даними антропометричного обстеження 105 пацієнтів з БА (33 чоловіки і 72 жінки) виявлено, що 75 (71,42 %) пацієнтів мають НадМТ (ІМТ ($28,61 \pm 0,19$) кг/м²) або ожиріння (ІМТ ($31,67 \pm 0,53$) кг/м²), які увійшли до основної групи, та 30 (28,57 %) пацієнтів НпІМТ (ІМТ ($22,67 \pm 0,33$) кг/м²), яких включено до групи порівняння. Пацієнти, що увійшли до групи контролю мали середній показник ІМТ ($22,3 \pm 0,32$) кг/м².

При проведенні дослідження було встановлено, що в основній групі переважали пацієнти з важким – 25 (33,33 %) та середнім – 35 (46,67 %) ступенем тяжкості перебігу астми, з легким ступенем було 15 (20 %) осіб, тимчасом, як пацієнти групи порівняння мали більш легкий ступінь перебігу і тільки 10 (33,33 %) пацієнтів із 30 мали середній ступінь тяжкості перебігу БА, а 20 (66,67 %) пацієнтів – легкий перебіг БА.

При проведенні кореляційного аналізу було встановлено кореляційний зв'язок між ІМТ і тяжкістю перебігу БА за Пірсоном ($r=0,62$) і за Спірменом ($\rho=0,59$). Маса тіла відповідно теж була достовірно більшою у пацієнтів основної групи ($p<0,001$).

При визначенні рівня системного запалення було встановлено, що пацієнти основної групи мали достовірно вищий рівень ЕСР, а саме ($32,15 \pm 5,42$) нг/мл проти ($17,34 \pm 2,24$) нг/мл у групі порівняння та ($12,31 \pm 1,35$) нг/мл у групі контролю ($p<0,001$; $p<0,001$ відповідно). Разом з цим, було виявлено, що пацієнти з БА на тлі НадМТ або ожиріння з важким перебігом та найбільшим ІМТ мали більш високий рівень системного хронічного запалення, а саме рівень

ЕСР і ШЗЕ, та визначено тісний прямий кореляційний зв'язок цих показників з тяжкістю перебігу за Пірсоном ($r=0,98$).

При підрахунку середніх показників рівня sIgA у обстежених пацієнтів було встановлено, що середнє значення в основній групі мало велике стандартне відхилення, тому ми провели аналіз sIgA для пацієнтів основної групи окремо згідно зі ступенем тяжкості перебігу БА. Пацієнти основної групи з легким перебігом мали рівень sIgA близький до контрольної групи, а саме ($81,66 \pm 0,06$ мкг/мл, у пацієнтів з перебігом середньої тяжкості – ($36,72 \pm 3,92$) мкг/мл і у пацієнтів з важким перебігом – ($21,29 \pm 0,01$) мкг/мл ($p < 0,05$; $p < 0,001$; $p < 0,001$ відповідно). Було встановлено зворотний тісний кореляційний зв'язок між рівнем sIgA та тяжкістю перебігу БА: за Спірменом $\rho = -1,0$, за Пірсоном $r = -0,96$. При аналізі sIgA у групі контролю та групі порівняння було виявлено, що в групі порівняння цей показник нижчий, а саме ($52,66 \pm 1,68$) мкг/мл проти ($83,68 \pm 3,68$) мкг/мл у групі контролю ($p < 0,001$).

Таким чином, нами було встановлено, що пацієнти з НадМТ або ожирінням мають більш тяжкий перебіг БА, зміни в показниках імунітету, системного запалення, що може впливати на контроль БА. Тому відповідно до дизайну нашої роботи на II етапі досліджували пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння.

Нами було розроблено та обґрунтовано ЛПК, який отримували пацієнти з БА на тлі НадМТ або ожиріння, а саме додатково до базисної терапії навчання в Астма-школі на тлі фармакологічної корекції препаратом бактеріального лізату у дозі 7,0 мг протягом 30 днів (відповідно до інструкції) та інозином пранобексом 1000 мг протягом 30 днів (відповідно до інструкції). Пацієнти групи порівняння отримали додатково до базисного лікування лише навчання в Астма-школі без фармакологічної корекції.

При оцінці результатів АСТ-тесту відповідно до ступеня тяжкості перебігу в основній групі ми отримали такі дані: пацієнти з легким перебігом покращили свій результат з ($16,54 \pm 0,49$) до ($20,16 \pm 0,75$) бала, з середнім перебігом – ($13,97 \pm 0,64$) до ($17,08 \pm 0,52$) бала, з важким перебігом – ($11,88 \pm 0,34$) до ($16,16 \pm 0,98$) бала ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$ відповідно).

Пацієнти основної групи мали достовірне підвищення рівня sIgA та показників Т-ланки імунної системи на фоні застосування ЛПК з включенням препарату бактеріального лізату разом з інозином пранобексом на тлі навчання у Астма-школі на фоні прийому базисного лікування ($p < 0,05$).

У результаті оцінки ефективності розробленого ЛПК з включенням фармакологічної корекції та навчання в Астма-школі на фоні базисної терапії у пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння було встановлено, що основна група, яка застосовувала вищезазначений ЛПК, мала найкращі результати щодо покращання астма-контролю. Встановлена позитивна динаміка підвищення астма-контролю ($RR=0,38$; $RRR=0,62$, $NNT=2.12$) більш достовірна ($p < 0,05$), ніж у групи порівняння ($RR=0,89$; $RRR=0,11$; $NNT=4,05$). Разом з цим відмічене зменшення кількості гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) з ($6,12 \pm 0,89$) до ($3,24 \pm 0,75$) разів ($p < 0,05$), зниження частоти загострень астми з ($5,18 \pm 0,74$) до ($2,63 \pm 0,67$) випадків на рік ($p < 0,05$) та зменшення кількості госпіталізацій, пов'язаних з астмою, з ($2,98 \pm 0,42$) до ($1,12 \pm 0,31$) випадків на рік ($p < 0,001$) у пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння, що, у свою чергу, впливало на перебіг БА та покращило комплаєнс між лікарем і пацієнтом.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що базисне лікування астми у пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння не дає стійкого пролонгованого результату, що призводить до погіршення астма-контролю та перебігу БА. Додаткове призначення розробленого нами ЛПК позитивно впливає на перераховані показники.

Наукова новизна дисертаційного дослідження полягає у такому. Розширене уявлення про особливості клінічного та функціонального перебігу БА, що обтяжена НадМТ або ожирінням. Так, було виявлено, що пацієнти з НадМТ або ожирінням мають більш важкий перебіг БА у 79,97 % випадків, порівняно з 33,33 % у пацієнтів з НпМТ ($p < 0,05$). Це підтверджено тісним прямим кореляційним зв'язком з тяжкістю перебігу БА ($r=0,62$; $p < 0,05$).

Поглиблено знання про порушення імунних механізмів при недостатньому контролі БА, що має коморбідну патологію у вигляді НадМТ або ожиріння. Було

встановлено, що пацієнти з НадМТ або ожирінням особливо, з важким ступенем перебігу БА, у яких в анамнезі зафіксовано більш часті бактеріально-вірусні інфекції, мають знижений рівень sIgA, тимчасом як у пацієнтів з НпІМТ рівень sIgA відповідає референтним значенням: $(21,29 \pm 0,01)$ і $(52,66 \pm 1,68)$ мкг/мл ($p < 0,001$ відповідно).

Вперше розроблено та патогенетично-обґрунтовано комплекс лікувально-профілактичних заходів і доведено ефективність фармакологічної корекції препаратами бактеріального лізату та інозином пранобексом разом з навчанням в Астма-школі через позитивну динаміку деяких показників імунітету. Після проведення запропонованого ЛПК було відмічено стабілізацію деяких імунологічних показників. А саме: нормалізацію показників субпопуляції Т-лімфоцитів (CD3+, CD19-) з $(77,24 \pm 0,72)$ до $(70,36 \pm 0,69)$ % ($p < 0,05$); Т-лімфоцитів-хелперів (CD4+, CD8-) з $(51,82 \pm 0,92)$ до $(45,37 \pm 0,97)$ % ($p < 0,05$) та Т-лімфоцитів-супресорів (CD4-, CD8+) – на початку дослідження $(24,76 \pm 0,89)$ %, а через 20 тиж після закінчення застосування ЛПК даний показник достовірно змінився і становив $(28,65 \pm 0,63)$ % ($p < 0,05$). Поряд зі змінами у Т-ланці була відмічена нормалізація маркера моноцитів і макрофагів CD14 з $(6,18 \pm 0,33)$ до $(7,18 \pm 0,19)$ % ($p < 0,05$), НК-клітин з $(8,02 \pm 0,87)$ до $(12,82 \pm 0,49)$ % ($p < 0,05$) та В-лімфоцитів з $(12,57 \pm 0,82)$ до $(10,19 \pm 0,52)$ % позитивна динаміка спостерігалась протягом лікування та після завершення його протягом 20 тиж.

Новими є дані стосовно поліморфізму генів Toll-подібних рецепторів, а саме *TLR2* та *TLR4*. У популяції пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння в Одеському регіоні ці показники були практично без змін. Проте при дослідженні гена *FTO* було встановлено, що серед пацієнтів з НадМТ або ожирінням 43,33 % осіб мають гомозиготний мутаційний тип успадкування, 53,33 % гетерозиготний та 3,41 % гомозиготний з нормальним розподілом алелів. Була виявлена залежність між поліморфізмом гена *FTO* та ІМТ ($r=0,73$; $p < 0,05$). При аналізі тяжкості перебігу БА та його взаємозв'язку з ІМТ було встановлено, що пацієнти з НадМТ або ожирінням мали більш тяжкий перебіг БА, а тяжкість перебігу мала

прямий тісний кореляційний зв'язок з ІМТ ($r=0,81$, $p<0,05$). У пацієнтів з НпІМТ відмічався більш легкий перебіг БА.

Усі пацієнти, що приймали запропонований ЛПК, покращили астма-контроль з $(12,77\pm 0,46)$ до $(17,98\pm 0,44)$ бала ($p<0,001$). Пацієнти, що проходили навчання в Астма-школі, також мали позитивні результати астма-контролю, а саме $(15,02\pm 0,39)$ проти $(12,69\pm 0,56)$ бала до навчання ($p<0,01$). Було відмічено зменшення частоти загострень з $(5,18\pm 0,74)$ до $(2,63\pm 0,67)$ разів ($p<0,05$), зменшення кількості госпіталізацій з $(2,98\pm 0,42)$ до $(1,12\pm 0,31)$ разів ($p<0,05$) та кількості ГРЗ на рік з $(6,12\pm 0,89)$ до $(3,24\pm 0,75)$ разів ($p<0,05$) за період катамнестичного спостереження у пацієнтів, що застосовували розроблений ЛПК. Отримано докази, що застосування розробленого ЛПК позитивно впливало на перебіг БА, що, у свою чергу, покращило комплаєнс між лікарем і пацієнтом, це підтверджено Державним патентом України на корисну модель.

Вперше у практичну роботу лікарів було запроваджено Астма-школу, саме для пацієнтів з частими бактеріально-вірусними інфекціями, коморбідними з НадМТ або ожирінням. Програма навчання складалась з теоретичних та практичних занять, що мають на меті поглиблення теоретичних і практичних знань про захворювання задля оптимізації астма-контролю у даної когорти пацієнтів.

За величиною відношення оцінок ефективності застосування розробленого комплексу лікування з використанням препарату бактеріального лізату та інозину пранобексу разом з навчання в Астма-школі та базисним лікуванням сприяє підвищенню астма-контролю та комплаєнсу пацієнта з лікарем, зменшенню кількості загострень і госпіталізацій на рік у пацієнтів, що часто хворіють на бактеріально-вірусні інфекції та мають обтяжливу коморбідність у вигляді НадМТ або ожиріння ($RR=0,38$; $RRR=0,62$; $NNT=2,12$).

Результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну діяльність Одеської клінічної лікарні на залізничному транспорті філії «Центру охорони здоров'я» АТ «Укрзалізниця», Центру реконструктивної та відновної медицини ОНМедУ (Клініка Одеського національного медичного університету),

Херсонської міської клінічної лікарні ім. Є. Є. Карабелеша, КУ Миколаївської міської ради «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 4», КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2».

Матеріали дисертаційного дослідження використовуються у навчальному процесі кафедр сімейної медицини НМАПО ім. П. Л. Шупика, первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет», загальної практики – сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти, кафедри сімейної медицини та загальної практики ОНМедУ.

Ключові слова: бронхіальна астма, надмірна маса тіла, ожиріння, астма-контроль, бактеріальний лізат, інозин пранобекс, Астма-школа.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Лагода Д. О., Величко В. І., Венгер Я. І., Нахашева В. Є. Окремі напрямки імунотерапії у пацієнтів з бронхіальною астмою. *Одеський медичний журнал*. 2018. 3 (167). С. 17–24. (Особистий внесок: проведено огляд літератури; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробку статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовку статті).

2. Daria Lahoda, Velentyna Velychko, Galina Danylchuk Peculiarities of certain immunity indices in patients with bronchial asthma against background of overweight or obesity. *Modern Science*. 2018. N 4. P.107–113. (Особистий внесок: проведено огляд літератури; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробку статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовку статті).

3. Lahoda D. O. Effective of the therapeutic-prophylactic complex in patients with bronchial asthma against the background of excessive body weight or obesity. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. N 10 (8). P. 131–140.

4. Лагода Д. О., Величко В. І., Бажора Я. І. Оцінка поліморфізму генів TLR2, TLR4, FTO у пацієнтів з бронхіальною астмою з надмірною масою тіла або ожирінням в Одеському регіоні. *Молодий вчений*. 2019. № 3 (67). С. 41–46. (Особистий внесок: проведено огляд літератури; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробку статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовку статті).

5. Velychko V. I., Venher Y. I., Lahoda D. O. A responsible patient: from theory to practice on a model of patient with bronchial asthma. *Wiadomości Lekarskie*. 2020. T. LXXIII (3). P. 444–449. (Особистий внесок: проведено огляд літератури; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробку статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовку статті).

6. Lahoda D., Velychko V. Dynamics of changes in the level of IgA in patients with bronchial asthma against the background of excessive body weight or obesity. *Eur J Exp Med.* 2019. N 17 (3). P. 203–208. (Особистий внесок: проведено огляд літератури; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробку статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовку статті).

7. Лагода Д. О., Бажора Я. І. Можливі механізми розвитку бронхіальної астми у пацієнтів на тлі надмірної маси тіла або ожиріння. *Paragraphs in medicine: abstract of International and practice conference, Lublin, 9 march 2017.* Lublin 2017. P. 87–89. (Особистий внесок: проведено огляд літератури; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробку статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовку тез).

8. Лагода Д. О. Дослідження певних ланок вродженого імунітету в пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла. *Relevant Issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine.* abstract of International and practice conference, Lublin, 20–21 October 2017. Lublin 2017. P. 51–53.

9. Лагода Д. О., Величко В. І. Фізична активність пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла. *Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках:* матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Київ, 1–2 грудня 2017. Київ, 2017. С. 87–90. (Особистий внесок: проведено огляд літератури; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробку статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовку тез).

10. Лагода Д. О. Навчання пацієнтів у Астма-школі в умовах ЦПМСД. *Новітні технології у педіатричній науці, практиці та освіті:* матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 12–13 квітня 2018. Одеса, 2018. С. 16.

11. Лагода Д. О. Оцінка субпопуляцій Т-лімфоцитів у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла. *Сучасні теоретичні та*

практичні аспекти клінічної медицини : матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 19–20 квітня 2018. Одеса, 2018. С. 78.

12. Lahoda D. O., Velichko V. I. Investigation of the influence of certain genes on the course of bronchial asthma in the context of overweight or obesity. *The development of medical sciences: problems and solutions*: abstract of International and practice conference, Brno, 27–28 April, 2018. Brno 2018. P. 1–4. (Особистий внесок: проведено огляд літератури; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробку статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовку тез).

13. Лагода Д. О. Еозинофільний катіонний білок-маркер запалення у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння. *Стійка система охорони здоров'я: пріоритизація первинної медико-санітарної допомоги і її інтеграція із спеціалізованою медичною допомогою* : матеріали XVI Регіональної Науково-практичної конференції лікарів. Херсон, 22 червня 2018 р. Херсон 2018. С. 55–57.

14. Лагода Д. О., Величко В. І. Генетичні предиктори тяжкого перебігу бронхіальної астми у пацієнтів з надмірною масою тіла. Компетенції сімейного лікаря в питаннях реабілітації пацієнтів: матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Київ, 5–6 грудня 2019 р. Київ, 2019. С. 30–32. (Особистий внесок: проведено огляд літератури; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробку статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовку тез).

15. Лагода Д. О., Сандул О. І., Бажора Я. І. Вплив забрудненого навколишнього середовища на перебіг бронхіальної астми в Одеському регіоні. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини* : матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 18–19 квітня 2019 р. Одеса, 2018. С. 56. (Особистий внесок: проведено огляд літератури; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробку статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовку тез).

16. Лагода Д. О., Поповкіна А. В. Вплив дозованої ходьби на перебіг бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини* : матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 18–19 квітня 2019 р. Одеса, 2018. С. 58. (Особистий внесок: проведено огляд літератури; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробку статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовку тез).

17. Лагода Д. О. Вплив лікувально-профілактичного комплексу на рівень циркулюючих імунних комплексів у пацієнтів на тлі надмірної маси тіла або ожиріння. *Актуальні питання спадкоємності ведення пацієнта з поліморбідною патологією внутрішніх органів в умовах реформування системи охорони здоров'я України*: матеріали IV Науково-практичної конференції, Одеса, 25–26 квітня 2019 р. Одеса, 2019. С. 19–20

18. Лагода Д. О. Вплив лікувально-профілактичного комплексу на рівень еозинофільного катіонного білку у пацієнтів на тлі надмірної маси тіла або ожиріння. *Актуальні питання внутрішньої медицини* : матеріали III Науково-практичної кардіоревматологічної конференції, Одеса, 7–8 травня 2019 р. Одеса, 2019. С. 35–37.

19. Лагода Д. О., Величко В. І., Данильчук Г. О., Вегер Я. І. Спосіб комплексного лікування та профілактики пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння: пат. 130168 України № u 2018 06162 ; заявл. 04.06.2018 ; опубл. 26.11.2018, Бюл. № 22. (Особистий внесок – брала участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, оформленні патенту). (Особистий внесок: проведено огляд літератури; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробку статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовку тез).

SUMMARY

Lagoda D. O. Adequate health care and prophylactic complex in patients with bronchial asthma on a small overweight or obesity. – Qualifying scientific work as a manuscript.

The dissertation for the degree of a doctor of philosophy in specialty 222 «Medicine» specialization "Internal diseases». – Odesa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odesa, 2021.

Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The dissertation substantiates a complex of measures for the treatment and prevention of somatic diseases, namely, bronchial asthma (BA), in patients with overweight (OW) or obesity, which includes, in addition to standard recommendations, the administration of additional drugs of bacterial lysate and inosine pranobex in combination with recommendations for diet therapy, respiratory exercises (RE) and controlled dosage of physical activity (CDPA), which patients receive while studying at the Asthma School.

For prospective cohort research tasks, the work consisted of two stages: stage 1 – the examination of 105 patients with BA – the formation of the main cohort group according to the criteria of inclusion / exclusion, “Patients with BA against the background of OW or obesity”, which included 75 patients, and a comparison group according to the inclusion / exclusion criteria, "Patients with BA against the background of normal body mass index (NBMI)", which included 30 patients. A control group included 20 somatically persons with NBMI to determine reference values of some indices. At the 2nd stage of the study, a treatment-and-prevention complex (TPC) was administered to the main cohort group of the 1st stage, which was divided into the main group – 30 patients, the comparison group – 30 patients, control group – 15 patients that refused the proposed TPC. At the 2nd stage of the clinical study there were used drugs of bacterial lysate, inosine pranobex during training at the

Asthma School, which included recommendations for diet therapy, respiratory exercises and physical activities. Inclusion / Exclusion criteria for the 1st and 2nd stage respectively included – Inclusion: approval for the participation in the study, patients aged 18–60 with OW or obesity, persisting BA. Exclusion: refusal to participate in the study, the presence of acute infection, acute pathology and decompensation of any somatic concomitant pathology, endocrinological obesity, metabolic syndrome, oncologic pathology, mental disorders, COPD.

Clinical examination included general clinical studies (full blood count), biochemical analysis (glycemia on an empty stomach, total cholesterol level, triglycerides, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), index of atherogenesis), liver function tests (AST, ALT), uric acid. To determine the level of the systemic inflammation there were checked the level of ECP, ESR, the level of C-reactive protein; in addition, the study of some immune indices was made, namely IgA, IgM, IgG, IgE, CD14, secretory IgA (sIgA), T-lymphocytes (CD3 +, CD19-), T-helper / T-inductors (CD4 +, CD8-), T-suppressors of the cytotoxic cells (CD4-, CD8+), NK-cells (CD3-, CD56+), cytotoxic cells (CD3+, CD56+), B-lymphocytes (CD3-, CD19 +). Also, we digged in the anthropometric indices (mass, height, BMI), including the component composition of the body by the method of impedance measurement, namely, the percentage of fat and body weight. To determine the function of external respiration, we determined the priority indices, such as the volume of forced exhalation for the first second (FEV₁), vital capacity of the lungs (VC), forced vital capacity of the lungs (FVC), and peak expiratory air velocity (PEF). At the same time, questionnaires were used, namely AST test, physical activity assessment test. In order to study the polymorphism of the *FTO*, *TLR2*, and *TLR4* genes the patients with BA against the background of OW or obesity were analyzed DNA for a genome isolated from the buccal scraping. The results of the analysis allowed establishing a homo / heterozygous genotype with a normal / mutant allele. Statistical methods used parametric and non-parametric analysis, using licensed software MS Excel 2010.

According to the anthropometric examination of 105 patients with BA (33 men and 72 women) it was revealed that 75 (71.42%) patients had OW or obesity (BMI (31.67 ± 0.53) kg/m²) that were from the main group, and 30 (28.57%) patients had OW (BMI (22.67 ± 0.33) kg/m²) who made the comparison group. The patients in the control group had an average BMI of (22.33 ± 0.32) kg/m². The patients had varying severity of persistent asthma.

During the study, it was found that in the main group the patients with severe course of BA – 25 (33.33%), moderate 35 (46.67%) and mild form – 15 (20%) persons prevailed, while the patients in the comparison group had a milder course and only 10 (33.33%) patients out of 30 had a moderate course of BA and 20 (66.67%) had a mild course of BA ($p < 0.05$).

A correlation analysis revealed a correlation between BMI and the severity of BA, by Pearson ($r = 0.62$), by Spearman ($\rho = 0.59$). Accordingly, the body weight was also significantly higher in the patients of the main group ($p < 0.001$).

When determining the level of systemic inflammation, it was found that patients had a significantly higher level of ECR in the main group, namely (32.15 ± 5.42) ng/ml versus (17.64 ± 2.240) ng / ml in the comparison group and (12.31 ± 1.35) ng/ml in the control group ($p < 0.001$; $p < 0.001$, respectively). However, it was revealed that patients with BA against the background of OW or obesity with a severe course and the highest BMI had a higher level of systemic chronic inflammation, namely, ECP and ESR, and a close direct correlation by Pearson was established ($r = 0.98$).

When calculating the average levels of sIgA in the examined patients, it was detected that the average value in the main group had a large standard deviation, so we performed sIgA analysis for the patients in the main group separately according to the severity of BA. The patients in the main group with mild course had a level of sIgA close to the control one, namely (81.66 ± 0.06) µg/ml, in the patients with moderate severity course it was (36.72 ± 3.92) µg/ml and in the patients with severe course – (21.29 ± 0.01) µg/ml ($p < 0.001$; $p < 0.001$; $p < 0.001$ respectively). A close reverse correlation was established between the sIgA level and the severity of BA by Spearman $\rho = -1.0$, and by Pierce $r = -0.96$. In the sIgA analysis of the control and comparison

groups it was found that in the comparison group this index was lower, namely $(52.66 \pm 1.68) \mu\text{g/ml}$ versus $(83.68 \pm 3.68) \mu\text{g/ml}$ in the control one ($p < 0.001$).

Thus, we have found that patients with OW or obesity have a more severe course of BA, changes in the immunity indices, systemic inflammation, which may affect the control of BA. Therefore, according to the design of our study, patients with BA and OW or obesity were included in the 2nd stage of our study.

We have developed and substantiated TPC for patients with BA against the background of OW or obesity, in addition to basic therapy training at the Asthma school with pharmacological correction with a bacterial lysate in the dose of 7.0 mg for 30 days (according to the instructions) and inosine pranobex by 1000 mg for 30 days. The patients in the comparison group received only the study at the Asthma School in addition to basic treatment.

When evaluating the results of the AST test according to the severity of the course in the main group, we obtained the following data, namely the patients with a mild course improved their score from (16.54 ± 0.49) to (20.16 ± 0.75) points, with a moderate course – from (13.97 ± 0.64) to (17.08 ± 0.52) points, with a severe course – from (11.88 ± 0.34) to (16.16 ± 0.98) points ($p < 0.001$; $p < 0.001$; $p < 0.001$ accordingly).

The patients of the main group had a significant increase in the level of sIgA against the background of the TPC use with the inclusion of bacterial lysate in combination with inosine pranobex against the background of training at the Asthma school, with receiving the basic treatment ($p < 0.05$).

As a result of evaluating the efficacy of the developed TPC with the inclusion of pharmacological correction against the background of training at the Asthma school following basic treatment of the patients with BA and OW or obesity, it was found that the main group that used the above TPC had the best results in improving Asthma-control. Positive dynamics for increasing asthma control ($RR=0.38$; $RRR=0.62$, $NNT=2.12$) were found to be more reliable ($p < 0.05$) than in comparison group ($RR=0.89$; $RRR=0.11$; $NNT=4.05$), along with this decrease in the number of ARI from (6.12 ± 0.89) versus (3.24 ± 0.75) times ($p < 0.05$), a decrease in the frequency of exacerbations from (5.18 ± 0.74) to (2.63 ± 0.67) per year ($p < 0.05$) and reducing the

number of hospitalizations from (2.98 ± 0.42) to (1.12 ± 0.31) per year ($p < 0.001$) in the patients with BA against the background of OW or obesity, which in turn influenced the course of BA to improve physician-patient compliance.

Thus, the results obtained indicate that basic treatment of asthma in patients with BA and OW or obesity does not produce a sustained prolonged result, which leads to deterioration of asthma control and the course of BA. The additional administration of our developed TPC has a positive impact on enumerated indices.

The scientific novelty of the dissertation research is as follows: the idea of the peculiarities of the clinical and functional course of BA, which is burdened with OW or obesity, is expanded. Thus, it was found that the patients with OW or obesity had a more severe course of BA in 79.97% of cases, compared with 33.33% in the patients with normal BMI (NBMI) index ($p < 0.05$). This is confirmed by the close direct correlation with the severity of BA ($r = 0.62$; $p < 0.05$).

For the first time, a relationship was established between the severity of BA and the marker of systemic inflammation, namely the level of ECP in patients with asthma comorbid with OW or obesity ($r = 0.98$; $p < 0.001$).

The knowledge about the disorder of the immune mechanisms with insufficient control of asthma with comorbid pathology in the form of OW or obesity is deepened. The patients with OW or obesity particularly with a severe course of BA who had a history of more frequent bacterial viral infections were found to have reduced sIgA levels and the patients with OW had a sIgA level corresponding to the reference values ($(21.29 \pm 0.01) \mu\text{g/ml}$; $(52.66 \pm 1.68) \mu\text{g/ml}$; $p < 0.001$, respectively).

Besides, there was a shift in the immunogram indices, namely a reduced level of CD14; CD4-, CD8+; CD3+, CD56+ and elevated CD3+, CD19-; CD4+, CD8-; CD3-, CD56+ in the patient's BA and OW or obesity ($p < 0.05$). More pronounced shifts occurred in CD3-, CD56+ NK-cell indices in the patients with BA against the background of OW or obesity as compared to the patients with NBMI ($(8.47 \pm 0.55)\%$; $(11.12 \pm 0.53)\%$; $p < 0.05$ respectively). The aforementioned immunological changes, in

turn, affect the course of BA, making it less controllable, requiring increased pharmacological correction.

For the first time, a complex of therapeutic and preventive measures was developed and pathogenetically substantiated, and the effectiveness of pharmacological correction with bacterial lysate and inosine pranobex, together with training at the Asthma school, was proved due to the positive dynamics of some indices of immunity. Following the proposed treatment-and-preventive complex (TPC), stabilization of some immunological indices was noted. Namely, the normalization of T-lymphocyte (CD3+, CD19-) subpopulation from (77.24 ± 0.72) to $(70.36 \pm 0.69)\%$ ($p < 0.05$); (CD4+, CD8-) from (51.82 ± 0.92) to $(45.37 \pm 0.97)\%$ ($p < 0.05$) and (CD4, CD8+) at the beginning of the study and $(24.76 \pm 0.89)\%$ in 20 weeks after the termination of the application of TPC; this index changed significantly and amounted to $(28.65 \pm 0.63)\%$ ($p < 0.05$). Along with changes in the T-link, normalization of the marker of CD14 monocytes and macrophages from (6.18 ± 0.33) to $(7.18 \pm 0.19)\%$ ($p < 0.05$), NK-cells from (8.02 ± 0.87) to $(12.82 \pm 0.49)\%$ ($p < 0.05$) and B-lymphocytes from (12.57 ± 0.82) to $(10.19 \pm 0.52)\%$ was observed. Positive dynamics was observed during treatment and after its cessation within 32 weeks.

New data are available regarding Toll-receptor gene polymorphism, namely *TLR2*, *TLR4* in the population of BA patients against the background of OW or obesity in Odessa region, which were virtually unchanged. However, in the study of the *FTO* gene, it was diagnosed that among patients with OW or obesity, 43.33% of the patients had a homozygous mutational type of inheritance, 53.33% heterozygous and 3.41% homozygous with a normal distribution of alleles. The relationship between the *FTO* gene polymorphism and BMI was established ($r=0.73$; $p < 0.05$). When analyzing the severity of BA course and its relationship with BMI, it was revealed that patients with OW or obesity had a more severe course of BA, and the severity of the course had a direct close correlation with BMI ($r=0.81$, $p < 0.05$). Patients with NBMI had a milder course of BA.

All patients taking the proposed TPC improved asthma control from (12.77 ± 0.46) to (17.98 ± 0.44) points ($p < 0.001$). The patients who underwent training at the Asthma School also had positive results in asthma control, namely (15.02 ± 0.39) versus (12.69 ± 0.56) points prior to training ($p < 0.01$). There was a decrease in the frequency of exacerbations from (5.18 ± 0.74) to (2.63 ± 0.67) per year ($p < 0.05$), a decrease in the number of hospitalizations from (2.98 ± 0.42) to (1.12 ± 0.31) per year ($p < 0.05$) and the amount of ARI from (6.12 ± 0.89) to (3.24 ± 0.75) per year ($p < 0.05$) for the period of follow-up of the patients using the developed TPC. The data obtained had a positive effect on the course of BA, which in turn improved the physician-patient compliance, which was confirmed by the state patent of Ukraine for the utility model.

For the first time Asthma School was introduced in the practical work of doctors, namely for the patients with frequent bacterial-viral infections with comorbid OW or obesity. The training program consisted of theoretical and practical training aimed at deepening theoretical and practical knowledge of the disease in order to optimize asthma control in this cohort of patients.

By the efficacy ratio, the use of the developed complex of treatment with the use of bacterial lysate and inosine pranobex, together with training at the Asthma school and standard treatment contributes to the improvement of asthma control and compliance of the patient with the doctor, reducing the number of exacerbations and hospitalizations of the patients who are often infected with bacterial-viral infections and have aggravated comorbidity in the form of OW or obesity per year (RR=0.38; RRR=0.62; NNT=2.12).

The results of the dissertation were implemented into the practical activity of Odessa Clinical Hospital of the railway transport of the branch of the Health Center of PJSC "Ukrzaliznytsia", the Clinic of the Medical University of the Center for Reconstructive and Restorative Medicine of ONMedU, Kherson City Clinical Hospital named after E. E. Karabelesh, MI of Nikolaev city council «Center of primary health care No. 4».

The materials of the dissertation research are used in the educational process of the departments of family medicine of NMAPE named by P. L. Shupyk, primary health

care and general practice-family medicine of SHEI Ternopil State Medical University, general practice-family medicine of KhNMU, family medicine and general practice and the department of general practice of ONMedU.

Keywords: bronchial asthma, overweight, obesity, asthma control, bacterial lysates, inosine pranobex, Asthma school.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, ПОЗНАЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ, СИМВОЛІВ	25
ВСТУП.....	27
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПЕРЕБІГ ОБТЯЖЕНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	35
РОЗДІЛ 2 ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	58
2.1 Дизайн дослідження	58
2.2 Матеріали дослідження.....	62
2.3 Методи дослідження	64
2.3.1 Клініко-лабораторні методи дослідження	64
2.3.2 Біофізичні та антропометричні методи дослідження	68
2.3.3 Імунологічні методи дослідження	71
2.3.4 Функціональні методи дослідження.....	72
2.3.5 Молекулярно-генетичні методи дослідження	73
2.4 Лікувально-профілактичний комплекс	75
2.4.1 Астма-школа	76
2.4.2 Фармакологічна корекція.....	79
2.5 Статистичні методи аналізу.....	80
2.6 Забезпечення вимог біоетики	81

РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАТУС ПАЦІЄНТІВ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ НА ТЛІ НАДМІРНОЇ МАСИ ТІЛА АБО ОЖИРІННЯ.....	83
3.1 Особливості клініко-функціонального перебігу bronхіальної астми у пацієнтів на тлі надмірної маси тіла або ожиріння.....	83
3.2 Параклінічна характеристика пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння.....	94
3.3 Показники різних ланок імунної системи у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння.....	99
3.4 Генетичні характеристики пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння.....	106
РОЗДІЛ 4 ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ У ПАЦІЄНТІВ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ НА ТЛІ НАДМІРНОЇ МАСИ ТІЛА АБО ОЖИРІННЯ.....	110
4.1 Обґрунтування Астма-школа.....	112
4.2 Обґрунтування фармакологічної корекції	116
РОЗДІЛ 5 ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ У ПАЦІЄНТІВ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ НА ТЛІ НАДМІРНОЇ МАСИ ТІЛА АБО ОЖИРІННЯ.....	120

РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ

РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ..... 140

ВИСНОВКИ 157

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 159

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... 160

ДОДАТКИ 182

Додаток А. Значення досліджуваних генів 182*Додаток Б.* Комплекс дихальної гімнастики
для пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі ожиріння 184*Додаток В.* Рекомендації щодо фізичних вправ
у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі ожиріння 186*Додаток Г.* Анкета-опитувальник історії життя
пацієнта з бронхіальною астмою
на тлі надмірної маси тіла або ожиріння 188*Додаток Д.* Значення індексу маси тіла
для різних комбінацій розглянутих генів у пацієнтів
з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння 189*Додаток Е.* Список публікацій здобувача за темою дисертації..... 192*Додаток Ж.* Апробація результатів дисертації 196*Додаток И.* Акти впровадження 197

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ,
ПОЗНАЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ, СИМВОЛІВ**

АЛТ	– аланінамінотрансфераза
АСТ	– аспартатамінотрансфераза
АТ	– артеріальний тиск
БА	– бронхіальна астма
БАКД-β-2	– агоністи короткої дії
БАТД- β-2	– агоністи тривалої дії
БЕІ	– біоелектрична імпедансометрія
БІМ	– бактеріальні імунорегулятори
ГРВІ	– гостра респіраторна вірусна інфекція
ГРЗ	– гостре респіраторне захворювання
ДГ	– дихальна гімнастика
ІГКС	– інгаляційні глюкокортикостероїди
ІМТ	– індекс маси тіла
ЗХ	– загальний холестерин
КДФН	– контрольоване дозоване фізичне навантаження
ЛПВЩ	– ліпопротеїди високої щільності
ЛПК	– лікувально-профілактичний комплекс
ЛПНЩ	– ліпопротеїди низької щільності
НадМТ	– надмірна маса тіла
НпІМТ	– нормальний показник індексу маси тіла
ЕСР	– еозинофільний катіонний білок
ТГ	– триглицериди

ФЗД	– функція зовнішнього дихання
ХОЗЛ	– хронічне обструктивне захворювання легень
ФА	– фізична активність
ЦК	– циркулюючі імунні комплекси
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШЗЕ	– швидкість зсідання еритроцитів
sIgA	– секреторний імуноглобулін А
FEV ₁	– об'єм форсованого видиху за першу секунду
FEV ₆	– об'єм форсованого видиху за 6 секунд
FVC	– форсована життєва ємність легень
PEF	– пікова об'ємна швидкість видиху
VC	– життєва ємність легень

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Захворювання дихальних шляхів посідають одне з провідних місць серед патологій у людей працездатного віку у світі. Разом з цим встановлено, що найбільш розповсюдженим і загрозливим захворюванням серед пульмонологічної патології є бронхіальна астма (БА) [119]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у світі на БА хворіють 235 млн людей. Астма є проблемою громадської охорони здоров'я не тільки в країнах з високим рівнем доходу, вона зустрічається усіх державах незалежно від рівня економічного розвитку. Більше 80 % випадків смертей від астми припадають на країни з низьким і середнім рівнем доходу [35, 123]. Дослідження розповсюдженості БА показали тенденцію до збільшення у популяції серед цих пацієнтів частки людей, що мають надмірну масу тіла (НадМТ) або ожиріння [58, 171, 179]. Необхідно відмітити, що сьогодні НадМТ або ожиріння, так само як і БА, мають тенденцію до стрімкого зростання усіх країнах світу.

За даними світових досліджень можна вважати, що ці дві коморбідності є взаємобтяжливими, проте у вчених не має одностайної думки щодо того, чи є це простим збігом або ці патології патогенетично пов'язані між собою [58, 79, 179]. Недавні дослідження Dixon A. et al. і Sideleva O. et al. показали, що у пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння спостерігають щонайменше два різні фенотипи, а саме алергічна астма та так звана late onset asthma, що можна перекласти, як «астма з пізнім початком», що перебігає більш тяжко та має фатальні наслідки [181, 182].

З другого боку, бактеріальні та вірусні інфекції теж є обтяжливим фактором перебігу БА, що, у свою чергу, проявляється неспроможністю організму протистояти інфекціям, які викликають загострення БА. Такий механізм запускається знову і знову, що обтяжує перебіг та робить захворювання менш контрольованим [40, 47, 92, 188, 203].

Є чимало даних, які свідчать про те, що пацієнти з БА не досягають достатнього астма-контролю у всьому світі [5, 69, 122]. Так, за даними Maria Sandra Magnoni et al. у 77,8 % пацієнтів з астмою відмічаються неконтрольований перебіг БА, хоча 68,4 % з них вважають, що мають достатній астма-контроль, а їхнє лікування не потребує корекції [76].

Також є дані, які вказують не те, що більш низький астма-контроль і недостатню відповідь на традиційну терапію мають саме коморбідні пацієнти з НадМТ або ожирінням. У метааналізі Shannon Novosad (2013), наведено дані щонайменше 7 досліджень, що включали 9557 пацієнтів різних популяцій, було підтверджено обтяжливий вплив НадМТ або ожиріння на перебіг БА [159].

Зважаючи на недостатній астма-контроль у пацієнтів з коморбідною патологією, а саме з НадМТ або ожирінням та частими бактеріально-вірусними інфекціями, початковою є необхідність удосконалення лікувально-профілактичних заходів.

Тому для вирішення цього питання доцільне застосування у таких пацієнтів інтегрованого медичного нагляду та препаратів, що мають імуномодулюючі властивості, а саме бактеріального лізату та інозину пранобексу. У своєму дослідженні Булгакова В. А. разом і співавт. довели ефективність застосування інозину пранобексу у дітей з БА, що часто хворіють на бактеріально-вірусні інфекції [7]. Також позитивну динаміку у досягненні астма-контролю отримано при застосуванні препаратів бактеріальних лізатів у дитячих та дорослих популяціях і в інших дослідженнях [141, 149].

Сьогодні у світі все більше набуває актуальності терапія, яка орієнтована на пацієнта, а саме спирається на традиційну або базисну та додаткову терапію. На нашу думку, пацієнти, що мають БА на тлі НадМТ або ожиріння і часто хворіють на бактеріально-вірусні інфекції, потребують індивідуалізованої медичної допомоги у разі недостатнього контролю перебігу БА.

Отже, враховуючи все вищезазначене та зважаючи на з низький рівень астма-контролю у пацієнтів з коморбідною патологією, що часто хворіють на

бактеріально-вірусні захворювання, вважаємо за потрібне більш детальне вивчення імунологічного статусу цих осіб задля оптимізації лікувально-профілактичних заходів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Матеріали дисертації є фрагментом науково-дослідної роботи МОЗ України і кафедри сімейної медицини та загальної практики Одеського національного медичного університету «Вікові особливості лікування та реабілітації пульмонологічних, ендокринологічних захворювань у пацієнтів з надмірною масою тіла у практиці сімейного лікаря» (№ держреєстрації 0115U006645). Дисертант є співвиконавцем теми.

Мета дослідження. Удосконалити комплекс лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння шляхом фармакологічної корекції імунологічних зрушень та навчання самоконтролю в Астма-школі.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості перебігу та контролю бронхіальної астми на тлі надмірної маси тіла або ожиріння.

2. Визначити рівень системного запалення (катіонний білок еозинофілів (ECP), швидкість зсідання еритроцитів (ШЗЕ), С-реактивний білок) у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння.

3. Дослідити рівень деяких імунних показників, а саме: IgE, IgA, IgM, IgG, sIgA, CD14, Т-лімфоцити (CD3+, CD19-), Т-хелпери/Т-індуктори (CD4+, CD8-), Т-супресори/Т-цитотоксичні клітини (CD4-, CD8+), НК-клітини (CD3-, CD56+), цитотоксичні клітини (CD3+, CD56+), В-лімфоцити (CD3-, CD19+) у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння та оцінити вплив фармакологічної корекції на контроль астми.

4. Вивчити перебіг бронхіальної астми у пацієнтів з надмірною масою тіла або ожирінням при поліморфізмі генів Toll-подібних рецепторів у поєднанні з геном *FTO*.

5. Удосконалити та обґрунтувати комплекс лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння; оцінити його ефективність за даними віддалених результатів та впровадити в практичну діяльність лікарів.

Об'єкт дослідження: оптимізація контролю перебігу захворювання у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння.

Предмет дослідження: клініко-функціональні, антропометричні показники; генетичні фактори; біохімічні, деякі імунологічні показники у динаміці перебігу бронхіальної астми на тлі надмірної маси тіла або ожиріння.

Методи дослідження: клінічні, антропометричні, біохімічні, деякі показники системного запалення, імунологічні, функціональні, біофізичні, анкетно-опитувальні, генетичні, статистичні

Наукова новизна отриманих результатів. Розширено уявлення про особливості клінічного та функціонального перебігу БА, що обтяжена НадМТ або ожирінням. Так, було виявлено, що пацієнти з НадМТ або ожирінням мають більш тяжкий перебіг БА у 79,97 % випадків, порівняно з 33,33 % у пацієнтів з НпМТ ($p < 0,05$). Це підтверджено тісним прямим кореляційним зв'язком з тяжкістю перебігу БА ($r = 0,62$; $p < 0,05$).

Вперше встановлено взаємозв'язок між тяжкістю перебігу БА та маркером системного запалення, а саме рівнем ESR у пацієнтів з астмою, коморбідною з НадМТ або ожирінням ($r = 0,98$; $p < 0,001$).

Поглиблено знання про порушення імунних механізмів при недостатньому контролі БА у пацієнтів, в що мають коморбідну патологію у вигляді НадМТ або ожиріння. Було встановлено, що пацієнти з НадМТ або ожирінням особливо з тяжким ступенем перебігу БА, в анамнезі яких зафіксовано більш часті бактеріально-вірусні інфекції, мають знижений рівень sIgA, тимчасом, як пацієнти з НпМТ мають рівень sIgA, що відповідає референтним значенням: $(21,29 \pm 0,01)$; $(52,66 \pm 1,68)$ мкг/мл відповідно ($p < 0,001$).

Крім того, було відмічене зрушення у показниках імунограми, а саме знижений рівень CD14; CD4-, CD8+; CD3+, CD56+ та підвищений рівень

CD3+, CD19; CD4+, CD8-; CD3-, CD56+ у пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння ($p < 0,05$). Більш виражені зрушення відбулись у показниках НК-клітин (CD3-, CD56+) у пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння порівняно з пацієнтами з НпІМТ: $(8,02 \pm 0,87)$; $(12,82 \pm 0,49)$ % відповідно ($p < 0,05$). Вищезгадані імунологічні зміни у свою чергу впливають на перебіг БА, а саме роблять її менш контрольованою, що потребує посилення фармакологічної корекції.

Вперше розроблено та патогенетично обґрунтовано комплекс лікувально-профілактичних заходів та доведено ефективність фармакологічної корекції препаратами бактеріальним лізатом та інозином пранобексом разом з навчанням в Астма-школі. Після проведення запропонованого лікувально-профілактичного комплексу (ЛПК) була відмічена стабілізація деяких імунологічних показників : нормалізації показників субпопуляції Т-лімфоцитів (CD3+CD19-) з $(77,24 \pm 0,72)$ до $(70,36 \pm 0,69)$ % ($p < 0,05$); (CD4+, CD8-) з $(51,82 \pm 0,92)$ до $(45,37 \pm 0,97)$ % ($p < 0,05$) та (CD4, CD8+) на початку дослідження $(24,76 \pm 0,89)$ %, а через 20 тиж після закінчення застосування ЛПК даний показник достовірно змінився й становив $(28,65 \pm 0,63)$ % ($p < 0,05$).

Новими є дані стосовно поліморфізму генів Toll-подібних рецепторів, а саме *TLR2*, *TLR4* у популяції пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння. В Одеському регіоні вони були практично без змін. Проте при дослідженні гена *FTO* встановлено, що серед пацієнтів з НадМТ або ожирінням 43,33 % осіб мають гомозиготний мутаційний тип успадкування, 53,33 % – гетерозиготний та 3,41 % – гомозиготний з нормальним розподілом алелів. Була встановлена залежність між поліморфізмом гена *FTO* та ІМТ ($r=0,73$; $p < 0,05$). При аналізі тяжкості перебігу БА та його взаємозв'язку з ІМТ було виявлено, що пацієнти з НадМТ або ожирінням мали більш тяжкий перебіг БА, а тяжкість перебігу мала прямий тісний кореляційний зв'язок з ІМТ ($r=0,81$, $p < 0,05$). У пацієнтів з НпІМТ відмічено більш легкий перебіг БА.

Усі пацієнти, що приймали запропонований ЛПК, покращили астма-контроль з $(12,77 \pm 0,46)$ до $(17,98 \pm 0,44)$ бала ($p < 0,001$). Пацієнти, що проходили

навчання в Астма-школі, також мали позитивні результати астма-контролю, а саме $(15,02 \pm 0,39)$ проти $(12,69 \pm 0,56)$ бала до навчання ($p < 0,01$). Було відмічено зниження частоти загострень з $(5,18 \pm 0,74)$ до $(2,63 \pm 0,67)$ раз на рік ($p < 0,05$), зменшення кількості госпіталізацій з $(2,98 \pm 0,42)$ до $(1,12 \pm 0,31)$ раз на рік ($p < 0,05$) та кількості ГРЗ з $(6,12 \pm 0,89)$ до $(3,24 \pm 0,75)$ раз на рік ($p < 0,05$) за період катamnестичного спостереження у пацієнтів, що застосовували розроблений ЛПК. Отримані дані свідчили про позитивний вплив на перебіг БА, що, у свою чергу, покращило комплаєнс між лікарем і пацієнтом. Це підтверджено Державним патентом України на корисну модель.

Вперше у практичну роботу лікарів було запроваджено Астма-школу для пацієнтів з БА, коморбідну з НадМТ або ожирінням та, водночас, з частими бактеріально-вірусними інфекціями. Програма навчання складалась з теоретичних і практичних занять, що мають на меті поглиблення теоретичних та практичних знань про захворювання задля оптимізації астма-контролю у даної когорти пацієнтів.

