

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ МОЛОДІ І СПОРТУ УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ

УДК: 616.248+616.24-002-007.272]-008-07-085:612.112.083.1(043.3)

Небоян Євгеній Борисович

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХОЗЛ ПРИ
НАЯВНОСТІ АТОПІЧНОГО ФАКТОРУ

14.01.38 - загальна практика – сімейна медицина

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник:

Канд. мед. наук, доцент

Винниченко Людмила Боголюбівна

Суми – 2016

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ХОЗЛ- хронічне обструктивне захворювання легень

БА – бронхіальна астма

ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень

СН – серцева недостатність

ФЗД- функція зовнішнього дихання

ФВ - фракція викиду

Ig – імуноглобулін

ГКС – глюкокортикостероїди

ІГКС – інгаляційні глюкокортикостероїди

ОФВ1 – об'єм форсованого видиху за першу секунду

САТ - COPD Assessment Test - опитувальник з якості життя хворих на ХОЗЛ

Зміст

ВСТУП.....	4
Мета і задачі дослідження.	5
Розділ 1. Огляд літератури	8
ОСНОВНІ ФАКТОРИ ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ І ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ...	8
1.1 Визначення поняття хронічного обструктивного захворювання легень, поширеність, етіопатогенез, класифікація, лікування.....	8
1.2 Роль atopічного фактору на перебіг ХОЗЛ	14
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	17
2.1. Клінічна характеристика досліджуваних хворих.....	17
2.2 Методи дослідження:	19
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ В ПОЄДНАННІ З АТОПІЧНИМ ФАКТОРОМ ТА ХВОРИХ НА ХОЗЛ БЕЗ АТОПІЧНОГО ФАКТОРУ	22
3.1 Результати клінічних методів обстеження у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з atopічним фактором та хворих на ХОЗЛ без atopічного фактору.	22
3.2 Оцінка динаміки клінічних показників в досліджуваних групах I та II після проведеного лікування.....	27
РОЗДІЛ 4. ОБГОВОРЕННЯ ТА АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ КЛІНІЧНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ ПРИ НАЯВНОСТІ АТОПІЧНОГО ФАКТОРУ	30
4.1. Характеристика хворих, що прийняли участь у дослідженні:	30
Висновки.....	32
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	33
Використана література	34

ВСТУП

Патогенез хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) є складним і недостатньо вивченим. Відомо, що atopічний фактор досить часто спостерігається при бронхіальній астмі (БА) і має значний вплив на її перебіг, проте невідомо щодо його частоти та впливу на перебіг ХОЗЛ.

Атопія (походить від грецького *atopos*, що означає "не на місці") визначається як спадкова схильність виробляти імуноглобулін Е (IgE) - антитіла проти розповсюджених алергенів навколишнього середовища.

Підвищений рівень IgE може призвести до клінічного прояву atopічних захворювань, таких як алергічний риніт, atopічний дерматит, екзема, бронхіальна астма, т.інше.

При бронхіальній астмі більшість пацієнтів мають atopічний фенотип, з чим пов'язані легший перебіг хвороби і краща функція легень. Крім того, добре відомо, що хворі на atopічну БА краще реагують на кортикостероїди у порівнянні з неatopічними. Виявлення та лікування алергії у таких пацієнтів є провідним у досягненні успішного менеджменту.

Навпаки, при ХОЗЛ, основною причиною захворюваності є фактор паління, який призводить до нейтрофільного запалення стінки бронхів з подальшим її ремоделюванням, прогресуванням захворювання та смертю пацієнтів.

У 1990 р. ХОЗЛ займало 12-те місце серед причин смерті, а до 2020 р., за прогнозами ВООЗ це захворювання займатиме 3-тє місце у світі.

На сьогоднішній день ми маємо міжнародні діагностичні та лікувальні рекомендації щодо ведення хворих на ХОЗЛ, проте ці рекомендації не враховують фактору atopії у таких пацієнтів. Значною мірою така ситуація зумовлена недостатніми знаннями про роль atopії в патогенезі і наслідках ХОЗЛ.

В літературі також повідомляється що atopія є можливим фактором ризику розвитку ХОЗЛ 10-13. Тому інтерес до пошуку зв'язку між atopією та ХОЗЛ і вплив цього фактору на перебіг захворювання невпинно зростає.

Розуміння цієї проблеми має клінічне значення, оскільки може сприяти диференціювати тактику ведення пацієнтів в залежності від присутності або відсутності atopічного фактору.

Мета і задачі дослідження.

Метою наукової роботи є покращення лікування хворих на ХОЗЛ шляхом вивчення особливостей перебігу ХОЗЛ при наявності atopічного фактору.

Відповідно до поставленої мети були визначені наступні задачі дослідження:

1. Визначити з якою частотою спостерігається atopічний фактор у хворих на ХОЗЛ;
2. Визначити фактори, які асоціюють із atopією у хворих на ХОЗЛ (вік, стать, вага, фактор паління);
3. Вивчити особливості клінічного перебігу ХОЗЛ при наявності atopічного фактору (інтенсивність кашлю, виділення мокротиння, показники функції зовнішнього дихання, частота та продовжуваність загострення протягом року);
4. Оцінити ефективність комплексного лікування ХОЗЛ при наявності atopічного фактору.

Об'єкт дослідження – хворі на ХОЗЛ при наявності atopічного фактору.

Предмет дослідження – клінічні прояви, дані інструментальних і лабораторних методів обстеження у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з atopічним фактором.

Методи дослідження: при виконанні дослідження використовували загальноприйняті методи клінічного та лабораторного обстеження, об'єктивне обстеження хворих із вимірюванням артеріального тиску, ехокардіографію, спірографію, специфічні опитувальники якості життя пацієнтів.

Практичне значення одержаних результатів

На підставі проведених досліджень ми дійшли висновку, що атопія присутня у пацієнтів з ХОЗЛ та поширеність атопії вища у чоловіків, пацієнтів з надлишковою масою тіла / ожирінням і молодших за віком.

Наші результати ясно показують, що не слід забувати про атопічний статус в звичайних діагностичних обстеженнях при ХОЗЛ.

Атопічний фактор у хворих на ХОЗЛ асоціював із підвищенням частоти загострень ХОЗЛ.

Науково обґрунтовано та доведено більшу ефективність інгаляційних кортикостероїдів у пацієнтів на ХОЗЛ при наявності атопічного фактору.