Згідно з оцінкою ефективності, застосування розробленого комплексу лікування з використанням препарату бактеріального лізату та інозину пранобексу разом з навчанням в Астма-школі та базисним лікуванням сприяє підвищенню астма-контролю та комплаєнсу пацієнта з лікарем, зменшенню кількості загострень та госпіталізацій на рік у пацієнтів, що часто хворіють на бактеріально-вірусні інфекції та мають обтяжливу коморбідність у вигляді НадМТ або ожиріння ($RR=0,38$; $RRR=0,62$; $NNT=2,12$).

Практичне значення отриманих результатів. Визначено особливості перебігу БА на тлі НадМТ або ожиріння. Запропоновано комплексний підхід для покращання контролю БА у пацієнтів, коморбідних з НадМТ або ожирінням.

Розроблені в дисертаційній роботі лікувально-профілактичні заходи у пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння, які ґрунтуються на поєднанні базисної терапії БА з немедикаментозним лікуванням, а саме навчання в умовах Астма-школи задля підвищення комплаєнсу та мотивації пацієнта разом з

фармакологічною корекцією препаратами бактеріальним лізатом та інозином пранобексом, що дозволяє покращити перебіг основного захворювання, підвищити астма-контроль, комплаєнс лікаря з пацієнтом та знизити масу тіла пацієнта.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну діяльність Одеської клінічної лікарні на залізничному транспорті філії «Центру охорони здоров'я» АТ «Укрзалізниця», (Центр реконструктивної та відновної медицини ОНМедУ) (Клініка Одеського національного медичного університету), Херсонської міської клінічної лікарні ім. Є. Є. Карабелеша, КУ Миколаївської міської ради «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 4», КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2».

Матеріали дисертаційного дослідження використовуються у навчальному процесі кафедр сімейної медицини НМАПО ім. П. Л. Шупика, первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики–сімейної медицини ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет», загальної практики–сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти, сімейної медицини та кафедри загальної практики ОНМедУ.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом проведено інформаційно-патентний пошук, аналіз наукової літератури з проблеми, обґрунтовано напрями дослідження, виконано набір та обробку фактичного матеріалу. Усі клініко-лабораторні дослідження проведені здобувачем особисто або за його безпосередньої участі. Особисто розроблені лікувально-профілактичні схеми лікування. Статистична обробка результатів, їхня інтерпретація, узагальнення та висновки здійснені самостійно. Власноруч написані всі розділи дисертації та основна частина в опублікованих працях. Здобувач висловлює подяку за консультативну допомогу завідувачу лабораторії молекулярно-генетичних досліджень «Гермедтех», к. н. Вербицькій Т. Г., колективу кафедри сімейної медицини ОНМедУ та головному лікарю Одеської клінічної лікарні на залізничному транспорті філії «Центру охорони здоров'я» АТ «Укрзалізниця» Гур'єву Андрію Михайловичу.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційної роботи оприлюднені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблеми та перспективи сімейної медицини в Україні» (Київ, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Нові медичні технології в педіатрії та сімейній медицині» (Одеса, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології у педіатричній науці, практиці та освіті» (Одеса, 2018); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2018); XVI регіональній науково-практичній конференції лікарів «Стійка система охорони здоров'я: пріоритизація первинної медико-санітарної допомоги і її інтеграція із спеціалізованою медичною допомогою» (Херсон, 2018); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2019); IV науково-практичній конференції «Актуальні питання спадкоємності ведення пацієнта з поліморбідною патологією внутрішніх органів в умовах реформування системи охорони здоров'я в Україні» (Одеса, 2019).

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 204 аркушах друкованого тексту і складається зі анотації, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, обґрунтування матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних спостережень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Перелік використаних літературних джерел містить 173 найменування (з них 119 англомовних). Дисертація ілюстрована 24 таблицями та 16 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПЕРЕБІГ ОБТЯЖЕНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Бронхіальна астма являє собою захворювання з чіткими клінічними, фізіологічними та морфологічними особливостями. Її найважливішими клінічними проявами є епізоди задухи, особливо вночі, що супроводжується кашлем [119, 122, 142]. Це поширене, потенційно небезпечне захворювання, яке зумовлює значний тягар для пацієнтів, їхніх родин та суспільства загалом. Обмеження життєдіяльності, що зменшує працездатність пацієнта, загострення респіраторних симптомів, які деколи потребують невідкладної допомоги і можуть бути фатальними – ось ключові проблеми БА.

Сьогодні, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), кількість хворих на БА у світі становить близько 300 млн чоловік. За статистичними прогнозами, на фоні стійкого зростання захворюваності на БА до 2025 року загальна кількість пацієнтів збільшиться на 100 млн [122]. В Європі налічується близько 30 млн пацієнтів з БА [21, 117]. Згідно з сучасними поглядами на БА, вона розглядається як хвороба цивілізації, ці висновки можна зробити зважаючи на динаміку росту захворюваності на БА та розвиток суспільства у тій чи іншій країні. Так, найвищі показники захворюваності на БА спостерігаються у країнах з розвинутою економікою, це Велика Британія (15,3–18,4 %), США (10,9 %), Ізраїль (9 %), Фінляндія (8 %), Німеччина (6,9 %) [21, 122, 178]. Україна посідає далеко не останнє місце у цьому списку. За приблизними підрахунками, близько 8,3 % населення страждає від БА, проте цей відсоток дуже непевний, може коливатися залежно від регіону та від місця проживання пацієнтів, тобто чи це сільська місцевість чи місто, південь чи північ країни [7].

Провідне місце в оцінці розповсюдженості БА у світі посідає не тільки рівень захворюваності, а й такий важливий показник, як DALY (Disability Adjusted Life Year – що дослівно перекладається, як «рік життя, що змінений або втрачений у зв'язку з втратою працездатності»), що для астми становить 1 % від загального світового збитку від захворювань [65, 120]. За даними спеціалістів, у світі від астми помирає 250 тис. людей на рік, проте цей показник має зворотну залежність щодо економічної складової країни [177, 184]. Отже, якщо найвищий рівень захворюваності у світі реєструється у таких країнах, як Велика Британія, Нова Зеландія, США, то смертність у них від БА в середньому не перевищує 0,3 % на 100 тис, тоді, як у країнах з меншим відсотком пацієнтів хворих на БА, та з менш розвинутою економікою, таких як Узбекистан, Росія, України, Албанія, відсоток смертності коливається від 1 до 2 % на 100 тис. населення, яке має БА [120].

Фактори, що впливають на ризик розвитку БА, можна розділити на ті, які зумовлюють розвиток захворювання та ті, що впливають на перебіг захворювання. Деякі фактори належать до обох груп. До першої групи входять внутрішні чинники (в першу чергу, генетичні), до другої зазвичай зараховують зовнішні фактори [119, 160]. Однак механізми впливу цих факторів на розвиток і прояви БА є складними і взаємозалежними. Наприклад, схильність до БА, ймовірно, визначається як взаємодією генів між собою, так і їхньою взаємодією із зовнішніми факторами [3, 92, 119]. Крім того, з'являються дані про те, що особливості розвитку, наприклад, дозрівання системи імунної відповіді та терміни контакту зі збудниками інфекцій в перші роки життя дитини – також є важливими факторами, що впливають на ризик розвитку БА у генетично схильних осіб [3, 54, 92, 119]. Це витяг із міжнародної рекомендації GINA, він найбільш лаконічно підходить для пояснення факторів, що можуть впливати на розвиток БА. Ми не будемо перераховувати всі ланки, зупинимося на тих, що цікавлять нас найбільше, а саме ожиріння або НадМТ та імунітет.

Чимало досліджень вказують на те, що перелік факторів навколишнього середовища, які впливають на збільшення захворюваності на астму та зниження контролю захворювання, включає зміни в раціоні харчування та збільшення кількості людей з НадМТ або ожирінням. Поєднання таких патологій, як БА та НадМТ або ожиріння, які можна зарахувати до хвороб цивілізації, є однією з найбільш важливих проблем охорони здоров'я в сучасному суспільстві. Особливу увагу слід приділити посиленню відкладення внутрішньогрудного жиру та ожирінню у ділянці ший. Жирова тканина, яка накопичується навколо верхніх дихальних шляхів, спричиняє тиск на горло, гортань, трахею, що викликає загострення задишки в результаті звуження верхніх дихальних шляхів та обмеження повних дихальних рухів [9, 12, 163].

У 2015 р. організація Global Allergy and Asthma European Network провела метааналіз когортного проспективного дослідження, у якому підтвердила зв'язок між БА та НадМТ або ожирінням у популяції дітей восьми європейських країн [120]. Інші клінічні дослідження серед когорт дорослого населення, що були присвячені аналізу перебігу астми при супутньому ожирінні або НадМТ, продемонстрували низку типових рис, а саме було виявлено, що це, як правило, особи старшого віку, з наявністю різної супутньої патології. Є вказівки на те, що асоційованість астми з НадМТ або ожирінням більш притаманна жінкам. Це може бути пов'язано як із залежністю перебігу астми від змін гормонального фону, так і з особливостями механізму взаємозв'язку цих захворювань з урахуванням вихідної специфіки метаболізму жирової тканини у жінок [66, 72, 146]. Однак за даними більшості дослідників, суттєвої різниці за основними демографічними показниками між хворими на астму на тлі НадМТ або ожиріння та у пацієнтів з НпІМТ не виявлено [143, 156, 158, 181]. Це ще раз підкреслює, що вплив НадМТ або ожиріння на перебіг БА залежить і від способу життя, і від соціального становища пацієнта, має об'єднаний патогенетичний характер.

Новітні дослідження вказують на те, що один із можливих механізмів взаємозв'язку БА та НадМТ або ожиріння може походити з боку імунної

системи, а саме бути пов'язаним з Th1 імунною відповіддю, а не із запальним профілем Th2. Так, у дослідженнях Forno E. et.al. було показано, що Th1-поляризація була пов'язана з порушенням обміну речовин, збільшенням тяжкості та зменшенням контролю астми та розладом функції легень [171]. Різні цитокіни та адипокіни, пов'язані з ожирінням, можуть відігравати значну роль у розвитку БА. Про це свідчать дослідження, що пов'язують високий рівень лептину та/або низький рівень адипонектину з більш тяжким ступенем перебігу астми і недостатнім контролем захворювання [76, 131, 159, 175]. Разом з цими факторами у патогенез захворювання можуть бути залучені компоненти вродженої імунної системи, а саме Th17 та вроджені лімфоїдні клітини. Rastogi D. et al. вказують на те, що запальний профіль астми у пацієнтів з НадМТ або ожирінням є динамічним і може відрізнитися залежно від статі та віку пацієнта [128, 164]. Зв'язок між астмою та НадМТ або ожирінням виявляється також у функції гормону греліну, який регулює апетит і може збільшувати споживання їжі, що, у свою чергу, впливає на масу тіла людини. Цей гормон володіє адипогенними, анорексигенними та соматотропними властивостями [164, 197]. Грелін має протизапальну дію шляхом пригнічення прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин α (TNF- α), IL-1 β і IL-6, які беруть участь в патогенезі астми. У своєму дослідженні Tsaroucha et.al. оцінили рівень циркулюючої концентрації греліну у пацієнтів з БА та встановили, що концентрація греліну була значно нижчою у пацієнтів з БА в порівнянні з контрольною групою пацієнтів, що не мали астми [142]. У дослідженні Yuksel et.al. було встановлено, що сироваткові рівні греліну були знижені у дітей, які страждають на астму. Вчені припустили, що грелін відіграє протизапальну роль у патогенезі астми, конкуруючи з IL-6 і TNF- α [179]. Було висунуто припущення, що збільшення греліну може бути пов'язано з його інгібуючою роллю щодо прозапальних цитокінів. Очікується, що паралельно зі збільшенням прозапальних цитокінів при астмі підвищення рівня греліну продемонструє його інгібуючу дію на ці цитокіни.

Разом із вищезгаданими роботами, результати яких вказують на те, що у популяції пацієнтів з НадМТ або ожирінням немало хворих на астму та навпаки, є дослідження, які свідчать про на більш тяжкий та неконтрольований перебіг астми у такої когорти пацієнтів. Так, дослідження TENOR, що було проведене ще у 2004 р. показало, що середній ІМТ дорослих пацієнтів з БА становив 30,4 кг/м². Більш новітні дослідження вказують на те, що НадМТ або ожиріння є фактором ризику розвитку тяжкої астми, яка має погану відповідь на базисну терапію та такі пацієнти не досягають астма-контролю [79, 112, 122, 187].

Було запропоновано кілька гіпотез для пояснення взаємозв'язку між НадМТ або ожирінням у пацієнтів з БА та контролем захворювання [59, 162, 174]. По-перше, ожиріння справляє негативний механічний вплив на функцію легень. По-друге, це пов'язано з низкою супутніх чинників, які можуть заважати контролю астми, а саме характер харчування, низька фізична активність, супутні захворювання такі, як гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба й обструктивне апное уві сні.

Також, у дослідженнях було встановлено, що збільшення жирової маси тіла часто зустрічається при рефрактерній астмі та пов'язане з контролем симптомів захворювання у чоловіків, разом з цим було показано, що втрата маси тіла приводить до поліпшення функції легень при рефрактерній астмі та збільшує контроль захворювання [72, 79, 112].

Таким чином, за результатами досліджень, і астма, і ожиріння або НадМТ є захворюваннями, що формують в організмі стійкий хронічний запальний процес [59, 112, 122]. В одному випадку більш локальний, зосереджений переважно в стінках дихальних шляхів, в іншому – загальне хронічне, яке впливає на всі органи та системи. Умовами підтримки такого запалення і його подальшого посилення можуть бути: 1) залучення у цей процес великих обсягів біологічних тканин, в першу чергу жирової; 2) участь у ньому великих сегментів імунної системи, таких як вроджений і гуморальний імунітет. Поєднання та взаємне

посилення цих факторів призводить до більш тяжкого клінічного перебігу астми та зменшення контролю захворювання [5, 51, 74].

Контролю над БА можна досягти, застосовуючи базисну терапію, яка є доведеною вона становить основу і включає в себе антагоністи лейкотрієнових рецепторів, інгаляційні та системні глюкокортикостероїди (ГКС) [2, 97, 103, 189].

Ці лікарські засоби застосовуються дуже широко, мають низку позитивних ефектів, а саме: протизапальну дію, що пригнічує гостре та хронічне запалення, збільшують апоптоз еозинофілів, посилюють транскрипцію генів, які зменшують продукцію протизапальних цитокінів [9, 136, 146, 176].

Базисна терапія розроблена детально та спрямована на те, що пацієнт буде почувати себе повноцінною одиницею суспільства, проте при призначенні базисної терапії потрібно орієнтувати хворого на тривале лікування в умовах регулярного лікарського контролю та самоконтролю.

Проте навіть при індивідуальному підході при призначенні базисної терапії не завжди вдається досягти бажаного астма-контролю для кожного пацієнта. Це може бути пов'язано з гетерогенністю індивідуальної відповіді на протиастматичне лікування. Причиною цього може бути генетично детермінований тяжкий перебіг БА, що призводить до призначення високих доз ГКС та пов'язаних з ними ускладненнями [6, 54, 73, 119]. Ще однією не менш вагомою причиною може бути патологічна робота окремої ланки імунної системи, а саме Th-2 імунної відповіді [90]. Крім того, не можна забувати про таку важливу складову спілкування пацієнта з лікарем, як комплаєнс, якого можна досягти тільки при ефективному лікуванні.

Терапія БА повинна включати в себе два напрями: лікування та профілактику, а саме профілактику тяжкого перебігу захворювання та покращання перебігу захворювання. Сучасна медицина взагалі стоїть на постулатах профілактики, яка у проблематиці БА стає базисною для лікарів загальних спеціальностей і алергологів.

Важливо наголосити, що для впровадження у практичну медицину профілактичних заходів необхідно мати прогностичні критерії перебігу БА. Тому згадуючи все вищеперераховане, на нашу думку цими маркерами можуть бути генетичні та імунологічні чинники [54, 119, 137, 194].

Сьогодні молекулярно-генетичні чинники посідають одне з провідних місць у патогенезі БА. Вчені багатьох країн в останні роки займаються цією проблемою та зробили великий крок у цій галузі.

Останнім часом все більшого підтвердження набуває гіпотеза Murphy K. У її книзі “Janeway’s Immunobiology” йдеться про важливість системи вродженого імунітету в реалізації початкових стадій реакції адаптивного імунітету [155, 191]. Клітини системи вродженого імунітету можуть розрізняти консервативні та еволюційні відношення молекул. Серед рецепторів, що мають властивість розпізнавання у системі вродженого імунітету ключовою ланкою є Toll-подібні рецептори, або TLR [10, 198, 202].

Епідеміологічні дані свідчать про те, що дисбаланс у системі Th-відповіді може бути спричинений недостатністю мікробного впливу у ранньому дитячому віці під час активного розвитку імунної системи через знижену активацію TLR [16, 54, 90]. Нині, встановлено наявність у людини десяти TLR-рецепторів. Зв’язавшись з консервативними структурами мікроорганізмів, TLR-рецептори проводять сигнали, що активують та індукують всередині клітини прозапальні реакції вродженого імунітету, тим самим беруть участь у реалізації механізмів імунного захисту.

Toll-подібні рецептори належать до великого суперсімейства трансмембранних сигнальних образ-розпізнавальних рецепторів (PRR) I типу – рецептори IL-1R/TLR, еволюційно незмінні від хробака *Caenorhabditis elegans* до ссавців. Відповідно до сучасних уявлень, TLR-рецептори є центральною ланкою багатоступеневої системи розпізнавання патоген-асоційованих молекулярних структур, порушення яких при інфікуванні організму призводить до активації кількох груп генів, що беруть участь у регуляції запального процесу, вроджених механізмів захисту від інфекційних агентів, зокрема відповідальних за синтез

пептидів, що активні проти інфекційних агентів та медіаторів запалення, а саме HLA-антигенів.

За молекулярною структурою TLR-рецептори містять екстра – та інтрацелюлярні домени. Екстрацелюлярний варіабельний домен має олігодендритні фрагменти з високим вмістом тандемних повторів лейцинових амінокислотних залишків, що є основою здатності взаємодії з лігандом [55].

За локалізацією Toll-подібні рецептори ділять на дві групи: функціонально асоційовані з цитоплазматичною мембраною клітини (TLR1–6, 10) та ті, що проявляють свою активність на мембранах інтрацелюлярних везикул (TLR3, 7–9) [54].

Рецептори TLR експресуються імунними та неімунними клітинами, у тому числі епітеліоцитами шкіри, слизових оболонок респіраторного, кишкового і сечовивідного трактів, ендотеліоцитами, м'язовими клітинами, кардіоміоцитами, фібробластами та іншими клітинами. Найбільш виражена активність експресії TLR-рецепторів характерна для дендритних клітин (DC), макрофагів і В-лімфоцитів [115, 134].

Сьогодні активно вивчається однонуклеотидний поліморфізм (SNP – Single nucleotide polymorphism) генів TLR-рецепторів, оскільки такі поліморфізми, що підвищують чутливість до патерна мікроорганізмів, можуть призводити до розвитку хронічної запальної реакції і таким чином брати участь у патогенезі БА.

Скринінг гена *TLR2* – рецептора у 796 дітей в рамках програми “Environment of Asthma” показав, що поліморфізм (+1350 T>C (rs3804100)) в значній мірі пов'язаний з БА. Алель С, а також СТ або СС генотип є протективним, а алель Т і ТТ генотип пов'язані зі схильністю до астми [54, 55].

Поліморфізм Asp299Gly у гені *TLR4* (rs4986790) зачіпає позаклітинний домен рецептора та призводить до зниження спорідненості інгаляційних ліпополісахаридів до TLR-4-рецептора і, як наслідок, до зниження продукції ІЛ-10 і ІЛ-12, залучених у диференціювання Th1 – імунної відповіді.

Кайдашев І. П. і співавт. (2012) встановили, що розподіл генотипів й алелів генів *TLR2* і *TLR4* однозначно вказує на те, що мутантний алель 896G гена *TLR4*

частіше виявляється у дітей з БА на тлі підвищеної сприйнятливості до гострих респіраторних вірусних інфекцій. Разом із цим було встановлено, що у пацієнтів з БА та мутантним алелем гена *TLR4* 896G часто виявляються: тяжкий перебіг захворювання ($p=0,0485$), пов'язаний з аденоїдною вегетацією в поєднанні з алергічним ринітом та/або БА ($p=0,0248$) [143].

Ще одне дослідження цього ж автора, метою якого було виявити роль поліморфізмів генів, що кодують *TLR2* та *TLR4*, у підвищенні рівня продукції специфічного IgE і розвитку алергічних захворювань, встановило, що найбільш значущими алергенами-збудниками є епідермальні та побутові алергени (епідерміс кішки, собаки і коня, *D. farinae*, *D. pteronyssinus*). Разом із цим був встановлений зв'язок між поліморфізмами генів *TLR2* та *TLR4* та підвищеною продукцією специфічного IgE у пацієнтів з алергічними захворюваннями [135].

Разом з генетичними чинниками нашу увагу привернули значення імуноглобулінів у пацієнтів з БА. Наразі загальновідомий взаємозв'язок БА та імуноглобуліну E (IgE), як алергічного маркера в організмі людини, проте щодо інших, а саме імуноглобуліну A (IgA), імуноглобуліну G (IgG) та імуноглобуліну M (IgM), ми маємо невтішну картину. Тому є потреба розглянути цю інформацію більш детально у наших пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння та частими бактеріально-вірусними інфекціями, що живуть на півдні України.

Загальновідомо, що IgA є фракцією гаммаглобулінів, синтезується, в основному, у плазматичних клітинах слизових оболонок у відповідь на місцевий вплив антигену. В організмі людини IgA представлено двома фракціями: сироватковою (забезпечує місцевий імунітет) і секреторною (міститься в молоці, секреті кишкового і респіраторного трактів, слині, слізній рідині), що створюють разом з неспецифічними факторами імунітету захист слизових оболонок від мікроорганізмів та вірусів.

Основною функцією сироваткового IgA є захист дихальних, сечостатевого шляхів і шлунково-кишкового тракту від інфекції. Секреторний IgA (sIgA) має димерну структуру і стійкий до впливу ферментів завдяки особливостям будови. Секреторні антитіла IgA перешкоджають прикріпленню бактерій до поверхні

епітеліальних клітин, запобігаючи їхній адгезії, і, відповідно, ушкодженню клітини та проникненню через слизову оболонку [75, 121, 183].

У вітчизняній літературі на даний момент немає досліджень щодо кореляції IgA та БА, проте у зарубіжних джерелах дані дослідження вже є, тому звернімося до них. Так, закордонні автори провели низку досліджень у дорослих пацієнтів з БА щодо кореляції IgA та показали, що рівень IgA може мати взаємозв'язок з віком, статтю, гіперреактивністю бронхів і рівнем сироваткового IgG. Також вони повідомили, що дослідження рівня IgA у слині не є показовим та довели, що необхідно проводити дослідження саме рівня IgA у сироватці крові пацієнта. Це дослідження є показовим, тому що до цього проводили вивчення кореляції IgA у дітей з БА, проте загальновідомо, що свого нормального значення IgA набуває у віці 12 років, тому ці дослідження не є доказовими щодо дорослої верстви населення [20, 77].

Тепер звернімося до IgG. Він становить близько 75 % сироваткових імуноглобулінів і 10–20 % загального білка сироватки крові, синтезується зрілими В-лімфоцитами і являє собою основні антитіла, які виробляються у відповідь при вторинному контакті з антигеном. IgG антитіла беруть участь у нейтралізації бактеріальних, вірусних токсинів, стимуляції фагоцитозу, реакціях зв'язування комплементу. Завдяки невеликій молекулярній масі – близько 150 кДа, IgG вільно дифундує з судинного русла в позаклітинний простір, де здійснює захисну функцію. Високий рівень IgG спостерігається в імунокомпетентних осіб у відповідь на різні інфекційні або запальні процеси [20, 89, 201].

Хоча механізми, за допомогою яких IgG сприяє патогенезу або розвитку алергічних реакцій, залишаються суперечливими, дані, що отримані в експериментах на мишах, а також при дослідженні у людини, вказують на важливу роль IgG у регуляції алергічних реакцій. Клінічні дослідження довели, що, крім підвищеного рівня алерген-специфічного IgE, пацієнти з алергією також мають підвищений рівень алерген-специфічного IgG. Результати, опубліковані в закордонних виданнях, показали, що активний рецептор FcγRIII

є необхідним для сильної індукції реакцій Th-2 імунної відповіді. Також було виявлено, що FcγRIII здатний модулювати сигналізацію TLR у дендритних клітинах, щоб керувати реакціями Th-2 імунної відповіді.

Виходячи з результатів дослідження, первинна сенсибілізація до алергену призводить до переключення В-клітин та вироблення алерген-специфічного IgG₁. Він може бути присутнім у легенях чутливих людей і може комплексно реагувати з інгаляційними алергенами під час вторинних реакцій. Інгаляційний алерген може проходити в легенях через активацію FcγRs на вроджених імунних клітинах, зокрема FcγRIII. Було виявлено, що сигналізація через цей рецептор індукує постійний струм, який специфічно збільшує розвиток Th-2 через експресію багатьох генів. Ця міграція дихальними шляхами може забезпечити середовище, що підтримує алергічні реакції в дихальних шляхах, тим самим забезпечуючи плюс позитивний зворотний зв'язок між розвитком В-клітин, що продукують алерген-специфічний IgG, і природжену реакцію дихальних дендритних клітин в легенях.

Наявність різних FcγR і різних типів вроджених клітин у здорових та atopічних людей може визначити, чи сприяє антиген-специфічний IgG розвитку алергії або толерантності. Зокрема, інгібіторні FcγR-рецептори можуть пояснити, яким чином у деяких моделях дослідження на мишах FcγRIIB, виявляється, здатний подолати активізуючи FcγRs, щоб пом'якшити захворювання. Відомо, що FcγRIIB знижує спорідненість до IgG порівняно з активуючими рецепторами, отже, можна припустити, що результати досліджень FcγRIIB у мишей можуть не збігатися з алергією людини. Таким чином, щоб глибше зрозуміти важливість реакції IgG на алергію, потрібно зв'язувати такі питання, як диференційний вираз підтипів IgG, відмінності IgG-афінності та рівня експресії FcγRs на вроджені клітини між алергічними та неалергічними особами [89, 110, 201].

Найменше опубліковано наукових робіт щодо зв'язку БА та змін IgM. Які є основними антитілами, що виробляються в процесі первинної імунної відповіді. IgM синтезується плазматичними клітинами, становить 5–10 % від загальної

кількості імуноглобулінів у сироватці крові. До IgM належать ізогемаглютинінові, антибактеріальні, гетерофільні антитіла, ревматоїдний фактор. Антитіла мають високу комплементарну активність, причому молекули IgM зв'язують комплемент ефективніше, ніж IgG. В-лімфоцити мають поверхневі рецептори до IgM і секретують IgM першими. Після трансформації В-лімфоцитів у плазматичну клітину наступні стимуляції тим же самим антигеном викликають виражену «вторинну відповідь» тепер уже з секрецією IgG. Це єдиний клас антитіл, синтез яких починається до народження дитини.

Нол В. Е. et al. (1991) провели дослідження, у якому виявляли рівень IgM у бронхоальвеолярній рідині. Вони встановили, що підвищена локальна концентрація IgM може свідчити про роль місцевих IgM-опосередкованих реакцій при запальних явищах, що пов'язані з БА. Більш новітні дослідження свідчать про те, що дефіцит IgM може викликати рецидивні інфекції, спричинені екстра- та інтрацелюлярними бактеріями. Алергічні реакції, включаючи риніт та БА – другий за частотою клінічний прояв дефіциту IgM. Було відмічено, що пацієнти, з імунодефіцитом IgM у 33 % випадків мають БА.

Алергічні ускладнення при змінах вмісту в організмі людини IgM зумовлені компенсаторною гіперпродукцією IgE, як це показали De la Concha E.G. et al. однак в основі алергії можуть лежати й глибші імунорегуляторні порушення, зокрема на рівні функціональної активності Т-лімфоцитів або відбору субпопуляції В-клітин. Vozkurt B. et al. виявили вибіркового дефіциту IgM у 6,5 % випадків серед 62 пацієнтів з проявами системної атопії. Alqudah M. et al. діагностували ізольований дефіцит IgM у 12 % випадків серед 67 пацієнтів з хронічним рефрактерним риносинуситом. Описані поодинокі випадки алергічного риніту, дерматиту й БА при цій імунодефіцитній хворобі [20, 133].

IgE є антитілами, які виробляються плазматичними клітинами мигдаликів, селезінки, шлунка, слизових оболонок дихальних шляхів та кишечника. IgE здатний швидко приєднуватися до поверхні гладких клітин, базофілів шкіри та слизових оболонок. При повторному контакті з антигеном на поверхні цих

клітин відбувається їхня дегрануляція з вивільненням вазоактивних речовин (гістаміну, серотоніну, гепарину та ін.) та запуском алергічної реакції (типу I, негайного типу). Тест на загальний IgE в крові може використовуватися для скринінгу з метою виявлення алергії. При інтерпретації показників загального IgE слід враховувати ряд факторів: приблизно у 30 % пацієнтів з atopічними захворюваннями рівень загального IgE знаходиться в межах норми; частина хворих на БА можуть мати гіперчутливість тільки до одного антигену, в результаті чого рівень загального IgE може бути в межах норми [20, 135, 144].

Вже більше тридцяти років відомо, що молекула IgE є ключовою в алергічних реакціях. Було доведено прямий взаємозв'язок між рівнем IgE та розвитком БА, а також те, що алергічний риніт не має взаємозв'язку з рівнем IgE, але має зв'язок з сезонними аероалергенами. CD4 та Т-клітини регулюють або організують в організмі людини більшість типових імунних реакцій на чужорідні білки, виділяючи цитокіни, такі як інтерлейкіни (IL) та інтерферони (IFN), і можуть буди зараховані до фенотипів Th-0, Th-1, Th-2 [140].

Активация Th-2 імунної відповіді та В-лімфоцитів лежить в основі процесів сенсibilізації до алергенів у генетично схильних людей. Антигени, що були оброблені антигенпрезентуючими клітинами, можуть бути розпізнані клітинами Th-2. Інтерлейкіни, що були вивільнені активованими клітинами Th2 (IL-4, IL-13), посилюють продукцію IgE-антитіл. Ці антитіла, у свою чергу, приєднуються до інших клітин, що мають специфічність до рецепторів IgE.

Встановлено, що клітини, які несуть на собі IgE в слизовій оболонці носа або бронхів, під час фази сенсibilізації зумовлюють стадію їхньої активації під час впливу алергену. Коли антиген зв'язується з варіабельними ділянками IgE двох сусідніх антитіл на тучних клітинах або базофілах, їхні рецептори стають ніби зшитими один з одним. Подальше поглинання іонів кальцію призводить до дегрануляції та вивільнення прозапальних медіаторів, таких як гістамін, триптаза, лейкотрієни і простагландини. Посередники, що вивільняються під час дегрануляції, відповідальні за симптоми негайної алергічної реакції. Ці медіатори проміжних клітин також можуть сприяти пізнім реакціям, які

відбуваються через 4–8 год після негайної відповіді. IL-4, що продукується тучними клітинами, може також забезпечувати позитивний зворотний зв'язок з Th2-лімфоцитами, які підтримують секрецію цитокінів [20, 173].

Серед досліджень небагато таких, де вивчали у пацієнта з БА всі імуноглобуліни та співвідношення їх в організмі людини, хворої на БА, і це надає великі простори для дослідження.

Отже, зважаючи на недостатній астма-контроль та прогностичні критерії у перебігу тяжкості БА, необхідно шукати нові шляхи лікування та профілактики перебігу захворювання у коморбідних пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння та частими бактеріально-вірусними захворюваннями. На нашу думку цю проблему можна розв'язати, застосовуючи препарати, що мають імунокорегувальні властивості, які здатні до зміщення імунної відповіді в організмі людини що, в свою чергу, зменшить прояви БА та поліпшить її перебіг.

У 2015 р було проведено дослідження серед когорти 50 пацієнтів, що мали БА. Було встановлено, що епізоди загострення астми реєструвалися у 48 пацієнтів після або на тлі перенесеної застуди. Кількість пацієнтів з вірусною, бактеріальною або обома інфекціями становила 16, 9 та 9 відповідно. Домінуючими вірусами були риновіруси, респіраторно-синцитіальний вірус, вірус грипу і метапневмовірус [158].

При дослідженні *in vitro* було встановлено, що багато вірусів і бактерій здатні активувати такі алергічні запальні клітини, як тучні клітини, еозинофіли, епітеліальні клітини бронхів та клітини гладких м'язів. Гладкі клітини експресують Toll-подібні рецептори 4 на своїй поверхні [54]. Як відомо з вищевказаних джерел, *TLR4* є рецептором бактеріального ліпополісахариду. Після стимуляції лігандів *TLR4* тучні клітини індукують підмножину генів, які включають цитокін Th2 і хемокіни, що рекрутують клітини Th2 і еозинофіли. Еозинофіли експресують *TLR7* і *TLR8*. Активація *TLR7* пригнічує реплікацію вірусу в легенях і запобігає викликаній вірусом гіперреактивності дихальних шляхів. Епітеліальні клітини бронхів експресують ICAM-1, який активується інфекцією. Клітини гладких м'язів експресують функціональні TLR2, TLR3,

TLR4, TLR7 і NOD1 з індукцією вивільнення IL-6, IL-8 і GM-CSF і активацією ICAM-1 інфекцією HRV [202].

Деякі дослідники вказують на те, що однією із основних причин загострень та неконтрольованого перебігу захворювання є вірусні інфекції. Метою дослідження було – висунути гіпотези про те, чому відбуваються загострення, викликані вірусними інфекціями, обговорити потенційні механізми, які можуть пояснити, чому сучасні терапевтичні засоби не в повному обсязі інгібують загострення, викликані вірусом [47, 53, 91].

Так, у дослідженнях вказано, що віруси можуть бути виявлені як тригерний фактор загострення БА у 90 % пацієнтів, причому найчастіше виявляється риновірус, за яким слідує респіраторно-синцитіальний вірус (RSV) – ці дані стосуються популяції педіатричних хворих. Інші віруси, такі як парагрип, метапневмовірус, коронавірус, аденовірус, грип і ентеровіруси, головним чином є фактором загострення перебігу астми у дорослих пацієнтів [49, 102, 116].

Проте залишається незрозумілим, чи є вірусні інфекції пусковим фактором для розвитку астми, впливаючи на імунну відповідь хазяїна, або вони просто викривають основну сприйнятливість хазяїна до розвитку астми, викликаючи загострення. Було висловлено припущення, що астматики можуть мати незначні недоліки в своїй імунній відповіді, що призводить до зниження противірусної активності та підвищує загальну сприйнятливість до вірусних інфекцій, особливо в нижніх дихальних шляхах.

Corne et al. [105] провели цікаве дослідження? у якому *drzkb* участь 76 шлюбних пар, при цьому за дизайном лише *d* однієї людини з пари діагностували БА. Дослідники мали на меті порівняти частоту, тяжкість і тривалість риновірусної інфекції між ними. Автори виявили, що у астматиків розвивались більш тяжкі і тривалі респіраторні симптоми після риновірусної інфекцій, ніж у їхніх других половин, що також хворіють на респіраторні інфекції, проте не мають астми в анамнезі.

Набагато менше відомо про роль бактерій у патогенезі розвитку астми. Серологічні докази імунної відповіді на *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus*

influenzae і *Moraxella catarrhalis* можна знайти приблизно у 20 % дітей із симптомами астми [70, 170]. *Mycoplasma pneumoniae* і *Chlamydia pneumoniae* були виявлені у 5–25 % дітей із загостреннями астми. Щодо когорти дорослого населення, було зафіксовано зменшення симптомів астми і більше поліпшення в порівнянні з базовою функцією легень у тих пацієнтів, яких лікували макролідами у період загострення астми.

Ще менше відомо про вплив бактерій-колонізаторів дихальних шляхів на розвиток астми. Той факт, що вірусна інфекція найчастіше виявляється за наявності серологічних свідочтв бактеріальної інфекції, передбачає, що бактерії можуть підвищувати рівні імуноглобулінів. Цей процес є вторинним по відношенню до вірусної інфекції, коли доступ до основної імунної системи забезпечується через запалену слизову оболонку дихальних шляхів [40, 69, 86].

Таким чином, враховуючи все вищезгадане, а також зважаючи низький рівень астма – контролю, можна дійти висновку, що саме у пацієнтів з коморбідною патологією, які часто хворіють на бактеріально-вірусні захворювання існує необхідність більш детального вивчення імунологічного статусу для оптимізації лікувально-профілактичних заходів щодо розвитку та частоти виникнення бронхообструкції та покращання астма-контролю.

Перспективним напрямом сучасної медицини є застосування бактеріальних імунних препаратів у терапії хронічних пульмонологічних захворювань, а саме БА та загострень, які провокуються інфекціями. З огляду на особливості перебігу БА, ускладненої вогнищами хронічної інфекції, поєднання інфекційного процесу і наявність дефектів у імунній системі, перш за все, в механізмах вродженого імунітету і Т-клітинній ланці, застосування бактеріальних лізатів є патогенетично обґрунтованим додатковим методом терапії. Включення бактеріальних лізатів дозволяє фізіологічно регулювати функціональну активність імунної системи і має на меті покращання контролю перебігу БА, про що йшлося вище. Ці препарати сприяють індукції імунітету проти багатьох

значущих збудників гнійно-запальних захворювань, які часто ускладнюють перебіг захворювання [1, 33, 93, 101, 109].

Накопичено значний досвід застосування цих препаратів за кілька десятків років при хронічній інфекційній патології різних органів і систем та у терапії пульмонологічних захворювань, зокрема БА. Деякі дослідження вказують на їхній позитивний клінічний ефект при ГРЗ, а саме зменшення на 85 % частоти ГРЗ, поліпшення функції зовнішнього дихання, зниження потреби в антибактеріальних препаратах і нормалізацію імунних параметрів, що насамкінець покращує якість життя пацієнтів, а у хворих на астму разом з цим фіксується зменшення кількості загострень і загрозливих для життя станів взагалі. Характерним моментом призначення імунних препаратів є включення їх у комплексну терапію поряд з протизапальними препаратами, що значно підвищує ефективність лікування та комплаєнс пацієнта з лікарем [37, 68, 103].

У створенні препаратів мікробного походження можна виділити три основні напрями: 1) бактеріальні лізати («Бронхо-мунал», «Імудон», «ІРС-19»); 2) фракції клітинних оболонок бактерій («Рибомуніл», напівсинтетичний – «Лікопід»); 3) препарати на основі нуклеїнових кислот («Деринат», «Полудан»).

Цілями для препаратів мікробного походження служать фагоцити: нейтрофіли і макрофаги. Розпізнавання антигенних детермінант, що містяться в препаратах здійснюється за допомогою Toll-подібних рецепторів, а саме: *TLR2*, 4, 6, 9 рецепторами макрофагів, нейтрофілів, тучних та епітеліальних клітин, тобто через активацію вродженого імунітету. Це призводить до активації клітин, їхньої фагоцитуючої активності, синтезу прозапальних цитокінів і переключення, за необхідності, імунної відповіді з Th-2 на Th1 імунну відповідь [14, 54, 132, 149].

Звернімося до деяких представників препаратів мікробного походження. Одним із таких препаратів є «Рибомуніл». Проведено рандомізоване подвійне сліпе дослідження впливу «Рибомунілу» на клінічну картину і показники імунітету хворих на хронічний бронхіт з частими (більше 3 разів на рік) і

тривалими (21 день і більше) загостреннями. Пацієнти отримували «Рибомуніл» або плацебо, спостереження здійснювалося протягом 2 років з моменту початку дослідження.

Властивості «Рибомунілу» забезпечують препарату добру ефективність, підтверджену в 19 європейських подвійних сліпих плацебоконтрольованих дослідженнях і узагальнену в метааналізі (n=2117: 902 дорослих пацієнти, 1215 дітей; n=+1062 – прийом «Рибомунілу», n=1055 – плацебо). Прийом «Рибомунілу» дозволяє зменшити кількість рецидивів респіраторних інфекцій на 54–78 %, тривалість рецидиву на 42–79 % і необхідність використання антибіотиків на 38 % [13, 67].

Дослідження зарубіжних колег [87, 118] показали достовірне зниження кількості інфекційних епізодів на 82 % в порівнянні з плацебо у дорослих пацієнтів з ХОЗЛ (p < 0,02; n=180; 44 % курців). Серед осіб, які приймали «Рибомуніл», значно покращилися показники функції зовнішнього дихання.

Дослідження свідчать про добрий ефект від лікування, що досягається переважно у пацієнтів, які почали прийом «Рибомунілу» у фазі ремісії ХОЗЛ, це пов'язано з вакциноподібною дією препарату.

Наразі популярним серед пацієнтів та лікарів, поряд з «Рибомунілом», є препарат «Бронхо-мунал» (фірма «Lek», Словенія). «Бронхо-мунал» містить ліофілізований лізат 8 основних збудників захворювань дихальних шляхів, а саме *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*. Препарат впливає на різні ланки імунних реакцій: активує процеси перекисного окиснення в макрофагах / моноцитах, що сприяє знищенню інфекційних агентів, стимулює секрецію простагландину E2, інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), ФНП α – макрофагально/моноцитарними клітинами (ці цитокіни активують Т- і В-лімфоцити, а ФНП α клітинну цитотоксичність), активізує природні кілери (НК), стимулює вивільнення цитокінів ІЛ-6, ІЛ-8, інтерферону- γ , підсилює експресію молекул адгезії на макрофагально/моноцитарних клітинах і гранулоцитах LEA-1, MAC-1, p-150,

ICAT-1, що забезпечує кооперацію з Т-лімфоцитами і антигенпрезентуючими клітинами, збільшує кількість секреторного IgA, сироваткових IgA, IgG, IgM, зменшує концентрацію сироваткового IgE [8, 37, 67].

Татаурщікова Н.С. у своїй статті вказує на те, що застосування препарату бактеріального лізату, а саме «Бронхо-муналу» у дітей с atopічними проявами та БА має позитивний вплив на перебіг захворювання [59]. Саме при застосуванні «Бронхо-муналу» спостерігається збільшення рівня інтерферону- γ , зниження загального IgE та циркулюючих імунних клітин. Також, вказано що у такої когорти пацієнтів при застосування бактеріального лізату відбувається достовірне збільшення співвідношення Th-1/Th-2, що є одним із факторів контролю алергологічного запалення у пацієнтів з БА [59].

У своїй статті Караулов А. В. вказує на актуальність застосування бактеріального лізату під час гострого періоду респіраторної інфекції. Також вчений посилається опубліковані у 2017 р. дані, що розкривають дію бактеріальних лізатів з іншого боку, а саме вплив препарату як модулятора мукозальної імунної відповіді. Цей процес забезпечує більш ефективний контроль над початковою стадією розвитку інфекції через активацію продукції інтерферону- β й підвищення активності інфламасоми–мультипротеїнового комплексу, що відповідальний за процесинг, секрецію інтерлейкінів класу ІЛ-1. Була встановлена подвійна дія препарату: обмеження надмірної запальної реакції з одночасним потенціюванням вродженого імунітету [14].

Характерною особливістю сучасної інфекційної патології є зростання хронічних інфекційно-запальних захворювань. Як правило, вони викликаються або пов'язані з персистуючими, так званими повільними мікроорганізмами з атиповими біологічними властивостями, що володіють множинною резистентністю до антибіотиків в умовах зміненої імунної системи макроорганізму. Найбільш поширеними є *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, віруси простого герпесу I-II типу, цитомегаловірус, вірус Епштейна – Барр [126, 166, 202].

Одним з механізмів, що протистоїть дії захисних факторів імунітету на віруси, є персистенція останніх у тканинах, що не підлягає імунному нагляду. Клітини, які утворюють строму даних тканин, не експресують на своїй поверхні антигени I класу головного комплексу гістосумісності людини і в нормі анатомічно захищені від розмноження вірусів.

Ефективний противірусний імунітет формується в разі розвитку імунної відповіді за Th1-залежному шляхом. При цьому спостерігається підвищення рівня ІНФ- γ , який стимулює функціональну активність цитотоксичних лімфоцитів, НК-клітин і макрофагів, та ІЛ-2, що забезпечує проліферацію й підвищення активності лімфоцитів, в першу чергу Т- і НК-клітин, і моноцитів/макрофагів, а також посилення інфільтрації Т-клітинами уражених вірусом органів [49, 156, 161]. У разі наявності у людини високого вірусного навантаження, експресії вірусом певних білків, індивідуальних особливостей імунної системи, фонових захворювань з підвищеною активністю Th2-клітин, цитокінового дисбалансу зі збільшенням рівня ІЛ-4 і ІЛ-10 на тлі нормального або зниженого вмісту ФНП- α , ІНФ- γ функціонування імунної системи піде Th2-залежним шляхом, при якому ефективний противірусний імунітет не формується. У дослідженнях було показано, що, наприклад, високе вірусне навантаження при гострій і хронічній інфекції, викликаній вірусом Епштейна – Барр, прямо корелює з тяжкістю захворювання. Так, при збільшенні тяжкості перебігу інфекції спостерігається зміна фенотипу Т-хелперів з Th1 на Th2. Це може бути прикладом загальнобіологічної закономірності, за якою Th1-залежна імунна відповідь розвивається при відносно невисокій антигенній навантаженості, в тимчасом як Th2-опосередкований імунітет генерується в умовах значно більшої величини антигенного стимулу [133, 162].

У разі наявності у людини коморбідних патологій – БА та внутрішньоклітинних інфекцій – постійно підтримується хронічне запалення в стінці дихальних шляхів. У процесі астматичного запалення лімфоцити, які контролюють продукцію антитіл, продукуються регуляторні фактори, що призводять до вироблення антитіл, переважно класу IgE, до яких належить ІЛ-4,

ІЛ-13, що привертають до місця запалення еозинофіли і сприяють подальшій активації ІЛ-5, G-CSF, GM-CSF. Такі лімфоцити належать до Th2-лімфоцитів, а секретуються ними біологічно активні регуляторні білки, зокрема ІЛ-4, ІЛ-13, ІЛ-5, які дістали назву цитокінів Th2-профілю. Тучні клітини і еозинофіли, що залучаються до запалення, також секретують цитокіни Th2-профілю, що індукуюють Th2-лімфоцити. Таким чином, при БА створюється хибне коло, що підтримує характерне хронічне запалення в стінці дихальних шляхів [91, 102, 116].

Група препаратів, що використовуються фахівцями для профілактики і лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) постійно зростає, однак істотного прогресу в результатах лікування поки не відмічено. У зв'язку з цим актуальною є розробка нових технологій і методів лікування, що поєднують безпеку і ефективність проведеної терапії. Деякі з них уже представлені в програмах і стандартах ведення дітей з вадами здоров'я та хронічними хворобами. Оптимальним методом імунопрофілактики та імунотерапії респіраторних інфекцій вважається специфічна вакцинація проти грипу і пневмококової інфекції, застосування імуномодуляторів мікробного походження (бактеріальних лізатів), використання препаратів з комбінованою імуномодулюючою і противірусною дією [8, 106, 111].

Серед імуномодуляторів з противірусною активністю інтерес становить препарат інозин пранобекс. Клінічні дослідження показали, що він добре переноситься (практично неімуногенний), що, мабуть, зумовлено схожістю («спорідненістю») складових його сполук, щодо виявлених в організмі речовин [11,53].

За хімічним складом інозин пранобекс є синтетичною речовиною, що складається з солі пара-ацетамідобензоєвої кислоти, N, N-диметил-аміно-2-пропанолу і β-ізомера інозину в співвідношенні 3:1. Інозин є природною пуриновою сполукою, присутній в їжі, входить до складу деяких важливих речовин: пуринових коензимів, високоенергетичних фосфатних сполук

(аденозин трифосфат, гуанідин трифосфат) і циклічних пуринових нуклеотидів.

Інозин пранобекс відновлює і підсилює діяльність клітин імунної системи, підвищує здатність організму ефективно протистояти інфекціям, володіє не тільки імуномодулюючою, а й противірусною (підтверджено *in vivo* та *in vitro*) дією. У досліджах *in vitro* та *in vivo* доведено наявність у препараті помірною противірусної активності щодо вірусів грипу та парагрипу, РС-вірусу [7, 80, 194].

Імуномодулююча дія даного препарату зумовлена, в першу чергу, впливом на функції Т-лімфоцитів. Він прискорює диференціювання кістковомозкових попередників Т-лімфоцитів у зрілі Т-клітини, підсилює проліферацію активованих мітогеном або антигеном Т-лімфоцитів, збільшує продукцію антитіл В-клітинами за рахунок активації допоміжних Т-лімфоцитів, підвищує функціональну активність цитотоксичних Т-лімфоцитів. Інозин пранобекс підсилює фагоцитарну активність макрофагів, нормалізує продукцію інтерлейкінів та інтерферону, оберігає уражені клітини від постваірусного зниження синтезу білка [45, 62, 182].

Дослідження, проведені у дітей з БА, показали більш тяжкий перебіг захворювання у тієї когорти хворих, які страждають на часті респіраторні інфекції. Було обстежено 37 дітей з atopічною БА середньотяжкого персистуючого перебігу у віці від 4 до 15 років, 26 з яких отримували інозин пранобекс. Група порівняння складалася з 11 дітей, які не отримували хіміопротекції. В основній групі у 23 (88,5 %) дітей було відзначено зниження частоти і тривалості інтеркурентних гострих респіраторних вірусних інфекцій у 1,5 рази ($p < 0,05$) і загострень БА в 1,7 рази ($p < 0,05$) [10, 60, 130].

Прийом інозину пранобексу послаблює симптоми гострої респіраторної вірусної інфекції, скорочує час хвороби, запобігає ускладненням і відновлює ослаблений імунітет, препарат ефективний не тільки в перші години розвитку захворювання, але і в наступний період.

Тому, на нашу думку, для досягнення астма-контролю у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння та частими бактеріально-вірусними інфекціями виникає необхідність в імунокорекції, яка може бути вирішена шляхом нормалізації Th-2 ланки імунної відповіді, а саме призначення препарату бактеріального лізату та противірусного препарату інозину пранобексу.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження

Відповідно до мети та завдань дисертаційної роботи, об'єктом дослідження була оптимізація контролю перебігу БА у пацієнтів з НадМТ або ожирінням. Для виконання завдань проспективного когортного дослідження робота складалася з двох етапів (рис. 2.1).



Рис. 2.1 Алгоритм проспективного рандомізованого когортного клінічного дослідження

На I етапі було обстежено 105 пацієнтів з БА. За дизайном дослідження відбір пацієнтів здійснювали відповідно до критеріїв «включення/виключення» на цьому етапі.

Включення: згода на участь у дослідженні, пацієнти віком 18–60 років, НадМТ або ожиріння, персистуюча БА різного ступеня тяжкості.

Виключення: відмова взяти участь у дослідженні, наявність гострої інфекції, гострої соматичної патології та декомпенсації будь-якої соматичної супутньої патології, ендокринологічне ожиріння, метаболічний синдром, онкологічна патологія, психічні розлади, ХОЗЛ, БА у стадії загострення.

Для порівняльної характеристики деяких показників було також сформовано контрольну групу із 20 здорових осіб, що проходили диспансерний огляд на базі Одеської клінічної лікарні на залізничному транспорті філії «Центр охорони здоров'я» АТ «Укрзалізниця», тобто без проявів будь-яких соматичних захворювань та із НпІМТ.

Дослідження було рандомізованим. Розподіл пацієнтів на групи здійснювався методом простої рандомізації з елементами стратифікаційної.

Діагноз БА встановлювали згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма» (наказ МОЗ України № 868 від 08.10.2013 року) [61], класифікацією ВООЗ та з урахуванням рекомендацій Міжнародної глобальної ініціативи з діагностики та лікування БА (GINA) [119].

Ступінь тяжкості перебігу астми встановлювали відповідно до погоджувальних документів, а саме:

– легка БА – це астма, яка успішно контролюється лікуванням зі згідно сходиною 1 або 2 (рис. 2.2), наприклад при застосуванні β -2-агоністів короткої дії (БАКД) за потреби в монотерапії, або з додаванням низьких доз контролюючих препаратів (низькі дози ІГКС, антагоністів лейкотрієнових рецепторів або кромонів);

–БА середньої тяжкості – це астма, яка успішно контролюється лікуванням згідно зі сходинкою 3 (наприклад низькі дози ІГКС/ β -2-агоністи тривалої дії БАТД).

- Важка БА – астма, що потребує лікування згідно зі сходинкою 4 або 5 (рис. 2.2), (наприклад високі дози ІГКС/БАТД), або такого лікування для підтримання доброго контролю симптомів та зменшення ризику загострень.

	СТУПІНЬ 1	СТУПІНЬ 2	СТУПІНЬ 3	СТУПІНЬ 4	СТУПІНЬ 5
Базисна терапія першого вибору*****		Низькі дози ІКС	Низькі дози ІКС/БАТД**	Середні/високі дози ІКС/БАТД	Додаткова терапія, наприклад тіотропіум***, анти-IgE, анти-IL5*
Альтернативна базисна терапія	Розглянути низькі дози ІКС	АЛТП Низькі дози теофіліну*	Середні/високі дози ІКС, низькі дози ІКС + АЛТП (або + теофілін*)	Додати тіотропіум***, середні/високі дози ІКС + АЛТП (або + теофілін*)	Додати низькі дози ОКС
Препарати для полегшення симптомів	БАКД на вимогу		БАКД на вимогу або низькі дози ІКС/формотерол****		

Рис. 2.2 Базисна ступенева терапія бронхіальної астми

Оцінку ІМТ та встановлення діагнозу НадМТ або ожиріння проводили згідно з наказом МОЗ України від 05.08.2009 № 574 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями» [42], Європейської Асоціації з вивчення ожиріння (EASO) та відповідно до настанови 00499 Оцінка пацієнтів з ожирінням (2017) [43]. Величину ІМТ від 18,5 кг/м² до 24,9 кг/м² розцінювали як нормальну масу тіла, від 25 до 29,9 кг/м² – як НадМТ, ІМТ \geq 30 – ожиріння.

Усі пацієнти були поінформовані щодо суті клінічного дослідження і остаточно зараховувались до когортної групи тільки після підписання інформованої згоди на участь у дослідженні та лікуванні. На цьому етапі поглиблено вивчали рівень системного запалення (ЕСР, ШЗЕ, С-реактивний білок) та досліджували показники імунної системи, а саме: рівні IgE, IgA, IgM, IgG, CD14, секреторного IgA (sIgA), Т-лімфоцитів (CD3+, CD19-), Т-хелперів/Т-індукторів (CD4+, CD8-), Т-супресорів/Т-цитотоксичних клітин (CD4-, CD8+), NK-клітин (CD3-, CD56+), цитотоксичних клітин (CD3+, CD56+), В-лімфоцитів (CD3-, CD19+); разом з цим пацієнтам проводили загально-клінічні та біохімічні дослідження крові, а саме загальний аналіз крові; рівень глюкози крові; ліпідограма: рівень ЗХ, ТГ, ЛПВЩ, ЛПНЩ, індекс атерогенності; деякі показники функції печінки (АЛТ, АСТ), рівень сечової кислоти та сечовини.

Також, усім пацієнтам обов'язково проводили спірографію, що надавала показники функції зовнішнього дихання (VC, FEV₁, PEF та ін.).

Було проведено антропометричні вимірювання (зріст, маса тіла), обчислювали ІМТ, виконували імпедансометрію на біоелектричних вагах-імпедансометрі OMRON BF 51 (Японія), за допомогою якої визначали відсоток жирової та м'язової маси тіла, вісцеральний жир.

Для дослідження поліморфізму трьох генів *FTO*, *TLR2*, *TLR4* було сформовано групу з 40 пацієнтів із них 30 пацієнтів з основної групи та 10 пацієнтів з групи порівняння I етапу дослідження.

Після обробки отриманих показників за допомогою статистичного аналізу було розроблено та обґрунтовано ЛПК для когортної групи пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння.

На II етапі було сформовано 3 групи: основна група – 30 пацієнтів, група порівняння – 30 пацієнтів, 3-тя група контролю – 15 пацієнтів із основної групи I у відповідності до тих же критеріїв «включення/виключення» для завершення клінічного дослідження, а саме удосконалення ЛПК – на тлі базисного лікування застосування препаратів бактеріального лізату та інозину пранобексу разом з навчанням в Астма-школі.

2.2 Матеріали дослідження

Загальна кількість обстежених на I та II етапах пацієнтів становила 105 осіб. Із них 72 жінки та 33 чоловіки середній вік яких становив $(41,19 \pm 1,05)$ року (середній вік жінок $(43,57 \pm 2,31)$ року, чоловіків $(38,16 \pm 1,78)$ року), що проходили лікування на базі кафедри сімейної медицини Одеського національного медичного університету. Усі пацієнти мали персистуючий перебіг астми з різним ступенем тяжкості.

Після поглибленого обстеження 105 пацієнтів було сформовано основну групу та групу порівняння відповідно до ІМТ.

До основної групи увійшли 75 пацієнтів середнім віком $(44,00 \pm 1,15)$ року з НадІМТ або ожирінням, що мали середній ІМТ у групі $(31,67 \pm 0,53)$ кг/м², із них 28 пацієнтів з НадІМТ з ІМТ $(28,61 \pm 0,19)$ кг/м² та 47 пацієнтів з ожирінням різного ступеня тяжкості, що мали ІМТ $33,58 \pm 0,98$ кг/м². Серед них 30 чоловіків та 45 жінок.

З основної когортної групи було виділено 30 пацієнтів з середнім та тяжким перебігом БА на тлі НадІМТ або ожиріння для вивчення поєданого поліморфізму генів *TLR2*, *TLR4*, *FTO* та взаємозв'язку з перебігом захворювання та ІМТ. Із них було 20 жінок і 10 чоловіків, середній вік яких становив $(38,00 \pm 2,15)$ року.

До групи порівняння увійшли 30 пацієнтів, середній вік яких дорівнював $(36,70 \pm 2,01)$ року з БА на тлі НпІМТ, середній ІМТ $(22,67 \pm 0,33)$ кг/м², найбільший ІМТ у груп становив 24,80 кг/м², а найнижчий – 19,00 кг/м². Із них 27 жінок і 3 чоловіки. Серед пацієнтів групи порівняння у 10 осіб також проводилось дослідження поліморфізму генів *TLR2*, *TLR4*, *FTO*. Середній вік цих пацієнтів становив $(37,00 \pm 1,57)$ року. Із них було 8 жінок і 2 чоловіки.

Контрольну групу утворили 20 здорових осіб без проявів будь-яких соматичних захворювань та з НпІМТ (ІМТ $(22,38 \pm 0,32)$ кг/м²). Із них жінок 12, чоловіків – 8 осіб. Середній вік досліджених $(38,50 \pm 1,99)$ року.

Критеріями відбору пацієнтів для групи контролю було: повна відсутність хронічних соматичних та інфекційних захворювань, відсутність гострих захворювань протягом 3 тиж. перед обстеженням, відсутність скарг, показник ІМТ у межах 18,5–24,9 кг/м².

Антропометричні показники та показники компонентного складу тіла обстежених пацієнтів наведено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Антропометричні показники

та показники компонентного складу тіла обстежених пацієнтів

Група	Зріст, см	Маса тіла, кг	ІМТ, кг/м ²	Жирова маса тіла, %	М'язова маса тіла, %	Вісцеральний жир
Основна	164,62± ±1,99	91,22± ±2,79* [^]	31,67± ±0,53* ^{**}	39,42± ±1,18* ^{**}	27,16± ±0,46* ^{**}	11,68± ±0,49* ^{**}
Порівнян ня	166,60± ±1,79	62,57± ±1,88	22,67± ±0,33	28,69± ±1,46	29,41± ±1,46	4,80± ±0,98
Контроль	170,80± ±2,61	66,07± ±2,67	22,38± ±0,32	26,36± ±2,03	31,63± ±1,33	5,70± ±0,45

Примітки:

1.* – $p_{o-p} < 0,001$;2.** – $p_{o-k} < 0,001$;3.[^] – $p_{п-к} < 0,001$.

За даними табл. 2.1 можна стверджувати, що групи однорідні та співставні.

Індекс маси тіла був вищим в основній групі пацієнтів, ніж у групі порівняння та групі контролю ($p < 0,001$; $p < 0,001$ відповідно). Високі показники ІМТ та маси тіла вказують на наявність коморбідної патології, такої як НадІМТ або ожиріння та, у середньому, перевищують масу тіла пацієнтів групи

порівняння на $(28,65 \pm 0,91)$ кг ($p < 0,001$). За іншими антропометричними показниками відмічалась статистична різниця у відсотковому співвідношенні жирової та м'язової маси тіла між основною групою та групами порівняння і контролю ($p < 0,001$; $p < 0,001$ відповідно).

Для II етапу дослідження основна когортна група пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння (75 пацієнтів) була розформована на три групи випадковим методом. До першої групи увійшли 30 пацієнтів, які отримували додатково до базисної терапії розроблений ЛПК, до групи порівняння – 30 пацієнтів, що додатково до базисної терапії проходили навчання в умовах Астма-школи, а 15 пацієнтів увійшли до групи контролю і отримували лише базисну терапію, тому що вони відмовились від додаткового застосування до базисної терапії ЛПК.

Досліджувані групи були рівноцінними за кількістю пацієнтів, які до них були включені, і достатні для репрезентативної вибірки.

2.3 Методи дослідження

У роботі використовували такі методи дослідження: клініко-лабораторні, біофізичні та антропометричні, імунологічні, функціональні, генетичні й статистичні.

2.3.1 Клініко-лабораторні методи дослідження. Клінічне обстеження передбачає оцінку факторів ризику, аналіз скарг, даних анамнезу захворювання, проведення об'єктивного обстеження за загальноприйнятою методикою, антропометричного вимірювання. Детальне вивчення клініко-анамнестичних особливостей перебігу БА на тлі НадМТ або ожиріння проводили із застосуванням анкетно-опитувального методу. Для визначення суб'єктивного стану здоров'я та з'ясування особливостей способу життя (характер харчування, рівень фізичної активності тощо) використовували анкети.

Рівень фізичної активності оцінювався суб'єктивно за опитувальниками та об'єктивно за допомогою крокоміра Torneo A-946BTRN (рис. 2.3).

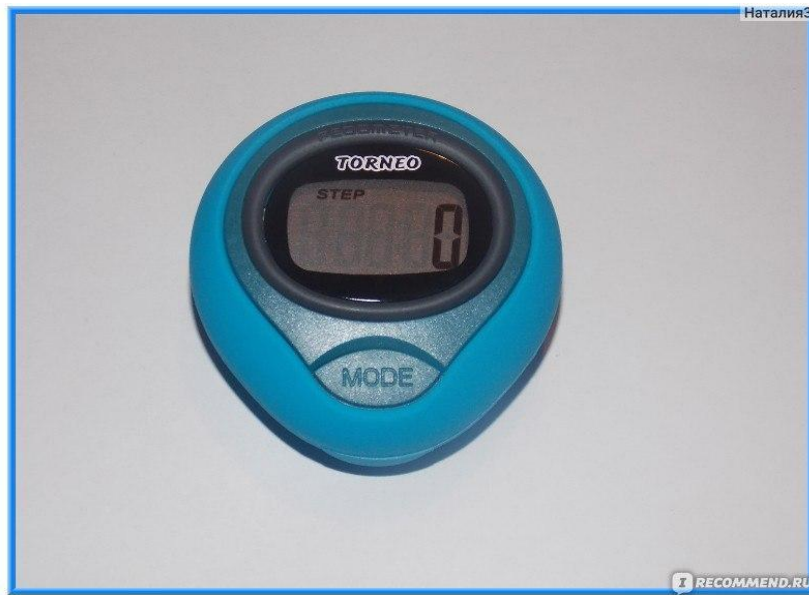


Рис. 2.3 Крокомір Torneo A-946BTRN

Для суб'єктивної оцінки рівня контролю над БА за останні чотири тижні використовували опитувальник АСТ (Asthma Control Test (АСТ; www.asthmacontrol.com) (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

АСТ-тест

Питання	Варіанти відповіді
1. Як часто протягом останніх 4-х тижнів астма заважала Вам виконувати звичайний об'єм роботи (на роботі, на навчанні або вдома)?	1 – весь час 2 – дуже часто 3 – іноді 4 – зрідка 5 – ніколи
2. Як часто протягом останніх 4-х тижнів Ви відмічали у себе утруднене дихання?	1 – частіше, ніж 1 раз на день 2 – 1 раз на день 3 – від 3 до 6 разів на тиждень 4 – 1–2 рази на тиждень 5 – жодного разу

Закінчення табл. 2.2

Питання	Варіанти відповіді
3. Як часто протягом останніх 4-х тижнів Ви прокидалися вночі або раніше, ніж звичайно, через симптоми астми (свистючого дихання, кашлю, утрудненого дихання, відчуття стиснення в грудях або болі в грудях)?	1 – ≥ 4 ночей за тиждень 2 – 2-3 ночі за тиждень 3 – раз на тиждень 4 – 1-2 рази 5 – жодного разу
4. Як часто протягом останніх 4-х тижнів Ви використовували інгалятор "швидкої допомоги" або небулайзер (такі як сальбутамол)?	1 – ≥ 3 рази на день 2 – 1-2 рази на день 3 – 2-3 рази на день 4 – ≤ 1 разу на тиждень 5 – жодного разу
5. Як би Ви оцінили, наскільки Вам вдавалося контролювати астму протягом останніх 4-х тижнів?	1 – зовсім не вдавалося 2 – погано 3 – в деякій мірі 4 – добре 5 – повністю вдавалось контролювати

Загальний аналіз крові проводили методом протокової цитофлуориметрії з венозної крові, що була взята натщесерце, з використанням лазерних напівпровідників та гідродинамічним фокусуванням на аналізаторі Sysmex XT-2000i, XE-2100; Sysmex (Японія).

Кількість лейкоцитів і лейкоцитарна формула визначаються після лізису еритроцитів за допомогою протокової цитофлуориметрії, яка дозволяє аналізувати фізичні і хімічні властивості клітин. Проба крові всмоктується, розбавляється і забарвлюється. Клітини крові потім шикуються в лінію по одному, проходячи через центр протокової камери, в тимчасом як лазерний

промінь, що випромінюється напівпровідником, потрапляє на них і в результаті розсіюється в різних напрямках. Світло, розсіяне фронтально, виловлюється фотодіодом і дозволяє визначити об'єм клітини. Світло, розсіяне латерально, дає інформацію про компоненти клітини (ядра і гранульовані елементи), а латеральне флуоресціююче світло інформує про величину клітинної ДНК і РНК. Світло, розсіяне латерально і флуоресціююче латерально, приймається трубкою фотомультіплікатора. В кінцевому результаті аналізатор відображає два двовимірних зображення:

1) на “4DIFF” (X-вісь відображає інтенсивність латерального світла, а Y-вісь – інтенсивність флуоресціюючого латерального світла) з'являються 5 лейкоцитарних форм і група тіней еритроцитів;

2) на “WBC / BASO” (X-вісь відображає інтенсивність латерального світла, а Y-вісь – інтенсивність фронтального світла) з'являються форми базофілів та інші форми лейкоцитів, і також еритроцитарні тіні.

Для дослідження використовують кілька флуоресцентних міток, які дозволяють проводити одночасний дво-, триколірний і більше аналіз, тому що кожний флуорохром при проходженні через промінь лазера випромінює світло різної довжини хвилі. Найбільш часто як фарбувальна мітка застосовується флуоресцеїзоціанати (FITC), який вловлюється FL-1-детектором (зелений спектр), фікоеритрин (PE) – FL-2-детектором (червоний спектр), менш часто – тандем ціанін-5 / фікоеритрин і піридин-хлорофіл (PerCp, Cy5 / PE) – FL-3-детектором і алофікоціанін (APC) – FL-4-детектором. При виборі поєднань флуорохромів для одночасного визначення декількох клітинних маркерів слід враховувати довжину хвилі джерела світла і здатність оптичної системи приладу розділяти і одночасно реєструвати сигнали від використовуваних флуорохромів.

Рівень *C-реактивного білка* визначався у венозній крові пацієнта за допомогою латекс-турбідиметричного методу на аналізаторі Cobas 6000 (с 501 модуль); Roche Diagnostics (Швейцарія).

Дослідження ліпідного спектра, а саме *ЛПВЩ, ЛПНЩ, загального холестерину, коефіцієнта атерогенності* проводилось ферментативно-

колориметричним методом з венозної крові пацієнтів, яку вони здавали натщесерце на аналізаторі Cobas 6000; Roche Diagnostics (Швейцарія).

Дослідження функції печінки, а саме рівнів *АЛТ* та *АСТ* проводилось кінетичним методом на аналізаторі Cobas 6000; Roche Diagnostics (Швейцарія).

Оцінка рівня *глюкози* крові проводилась ферментативним (гексокіназним) методом з венозної крові на аналізаторі Cobas 6000; Roche Diagnostics (Швейцарія).

Дослідження *сечової кислоти та сечовини* виконувалось методом колориметричного аналізу на аналізаторі Cobas 6000; Roche Diagnostics (Швейцарія).

Дослідження рівня *еозинофільного катіонного білка*, референтні значення: 0,2–24 нг/мл, проводили імунотурбідиметричним методом на аналізаторі Cobas 6000; Roche Diagnostics (Швейцарія).

Імунотурбідиметрія – це кількісне високоточне визначення концентрації специфічних білків за зміною мутності розчину при реакції антиген-антитіло. Саме утворення такого комплексу призводить до підвищення каламутності розчину, яке вимірюється за допомогою приладу. Метод характеризується досить високою чутливістю, яку можна підвищити за рахунок використання латексних частинок. Він легко адаптується до більшості напівавтоматичних і автоматичних аналізаторів, що дозволяє легко впровадити його в практику лабораторій. Імунотурбідиметричне визначення концентрації білків сироватки крові, цереброспінальної рідини, сечі на сьогодні одним з найбільш прогресивних методів клінічної лабораторної діагностики. Імунотурбідиметрія застосовується тоді, коли вміст білка не можна визначити за його ферментативною активністю.

2.3.2 Біофізичні та антропометричні методи дослідження.

Антропометричні методи дослідження. Для визначення довжини тіла стоячи використовували дерев'яний ростомір (точність вимірювання 0,1 см), який виглядає як стояк завдовжки 2 м, закріплений на підставці розміром 70 x 45 см,

з відкидною лавкою на висоті 40 см, для вимірювання зросту сидячи. Пацієнт стоїть на площадці ростоміра спиною до вертикального стояка у випрямленому положенні, торкаючись стояка п'ятками, сідницями, між лопатковою ділянкою та потилицею, руки опущені, п'ятки разом, носки врізнобіч. Голові надають положення, за якого нижній край очної орбіти та верхній край козелка вуха знаходяться в одній горизонтальній площині. На стояку закріплена рухома муфта з горизонтальною планшеткою, яку під час вимірювань опускають до тім'яної кістки обстежуваного без натискання.

Масу тіла вимірювали в положенні пацієнта стоячи, руки вільно звисали паралельно тулубу на вагах-імпедансометрі OMRON BF 51 (рис. 2.4), вимірювання проводили в легкій одежі, натщесерце, точність вимірювання 0,01 кг.



Рис. 2.4 Ваги-імпедансометр OMRON BF 51

Індекс маси тіла розраховували за формулою:

$$IMT = m/p^2,$$

де m – маса тіла (кг); p – зріст (m^2).

Для оцінки частки жирової та м'язової маси використовували метод біоелектричної імпедансометрії (БЕІ), який теж виконували на вагах-імпедансометрі OMRON BF 51 (Японія) [83, 84, 85]. Метод діагностики БЕІ простий у виконанні, можливе швидке отримання результату, відносно дешевий і неінвазивний. Імпедансометрія – це комплексний опір тканин, який складається з омичного (активного) і ємнісного (реактивного) опору, що відбиває електробиологічний потенціал клітин живої тканини. Сьогодні визнано, що оболонка клітини подібна до обкладки конденсатора, а її внутрішній вміст і міжклітинна речовина визначають величину омичного опору. Разом із виміром імпедансу окремих клітин з'явилася можливість фізико-математичного обґрунтування електропровідності живої тканини в цілому. Сучасними дослідженнями показано, що імпеданс тканин залежить від об'єму екстрацелюлярної рідини в організмі, а величина сектора позаклітинної рідини в організмі взаємозалежна з жировою масою тіла. Метод БЕІ заснований на тому, що жир – це тканина, яка має низьку електропровідність, а інші тканини організму, такі як м'язи, кровоносні судини, кістки, містять багато води, тому є добрими провідниками електричного струму. Нам уявляється за доцільне використання методу БЕІ з метою діагностики НадМТ та ожиріння, а також для контролю ефективності проведеної терапії у цих пацієнтів. Для побудови шкали щодо визначення складу тіла прилад, який ми використовували, враховує повний електричний опір, а також вік, стать, масу тіла, зріст. Потім обчислює показники, які вже переведені у відсоток вмісту жиру, вмісту м'язів у організмі в цілому та вісцерального жиру. Дані зчитуємо на дисплеї.

Для підвищення точності вимірювання його слід виконувати у пацієнта до прийому їжі та більше ніж через 1 год після прийому рідини, у стані спокою. Пацієнт, стоячи на вагах-імпедансометрі босими стопами на електроді, тримається руками за другий електрод. Вимірювання відбуваються таким чином: слабкий електричний струм із частотою 50 кГц і силою менше 500 мкА, який не відчувається, проходить через тіло людини і вимірює електропровідність тканин

організму, яка потім перетворюється в показники імпедансу тканин, тобто показує склад тіла: жирову масу, м'язову масу та основний обмін у спокої.

Виключалися випадки збільшеного ІМТ за рахунок м'язової маси, а також випадків надмірної маси вісцерального жиру при нормальному ІМТ.

2.3.3 Імунологічні методи дослідження. Рівні IgA, IgM, IgE, IgG, CD3+/CD19, CD4+/CD8-, CD4-/CD8+, CD3+/CD56+, CD3-/CD56+, CD3-/CD19+, CD14, циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) визначались методом протокової цитофлуориметрії на апараті Cobas 6000; Roche Diagnostics (Швейцарія).

В основі протокової цитофлуориметрії лежить проведення фотометричних і флуоресцентних вимірювань окремих клітин, які перетинають одна за одною разом з потоком рідини лазерний промінь монохроматичного світла. Фотометричні канали використовуються для оцінки розмірів клітин і внутрішньоклітинних структур. Частинки, що відрізняються за розмірами, по-різному розсіюють світло, при цьому характер розсіювання залежить від співвідношення довжини хвилі світла і діаметра частинок. При одночасній реєстрації бічного і прямого світлорозсіювання можливо виділити всі клітинні популяції лейкоцитів. У цьому разі вдається визначити фізичні властивості будь-якої незабарвленої клітини (розмір, гранулярність) і, таким чином, розділити аналізовану клітинну популяцію на окремі субпопуляції (наприклад, лейкоцити периферичної крові на лімфоцити, моноцити і гранулоцити).

Імуноцитофлуориметричний аналіз клітин проводиться за п'ятьма основними параметрами: дві характеристики світлорозсіювання клітин: FSC (forward side scatter) – показник прямого світлорозсіювання; ортогональний SSC (90°) (side scatter) – показник бокового світлорозсіювання; три канали детекції специфічного флуоресцентного сигналу барвника на різній довжині хвилі.

Референтні значення для показників такі: IgA–0,70–4,00 г/л; IgM–0,40–2,30 г/л; IgG–7,0–16,00 г/л; IgE–до 100 г/л; Т-лімфоцити CD3+/CD19 (%) – 54–83; Т-хелпери/Т-індуктори CD4+/CD8-(%) – 26–58; Т-супресори/Т-цитотоксичні клітини CD4-/CD8+ (%) – 21–35; цитотоксичні клітини CD3+/CD56+(%) –

3–8; NK-клітини CD3-/CD56+(%) – 5–15; В-лімфоцити CD3-/CD19+(%): 5–14; моноцити/макрофагів (CD14)(%) – 6–13; циркулюючі імунні клітини: великі (оптичні одиниці) – до 20,0; середні (оптичні одиниці) – 60,0–90,0; малі (оптичні одиниці) – 130,0–160,0.

Рівень sIgA визначали методом імуноферментного аналізу. Матеріалом для дослідження слугувала слина пацієнта. 100 мг матеріалу змішували з 5 мл миючого буфера, що входить в набір, після цього центрифугували протягом 10 хв при 3000 об / хв. Супернатант в кількості 1 мл переносили в пробірку Eppendorf, центрифугували ще протягом 5 хв при 13 000 об/хв. Референтні значення –40–170 мкг/мл.

2.3.4 Функціональні методи дослідження. Для об'єктивної оцінки функції зовнішнього дихання (ФЗД) проводили *спірографію* на спірографі Alpha (Німеччина) (рис. 2.5).



Рис 2.5 Спірограф Alpha

Дослідження проводилось вранці натщесерце. Перед дослідженням пацієнту рекомендувалось знаходитися в спокійному стані протягом 30 хв, а також припинити прийом бронхолітиків не пізніше як за 12 год до початку дослідження.

Після звичайного спокійного дихання проводили дихальний маневр: пацієнту пропонувалось зробити максимально глибокий вдих, а потім максимально глибокий вкрай різкий і тривалий (не менше 6 с) видих. Так визначається форсована життєва ємність легень (FVC) – об'єм повітря, який можна видихнути при форсованому видиху після максимального вдиху (в нормі становить 70–80 % VC). Як заключний етап дослідження проводили запис максимальної вентиляції легень – максимального об'єму повітря, який може бути провентилюваний легеньми за 1 хв, він характеризує функціональну здатність апарату зовнішнього дихання і в нормі становить 50–180 л.

При аналізі спірографічної кривої, отриманої в маневрі з форсованим видихом, вимірюють певні швидкісні показники, а саме показник життєвої ємності легень (VC), форсованої життєвої ємності легень (FVC), об'єму форсованого видиху за першу секунду (FEV_1), об'єму форсованого видиху за 6 секунд (FEV_6) та пікової об'ємної швидкості видиху (PEF). Також, ми вивчали показник миттєвої об'ємної швидкості після видиху 25 % (FEF_{25}), 50 % (FEF_{50}), 75 % (FEF_{75}) та їхнє співвідношення 25–75 % (FEF_{25-75}).

2.3.5 Молекулярно-генетичні методи дослідження. Виділення ДНК з клітин букального епітелію проводили за модифікованою методикою з Chelex в пробірку Eppendorf до аплікатора із зішкрібком епітеліальних клітин вносили 200 мкл 5 % розчину Chelex 100 у стерильній дистильованій воді (Chelex в натрієвій формі, 100–200 Bio-Rad). Перед додаванням смоли перемішували до гомогенного стану піпеткою з широким отвором і відбирали аліквоту безпосередньо під час перемішування. Інкубували при 56 °C 30 хв з постійним перемішуванням на термошейкер. Потім інкубацію проводили при 96 °C протягом 8 хв, періодично струшуючи. Після інкубації центрифугували (на центрифусі Eppendorf Centrifuge 5424) при 12 000 g 3 хв. Концентрацію і чистоту препарату ДНК визначали на спектрофотометрі (Nanophotometer, Implen), відібравши аліквоту 5 мкл безпосередньо з пробірки з розчином ДНК. Для ПЛР відбирали 5 мкл супернатанта.

Генотипування проводили шляхом виділення алельних варіантів гена.

Ген *FTO* (Т/А) SNP rs9939609 генотипували ARMS-PCR з використанням праймерів: Fout: 5'-TGG CTC TTG AAT GAA ATA GGA TTC AGA A-3'; Rout: 5'-AGC CTC TCT ACC ATC TTA TGT CCA AAC A-3', Fin: 5'-TAG GTT CCT TGC GAC TGC TGT GAA TAT A-3', Rin: 5'-GAG TAA CAG AGA СТА TCC AAG TGC ATC TCA-3

Ампліфікації проводили на термоциклері CFX96 (Bio-Rad), за таких умов: початкова денатурація протягом 5 хв при 94 °С (20 94 °С, 30 63 °С, 40 72 °С) 35 циклів, 3 хв 72 °С.

Фракціонування продуктів ампліфікації проводили в горизонтальному 2 % агарозному гелі, приготовленому на одноразовому трис-боратному буфері (1xTBE), при напрузі 100 В протягом 45 хв. Маркер молекулярної маси – ДНК pUC19: Msp1.

Агарозний гель фарбували бромистим етидієм і візуалізували у прохідному ультрафіолетовому світлі. Для гена *FTO* (Т/А) розмір амплікона для зовнішніх праймерів- 321 п.н., Т-allele: 178 п.н., А-allele: 201 п.н.).

Алельні варіанти генів *TLR2* (поліморфізм Arg753Gln А / G) і *TLR4* (поліморфізм Thr399Ile) виявляли методом ПЛР-ПДРФ в 20 мкл буферного розчину (фірма «Fermentas») і 100 нм кожного олігонуклеотидного праймера, 100-150 нг ДНК. Генотипування поліморфізму в нуклеотидній позиції – 753 гена *TLR2* проводили з використанням праймерів: прямий 5'- CAT TCC CCA GCG CTT CTG САА GCT CC-3' і зворотний 5'-CCT TGC AGA CCA GGA GT-3'. Генотипування поліморфізму в нуклеотидній позиції – 399 гена *TLR4* проводили з використанням праймерів: прямий 5'- GGT TGC TGT TCT САА AGT GAT TTT GGG AGA A-3' і зворотний 5'- GGA AAT CCA GAT GTT СТА GTT GTT СТА AGC C-3' (ЗАТ «Синтол», Росія). Ампліфікацію проводили на приладі CFX96 (Bio-Rad). Початкова денатурація – 95 °С протягом 5 хв, ПЛР протягом 35 циклів: денатурація при 95 °С протягом 30 с, випалювання при температурі 62 °С протягом 30 с і елонгація при 72 °С – 30 с, остаточна елонгація 3 хв при 72 °С.

Після ПЛР 5 мкл реакційної суміші, що містить ампліфіковані фрагменти завдовжки 129 п. н. гена *TLR2* і 129 п. н. гена *TLR4* інкубували при 37 °С протягом 16–20 год з додаванням 5 од. ендонуклеази рестрикції *Msp1* для *TLR2* і *Hinf1* для *TLR4* (Fermentas) в буфері, рекомендованому виробником. Фракціонування продуктів ампліфікації проводили в горизонтальному 2 % агарозному гелі, приготовленому на одноразовому трисборатному буфері (1xTBE), при напрузі 100 В протягом 45 хв. Агарозний гель фарбували бромистим етидієм і візуалізували у прохідному ультрафіолетовому світлі. Маркер молекулярного ваги ДНК pUC19: *Msp1 TLR2*: А-алель детектується як один фрагмент завдовжки 129 п. н., а G-алель – як два фрагменти завдовжки 104 і 25 (на електрофорезі непомітний) п. н.; *TLR4*: 124 – поліморфний алель, нормальний алель представлений двома фрагментами – 98 і 26 п. н. (додаток А).

2.4 Лікувально-профілактичний комплекс

На II етапі дослідження пацієнтам було запропоновано додатково до базисного лікування застосування ЛПК. Лікувально-профілактичний комплекс включав навчання в Астма-школі разом з фармакологічною корекцією. Пацієнтам основної групи та групи порівняння згідно з дизайном дослідження було запропоновано навчання в Астма-школі.

Базисне лікування БА проводилось відповідно до міжнародних і вітчизняних погоджувальних документів GINA (2016–2019 рр.) та Наказу МОЗ України від 08 жовтня 2013 р. № 868 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги Бронхіальна астма» [61] (див. рис. 2.2).

Пацієнти отримували базисну терапію – інгаляційні ГКС (беклометазон дипропіонат 100 мкг), комбінований β_2 -агоніст тривалої дії (комбінований LABA формотерол 12/24 мкг через 12 год) з М-холіноблокатором (тіотропію бромід по 18 мкг 1 раз на добу), β_2 -агоніст короткої дії за потреби. У деяких

випадках як додаткову терапію застосовували теофіліни уповільненого вивільнення (теотард).

2.4.1 Астма-школа. Програма навчання у Астма-школі включала: цикл теоретичних та практичних занять, де пацієнти отримують теоретичні та практичні навички у дієтотерапії, дихальній гімнастиці та лікувальній фізкультурі.

Розроблена програма занять включає 5 групових і 9 індивідуальних занять. На групових заняттях розглядаються такі питання:

- поняття про БА, анатомія та фізіологія дихальної системи;
- базисна терапія БА;
- роль інгаляційних кортикостероїдів у лікуванні БА;
- загострення БА та її терапія. Нічна астма;
- немедикаментозні методи лікування БА.

Індивідуальні заняття включали рекомендації щодо дієтотерапії, дихальної гімнастики, лікувальної фізкультури.

Дієтотерапія є важливою частиною у лікуванні пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння. Нами були дані рекомендації щодо харчування пацієнтів. У дні, коли не було фізичних навантажень, дефіцит калорійності становив 10 % добової потреби в енергії; у дні фізичних навантажень – суворе дотримання калоражу з метою стимулювання організму до витрати власних запасів енергії. Нашим пацієнтам рекомендувалось таке:

1) дробне харчування: три-чотири рази на добу (3 основних прийоми їжі плюс перекуси, якщо інтервал між прийомами їжі був більше 5 год) з інтервалами між прийомами їжі 4 год;

2) рекомендовано відмовитися від молока, вершкового масла, сирів високої жирності (більше 20 %) і молочнокислих продуктів жирністю більше 2 %, жирних сортів м'яса і птиці (цільове споживання холестерину <150 мг / добу, насичених жирів <7 %, загальна частка жирів в добовому раціоні – 25–27 % калорійності). Перевага віддавалася рослинним оліям;

3) як джерела білка – нежирні сорти м'яса (телятина, дичина), риба, в першу чергу жирна, бобові, горіхи (денне споживання білка – 18–25 % денного калоражу, співвідношення тваринного / рослинного білка в денному раціоні від 60/40 у дні фізичних навантажень до 50/50 – у дні відпочинку);

4) обмеження споживання хлібних/кондитерських виробів з борошна вищого сорту до 250 г на добу. Перевагу віддавали хлібу та хлібобулочним виробам з цільнозернового борошна, борошна грубого помелу, з висівками (25 % від загальної кількості спожитого хліба на добу), а також крупам (крім манки), макаронним виробам з пшениці твердих сортів у помірній кількості;

5) не менше 500 г овочів на добу. Перевага цільним фруктам, а не сокам, тому що в них більше розчинних і нерозчинних харчових волокон. Рекомендована кількість розчинних і нерозчинних харчових волокон зі злаків, овочів і фруктів: не менше 25 г/добу для жінок і не менш 35 г/добу для чоловіків;

б) повна відмова від вживання солодких газованих напоїв, компоту, «фаст-фуду»;

7) збільшилась кількість споживання продуктів, що стимулюють імунну систему: вівсяна крупа (цинк, селен, клітковина, вітаміни Е та В); оливкова олія (омега 3, вітамін Е); продукти, що містять лакто- та біфідобактерії, а саме «живі» кисломолочні вироби; введення в раціон кіноа та насіння чіа.

Усім пацієнтам детально було надано рекомендації щодо збільшення фізичної активності [12, 100, 172,1 92].

Так, спеціальна дихальна гімнастика була застосована для поліпшення клініко-функціонального стану хворих БА на тлі НадМТ або ожиріння; оптимізації роботи дихальної системи за рахунок тренування дихальної мускулатури; підвищення емоційного тону пацієнтів. У пацієнтів тренування проводилось, в основному, у фазі ремісії БА, рідше – у фазі згасаючого загострення на тлі стабілізації стану, досягнутого медикаментозним лікуванням (додаток Б).

Дихальну гімнастику було рекомендовано проводити щодня, бажано в один і той самий час (за 30 хв до сніданку або через годину-півтори після сніданку та

ввечері за 30 хв до вечері або через годину-півтори після). На одне заняття бажано відводити 30 хв, повторюючи одну і ту ж вправу спочатку 8 разів, поступово збільшуючи до 16 разів. Між вправами необхідно робити відпочинок на 10–15 с.

При правильному виконанні вдиху носом крила його підтягуються до перегородки, що супроводжується характерною ознакою – «шмиганням». Відпрацювання лікувального різкого вдиху носом займає 8–10 хв, протягом яких вся увага пацієнта фіксується на необхідності точного виконання індивідуально підібраного субмаксимального вдиху носом під час подальших занять.

Крім цього, хворим було проведено інструктаж щодо можливості появи симптомів гострої гіпервентиляції (у вигляді запаморочення, миготіння «мушок» в очах, відчуття «грудки» в горлі, стискання в грудній клітці, появи сухих свистячих хрипів, кашлю). Було наголошено на необхідності припинення самим хворим виконання навантаження при появі цих суб'єктивних відчуттів.

Одним із компонентів лікування пацієнтів з БА є КДФН. Воно має бути проведено у пацієнтів з БА, особливо на тлі НадМТ або ожирінням (додаток В).

Фізичні вправи при лікуванні БА нормалізують діяльність ЦНС і апарату зовнішнього дихання. Під впливом спеціальних фізичних вправ знижується тонус гладкої мускулатури бронхів, зменшується набряк слизової оболонки, тобто усуваються основні патофізіологічні механізми порушення бронхіальної прохідності. При цьому відновлюються і закріплюються нормальні вісцеро-моторні і вісцеро-вісцеральні рефлексі, ліквідуються джерела патологічної імпульсації.

Заняття починають і закінчують легким масажем або самомасажем, плечового пояса і грудної клітки. Тривалість заняття – 5–10 хв (залежно від стану хворого). Темп виконання вправ – повільний; кількість повторень кожної вправи – 3–5 разів.

Завдання тренувального періоду: нормалізувати тонус центральної нервової системи (ліквідація застійного патологічного вогнища), знизити загальну напруженість; зменшити спазм бронхів і бронхіол, поліпшити вентиляцію

легень; відновити механізм повного дихання з переважанням тренування видиху; зміцнити м'язи, які беруть участь в акті дихання, а також збільшити рухливість діафрагми і грудної клітки; навчити хворого довільного розслаблення м'язів і основ аутогенного тренування; навчити хворого управління своїм диханням під час нападу.

Рекомендації щодо фізичних вправ для пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння викладені у додатку В.

Тривалість заняття лікувальною гімнастикою – 20 хв і більше (1 рази на день). Темп виконання вправ – повільний або середній. Кількість повторень кожної вправи – 4–5 разів; поступово вона збільшується до 8–10 раз або більше, що вирішується в індивідуальному порядку.

Також пацієнтам було рекомендовано щодня займатися дозованою ходьбою. При ходьбі слід звертати увагу на подовжений видих, який повинен бути в 1,5–2 рази довший за вдих, і поступово збільшувати дистанцію. Починаючи зі звичного режиму ходьби 3 тис. кроків за день поступово збільшувати навантаження (500–1000 кроків на тиждень) до 8–10 тис. кроків на день.

Пацієнтам з легким і середнім ступенем тяжкості захворювання було рекомендовано дозоване плавання за такими умовами: до занять приступають через 2–3 тиж після загострення, під час плавання видих здійснюється в воду, долаючи опір води; при цьому відбувається тренування дихальної мускулатури.

Ефективність застосування КДФН оцінювали на підставі самопочуття хворого (частота нападів, їхня тривалість), за можливість – показників функції зовнішнього дихання (частоти дихання, форсованої ЖЄЛ тощо), кровообігу (ЧСС, АТ). Також пацієнтам було запропоновано вести щоденник самоконтролю.

2.4.2 Фармакологічна корекція. Разом з навчанням у Астма школі додатково до базисного лікування пацієнтам основної групи було запропоновано застосування препаратів бактеріального лізату по 7,0 мг щодня протягом 30 днів

(за інструкцією – 10 днів на місяць з 20-денною перервою 3 міс поспіль) «Бронхонал», Лек, компанія «Сандоз», Польща/Словенія (№ UA/14314/01/01 від 09.04.2020 р. Наказ № 824 (2) від 09.04.2020 р.) разом з інозином пранобексом у дозі 1000 мг тричі на добу 4 тиж поспіль «Новірин», Київський вітамінний завод, АО, м. Київ, Україна (№ UA/12436/01/01 від 12.04.2017 р. до 01.01.2050 р. Наказ № 424 (2) від 12.04.2017 р.).

Оцінювали ефективність ЛПК у пацієнтів з БА у досліджуваних групах через 7, 20, 32 тиж від початку застосування лікарських засобів.

Запропонований ЛПК оцінювали за допомогою порівняння даних АСТ-тесту (астма-контроль), показників рівня системного запалення (ЕСР – еозинофільний катіонний білок, швидкість зсідання еритроцитів) та показників імунної системи, а саме sIgA, Т-лімфоцитів (CD3+, CD19-), Т-хелперів/Т-індукторів (CD4+, CD8-), Т-супресорів/Т-цитотоксичних клітин (CD4-, CD8+), НК-клітин (CD3-, CD56+), цитотоксичних клітин (CD3+, CD56+), В-лімфоцитів (CD3-, CD19+), показників функції зовнішнього дихання (FEV₁, PEF), частоти захворюваності на ГРЗ, загострень БА, та кількості госпіталізацій за період спостережень.

2.5 Статистичні методи аналізу

У дослідженні використовували дисперсійний, кореляційний, регресійний, дискримінантний методи аналізу. Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета програм.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням методів параметричного та непараметричного аналізу. Дескриптивні (описові) характеристики для показників, вимірюваних у кількісній шкалі, були подані медіаною та середнім значенням (показниками положення). При порівняльному аналізі незалежних груп використовували критерій Стьюдента для непарних вибірок (при дотриманні умов гомоскедастичності та нормальному розподілі

даних) і критерій Манна – Уїтні (для гетероскедастичних даних з іншим типом розподілу).

Взаємозв'язок ознак вивчали за допомогою кореляційного аналізу методом Спірмена (r), для оцінки зв'язку між якісними та кількісними ознаками застосовували критерій χ^2 Пірсона.

Вивчення впливу факторів ризику проведено методом факторного аналізу з визначенням головних компонент. Для оцінки діагностичної значущості застосованих методів дослідження проводили розрахунок стандартних операційних характеристик: чутливості, специфічності, прогностичності позитивного та негативного результату, діагностичної точності.

Ефективність профілактики та лікування за розробленою програмою аналізували за показниками: відносний ризик (ВР; RR – relative risk), зниження відносного ризику (ЗВР; RRR – relative risk reduction), кількість хворих, які потребують лікування (КХПЛ; NNT – number needed to be treated).

Обробку результатів дослідження проводили з використанням ліцензованих програмних продуктів MS Excel 2018, Statistica 7.0.

2.6 Забезпечення вимог біоетики

В українському законодавстві правові та етичні питання при проведенні клінічних випробувань розглядаються в статтях 7 і 8 Закону України «Про лікарські засоби»; в «Інструкції про проведення клінічних випробувань лікарських засобів і експертизу матеріалів клінічних досліджень», затвердженій МОЗ України (наказ № 281 від 01.11.2000 р.); у «Типовому положенні про комісію із питань етики», затвердженому МОЗ України (наказ № 281 від 01.11.2000 р.); в «Методичних рекомендаціях по клінічному випробуванню лікарських засобів в Україні» (1999 р.). Участь пацієнтів у

даному дисертаційному дослідженні здійснювалася на основі письмової згоди. Використовувалися тільки зареєстровані в Україні лікарські засоби та ліцензовані методики. Дослідження проводилося зі збереженням конфіденційності особистої інформації про пацієнтів.