Особистий внесок здобувача

Робота виконана на кафедрі сімейної медицини з курсом ендокринології та на базі КУСМКЛ № 1. Представлені в роботі матеріали є особистим внеском автора.

Огляд літератури, підбір та обробка фактичного матеріалу, розподіл хворих на групи, теоретичне обґрунтування, статистична обробка матеріалу виконані автором самостійно. Підготовка матеріалів до друку проводилась сумісно з науковим керівником.

Апробація результатів дослідження. Матеріали магістерської роботи доповідались і обговорювались на підсумкових науково-практичних конференціях студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів СумДУ у квітні 2015, 2016 р. Робота апробована на засіданні кафедри сімейної медицини з курсом ендокринології Медичного Інституту СумДУ 20 квітня 2016 р.

Обсяг і структура магістерської роботи. Матеріали викладені на 37 сторінках машинопечатного тексту. Робота складається з вступу, огляду літератури, розділу власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел. Серед них 22 праці кирилицею та 9 латиною, що складає 3 сторінки. Робота ілюстрована 7 таблицями та 8 рисунками.

Розділ 1. Огляд літератури

ОСНОВНІ ФАКТОРИ ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ І ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

1.1 Визначення поняття хронічного обструктивного захворювання легень, поширеність, етіопатогенез, класифікація, лікування.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – захворювання, яке характеризується не повністю зворотним обмеженням прохідності дихальних шляхів, що, як правило, прогресує і асоціюється із незвичною запальною відповіддю легень на шкідливі частки або гази, основним чином, пов'язані з палінням [19].

Етіологія

Головний чинник ризику ХОЗЛ у 80—90 % випадків — це тютюнопаління (індекс паління становить 10—20 пачко-років).

В світі нараховується близько 1,3 млрд. людей, які палять щодня. За статистикою число чоловіків, які палять, має тенденцію до зниження, але серед жінок – значно збільшується.

Як очікується, до 2025р. більше 500 млн. жінок будуть палити, що складе близько 20 % жіночого населення планети (в порівнянні з нинішніми 12 %). Кожна 3-тя жінка у віці 18-19 років палить.

До зовнішніх чинників ризику розвитку ХОЗЛ також належать промислові та побутові шкідливі викиди (повітряні поллютанти, гази і випари хімічних сполук, продукти згоряння біоорганічного палива).

Серед головних професійних чинників ризику найбільшої шкоди завдає пил, що містить кадмій і кремній. Серед професій із підвищеним ризиком розвитку ХОЗЛ — шахтарі, будівельники, праця яких передбачає контакт із цементом, робітники металургійної промисловості (гаряче оброблення металів), залізничники, працівники виробництві з перероблення зерна, бавовни, виробництва паперу.

Інфекції (дитячі інфекції з тяжким перебігом, респіраторні інфекції, ВІЛ-інфекція); низький соціально-економічний статус (недостатнє харчування, скупченість, переохолодження, шкідливі звички) також є чинниками ризику розвитку ХОЗЛ.

Внутрішні чинники ризику: генетична схильність до генетично зумовлених чинників ризику належать спадковий дефіцит α_1 -антитрипсину, який призводить до розвитку емфіземи, ХОЗЛ і формування бронхоектазів. Але внесок цього чинника у формування ХОЗЛ значно менший, ніж тютюнопаління[20].

Патогенез

Під впливом зовнішніх факторів, здебільшого тютюну, особливо в осіб, які мають генетичну схильність до захворювання (спадковий дефіцит α_1 -антитрипсину) та ГРБ, розвивається нейтрофільний запальний процес. Запальний процес при ХОЗЛ характеризується збільшенням кількості нейтрофілів, макрофагів і Т-лімфоцитів (особливо CD8+) у різних ділянках легень. У деяких пацієнтів може бути збільшення числа еозинофілів, особливо, під час загострення захворювання. Запальні клітини здатні вивільняти різні цитокіни й медіатори запалення, серед яких слід зазначити лейкотрієн B₄, ІЛ-8 і ФНП- α .

Крім запалення, у патогенезі ХОЗЛ значну роль відіграють дисбаланс протеаз та антипротеаз (збільшення продукції або активності перших та інактивація або зниження продукції останніх). Оксидантний стрес теж призводить до дисбалансу в цій системі. Сигаретний дим (можливо й інші фактори ризику при ХОЗЛ) може викликати оксидантний стрес, що, з одного боку, активізує клітини запалення (макрофаги, нейтрофіли) до виділення протеїназ, а з іншого боку, зменшує (або інактивує) різні антипротеїнази шляхом окиснювання.

Нейтрофільна еластаза має відношення не тільки до паренхіматозної деструкції, але також є дуже потужним індуктором секреції слизу й гіперплазії слизуватих залоз. Гіперпродукція протеаз і гальмування активності їх

інгібіторів призводить до дисбалансу системи протеази-антипротеази. Маркерами оксидантного стресу є пероксид водню, оксид азоту й продукти перекисного окислювання ліпідів (ізопростан $F_{2\alpha}$ -III). В підвищених кількостях вони можуть бути виявлені в легенях, конденсаті видихуваного повітря, сечі курців хворих на ХОЗЛ.

Оксидантний стрес викликає:

- окиснювання різних біологічних молекул, що призводить до дисфункції або загибелі клітин;
- ушкодження екстрацелюлярного матриксу;
- інактивацію ключових механізмів антиоксидантного захисту[21].

Таблиця 1.1

Ознаки стадії (ступеня тяжкості перебігу) ХОЗЛ[22]

Стадія та ступінь тяжкості перебігу ХОЗЛ	Ознаки ХОЗЛ
I, легкий	- $ОФВ_1/ФЖЄЛ < 70 \%$ - $ОФВ_1 \leq 80 \%$ від належних - звичайно, але не завжди, хронічний кашель, виділення харкотиння
II, помірний	- $ОФВ_1/ФЖЄЛ < 70 \%$ - $50 \% \leq ОФВ_1 < 80 \%$ від належних - симптоми прогресують, з'являється задишка при фізичному навантаженні та під час загострень
III, тяжкий	- $ОФВ_1/ФЖЄЛ < 70 \%$ - $30 \% \leq ОФВ_1 < 50 \%$ від належних

	-збільшення задишки, повторні загострення,що погіршує якість життя хворих
IV, дуже тяжкий	- ОФВ ₁ /ФЖЄЛ < 70 % *, ОФВ ₁ < 30 % від належних, або ОФВ ₁ < 50 % від належних з наявністю хронічної легеневої недостатності - подальше прогресування симптомів, якість життя значно погіршена, загострення можуть загрожувати життю

Лікування ХОЗЛ направлене на зменшення частоти та тяжкості загострення, розвитку ускладнень, покращення фізичної толерантності та якості життя хворого [16].