РОЗДІЛ 3
КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАТУС ПАЦІЄНТІВ
З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ НА ТЛІ
НАДМІРНОЇ МАСИ ТІЛА АБО ОЖИРІННЯ

3.1 Особливості клініко-функціонального перебігу бронхіальної астми у пацієнтів на тлі надмірної маси тіла або ожиріння

Усього обстежено 105 пацієнтів з основним діагнозом БА, середній вік яких становив $(41,19 \pm 1,05)$ року, із них 72 жінки з середнім віком $(43,57 \pm 2,31)$ року і 33 чоловіки, середній вік яких дорівнював $(38,16 \pm 1,78)$ року. За даними антропометричного дослідження, 75 пацієнтів мали НадМТ або ожиріння (ІМТ $(31,67 \pm 0,53)$ кг/м²), які за дизайном дослідження увійшли до основної групи. До групи порівняння увійшло 30 пацієнтів, середній вік яких був $(36,7 \pm 2,01)$ року з НпІМТ (ІМТ $(22,67 \pm 0,33)$ кг/м²). Також з метою порівняння деяких лабораторних показників нами було обстежено 20 соматично здорових пацієнтів з ІМТ $(22,38 \pm 0,32)$ кг/м², із них жінок – 12, чоловіків – 8 осіб. Середній вік становив $(38,5 \pm 1,99)$ року (контрольна група).

Пацієнти, що увійшли до досліджуваних груп були розділені відповідно до тяжкості перебігу (таблиця 3.1).

При зборі анамнезу нами приділено увагу анамнезу дитинства, адже епідеміологічні дані свідчать, про те, що становлення адаптивного імунітету відбувається саме у дитячому віці. Нами були розроблені карти-анкети, де пацієнти за допомогою лікаря відповідали на питання, за можливістю згадати, щодо перенесених захворювань у дитинстві, частоти прийому антибактеріальних препаратів тощо (додаток Г).

Розподіл обстежених пацієнтів
відповідно до тяжкості перебігу бронхіальної астми

Група	Перебіг	Кількість пацієнтів
Основна (n=75)	Легкий	15
	Середньої тяжкості	35
	Важкий	25
Порівняння (n=30)	Легкий	20
	Середньої тяжкості	10

У наведеній табл. 3.1 видно, що у групі пацієнтів з НадМТ або ожирінням переважали пацієнти з важким та середнім ступенем тяжкості перебігу, тимчасом, як пацієнти групи порівняння мали більш легкий перебіг, пацієнтів з важким ступенем перебігу БА у цій групі не було.

У пацієнтів основної групи в залежності від тяжкості перебігу відзначалась різна частота захворювань на респіраторні інфекції у дитячому віці, а саме риніти, синусити та бронхіти. Так більшість пацієнтів з легким ступенем перебігу 12 (80,00 %) осіб хворіли в середньому 5 разів на рік, а 40 (66,67 %) пацієнтів з середнім та тяжким перебігом – 10 разів на рік та більше. У пацієнтів групи порівняння відзначалась схожа тенденція, але тільки 10 (33,33 %) осіб хворіли більше 10 разів на рік і захворюваність була більш низькою. Серед найрозповсюдженіших захворювань у пацієнтів групи порівняння діагностувалися риніти у 28 (93,33 %) випадках, синусити та бронхіти виявлялися значно рідше, а саме 11 (36,67 %) осіб.

Пацієнти, що увійшли до групи контролю, хворіли більше 10 разів на рік у дитинстві тільки у 5 (22,00 %) випадках, найчастішими захворюваннями були риніти у 18 (93,00 %) осіб та бронхіти у 4 (19,00 %).

При зборі менш віддаленого анамнезу, а саме захворюваності за останній рік та зв'язку бактеріально-вірусних захворювань із загостренням та зменшенням контролю БА нами були отримані такі результати. Пацієнти основної групи хворіли на бактеріально-вірусні інфекції 5–9 разів за останній рік, при цьому 58 (77,33 %) пацієнтів відмічали погіршення контролю основного захворювання під час та після перенесених бактеріально-вірусних захворюваннях. Частіше за все, а саме у 83 % випадків, у пацієнтів діагностували ГРЗ та ГРВІ. У епідемічний період на грип захворіли 21 (28 %) пацієнт, необхідно відмітити, що жодний пацієнт не мав щеплення від грипу.

Пацієнти групи порівняння також частіше за все хворіли на ГРЗ та ГРВІ, а саме у 23 (76,67 %) випадках 4–7 разів на рік, а 18 (60 %) пацієнтів відмічали зменшення контролю БА у зв'язку з бактеріально-вірусними захворюваннями. У епідемічний період на грип захворіли 5 (16,67 %) пацієнтів групи порівняння. Люди, що увійшли до групи контролю хворіли на ГРЗ та ГРВІ 4–5 рази на рік у 17 (85 %) випадках.

Доведено, що нераціональне використання антибактеріальних препаратів має негативно впливає на організм та діє на розвиток алергічних захворювань, тому при опитуванні ми цікавилися, як саме лікували пацієнта в дитинстві та як часто застосовували антибактеріальні препарати. Пацієнти основної групи приймали антибіотик у середньому 3,5 рази на рік, з них пацієнти, що мали важкий ступінь перебігу БА, приймали антибіотики частіше – до 4–5 разів на рік, кореляційний зв'язок між тяжкістю перебігу БА та частотою прийому антибактеріальних препаратів у дитячому віці за Пірсоном $r=0,87$. У групі порівняння середній рівень прийому антибіотиків збігався з показниками контрольної групи, а саме 0,5–1,5 рази на рік.

Пацієнти основної групи за останній рік застосовували антибактеріальні препарати 2,5–4 рази на рік, пацієнти групи порівняння 1,5–2,5 рази на рік, особи, що увійшли до контрольної групи, 0,5–1 раз на рік. Серед антибактеріальних препаратів найчастіше застосовували цефалоспорини 3–4-го покоління та макроліди.

Поряд з нераціональним використанням антибіотиків сьогодні у пульмонологів наріжним каменем постає питання нераціонального використання β 2-агоністів короткої дії. Було встановлено, що 56 (74,67 %) пацієнтів основної групи та 21 (70,00 %) пацієнт групи порівняння отримували препарати «швидкої допомоги» у вигляді β -2-агоністів короткої дії (БАКД) та часом використовували ці препарати замість базисної терапії, бо вважали, що цього достатньо для контролю БА.

Серед пацієнтів основної групи частота госпіталізацій на рік становили від 2 до 7 разів. Пацієнти з тяжким ступенем перебігу частіше потребували стаціонарної допомоги, проте нами було відмічено, що не завжди загострення супроводжувалось госпіталізацією та навпаки. Загострення перебігу БА в основній групі відмічались 4–8 разів на рік і відрізнялись у пацієнтів з перебігом різної тяжкості. Пацієнти групи порівняння зверталися за стаціонарною допомогою рідше, а саме 1–5 разів на рік, як і в основній групі, пацієнти з більш тяжким перебігом частіше зверталися за стаціонарною допомогою. Загострення у цій групі пацієнтів траплялися 3–5 разів на рік.

Щодо алергологічного анамнезу, то 23 (30,67 %) пацієнти основної групи не мали проявів алергії інших органів-мішеней. Ті пацієнти основної групи, що мали алергічні прояви дихальних шляхів у анамнезі частіше за все відзначали алергію на різні рослини, а саме 21 (28,00 %) пацієнт; на другому місці були шкірні та гастроінтестинальні алергічні прояви до харчових продуктів і побутової хімії. У групі порівняння відповідно у 8 (26,67 %) пацієнтів не було інших алергічних проявів, проте діагностовано поєднану алергію на рослини та харчові продукти у 15 (50 %) пацієнтів. Алергічні прояви, що мали спадковий характер спостерігалися у 56 (74,67 %) пацієнтів основної групи, у 12 (40,00 %) групи порівняння та у 4 (20,00 %) групи контролю. У 30 (40,00 %) пацієнтів основної групи БА мала спадковий характер та була відмічена у близьких родичів, у групі порівняння 5 (6,67 %) відповідно.

Важливе значення у перебігу та контролі БА мають умови праці. Сирі, підвальні приміщення, приміщення з великою кількістю пилу або навпаки

роботи на свіжому повітрі з високою концентрацією пилу або рослинного пилку негативно впливають на пацієнтів з БА. Серед пацієнтів основної групи 34 (45,33 %) мали допустимі умови праці, 31 (41,33 %) – працювали на шкідливому виробництві і тільки 10 (13,33 %) хворих працювали в оптимальних умовах, відповідно до Кодексу законів про працю України. У групі порівняння – це 11 (36,67 %), 15 (50,00 %), 4 (13,33 %) пацієнти відповідно, що приблизно однаково.

Перші прояви БА у 59 (78,67 %) пацієнтів основної групи та у 24 (80,00 %) пацієнтів групи порівняння були тотожними, частіше за все спостерігалися напади ядухи на фоні застудного захворювання, грипу або пневмонії або невдовзі після і тільки 16 (21,33 %) пацієнтів основної групи та 6 (20,00 %) пацієнтів групи порівняння почали відчувати ядуху на фоні соматичного благополуччя. Також тригером у загостренні перебігу БА як у пацієнтів основної групи, так і у пацієнтів групи порівняння була зміна погодних умов, вогкість, застудні захворювання. Частіше загострення відзначали у весняно-осінній період – 60 (57,14 %) пацієнтів обох груп. Кількість загострень у пацієнтів основної групи була більшою, становили 2,4–3,2 рази на рік проти 1,0–1,3 рази у групі порівняння ($p \leq 0,05$).

Пацієнти проходили тест на оцінку фізичної активності та відмічали кількість пройдених кроків за день (за допомогою крокоміра Torneo A-946BTRN). Так, було визначено, що більшість пацієнтів основної групи та групи порівняння проходять не більше 2 тис. кроків на день, і лише 14 (13,33 %) пацієнтів проходять у середньому 3 тис. кроків на день, але не щодня. Пацієнти групи контролю проходили у середньому 4 тис. кроків на день. При проведенні оцінки ФА було встановлено, що більшість пацієнтів основної групи та групи порівняння мали низький рівень ФА – $(11,00 \pm 1,2)$ бала, високий рівень ФА не визначався в жодного пацієнта.

Також, було визначено, що 30 (43,05 %) пацієнтів палять, у середньому по 0,5–1 пачці цигарок на день, 12 пацієнтів із 30 палять по 1–4 цигарки на день, 4 пацієнти з 30 палять по 1 пачці на день. Стаж куріння у середньому сягав $(23,00 \pm 1,3)$ року, найбільший стаж куріння – 37 років, найменший – 2,5 роки.

Спортивні секції або тренажерну залу не відвідував жодий пацієнт, іноді у домашніх умовах фізичні вправи виконували 14 (13,3 %) пацієнтів обох груп.

Дихальну гімнастику проводили 44 (58,67 %) пацієнти основної групи та 18 (60,00 %) пацієнтів групи порівняння, але лише на початку виникнення БА, на момент проведення дослідження ніхто не практикував дихальні вправи.

Також було встановлено, що 52 (69,33 %) пацієнти основної групи та 21 (70,00 %) пацієнт групи порівняння не регулярно застосовують базисну терапію та самовільно відмінюють чи змінюють препарати. А з 32 пацієнтів, що постійно застосовують базисну терапію, у 9 (28,13 %) випадках не дотримуються техніки застосування інгаляційних пристроїв, що робить базисну терапію не дієвою.

Для оцінки контролю астми нами було застосовано АСТ-тест (рис. 3.1).

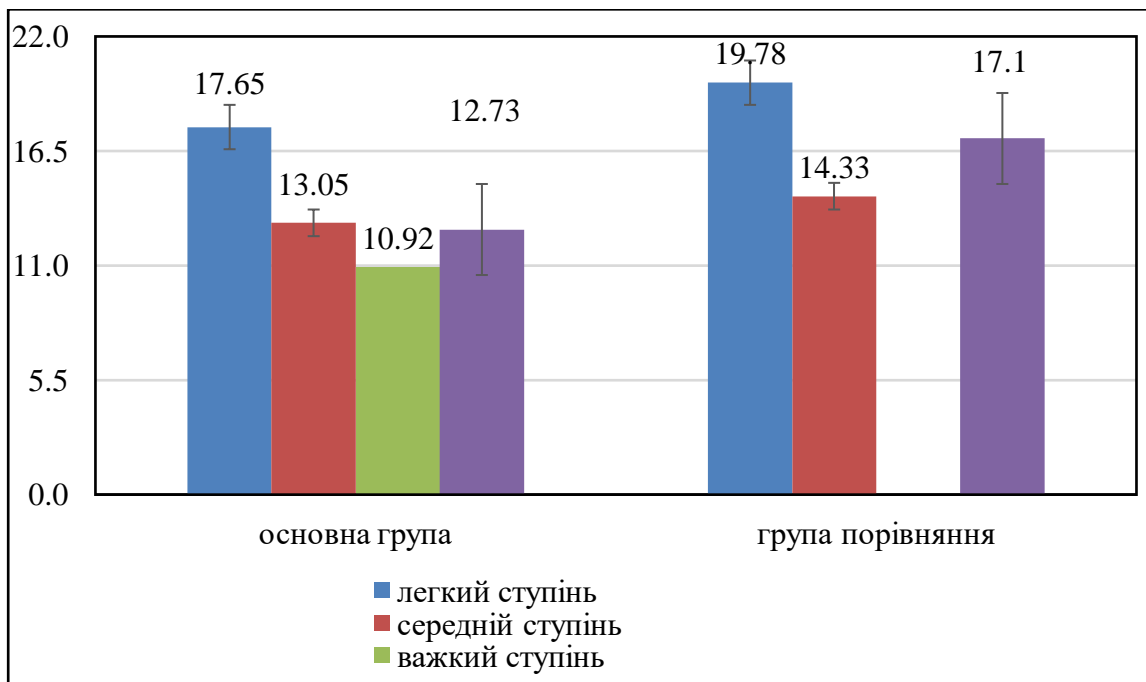


Рис. 3.1 Оцінка контролю астми у пацієнтів обстежених груп

На рисунку 3.1 видно, що, більшість пацієнтів, які увійшли до нашого дослідження, мають недостатній контроль БА. Необхідно відзначити, що пацієнти з НадМТ або ожирінням мають достовірно нижчий контроль, середній бал АСТ-тесту становив $(12,73 \pm 0,31)$. При розподілі пацієнтів зі ступенем тяжкості перебігу ми отримали такі дані: з легким ступенем тяжкості перебігу

БА – $(17,65 \pm 0,23)$ бала, із середнім $(13,05 \pm 0,17)$ бала, з важким $(10,92 \pm 0,25)$ бала. Пацієнти з НпІМТ мали середній показник у групі $(17,10 \pm 0,34)$ бала; $(15,33 \pm 0,24)$ бала у пацієнтів з середньою тяжкістю перебігу та $(19,78 \pm 0,37)$ бала у пацієнтів з легким перебігом) ($p \leq 0,001$). Також відзначено, що АСТ-тест корелює з тяжкістю перебігу і в основній групі, і у групі порівняння, за Пірсоном $r=0,98$ та $0,98$ відповідно.

При вимірюванні пацієнтам АТ у всіх групах не було діагностовано його підвищення, проте у пацієнтів з важким ступенем перебігу основної групи було відзначено пограничне збільшення систолічного артеріального тиску, у середньому цей становив склав $(141,6 \pm 02,42)$ мм рт. ст. та достовірно був вищими, ніж в інших групах пацієнтів ($p < 0,001$; $p < 0,001$ відповідно), а саме: $(119,00 \pm 2,26)$ мм рт. ст. у групі порівняння, та $125,0 \pm 2,35$ мм. рт. ст. у пацієнтів контрольної групи. Діастолічний артеріальний тиск знаходився у межах референтних значень та у середньому в усіх групах дорівнював $(74,40 \pm 1,01)$ мм рт. ст.

Серед супутньої соматичної патології, крім НадМТ або ожиріння, у пацієнтів основної групи траплялись: алергічний риніт у – 15 (69,33 %), хронічний холецистит – у 25 (32,00 %), хронічний гастрит – у 21 (28,00 %), також відзначались поодинокі випадки атопічного дерматиту, гіпертонічної хвороби.

У пацієнтів групи порівняння та контролю відзначалась така сама тенденція, що й у пацієнтів основної групи.

Для визначення впливу біофізичних й антропометричних даних на перебіг БА було проведено поглиблене дослідження всіх груп пацієнтів.

Антропометричні показники представлені на рис. 3.2.

На рис. 3.1.2 видно, що пацієнти основної групи мали достовірно вищий рівень ІМТ, жирової маси тіла і вісцерального жиру, ніж пацієнти групи порівняння та контролю ($p < 0,001$; $p < 0,001$ відповідно).

Більш детальні дані щодо антропометричних показників згідно до ступеню тяжкості перебігу БА подано у табл. 3.2.

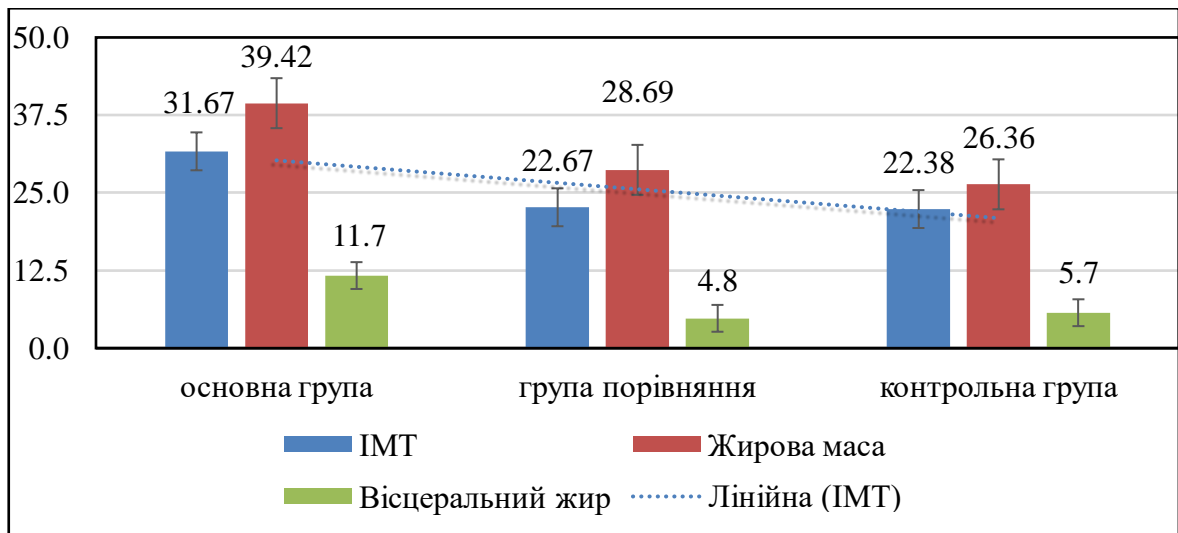


Рис. 3.2 Значення індексу маси тіла, відсоток жирової маси і відсоток вісцерального жиру в обстежених групах пацієнтів

Таблиця 3.2

Антропометричні показники в обстежених пацієнтів
у залежності від ступеня тяжкості перебігу бронхіальної астми

Група	Перебіг	ІМТ, кг/м ²	Маса тіла, кг	Жирова маса, %	М'язова маса, %	Вісцераль- ний жир, %
Ос- новна	Легкий	27,80± ±16,00* **	83,28± ±3,36* **	34,46± ±1,39* **	29,30±0,99	11,66± ±0,27* **
	Середній	30,71± ±2,21* **	91,80± ±4,67* **	39,14± ±2,07**	27,92± ±0,67*	10,48± ±0,60* **
	Важкий	35,33± ±1,15**	95,18± ±4,79**	42,79± ±1,59**	24,82±0,60	13,40± ±1,14**
Порів- няння	Легкий	22,13±0,34	62,26±2,35	26,03±1,36	30,81±1,05	4,41±0,29^
	Середній	24,80±0,01	63,80±0,22	29,30±0,21^	23,80±0,10^	6,33±0,33
Контрольна		22,38±0,32	66,07±2,67	26,36±2,03	31,63±1,33	5,70±0,45

Примітки:

1. * – $p_{o-p} < 0,001$;
2. ** – $p_{o-k} < 0,001$;
3. ^ – $p_{п-к} < 0,05$.

Виявлено кореляційний зв'язок між ІМТ, відсотком жиру та вісцеральним жиром залежно від ступеня тяжкості БА у пацієнтів основної групи (рис. 3.3)

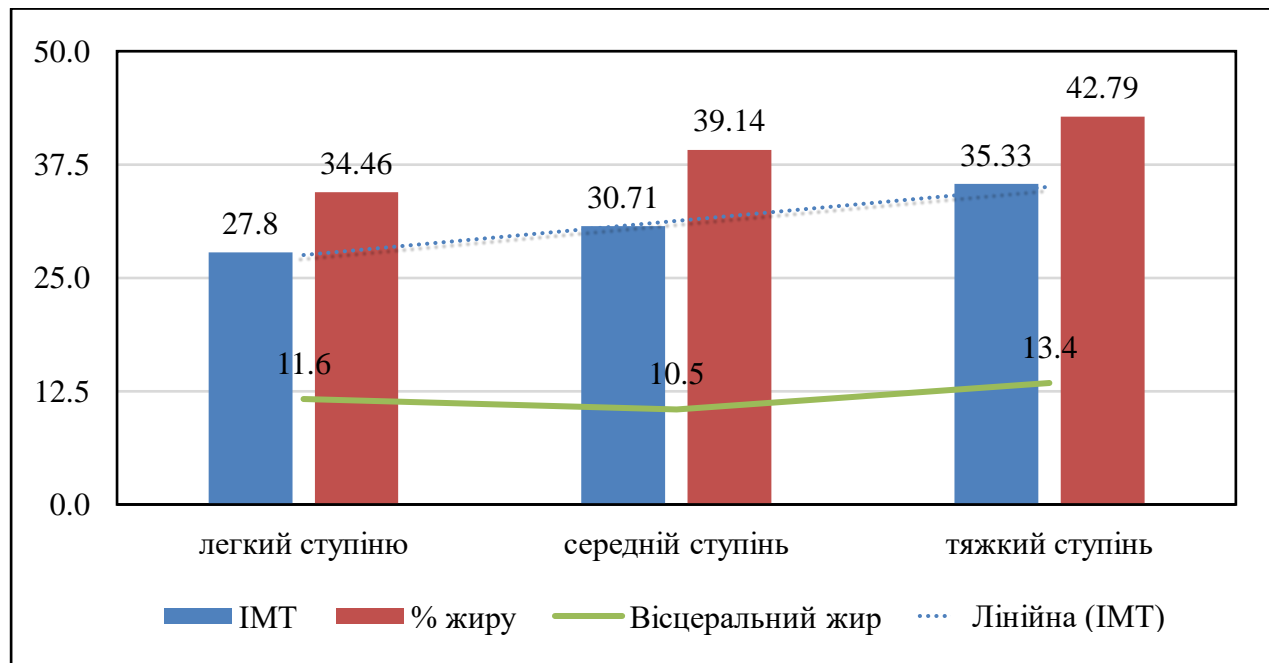


Рис 3.3 Кореляційний зв'язок між показниками індексу маси тіла, відсотком жиру та вісцеральним жиром залежно від тяжкості перебігу бронхіальної астми у пацієнтів основної групи.

Відсоткове співвідношення жирової маси тіла також було вищим у пацієнтів основної групи та мало прямий тісний зв'язок за Спірменом і Пірсоном з тяжкістю перебігу ($\rho=0,93$, $r=0,89$ відповідно), у пацієнтів групи порівняння з середньою тяжкістю перебігу також відзначався підвищений рівень відсотка жирової маси тіла, що достовірно відрізнявся від контрольної групи ($p<0,05$). Відсоткове співвідношення м'язової маси тіла мало зворотний характер, у пацієнтів основної групи відзначалось достовірне зниження у порівнянні з групою контролю ($p<0,05$), аналогічна тенденція спостерігалась у пацієнтів групи порівняння з середньою тяжкістю перебігу порівняно з групою контролю ($p<0,05$). Відсоток вісцерального жиру був достовірно вищим у пацієнтів основної групи та становив $(11,60\pm 0,27)$ % у пацієнтів з легким перебігом і $(13,40\pm 1,14)$ % у пацієнтів з тяжким перебігом проти $(6,33\pm 0,33)$ % у пацієнтів

групи порівняння з середньою тяжкістю перебігу та $(5,70 \pm 0,45)$ % у осіб, що увійшли до контрольної групи ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,05$ відповідно).

Оцінку функції зовнішнього дихання проводили усім пацієнтам основної групи, групи порівняння та контролю. Для визначення різниці між показниками результати оцінювались відносно до тяжкості перебігу БА (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Показники спірограми у пацієнтів основної групи та групи порівняння

Показник	Основна група, ступінь перебігу			Група порівняння ступінь перебігу	
	Легкий	Середній	Важкий	Легкий	Середній
VC, %	91,40±1,96	75,42±2,54	58,16±1,36	92,25±1,65	77,00±3,13
FVC, %	74,80±1,03	65,82±1,91*	46,68±2,45	75,62±1,52	75,50±1,11
FEV ₁ , %	89,6±2,39	66,65±0,91	43,28±1,82	88,50±1,35	71,00±2,68
FEV _{1R} , %	92,75±2,55	86,76±3,01	72,43±2,66	91,00±1,72	91,50±6,48
FEV ₆ , %	83,14±1,24	72,12±1,81	48,18±4,29	88,15±2,09	72,5±5,5
PEF %	90,80±2,08	68,42±1,17	46,96±2,20	88,00±1,07	63,50±6,93
FEF ₂₅₋₇₅ , %	99,20±1,30	69,84±5,24	42,34±3,34	93,42±4,96	61,00±7,60
FEF ₂₅ , %	82,00±3,16	59,85±2,06	43,96±3,30	69,25±4,78	66,50±8,72
FEF ₅₀ , %	82,80±1,94	60,88±3,23	41,00±3,14	84,37±4,91	61,00±5,81
FEF ₇₅ , %	103,00±6,29	60,40±5,27	41,20±4,78	101,25±7,0	49,50±6,48

Примітка. * – $p_{оп} < 0,001$.

При оцінці показників спірограми було виявлено, зниження показників VC, FVC, FEV₁, FEV₆ та PEF. При комплексній оцінці ступеня тяжкості перебігу БА згідно з міжнародними рекомендаціями нами було враховано показники FEV₁ та

PEF. Також ми діагностували такі важливі показники, як миттєва об'ємна швидкість після видиху 25 % (FEF_{25}), 50 % (FEF_{50}), 75 % (FEF_{75}) та співвідношення 25 %–75 % (FEF_{25-75}). Було встановлено, що показники FEF_{25-75} , FEF_{25} , FEF_{50} , FEF_{75} практично не змінюються у пацієнтів з важким та середнім ступенем тяжкості перебігу БА, що свідчить про більш виражену обструкція у пацієнтів такої групи, яка не змінюється за перебігом видиху. У пацієнтів з легким перебігом ці показники змінювались і найвищими були FEF_{25-75} та FEF_{75} .

У пацієнтів групи порівняння досліджувались ті ж показники, що й в основній групі, та спостерігалась така ж тенденція (див. табл. 3.3).

При порівнянні показників спірограми у пацієнтів з середньою тяжкістю перебігу основної групи та групи порівняння була виявлена статистично значуща різниця лише в показниках FEV ($p < 0,001$), інші показники не мали статистично значущої різниці.

Разом із цим необхідно відмітити, що при проведенні спірометричного тесту після застосування БАКД в основній групі фіксована бронхіальна обструкція була визначена у 15 (20,00 %) пацієнтів і у 5 (16,67 %) пацієнтів групи порівняння.

Задля виявлення відхилень у функції зовнішнього дихання людям, що увійшли до групи контролю також проводили дослідження. Показники спірограми контрольної групи не виявили патологічних змін і мали нормальний характер. Наводимо лише найважливіші з них: FEV_1 ($92,00 \pm 1,75$) %, VC ($103,80 \pm 1,47$) %, а PEF ($85,70 \pm 2,62$) %.

Отже, було встановлено, що у більшості пацієнтів, які увійшли до нашого дослідження, спостерігався неконтрольований перебіг БА. Пацієнти основної групи та групи порівняння мали низьку фізичну активність ($p < 0,05$). У хворих на БА різного ступеня тяжкості перебігу відмічено зміни у показниках спірограми, що відповідають тяжкості перебігу БА. Було встановлено, що НадМТ або ожиріння є обтяжливим фактором у перебігу БА. Так, пацієнти основної групи з важким ступенем перебігу мали достовірно вищий ІМТ, відсоток жирової маси тіла та вміст вісцерального жиру, ніж пацієнти інших груп ($p < 0,001$). Разом з

цим, у пацієнтів основної групи встановлено кореляційний зв'язок між ІМТ та тяжкістю перебігу БА за Пірсоном ($r=0,62$) і за Спірменом ($\rho=0,59$).

3.2 Параклінічна характеристика пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння

Для визначення показників системного запалення в організмі пацієнтів нами досліджено рівень ЕСР та ШЗЕ. Пацієнтів було обстежено в період ремісії. При аналізі отриманих даних встановлено середні показники в групах (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Рівень еозинофільного катіонного білка та швидкості зсідання еритроцитів у пацієнтів обстежених груп

Група	Рівень ЕСР, нг /мл	ШЗЕ, мм/год	С-реактивний білок, мг/л
Основна	**32,15±5,42*	**14,79±0,78*	^^4,57±0,12^
Порівняння	17,64±2,24^	12,89±0,68^	3,81±0,23
Контрольна	12,31±1,35	6,51±0,41	3,78±0,18

Примітки:

1. * – $p_{o-p} < 0,001$.
2. ** – $p_{o-k} < 0,001$.
3. ^ – $p_{п-к} < 0,001$.
4. ^^ – $p_{o-p} < 0,05$.
5. ^^ – $p_{o-k} < 0,05$.

При дослідженні рівня С-реактивного білка нами було встановлено, що середні значення у групах не виходять за межі референтних (до 5,0 мг/л). А саме, для пацієнтів основної групи рівень його дорівнював ($4,57 \pm 0,12$) мг/л, у пацієнтів групи порівняння – ($3,81 \pm 0,23$) мг/л, у групі контролю – ($3,78 \pm 0,18$) мг/л ($p < 0,05$; $p < 0,05$ відповідно). При аналізі рівня С-реактивного білка у пацієнтів основної групи відповідно до ступеня тяжкості перебігу, нами було вставлено, що пацієнти з важким перебігом та найбільшим ІМТ мали рівень С-реактивного білку більший, ніж пацієнти з середнім та легким ступенем перебігу, а саме ($5,97 \pm 0,43$) мг/л.

Проте при поділі пацієнтів у середині групи ми отримали дані, що наведено на рис. 3.4, 3.5.

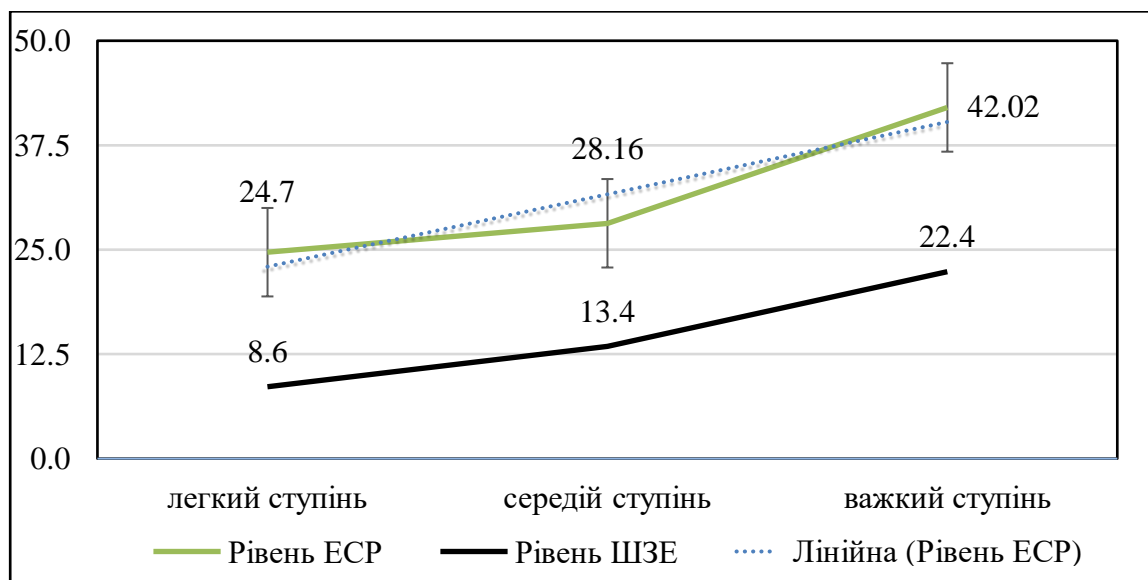


Рис. 3.4 Кореляційний зв'язок між рівнем еозинофільного катіонного білка, швидкості зсідання еритроцитів та тяжкістю перебігу в основній групі

На рис. 3.4 наведено кореляційний зв'язок між рівнем еозинофільного катіонного білка, ШЗЕ та тяжкістю перебігу БА в основній групі. Так, було встановлено тісний кореляційний зв'язок між рівнем ЕСР і тяжкістю перебігу БА, що становив за Пірсоном $r=0,95$. При аналізі рівня ШЗЕ була виявлена така ж тенденція та встановлено тісний кореляційний зв'язок з тяжкістю перебігу, що становив за Пірсоном $r=0,98$. Тож можна сказати, що у пацієнтів з БА на тлі

НадМТ або ожиріння з важким ступенем перебігу та найбільшим ІМТ рівень системного хронічного запалення найвищий у порівнянні з пацієнтами з легким та середнім ступенем тяжкості на тлі НадМТ або ожиріння.

Рівень ЕСР та ШЗЕ пацієнтів групи порівняння та контролю представлені на рис. 3.5.

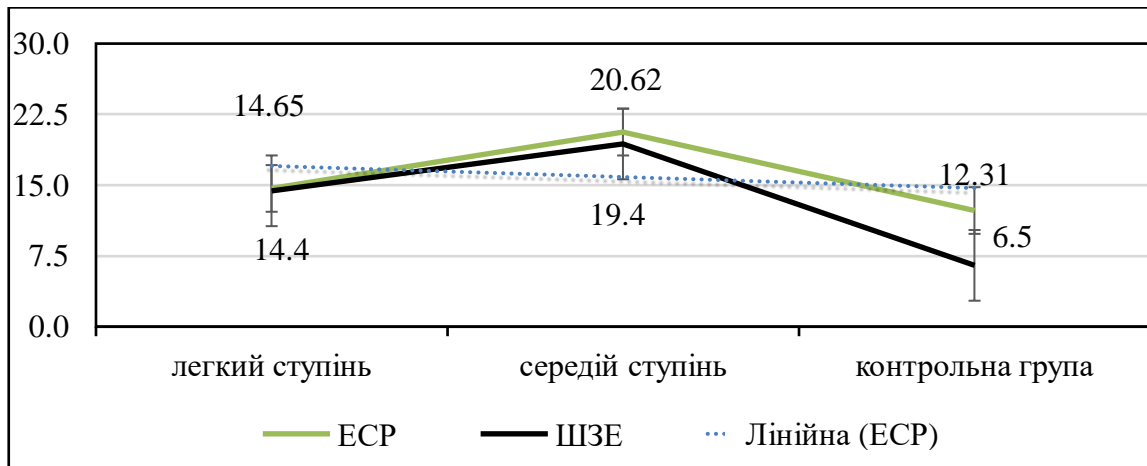


Рис. 3.5 Кореляційний зв'язок між рівнем еозинофільного катіонного білка, швидкістю зсідання еритроцитів та тяжкістю перебігу у групах порівняння та контролю

На рис. 3.5 видно, що у пацієнтів групи порівняння рівень ЕСР за перебігом середньої тяжкості становив $(20,62 \pm 1,20)$ нг/мл, з легким перебігом – $(14,66 \pm 0,78)$ нг/мл. Швидкість зсідання еритроцитів у пацієнтів з перебігом середньої тяжкості дорівнювали $(19,37 \pm 2,63)$ мм/год, а у пацієнтів з легким перебігом – $(14,4 \pm 0,97)$ мм/год.

На початку дослідження пацієнтам було проведено загально – клінічне лабораторне дослідження, що включало загальний аналіз крові та біохімічне дослідження крові.

Показники загального аналізу крові у пацієнтів обстежених груп подано у табл. 3.5.

За даними табл. 3.5, пацієнти основної групи мають достовірно вищий рівень гемоглобіну, еритроцитів та, найголовніше, лейкоцитів, що свідчить про більш інтенсивний запальний процес у пацієнтів з НадМТ або ожирінням. Також

для пацієнтів групи порівняння характерний достовірно вищий рівень гемоглобіну, ніж у осіб, які увійшли до контрольної групи. Еозинофіли є показником захворювань, що пов'язані з IgE. Нами було встановлено, що еозинофіли не виходили за межі референтних значень, але в основній групі відзначався достовірно вищий рівень еозинофілів у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$). Необхідно відмітити, що показники, які наведено у табл. 3.5, не перевищували референтні значення.

Таблиця 3.5

Показники загального аналізу крові у пацієнтів обстежених груп

Група	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, 10^{12} кл/л	Лейкоцити, 10^9 кл/л	Еозинофіли, %
Основна	$140,70 \pm 1,18^*$	$4,72 \pm 0,06^*$	$**8,31 \pm 0,23^*$	$**4,21 \pm 0,26$
Порівняння	$132,41 \pm 2,32^{\wedge}$	$4,48 \pm 0,09$	$5,79 \pm 0,41$	$3,14 \pm 0,55$
Контроль	$139,45 \pm 1,29$	$4,12 \pm 0,34$	$6,04 \pm 0,36$	$3,01 \pm 0,47$

Примітки:

1. * – $p_{o-n} < 0,05$.
2. ** – $p_{o-k} < 0,05$.
3. \wedge – $p_{n-k} < 0,05$.

Дані біохімічного дослідження крові у пацієнтів обстежених груп наведено у табл. 3.6.

У наведеній табл 3.6 видно, що рівні АЛТ й АСТ у пацієнтів не виходили за межі референтних значень і не мали статистично значущої різниці між обстеженими групами. Згідно з цими показниками та за відсутності скарг можна зробити висновок, що функція печінки не порушена. Показники сечовини та сечової кислоти теж не перевищували норму та мали приблизно однакові значення в усіх групах. У пацієнтів з НадМТ або ожирінням було відмічене статистично значущу відмінність між результатами дослідження на рівень ЗХ та

тригліцеридів. Було відмічено, що середній показник у групі становив $(8,89 \pm 0,25)$ ммоль/л та $1,07$ ммоль/л відповідно ($p < 0,001$; $p < 0,05$ відповідно).

Таблиця 3.6

Показники біохімічного дослідження крові у пацієнтів обстежених груп

Група	АЛТ, од/л	АСТ, од/л	Глюкоза, ммоль/л	Загальний холестерин, ммоль/л	Сечовина, ммоль/л	Сечова кислота, мкмоль/л
Основна	$26,08 \pm$ $\pm 4,40$	$21,86 \pm$ $\pm 2,18$	$5,30 \pm$ $\pm 0,10$	$8,89 \pm$ $\pm 0,25^* \text{ **}$	$6,42 \pm 2,87$	$322,14 \pm$ $\pm 22,46$
Порівняння	$22,63 \pm$ $\pm 5,48$	$19,1 \pm$ $0 \pm 0,53$	$5,32 \pm$ $\pm 0,16$	$6,18 \pm 0,09^{\wedge}$	$3,17 \pm 1,04$	$301,30 \pm$ $\pm 21,76$
Контрольна	$21,75 \pm$ $\pm 0,75$	$18,00 \pm$ $\pm 0,62$	$5,31 \pm$ $\pm 0,12$	$4,68 \pm 0,06$	$2,84 \pm 0,01$	$264,55 \pm$ $\pm 20,72$

Примітки:

1. * – $p_{o-p} < 0,001$.
2. ** – $p_{o-k} < 0,001$.
3. \wedge – $p_{п-к} < 0,001$.

Результати досліджень показників ліпідограми, а саме ЛПНЩ та ЛПВЩ та коефіцієнт атерогенності, наведено на рис. 3.6.

З наведеного рис. 3.6 видно, що у пацієнтів основної групи рівень ЛПВЩ нижчий, ніж у пацієнтів контрольної групи та групи порівняння ($p < 0,001$), між групами порівняння та контролю даний показник не мав статистично значущої відмінності ($p > 0,05$). У пацієнтів групи порівняння та контролю були нижчі показники ЛПНЩ, ніж у пацієнтів основної групи ($p < 0,05$). Відповідно до цих даних у пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння відмічався більш високий коефіцієнт атерогенності, ніж у пацієнтів з НпМТ ($p < 0,001$).

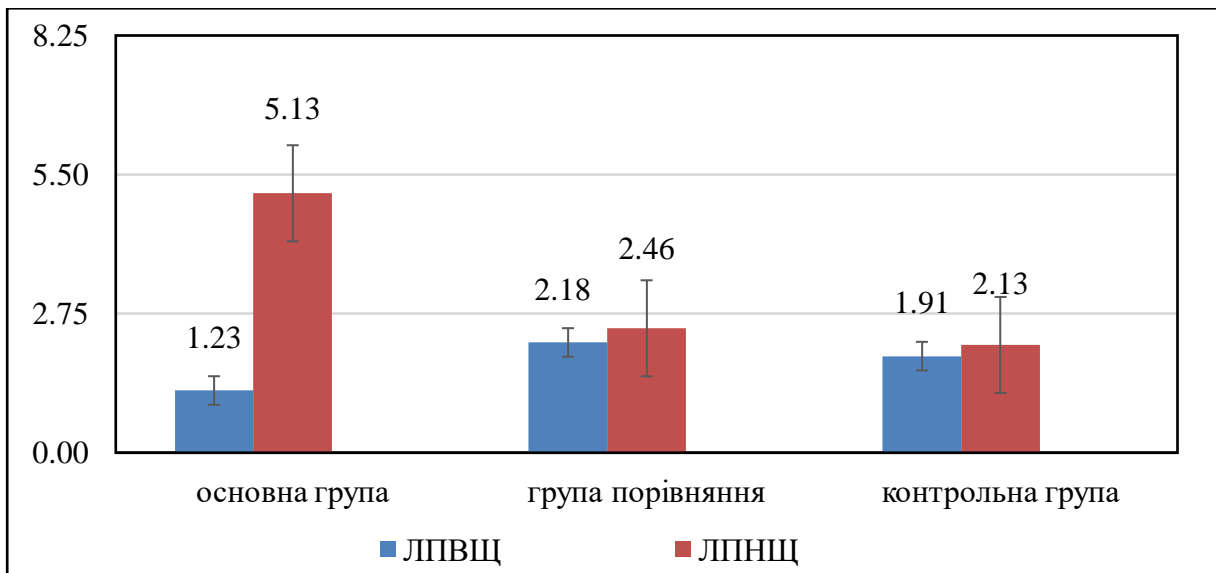


Рис. 3.6 Ліпопротеїди низької та високої щільності та коефіцієнт атерогенності у пацієнтів обстежених груп

Дослідження глюкози крові проводилось зранку натщесерце з венозної крові. Було встановлено, що пацієнти всіх груп не мали відхилень у цьому показнику і результати були у межах референтних значень.

Таким чином, виявлено, що пацієнти основної групи мають підвищений рівень ЕСР та ШЗЕ ($p < 0,001$), який корелює з тяжкістю перебігу БА ($r = 0,95$; $r = 0,98$ відповідно), також було встановлено, що пацієнти з НадМТ або ожирінням мають підвищений рівень загального холестерину, ЛПНЩ і коефіцієнт атерогенності та знижений рівень ЛПВЩ порівняно з пацієнтами групи порівняння та контролю ($p < 0,001$; $p < 0,001$ відповідно).

3.3 Показники різних ланок імунної системи у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння

При аналізі деяких ланок гуморального імунітету у пацієнтів обстежених груп нами приділялась увага рівням IgA, IgM, IgG у сироватці крові (табл. 3.7)

Дані табл 3.7. свідчать, що показники різних класів імуноглобулінів у жодного з пацієнтів усіх груп не виходили за рамки референтних значень, проте

необхідно відмітити, що всередині груп нами було виявлено статистично значущу різницю. Так, у пацієнтів основної групи з важким ступенем тяжкості перебігу БА було діагностовано достовірно нижчий рівень сироваткового IgA, ніж у пацієнтів основної групи з легким ступенем ($p < 0,001$) і у пацієнтів групи порівняння ($p < 0,001$).

Таблиця 3.7

Рівень IgA, IgM, IgG у пацієнтів обстежених груп

Група	Перебіг	Ig A, г/л	Ig M, г/л	Ig G, г/л
Основна	Середнє значення для групи	2,22±0,10	1,54±0,13	11,26±0,36
	Легкий	2,54±0,16*	1,42±0,06	12,29±0,77
	Середньої тяжкості	2,36±0,15	1,58±0,07	10,97±0,31
	Важкий	1,87±0,15	1,19±0,02	11,05±0,92
Порівняння	Середнє значення для групи	2,42±0,15	1,83±0,26	12,11±0,42
	Легкий	2,35±0,16	2,00±0,32	12,26±0,46
	Середньої тяжкості	2,72±0,15	1,16±0,26	9,93±0,52
Контрольна		2,00±0,20	1,45±0,11	11,09±0,34

Примітка. * – $p_{o-p} < 0,001$.

У пацієнтів основної групи з тяжким перебігом було виявлено достовірно нижчий рівень IgM порівняно з більш легким перебігом у пацієнтів основної групи та групи порівняння ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$ відповідно). Щодо рівня сироваткового IgG, було встановлено, що пацієнти групи порівняння з середньою тяжкістю перебігу мали найнижчі показники з статистично значущою різницею з рівнем IgG у пацієнтів основної групи з легким ступенем та пацієнтів групи порівняння з легким ступенем тяжкості перебігу ($p < 0,001$; $p < 0,001$).

відповідно). При підрахунку середніх показників серед груп без розподілу на тяжкість перебігу статистичної різниці не виявлено за жодним показником ($p > 0,05$; $p > 0,05$; $p > 0,05$ відповідно).

У нашому дослідженні ми не акцентували увагу на рівні IgE, проте нами було виявлено, що 55 % пацієнтів основної групи та 60 % пацієнтів групи порівняння мали підвищений рівень IgE, що у більшості випадків перевищував референтні значення у 4–6 разів. Також нами не встановлено взаємозв'язку між рівнем IgE та тяжкістю перебігу БА ($r = 0,32$).

Дані, що наведено у табл. 3.8, відображають відсоткове співвідношення в субпопуляціях Т-лімфоцитів у пацієнтів обстежених груп.

Таблиця 3.8

Оцінка субпопуляцій Т-лімфоцитів в обстежених групах

Група	CD3+, CD19-, %	CD4+, CD8-, %	CD4-, CD8+, %
Основна	**77,67±0,43	**52,07±0,54*	**24,67±0,57
Порівняння	74,63±4,42	48,18±0,79	25,18±0,83 [^]
Контрольна	69,13±1,73	45,56±1,27	27,47±0,67

Примітки:

1. * – $p_{o-p} < 0,001$;
2. ** – $p_{o-k} < 0,001$;
3. [^] – $p_{п-к} < 0,05$.

У табл. 3.8 видно, що пацієнти основної групи мали підвищений рівень Т-хелперів/Т-індукторів (CD4+, CD8-) порівняно з групою контролю та групою порівняння ($p < 0,05$; $p < 0,05$ відповідно) і підвищений рівень Т-лімфоцитів (CD3+, CD19-) порівняно з групою контролю та групою порівняння ($p < 0,05$; $p < 0,05$ відповідно), а також знижений рівень Т-супресори/Т-цитотоксичні клітини (CD4-, CD8+) в основній групі та групі порівняння відносно контрольної групи ($p < 0,05$; $p < 0,05$ відповідно).

При підрахунку середніх показників рівня sIgA в обстежених групах пацієнтів було встановлено, що середнє значення у пацієнтів основної групи мало велике стандартне відхилення, тому ми провели аналіз sIgA для пацієнтів основної групи окрема згідно зі ступенем тяжкості перебігу БА (рис. 3.7).