Основні принципи терапії хворих на ХОЗЛ: поступове нарощування інтенсивності лікування в залежності від ступеня тяжкості перебігу захворювання; регулярність, постійність базисної терапії відповідно до ступеня тяжкості перебігу захворювання; варіабельність індивідуальної відповіді на лікування визначає необхідність проведення уважного та регулярного моніторингу клініко-функціональних ознак захворювання [4].

У лікуванні ХОЗЛ перевагу має інгаляційний шлях введення ліків - бронхолітиків, інгаляційних кортикостероїдів, комбінованих препаратів. Бронходилатаційна терапія займає головне місце в симптоматичній терапії ХОЗЛ і призначається базисно з метою попередження або зменшення персистуючих симптомів, а також і “за потребою” для зняття окремих гострих симптомів.

Бронхолітики покращують бронхіальну прохідність, покращують спорожнення легень, зменшуючи гіперінфляцію; покращують фізичну витривалість.

Інгаляційні форми бронхолітиків:

1. Інгаляційні β_2 -агоністи короткої дії (сальбутамола сульфат, фенотерола гідробромід) мають порівняно швидкий початок бронхолітичного ефекту, який є дозозалежним і триває на протязі 4 - 6 годин.
2. Пролонгованої дії інгаляційні β_2 -агоністи (сальметерол, формотерола фумарат) спричиняють більш сильний і сталий ефект на протязі 12 годин і більше, мають деяку протизапальну дію.
3. Інгаляційний холінолітик короткої дії (іпратропію бромід) характеризується дозозалежним ефектом із більш повільним початком і більшою тривалістю дії, ніж β_2 -агоністи короткої дії.

Довготривалої дії холінолітик (тіотропію бромід) протягом 24 годин і більше, спричиняє сталий, значно сильніший бронхолітичний ефект ніж іпратропіум, має деяку протизапальну дію [25, 29, 35].

Довготривале застосування пролонгованої дії бронхолітиків (β_2 -агоніста або холінолітика) або їх поєднане призначення в залежності від тяжкості ХОЗЛ позитивно впливає на функцію дихання (покрощує бронхіальну прохідність, зменшує гіперінфляцію легень, оптимізує структуру загальної ємності легень), значно зменшує задишку - найбільш обтяжливий симптом у хворих на ХОЗЛ, підвищує фізичну витривалість, покращує загальний стан здоров'я та якість життя хворих, зменшує кількість загострень захворювання та числа госпіталізацій.

Отже, регулярне лікування інгаляційними бронхолітиками пролонгованої дії більш ефективно і зручне, ніж терапія бронхолітиками короткої дії, але дещо більш вартісне.

Ксантини мають менш виражену бронхолітичну дію, потенційно токсичні. У той же час, окрім можливої додаткової бронходилатації, ксантини спричиняють деякий протизапальний ефект, підвищують силу дихальних м'язів. Ксантини є бронхолітиками другого вибору, можуть з метою підвищення ефективності лікування додаватись до попередньо призначених бронхолітиків першого вибору (β_2 -агоністів і/ або холінолітиків) при важкому і дуже важкому перебігу ХОЗЛ.

В базисній терапії ХОЗЛ призначаються інгаляційні ГКС за специфічними показаннями. Оральні ГКС рекомендується призначати тільки при загостреннях ХОЗЛ.

Довготривале призначення оральних ГКС у базисній терапії ХОЗЛ не рекомендується, зважаючи на небажані системні наслідки та побічну дію такої терапії (стероїдна міопатія, м'язева слабкість, зниження функціональних можливостей, легенева недостатність).

Інгаляційні ГКС призначаються в довготривалій базисній терапії ХОЗЛ (у хворих III, IV стадій захворювання, при $ОФВ_1 < 50\%$ належних, частих 3 та більше за останні три роки, загостреннях). При цьому зменшується частота тяжких загострень, кількість госпіталізацій, покращується загальний стан здоров'я та якість життя хворих, знижується смертність, обумовлена всіма причинами при ХОЗЛ.

Ефективна комбінація інгаляційних ГКС і β_2 -агоністів пролонгованої дії. Інше фармакологічне лікування: протизапальні засоби нестероїдної дії (фенспірида гідрохлорид) призначаються при нетяжких загостреннях та в складі базисної терапії протягом 2 - 5 місяців після загострення ХОЗЛ; протигрипозна вакцинація може зменшити тяжкість загострення та смертність хворих на ХОЗЛ.

Антиоксиданти: ацетилцистеїн зменшує частоту загострень. Рекомендується призначати пацієнтам із частими загостреннями, анамнезом тяжкого паління.

Антибіотики показані у випадку доведеного інфекційного загострення ХОЗЛ.

Протирецидивна терапія хворих ХОЗЛ проводиться 2 рази на рік. Вона включає:

1. Прийом адаптогенів;
2. Застосування бронходилататорів і відхаркуючих;
3. Фізіотерапевтичне лікування;
4. ЛФК, масаж, загартовування;

5. Санація вогнищ інфекції;
6. Санаторно-курортне лікування.

Загально відомим негативним фактором використання β_2 -агоністів є почастищення серцевого ритму, збільшення ризику гіпокаліємії та гіпомагніємії та збільшення ризику раптової смерті. У пацієнтів із ХСН використання β_2 -агоністів повинно обмежуватися більш безпечними пролонгованими їх формами (сальметерол, формотерол) при регулярному контролі ЧСС, ЕКГ і рівня К у плазмі.

Прийом метилксантинів активує симпато-адреналову систему, що може супроводжуватися почастищенням ритму, підвищенням ектопічної активності міокарду та гіпокаліємії. Іншим недоліком цієї групи препаратів при ХСН є їх печінковий метаболізм і підсилення дії при сумісному прийомі з фуросемідом. У зв'язку з цим, не треба призначати їх в якості препаратів першої лінії, поєднувати з β_2 -агоністами, а лікування ними треба проводити в зменшених дозах та під контролем клінічної симптоматики, ЕКГ, електролітів плазми та печінкових проб.