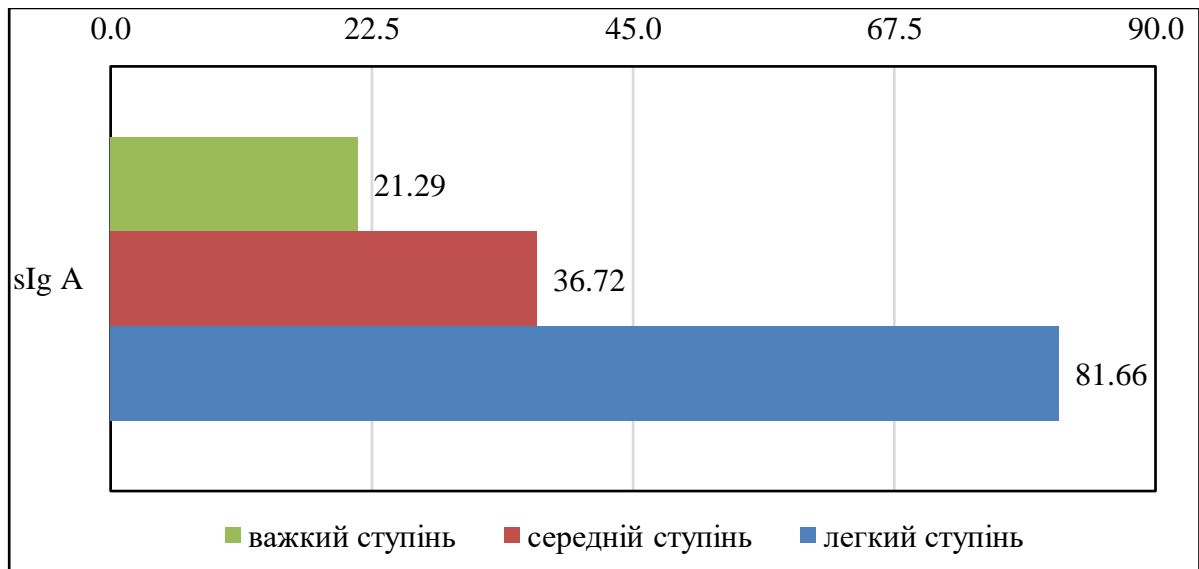


Рис. 3.7 Рівень sIgA у пацієнтів основної групи згідно із тяжкістю перебігу бронхіальної астми

З наведеного рис. 3.7 видно, що пацієнти основної групи з легким перебігом мали рівень sIgA у межах референтних значень, що становив $(81,66 \pm 0,06)$ мкг/мл, у пацієнтів з перебігом середньої тяжкості рівень sIgA дорівнював $(36,72 \pm 3,92)$ мкг/мл, а у пацієнтів з важким перебігом – $(21,29 \pm 0,01)$ мкг/мл. Така тенденція нас зацікавила, тому був проведений кореляційний аналіз, який встановив, що між рівнем sIgA та тяжкістю перебігу БА є прямий сильний кореляційний зв'язок за Спірменом $\rho=1,0$, за Пірсоном $r=0,96$. При аналізі sIgA у групах контролю та порівняння було встановлено, що в групі порівняння цей показник вищий, а саме $(52,66 \pm 1,68)$ проти $(83,68 \pm 3,68)$ мкг/мл у групі контролю ($p < 0,001$).

Утворення ЦК є фізіологічним процесом для організму людини, якій повинен завершуватися нейтралізацією та елімінацією антигену. Однак за певних умов ЦК можуть фіксуватися на судинах і спричиняти запальну реакцію. Найбільший патологічний потенціал властивий розчинним ЦК саме середніх

розмірів, що здатні активувати комплемент. Циркулюючі імунні комплекси здатні активувати велику кількість клітин, у тому числі еозинофіли і базофіли. Еозинофільні гранулоцити, активовані ЦІК, мають цитотоксичні властивості. Базофільні гранулоцити здатні зв'язувати IgE, що фіксуються на їхній поверхні. Тому ми приділили увагу рівню ЦІК у обстежуваних пацієнтів. Нами було виявлено розбіжності рівня ЦІК у групах обстежених пацієнтів, більш детальні дані наведено у табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Рівень циркулюючих імунних комплексів у пацієнтів
обстежених групах

Група	Великі, опт. од.	Середні, опт. од.	Малі, опт. од.
Основна	10,89±0,38*, **	86,65±1,36*, **	176,09±1,19*, **
Порівняння	8,10±0,28^	79,77±1,61^	182,20±1,05^
Контрольна	8,25±0,38	69,00±1,51	145,30±1,65

Примітки:

1. * – $p_{o-p} < 0,00$.
2. ** – $p_{o-k} < 0,001$.
3. ^ – $p_{п-к} < 0,05$.

У табл. 3.9 видно, що в основній групі та в групі порівняння відзначався підвищений рівень ЦІК різного калібру, а саме: пацієнти основної групи мали підвищений рівень ЦІК великого калібру – (10,89±0,38) опт. од., середнього калібру – (86,65±1,36) опт. од. та малого калібру – (176,09±1,19) опт. од. ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,05$ відповідно). Група порівняння мала аналогічні зміни, що достовірно відрізнялись від групи контролю ($p < 0,05$).

Загальновідомо, що однією з ключових ланок природженого імунітету є мононуклеарні макрофаги – тканинні макрофаги та моноцити. Вони беруть

участь у безпосередньому захисті організму від чужорідних речовин переважно за рахунок фагоцитозу й антитілозалежного клінінгу. Разом з цим клітини макрофагально-моноцитарної системи здатні взаємодіяти з лімфоїдними клітинами, «вмикаючи» та регулюючи механізми специфічного адаптивного імунітету. На нашу думку, баланс у макрофагально-моноцитарній системі є важливою ланкою в імунітеті людини з БА та потребує більш детального дослідження. Разом з рецептором CD14 нашу увагу привернули NK-клітини (CD3-, CD56+), цитотоксичні клітини (CD3+, CD56+) та один із компонентів гуморального імунітету, а саме В-лімфоцити (CD3-, CD19+). Більш детальну інформація щодо цих рецепторів наведено у табл. 3.10.

Таблиця 3.10

Окремі показники клітинного імунітету у обстежених груп пацієнтів

Група	CD 14, %	CD3-, CD56+, %	CD3+, CD56+, %	CD3-, CD19+, %
Основна	5,70±0,15**	8,47±0,55** ^{^^}	5,17±0,43** ^{***}	12,76±0,65
Порівняння	5,57±0,09 [^]	11,12±0,53	3,61±0,16	11,64±0,36
Контрольна	7,83±0,22	10,47±0,38	3,96±0,13	11,75±0,47

Примітки:

1. * $p_{o-p} < 0,05$;
2. ** $p_{o-k} < 0,001$;
3. [^] $p_{п-к} < 0,001$;
4. ^{^^} $p_{п-к} < 0,05$;
5. *** $p_{o-k} < 0,05$.

У табл. 3.10 показано, що пацієнти основної групи та групи порівняння мають знижений рівень CD14. На нашу думку, це може бути однією з провідних ланок у більшій частоті виникнення бактеріально-вірусних захворювань та наступних загострень БА у наших пацієнтів. Лише у 21 (28,00 %) пацієнта

основної групи та у 12 (40,00 %) пацієнтів групи порівняння показники CD14 були у межах норми. Це підтверджується анамнезом пацієнтів, що увійшли до нашого дослідження. Було встановлено, що пацієнти основної групи та групи порівняння достовірно частіше хворіли на бактеріально-вірусні інфекції, ніж група контролю ($p < 0,05$), а 71 (67,61) % пацієнт відзначав загострення симптомів БА при виникненні бактеріально-вірусних захворювань. Це пояснюється тим, що саме молекула CD14 розпізнає ліпополісахариди бактерій та вірусів, які потрапили в організм людини. Дефіцит цих рецепторів призводить до недостатнього розпізнавання, що запускає каскад механізмів, а сам макрофаг не може фагоцитувати чужорідну молекулу і вона потрапляє до організму, внаслідок цього розвивається інфекція, що, в свою, чергу призводить до загострень БА та більш тяжкого її перебігу.

Таким чином, пацієнти основної групи з тяжким перебігом БА мають знижений рівень sIgA ($p < 0,001$), що може бути критерієм більш тяжкого перебігу бронхіальної астми у пацієнтів з НадМТ або ожирінням у тому випадку, коли астма-контроль не було досягнуто. Разом з цим пацієнти основної групи мають прямий тісний кореляційний зв'язок між тяжкістю перебігу та рівнем sIgA ($r = 0,96$). Усі пацієнти, що хворіють на БА, мають підвищений рівень ЦК ($p < 0,001$; $p < 0,001$ відповідно), що свідчить на користь персистування хронічного запалення у таких хворих. Пацієнти основної групи мали підвищений рівень Т-хелперів/Т-індукторів (CD4+, CD8-) порівняно з групою контролю та групою порівняння ($p < 0,05$; $p < 0,05$ відповідно), і підвищений рівень Т-лімфоцитів (CD3+, CD19-) порівняно з групою контролю та групою порівняння ($p < 0,05$; $p < 0,05$ відповідно), знижений рівень Т-супресорів/Т-цитотоксичних клітин (CD4-, CD8+) в основній групі та групі порівняння відносно контрольної групи ($p < 0,05$; $p < 0,05$ відповідно). Лише у 21 (28,00 %) пацієнта основної групи та у 12 (40,00 %) пацієнтів групи порівняння показники CD14 були у межах норми, що може бути однією з провідних ланок у частоті загострень, які провокуються бактеріально-вірусними інфекціями та потребують імунокорекції у таких хворих.

3.4. Генетичні характеристики пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння

У пацієнтів основної групи та групи порівняння вивчали поліморфізм генів *FTO*, *TLR2*, *TLR4* та їхній взаємозв'язок з ІМТ і тяжкістю перебігу БА.

Генетична діагностика є вірною зброєю лікаря проти багатьох хвороб, у тому числі і БА на тлі НадМТ та ожиріння.

Поліморфізм безлічі генів-кандидатів, відібраних на підставі їхньої відомої біологічної функції або ролі в причинній зумовленості моногенних синдромів ожиріння в людей або на моделях тварин, було вивчено у популяційних дослідженнях і дослідженнях типу «випадок-контроль», щоб визначити, чи впливають вони на ризик ожиріння та НадМТ.

У 2007 р. британські вчені відкрили ген, пов'язаний з ожирінням або НадМТ, пізніше названий *FTO* (від *fused toes* – аномалії розвитку у мишей, зумовлені делецією даного гена).

FTO є одним з генів, які, як відомо, сприяють полігенному ожирінню. Цей ген було виявлено у дослідженні GWAS, фактично, це перші дослідження, що ідентифікували широкі геномні асоціації. Хоча спочатку *FTO* був досліджений як один з генів, виділених у мутанта миші зі злитими пальцями (*Ft*), загальний інтерес був викликаний його міцною асоціацією з ожирінням в численних незалежних популяціях. Було виявлено, що ген корелює зі збільшенням ІМТ як у дітей, так і у дорослих, незалежно від статі. З моменту отримання початкових результатів в 2007 р. цей зв'язок неодноразово підтверджував у декількох когортах, що охоплюють кілька етнічних груп. Проте необхідно відмітити що, згідно з дослідженнями, ризик захворювання для носіїв алеля *FTO* відносно невеликий. Дослідження META показало, що цей зв'язок є правомірним для дітей після 5,5 років, дорослих та літніх людей, було виявило зворотний зв'язок алеля rs9939609 'A' для дітей до 2,5 років. Крім того, кожна копія алеля «А» прискорює розвиток захворювання на 2,4 %, що призводить до більш ранньої появи ожиріння.

Вибір дослідження поліморфізму генів *TLR2*, *TLR4* у цій асоціації не випадковий. У нашому дослідженні було встановлено, що пацієнти з НадМТ або ожирінням мають більш важкий перебіг БА, разом з цим доведено, що пацієнти, які мають мутацію у генах *TLR2*, *TLR4* зазнають більш тяжкого перебіг БА.

Однак подібно до результатів нашої роботи, однозначної відповіді про внесок поєданого поліморфізму генів *FTO*, *TLR2*, *TLR4* у патогенетичний пул та його вплив на перебіг БА у пацієнтів з ожирінні або НадМТ такі дослідження не дали.

У ході нашого дослідження було визначено, що із 30 пацієнтів основної групи 11 осіб, мали мутацію гена *FTO*, а гетерозиготний тип наслідування мали 16 пацієнтів. Незважаючи на те, що пацієнти групи порівняння мали НпІМТ для 10 пацієнтів групи порівняння, що взяли участь у генетичному дослідженні, ми отримали такі дані: мутацію гена *FTO* мали 2 пацієнти, гетерозиготний тип наслідування – 3. Необхідно відмітити, що всі пацієнти групи порівняння, що пройшли генетичне дослідження мали легкий перебіг БА.

У пацієнтів спостерігається певна тенденція щодо співвідношення між ІМТ та типом наслідування гену *FTO*, нами був проведений кореляційний аналіз та було встановлено, що ці показники мають прямий тісний зв'язок та за Пірсоном коефіцієнт кореляції становив $r=0,73$. Було виявлено, що гомозиготний тип наслідування мали 10,1 % пацієнтів основної групи, 53,3 % пацієнтів – гетерозиготний тип успадкування та 36,6 % пацієнтів – мутацію.

У додатку Д подано середні значення ІМТ для різних комбінацій розглянутих генів у пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння.

Поліморфізм гена *TLR4* не мав підтвердження у нашому дослідженні. Встановлено, що всі пацієнти нашої популяції мали нормальний розподіл алелів. Щодо гена *TLR2* отримано такі результати: у 6 пацієнтів основної групи незалежно від тяжкості перебігу було відмічено гетерозиготний тип успадкування та у 5 пацієнтів – мутацію, у групі порівняння 3 пацієнти мали мутацію та 1 пацієнт гетерозиготний тип успадкування.

Таким чином, було визначено, що поліморфізм генів Toll-подібних рецепторів не є розповсюдженим у дослідницькій групі, при гетерозиготному типі успадкування або гомозиготній мутації він не впливає на перебіг БА. Проте було встановлено, що поліморфізм гена *FTO* має прямий тісний зв'язок з ІМТ, а той, у свою чергу, є опосередкованим обтяжливим фактором перебігу БА.

У результаті проведених ретроспективних і проспективних досліджень пацієнтів, хворих на БА, проаналізовано особливості анамнестичних, клініко-функціональних, біофізичних, лабораторних даних обстежених пацієнтів з урахуванням їхнього ІМТ. Отримані дані слугують підставою для розробки диференційованого ЛПК для пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння.

Основні положення даного розділу висвітлені у таких друкованих працях:

1. Лагода Д. О., Величко В. І., Бажора Я. І. Оцінка поліморфізму генів TLR2, TLR4, FTO у пацієнтів з БА з надмірною масою тіла або ожирінням в Одеському регіоні. *Молодий вчений*. 2019. № 3 (67). С. 41–46. (Особистий внесок: проведено огляд літератури; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробку статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовку статті).

2. Daria Lahoda, Velentyna Velychko, Galina Danylchuk Peculiarities of certain immunity indices in patients with bronchial asthma against background of overweight or obesity. *Modern Science*. 2018. № 4 С.107-113 (Особистий внесок: проведено огляд літератури; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробку статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовку статті).

3. Лагода Д. О., Бажора Я. І. Можливі механізми розвитку бронхіальної астми у пацієнтів на тлі надмірної маси тіла або ожиріння. *Paragraphs in medicine: abstr. of International and practice conference, Lublin, 9 march 2017 p.* С.87-89.

4. Лагода Д. О. Дослідження певних ланок вродженого імунітету в пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла. *Relevant Issues of modern*

medicine: the experience of Poland and Ukraine. abstr. of International and practice conference, Lublin, 20–21 October 2017. С.51–53

5. Lahoda D.O., Velichko V.I. Investigation of the influence of certain genes on the course of bronchial asthma in the context of overweight or obesity. *The development of medical sciences: problems and solutions*: abstr. of International and practice conference, Brno, 27–28 April 2018. С.1-4.

6. Лагода Д. О. Оцінка субпопуляцій Т-лімфоцитів у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 19–20 квітня 2018 р. С. 78.

7. Лагода Д. О. Еозинофільний катіонний білок-маркер запалення у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння. *Стійка система охорони здоров'я: пріоритизація первинної медико-санітарної допомоги і її інтеграція із спеціалізованою медичною допомогою*: мат. XVI Регіональної науково-практичної конференції лікарів. Херсон, 22 червня 2018 р С. 55–57.

РОЗДІЛ 4
ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ
ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ
У ПАЦІЄНТІВ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ
НА ТЛІ НАДМІРНОЇ МАСИ ТІЛА АБО ОЖИРІННЯ

У даному розділі наведено обґрунтування застосування ЛПК у пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння.

Стандартне лікування пацієнтів з БА ґрунтується на запобіганні контакту з тригером у поєднанні із застосуванням бронходилататорів та протизапальних препаратів. Чимало препаратів, у тому числі, β -агоністи, глюкокортикоїди, модифікатори рецепторів лейкотрієну відіграють важливу роль у базисній терапії астми. Втім, деякі пацієнти не досягають достатнього астма-контролю за допомогою базисної терапії, відчувають побічні ефекти від цих препаратів або вважають, що для них можуть бути корисними додаткові або альтернативні підходи. Для таких пацієнтів є доцільним ввести до базисної терапії додаткові компоненти, що позитивно впливатимуть на перебіг захворювання, а саме БА. Також є доцільним застосування нових підходів до лікування у пацієнтів з коморбідністю, а саме у пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння.

Ціль лікування БА – це досягнення астма-контролю та мінімізація майбутніх ризиків, що пов'язані з лікуванням. Оптимізацію астма-контролю можна констатувати у тих випадках, коли пацієнт відмічає зниження інтенсивності та кількості симптомів захворювання на тлі нормального або майже нормального рівня активності. Зниження майбутніх ризиків включає в себе зменшення усіх негативних наслідків від перебігу захворювання та його лікування.

Однак у пацієнтів з НадМТ не враховується надлишок жирової тканини, як однієї з причин резистентності до протизапальної терапії [57, 103, 107, 141, 142].

Виявлено, що пацієнти з БА на тлі НадМТ або ожиріння мають щонайменше сім факторів, які можуть впливати на більш тяжкий перебіг захворювання та більш низький астма-контроль. Один із факторів – це механічний: у пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння відмічається більше навантаження на стінки грудної та черевної порожнин, що впливає на ємність легень. Зниження дихальної ємності, в свою чергу, може збільшити реактивність дихальних шляхів. Інші фактори ми також розглянемо в цьому розділі.

На підставі отриманих даних у нашій роботі, враховуючи загальновідомі патогенетичні механізми й особливості БА на тлі НадМТ або ожиріння в обстежених пацієнтів, проведено розробку ЛПК, що включав доповнення базисного лікування призначенням препарату бактеріального лізату разом з прийомом інозину пранобексу та навчання в Астма-школі.

Сьогодні у світі все більше набуває актуальності таке поняття, як «інтегративна медична допомога», яке включає у себе орієнтовану на пацієнта допомогу і спирається на традиційну та додаткову терапію, що враховують методи самоконтролю та самодопомоги [147].

На жаль, при проведенні аналізу даних, отриманих від наших пацієнтів, мало хто з них мав базисне поняття про перебіг БА, фактори загострення та методи самоконтролю і самодопомоги, тобто пацієнти не отримували «інтегративної медичної допомоги».

Так, нами було встановлено, що 46 (43,81 %) пацієнтів від загальної кількості не дотримуються техніки використання інгаляційних засобів доставки ліків, 65 (61,90 %) самостійно порушують режим і дозування базисної та додаткової терапії астми. Пацієнти мають шкідливі звички у вигляді паління, а 5 (16,67 %) з них не знають, що паління ускладнює перебіг БА.

Встановлено, що у більшості пацієнтів, які увійшли до нашого дослідження не було достатнього контролю захворювання, проте 61 (58,10 %) з них вважали, що контролюють перебіг БА. Хворі на БА безконтрольно приймали препарати «швидкої допомоги», та не приймали препарати базисної терапії у 42 (40 %) випадках. Разом з цим було відмічено, що 23 (21,90 %) пацієнти протягом року

приймали оральні або ін'єкційні ГКС. Аналогічні дані отримали Price D., Fletcher M. і van der Molen T. у своєму дослідженні, до якого увійшли 8 тис. європейців з БА [177].

Таким чином, виникла ідея в додатковому навчанні базисних знань та понять про саму хворобу та шляхи досягнення астма-контролю, які пацієнти можуть отримувати під час навчання в Астма-школі.

4.1 Обґрунтування Астма-школи

При розробці навчальної програми Астма-школи ми підготували розділи, які включали рекомендації щодо дієтотерапії, КДФН, ДГ, теоретичний курс про хворобу та методи профілактики ускладнень і загострень.

Теоретичний курс включає 5 занять, що проводилися один раз на тиждень. Пацієнти, які увійшли до нашого дослідження, відмітили, що після прослуханого курсу лекційних занять розуміння проблематики астми, її лікування та контролю в них покращився та у свою чергу поліпшення у 84 (80 %) випадках покращились прихильність до терапії та комплаєнс з лікарем.

Практичні заняття проводились індивідуально пацієнти отримували рекомендації щодо дієтотерапії, ДГ та КДФН.

У нашому дослідженні 75 (71,43 %) пацієнтів зі 105 мали НадМТ або ожиріння. Важливо відмітити, що у пацієнтів з НадМТ або ожирінням спостерігався більш тяжкий та неконтрольований перебіг БА, ніж у пацієнти з НпМТ ($p < 0,05$). Пацієнти, які увійшли до нашого дослідження, були обізнані щодо методів зниження маси тіла, проте не мали достатньої мотивації. Були виявлені порушення у стереотипі харчування у 85 (80,95 %) осіб. Значна кількість обстежених пацієнтів основної групи звикли їсти лише двічі на день. Також було встановлено, що більшість пацієнтів їдять всухом'ятку та не вживають достатньої кількості рідини, фруктів, овочів і взагалі мають незбалансоване харчування.

Спираючись на отримані результати та дані міжнародних досліджень [81, 82, 96, 107, 146], у яких доведено взаємозв'язок між перебігом астми та НадМТ або ожирінням, необхідно проводити профілактику збільшення маси тіла у таких пацієнтів і намагатися знизити у них масу тіла, відсоток жирової маси тіла та вісцеральний жир.

Аналогічні дані ми отримали при проведенні нашого дослідження. Так, було встановлено кореляційний зв'язок між тяжкістю перебігу та ІМТ ($r=0,62$), тобто, що більший ІМТ, то тяжчий перебіг астми у пацієнта. Тому нами було розроблено дієтотерапію, що мала на меті зниження споживання висококалорійної їжі та збільшення раціональності харчування.

Позитивну динаміку у схожому дослідженні отримали вчені з Фінляндії, якому пацієнти з БА на тлі НадМТ або ожиріння додатково до базисної терапії дотримувалися лише низькокалорійної дієти у рамках рандомізованого дослідження. Отримані дані показали значне покращання показників спірограми, протягом року ця група пацієнтів мала збільшення FEV₁ на 7,6 %, ніж група, що харчувалась як зазвичай [147, 193].

Поряд із закордонними дослідниками, вітчизняні вчені також проводять дослідження щодо впливу НадМТ або ожиріння на пацієнтів пульмонологічного профілю та шляхів вирішення цього за рахунок модифікації способу життя. Так, дослідження Кайдашева І. П. з співавт. вказують на те, що за 9 міс. спостереження у пацієнтів з ХОЗЛ на тлі ожирінням, які провели зміну способу життя, виявили зниження маси тіла і ІМТ в 1,16 раза, фактичної енергетичної цінності споживаної їжі за робочий день та у вихідні в 1,23 раз, зменшення рівня задишки в 1,42 раза. Разом із цим було встановлено зниження маркера системного запалення вдвічі, збільшення пройденої дистанції за день на 9,38 %. Згідно з результатами цього дослідження, можна зробити висновок, що застосування індивідуально розроблених лікувальних заходів, які включають корекцію харчування з урахуванням показників основного обміну у пацієнтів і регулярних фізичних навантажень на тлі інгаляційної базисної терапії дозволяє

знизити ІМТ, активність запального процесу, підвищити толерантність до фізичних навантажень і поліпшити якість життя [180].

Загальновідомо, що КДФН позитивно впливає на перебіг астми. Наші пацієнти знали про це, але не дотримувались цього постулату. Низька фізична активність призводить до зменшення енергозатрат організму людини і, як наслідок, до набору зайвої маси тіла, а НадМТ та ожиріння, у свою чергу, погіршують перебіг БА, спонукають до зменшення фізичної активності, тим самим замикаючи «хибне коло». Гіподинамії породжує та ускладнює багато патологій, у тому числі БА. Необхідно пам'ятати, що задля соціальної інтеграції пацієнтам з БА необхідне щоденне адаптоване контрольоване фізичне навантаження.

Так, у рамках «інтегративної медичної допомоги» було проведено низку досліджень, де вказувалось на те, що регулярні КДФН можуть мати позитивний вплив, навіть якщо фізичні вправи можуть бути тригером у загостренні БА для багатьох людей, які хворіють на астму. У систематичному огляді фізичної підготовки, до якого увійшли 267 пацієнтів з БА, відмічена позитивна динаміка зі сторони кардіоваскулярної та дихальної систем, що може мати зв'язок зі збільшенням максимального поглинання кисню. Параметри зовнішньої функції легень не набули позитивної динаміки, проте якість життя пацієнтів значно покращилась. Важливо відмітити, що жодний із пацієнтів, який взяв участь у цьому дослідженні не відмітив появи побічних ефектів [12, 98, 147, 172].

Зважаючи на все вищезазначене, нами було розроблено комплекс вправ, включених до програми навчання в Астма-школі, який спрямований на збільшення КДФН у пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння.

Сьогодні ВООЗ та інші громадські організації вважають фізичну активність «наріжним каменем» не тільки у пацієнтів з БА, а й у популяції взагалі. Тому необхідно орієнтувати пацієнта не тільки на КДФН, а і на збільшення кількості піших прогулянок. За даними крокоміра, на початку нашого дослідження більшість пацієнтів проходили не більше 2 тис. кроків на день. У ході навчання

в Астма-школі нами було надано рекомендації щодо збільшення ходьби, що контролювалась за допомогою крокоміра.

Також нашим пацієнтам з легким і середнім ступенем тяжкості перебігу захворювання було рекомендовано дозоване плавання та заняття в інших спортивних секціях під наглядом фахівця.

При проведенні нашого дослідження було виявлено, що більшість пацієнтів на різних етапах захворювання на БА виконували ДГ, проте не регулярно та не завжди за правильною методикою. Пацієнти, які в анамнезі робили дихальні вправи, відмічали суб'єктивне покращання самопочуття у період систематичного виконання дихальних вправ.

При аналізі світових досліджень щодо ДГ у пацієнтів з БА, було виявлено, що не має суттєвої позитивної динаміки у застосуванні лише ДГ при БА, проте ці дослідження були обмежені невеликим розміром вибірки або ретроспективним аналізом [106]. Дані систематичних оглядів та рандомізованих контрольованих досліджень свідчать про користь ДГ. В одному з досліджень, до якого увійшли 183 пацієнти, було відмічено покращання якості життя, зниження проявів тривоги та депресії, поліпшення астма-контролю за допомогою ДГ [122, 147, 192].

Нами була використана програма індивідуальних дихальних вправ з акцентом на інспіраторну фазу дихального циклу.

Світовою проблемою стає енергетичний дисбаланс між калоріями, які споживає та витрачає людина, в основі якого глобальна зміна харчування – збільшення споживання висококалорійної їжі та гіподинамія. Для підтримки нормальної маси тіла є важливою адекватна харчова поведінка, коли споживання відповідає потребам у поживних речовинах і енергії за складом, збалансованістю, кількістю, обсягом фізичної активності, харчовою мотивацією [67].

Дієтологічний фактор разом із механічним фактором пояснюють більш тяжкий перебіг БА у пацієнтів з НадМТ або ожирінням. Встановлено, що погана якість харчування (наприклад, дієта з високим вмістом цукру, насичених жирних

кислот, низьким вмістом антиоксидантів або клітковини) пов'язана зі збільшенням респіраторних симптомів та маси тіла у пацієнта. Високий рівень споживання насичених жирних кислот може призвести до різкого посилення запального процесу у дихальних шляхах і знизити дихальну функцію легень, збільшення споживання у їжу клітковини має протилежний результат.

Спираючись на вищезазначені дані, пацієнтам у рамках навчання в Астма-школі були надані рекомендації щодо оптимізації харчування і дієтотерапії, дихальної гімнастики та контрольованого дозованого фізичного навантаження.

4.2 Обґрунтування фармакологічної корекції

Бактеріальні та вірусні інфекції є обтяжливим фактором перебігу БА [41, 49, 94, 116], Більшість пацієнтів, які увійшли до нашого дослідження, відмічали, що перші прояви БА виникли на фоні бактеріальної або вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів, подальші загострення відбувались на фоні того самого тригера.

З огляду на те, що при астмі відзначається порушення багатьох показників імунної системи, під впливом інфекційного агента може відбутися ще більш глибоке пригнічення імунної відповіді, зумовлене як екзо – так і ендотоксинами, які звільняються внаслідок бактеріолізу. Поряд з небезпекою рецидиву підвищується ймовірність переходу інфекційного захворювання з гострої форми в хронічну. У зв'язку з цим, уявляється досить доцільною фармакологічна корекція бактеріальними антигенами, що позбавлені імуносупресивного компонента. Традиційна терапія не дозволяє елімінувати персистенцію бактеріальних агентів [141, 177]. Тому, на нашу думку, препаратом, що може мати імуномодулюючі властивості є бактеріальний лізат. У вітчизняних і зарубіжних виданнях є дані, які свідчать про те, що застосування препаратів бактеріальних лізатів, сприяє позитивній динаміці у перебігу БА та покращує контроль за БА [64, 142, 149, 167, 170, 189].

Є дуже багато публікацій щодо взаємозв'язку вірусної інфекції та БА [41, 91, 126, 130]. Слід визнати, що провідним вченим не вдалося дійти до точного висновку про те, якими є основні механізми загострень БА при вірусних інфекціях. Докази, що підтверджують такий причинний зв'язок, є слабкими, а механізми погано зрозумілими. Вчені виділяють найбільш значущі у цих процесах фактори: генетичні особливості; порушення механізмів вродженого й адаптивного імунітету у відповідь на вірусну інфекцію [137, 150, 157].

Нездатність епітеліальних клітин бронхів продукувати IFN- β посилило припущення вчених про важливу роль дефекту вродженого імунітету як одного з основних механізмів загострення персистуючого перебігу БА. Респіраторні віруси інфікують бронхіальні епітеліальні клітини і макрофаги, проте точні механізми продукції цими клітинами IFN- α , IFN- β і IFN- λ , звичайно ж, остаточно не з'ясовані. За даними групи авторів, продукція IFN- α і IFN- β лейкоцитами була в середньому нижче норми в 5 і 11 разів відповідно. Заміщення дефіциту інтерферонів вчені розглядають як один з підходів до терапії БА [124].

З другого боку, не менш важливу роль відіграє адаптивний імунітет: вірусні інфекції призводять до вивільнення і запуску цілого каскаду прозапальних цитокінів і хемокінів Т-клітин.

Разом із цим встановлено, що одним із факторів більш тяжкого перебігу БА саме у коморбідних пацієнтів з НадМТ або ожирінням є зміна у функціонуванні імунної системи. Так, у даної когорти пацієнтів відмічаються зміни у функціонуванні адаптивного та вродженого імунітету. Однією з змін є порушення функціонування Т-хелперів.

У пацієнтів з НадМт або ожирінням виявлено патологічні зміни у функціонуванні еозинофілів. Відмічається збільшення кількості еозинофілів у підслизовому шарі, тимчасом, як в індукованому мокротинні або у периферичній крові рівень цих клітин може бути у нормі.

На нашу думку препарат, що є доцільним для профілактикування та запобігання хронічній вірусній інфекції у пацієнтів з БА, це інозин пранобекс. У 2010 р. Булгакова В. А. і співавт. опублікували дані дослідження, у якому дітям,

які хворіли на БА, застосовували інозин пранобекс, та отримали такі дані: достовірне підвищення загальної кількості лімфоцитів, Т-лімфоцитів, а саме CD4+ клітин, кількість загострень у 58 % хворих зменшилась, а періоди ремісії виявилися більш тривалими у 80 % пацієнтів ($p < 0,05$). Аналогічні дані щодо зрушень у показниках імунітету отримали вітчизняні та зарубіжні колеги при застосуванні препарату інозину пранобексу у пацієнтів, що не мали БА та мали вірусні захворювання в анамнезі [11, 32, 56, 127, 182].

У нашому дослідженні було доведено, що пацієнти з БА на тлі НадМТ або ожиріння мають більший імунний дисбаланс, ніж пацієнти з БА на тлі НпІМТ та особи без будь-якої соматичної патології. Тому пацієнти цієї групи потребують відповідної додаткової фармакологічної корекції, а саме застосування препарату бактеріального лізату щодня дозою 7,0 мг протягом 30 днів (10 днів на місяць з 20-денною перервою протягом 3 міс.) разом з препаратом інозину пранобексу дозою 1000 мг тричі на добу 30 днів 2 курси кожні 9–12 місяців.

Дослідження Матюхи Л. Ф. (2017) вказує, що за період з листопада 2015 р. до липня 2016 р. було проведено обстеження та лікування пацієнтів віком від 18 до 35 років, які мешкають у Київській області. В усіх хворих діагностували захворювання бронхолегеневої системи. Більшість пацієнтів приймали ліофілізат бактеріальних лізатів протягом 3 міс. Відзначено позитивний вплив препарату на показники функції фагоцитозу і ланки Т-лімфоцитів імунної системи повною мірою лише після 3-місячного вживання [37].

Таким чином, ґрунтуючись на виявлених особливостях клініко-патогенетичного перебігу БА у хворих на тлі НадМТ або ожиріння, внаслідок порушення харчування, гіподинамії та зміни деяких показників імунної системи у пацієнтів даної групи, запропоновано схему ЛПК шляхом додаткового включення до базисного лікування навчання в Астма-школі, дієтотерапії, КДФН та ДГ на фоні застосування препаратів бактеріального лізату та інозину пранобексу.

Основні положення даного розділу висвітлені у таких друкованих працях:

1. Lahoda D.O. Effective of the therapeutic-prophylactic complex in patients with bronchial asthma against the background of excessive body weight or obesity. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. № 10 (8). С. 131–140.

2. Velychko V. I., Venher Y. I., Lahoda D. O. A responsible patient: from theory to practice on a model of patient with bronchial asthma. *Wiadomosci Lekarskie*. 2020. tom LXXIII (3). С. 444–449 (Особистий внесок: проведений огляд літератури; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробку статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовку статті).

3. Лагода Д. О., Величко В. І., Данильчук Г. О., Вегер Я. І. Спосіб комплексного лікування та профілактики пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння: пат. 130168 України № u 2018 06162 ; заявл. 04.06.2018 ; опубл. 26.11.2018, Бюл. № 22. (Особистий внесок: брала участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, оформленні патенту).

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ У ПАЦІЄНТІВ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ НА ТЛІ НАДМІРНОЇ МАСИ ТІЛА АБО ОЖИРІННЯ

У даному розділі проаналізовано динаміку клініко-параклінічних показників у пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння, доведено ефективність застосування розробленого ЛПК.

Незважаючи на велику кількість досліджень впровадження новітніх технологій у лікуванні БА, сьогодні питання астма-контролю є наріжним каменем у лікуванні пацієнтів з БА, особливо при поєднанні з НадМТ або ожирінням. Нині зростає поширеність у популяції такої проблеми, як ожиріння або НадМТ. Спираючись на новітні дослідження, що встановили взаємообтяжливий зв'язок між БА та ожирінням або НадМТ, необхідно розробити нові підходи до лікування та профілактики загострень астми у таких пацієнтів.

Відповідно до дизайну нашого дослідження до II етапу лікування включено 75 пацієнтів з НадМТ або ожирінням (30 пацієнтів – основна група, 30 пацієнтів – група порівняння, 15 пацієнтів – контрольна група). Хворі основної групи додатково до базисної терапії отримували розроблений ЛПК, група порівняння додатково до базисного лікування проходила тільки навчання в Астма-школі без фармакологічної корекції, а пацієнти групи контролю відмовились від запропонованого ЛПК, та отримували тільки базисне лікування, яке було призначене куруючим лікарем до початку дослідження. Згідно з результатами попередньо проведеного дослідження, було встановлено, що пацієнти з БА на тлі НадМТ або ожиріння мають більш тяжкий перебіг БА та більш низький контроль захворювання, ніж пацієнти з БА на тлі НпІМТ.

На початку дослідження 40 (53,33 %) пацієнтів основної групи та 15 (50 %) пацієнтів групи порівняння відзначали, що не мали достатніх знань та мотивації

щодо дотримання призначеного лікування. Проте після застосування ЛПК 66 (88,00 %) пацієнтів основної групи та 26 (86,67 %) пацієнтів групи порівняння відмітили, що покращили знання щодо БА, методів лікування та контролю астми.

У нашій країні, як і в усьому світі, проблемою є застосування препаратів «швидкої допомоги» БАКД як монотерапії БА [200], а саме їх надмірне нерациональне використання. Така сама тенденція відзначалась і у пацієнтів, що увійшли до нашого дослідження, проте після проведення практичних та теоретичних занять в умовах навчання у Астма-школі у групі порівняння та після навчання в Астма-школі та фармакологічної корекції в основній групі пацієнти значно знизили використання препаратів БАКД (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Кратність прийому препаратів «швидкої допомоги» на тиждень у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння в процесі застосування лікувально-профілактичного комплексу

Група	Період спостереження	Кількість прийому БАКД на тиждень
Основна	До застосування ЛПК	7,05±1,2
	Через 32 тиж. після проведення ЛПК	2,15±0,5*
Порівняння	До застосування ЛПК	7,09±1,5
	Через 32 тиж. після проведення ЛПК	4,25±1,9
Контролю	До застосування ЛПК	6,10±1,5
	Через 32 тиж. після проведення ЛПК	6,04±1,2

Примітка. * – p до-після <0,001.

З наведеної табл. 5.1 видно, що пацієнти основної групи, які додатково отримували фармакологічну корекцію та навчання в Астма-школі, рідше вдавалися до застосування препаратів БАКД після проведеного лікування ($p < 0,05$), ніж пацієнти групи порівняння, у яких також були позитивні результати порівняно з групою контролю проте вони не мали статистично значущого характеру ($p > 0,05$), як у пацієнтів основної групи.

Ще одне актуальне питання, що вирішувалось на індивідуальному занятті, це навчання пацієнта правильно користуватися інгаляційними пристроями. Нами було встановлено, що лише 25 (33,33 %) пацієнтів з 75, які увійшли до другого етапу дослідження вміли правильно користуватися інгаляційними засобами доставки ліків. Також більшість пацієнтів не знали, що є різні засоби доставки інгаляційних ліків, тож нами було проведено індивідуальний підбір інгаляційного засобу відповідно до міжнародних рекомендацій та побажань пацієнта і виділено окреме індивідуальне заняття, на якому пацієнт разом з лікарем обговорювали етапи застосування інгалятора та відпрацьовували цю навичку. Після проведених занять 45 (76,66 %) пацієнтів із загальної кількості членів основної групи та групи порівняння почали виконувати дихальні рухи з інгаляційним пристроєм правильно.

За період спостереження у пацієнтів, що проходили навчання в Астма-школі (група порівняння), та у пацієнтів, які отримували розроблений ЛПК, відзначалась позитивна динаміка щодо зниження ІМТ, відсоткового вмісту жирової тканини та вісцерального жиру (табл. 5.2).

У наведеній табл. 5.2 видно, що пацієнти основної групи у середньому знизили масу тіла на 4,5 кг, а ІМТ з $(32,00 \pm 0,85)$ кг/м² змінився на $(29,70 \pm 0,74)$ кг/м² ($p < 0,05$), хоча цільового рівня 25,0 кг/м² вони не досягли тому, що період спостереження був невеликий. Пацієнти групи порівняння також мали позитивний результат, а саме зниження маси тіла у середньому на 2,5 кг за час спостережень, та знизили ІМТ з $(31,88 \pm 0,87)$ до $(29,80 \pm 0,73)$ кг/м² ($p > 0,05$), хоча це було не на стільки достовірно, як в основній групі.

Показники індексу маси тіла та компонентного складу тіла
у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла
або ожиріння в процесі лікування

Показник	Етап катамнезу	Основна група	Група порівняння
ІМТ, кг/м ²	До застосування ЛПК	32,00±0,85	31,88±0,87
	Через 2 тиж. після проведення ЛПК	31,15±0,78	31,32±0,83
	Через 20 тиж. після проведення ЛПК	30,10±0,76	30,12±0,72
	Через 32 тиж. після проведення ЛПК	29,70±0,74*	29,80±0,73
Жирова маса тіла, %	До застосування ЛПК	38,68±1,40	39,20±1,30
	Через 2 тиж. після проведення ЛПК	37,75±1,32	38,65±1,31
	Через 20 тиж. після проведення ЛПК	36,71±1,27	38,58±1,27
	Через 32 тиж. після проведення ЛПК	36,51±1,26	36,59±1,28
Вісцеральний жир	До застосування ЛПК	12,33±0,76	11,93±0,83
	Через 2 тиж. після проведення ЛПК	11,50±0,70	11,49±0,77
	Через 20 тиж. після проведення ЛПК	11,45±0,64	11,44±0,70
	Через 32 тиж. після проведення ЛПК	11,39±0,57	11,41±0,71

Примітка. * – p до-після < 0,05.

Пацієнти групи контролю не мали зрушень у показнику ІМТ та навіть невелика кількість пацієнтів, а саме 3 (20 %) збільшили збільшила масу тіла на $(1,90 \pm 0,9)$ кг за 32 тиж. спостережень.

Нами було відмічено тенденцію щодо зниження жирової маси тіла та вісцерального жиру у пацієнтів основної групи та групи порівняння, проте ці зміни не мали статистично значущого характеру ($p > 0,05$).

На початку II етапу дослідження пацієнтів, що палили, було 30 (40 %). На теоретичних і практичних заняття вдалося переконати 19 (63,30 %) пацієнтів кинути палити. Решта 11 пацієнтів продовжували палити – 5 із групи контролю та по 3 з основної групи та групи порівняння.

Загальновідомо, що КДФН позитивно впливає на перебіг астми. Наші пацієнти були обізнані в цьому, але не дотримувались цього постулату. За даними крокоміра на початку нашого дослідження більшість пацієнтів (72 %) проходило не більше 2 тис. кроків за день. На групових та індивідуальних заняттях було надано рекомендації щодо збільшення КДФН, а саме поставлені короткострокові та зрозумілі цілі. Результати спостережень наведено у табл. 5.3.

Таблиця 5.3

Кількість кроків на день у динаміці спостережень пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння

Група	До застосування ЛПК, тис. кроків/день	Через 32 тиж. після проведення ЛПК, тис. кроків/день
Основна	$1,80 \pm 0,17$	$7,60 \pm 0,22^*$
Порівняння	$1,93 \pm 0,16$	$5,90 \pm 0,31^*$
Контрольна	$1,87 \pm 0,26$	$2,10 \pm 0,52$

Примітка. * – $p_{\text{до-після}} < 0,001$

У табл. 5.3 показано позитивну динаміку та збільшення фізичної активності у пацієнтів основної групи та групи порівняння, проте було відмічено, що пацієнти групи порівняння проходили менше на 1,7 тис. кроків за день, ніж пацієнти основної групи, що пов'язували з погіршенням самопочуття. Тому нами була обрана тактика підтримання одержаних результатів, а не їхнє підвищення, на період до стабілізації самопочуття пацієнтів з подальшим продовженням збільшення КДФН.

Серед сучасних показників системного запалення до основного можна зарахувати еозинофільний катіонний білок (ЕСР). Так, I етапі дослідження було виявлено, що пацієнти з НадМТ або ожирінням мають більш високі показники ЕСР, ніж пацієнти з НпМТ, а рівень ЕСР корелює з тяжкістю перебігу. Після застосування ЛПК ми одержали результати у пацієнтів з НадМТ або ожирінням, крім пацієнтів контрольної групи, які відмовились від здачі аналізу крові (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Рівень еозинофільного катіонного білка у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння в процесі застосування лікувально-профілактичного комплексу

Етап катамнезу	Основна група, нг/мл	Група порівняння, нг/мл
До застосування ЛПК	32,55±0,67	32,42±0,71
Через 2 тиж. після проведення ЛПК	30,39±0,75	34,41±0,62
Через 20 тиж. після проведення ЛПК	26,72±0,89*	32,55±0,74
Через 32 тиж. після проведення ЛПК	27,91±0,51*	33,4±0,63

Примітка. * – $p_{\text{до-після}} < 0,05$.

У наведеній табл. 5.4 видно, що за період спостереження позитивна динаміка була відмічена тільки в основній групі, а саме: найбільше зниження та наближення до норми було зафіксовано на 20-й тиждень спостереження. Протягом усього катamnестичного спостереження пацієнти основної групи мали достовірно нижчий рівень ЕСР та системного запалення відповідно, ніж пацієнти групи порівняння ($p < 0,05$).

У табл. 5.5, 5.6 наведено динаміку показників імунітету в пацієнтів в процесі лікування та у катamnезі спостереження.

Таблиця 5.5

Показники Т-лімфоцитів у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння в процесі застосування лікувально-профілактичного комплексу

Показник	Етап катamnезу	Основна група	Група порівняння
Т-лімфоцити (CD3+, CD 19-), %	До застосування ЛПК	77,24±0,72	77,60±0,63
	Через 2 тиж. після проведення ЛПК	73,61±0,58*	78,15±0,64
	Через 20 тиж. після проведення ЛПК	70,36±0,69*	78,09±0,67
	Через 32 тиж. після проведення ЛПК	73,54±0,64*	78,32±0,66
Т-хелпери (CD4+, CD8-), %	До застосування ЛПК	51,82±0,92	51,97±0,89
	Через 2 тиж. після проведення ЛПК	48,77±0,83*	52,17±1,09
	Через 20 тиж. після проведення ЛПК	45,37±0,97*	52,32±1,05

Показник	Етап катамнезу	Основна група	Група порівняння
	Через 32 тиж. після проведення ЛПК	48,11±0,91*	52,29±1,08
Т-супресори (CD4-, CD8+), %	До застосування ЛПК	24,76±0,89	24,56±0,96
	Через 2 тиж. після проведення ЛПК	26,92±0,65	23,74±0,78
	Через 20 тиж. після проведення ЛПК	28,65±0,63*	23,95±0,90
	Через 32 тиж. після проведення ЛПК	26,90±0,66	23,71±0,83

Примітка. * – $p_{\text{до-після}} < 0,05$.

З наведених у таблиці 5.5 даних видно, що у пацієнтів основної групи зберігались імунологічні зрушення при застосуванні ЛПК. Однак, було встановлено, що протягом лікування та після нього спостерігалась позитивна динаміка у вигляді урівноваження показників Т-ланки імунної системи, а саме зниження рівня субпопуляцій Т-лімфоцитів (CD3+, CD19-) та Т-хелперів (CD4+, CD8-) та підвищення рівня Т-супресорів (CD4-, CD8+) ($p < 0,05$) протягом лікування та невеликий приріст цих показників через 32 тиж. від початку дослідження. У групі порівняння зрушення не мали істотного характеру, та за 32 тижні не мали статистично достовірної динаміки ($p > 0,05$).

Окремі показники клітинного імунітету у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння в процесі застосування лікувально-профілактичного комплексу

Показник	Етап катамнезу	Основна група	Група порівняння
Моноцити/ Макрофаги (CD 14), %	До застосування ЛПК	6,18±0,33	6,13±0,35
	Через 2 тиж. після проведення ЛПК	6,66±0,19	6,15±0,39
	Через 20 тиж. після проведення ЛПК	7,18±0,19*	5,97±0,39
	Через 32 тиж. після проведення ЛПК	6,42±0,20	6,08±0,38
NK-клітини (CD3+, CD56+), %	До застосування ЛПК	8,02±0,87	8,19±0,83
	Через 2 тиж. після проведення ЛПК	8,39±0,59	7,10±0,79
	Через 20 тиж. після проведення ЛПК	12,82±0,49*	7,06±0,80
	Через 32 тиж. після проведення ЛПК	10,15±0,78*	7,03±0,83
В-лімфоцити (CD3-, CD56+), %	До застосування ЛПК	12,57±0,82	12,99±0,79
	Через 2 тиж. після проведення ЛПК	11,49±0,53	12,87±0,86
	Через 20 тиж. після проведення ЛПК	10,19±0,52*	13,36±0,96
	Через 32 тиж. після проведення ЛПК	11,0±0,56	13,08±1,01

Примітка. * – $p_{\text{до-після}} < 0,05$.