1.2 Роль atopічного фактору на перебіг ХОЗЛ

Атопія розглядається як імунопатологія, що лежить в основі формування БА. У реалізації atopічних реакцій особливо важливу роль відіграють інтерлейкіни: IL - 4, IL - 5, IL - 9, IL - 13, віднайдені переважно Т-хелперами 2 типу (h - 2) [6]. Формування запалення, що лежить в основі алергічних реакцій, пов'язують з переважанням Th-2 типу імунної відповіді (гуморального) над h-1 (клітинним) з відповідною продукцією цитокінів. Різний характер дисбалансу зазначених типів виявлений у хворих з atopічною та змішаною формами БА, проте вираженість цього дисбалансу спостерігається тільки при atopічній БА [7].

Існує й інша точка зору на роль зазначених субпопуляцій Т-лімфоцитів у патогенезі БА, в якій стверджується роль обох популяцій у розвитку БА і заперечується перевага h - 2 клітин [8].

Клінічні дослідження показують, що в міру збільшення тривалості захворювання, відзначається поступове зменшення або зникнення ознак атопії і потім приєднання симптомів бактеріальної інфекції [9]. Відзначено, що з віком зменшується здатність синтезувати IgE і, отже, зменшується можливість виникнення алергічних проявів.

Умови праці можуть по різному впливати на розвиток ХОЗЛ, включаючи безпосередню участь у формуванні захворювання (як причинний фактор) або грати роль синергістів, посилюючи патогенний ефект куріння. У результаті подібної комбінації ХОЗЛ, як правило, переходить у важку стадію зі значними порушеннями функції легень і системними ураженнями, що приводять до ранньої інвалідності і передчасної смерті [5].

Існує гіпотеза, що властивості деяких професійних агентів можуть бути асоційовані з окремими рисами фенотипу хворих, наприклад атопією, т. К. Багато повітряні поллютанти являються синтетайзерами, які можуть вступати у взаємодію з генами людини [23].

Випадки сінної лихоманки і симптоми астми були зареєстровані в 2 рази частіше серед тих, хто працював з виробничими аерозолями. За результатами останніх досліджень зарубіжних авторів [24], адитивний ефект від експозиції аерозолів і наявності атопії вище синергічної дії сигарет. Датська гіпотеза вказує на те, що ендогенні фактори (стать, вік), навколишнє середовище (алергени, професійні шкідливості та куріння) і генотип грають спільну роль у розвитку захворювань органів дихання.

Очевидно, що атопія, незалежно від бронхіальної гіперреактивності, має велике значення в патогенезі ХОЗЛ. Це було підтверджено масовими медичними дослідженнями, в результаті яких виявлено випадки ХОЗЛ, асоційовані не стільки з курінням, скільки з професійними аерозолями і полінози [25-27].

В інших дослідженнях була виявлена зворотний зв'язок між атопією, виявленої на підставі підвищеного рівня імуноглобуліну Е (IgE), і величиною індексу Тиффно, незалежно від статусу куріння [25,26].

Висловлено думку, що гени, що кодують інтерлікіни (IL) 13 і IL17F, могли бути залучені в основну модель генетичних факторів, відповідальних за atopією, астму та ХОЗЛ. Остання гіпотеза припускає роль виробничих аерозолів в якості дозволяє фактора розвитку atopії шляхом підвищення рівня IgE. Подальший контакт з сенсізаторами може призвести до появи астмоподобних симптомів [28].

Поява персистируючих хрипів при експозиції аерозолів може бути результатом гіперчутливості дихальних шляхів, що є основною рисою бронхіальної астми (БА), і сприяти розвитку ХОЗЛ. Частота розвитку ХОЗЛ у пацієнтів з БА або наявністю гіперчутливості дихальних шляхів в даний час реєструється все частіше [29].

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика досліджуваних хворих

Для дослідження пацієнти були підібрані в пульмонологічному відділенні КУ «СМКЛ №1» м. Суми. Протягом 2015-2016 рр. обстежено 230 хворих на ХОЗЛ середнього і тяжкого ступеня віком від 37 до 78 років.

I групу склали 42 пацієнти (18,3%), хворих на ХОЗЛ у поєднанні з atopічним фактором. Серед них – 36 чоловіків (85,7%) і 6 жінок (14,3%). Середній вік хворих I групи склав $52 \pm 5,3$ років.

Пацієнти II групи - 188 (81,7%) хворих на ХОЗЛ без atopічного фактору, серед них 130 чоловіків (69,1%) та 58 жінок (30,9%), вік в середньому складав $53 \pm 4,8$ років.

Характеристики atopічних і неatopічних хворих на ХОЗЛ за віком представлені у таблиці 2.1

Таблиця 2.1

Характеристики atopічних і неatopічних хворих на ХОЗЛ за віком

Вік	Атопічні n=42 (%)	Неатопічні n=188 (%)
35-40 років	24 (57,14)	28 (14,89)
50-60 років	11 (26,19)	66 (35,1)
60-70 років	5 (11,9)	78 (41,49)
>70 років	2 (4,76)	16 (8,51)

Характеристики atopічних і неatopічних хворих на ХОЗЛ за гендерною стратифікацією представлена в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Характеристики atopічних і неatopічних хворих на ХОЗЛ за гендерною стратифікацією

Вихідні змінні	Чоловіки (166 пацієнтів)			Жінки (64 пацієнтів)		
	Atopічні	Неatopічні	p. value	Atopічні	Неatopічні	p. значення
	n = 36	n = 130		n = 6	n = 58	
Вік, роки	52.0 (48.0–58.0)	53.0 (48.0–59.0)	0.164	50.0 (46.0–58.7)	51.0 (47.0–58.0)	0.391
Зріст, см	176 (172–181)	176 (171–180)	0.403	160.5 (160.5–169.7)	161 (160–169)	0.494
Вага, кг	79.0 (72.0–88.0)	78.0 (70.0–85.0)	0.017	64.0 (58.5–73.7)	62.0 (55.0–70.0)	0.206
ІМТ кг/м ²	25.3 (23.5–27.5)	24.8 (22.6–27.1)	0.016	23.8 (21.8–25.9)	22.9 (21.0–25.4)	0.205
Знижена вага (<18.5)	1(2.8%)	2(1.6%)		0 (0.0%)	3 (5.2%)	
Нормальна вага (18.5–24.9)	15 (41.7%)	67 (51.5%)	0.102 [#]	4 (66.7%)	37 (63.8%)	0.277 [#]
Надмірна вага/Ожиріння (≥25)	20 (55.6%)	61(46.9%)		2 (33.3%)	18 (31.0%)	
Пачкороти куріння	40.0 (29.2–55.5)	38.7 (28.5–50.0)	0.288	32.5 (26.7–36.0)	29.9 (21.3–39.0)	0.462
ОФВ1, л*	2.7 (2.4–3.3)	2.8 (2.3–3.2)	0.680	2.1 (1.6–2.4)	2.0 (1.7–2.4)	0.904
ОФВ1 % належ.*	65.7 (69.4–87.0)	65.3 (68.1–89.1)	0.685	68.4 (63.6–89.2)	69.8 (70.5–88.5)	0.666
ОФВ1%ЖСЛ*	65.9 (56.7–68.5)	65.4 (58.1–68.7)	0.443	66.4 (61.4–70.0)	65.5 (60.9–70.4)	0.823
Оборотність% належ.	2.9 (0.8–5.2)	2.8 (0.0–5.4)	0.932	3.2 (0.3–7.6)	2.9 (0.0–5.5)	0.323
Загальний ІgЕ, kU/л**	248.5 (84.0–617.2)	37.0 (15.0–82.0)	<0.0001	161.0 (25.5–1373.0)	28.0 (13.0–75.0)	0.002

Дані представлені у вигляді середніх значень (діапазон межквартильний) або номер (%). Виділені р-значення нижче, ніж 0,05 вказують на значні відмінності між atopічними і неatopічними хворими серед чоловіків і жінок.

* Респіраторні функціональні тести проводилися через 15 хв після 4-х вдихів по 100 мкг, всього 400 мкг, Вентоліну.

** Доступні в 230 пацієнтів.

Р. значення відноситься до Chi²-квадрат аналізу між класами ІМТ і atopії.

Відмінності в поширеності респіраторних симптомів між atopічними і неatopічними хворими на початку дослідження були проаналізовані з використанням χ^2 тесту. Багатократну логістичну регресію, скориговану за статтю, віком, індексом маси тіла і пачкороками, проводили для кожного симптому окремо для дослідження зв'язку між atopією і респіраторними симптомами на базовому рівні. Цей аналіз був проведений для всіх пацієнтів, розділених за статтю, для дослідження взаємодії між atopією і статтю.

2.2 Методи дослідження:

а) Діагноз ХОЗЛ встановлювали згідно з наказом МОЗ України № 555 від 27.06.13, та положеннями, сформульованими в документі GOLD (Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2011 р.): на основі даних анамнезу, загально клінічного обстеження, ЕКГ, ЕхоКС, рентгенографії органів грудної клітки, визначення функції зовнішнього дихання (ФЗД).

б) Дослідження ФЗД проводили за загальноприйнятою методикою на апараті “Комплекс спірографічний - Спіроком”, виробник НАУ ”ХАІ”. Визначали об’єм форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁), форсовану життєву ємкість легень (ФЖЕЛ), індекс Тифно - ОФВ₁/ФЖЕЛ, максимальну об’ємну швидкість під час видиху на рівні 25% ФЖЄЛ (МОС25), 50% ФЖЄЛ (МОС50), 75% ФЖЄЛ (МОС75).

с) Спірометрію, використовуючи критерії Американського Торакального Товариства, було проведено на початку і далі з періодичністю раз у 3 місяці. Вихідні значення Європейського Респіраторного Товариства були використані для розрахунку ОФВ₁ % від належного. Вираженість задишки оцінювали за шкалами mMRC (Medical Research Council Dyspnoea Scale), (GOLD, 2011) [8].

д) вираженість респіраторних симптомів оцінювали на початку і в кінці дослідження. Симптоми, що аналізувались у цьому дослідженні такі: 1) кашель,

2) виділення харкотиння, 3) хрипи/свист у грудях, 4) напади задишки після фізичної активності, 5) всі проблеми з диханням, 6) ранкове почуття скутості у грудях. На базовому рівні були оцінені зріст, вага, відношення до паління.

е) Атопія визначалася у всіх досліджуваних пацієнтів методом ІФА, що виявляє специфічні IgE.

ф) Динаміку якості життя та суб'єктивного стану хворих визначали за допомогою опитувальника САТ (COPD Assessment Test). Тест містить 8 пунктів, які характеризують статус здоров'я пацієнтів, кожен із яких, виражений у балах від 0 до 5 (Таблиця 2.3).

г) Методика лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з атопічним фактором і без атопічного фактору: I і II групи пацієнтів розділили на дві підгрупи Ia і Ib та IIa і IIb в кількості по 21 і 94 відповідно.

Пацієнти підгруп Ia і IIa отримували Зафірон "Adamed" Sp. z.o.o, капсули в дозі 12 мкг, по 1 капсулі per os 2 рази на добу протягом одного року.

Пацієнти підгруп Ib і IIb отримували Симбікорт Турбохайлер, Астра Зенека в дозі 160/4,5 мкг 2 рази на добу протягом одного року.

Таблиця 2.3

Тест оцінки ХОЗЛ (COPD Assessment Test (CAT))

	БАЛИ						
Я взагалі не кашляю	0	1	2	3	4	5	Я кашляю постійно
У мене в грудях зовсім немає харкотиння (слизу)	0	1	2	3	4	5	Мої груди повністю заповнені харкотинням (слизом)
Мені зовсім не тисне в грудях	0	1	2	3	4	5	Мені дуже сильно тисне в грудях
Коли я йду під гору або підіймаюся сходами на один марш, я не відчуваю задишки	0	1	2	3	4	5	Коли я йду під гору або підіймаюся сходами на один марш, я відчуваю дуже сильну задишку
Я займаюся будь-якими домашніми справами без обмежень	0	1	2	3	4	5	Я займаюся домашніми справами з великими обмеженнями
Виходячи з дому, я почувуюся впевнено, незважаючи на захворювання легені	0	1	2	3	4	5	Виходячи з дому, я почувуюся невпевнено через захворювання легені
Я міцно сплю	0	1	2	3	4	5	Я погано сплю через захворювання легені
У мене багато енергії	0	1	2	3	4	5	У мене зовсім немає енергії

Загальний рахунок Тесту САТ визначається як сума балів відповідей на кожне з восьми запитань. Оцінка задишки ≥ 2 (mMRC) та загальна сума балів Тесту з оцінки ХОЗЛ (САТ) ≥ 10 свідчать про вираженість симптомів ХОЗЛ.

h) Обробка результатів дослідження проводилася методами параметричної та непараметричної статистики. Використовувався пакет статистичних програм Microsoft Excel 10.0, реалізованих на PC MSI Pentium Dual-Core CPU T4400.