Дані, наведені у табл. 5.6, свідчать про те, що пацієнти, які отримували фармакологічну корекцію, мали позитивну динаміку, а саме нормалізацію показників CD14 ($p < 0,05$), NK-клітин ($p < 0,05$) та В-лімфоцитів. Позитивна динаміка спостерігалась протягом лікування та після завершення, чого не можна сказати про групу порівняння.

Разом з наведеними вище показниками на II етапі у пацієнтів також відстежувався рівень ЦК середнього та малого калібру як маркери системного впливу БА на організм людини (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Рівень циркулюючих імунних клітин у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння в процесі застосування лікувально-профілактичного комплексу

Показник	Етап катамнезу	Основна група	Група порівняння
ЦК середнього калібру, опт. од.	До застосування ЛПК	91,13±1,77	89,46±1,86
	Через 2 тиж. після проведення ЛПК	83,86±1,71*	87,29±1,93
	Через 20 тиж. після проведення ЛПК	77,36±1,96*	88,25±2,29
	Через 32 тиж. після проведення ЛПК	84,43±1,93*	88,33±2,10
ЦК малого калібру, опт. од.	До застосування ЛПК	177,66±1,79	175,43±2,03
	Через 2 тиж. після проведення ЛПК	173,80±1,39	175,50±1,85
	Через 20 тиж. після проведення ЛПК	169,86±1,17*	176,75±1,84
	Через 32 тиж. після проведення ЛПК	171,50±1,29*	175,79±2,16

Примітка. * – $p_{\text{до-після}} < 0,05$.

У наведеній табл. 5.7 видно, що пацієнти основної групи на 20-му тижні спостереження мали позитивну динаміку, порівняно з групою порівняння

($p < 0,05$), проте на 32-му тижні була відмічена тенденція наближення показників до вихідних, тобто виникає потреба у повторенні ЛПК через 9–12 міс. задля підтримання показників імунограми у межах норми.

Рівень sIgA за періоду катамнезу змінювався таким чином (рис. 5.1)

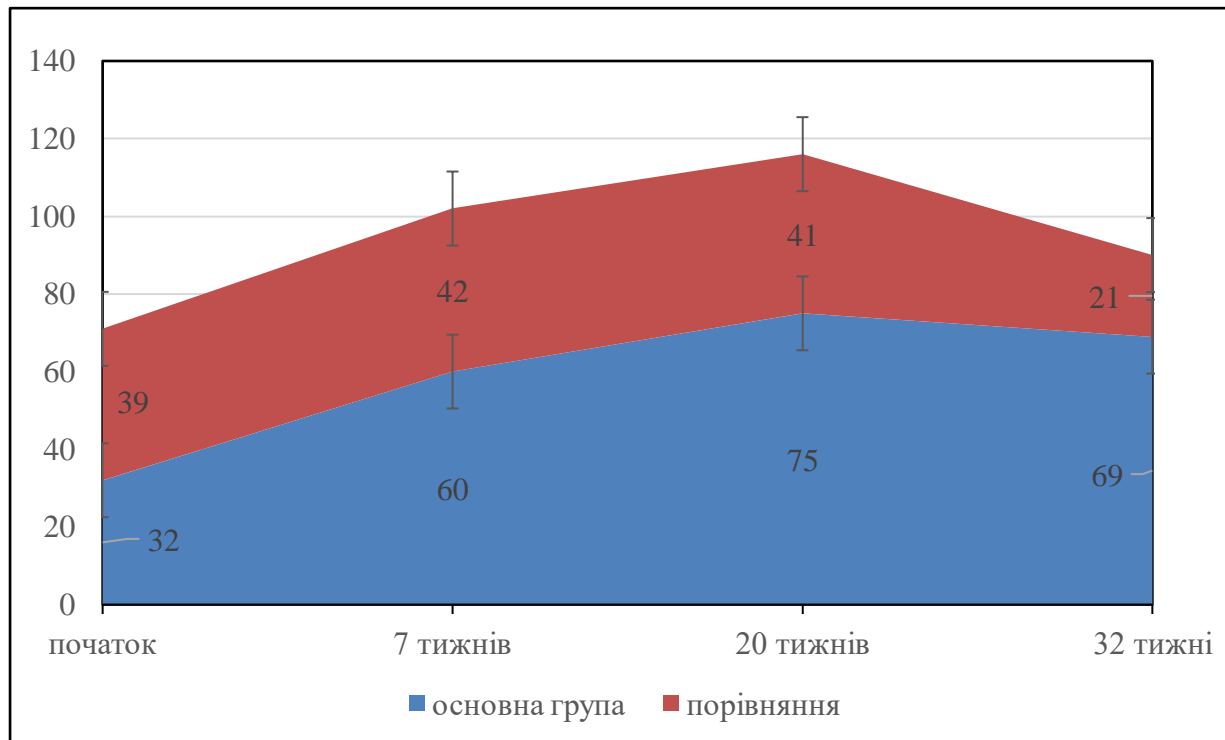


Рис. 5.1 Рівень секреторного імуноглобуліну А у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння в процесі застосування лікувально-профілактичного комплексу

На наведеному рис. 5.1 видно, що пацієнти основної групи мали достовірне підвищення рівня sIgA на фоні застосування ЛПК з включенням препарату бактеріального лізату разом з інозином пранобексом на тлі навчання у Астма-школі на фоні прийому базисного лікування ($p < 0,05$).

При оцінці ефективності застосування розробленого ЛПК необхідно враховувати зміни показників функції зовнішнього дихання, що сьогодні є одним із основних рутинних досліджень у пацієнтів пульмонологічного профілю. Тому, нами були оцінені одні з найрозповсюдженіших та найінформативніших показників, а саме зміни FEV₁ та PEF (рис. 5.2, 5.3).

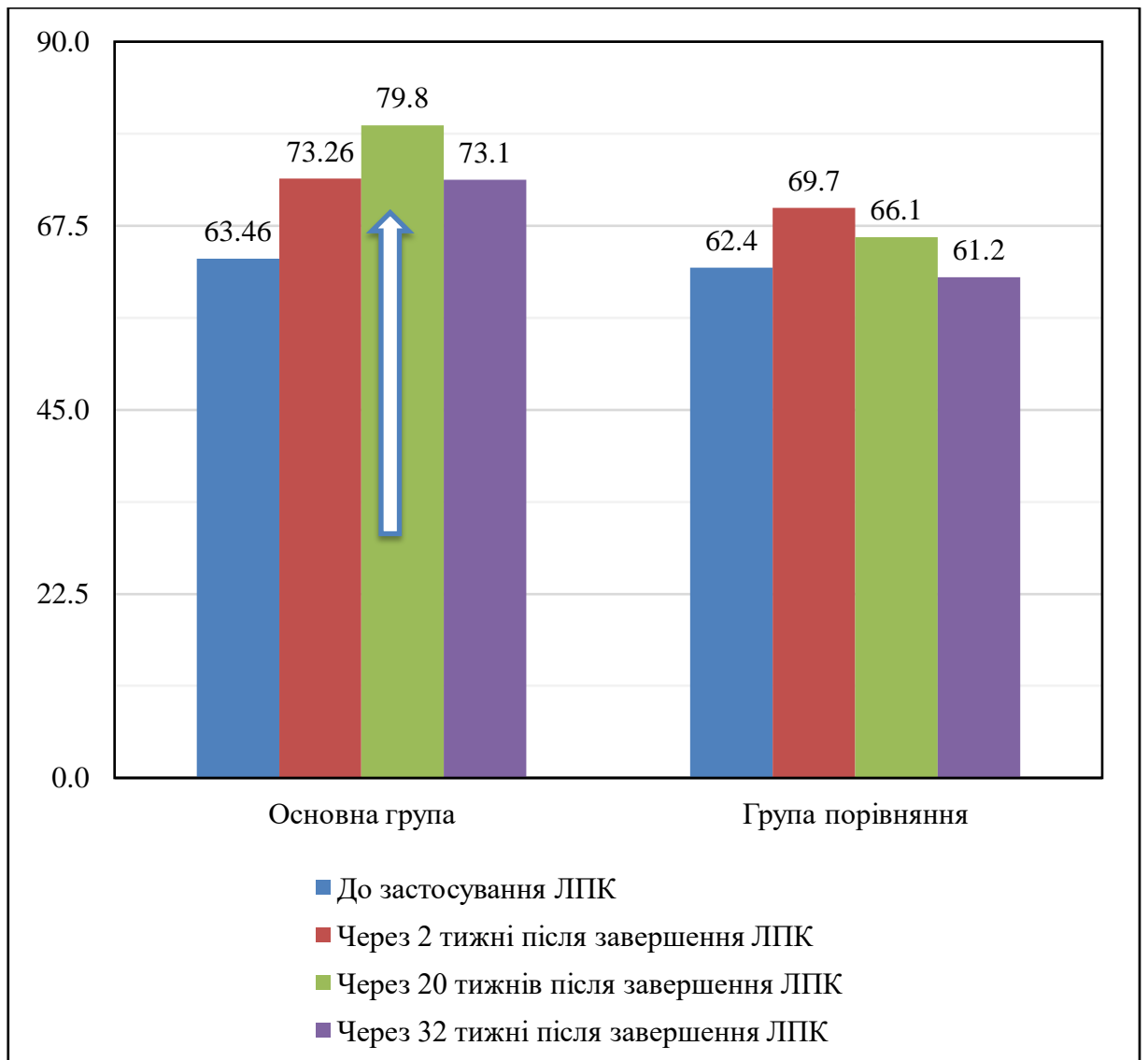


Рис. 5.2 Зміни показника FEV_1 за період спостереження у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння в процесі застосування лікувально-профілактичного комплексу

На наведеному рис. 5.2 видно, що у пацієнтів обох груп була позитивна динаміка при спостереженні, проте пацієнти основної групи, що застосовували ЛПК мали достовірно вищі показники FEV_1 , ніж пацієнти групи порівняння, що на фоні базисної терапії проходили тільки навчання в умовах Астма-школи ($p < 0,05$).

Щодо показника PEF ми отримали аналогічні дані, що наведено на рис. 5.3.

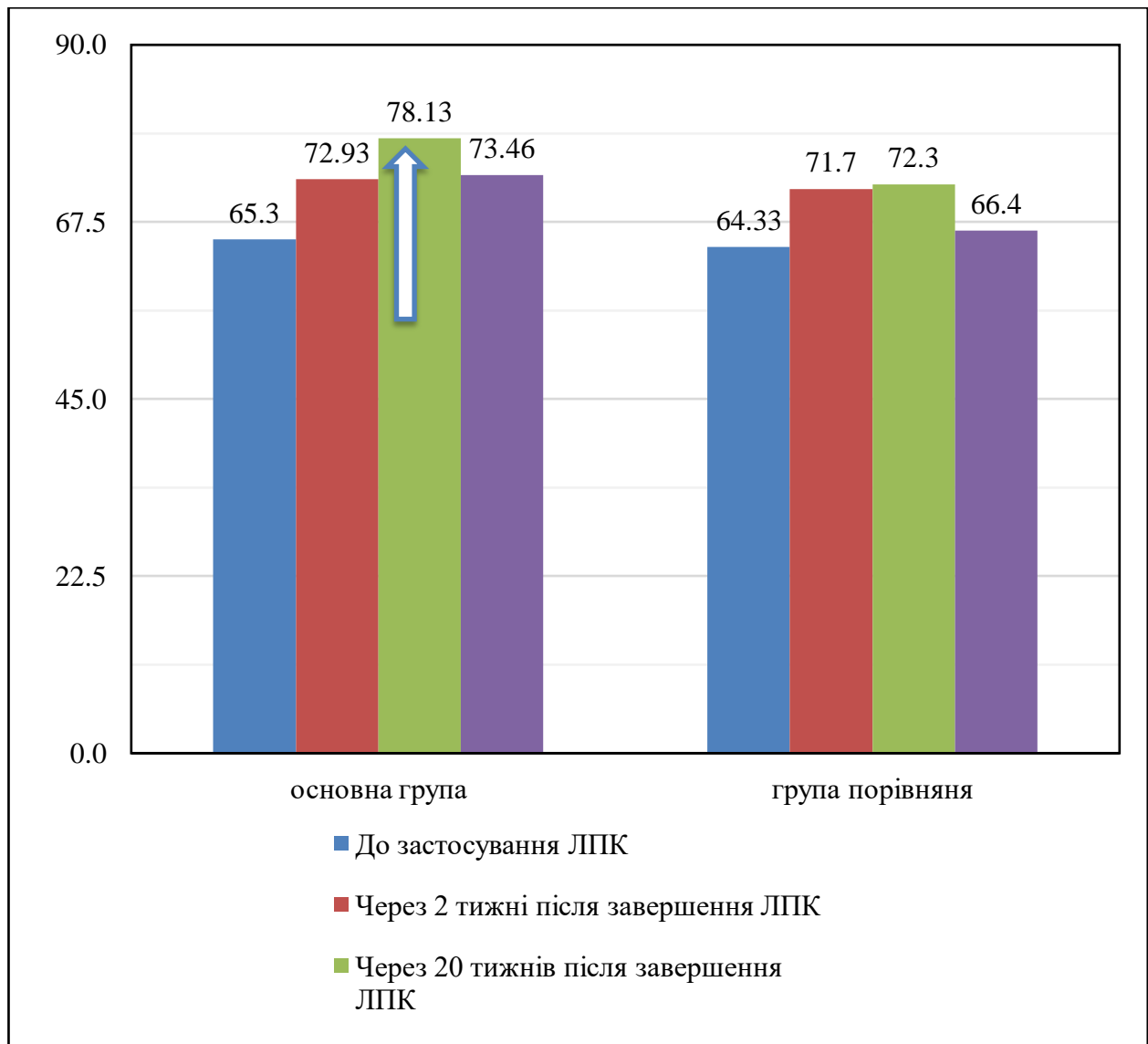


Рис. 5.3 Зміни показника PEF за період спостереження у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння в процесі застосування лікувально-профілактичного комплексу

На рис. 5.3 представлені дані щодо середніх показників у всіх групах, проте за дизайном нашого дослідження ми мали пацієнтів з легким, середнім та тяжким перебігом, тому хотілось би окремо акцентувати увагу на змінах у показниках зовнішнього дихання згідно з тяжкістю перебігу БА у пацієнтів обстежених груп ($p < 0,05$).

Нами простежено зміни показників зовнішнього дихання відповідно до тяжкості перебігу БА у пацієнтів на тлі НадМТ або ожиріння в процесі застосування ЛПК (табл. 5.8).

Зміни показників зовнішнього дихання від належних відповідно до тяжкості перебігу у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння в процесі застосування лікувально-профілактичного комплексу

Група	Ступінь тяжкості	% змін до належних	FEV ₁ (к-сть пацієнтів)	PEF (к-сть пацієнтів)
Основна група (n=30)	Легкий (n=6)	<10	0	0
		10–20	2	1
		>20	4	5
	Середній (n=12)	<10	2	3
		10–20	4	6
		>20	6	3
	Важкий (n=12)	<10	4	5
		10–20	6	6
		>20	2	1
Група порівняння (n=30)	Легкий (n=4)	<10	2	3
		10–20	2	1
		>20	0	0
	Середній (n=16)	<10	7	9
		10–20	8	5
		>20	1	2
	Важкий (n=10)	<10	8	7
		10–20	2	2
		>20	0	1

У наведеній табл. 5.8 видно, що у пацієнтів основної групи у більшості випадків було відмічено підвищення показників FEV₁ та PEF на 10–20 % від належних рівнів. У пацієнтів групи порівняння також спостерігалась позитивна динаміка, проте не така значна ($p < 0,05$).

Для того щоб підтвердити покращання астма-контролю, всі пацієнти проходили АСТ-тест перед початком дослідження та протягом спостереження. Середні показники у групах наведено на рис. 5.4.

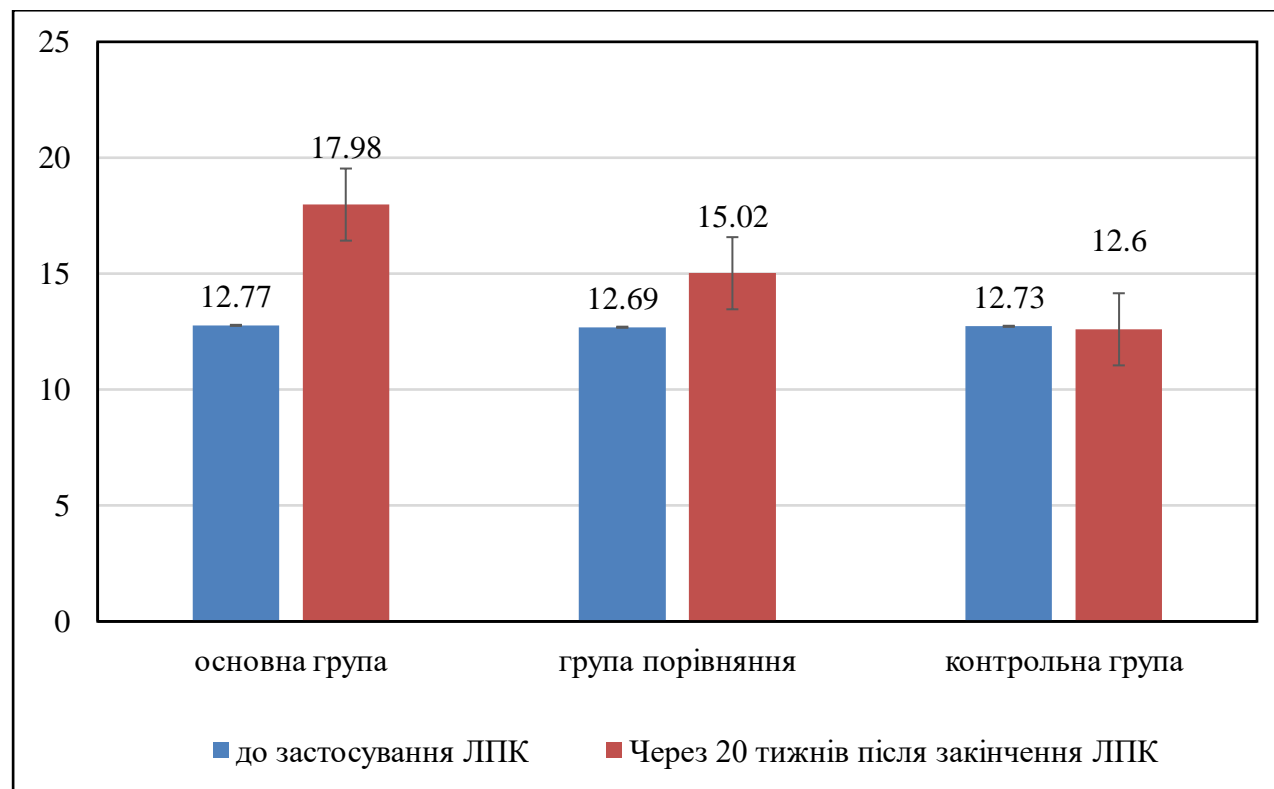


Рис. 5.4 Середні показники АСТ-тесту у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння в процесі застосування лікувально-профілактичного комплексу

На рис. 5.4 видно, що пацієнти основної групи мали достовірне підвищення астма-контролю, а саме $(17,98 \pm 0,44)$ бала проти $(12,77 \pm 0,46)$ бала до застосування ЛПК ($p < 0,001$). Пацієнти групи порівняння, що на тлі базисного лікування проходили навчання в Астма-школі, також мали покращання астма-контролю, а саме $(15,02 \pm 0,39)$ бала проти $(12,69 \pm 0,56)$ бала до навчання ($p < 0,01$). Пацієнти групи контролю, що відмовились від ЛПК та навчання в Астма-школі,

не мали статистично значущої відмінності за період катамнестичного спостереження на початку дослідження їх показники становили $(12,73 \pm 0,74)$ бала, а через 20 тиж. $(12,60 \pm 0,79)$ бала ($p > 0,05$).

Результати, наведені у табл. 5.9, відображають середні показники АСТ-тесту відповідно до ступеня тяжкості перебігу БА у трьох групах пацієнтів.

Таблиця 5.9

Зміни результату АСТ-тесту згідно із тяжкістю перебігу у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння в процесі застосування лікувально-профілактичного комплексу

Група	Ступінь тяжкості	АСТ-тест до застосування ЛПК, бали	АСТ-тест через 20 тиж. після застосування ЛПК, бали
Основна група	Легкий	$16,54 \pm 0,49$	$20,16 \pm 0,75^*$
	Середній	$13,97 \pm 0,64$	$17,08 \pm 0,52^*$
	Важкий	$11,88 \pm 0,34$	$16,16 \pm 0,98^*$
Група порівняння	Легкий	$16,61 \pm 0,53$	$17,98 \pm 1,01$
	Середній	$14,01 \pm 0,97$	$15,45 \pm 0,34$
	Важкий	$11,75 \pm 0,81$	$12,88 \pm 0,77$
Група контролю	Легкий	$16,52 \pm 0,38$	$16,66 \pm 0,67$
	Середній	$13,99 \pm 0,76$	$14,01 \pm 0,45$
	Важкий	$12,05 \pm 0,63$	$11,96 \pm 0,50$

Примітка. * – $p_{\text{до-після}} < 0,05$.

З табл. 5.9 видно, що тільки пацієнти основної групи мали достовірні позитивні зрушення у астма-контролі, у пацієнтів групи порівняння також була позитивна динаміка проте вона не мала статистично значущої відмінності. Щодо

результатів контрольної групи, то вони не мали відмінностей протягом спостереження та мали приблизно сталі результати АСТ-тесту.

Необхідно відмітити, що дані, наведені у табл. 5.9, відповідають 20 тиж. спостереження. При проведенні повторного обстеження на 32-му тиж. катамнестичного спостереження був виявлений регрес спірографічних показників у 17 % пацієнтів основної групи та 19 % групи порівняння.

Ефективність запропонованого ЛПК оцінювали, разом з АСТ-тестом за частотою ГРЗ різної етіології, загострень та госпіталізацій за період катамнестичного спостереження. Більш детальні дані наведено у таблицях 5.10, 5.11.

Таблиця 5.10

Частота гострих респіраторних захворювань у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння в процесі застосування лікувально-профілактичного комплексу

Група	Період	
	До застосування ЛПК, рази	Через 32 тиж. після закінчення ЛПК, рази
Основна	6,12±0,89*	3,24±0,75
Порівняння	6,04±1,12	4,45±0,98
Контрольна	6,17±0,97	6,05±1,13

Примітка. * – $p < 0,05$.

У табл. 5.10 показано, що пацієнти основної групи після застосування ЛПК хворіли менше, ніж на початку спостереження, а саме (6,12±0,89) рази проти (3,24±0,75) рази ($p < 0,05$) незалежно від пори року. Пацієнти групи порівняння також відмітили позитивну динаміку проте вона не мала достовірного характеру. Пацієнти групи контролю не відмічали змін у частоті ГРЗ за період катамнестичного спостереження.

Частота загострень у пацієнтів з бронхіальною астмою
на тлі надмірної маси тіла або ожиріння в процесі застосування
лікувально-профілактичного комплексу

Група	Період	
	До застосування ЛПК, рази	Через 32 тиж. після закінчення ЛПК, рази
Основна	5,18±0,74*	2,63±0,67
Порівняння	5,07±0,55*	3,42±0,56
Контрольна	5,13±0,69	5,02±0,57

Примітка. * $p < 0,05$.

Дані табл. 5.11 свідчать, що пацієнти основної групи та групи порівняння мали достовірне зниження частоти загострень за період спостереження порівняно з пацієнтами групи контролю ($p < 0,05$).

Нами було простежена частота госпіталізацій у пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння при застосуванні ЛПК (табл. 5.12).

Дані, що наведені у табл. 5.11, свідчать про те, що після застосування ЛПК основної групи менше зверталися за стаціонарною допомогою ($p < 0,05$), а пацієнти групи порівняння, що пройшли навчання лише в умовах Астма-школи, мали також достовірне зниження кількості госпіталізацій за період катамнестичного спостереження ($p < 0,05$). Пацієнти групи контролю не мали відмінностей у цьому показнику.

Віддалену ефективність запропонованого ЛПК оцінювали на підставі лонгітудинального спостереження 30 пацієнтів, які лікувалися запропонованим ЛПК (основна група). Для порівняння паралельно обстежували 30 пацієнтів, які додатково до базового лікування проходили навчання в умовах Астма-школи (група порівняння), та 15 пацієнтів, які отримували традиційне базисне

лікування (група контролю). Отримана позитивна динаміка за віддаленими результатами протягом 32 тиж. спостереження довела ефективність запропонованої програми в поліпшенні астма-контролю у пацієнтів основної групи (RR=0,38; RRR=0,62; NNT=2.12), пацієнти групи порівняння мали такі показники: RR=0,89; RRR=0,11; NNT=4,05.

Таблиця 5.12

Частота госпіталізацій у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння в процесі застосування лікувально-профілактичного комплексу

Група	Період	
	До застосування ЛПК, рази	Через 32 тиж. після закінчення ЛПК, рази
Основна	2,98±0,42*	1,12±0,31
Порівняння	3,01±0,39**	1,98±0,27
Контрольна	2,98±0,45	3,00±0,54

Примітки:

1. * – $p < 0,001$.
2. ** – $p < 0,05$.

Таким чином, можна зробити висновок, що застосування запропонованого ЛПК у пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння позитивно впливає на показники функції зовнішнього дихання, нормалізацію імунологічних показників та покращання астма-контролю (RR=0,38; RRR=0,62; NNT=2,12).

Матеріали даного розділу відображено в наступних наукових працях:

1. Лагода Д. О., Величко В. І., Венгер Я. І., Нахашева В. Є. Окремі напрямки імунокорекції у пацієнтів з бронхіальною астмою. *Одеський медичний журнал*. 2018. № 3 (167) С. 17–24. (Особистий внесок: проведений огляд літератури;

формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробку статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовку статті).

2. Lahoda D. O. Effective of the therapeutic-prophylactic complex in patients with bronchial asthma against the background of excessive body weight or obesity. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. № 10 (8). С.131–140

3. Velychko V. I., Venher Y. I., Lahoda D. O. A responsible patient: from theory to practice on a model of patient with bronchial asthma. *Wiadomosci Lekarskie*. 2020. Т. LXXIII (3). Р. 444–449. (Особистий внесок: проведений огляд літератури; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробку статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовку статті).

4. Lahoda D., Velychko V. Dynamics of changes in the level of IgA in patients with bronchial asthma against the background of excessive body weight or obesity. *Eur J Exp Med*. 2019. 17 (3). Р. 203–208. (Особистий внесок: проведений огляд літератури; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробку статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовку статті).

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Останніми роками проблематика лікування коморбідного пацієнта виходить на перший щабель сучасної медицини. Серед коморбідних захворювань у пацієнтів з БА одним із провідних є НадМТ або ожиріння. Недостатній мікробний вплив у дитинстві призводить до домінування Th2 імунної відповіді та разом з цим алергійних захворювань. Такі пацієнти потребують комплексу заходів, спрямованих на лікування і профілактику загострень і тяжкого перебігу БА.

Тому метою нашої роботи було удосконалити комплекс лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння шляхом фармакологічної корекції імунологічних зрушень та навчання самоконтролю в Астма-школі.

Відповідно до визначеної мети, поставлено такі завдання дослідження:

1. Вивчити особливості перебігу та контролю бронхіальної астми на тлі надмірної маси тіла або ожиріння.
2. Визначити рівень системного запалення (еозинофільним катіонний білок, швидкість зсідання еритроцитів, С-реактивний білок) у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння.
3. Дослідити рівень деяких імунних показників, а саме IgE, IgA, IgM, IgG, sIgA, CD14, Т-лімфоцити (CD3+, CD19-), Т-хелпери/Т-індуктори (CD4+, CD8-), Т-супресори/Т-цитотоксичні клітини (CD4-, CD8+), НК-клітини (CD3-, CD56+), цитотоксичні клітини (CD3+, CD56+), В-лімфоцити (CD3-, CD19+) у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння та оцінити вплив фармакологічної корекції на контроль астми.

4. Вивчити перебіг бронхіальної астми у пацієнтів з надмірною масою тіла або ожирінням при поліморфізмі генів Toll-подібних рецепторів у поєднанні з геном *FTO*.

5. Удосконалити та обґрунтувати комплекс лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння; оцінити його ефективність за даними віддалених результатів та впровадити в практичну діяльність лікарів.

Дослідження проведено відповідно до біоетичних вимог (протокол № 16 від 18.05.2020 р. комісії з біоетики ОНМедУ), зі збереженням конфіденційності щодо особистої інформації про пацієнта. Досліджували пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння, зумовлених надмірним надходженням енергетичних ресурсів.

Для виконання завдань проспективного когортного дослідження робота складалася з двох етапів: I етап – обстеження 105 пацієнтів з БА, формування основної когортної групи за критеріями включення/виключення «Пацієнти з БА на тлі НадМТ або ожиріння», до якої увійшли 75 пацієнтів, та групи порівняння за критеріями включення/виключення «Пацієнти з БА на тлі НпІМТ», до якої увійшли 30 пацієнтів. Група контролю – 20 соматично-здорових осіб з НпІМТ для визначення референтних значень деяких показників. На II етапі дослідження було призначено ЛПК пацієнтам із основної когортної групи 1-го етапу, яка була поділена на основну групу – 30 пацієнтів, групу порівняння – 30 пацієнтів та групу контролю – 15 пацієнтів, що відмовились від запропонованого ЛПК. На **2-ому етапі** клінічного дослідження застосували препарати бактеріального лізату, інозин пранобекс під час навчання в Астма-школі, що включали рекомендації щодо дієтотерапії, ДГ та КДФН.

Критерії включення/виключення для I і II етапів:

Включення: погодження на участь у дослідженні, пацієнти віком 18–60 років, НадМТ або ожиріння, персистуюча БА різного ступеня тяжкості перебігу.

Виключення: відмова прийняти участь у дослідженні, наявність гострої інфекції, гострої патології та декомпенсація будь-якої соматичної супутньої

патології, ендокринологічне ожиріння, метаболічний синдром, онкологічна патологія, психічні розлади, ХОЗЛ, БА у стадії загострення.

Клінічне обстеження передбачало загальноклінічні дослідження (фізикальне обстеження, загальний аналіз крові), біохімічні (глікемія натщесерце, ЗХ, ТГ, ЛПВЩ, ЛПНЩ, індекс атерогенності), показники функції печінки (АСТ, АЛТ), сечова кислота, сечовина. Для з'ясування рівня системного запалення визначали рівень ЕСР, ШЗЕ, рівень С-реактивного білка; крім того, дослідження деяких імунних показників, а саме: IgA, IgM, IgG, IgE, CD14, sIgA, Т-лімфоцитів (CD3+, CD19-), Т-хелперів/Т-індукторів (CD4+, CD8-), Т-супресорів/Т-цитотоксичних клітин (CD4-, CD8+), NK-клітин (CD3-, CD56+), цитотоксичних клітин (CD3+, CD56+), В-лімфоцитів (CD3-, CD19+). Також, нами поглиблено вивчалися антропометричні показники (маса тіла, зріст, ІМТ), у тому числі компонентний склад тіла методом імпедансометрії, а саме відсоткове співвідношення жирової та м'язової маси тіла. Для визначення функції зовнішнього дихання нами вимірювались пріоритетні показники, такі як FEV₁, VC, PEF. Разом з цим використовувались анкетно-опитувальні методи, а саме АСТ-тест, тест оцінки фізичної активності. Задля вивчення поліморфізму генів *FTO*, *TLR2*, *TLR4* у пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння аналізували ДНК-геном, виділений із букального зішкрібка. Результати аналізу дозволяли встановити гомо/гетерозиготний генотип з нормальним/мутантним алелем. Застосовували статистичні методи з використанням параметричного та непараметричного аналізу, з використанням ліцензованих програмних програм MS Excel 2010.

Сьогодні, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, кількість хворих на БА в світі становить близько 300 млн чоловік. За статистичними прогнозами, на фоні стійкого зростання захворюваності на БА до 2025 р. загальна кількість пацієнтів збільшиться на 100 млн чоловік. У Європі налічується близько 30 млн пацієнтів з БА [35, 119]. Зважаючи на сучасні погляди щодо БА, вона розглядається як хвороба цивілізації. Ці висновки можна

зробити, зважаючи на динаміку росту захворюваності на БА та розвитку суспільства у тій чи іншій країні.

Поєднання таких патологій, як БА та НадМТ або ожиріння, є однією з найбільш важливих проблем охорони здоров'я в сучасному суспільстві, яку можна зарахувати до хвороб цивілізації. Особливу увагу слід приділити посиленню відкладення внутрішньогруднинного жиру та ожиріння в ділянці ший. Жирова тканина, що накопичується навколо верхніх дихальних шляхів, створює тиск на горло, гортань, трахею, що викликає загострення задишки в результаті звуження верхніх дихальних шляхів та обмеження повних дихальних рухів [116, 148, 167].

За даними досліджень можна вважати, що ці дві коморбідності є взаємообтяжливими, проте у вчених немає одностайної думки щодо того, чи є це простим збігом або ці патології патогенетично пов'язані між собою [58, 79, 146]. Недавні дослідження Dixon A., Sideleva O. et al. показали, що у пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння спостерігають щонайменше два різні фенотипи, а саме алергічну астму та так звану late onset asthma, що можна перекласти, як «астма з пізнім початком», яка перебігає більш тяжко та має фатальні наслідки [171, 181].

Таким чином, астма і ожиріння або НадМТ є захворюваннями, що формують в організмі стійкий хронічний запальний процес. У першому випадку більш локальний, зосереджений переважно у стінках дихальних шляхів, у другому – хронічне загальне, яке впливає на багато органів і системи.

При проведенні дослідження було встановлено, що в основній групі переважали пацієнти з важким – 25 (33,33 %) та середнім – 35 (46,67 %) ступенем тяжкості перебігу астми, з легким – 15 чоловік (20 %), тимчасом, як пацієнти групи порівняння мали більш легкий ступінь перебігу і тільки 10 (33,33 %) пацієнтів з 30 мали середній ступінь тяжкості перебігу БА, а 20 (66,67 %) пацієнтів – легкий перебіг БА ($p < 0,05$).

За даними антропометричного обстеження 105 пацієнтів з БА (33 чоловіки і 72 жінки) виявлено, що 75 (71,42 %) пацієнтів мають НадМТ або ожиріння (ІМТ $(31,67 \pm 0,53)$ кг/м²), які увійшли до основної групи, та 30 (28,57 %) пацієнтів

НпІМТ (ІМТ $22,67 \pm 0,33$ кг/м²), які увійшли до групи порівняння. Пацієнти, включені до групи контролю, мали середній показник ІМТ ($22,38 \pm 0,32$) кг/м². Досліджувані мали різну тяжкість персистоючого перебігу БА.

Загальна жирова маса тіла також було вищою у пацієнтів основної групи та мала прямий тісний зв'язок за Спірменом і Пірсоном з тяжкістю перебігу ($\rho=0,93$; $r=0,89$ відповідно), у пацієнтів групи порівняння з середньою тяжкістю перебігу також відзначався підвищений рівень жирової маси тіла, що достовірно відрізнявся від контрольної групи ($p<0,001$). Відсоткове співвідношення м'язової маси тіла зворотний характер. У пацієнтів основної групи відзначалось достовірне зниження у порівнянні з групою контролю ($p<0,001$), аналогічна тенденція спостерігалась у пацієнтів групи порівняння з середньою тяжкістю перебігу ($p<0,05$). Вміст вісцерального жиру був достовірно вищим у пацієнтів основної групи і становив 11,6 % у пацієнтів з легким перебігом та 13,4 % у пацієнтів з тяжким перебігом проти 6,33 % у пацієнтів групи порівняння з середньою тяжкістю перебігу та 5,70 % у осіб, що увійшли до контрольної групи ($p<0,001$).

При проведенні дослідження було встановлено, що у групі пацієнтів з НадМТ або ожирінням переважали хворі з важким та середнім перебігом, тимчасом, як пацієнти групи порівняння мали більш легкий перебіг і тільки у 10 осіб із 30 був середній перебіг тяжкості БА.

При зборі анамнезу, а саме захворюваності на ГРЗ за останній рік та вплив бактеріально-вірусних ГРЗ на загострення та зменшення контролю БА, нами були отримані такі результати. Пацієнти основної групи хворіли на бактеріально-вірусні ГРЗ 8–9 разів за останній рік, при цьому 58 (77,33 %) пацієнтів відмічали погіршення контролю основного захворювання під час та після перенесених застуд бактеріально-вірусної природи. В епідемічний період на грип захворіло 21 (28,00 %) пацієнт, необхідно відмітити, що жодний пацієнт не мав щеплення від грипу. Пацієнти групи порівняння також частіше за все хворіли на ГРЗ та ГРВІ, а саме у 23 (76,67 %) випадках 4–7 разів на рік, 18 (60,00 %) пацієнтів відмічали зменшенням контролю БА у зв'язку з бактеріально-

вірусними захворюваннями. У епідемічний період на грип захворіли 5 (16,67 %) пацієнтів групи порівняння. Люди, що увійшли до групи контролю, хворіли на ГРЗ та ГРВІ 4–5 разів на рік у 17 (85,00 %) випадках.

Новітні дослідження вказують на те, що одним із ймовірних механізмів взаємозв'язку БА та НадМТ або ожиріння може мати підґрунтя зі сторони імунної системи, а саме пов'язане з Th1 імунною відповіддю, а не з запальним профілями Th2. Так, у дослідженнях Forno E. et.al. було показано, що Th1-поляризація була пов'язана з порушенням обміну речовин, збільшенням тяжкості та зменшенням контролю астми і порушенням функції легень [90, 116, 131].

Останніми роками все більшого підтвердження набуває гіпотеза К. Janeway про важливість системи вродженого імунітету в реалізації початкових стадій реакції адаптивного імунітету [152]. Клітини системи вродженого імунітету можуть розрізнявати консервативні та еволюційні відношення молекул. Серед рецепторів, що мають властивість розпізнавання у системі вродженого імунітету, ключовою ланкою є Toll-подібні рецептори, або TLR [54,55].

Епідеміологічні дані свідчать про те, що дисбаланс у системі Th-відповіді може бути спричинено недостатністю мікробного впливу у ранньому дитячому віці під час активного розвитку імунної системи через знижену активацію TLR [62, 63]. Сьогодні встановлено наявність у людини десяти TLR-рецепторів. Зв'язавшись з консервативними структурами мікроорганізмів, TLR-рецептори проводять сигнали, що активують та індукують всередині клітини прозапальні реакції вродженого імунітету, тим самим беруть участь у реалізації механізмів імунного захисту [59, 64].

У 2014 р. Королівський коледж лікарів звітував про великомасштабне дослідження, у якому взяли участь тисячі пацієнтів з астмою. Поряд з іншими дослідженнями проведено аналіз зареєстрованих смертей у Великій Британії внаслідок БА. Було виявлено, що 39 % пацієнтів, які застосовували препарати для зниження проявів симптомів на момент смерті отримували 12 інгаляторів β2-

агоністів короткої дії протягом року, а з них 4 % пацієнтів отримували більше 50 інгаляторів БАКД на рік [200].

При зборі анамнезу було встановлено, що пацієнти нераціонально використовують препарати «швидкої допомоги», а саме 56 (74,76 %) пацієнтів основної групи та 21 (70 %) пацієнт групи порівняння отримували препарати «швидкої допомоги» у вигляді БАКД замість базисної терапії та вважали, що цього достатньо для контролю БА. Також було встановлено, що 52 (69,33 %) пацієнти основної групи та 21 (70,00 %) пацієнт групи порівняння нерегулярно застосовують базисну терапію і самовільно відмінюють або змінюють препарати. А ті пацієнти, які користуються регулярно, у 46 (43,80 %) випадках не дотримуються правильної техніки застосування інгаляційних пристроїв, що робить базисну терапію не дієвою.

Серед пацієнтів основної групи 34 (45,33 %) мали допустимі умови праці, 30 (41 %) працювали на шкідливому виробництві і тільки 10 (14 %) хворих працювали в оптимальних умовах згідно з Кодексом законів про працю України. У групі порівняння це 11 (39 %), 15 (52 %), 3 (9 %) відповідно, що приблизно однаково.

Пацієнти проходили тест на оцінку ФА та відмічали кількість пройдених кроків за день (визначали за допомогою крокоміра Torneo A-946BTRN). Було визначено, що більшість пацієнтів основної групи та групи порівняння проходять не більше 2 тис. кроків на день, і лише 14 (14,6 %) пацієнтів проходять в середньому 5 тис. кроків на день, але не щодня. При проведенні оцінки ФА було встановлено, що більшість пацієнтів основної групи та групи порівняння мали низькі показники – $(11,00 \pm 1,2)$ бала) високий рівень ФА не визначався в жодного пацієнта.

Також, було визначено, що 30 (43,05 %) пацієнтів палять у середньому по 0,5–1 пачці цигарок на день, але 12 пацієнтів із 30 палять по 1–4 цигарки на день, а 4 пацієнти з 30 палять по 1 пачці на день. Стаж куріння у середньому становив $(23,00 \pm 1,3)$ роки, найбільший стаж куріння сягав 37 років, найменший 2,5 роки.

У популяції пацієнтів з НадМТ або ожирінням є багато пацієнтів з астмою, також є дослідження, що вказують на більш тяжкий і неконтрольований перебіг астми у такої когорти пацієнтів. Так, дослідження TENOR (2004) показало, що середній ІМТ дорослих пацієнтів становив $30,4 \text{ кг/м}^2$. Більш новітні дослідження вказують на те, що НадМТ або ожиріння є фактором ризику розвитку тяжкої астми, яка має погану відповідь на базисну терапію і такі пацієнти не досягають астма-контролю [83, 95, 128].

Було запропоновано кілька гіпотез для пояснення взаємозв'язку між НадМТ або ожирінням у пацієнтів з БА та контролем захворювання [128, 179, 187]. По-перше, ожиріння справляє негативний механічний вплив на функцію легень. По-друге, це пов'язано з низкою супутніх чинників, які можуть заважати контролю астми, а саме характер харчування, низька фізична активність, супутні захворювання, такі як гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба та обструктивне апное уві сні.

Більшість пацієнтів, що увійшли до нашого дослідження, мали недостатній контроль астми. Також необхідно відзначити, що пацієнти з НадМТ або ожирінням мають достовірно нижчий контроль, а саме середній бал АСТ тесту склав $12,73 \pm 0,31$. При розподілі пацієнтів за ступенем тяжкості перебігу ми отримали такі дані: з легким ступенем тяжкості перебігу БА ($17,65 \pm 0,23$) бала, з середнім—($13,05 \pm 0,17$) бала з тяжким ($10,90 \pm 0,25$) бала. Пацієнти з НпІМТ мали середній показник у групі—($17,10 \pm 0,34$) бала ($15,33 \pm 0,24$) бала у пацієнтів з середньою тяжкістю перебігу та ($19,78 \pm 0,37$) бала у пацієнтів з легким перебігом ($p \leq 0,001$). Також відзначено, що АСТ-тест корелює з тяжкістю перебігу і у основній групі і в групі, порівняння за Пірсоном $r=0,98$ та $0,98$ відповідно.

Пацієнти, коморбідні НадМТ або ожирінню мали більш високий рівень ЕСР та ШЗЕ, ніж пацієнти НпІМТ ($p < 0,001$). При визначенні кореляційного зв'язку між тяжкістю перебігу БА та рівнем ЕСР і ШЗЕ було встановлено прямий тісний кореляційний зв'язок за Пірсоном $r=0,98$ і $r=0,98$ відповідно між цими показниками у пацієнтів основної групи.

При дослідженні рівня С-реактивного білка нами було встановлено, що середні значення у групах не виходять за межі референтних (до 5,0 мг/л). А саме, для пацієнтів основної групи рівень С-реактивного білка становив $(4,57 \pm 0,12)$ мг/л, для пацієнтів групи порівняння – $(3,81 \pm 0,23)$ мг/л, для групи контролю – $(3,78 \pm 0,18)$ мг/л ($p < 0,05$; $p < 0,05$ відповідно). При аналізі рівня С-реактивного білка у пацієнтів основної групи відповідно до ступеня тяжкості перебігу нами було встановлено, що пацієнти з тяжким перебігом та найбільшим ІМТ мали рівень С-реактивного білка вищий, ніж пацієнти з середній та легким ступенем перебігу, а саме $(5,97 \pm 0,43)$ мг/л ($p > 0,05$).

У обстежених пацієнтів було встановлено, що еозинофіли не перевищували норму, але в основній групі у пацієнтів з НадМТ або ожирінням відзначався достовірно вищий рівень еозинофілів у порівнянні з групою контролю ($p < 0,001$). Проте наведені показники не перевищували норму.

IgE є антитілами, які виробляються плазматичними клітинами мигдаликів, селезінки, шлунка, слизових оболонок дихальних шляхів та кишечника. Імуноглобулін Е здатний швидко приєднуватися до поверхні гладких клітин, базофілів шкіри і слизових оболонок. При повторному контакті з антигеном на поверхні цих клітин відбувається їхня дегрануляція з вивільненням вазоактивних речовин (гістаміну, серотоніну, гепарину та ін.) і запуском алергічної реакції (типу I, негайного типу). Тест на загальний IgE в крові можна використовуватися для скринінгу з метою виявлення алергії. При інтерпретації показників загального IgE слід враховувати низку факторів: приблизно у 30 % пацієнтів з atopічним захворюваннями рівень загального IgE знаходиться в межах норми; частина хворих на БА можуть мати гіперчутливість тільки до одного антигену, в результаті чого рівень загального IgE може бути в межах норми [140, 145].

Вже більше тридцяти років відомо, що молекула IgE є ключовою в алергічних реакціях. Було доведено прямий взаємозв'язок між рівнем IgE та розвитком БА, а також те, що алергічний риніт не має взаємозв'язку з рівнем IgE та має зв'язок з сезонними аероалергенами. CD4 та Т-клітини регулюють або організують в організмі людини більшість типових імунних реакцій на чужорідні

білки, виділяючи цитокіни, такі як інтерлейкіни (IL) та інтерферони (IFN), можуть бути зараховані до фенотипів Th0, Th1, Th2 [77, 174].

У нашому дослідженні ми не акцентували увагу на рівні IgE, проте нами було виявлено, що 55 % пацієнтів основної групи та 60 % пацієнтів групи порівняння мали підвищений рівень IgE, в межах від 120 до 2100 МО/мл. Проте не було встановлено взаємозв'язку між рівнем IgE і тяжкістю перебігу БА ($r=0,32$). Показники інших класів імуноглобулінів, а саме IgA, IgM, IgG, не мали статистично значущої різниці між групами та не виходили за межі референтних значень ($p>0,05$).

При дослідженні показників імунітету нами були виявлені такі зміни: у пацієнтів з НадМТ або ожирінням були відзначено достовірне збільшення Т-лімфоцитів – ($77,67\pm 0,43$) % та Т-лімфоцитів хелперів – ($52,07\pm 0,54$) % і зниження Т-супресорів – ($24,67\pm 0,57$) % порівняно з групою порівняння та групою контролю ($p<0,05$; $p<0,05$; $p<0,05$ відповідно). В основній групі та у групі порівняння відзначався підвищений рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦК) різного калібру, а саме пацієнти основної групи мали підвищений рівень ЦК великого калібру – ($10,89\pm 0,38$) опт. од, середнього калібру – ($86,65\pm 1,36$) опт. од. та малого калібру – ($176,09\pm 1,19$) опт. од. ($p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$ відповідно). Група порівняння мала аналогічні зміни, що достовірно відрізнялись від групи контролю ($p<0,05$); достовірну відмінність в основній групі також мали інші показники імунітету: CD14⁻, CD3⁻, CD56⁺ були знижені, а CD3⁺, CD56⁺ підвищені ($p<0,05$; $p<0,05$; $p<0,05$ відповідно).