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ В ПОЄДНАННІ З АТОПІЧНИМ ФАКТОРОМ ТА ХВОРИХ НА ХОЗЛ БЕЗ АТОПІЧНОГО ФАКТОРУ

3.1 Результати клінічних методів обстеження у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з atopічним фактором та хворих на ХОЗЛ без atopічного фактору.

Дані таблиці 2.1 показують, що у віковій групі хворих 35-40 років, кількість atopічних хворих була 24 чол., без atopії 28; у групі 50-60 років – 11 atopічних і 66 без atopії; у групі 60-70 років – 5 чол. з atopією і 78 без; у групі >70 років – atopічні хворі налічували 2 чол., не atopічні – 16 чол.

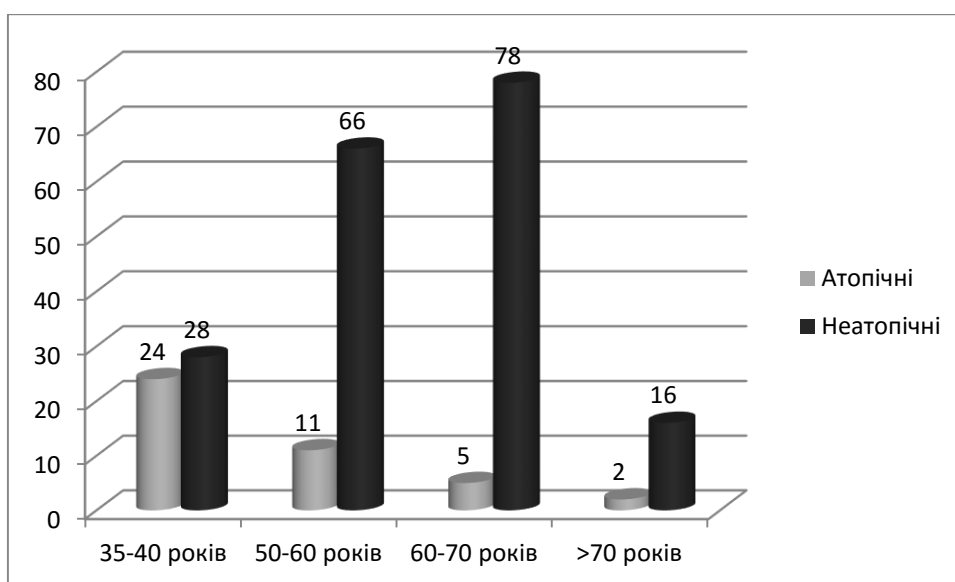


Рис. 3.1 Характеристики atopічних і неатопічних хворих на ХОЗЛ за віком

Дані таблиці 2.2 свідчать, що у дослідженні приймали участь 230 хворих на ХОЗЛ, де 42 (18,3 %) хворих мали atopічний фактор, серед яких 36 чоловіків (85,7%) і 6 жінок (14,3%) та 188 (81,7%) хворих на ХОЗЛ без atopічного фактору, серед яких 130 чоловіків (69,1%) та 58 жінок (30,9%).

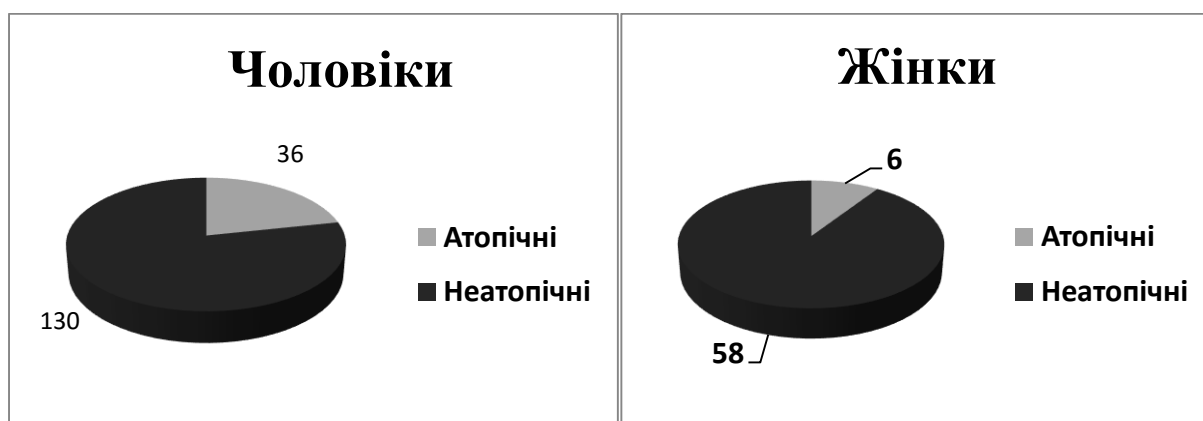


Рис. 3.2. Питома вага фактору атопії у хворих на ХОЗЛ в залежності від статі

Атопія була більш поширена серед чоловіків, ніж серед жінок - у 15,7 % (36) та 2,6 % (6) осіб відповідно, $p < 0,001$.

Атопічні чоловіки порівняно з жінками статистично вірогідно мали більшу вагу ($p = 0,017$) і відповідно більший ІМТ ($p = 0,016$), ніж неатопічні чоловіки, що відображено на Рис.3.3.

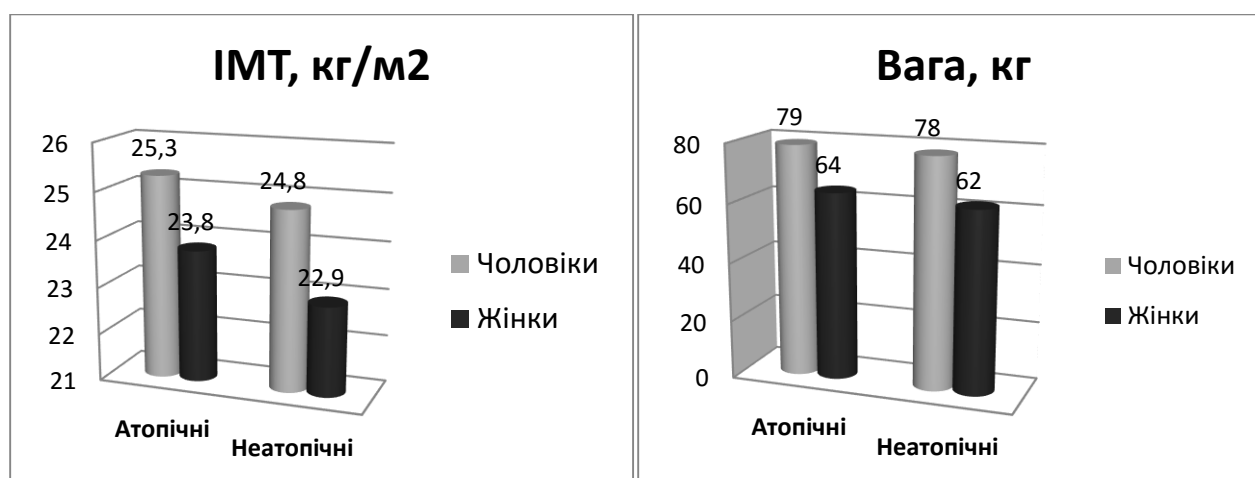


Рис. 3.3 Порівняльна характеристика ваги та ІМТ у хворих на ХОЗЛ з фактором атопія та без в залежності від статі

Атопічні хворі мали значно вищі рівні загального ІgЕ (КЕ / л) сироватки, ніж неатопічні, відповідно 248,5 (84,0–617,2) та 37,0 (15,0–82,0), $p < 0,0001$ у чоловіків й 161,0 (25,5–1373,0) та 28,0 (13,0–750), $p = 0,002$ у жінок, що відображено на Рис. 3.4.

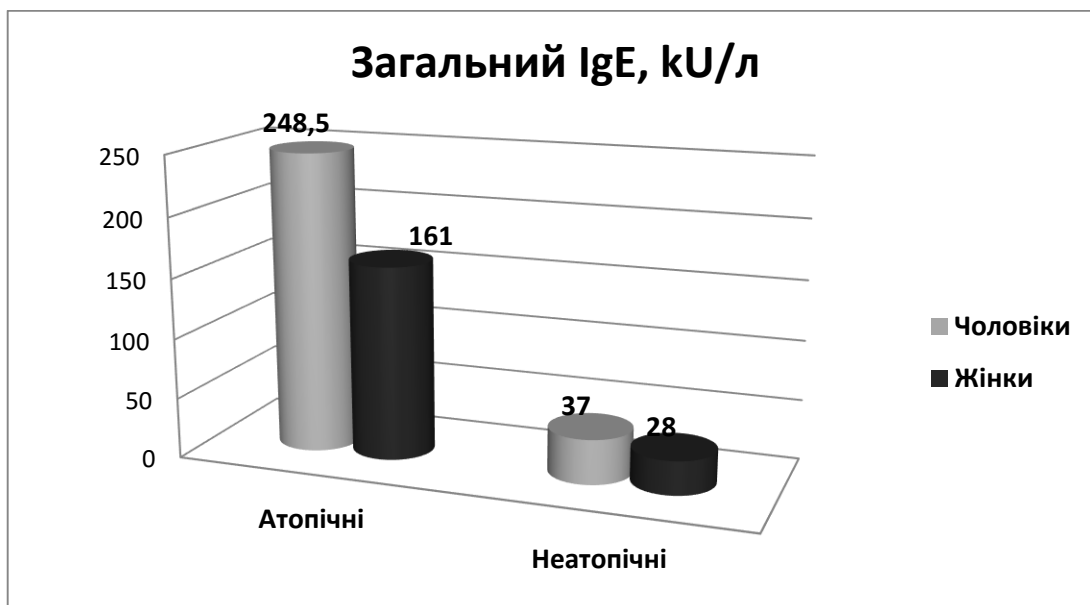


Рис 3.4 Результати дослідження IgE (кU/л) сироватки крові у хворих на ХОЗЛ з фактором атопії та без, в залежності від статі

Початково не було ніяких істотних відмінностей у віці і параметрах функції легень між атопічними і неатопічними пацієнтами.

Множинний логістичний регресійний аналіз показав, що чоловіча стать (OR: 2.21; 95% CI: 1.47–3.34), надлишкова маса тіла / ожиріння (OR: 1.41; 95% CI: 1.04–1.92) і молодший вік (57,14%) були незалежно пов'язані з наявністю атопії. Проте, було ніякого значущого зв'язку між кількістю пачкороків (OR: 1.007; 95% CI: 0.99–1.01) і присутністю атопії, про що свідчать порівняльні дані, наведені в Таб.2.1. Кількість пачкороків склала 40.0 (29.2–55.5) та 38.7 (28.5–50.0), $p = 0,288$ й 32.5 (26.7–36.0) та 29.9 (21.3–39.0), $p = 0,462$ у атопічних і неатопічних чоловіків і жінок відповідно.