Основною функцією сироваткового IgA є захист дихальних, сечостатевого шляхів і шлунково-кишкового тракту від інфекції. Секреторний IgA (sIgA) має димерну структуру і стійкий до впливу ферментів завдяки особливостям будови. Секреторні антитіла IgA перешкоджають прикріпленню бактерій до поверхні епітеліальних клітин, запобігаючи їхній адгезії, і, відповідно, ушкодженню клітини і проникненню через слизову оболонку [75].

При підрахунку середніх показників рівня sIgA у обстежених пацієнтів було встановлено, що середні значення в основній групі мало велике стандартне

відхилення, тому ми провели аналіз рівня sIgA для пацієнтів основної групи окремо згідно зі ступенем тяжкості перебігу БА. Пацієнти основної групи з легким перебігом мали рівень sIgA близький до контрольної групи, а саме $(81,66 \pm 0,06)$ мкг/мл, у пацієнтів з перебігом середньої тяжкості $(36,72 \pm 3,92)$ мкг/мл та у пацієнтів з тяжким перебігом $(21,29 \pm 0,01)$ мкг/мл ($p < 0,05$; $p < 0,001$; $p < 0,001$ відповідно). Було встановлено зворотний тісний кореляційний зв'язок між рівнем sIgA та тяжкістю перебігу БА за Спірменом $\rho = -1,0$, за Пірсоном $r = -0,96$. При аналізі рівня sIgA у групах контролю та порівняння було встановлено, що в групі порівняння цей показник нижчий і становив $(52,66 \pm 1,68)$ мкг/мл проти $(83,68 \pm 3,68)$ мкг/мл у групі контролю ($p < 0,001$).

При порівнянні показників спірограми у пацієнтів з середньою тяжкістю перебігу основної групи та групи порівняння була виявлена статистично значуща різниця лише між показниками форсованої ємності легень ($p < 0,001$), інші показники не мали статистично значущої різниці.

Скринінг гена *TLR2*-рецептора у 796 дітей в рамках програми «Environment of Asthma» показав, що поліморфізм (+1350 T>C (rs3804100)) в значній мірі пов'язаний з БА. Алель С, а також СТ або СС генотип є протективним, а алель Т і ТТ генотип пов'язані зі схильністю до астми [54, 55].

Поліморфізм Asp299Gly у гені *TLR4* (rs4986790) зачіпає позаклітинний домен рецептора і призводить до зниження спорідненості інгаляційних ліпополісахаридів до TLR-4-рецептора і, як наслідок, до зниження продукції ІЛ-10 і ІЛ-12, залучених в диференціювання Th1 – імунної відповіді.

У ході нашого дослідження було проведено поглиблене вивчення поліморфізму генів *FTO*, *TLR2*, *TLR4*. У цьому дослідженні взяли участь 40 пацієнтів, з них 30 пацієнтів основної групи, що мали НадМТ або ожиріння, та 10 пацієнтів групи порівняння, що мали НпІМТ. Було встановлено, що із 30 пацієнтів основної групи 11 пацієнтів мали мутацію гена *FTO*, а гетерозиготний тип успадкування мали 16 пацієнтів. З-поміж 10 пацієнтів групи порівняння: мутацію гена *FTO* мали 2 пацієнти, гетерозиготний тип успадкування – 3. У пацієнтів спостерігалась певна тенденція щодо співвідношення між ІМТ і типом

успадкування гена *FTO*. Нами був проведений кореляційний аналіз і встановлено, що ці показники мають прямий тісний зв'язок за Пірсоном, коефіцієнт кореляції становив $r=0,73$.

Таким чином, нами було встановлено, що пацієнти з НадМТ або ожирінням мають більш важкий перебіг БА, зміни у показниках імунітету, що може впливати на контроль БА. Тому відповідно до дизайну нашого дослідження до II етапу увійшли пацієнти з БА, які мали НадМТ або ожиріння.

Oliver B. G. et al. (2014) у своєму дослідженні встановили [166], що однією із основних причин загострення та неконтрольованого перебігу захворювання є вірусні інфекції. Метою дослідження було – висунути гіпотези про те, чому відбуваються загострення, спричинені вірусними інфекціями, обговорити потенційні механізми, які можуть пояснити, чому сучасні терапевтичні засоби не в повному обсязі інгібують загострення, викликані вірусом.

У ході клінічних досліджень було встановлено, що віруси можуть бути виявлені як тригерний фактор загострення БА у 90 % пацієнтів, причому найчастіше виявляється риновірус, за яким слідує респіраторно-синцитіальний вірус (RSV) – ці дані стосуються популяції педіатричних хворих. Інші віруси, такі як парагрип, метапневмовірус, коронавірус, аденовірус, грип і ентеровіруси, головним чином є фактором загострення перебігу астми у дорослих пацієнтів [118, 158, 164].

Перспективним напрямом сучасної медицини є застосування бактеріальних імунних препаратів у терапії алергічних захворювань, загострення яких провокується інфекціями. З огляду на особливості перебігу БА, ускладненої вогнищами хронічної інфекції, а саме поєднання інфекційного процесу і наявності дефектів в імунній системі, перш за все в механізмах вродженого імунітету і Т-клітинній ланці, застосування бактеріальних імуномодуляторів (БІМ) є патогенетично обґрунтованим методом терапії. Включення БІМ дозволяє фізіологічно регулювати функціональну активність імунної системи і має профілактичну спрямованість у запобіганні рецидивам і ускладненням БА, про що йшлося вище. Ці препарати сприяють індукції імунітету проти низки

значущих збудників гнійно-запальних захворювань, які часто ускладнюють алергічний процес [101, 132, 149].

У разі наявності у людини коморбідної патології – БА та внутрішньоклітинних інфекцій – постійно підтримується хронічне запалення в стінці дихальних шляхів. У процесі астматичного запалення лімфоцити, які контролюють продукцію антитіл, виробляють регуляторні фактори, що призводять до вироблення антитіл, переважно класу IgE, до яких належать ІЛ-4, ІЛ-13, що привертають до місця запалення еозинофіли і сприяють подальшій активації ІЛ-5, G-CSF, GM-CSF. Такі лімфоцити належать до Th2-лімфоцитів, що секретують біологічно активні регуляторні білки, зокрема ІЛ-4, ІЛ-13, ІЛ-5, які дістали назву цитокінів Th2-профілю.

Група препаратів, що використовуються фахівцями для профілактики і лікування ГРВІ, постійно зростає, однак істотного прогресу в результатах лікування поки не відмічено. У зв'язку з цим актуальною є розробка нових технологій і методів лікування, що поєднують безпеку і ефективність проведеної терапії, деякі з яких вже представлені в програмах і стандартах ведення дітей з вадами здоров'я та хронічними хворобами. Оптимальним методом імунопрофілактики та імунотерапії респіраторних інфекцій вважається специфічна вакцинація проти грипу і пневмококової інфекції, застосування імуномодуляторів мікробного походження (бактеріальних лізатів), використання препаратів з комбінованою імуномодулюючою і противірусною дією [91, 100].

Серед імуномодуляторів з противірусною активністю інтерес становить препарат інозин пранобекс. Клінічні дослідження показали, що він добре переноситься (практично неімуногенний), що, мабуть, зумовлено схожістю («спорідненістю») його складових речовин, які виявлені в організмі [80, 127].

За хімічним складом інозин пранобекс є синтетичною речовиною, що складається з солі пара-ацетамідобензоевої кислоти і N,N-диметил-аміно-2-пропанолу і β-ізомеру інозину в співвідношенні 3:1. Інозин є природною пуриною сполукою, що присутня в їжі та входить до складу деяких важливих

речовин: пуринових коензимів, високоенергетичних фосфатних сполук (аденозин трифосфат, гуанідинтрифосфат) і циклічних пуринових нуклеотидів.

Інозин пранобекс відновлює і підсилює діяльність клітин імунної системи, підвищує здатність організму ефективно протистояти інфекціям, володіє не тільки імуномодулюючою, а й противірусною (підтверджено *in vivo* та *in vitro*) дією [182]. У досліджах *in vitro* та *in vivo* доведено наявність у препарату помірної противірусної активності щодо вірусів грипу та парагрипу, РС-вірусу [33,44].

Імуномодулююча дія даного препарату зумовлена, в першу чергу, впливом на функції Т-лімфоцитів. Він прискорює диференціювання кістковомозкових попередників Т-лімфоцитів у зрілі Т-клітини, підсилює проліферацію активованих мітогеном або антигеном Т-лімфоцитів, збільшує продукцію антитіл В-клітинами за рахунок активації допоміжних Т-лімфоцитів, підвищує функціональну активність цитотоксичних Т-лімфоцитів. Інозин пранобекс підсилює фагоцитарну активність макрофагів, нормалізує продукцію інтерлейкінів та інтерферону [56,62]. Інозин пранобекс оберігає уражені клітини від післявірусного зниження синтезу білка.

Нами було розроблено та обґрунтовано ЛПК, який отримували пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння, а саме: додатково до базисної терапії навчання в Астма-школі на тлі фармакологічної корекції препаратом бактеріального лізату у дозі 7,0 мг 30 днів та інозином пранобексом 1000 мг 30 днів. Пацієнти групи порівняння отримали додатково до базисного лікування лише навчання в Астма-школі.

У процесі застосування ЛПК вже через 20 тиж. застосування були відзначені позитивні зрушення, пацієнти основної групи набули більш контрольованого перебігу захворювання ($p < 0,001$), пацієнти групи порівняння також покращили астма-контроль ($p < 0,05$), пацієнти контрольної групи не мали статистично значущої різниці ($p > 0,05$). При оцінці результатів АСТ-тесту згідно зі ступенем тяжкості перебігу в основній групі ми отримали такі дані: пацієнти з легким перебігом покращили свій результат з $(16,54 \pm 0,49)$ до $(20,16 \pm 0,75)$ бала, з

середнім перебігом з $(13,97 \pm 0,64)$ до $(17,08 \pm 0,52)$ бала, з важким перебігом з $(11,88 \pm 0,34)$ до $(16,16 \pm 0,98)$ бала ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$ відповідно).

На підтвердження цього було встановлено, що пацієнти основної групи, які додатково отримали фармакологічну корекцію та навчання в Астма-школі рідше вдавались до застосування препаратів БАКД після проведеного лікування: $7,0 \pm 1,2$ прийомів препарату БАКД на тиждень до початку лікування проти $2,0 \pm 0,5$ на тиждень після ($p < 0,001$).

Нами було встановлено, що 67 % з 75 пацієнтів, що увійшли до II етапу дослідження, не вміли правильно користуватися інгаляційними засобами доставки ліків. Після проведених занять 78 % від загальної кількості пацієнтів основної групи та групи порівняння почали виконувати дихальні рухи з інгаляційним пристроєм правильно.

Пацієнти основної групи у середньому знизили масу тіла на 4,5 кг, а ІМТ з $(32,00 \pm 0,85)$ кг/м² змінився на $(29,70 \pm 0,74)$ кг/м² ($p < 0,05$). Пацієнти групи порівняння також мали позитивний результат, а саме: знизили масу тіла у середньому на 2,5 кг за час спостережень і ІМТ з $(31,88 \pm 0,87)$ до $(29,80 \pm 0,73)$ кг/м² ($p > 0,05$); пацієнти групи контролю не мали зрушень у показнику ІМТ та навіть невелика кількість пацієнтів (14 %) збільшила масу тіла за 6 міс. спостережень. Також цікавим є те, що пацієнти основної групи втрачали масу тіла протягом застосування ЛПК та після його припинення.

Разом із змінами, що наведені вище, пацієнти почали відзначати збільшення ФА по завершенні дослідження. У пацієнтів основної групи достовірно збільшилась кількість кроків, які вони проходили за день з $(1800 \pm 0,17)$ до застосування ЛПК на $(7600 \pm 0,22)$ через 32 тиж. ($p < 0,001$). У групі порівняння також були відмічені зміни, проте не такі істотні, а саме з $(1930 \pm 0,16)$ кроків/день початково на $(5900 \pm 0,21)$ кроків/день через 32 тиж.. Пацієнти групи порівняння проходили менше кроків на день, ніж пацієнти основної групи, що пов'язували з погіршенням самопочуття. Тому нами була обрана тактика підтримання одержаних результатів, а не їхнє збільшення за рахунок погіршення самопочуття пацієнтів.

Позитивні зрушення також відзначалися у показниках системного запалення, а саме зниження рівня ESR, у пацієнтів з НадМТ або ожирінням. На початку дослідження середні показники становили $(32,55 \pm 0,67)$ нг/мл, а через 20 тиж. після застосування ЛПК відмічалось наближення показника ESR до референтних значень – $(26,72 \pm 0,89)$ нг/мл ($p < 0,001$).

Пацієнти основної групи, що застосовували запропонований ЛПК, за період катамнестичного спостереження набули нормалізації показників субпопуляції Т-лімфоцитів показник CD3+, CD19- на початку дослідження становив $(77,24 \pm 0,72)$ %, а через 20 тиж. спостереження $(73,54 \pm 0,64)$ % ($p < 0,05$); CD4+, CD8- з $(51,82 \pm 0,92)$ % зменшився до $(45,37 \pm 0,97)$ % ($p < 0,05$) та CD4, CD8+ на початку дослідження дорівнював $(24,76 \pm 0,89)$ %, через 20 тиж. після закінчення застосування ЛПК даний показник достовірно змінився становив $(28,65 \pm 0,63)$ % ($p < 0,05$).

Поряд зі змінами у Т-ланці нами були відзначенні й інші зміни: нормалізація показників CD14 з $(6,18 \pm 0,33)$ до $(7,18 \pm 0,19)$ % ($p < 0,05$), NK-клітин з $(8,02 \pm 0,87)$ до $(12,82 \pm 0,49)$ % ($p < 0,05$) та В-лімфоцитів з $(12,57 \pm 0,82)$ % до застосування ЛПК до $(10,19 \pm 0,52)$ % через 20 тиж. після проведення ЛПК, позитивна динаміка спостерігалась протягом лікування та після його завершення. У пацієнтів групи порівняння не було відзначено покращання в деяких показниках імунної системи та протягом дослідження ці показники залишалися сталими.

Пацієнти основної групи мали достовірне підвищення рівня sIgA на фоні застосування ЛПК з включенням препарату бактеріального лізату разом з інозином пранобексом на тлі навчання в Астма-школі на фоні прийому базисного лікування ($p < 0,001$).

При оцінці ефективності застосування розробленого ЛПК необхідно враховувати зміни такого показника, як функція зовнішнього дихання, що на даний момент є одним із основних рутинних досліджень у пацієнтів пульмонологічного профілю. Нами були оцінені одні з найрозповсюдженіших та найінформативніших показників, а саме зміни FEV₁ та PEF. Встановлено позитивну динаміку у показниках FEV₁, на початку дослідження середні

значення становили $(63,46 \pm 1,36)$ %, а через 20 тиж. $(79,80 \pm 1,78)$ % ($p < 0,05$). Група порівняння також мала позитивну динаміку: $(62,41 \pm 1,57)$ % на першому тижні дослідження та $(66,12 \pm 1,62)$ % через 20 тиж. ($p > 0,05$). Зміни PEF в основній групі мали аналогічний характер: $(62,53 \pm 1,74)$ % перший тиждень та $(78,13 \pm 1,28)$ % – 20 тиждень. Група порівняння показала такі результати: $(64,33 \pm 1,84)$ та $(66,41 \pm 1,58)$ % через 20 тиж.. Необхідно відмітити, що при проведенні повторного обстеження на 32-му тижні катамнестичного спостереження був виявлений регрес спірографічних показників у 17 % пацієнтів основної групи та групи порівняння.

У результаті оцінки ефективності розробленого ЛПК з включенням фармакологічної корекції на тлі навчання в умовах Астма-школи на фоні базисної терапії у пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння було встановлено, що основна група, яка застосовувала вищезазначений ЛПК, мала найкращі результати у покращанні астма-контролю. Встановлена позитивна динаміка щодо підвищення астма-контролю ($RR=0,38$; $RRR=0,62$; $NNT=2,12$) більш достовірна ($p < 0,05$), ніж у групи порівняння ($RR=0,89$; $RRR=0,11$; $NNT=4,05$), разом з цим відмічене зменшення кількості ГРЗ з $(6,12 \pm 0,89)$ до $(3,24 \pm 0,75)$ рази ($p < 0,05$), зниження частоти загострень з $(5,18 \pm 0,74)$ до $(2,63 \pm 0,67)$ рази на рік ($p < 0,05$) та скорочення кількості госпіталізацій на рік з $(2,98 \pm 0,42)$ до $(1,12 \pm 0,31)$ рази ($p < 0,001$) у пацієнтів з БА на тлі НадМТ або ожиріння, що, у свою чергу, впливало на перебіг БА та покращило комплаєнс між лікарем і пацієнтом.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та науково–практичне розв’язання актуальної проблеми сучасної медицини з оптимізації якості діагностики, лікування та профілактики перебігу бронхіальної астми у коморбідних пацієнтів шляхом створення комплексу лікувально-профілактичних заходів з урахуванням клініко-функціональних показників, фізичного статусу, генетичних факторів, біохімічних, імунологічних та біофізичних параметрів.

1. У пацієнтів з надмірною масою тіла або ожирінням було відзначено більш важкий перебіг бронхіальної астми, ніж у пацієнтів з нормальним показником індексу маси тіла (79,97 %; 33,33 %; $p < 0,05$ відповідно), індекс маси тіла мав тісний прямий кореляційний зв’язок з тяжкістю перебігу захворювання ($r = 0,62$; $p < 0,05$). Пацієнти з надмірною масою тіла або ожирінням мали більш низькі показники астма-контролю ((12,73±0,31) бала), ніж пацієнти з нормальним показником індексу маси тіла ((17,10±0,34) бала) ($p \leq 0,05$).

2. Виявлено, що у пацієнтів з надмірною масою тіла або ожирінням рівень системного запалення, а саме рівні еозинофільного катіонного білка ((32,15±5,42) нг/мл) та швидкості зсідання еритроцитів ((14,79±0,78_ мм/год) вищий, ніж у пацієнтів з нормальним показником індексу маси тіла ((17,64±2,24) нг/мл; (12,89±0,68) мм/год відповідно; $p < 0,001$; $p < 0,001$). Крім того, було встановлено тісний прямий кореляційний зв’язок між тяжкістю перебігу бронхіальної астми та показниками еозинофільного катіонного білка ($r = 0,98$; $p < 0,001$).

3. Пацієнти з бронхіальною астмою, незалежно від індексу маси тіла не мають змін показників гуморального імунітету, а саме: IgA, IgM та IgG ($p > 0,05$). Було встановлено, що пацієнти з надмірною масою тіла або ожирінням мають знижений рівень sIgA, CD14; CD4-, CD8+; CD3+, CD56+ та підвищений рівень CD3+, CD19-; CD4+, CD8-; CD3-, CD56+ ($p < 0,05$), що, у свою чергу, впливає на

перебіг бронхіальної астми та сприяє недостатньому контролю захворювання ($p < 0,05$).

4. Доведена позитивна динаміка деяких показників імунітету, а саме нормалізацію показників sIgA, CD14; CD3-, CD56+; CD3+, CD56+; CD3+, CD19; CD4+, CD8-; CD4-, CD8+ ($p < 0,05$), за умов фармакологічної корекції бактеріальним лізатом та інозином пранобексом у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння. Крім того, після фармакологічної корекції відбулося підвищення астма-контролю у пацієнтів з різною тяжкістю перебігу ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$ відповідно), зменшення частоти загострень з $(5,18 \pm 0,74)$ до $(2,63 \pm 0,67)$ ($p < 0,05$), скорочення кількості госпіталізацій з $(2,98 \pm 0,42)$ до $(1,12 \pm 0,31)$ ($p < 0,05$) та кількості гострих респіраторних захворювань з $(6,12 \pm 0,89)$ до $(3,24 \pm 0,75)$ ($p < 0,05$) у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння.

5. Виявлено, що поліморфізми генів Toll-подібних рецепторів, а саме *TLR2*, *TLR4* у популяції пацієнтів, що були включені до нашого дослідження, не мали мутацій ($p > 0,05$). Проте при дослідженні гена *FTO* було виявлено, що серед пацієнтів з надмірною масою тіла або ожирінням 10,1 % осіб мають гомозиготний тип успадкування, 53,3 % – гетерозиготний та 36,6 % – мутацію, також була встановлена залежність між поліморфізмом та індексом маси тіла пацієнтів ($r = 0,73$; $p < 0,05$). Поряд з цим було встановлено, що у пацієнтів з тяжким персистуючим перебігом частіше зустрічалась мутація гена *FTO*, ніж у пацієнтів з середнім та легким персистуючим перебігом ($p < 0,05$).

6. Застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу з використанням препарату бактеріального лізату та інозину пранобексу разом із навчанням в Астма-школі й стандартним лікуванням сприяє підвищенню астма-контролю та комплаєнсу з лікарем, зменшенню кількості загострень і госпіталізацій на рік у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння ($RR = 0,38$; $RRR = 0,62$; $NNT = 2,12$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Дані рекомендації для лікарів первинної ланки з метою покращання перебігу БА у пацієнтів з НадМТ або ожирінням.

1. У пацієнтів з БА на тлі недостатнього контролю перебігу захворювання разом з коморбідними патологіями, такими як НадМТ або ожиріння та часті бактеріально-вірусні інфекції, показано додаткове обстеження деяких ланок імунітету, а саме: CD14, секреторний IgA, Т-лімфоцити (CD3+, CD19-), НК-клітини (CD3-, CD56+), В-лімфоцити (CD3-, CD19+).

2. За умов змін у цих показниках або одного з них та в сукупності з частими бактеріально-вірусними інфекціями (більше ніж 6 випадків на рік) рекомендовано додатково до базисного лікування застосування фармакологічної корекції, а саме препаратом бактеріальним лізатом щодня у дозі 7,0 мг протягом 30 днів (за інструкцією 10 днів на місяць за 20-денною перервою 3 міс. поспіль) разом з препаратом інозином пранобексом у дозі 1000 мг тричі на добу 4 тиж. 1 курс кожні 9–12 міс.

3. Усім пацієнтам з неконтрольованим перебігом БА бажано проходити навчання в Астма-школі з метою підвищення рівня знань щодо перебігу та контролю захворювання та покращання навички користування інгаляційними засобами доставки ліків, підвищення фізичної активності, збільшення дозованої контрольованої ходьби до 7500–10 000 кроків на день, що контролюється за допомогою крокоміра, та зниження маси тіла, відсотка жирової маси тіла і вісцерального жиру.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатуров А. Е., Агафонова Е. А., Токарева Н. М., Бабич В. Л. Бактериальные лизаты как ключевой медикаментозный компонент профилактики и лечения острых респираторных инфекций у детей. *Здоровье ребенка*. 2015. № 5 (65). С. 95–101.
2. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, бронхіальна астма, Київ 2020. С. 30-65.
3. Адо А.Д. Частная аллергология. М., 1978. 419 с.
4. Алешина Р. М. Иммуноterapia простудных заболеваний дыхательных путей как профилактика обострений бронхиальной астмы. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2010. Спец. вып. Захворювання дихальний шляхів. С. 53–57.
5. Архипов В. В., Григорьева Е. В., Гавришина Е. В. Контроль над бронхиальной астмой в России. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА [Электронный ресурс]. *Пульмонология*. 2011. № 6. С. 87–93. Режим доступа: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93>
6. Будчанов Ю. И. Генетика бронхиальной астмы. *Практическая медицина*. 2010. № 6 (45). С. 19–21.
7. Булгакова В. А., Балаболкин И. И., Седова М. С., Шмакова С. Г. Клинико-иммунологическая эффективность применения инозина пронобекса при острых респираторных инфекций у детей с атопической бронхиальной астмой. *Педиатрическая фармакология*. 2010. Т. 7, № 3. С. 98–105.
8. Влияние бронхо-мунала на иммунный статус больных с бронхиальной астмой в динамике лечения / Л. В. Кузнецова и др. *Український медичний часопис*. 1999. № 6 (14). С. 45–48.
9. Глушкова Е. Ф., Шартанова Н. В., Лусс Л. В. Ожирение и бронхиальная астма: клинико-аллергологическая характеристика. *Русский медицинский журнал*. 2018. № 8 (I) С. 4–8.

10. Гречанина Е. Я., Безродная А. И., Ходош Э. М. Иммуногенетические характеристики бронхиальной астмы. *Астма та алергія*. 2011. № 3. С. 23–26.
11. Денисенко В. Б., Симованьян, Э. Н., Григорян, А. В. Эффективность применения инозина пранобекс у часто болеющих детей с хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекцией: результаты рандомизированного исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2011. № 2. С. 16–21.
12. Епифанов В. А. Лечебная физическая культура: учебник. М. : Авторская академия, 2016. С. 197–223.
13. Зайков С. В., Гришило П. В., Гришило А. П. Опыт применения бактериальных лизатов при заболеваниях органов дыхания. *Астма та алергія*. 2013. № 3. С. 66–73.
14. Караулов А. В. Применение ОМ-85 в остром периоде для лечения острых респираторных инфекций: иммунологические механизмы и обоснование. *Лечащий Врач*. 2017. № 11. С. 37-39.
15. Каспрук Н. М. Досвід лікування синдрому хронічної втоми. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. Т. 14, № 4. С. 141–142.
16. Козлов И. Г. Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета. Р. новая молекулярная мишень для диагностики и терапии воспалительных заболеваний. *Вестник Российской Академии Медицинских Наук*. 2011. № 1. С. 42–50.
17. Колосова Н. Г. Бактериальные лизаты (ОМ-85) у детей : старые и новые возможности применения. *Лечащий Врач*. 2017. № 8. С. 53–56.
18. Лагода Д.О., Величко В.І., Венгер Я.І., Нахашева В.Є. Окремі напрямки імунокорекції у пацієнтів з бронхіальною астмою. *Одеський Медичний журнал*. 2018. 3 (167) С. 17-24
19. Лагода Д.О., Величко В.І., Бажора Я.І. Оцінка поліморфізму генів TLR2, TLR4, FTO у пацієнтів з БА з надмірною масою тіла або ожирінням в Одеському регіоні. *Молодий вчений*. 2019. № 3 (67). С. 41-46
20. Лагода Д.О., Бажора Я.І. Можливі механізми розвитку бронхіальної астми у пацієнтів на тлі надмірної маси тіла або ожиріння. *Paragraphs in*

medicine: abstr. of International and practice conference, Lublin, 9 march 2017 p. C.87-89

21. Лагода Д.О. Дослідження певних ланок вродженого імунітету в пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла. *Relevant Issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine*. abstr. of International and practice conference, Lublin, 20-21 October 2017. С.51-53

22. Лагода Д.О., Величко В.І. Фізична активність пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла. *Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Київ, 1-2 грудня 2017р. С. 87-90.

23. Лагода Д.О. Навчання пацієнтів у Астма-школі в умовах ЦПМСД. *Новітні технології у педіатричній науці, практиці та освіті*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 12-13 квітня 2018 р. С. 16.

24. Лагода Д.О. Оцінка субпопуляцій Т-лімфоцитів у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 19-20 квітня 2018 р. С. 78.

25. Лагода Д.О. Еозинофільний катіонний білок-маркер запалення у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння. *Стійка система охорони здоров'я: пріоритизація первинної медико-санітарної допомоги і її інтеграція із спеціалізованою медичною допомогою*: мат. XVI Регіональної науково-практичної конференції лікарів. Херсон, 22 червня 2018 р. С. 55-57.

26. Лагода Д.О., Величко В.І. Генетичні предиктори тяжкого перебігу бронхіальної астми у пацієнтів з надмірною масою тіла. Компетенції сімейного лікаря в питаннях реабілітації пацієнтів: мат. науково-практичної конференції з міжнародною участю, Київ, 5-6 грудня 2019 р. с.30-32.

27. Лагода Д.О., Сандул О.І., Бажора Я.І. Вплив забрудненого навколишнього середовища на перебіг бронхіальної астми в Одеському регіоні.

Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: мат. науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 18-19 квітня 2019 р. С. 56

28. Лагода Д.О., Поповкіна А.В. Вплив дозованої ходьби на перебіг бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини:* мат. науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 18-19 квітня 2019 р. С. 58

29. Лагода Д.О. Вплив лікувально-профілактичного комплексу на рівень циркулюючих імунних комплексів у пацієнтів на тлі надмірної маси тіла або ожиріння. *Актуальні питання спадкоємності ведення пацієнта з поліморбідною патологією внутрішніх органів в умовах реформування системи охорони здоров'я України:* мат. IV науково-практичної конференції, Одеса, 25–26 квітня 2019 р. С.19–20

30. Лагода Д.О. Вплив лікувально-профілактичного комплексу на рівень еозинофільного катіонного білку у пацієнтів на тлі надмірної маси тіла або ожиріння. *Актуальні питання внутрішньої медицини:* мат. III Науково-практичної кардіоревматологічної конференції, Одеса, 7–8 травня 2019 р. С. 35–37.

31. Лагода Д.О., Величко В.І., Данильчук Г.О., Вегер Я.І. Спосіб комплексного лікування та профілактики пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння / пат. 130168 України № u 2018 06162; заявл. 04.06.2018; опубл. 26.11.2018, Бюл. № 22

32. Латышева Т. В., Павлов К. С. Сравнительная оценка эффективности гропринозина® и общепринятой терапии у пациентов, часто и длительно болеющих респираторными вирусными заболеваниями. *Клиническая фармакология и терапия.* 2016. Т. 25, № 4. С. 36–40.

33. Лупырь А. В. Возможности применения бактериальных иммуномодуляторов при полипозном риносинусите. *Международный медицинский журнал.* 2011. № 1. С. 63–67.

34. Мальцев Д. В. Малі імунodefіцитні хвороби. Київ : Издательский дом Заславский, 2016. С. 78–101.

35. Масштабы распространения астмы [Электронный ресурс]. *Всемирная организация здравоохранения*. Режим доступа: <http://www.who.int/respiratory/asthma/scope/ru>

36. Матюха Л. Ф. Вплив лікувального комплексу із застосуванням дієтотерапії на вуглеводний обмін у хворих з хронічними захворюваннями міліарної системи на тлі ожиріння / Л. Ф. Матюха, І. А. Якубовська // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2017. – Вип. № 28. – С. 541–551.

37. Матюха Л. Ф., Тиш О. Б., Титова Т. А. Динаміка впливу бактеріальних лізатів при лікуванні інфекцій нижніх дихальних шляхів у пацієнтів молодого віку. *Сімейна медицина*. 2017. № 5. С. 83–87.

38. Матюха Л. Ф. Харчування хворих з ураженням жовчного міхура на фоні ожиріння з урахуванням компонентної будови тіла та ліпідного обміну : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, диспансеризації та реабілітації в практиці сімейного лікаря», 12–13 трав. 2016 р. / Л. Ф. Матюха, І. А. Якубовська // Здобутки клін. і експерим. медицини. – 2016. – № 2. – С. 126–127.

39. Минеев ВН, Лалаева ТМ, Нестерович ИИ. Адипокиновая сигнализация при бронхиальной астме в сочетании с избыточной массой тела. *Вестник СПбГУ. Медицина*. 2016;11(3):5-19. DOI:10.21638/11701/spbu11.2016.301.

40. Мельник О. Б. Особливості перебігу та оптимізація лікування бронхіальної астми, поєднаної з ожирінням Автореф. дис. к-та мед. наук: 14.01.02 Буковинський державний медичний університет. Чернівці, 2019: 67.

41. Наблюдательная программа “общероссийский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой” (пилотный проект на примере Москвы) / А. С. Белевский и др. *Практическая пульмонология*. 2017. № 1. С. 7–14.

42. Наказ МОЗ України від 05.08.2009 № 574 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями».

43. Настанова 00499. Оцінка пацієнта з ожирінням Настанови на засадах доказової медицини. Створені DUODECIM Medical Publications, Ltd <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3335>

44. Новикова И. А. Современные аспекты клинического применения иммуномодуляторов. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2016. № 1. С. 59–67.

45. Опыт клинического применения лекарственного средства гроприносин (инозин пранобекс). *Медицинские новости*. 2016. № 11. С. 33–36.

46. Осипова А. Ю., Дробик О. С., Битеева Д. В. Бронхиальная астма и вирусная инфекция как и чем лечить? *Астма и аллергия*. 2013. № 3. С. 30–34.

47. Осипова Г. Л. Бронхиальная астма и вирусная инфекция. *Астма и аллергия*. 2014. № 3. С. 3–7.

48. Оценка эффективности применения иммуномодулятора комбинированного действия инозин пранобекса для профилактики респираторных инфекций у детей с аллергией / В. А. Булгакова и др. *Педиатрическая фармакология*. 2010. № 5. С. 30–37.

49. Павлова К. С., Курбачева О. М. Трудный больной – пациент с частыми рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта. *Фарматека*. 2015. № 6 (299). С. 46–49.

50. Пикуза О. И., Закирова А. М., Хакимова А. Ф. Клинико–иммунологическая эффективность бактериальных лизатов у часто болеющих детей. *Русский медицинский журнал*. 2012. № 2. С. 46–47.

51. Просветов Ю. В. Бронхиальная астма и ожирение. Новые возможности контроля бронхиальной астмы. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2017. № 2 (99). С. 94–98.

52. Роль иммунной системы в развитии бронхиальной астмы у детей, проживающих в зоне экологического неблагополучия, и методы лечения / Т. Б. Касохов и др. *Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 3.

53. Свистушкин В. М., Старостина С. В., Аветисян Э. Е., Селезнева Л. В. Возможности иммуностимулирующей терапии при респираторных инфекциях верхних дыхательных путей. *Медицинский совет*. 2017. № 8. С. 8–12.

54. Сепиашвили Р. И. Физиология иммунной системы. М. : Медицина–Здоровье. 2015. 352 с.

55. Сепиашвили Р. И., Балмасова И. П. Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2005. Т. 91, № 8. С. 927.

56. Сичинава И. В. Применение Изопринозина в комплексном лечении острых респираторных вирусных инфекций в педиатрической практике. *Русский медицинский журнал*. 2015. № 22. С. 1314–1316.

57. Скоков М. В., Филатова Ю. И. Комплаенс и контроль бронхиальной астмы [Электронный ресурс]. *Молодой ученый*. 2014. № 17. С. 195–200. Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/76/12968/> (дата обращения: 24.06.2019).

58. Соловьева И. А., Собко Е. А., Демко И. В., Крапошина А. Ю. Бронхиальная астма и ожирение. *Терапевтический архив*. 2017. № 89 (3). С. 116–120.

59. Татаурщикова Н. С. Иммуномодулирующая терапия : вопросы и ответы. В фокусе бактериальные лизаты (ОМ-85). *Лечащий Врач*. 2018. № 9. С. 78–81.

60. Уманець Т. Р. Сучасні погляди на роль респіраторної інфекції в перебігу алергічних захворювань у дітей: місце бактеріальних лізатів [Электронный ресурс]. *Здоровье ребенка*. 2017. Т. 12, № 6. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/45221>

61. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. «Бронхіальна астма». Наказ МОЗ України від 8.10.2013 р. No 868. – 75 с.

62. Федоров Р. Инозина пранобекс как символ прогресса. *Фармацевт Практик*. 2015. № 9. С. 15.

63. Федосеева В. Н., Федоскова Т. Г. Молекулярные механизмы формирования инфекционнообусловленных форм аллергии. *Российский аллергологический журнал*. 2013. № 2 (2). С. 298–300.

64. Хаитов Р. М., Алексеев Л. П. Иммуногенетика и биомедицина. *Российский аллергологический журнал*. 2013. № 1. С. 5–14.

65. Шарипова Н. С. Медико–социальный аспект или заболевание бронхиальной астмы. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015. № 10/1. С. 101–104.

66. Шартанова Н. В., Суровенко Т. Н., Глушкова Е. Ф. Сочетание бронхиальной астмы и ожирения: современные представления о проблеме [Электронный ресурс]. *Эффективная фармакотерапия*. 2015. № 2/3. С. 40–49. Режим доступа: http://umedp.ru/articles/sochetanie_bronkhialnoy_astmy_i_ozhireniya_sovremennye_predstavleniya_o_probleme.html

67. Шевченко Ю., Веснина Л., Кайдашев И. Особенности питательного посещения у людей с нормальной и повышенной массой тела *Фізіологічний журнал*. 2015. 61 (3). С. 51-58

68. Эффективность применения препарата рибомунил при инфекционно-зависимой бронхиальной астме у детей / О. П. Гурина и др. *Медицинская иммунология: материалы ; VII всеросс. науч. форум «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге»*. СПб., 23–26 июня 2003 г. : материалы. СПб., 2003. С. 228–229.

69. A bacterial extract of OM-85 Broncho-Vaxom prevents allergic rhinitis in mice / L. Han et al. *Article in American Journal of Rhinology and Allergy*. 2014. Vol. 28, N 2. P. 110–116. doi: 10.2500/ajra.2013.27.4021

70. After asthma: redefining airways diseases [Electronic resource] / I. D. Pavord et al. *Lancet*. 2018. Vol. 391, N 10118. P. 350–400. URL: <https://www.thelancet.com/commissions/asthma>

71. Airway Inflammation in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma. P. The United Airways Concept Further Supported [Electronic resource] / K.

Håkansson et al. *PLoS One*. 2015. Vol. 10, N 7. P. e0127228. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127228>

72. Association of Obesity with Asthma Severity, Control and Quality of Life / S. Maalej et al. *Tanaffos*. 2012. Vol. 11, N 1. P. 38–43.

73. Associations and interactions of genetic polymorphisms in innate immunity genes with early viral infections and susceptibility to asthma and asthma-related phenotypes / D. Daley et al. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012. Vol. 130, N 6. P. 1284–1293.

74. Asthma and obesity: does weight loss improve asthma control? a systematic review / C. Trunk-Black Juel et al. *Journal of Asthma and Allergy*. 2012. Vol. 5. P. 21–26.

75. Asthma and risk of selective IgA deficiency or common variable immunodeficiency: a population-based case – control study / S. Urm et al. *Clinic proceedings*. 2013. Vol. 88, N 8. P. 813–821.

76. Asthma control in primary care: the results of an observational cross-sectional study in Italy and Spain / M. S. Magnoni et al. *The World Allergy Organization journal*. 2017. Vol. 10, N 1. P. 13.

77. Asthma phenotypes and IgE responses / A. Froidure et al. *European Respiratory Journal*. 2016. Vol. 47. P. 304–319.

78. Bacterial extract OM-85 BV protects mice against experimental chronic rhinosinusitis / Y. Tao et al. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015. Vol. 8, N 6. P. 6800–6806.

79. Baffi C. W., Winnica D. E., Holguin F. Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications. *Asthma Research and Practice*. 2015. Vol. 1. P. 1.

80. Beran J., Šalapová E., Špajdel M. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections. P. analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *BMC infectious diseases*. 2016. Vol. 16, N 1. P. 648.

81. Beuther D. A., Sutherland E. R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007. Vol. 175, N 7. P. 661–666.

82. Biener A., Cawley J., Meyerhoefer C. The High and Rising Costs of Obesity to the US Health Care System. *Journal of general internal medicine*. 2017. Vol. 32, suppl. 1. P. 6–8. doi: 10.1007/s11606-016-3968-8

83. Bioelectric impedance analysis versus prediction equations for percent body fat in healthy nigerian adults: correlation or conflict / C. E. Mbada et al. *Archives of Physiotherapy and Global Research*. 2015. Vol. 19, N 2. P. 27–33.

84. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey / B. Taylor et al. *Thorax*. 2008. Vol. 63. P. 14–20.

85. Body mass index trajectory classes and incident asthma in childhood. P. results from 8 European Birth Cohorts a Global Allergy and Asthma European Network initiative / P. Rzehak et al. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013. Vol. 131, N 6. P. 1528–1536.

86. Bonini M., Usmani O. S. The role of the small airways in the pathophysiology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease [Electronic resource]. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2015. Vol. 9, N 6. P. 281–293. URL: <https://doi.org/10.1177/1753465815588064>

87. Bousquet J., Oliveri D. Role of ribomunyl® in the prevention of recurrent respiratory tract Infections in adults: overview of clinical results. *Treatments in Respiratory Medicine*. 2006. Vol. 5, N 5. P. 317–324.

88. Bronchial and Systemic Inflammation in Morbidly Obese Subjects with Asthma: A Biopsy Study / A. van Huisstede et al. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014. Vol. 190, N 8. P. 951–954.

89. Bruhns P. Properties of mouse and human IgG receptors and their contribution to disease models. *Blood*. 2012. Vol. 119, N 24. P. 5640–5649.

90. Caminati M., Pham D. L., Bagnasco D., Canonica G. W. Type 2 immunity in asthma [Electronic resource]. *World Allergy Organization Journal*. 2018. Vol. 11, N 1. P. 13. URL: <https://doi.org/10.1186/s40413-018-0192-5>

91. Carr T. F., Kraft M. Chronic Infection and Severe. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2016. Vol. 36, N 3. P. 483–502.
92. Castillo J. R., Peters S. P., Busse W. W. Asthma exacerbations: pathogenesis, prevention and treatment. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. 2017. Vol. 5, N 4. P. 918–927.
93. Cazzola M., Anapurapu S., Page C. P. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. 2012. Vol. 25, N 1. P. 62–68.
94. Chowen J. A., Argente J. Ghrelin. P. A Link Between Energy Homeostasis and the Immune System [Electronic resource]. *Endocrinology*. 2017. Vol. 158, iss. 7. P. 2077–2081. URL: <https://doi.org/10.1210/en.2017-00350>
95. Christopoulos A., Pandeli L. The Effect of the Oral Bacterial Extract OM-85 BV on Asthma Control- a Prospective Study 2 and Panagiotis Demopoulos. *British Journal of Medicine and Medical Research*. 2014. Vol. 4, iss. 1. P. 1–33. doi: 0.9734/BJMMR/2014/5268
96. Cluster Analysis of Obesity and Asthma Phenotypes [Electronic resource] / E. R. Sutherland et al. *PLoS One*. 2012. Vol. 7, N 5. P. e36631. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036631>
97. Comparative Effectiveness of Budesonide-Formoterol Combination and Fluticasone-Salmeterol Combination for Asthma Management: A United States Retrospective Database Analysis / O. Tunceli et al. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2014. Vol. 2, iss. 6. P. 719–726.
98. Cramer H., Posadzki P., Dobos G., Langhorst J. Yoga for asthma: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2014. Vol. 112. P. 503.
99. Dang A. T., Pasqually C., Ludigs K., Guardia G. OM-85 is an immunomodulatory of interferon- beta production and inflammasome activity. *Scientific reports*. 2017. Vol. 7. P. 43844. doi: 10.1038/srep43844.

100. Daria Lahoda, Velentyna Velychko, Galina Danylchuk Peculiarities of certain immunity in dicesin patients with bronchial asthma against background of overweight or obesity. *Modern Science*. 2018. № 4 C.107-113

101. De Benedetto F., Sevieri G. Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2013. Vol.8, N 1. P. 33.

102. De Boer G. M., Braunstahl G. J., Hendriks R. W., Tramper G. A. Bacterial lysates in the prevention of asthma exacerbations in uncontrolled asthma: the Breathe study. *European Respiratory Journal*. 2018. Vol. 52, iss. 62. doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA5008

103. Deficient Immune Response to Viral Infections in Children Predicts Later Asthma Persistence [Electronic resource] / S. Baraldo et al. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018. Vol. 197, N 5. P. 673–675. URL: <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1249LE>

104. Distinguishing adult-onset asthma from COPD: a review and a new approach / M. J. Abramson et al. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2014. Vol. 9. P. 945–962.

105. Doirshall C., Corne J.M., Smith S., Schreiber J. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2002. Mar 9. 359(9309) P. 831-834.

106. Does OM-85 BV prophylaxis trigger autoimmunity in IgA deficient children? / N. E. Karaca et al. *International Immunopharmacology*. 2011. Vol. 11. P. 1747–1751.

107. Earl C. S., An S. Q., Ryan R. P. The changing face of asthma and its relation with microbes. *Trends in microbiology*. 2015. Vol. 23, 7. P. 408–418.

108. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma / S. A. Dias-Júnior et al. *The European respiratory journal*. 2014. Vol. 43, N 5. P. 1368–1377. doi: 10.1183/09031936.00053413.

109. Enhanced Mucosal Antibody Production and Protection against Respiratory Infections Following an Orally Administered Bacterial Extract / C. Pasquali et al. *Frontiers in medicine*. 2014. Vol. 1. P. 41. doi: 10.3389/fmed.2014.00041.

110. Esposito S., Bianchini S., Polinori I., Principi N. Impact of OM-85 Given during Two Consecutive Years to Children with a History of Recurrent Respiratory Tract Infections. P. A Retrospective Study. *International journal of environmental research and public health*. 2019. Vol. 16, N 6. P. 1065.

111. Fc γ Receptor III and Fc γ Receptor IV on macrophages drive autoimmune valvular carditis in mice / P. M. Hobday et al. *Arthritis & rheumatology*. 2014. Vol. 66, N 4. P. 852–862.

112. Feleszko W., Ruszczynski M., Zalewski B. M. Non-specific immune stimulation in respiratory tract infections. Separating the wheat from the chaff. *Paediatric respiratory reviews*. 2014. Vol. 15. P. 200–206.

113. Forno E., Celedon J. C. The effect of obesity, weight gain, and weight loss on asthma inception and control. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2017. Vol. 17, N 2. P. 123–130.

114. Gaffin J. M., Phipatanakul W. The calculated risk of childhood asthma from severe bronchiolitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017. Vol. 5, N 1. P. 97–98.

115. Gay N. J., Symmons M. F., Gangloff M., Bryant C. E. Assembly and localization of Toll-like receptor signalling complexes. *Nature reviews. Immunology*. 2014. Vol. 14, N 8. P. 546–558.

116. Geering B., Stoeckle C., Conus S., Simon H. U. Living and dying for inflammation. P. neutrophils, eosinophils, basophils. *Trends in immunology*. 2013. Vol. 34, N 8. P. 398–409.

117. Gibson J., Loddenkemper R., Lundbäck B., Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book. *The European respiratory journal*. 2013. Vol. 42, N 3. P. 559–563.

118. Girard J. P., Gumowski P. I., Chavaz A., Lech B. The role of various forms of ribomunyl in recurrent respiratory tract infections. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*. 1988. Vol. 118, N 22. P. 856–861.

119. Global Asthma Report 2018 [Electronic resource]. *Global Asthma Network*. URL: <http://www.globalasthmanetwork.org>

120. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2017. Vol. 5, N 9. P. 691–706. doi: 10.1016/S2213–2600(17)30293–X

121. Gloudemans A. K., Lambrecht B. N., Smits H. H. Potential of Immunoglobulin A to Prevent Allergic Asthma. *Clinical & developmental immunology*. 2013. 542091. doi: 10.1155/2013/542091

122. Gosavi S., Nadig P., Haran A. Factors Contributing Towards Poor Asthma Control in Patients on Regular Medication. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016. Vol. 10, 6. P. OC31–35.

123. Health statistics and information systems [Electronic resource]. *World Health Organization*. URL: http://www.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/

124. IFN- α /IFN- λ responses to respiratory viruses in paediatric asthma / A. Bergauer et al. *European Respiratory Journal*. 2017. Vol. 49, N 2. doi: 10.1183/13993003.00969-2016

125. Ignacio R. M., Kim C. S., Kim S. K. Immunological Profiling of Obesity. *Journal of lifestyle medicine*. 2014. Vol. 4, N 1. P. 1–7.

126. Immune Evasion by Epstein-Barr Virus / M. E. Rensing et al. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2015. Vol. 391. P. 355–81.

127. Immunological and clinical study on therapeutic efficiency of inosine pranobex / M. Golebiowska-Wawrzyniak et al. *Polski tygodnik lekarski*. 2005. Vol. 19. P. 379–382.

128. Inflammation, metabolic dysregulation, and pulmonary function among obese urban adolescents with asthma / D. Rastogi et al. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015. Vol. 191, N 2. P. 149–160.

129. Johnston Pathogenesis of Viral Infection in Exacerbations of Airway Disease / A. I. Ritchie et al. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015. Vol. 12, suppl. 2. P. S115–S132.

130. Juhn Y. J. Risks for Infection in Patients With Asthma (or Other Atopic Conditions). P. Is Asthma More Than a Chronic Airway Disease? *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014. Vol. 134, N 2. P. 247–257.

131. King G. G., James A., Harkness L., Wark P. A. B. Pathophysiology of severe asthma: We've only just started [Electronic resource]. *Respirology*. 2018. Vol. 23, N 3. P. 262–271. URL: <https://doi.org/10.1111/resp.13251>

132. Koatz A. M., Coe N. A., Cicerán A., Alter A. J. Clinical and Immunological Benefits of OM-85 Bacterial Lysate in Patients with Allergic Rhinitis, Asthma, and COPD and Recurrent Respiratory Infections. *Lung*. 2016. Vol. 194, N 4. P. 687–697.

133. Krishnaswamy G. Selective IgM deficiency [Electronic resource]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/selective-igm-deficiency>

134. Kumar S., Sunagar R., Gosselin E. Bacterial Protein Toll-Like-Receptor Agonists. P. A Novel Perspective on Vaccine Adjuvants [Electronic resource]. *Frontiers in immunology*. 2019. URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01144>

135. Kutsenko NL, Izmaïlova OV, Vesnina LÈ, Kaïdashev IP. Relationship of toll-like receptors 2 and 4 genes polymorphisms with allergic diseases with increased levels of specific IgE. *Tsitol Genet*. 2012;46:59–66. (In Russian) [PubMed] [Google Scholar]

136. Lahoda D.O. Effective of the therapeutic-prophylactic complex in patients with bronchial asthma against the background of excessive body weight or obesity. *Jornal of Education, Health and Sport*. № 10 (8). 2018. C.131-140

137. Lahoda D., Velychko V. Dynamics of changes in the level of IgA in patients with bronchial asthma against the background of excessive body weight or obesity. *Eur J Exp Med*. 2019. 17 (3). C. 203-208

138. Lahoda D.O., Velichko V.I. Investigation of the influence of certain genes on the course of bronchial asthma in the context of overweight or obesity. *The development of medical sciences: problems and solutions*: abstr. of International and practice conference, Brno, 27-28 April 2018. C.1-4.

139. Lama M., Chatterjee M., Chaudhuri T. K. Total Serum Immunoglobulin E in Children with Asthma. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2013. Vol. 28, N 2. P. 197–200.

140. Langton C. R., Hollenbach J. P., Simoneau T., Cloutier M. M. Asthma management in school: parents' and school personnel perspectives [Electronic resource]. *The Journal of asthma*. 2019. Vol. 24. P. 1–11. URL: https://www.researchgate.net/publication/330609303_Asthma_management_in_school_parents_and_school_personnel_perspectives

141. Lauener R. Genetics of asthma. *Global Atlas of Asthma*. European of Allergy and Clinical immunology. 2013. P. 23–24.

142. Leptin, adiponectin, and ghrelin levels in female patients with asthma during stable and exacerbation periods / A. Tsaroucha et al. *The Journal of asthma*. 2013. Vol. 50. P. 188–197.

143. Levchenko LIu, Izmaïlova OV, Shlykova OA, Kaïdashev IP. Polymorphism 896A/G of TLR4 gene rather than 1196C/T and 2258G/A of TLR2 gene determines severe and complicated course of atopic dermatitis in children. *Tsitol Genet*. 2013;47:46–53. [PubMed] [Google Scholar]

144. Longitudinal increase in total IgE levels in patients with adult asthma: an association with poor asthma control / A. Tanaka et al. *Respiratory Research*. 2014. Vol. 15. P. 144.

145. Loo S. L., Peter A. B. Recent advances in understanding and managing asthma [Electronic resource]. *F1000Research*. 2016. URL: <https://f1000research.com/articles/5-2052>

146. Lung penetration and patient adherence considerations in the management of asthma: role of extra-fine formulations / N. Scichilone et al. *Journal of asthma and allergy*. 2013. Vol. 6. P. 11–21. doi: 10.2147/JAA.S14743.

147. Machluf Y., Farkash R., Fink D., Chaïter Y. Asthma severity and heterogeneity: insights from prevalence trends and associated demographic variables and anthropometric indices among Israeli adolescents. *The Journal of asthma*. 2017. Vol. 55, N 8. P. 826–836.

148. Manohar S., Selvakumaran R. Estimation of serum immunoglobulin E (IgE) level in allergic asthma and allergic rhinitis patients before and after treatment. *European Journal of Experimental Biology*. 2012. Vol. 2, N 6. P. 2199–2205.

149. Marko M., Pawliczak R. Obesity and asthma: risk, control and treatment *Postępy dermatologii i alergologii*. 2018. Vol. 35, N 6. P. 563–571.

150. Martin R. J. Complementary, alternative, and integrative therapies for asthma [Electronic resource]. 2018. URL: <https://www.uptodate.com/contents/complementary-alternative-and-integrative-therapies-for-asthma>

151. Martin, R.J., Kraft, M. Nocturnal Asthma. *Clin. Immunother.* 1996 Vol. 6, p. 443–453 <https://doi.org/10.1007/BF03259366>

152. Mechanical bacterial lysate administration prevents exacerbation in allergic asthmatic children – The EOLIA study [Electronic resource] / A. Emeryk et al. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2018. Vol. 29, iss. 4. P. 394–401. URL: <https://doi.org/10.1111/pai.12894>

153. Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GA2 LEN and InterAirways document / N. G. Papadopoulos et al. *Allergy*. 2007. Vol. 62, N 5. P. 457–470.

154. Mohanan S., Tapp H., McWilliams A., Dulin M. Obesity and asthma. P. Pathophysiology and implications for diagnosis and management in primary care. *Experimental biology and medicine*. 2014. Vol. 239, N 11. P. 1531–1540.

155. Murphy K. Janeway's Immunobiology. Garland Science, 2007. P. 40–53.

156. Mycoleptodonoides aitchisonii suppresses asthma via Th2 and Th1 cell regulation in an ovalbumin–induced asthma mouse model / S. Y. Lee et al. *Molecular medicine reports*. 2018. Vol. 17, N 1. P. 11–20.

157. Naumov D. E., Kolosov V. P., Perelman J. M., Prikhodko A. G. Influence of TRPV4 gene polymorphisms on the development of osmotic airway

hyperresponsiveness in patients with bronchial asthma. *Doklady. Biochemistry and biophysics*. 2016. Vol. 469, N 1. P. 260–263.

158. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence / S. Esposito et al. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2018. Vol. 18, N 3. P. 198–209. doi: 10.1097/ACI.0000000000000433

159. Novosad S., Khan S., Wolfe B., Khan A. Role of Obesity in Asthma Control, the Obesity-Asthma Phenotype *Journal of allergy (Cairo)*. 2013. doi:10.1155/2013/538642.

160. Nunes C., Pereira A. M., Morais–Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma research and practice*. 2017. Vol. 3. P. 1.

161. O’Dwyer D. N., Dickson R. P., Moore B. B. The Lung Microbiome, Immunity, and the Pathogenesis of Chronic Lung Disease. *The Journal of immunology*. 2016. Vol. 196, N 12. P. 4839–4847. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600279>.

162. Obesity and asthma. Key clinical questions [Electronic resource] / F. García-Río et al. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2018. Vol. 29, N 4. URL: http://www.jiaci.org/revistas/doi10.18176_jiaci.0316.pdf

163. Obesity and asthma: a missing link / M. A. Gomez-Llorente et al. *International journal of molecular sciences*. 2017. Vol. 18, N 7. doi:10.3390/ijms18071490.

164. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue, not respiratory tract / O. Sideleva et al. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012. Vol. 186, N 7. P. 598–605.

165. Obesity-induced adipokine imbalance impairs mouse pulmonary vascular endothelial function and primes the lung for injury / D. Shah et al. *Scientific Reports*. 2015. Vol. 5. P. 11362. doi: 10.1038/srep11362.

166. Oliver B. G. G., Robinson P., Peters M., Black J. Viral infections and asthma: an inflammatory interface? *European Respiratory Journal*. 2014. Vol. 44. P. 1666–1681.

167. OM 85-BV induced the productions of IL-1 β , IL-6, and TNF- α via TLR4 and TLR2-mediated ERK1/2/NF- κ B pathway in RAW264.7 cells / H. Luan et al. *Journal of interferon & cytokine research*. 2014. Vol. 34, N 7. P. 526–536.

168. Overweight/obesity and risk of seasonal asthma exacerbations / M. Schatz et al. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. 2013. Vol. 1, N 6. P. 618–622.

169. Pastacaldi C., Lewis P., Howarth P. Staphylococci and staphylococcal superantigens in asthma and rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2011. Vol. 66. P. 549–555.

170. Pereira J. A. da S., da Silva F. C., de Moraes P. M. M. The Impact of Ghrelin in Metabolic Diseases: An Immune Perspective. *Journal of diabetes research*. 2017. doi:10.1155/2017/4527980.

171. Peters U., Dixon A. E., Forno E. Obesity and asthma. *The Journal of Allergy and Immunology*. 2018. Vol. 141, iss. 4. P. 1169–1179.

172. Physical training for asthma / K. V. Carson et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013. CD001116.

173. Platts-Mills Th. A. E. IgE in the diagnosis and treatment of allergic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016. Vol. 137, iss. 6. P. 1662–1670.

174. Pradeepan S., Garrison G., Dixon A. E. Obesity in Asthma: Approaches to Treatment. *Current allergy and asthma reports*. 2013. Vol. 13, N 5. P. 434–442.

175. Prediction and evaluation of resting energy expenditure in a large group of obese outpatients / M. Marra et al. *International Journal of Obesity*. 2017. Vol. 41, N 5. P. 697–705.

176. Price D., Bjermer L., Bergin D. A., Martinez R. Asthma referrals: a key component of asthma management that needs to be addressed. *Journal of asthma and allergy*. 2017. Vol. 10. P. 209–223.

177. Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LIInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*. 2014. Vol. 24. P. 14009. doi: 10.1038/npjpcrm.2014.9.

178. Quirt J., Hildebrand K. J., Mazza J., Noya F., Kim H. Asthma. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2018. Vol. 14, suppl. 2. P. 50. doi: 10.1186/s13223-018-0279-0

179. Role of adipokines and hormones of obesity in childhood asthma / H. Yuksel et al. *Allergy, asthma & immunology research*. 2012. Vol. 4. P. 98–103.

180. Savchenko L.V., Kaidashev I.P. Individual approach to the treatment of obese copd patients can reduce anthropometric indicators, the level of systemic inflammation and improve the quality of life. *Wiadomosci Lekarskie*, 01 Jan 2018, 71(3 pt 1):451-459 PMID: 29783205

181. Sideleva O., Black K., Dixon A. E. Effects of obesity and weight loss on respiratory tract physiology and asthma inflammation. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2013. Vol. 26, N 4. P. 455–458.

182. Sideleva O., Dixon A. The many faces asthma in obesity. *Journal of cellular biochemistry*. 2014. Vol. 115. P. 421–426.

183. Sliva J., Pantzartzi C. N., Votava M. Inosine Pranobex: A Key Player in the Game Against a Wide Range of Viral Infections and Non-Infectious Diseases. *Advances in therapy*. 2019. doi: 10.1007/s12325-019-00995-6.

184. Slow salivary secretory IgA maturation may relate to low microbial pressure and allergic symptoms in sensitized children / M. Fageras et al. *Pediatric research*. 2011. Vol. 70, N 6. P. 572–577.

185. Song W. J., Kang M. G., Chang Y. S., Cho S. H. Epidemiology of adult asthma in Asia: toward a better understanding. *Asia Pacific allergy*. 2014. Vol. 4, N 2. P. 75–85.

186. Systemic atopy and immunoglobulin deficie Tanakancy in Turkish patients with vernal keratoconjunctivitis / B. Bozkurt et al. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2013. Vol. 21, N 1. P. 28–33.

187. Tashiro H., Shore S. A. Obesity and severe asthma. *Allergology International*. 2019. Vol. 68, iss. 2. P. 135–142.

188. Th1-related disease development during omalizumab treatment. P. Two cases with severe asthma / H. Hayashia et al. *Allergology International*. 2018. Vol. 67, iss. 3. P. 405–407.

189. The Certified Asthma Educator (AEC): Opting for a Standard of Excellence in Asthma Care / M. Cataletto et al. *Journal of Asthma and Allergy Educators*. 2012. Vol. 3, N 2. P. 78–81.

190. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children / C. H. Razi et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010. Vol. 126. P. 763–769.

191. The role of airway epithelial cells and innate immune cells in chronic respiratory disease / M. J. Holtzman et al. *Nature Reviews Immunology*. 2014. Vol. 14, N 10. P. 686–698.

192. Thomas M., Bruton A. Breathing exercises for asthma. *Breathe*. 2014. Vol. 10. P. 312–322.

193. Thomsen S. F. Genetics of asthma: an introduction for the clinician. *European Clinical Respiratory Journal*. 2015. Vol. 2, iss. 1. P. 1–15. doi: 10.3402/ecrj.v2.24643.

194. Tobólska S., Terpiłowska S., Jaroszewski J., Siwicki A. K. Genotoxicity and Mutagenicity of Inosine Pranobex. *Journal of veterinary research*. 2018. Vol. 62, N 2. P. 207–213. doi: 10.2478/jvetres-2018-0030.

195. Valerie Dee, Norma Suárez, Florencia Ferrara, Analia Rial Jose Chabalgoity A. Bacterial Lysates as Immunotherapies for Respiratory Infections: Methods of Preparation *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 05 June 2020 | doi.org/10.3389/fbioe.2020.00545

196. Visfatin and ghrelin: can they be forthcoming biomarkers or new drug targets for asthma? / U. Toru et al. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015. Vol. 8, N 4. P. 6257–6261.

197. Velychko V.I., Venher Y.I., Lahoda D.O. A responsible patient: from theory to practice on a model of patient with bronchial asthma. *Wiadomosci Lekarskie*. 2020. tom LXXIII (3). C.444-449

198. Wall A. A., Condon N. D., Luo L., Stow J. L. Rab8a localisation and activation by Toll-like receptors on macrophage macropinosomes [Electronic resource]. *Philosophical transactions of the royal society*. 2018. URL: <https://doi.org/10.1098/rstb.2018.0151>
199. Walsh P. S., Metzger D. A., Higuchi R. Chelex 100 as a Medium for Simple Extraction of DNA for PCR-Based Typing from Forensic Material. *BioTechniques*. 2013. Vol. 54, N 3. P. 134–139.
200. Why Asthma Still Kills [Electronic resource]? *Royal College of Physicians*. 2014. URL: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/why-asthma-still-kills>
201. Williams J. W., Tjota M. Y., Sperling A. I. The Contribution of Allergen-Specific IgG to the Development of Th2-Mediated Airway Inflammation [Electronic resource]. *Journal of Allergy*. 2012. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/236075>
202. Zakeri A., Russo M. Dual Role of Toll-like Receptors in Human and Experimental Asthma Models. *Frontiers in immunology*. 2018. Vol. 9. P. 1–14.
203. Zhang Y., Zhang L. Prevalence of Allergic Rhinitis in China. *Allergy, asthma & immunology research*. 2014. Vol. 6, N 2. P. 105–113.

ДОДАТКИ

Додаток А

Значення досліджуваних генів

TLR2/Arg753Gln	Поліморфізм Arg753Gln асоційований з урогенітальними інфекціями, інфікуванням ЦМВ. У результаті конформаційних змін у TIR-домені та порушенні передачі сигналу з <i>TLR2</i> відбуваються зниження вироблення прозапальних цитокінів і активне поширення інфекції серед носіїв маркерного алеля в порівнянні з носіями алеля дикого типу. Поліморфізм <i>TLR2</i> Arg753Gln порушує роботу <i>TLR2</i> -сигнального шляху, знижуючи фосфорилювання тирозину, димеризацію з <i>TLR6</i> і зв'язування з сигнальними молекулами Mal і MyD88, що веде до зменшення клітинної активації у відповідь на бактеріальні пептиди, а значить, знижує імунну відповідь хазяїна. Поліморфізм <i>TLR2</i> Arg753Gln ідентифікований у 3 % здорових кавказоїдів. Найбільш висока частота народження характерна для німців (9,4 %).
TLR4 / Thr399Ile	Поліморфізм <i>TLR4</i> / Thr399Ile призводить до змін в ліганд-зв'язувальних і корецептор-зв'язувальних сайтах рецептора, тобто у позаклітинному домені, що порушує передачу сигналу при контакті з ліпополісахаридом. Поліморфізм пов'язаний з ризиком розвитку запальних процесів. Асоційовано із захворюванням на пневмонію, викликаній <i>St. pneumonia</i> , септичним шоком, сепсисом (<i>Candida</i>), спондилоартритом, атеросклерозом, астмою, малярією, <i>Helicobacter pylori</i> . Поліморфізм Thr399Ile реєструється у 3–6 % населення Європи і Америки, в Африці та Азії не виявляється.
FTO	Ген, асоційований з жировою масою, локалізована на 16 хромосомі (16q12.2). Нині функцію гена не визначено. Білок FTO є членом сімейства діоксигенази і регулює кількість жирової маси в тілі, не впливаючи на розподіл жиру.

	<p>При дослідженні популяції з різними етнічними складовими виявлено, що у носіїв алеля А зростає ризик розвитку метаболічного синдрому</p> <p>Поліморфізм: Т > А (IVS1)</p> <p>Алель А гена <i>FTO</i> називають «геном ожиріння» (Fat gene).</p> <p>Зазвичай, індекс маси тіла збільшується в ранньому віці (з 7 років) і стабілізується в період статевого дозрівання [5]. Можливим механізмом збільшення маси є притуплення почуття насичення [6, 7].</p> <p>АА АТ ТТ</p> <p>Клінічні прояви:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ожиріння • Для носіїв алеля А OR діабету другого типу становить 1,3–1,4 <p>Кожна копія алеля А підвищувала показник інсуліну натще, глюкози і тригліцеридів і знижувала холестерин ліпопротеїдів високої щільності.</p> <p>Три незалежні дослідження показали, що поліморфізм гена <i>FTO</i> пов'язаний з ІМТ і ожирінням. У представленому дослідженні проведено генотипування 17 508 осіб з 5 різних досліджень. При вивченні груп з ЦД2 (n=3856) і контрольної (n=4861) з нормоглікемією, мінорний алель А був пов'язаний з ЦД2. Крім того, у носіїв алеля А були підвищені показники, пов'язані з ожирінням: маса тіла, окружність талії і сироватковий лептин натщесерце. Також знайдена асоціація з фізичною активністю. У носіїв гомозиготного варіанта алеля А з низькою фізичною активністю ІМТ був вищим на $(1,95 \pm 0,3)$ кг/м², ніж за наявності гомозиготного варіанта алелів Т.</p>
--	--

**Комплекс дихальної гімнастики
для пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі ожиріння**

Вихідне положення	Вправа
Станьте прямо, зігніть руки в ліктях і покажіть долоні «глядачеві»	Робіть гучні, короткі вдихи носом і одночасно стискайте долоні в кулаки. Пам'ятайте! Вдих носом – активний, видих через рот – абсолютно пасивний, нечутний. Цю вправу можна виконувати стоячи, сидячи та лежачи
Станьте прямо, кисті рук стисніть в кулаки і притисніть до живота на рівні пояса	У момент вдиху різко штовхайте кулаки вниз до підлоги. Потім кисті рук повертаються у вихідне положення. Вище пояса кисті не піднімати. Цю вправу можна виконувати стоячи, сидячи та лежачи
Станьте прямо, ноги трохи вужче ширини плечей, руки вздовж тулуба	Зробіть легкий уклін (руками тягнутися до підлоги, але не торкатися її) і одночасно – гучний і короткий вдих носом (у другій половині поклону). Вдих повинен закінчитися разом з поклоном. Злегка підвестися, але не випрямлятися, і знову уклін і короткий, гучний вдих з підлоги. Поклони робляться ритмічно і легко, низько НЕ кланяйтесь, досить поклону в пояс. Спина кругла, а не пряма, голова опущена. Цю вправу можна виконувати стоячи та сидячи
Станьте прямо, ноги трохи вужче ширини плечей	Зробіть танцювальне присідання і одночасно поворот тулуба вправо – різкий, короткий вдих. Потім таке ж присідання з поворотом вліво і теж

Вихідне положення	Вправа
(ступні ніг не повинні відриватися від підлоги)	короткий, гучний вдих. Видихи відбуваються між вдихами самі, мимоволі. Коліна злегка згинайте і випрямляйте (присідання легке, пружинисте, глибоко НЕ присідати). Руками робіть хапальні рухи справа і зліва на рівні пояса. Спина абсолютно пряма, поворот – тільки в талії
Станьте прямо, руки зігнуті в ліктях і підняті на рівень плечей	Кидайте руки назустріч одна одній до відказу, ніби обіймаючи себе за плечі. І одночасно з кожними «обіймами» різко «шморгайте» носом. Руки в момент «обійми» йдуть паралельно одна одній, а не навхрест, у жодному разі їх не міняти (при цьому все одно, яка рука зверху – права чи ліва). Широко в сторони не розводити і не напружувати. Освоївши цю вправу, можна в момент зустрічного руху рук злегка відкидати голову назад – «вдих зі стелі».
Станьте прямо, ноги трохи вужче ширини плечей. Нахил вперед, руки тягнуться до підлоги – вдих	І відразу без зупинки, злегка прогнувшись у попереку, нахил назад – руки обіймають плечі – і теж вдих. Кланяйтесь вперед – відкидайте назад, вдих з підлоги – вдих зі стелі. Видих відбувається в проміжку між вдихами сам, не затримуйте і не виштовхуйте видих

**Рекомендації щодо фізичних вправ
у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі ожиріння**

Вихідне положення	Вправа
Стоячи	Повільно підняти руки в сторони – вдих; опускаючи руки, зробити тривалий видих з проголошенням звуку «шшш»
Стоячи	Обхопити руками нижню частину грудної клітки. Зробити вдих; на видиху, злегка стискаючи грудну клітку, протяжно вимовляти «жжж».
Стоячи	Рівномірно відвести плечі назад – вдих; звести плечі – видих.
Сидячи	Сидячи, руки на поясі, відвести праву руку в сторону-назад з поворотом тулуба направо – вдих; повернутися у вихідне положення – тривалий видих. Те ж, але в ліву сторону
Лежачи на спині	Руки, зігнуті в ліктях, підкласти під поперек. На вдиху прогнути спину з опорою на потилицю і лікті; на видиху повернутися у вихідне положення
Лежачи на спині, руки уздовж тулуба	Розвести руки в сторони – вдих; підтягнути одне коліно до грудей, охопивши його руками, – повільний видих. Те ж, але з іншою ногою
Лежачи на спині, руки уздовж тулуба	Піднімаючи тулуб, нахилитися вперед, торкнувшись лобом колін (руками тягнутися до пальців ніг), – повільний видих
Лежачи на спині	Ноги зігнуті в колінах; одна рука лежить на грудях, інша) – на животі. На вдиху черевна стінка піднімається вгору разом з рукою; рука, що лежить на грудях, залишається нерухомою.

Вихідне положення	Вправа
	На видиху живіт втягується; рука що лежить на ньому, натискає на живіт. Вдих – через ніс, видих – через рот (губи складені трубочкою)
Опір лежачи на животі	Руки зігнуті в ліктях на рівні грудей. Розгинаючи руки, підняти верхню частину тулуба і прогнути спину – вдих; повернутися у вихідне положення – видих
Лежачи на животі, руки витягнуті вперед	Підняти вгору прямі руки і ноги – вдих; затримати дихання і повернутися у вихідне положення – повільний видих
Стоячи	Ноги на ширині плечей, руки опущені, з'єднати лопатки. Потім розслабити м'язи плечового пояса і спини і злегка нахилитися вперед
Сидячи, руки на поясі	Розслабити м'язи правої руки і опустити руку. Розслабити м'язи лівої руки і опустити руку. Розслабити м'язи шиї і нахилити голову вперед

**Анкета-опитувальник історії життя пацієнта з бронхіальною астмою
на тлі надмірної маси тіла або ожиріння**

1. Перенесені у дитинстві інфекційні захворювання: риніт, синусит, гайморит, бронхіт, пневмонія (підкреслити).
2. Частота застудних захворювань (на рік) 10 і більше ____ 5 і трохи ____ рідко. (підкреслити)
3. Частота застосування антибактеріальних препаратів (на рік) _____ (вписати).
4. Алергологічний анамнез. Алергічні реакції на продукти харчування, на алергени рослинного походження, на битові алергени, інше ____ .(підкреслити, вписати)
5. Сімейний анамнез. Алергічні захворювання у сім'ї _____ . Бронхіальна астма у _____ (вказати у кого)
6. Умови праці: оптимальні, допустимі, шкідливі, небезпечні (підкреслити)
7. Фізичне навантаження. Відвідує спорт. зал ____ раз на тиждень. Інше фіз. навантаження: ходьба ____ годин на день, ____ кроків на день, зарядка (ранок, обід, вечір) _____ хвилин на день. Загартовування: водою, повітрям, сонцем ____ хвилин, ____ раз на тиждень. Дихальна гімнастика ____ раз на тиждень.
8. Паління _____ цигарок на день. Стаж паління _____ (необхідне вписати)

**Значення індексу маси тіла для різних комбінацій розглянутих генів
у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння**

TLR2	TLR4	FTO	ІМТ
Гомозигота (Arg/ Arg)	Гомозигота (Thr/ Thr)	Гомозигота мутація (A/A)	37,8 кг/м ²
Гетерозигота Arg/Gln	Гомозигота (Thr/ Thr)	Гетерозигота (Т/А)	31,2 кг/м ²
Гомозигота (Arg/ Arg)	Гомозигота (Thr/ Thr)	Гетерозигота (Т/А)	32,8 кг/м ²
Гомозигота (Arg/ Arg)	Гомозигота (Thr/ Thr)	Гомозигота мутація (A/A)	45 кг/м ²
Гомозигота (Arg/ Arg)	Гомозигота (Thr/ Thr)	Гетерозигота (Т/А)	33,2 кг/м ²
Гомозигота Мутація (Gln/Gln)	Гомозигота (Thr/ Thr)	Гомозигота (Т/Т)	26,6 кг/м ²
Гомозигота (Arg/ Arg)	Гомозигота (Thr/ Thr)	Гомозигота мутація (A/A)	32,8 кг/м ²
Гомозигота (Arg/ Arg)	Гомозигота (Thr/ Thr)	Гомозигота мутація (A/A)	39,7 кг/м ²
Гомозигота Мутація (Gln/Gln)	Гомозигота (Thr/ Thr)	Гетерозигота (Т/А)	31,1 кг/м ²
Гетерозигота Arg/Gln	Гомозигота (Thr/ Thr)	Гетерозигота (Т/А)	33,3 кг/м ²
Гомозигота (Arg/ Arg)	Гомозигота (Thr/ Thr)	Гомозигота (Т/Т)	28,5 кг/м ²

TLR2	TLR4	FTO	ІМТ
Гомозигота (Arg/ Arg)	Гомозигота (Thr/ Thr)	Гетерозигота (Т/А)	32,8 кг/м ²
Гомозигота (Arg/ Arg)	Гомозигота (Thr/ Thr)	Гомозигота мутація (А/А)	38,2 кг/м ²
Гетерозигота Arg/Gln	Гомозигота (Thr/ Thr)	Гомозигота мутація (А/А)	45 кг/м ²
Гомозигота (Arg/ Arg)	Гомозигота (Thr/ Thr)	Гетерозигота (Т/А)	32,8 кг/м ²
Гомозигота (Arg/ Arg)	Гомозигота (Thr/ Thr)	Гетерозигота (Т/А)	33,2 кг/м ²
Гомозигота Мутація (Gln/Gln)	Гомозигота (Thr/ Thr)	Гетерозигота (Т/А)	29,1 кг/м ²
Гетерозигота Arg/Gln	Гомозигота (Thr/ Thr)	Гомозигота мутація (А/А)	39,8 кг/м ²
Гомозигота (Arg/ Arg)	Гомозигота (Thr/ Thr)	Гетерозигота (Т/А)	32,7 кг/м ²
Гомозигота (Arg/ Arg)	Гомозигота (Thr/ Thr)	Гетерозигота (Т/А)	28,5 кг/м ²
Гомозигота Мутація (Gln/Gln)	Гомозигота (Thr/ Thr)	Гомозигота (Т/Т)	27,1 кг/м ²
Гомозигота (Arg/ Arg)	Гомозигота (Thr/ Thr)	Гомозигота мутація (А/А)	31,1 кг/м ²

TLR2	TLR4	FTO	ІМТ
Гомозигота (Arg/ Arg)	Гомозигота (Thr/ Thr)	Гетерозигота (Т/А)	30,9 кг/м ²
Гетерозигота Arg/Gln	Гомозигота (Thr/ Thr)	Гетерозигота (Т/А)	29,3 кг/м ²
Гомозигота (Arg/ Arg)	Гомозигота (Thr/ Thr)	Гетерозигота (Т/А)	31,1 кг/м ²
Гомозигота Мутація (Gln/Gln)	Гомозигота (Thr/ Thr)	Гомозигота мутація (А/А)	34,8 кг/м ²
Гомозигота (Arg/ Arg)	Гомозигота (Thr/ Thr)	Гетерозигота (Т/А)	30,9 кг/м ²
Гомозигота (Arg/ Arg)	Гомозигота (Thr/ Thr)	Гомозигота мутація (А/А)	33,1 кг/м ²
Гетерозигота Arg/Gln	Гомозигота (Thr/ Thr)	Гетерозигота (Т/А)	31,1 кг/м ²
Гомозигота (Arg/ Arg)	Гомозигота (Thr/ Thr)	Гомозигота мутація (А/А)	32,4 кг/м ²

**Список публікацій здобувача
за темою дисертації**

1. Лагода Д. О., Величко В. І., Венгер Я. І., Нахашева В. Є. Окремі напрямки імуноткорекції у пацієнтів з бронхіальною астмою. *Одеський медичний журнал*. 2018. 3 (167). С. 17–24. (Особистий внесок: проведено огляд літератури; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробку статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовку статті).

2. Daria Lahoda, Velentyna Velychko, Galina Danylchuk Peculiarities of certain immunity indices in patients with bronchial asthma against background of overweight or obesity. *Modern Science*. 2018. N 4. P.107–113. (Особистий внесок: проведено огляд літератури; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробку статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовку статті).

3. Lahoda D. O. Effective of the therapeutic-prophylactic complex in patients with bronchial asthma against the background of excessive body weight or obesity. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. N 10 (8). P. 131–140.

4. Лагода Д. О., Величко В. І., Бажора Я. І. Оцінка поліморфізму генів TLR2, TLR4, FTO у пацієнтів з бронхіальною астмою з надмірною масою тіла або ожирінням в Одеському регіоні. *Молодий вчений*. 2019. № 3 (67). С. 41–46. (Особистий внесок: проведено огляд літератури; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробку статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовку статті).

5. Velychko V. I., Venher Y. I., Lahoda D. O. A responsible patient: from theory to practice on a model of patient with bronchial asthma. *Wiadomości Lekarskie*. 2020. T. LXXIII (3). P. 444–449. (Особистий внесок: проведено огляд літератури; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробку статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовку статті).

6. Lahoda D., Velychko V. Dynamics of changes in the level of IgA in patients with bronchial asthma against the background of excessive body weight or obesity. *Eur J Exp Med.* 2019. N 17 (3). P. 203–208. (Особистий внесок: проведено огляд літератури; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробку статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовку статті).

7. Лагода Д. О., Бажора Я. І. Можливі механізми розвитку бронхіальної астми у пацієнтів на тлі надмірної маси тіла або ожиріння. *Paragraphs in medicine: abstract of International and practice conference, Lublin, 9 march 2017.* Lublin 2017. P. 87–89. (Особистий внесок: проведено огляд літератури; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробку статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовку тез).

8. Лагода Д. О. Дослідження певних ланок вродженого імунітету в пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла. *Relevant Issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine.* abstract of International and practice conference, Lublin, 20–21 October 2017. Lublin 2017. P. 51–53.

9. Лагода Д. О., Величко В. І. Фізична активність пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла. *Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках:* матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Київ, 1–2 грудня 2017. Київ, 2017. С. 87–90. (Особистий внесок: проведено огляд літератури; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробку статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовку тез).

10. Лагода Д. О. Навчання пацієнтів у Астма-школі в умовах ЦПМСД. *Новітні технології у педіатричній науці, практиці та освіті:* матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 12–13 квітня 2018. Одеса, 2018. С. 16.

11. Лагода Д. О. Оцінка субпопуляцій Т-лімфоцитів у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла. *Сучасні теоретичні та*

практичні аспекти клінічної медицини : матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 19–20 квітня 2018. Одеса, 2018. С. 78.

12. Lahoda D. O., Velichko V. I. Investigation of the influence of certain genes on the course of bronchial asthma in the context of overweight or obesity. *The development of medical sciences: problems and solutions*: abstract of International and practice conference, Brno, 27–28 April, 2018. Brno 2018. P. 1–4. (Особистий внесок: проведено огляд літератури; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробку статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовку тез).

13. Лагода Д. О. Еозинофільний катіонний білок-маркер запалення у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння. *Стійка система охорони здоров'я: пріоритизація первинної медико-санітарної допомоги і її інтеграція із спеціалізованою медичною допомогою* : матеріали XVI Регіональної Науково-практичної конференції лікарів. Херсон, 22 червня 2018 р. Херсон 2018. С. 55–57.

14. Лагода Д. О., Величко В. І. Генетичні предиктори тяжкого перебігу бронхіальної астми у пацієнтів з надмірною масою тіла. Компетенції сімейного лікаря в питаннях реабілітації пацієнтів: матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Київ, 5–6 грудня 2019 р. Київ, 2019. С. 30–32. (Особистий внесок: проведено огляд літератури; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробку статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовку тез).

15. Лагода Д. О., Сандул О. І., Бажора Я. І. Вплив забрудненого навколишнього середовища на перебіг бронхіальної астми в Одеському регіоні. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини* : матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 18–19 квітня 2019 р. Одеса, 2018. С. 56. (Особистий внесок: проведено огляд літератури; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробку статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовку тез).

16. Лагода Д. О., Поповкіна А. В. Вплив дозованої ходьби на перебіг бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини* : матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 18–19 квітня 2019 р. Одеса, 2018. С. 58. (Особистий внесок: проведено огляд літератури; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробку статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовку тез).

17. Лагода Д. О. Вплив лікувально-профілактичного комплексу на рівень циркулюючих імунних комплексів у пацієнтів на тлі надмірної маси тіла або ожиріння. *Актуальні питання спадкоємності ведення пацієнта з поліморбідною патологією внутрішніх органів в умовах реформування системи охорони здоров'я України*: матеріали IV Науково-практичної конференції, Одеса, 25–26 квітня 2019 р. Одеса, 2019. С. 19–20

18. Лагода Д. О. Вплив лікувально-профілактичного комплексу на рівень еозинофільного катіонного білку у пацієнтів на тлі надмірної маси тіла або ожиріння. *Актуальні питання внутрішньої медицини* : матеріали III Науково-практичної кардіоревматологічної конференції, Одеса, 7–8 травня 2019 р. Одеса, 2019. С. 35–37.

19. Лагода Д. О., Величко В. І., Данильчук Г. О., Вегер Я. І. Спосіб комплексного лікування та профілактики пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння: пат. 130168 України № u 2018 06162 ; заявл. 04.06.2018 ; опубл. 26.11.2018, Бюл. № 22. (Особистий внесок – брала участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, оформленні патенту). (Особистий внесок: проведено огляд літератури; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробку статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовку тез).

Апробація результатів дисертації

Основні положення та результати дисертаційної роботи оприлюднені таких наукових форумах:

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Проблеми та перспективи сімейної медицини в Україні» (Київ, 2017); форма участі – усна.

2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Нові медичні технології в педіатрії та сімейній медицині» (Одеса, 2017); форма участі – усна.

3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Новітні технології у педіатричній науці, практиці та освіті» (Одеса, 2018); форма участі – усна.


4. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2018); форма участі – усна.

5. XVI регіональна науково-практична конференція лікарів «Стійка система охорони здоров'я: пріоритизація первинної медико-санітарної допомоги і її інтеграція із спеціалізованою медичною допомогою» (Херсон, 2018); форма участі – усна.

6. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2019); форма участі – усна.

7. IV науково-практична конференція «Актуальні питання спадкоємності ведення пацієнта з поліморбідною патологією внутрішніх органів в умовах реформування системи охорони здоров'я в Україні» (Одеса, 2019); форма участі – усна.

Акти впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор Центру
 реконструктивної та відновної
 медицини (Університетська
 клініка) Одеського національного
 медичного університету,
 д.мед.н.,  Муратова Т. М.
 «05» листопада 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб підвищення астма-контролю у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння з допомогою додаткового призначення до базисної терапії фармакологічної корекції препаратом бактеріальним лізатом у дозі 7 мг на день натщесерце протягом 28-30 днів і протівірусний препарат Інозин пронабекс по 1000 мг три рази на добу протягом 3-4 тижнів

2. Найменування установи, автори: кафедра сімейної медицини та загальної практики Одеського національного медичного університету, Аспірант Лагода Д.О.

3. Джерело інформації: Д.О. Лагода, В.І. Величко, Я.І. Венгер, В.Є. Нахашева Окремі напрямки імунокорекції у пацієнтів з бронхіальною астмою. Одеський Медичний журнал. 3 (167) 2018:17-24

4. Назва лікувально-профілактичного закладу: *навікелінізко консумата*
таблетки вивільнення швидкої реконструктивної та відновної медицини
(ІМ) отсару

5. Результати застосування методу:

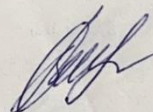
- загальна кількість досліджень - 35;
- позитивні спостереження - 35;
- негативні спостереження - 0;
- невизначені спостереження - 0.

6. Термін впровадження: за період з червня 2018 по вересень 2018

7. Ефективність впровадження: Представлений спосіб дозволяє з високою ефективністю досягати астма контролю за допомогою фармакологічної корекції препаратом бактеріальним лізатом і інозином пронабексом таким чином збільшуючи ефективність комплексної терапії.

8. Зауваження та пропозиції: Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

Заступник директора з
 поліклінічної роботи та експертизи
 тимчасової непрацездатності



В. В. Саморукова

«5» листопада 2018 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор
 НМАПО ім. П.Л. Шупика
 чл.-кор. НАМН України
 проф. Вдовиченко Ю.П.



Вдовиченко 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб покращення комплаєнсу між лікарем та пацієнтом хворим на бронхіальну астму на тлі надмірної маси тіла або ожиріння за допомогою навчання в умовах Астма-школи, що включають теоретичні та практичні заняття з рекомендаціями щодо дієтотерапії, дихальної гімнастики та контрольованого фізичного навантаження на фоні застосування базисної терапії.
- 2. Найменування установи, автори:** кафедра сімейної медицини та загальної практики Одеського національного медичного університету, Аспірант Лагода Д.О.
- 3. Джерело інформації:** Лагода Д.О., Величко В.І., Боброва О.О. Досягнення астма-контролю у пацієнтів з надмірною масою тіла або ожирінням в умовах Астма-школи. Сімейна Медицина. №3 (77) 2018:120-124.
- 4. Де і коли впроваджено:** кафедра сімейної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика, за період з вересня 2018 по цей час, відповідальний: проф. Л.В. Хіміон
- 5. Форма впровадження:** Матеріали використовуються в науково-педагогічному процесі кафедри.
- 6. Зауваження та пропозиції:** Рекомендується до впровадження у педагогічний процес вищих навчальних закладів медичного профілю.

Підпис відповідального за впровадження

Л.В. Хіміон
 «01» «11» 2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб підвищення астма-контролю у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння з допомогою додаткового призначення до базисної терапії фармакологічної корекції препаратом бактеріальним лізатом у дозі 7 мг на день натщесерце протягом 28-30 днів і противірусний препарат Інозин пронабекс по 1000 мг три рази на добу протягом 3-4 тижнів
- 2. Найменування установи, автори:** кафедра сімейної медицини та загальної практики Одеського національного медичного університету, Аспірант Лагода Д.О.
- 3. Джерело інформації:** Д.О. Лагода, В.І. Величко, Я.І. Венгер, В.Є. Нахашева Окремі напрямки імунокорекції у пацієнтів з бронхіальною астмою. Одеський Медичний журнал. 3 (167) 2018:17-24
- 4. Назва лікувально-профілактичного закладу:** впроваджено в клінічну практику денного стаціонару КНП ТКМЛ №2.
- 5. Результати застосування методу:**
 - загальна кількість досліджень - 38;
 - позитивні спостереження - 38;
 - негативні спостереження - 0;
 - невизначені спостереження - 0.
- 6. Термін впровадження:** за період з червня 2018 по вересень 2018
- 7. Ефективність впровадження:** Представлений спосіб дозволяє з високою ефективністю досягати астма контролю за допомогою фармакологічної корекції препаратом бактеріальним лізатом і інозином пронабексом таким чином збільшуючи ефективність комплексної терапії.
- 8. Зауваження та пропозиції:** Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

8. Відповідальний за впровадження:

Завідувач денного стаціонару
КНП ТКМЛ №2

В. Козелюк

Ялінська Г.П.

«30» жовтня 2018 року



« 7 » 11 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб покращення комплаєнсу між лікарем та пацієнтом хворим на бронхіальну астму на тлі надмірної маси тіла або ожиріння за допомогою навчання в умовах Астма-школи, що включають теоретичні та практичні заняття з рекомендаціями щодо дієтотерапії, дихальної гімнастики та контрольованого фізичного навантаження на фоні застосування базисної терапії.
2. Найменування установи, автори: кафедра сімейної медицини та загальної практики Одеського національного медичного університету, Аспірант Лагода Д.О.
3. Джерело інформації: Лагода Д.О., Величко В.І., Боброва О.О. Досягнення астма-контролю у пацієнтів з надмірною масою тіла або ожирінням в умовах Астма-школи. Сімейна Медицина. №3 (77) 2018:120-124.
4. Де і коли введено: КНП Херсонська міська клінічна лікарня ім. С. Карабасова м. Херсон
5. Термін впровадження : з липня 2018 по жовтень 2018
6. Ефективність впровадження: Запропонований спосіб допомагає ефективно підвищити комплаєнс між лікарем та пацієнтом, що хворіє на бронхіальну астму на тлі надмірної маси тіла або ожиріння шляхом підвищення фізичної активності, обізнаності пацієнта у патології та шляхів досягнення астма-контролю та.
7. Зауваження та пропозиції: Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

Підпис відповідального за впровадження

« 7 » листопада 2018 р.

Лагасова В.Є.

ЗАТВЕРДЖУЮ

КЗ ММР "Центр первинної медико-санітарної допомоги № 4"

головний лікар Мотуз Сергій Васильович

«29» лютого 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб покращення комплаєнсу між лікарем та пацієнтом хворим на бронхіальну астму на тлі надмірної маси тіла або ожиріння за допомогою навчання в умовах Астма-школи, що включають теоретичні та практичні заняття з рекомендаціями щодо дієтотерапії, дихальної гімнастики та контрольованого фізичного навантаження на фоні застосування базисної терапії.

2. Найменування установи, автори: кафедра сімейної медицини та загальної практики Одеського національного медичного університету, Аспірант Лагода Д.О.

3. Джерело інформації: Лагода Д.О., Величко В.І., Боброва О.О. Досягнення астма-контролю у пацієнтів з надмірною масою тіла або ожирінням в умовах Астма-школи. Сімейна Медицина. №3 (77) 2018:120-124.

4. Де і коли впроваджено:
 КЗ ММР Центр первинної медико-санітарної допомоги №4 м. Миколаїв

5. Термін впровадження : з липня 2018 по жовтень 2018

6. Ефективність впровадження: Запропонований спосіб допомагає ефективно підвищити комплаєнс між лікарем та пацієнтом, що хворіє на бронхіальну астму на тлі надмірної маси тіла або ожиріння шляхом підвищення фізичної активності, обізнаності пацієнта у патології та шляхів досягнення астма-контролю та.

7. Зауваження та пропозиції: Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

Підпис відповідального за впровадження
 Відповідальна за впровадження Заступник головного лікаря з медичного
 обслуговування Присяжнюк Ольга Олегівна

«29» лютого 2018 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

в.о. Ректора ОНМедУ

д. мед. н., проф., Дубініна В.Г.

201 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб підвищення астма-контролю у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння з допомогою додаткового призначення до базисної терапії фармакологічної корекції препаратом бактеріальним лізатом у дозі 7 мг на день натщесерце протягом 28-30 днів і противірусний препарат Інозин пронабекс по 1000 мг три рази на добу протягом 3-4 тижнів

2. Найменування установи, автори: кафедра сімейної медицини та загальної практики Одеського національного медичного університету,

Аспірант Лагода Д.О.

3. Джерело інформації: Д.О. Лагода, В.І. Величко, Я.І. Венгер, В.Є. Нахашева Окремі напрямки імунокорекції у пацієнтів з бронхіальною астмою. Одеський Медичний журнал. 3 (167) 2018:17-24

4. Де і коли впроваджено:

Кафедра загальної практики ОНМедУ

за період з вересня 2018 по цей час

5. Форма впровадження: Матеріали використовуються в науково-педагогічному процесі кафедри.

6. Зауваження та пропозиції: Рекомендується до впровадження у педагогічний процес вищих навчальних закладів медичного профілю.

Підпис відповідального за впровадження

завідувач кафедри загальної практики,

д. мед. н., проф., Волошина О.Б.

« 5 » листопада 2018 р.

Від імені О.Б. Волошиної
Виконувач секретаря ОНМедУ, проф.

Василь Р.С.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор ХМАПО

О.М. Хвисьюк

«30» лютого 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб покращення комплаєнсу між лікарем та пацієнтом хворим на бронхіальну астму на тлі надмірної маси тіла або ожиріння за допомогою навчання в умовах Астма-школи, що включають теоретичні та практичні заняття з рекомендаціями щодо дієтотерапії, дихальної гімнастики та контрольованого фізичного навантаження на фоні застосування базисної терапії.

2. Найменування установи, автори: кафедра сімейної медицини та загальної практики Одеського національного медичного університету,

Аспірант Лагода Д.О.

3. Джерело інформації: Лагода Д.О., Величко В.І., Боброва О.О. Досягнення астма-контролю у пацієнтів з надмірною масою тіла або ожирінням в умовах Астма-школи. Сімейна Медицина. №3 (77) 2018:120-124.

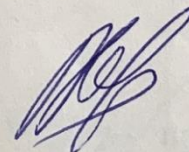
4. Де і коли впроваджено: кафедра загальної практики-сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти за період з вересня 2018 по цей час

5. Форма впровадження: Матеріали використовуються в науково-педагогічному процесі кафедри.

6. Зауваження та пропозиції: Рекомендується до впровадження у педагогічний процес вищих навчальних закладів медичного профілю.

Відповідальний за впровадження

професор



Корж О.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний
університет імені І.Я. Горбачевського

МОЗ України»

проф. Шульгай А.Г.

«30» жовтня 2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб підвищення астма-контролю у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння з допомогою додаткового призначення до базисної терапії фармакологічної корекції препаратом бактеріальним лізатом у дозі 7 мг на день натщесерце протягом 28-30 днів і противірусний препарат Інозин пронабекс по 1000 мг три рази на добу протягом 3-4 тижнів

2. Найменування установи, автори: кафедра сімейної медицини та загальної практики Одеського національного медичного університету,

Аспірант Лагода Д.О.

3. Джерело інформації: Д.О. Лагода, В.І. Величко, Я.І. Венгер, В.Є. Нахашева Окремі напрямки імунокорекції у пацієнтів з бронхіальною астмою. Одеський Медичний журнал. 3 (167) 2018:17-24

4. Де і коли впроваджено: впроваджено в педагогічний процес кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини ТДМУ.

за період з вересня 2018 по цей час

5. Форма впровадження: Матеріали використовуються в науково-педагогічному процесі кафедри.

6. Зауваження та пропозиції: Рекомендується до впровадження у педагогічний процес вищих навчальних закладів медичного профілю.

Відповідальний за впровадження

завідувач кафедри

первинної медико-санітарної допомоги та

загальної практики-сімейної медицини ТДМУ

проф. Бабінець Л.С

«30» жовтня 2018 року