Характеристика респіраторних симптомів у атопічних і неатопічних хворих на ХОЗЛ на початку дослідження стратифіковані за статтю представлені у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Респіраторні симптоми у atopічних і неатопічних хворих на ХОЗЛ на початку дослідження стратифіковані за статтю

Респіраторні симптоми	Загальна чисельність населення		Чоловіки		Жінки	
	230 пацієнтів		166 пацієнти		64 пацієнтів	
	Атопічні	Неатопічні	Атопічні	Неатопічні	Атопічні	Неатопічні
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Число суб'єктів	42 (18.3)	188 (81.7)	36(21.7)	130 (78.3)	6 (9.4)	58 (90.6)
Задишка у будь-який час	22 (52.4)	105 (55.9)	19 (52.7)	69 (53.1)	<u>3(50)</u>	<u>35(60.3)</u>
Кашель вдень/вночі або зранку	31(73.8)*	120(63.8)	22(61.1)*	57(43.8)	<u>4(66.7)</u>	<u>25(43.1)</u>
Харкотиння вдень/вночі або зранку	25 (59.5)#	95 (50.5)	17 (47.2)*	<u>48(36.9)</u>	<u>2(33.3)</u>	<u>20(4.5)</u>
Проблеми з диханням	20 (47.6)	90 (47.9)	17 (47.2)	<u>56(43.1)</u>	<u>4(66.7)</u>	<u>28(48.3)</u>
Вранішня грудна скутість	5(11.9)	19(10.1)	31 (86.1)	<u>13(10)</u>	<u>2(33.3)*</u>	<u>7(12.1)</u>
Пристипи задишки після діяльності	18(38.1)	71 (37.8)	17 (47.2)	<u>46(35.4)</u>	<u>3(50)</u>	<u>23(39.7)</u>

Дані таблиці 3.1 показують, що atopічні хворі в порівнянні з неатопічними мали статистично вищу поширеність кашлю (73.8% проти 63.8%, $p = 0,02$) і харкотиння (59.5%, проти 50.5% $p = 0,08$).

Після стратифікації за статтю, вищу поширеність кашлю ($p < 0,0001$) і харкотиння ($p = 0,008$) було виявлено в atopічних чоловіків у порівнянні з неатопічними (61,1% проти 43,8%, $p=0,04$), але без істотної різниці у жінок (66,7% проти 43,1%, $p=0,06$). Вранішня скутість у грудях була більш поширеною у atopічних жінок, ніж у неатопічних (33,3% проти 12,1%, $p = 0,042$). У множинній логістичній регресійній моделі з поправкою на сприяючі фактори, atopія була пов'язана з високою поширеністю кашлю (OR: 1.71; 95% CI: 1.26–2.34) і продукцією харкотиння (OR: 1.50; 95% CI: 1.10–2.03) у

загальній чисельності населення, і з вранішньою скутістю у грудях лише у жінок (OR жінок: 2,69 ; 95 % CI : 1.11-6.55 , OR чоловіка : 0,84 ; 95 % CI : 0.47-1.49, жіночий проти чоловіків : OR : 3,21 ; 95 % CI : 1.12-9.25) .

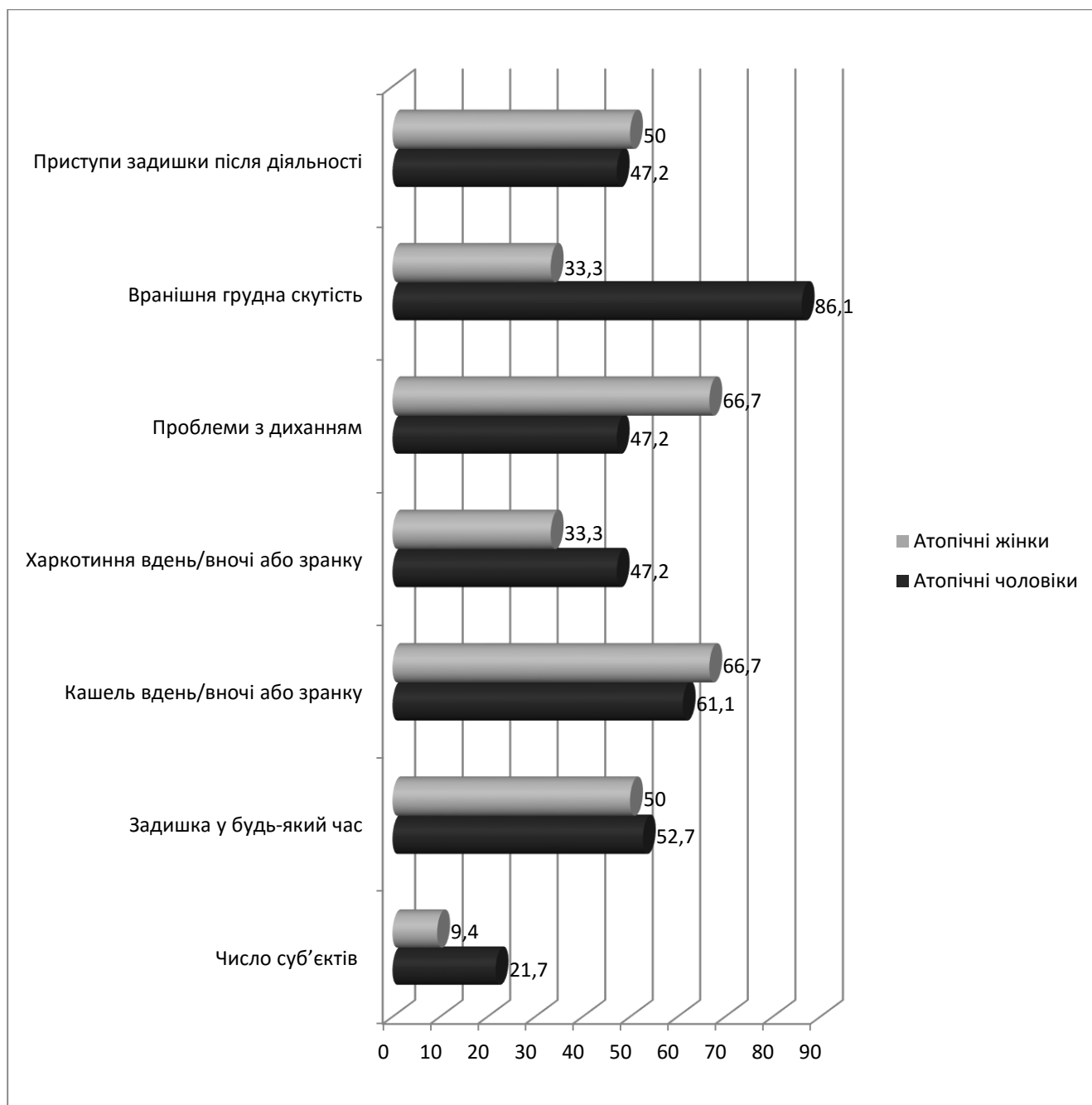


Рис. 3.5 Ступінь вираженості респіраторних симптомів у групі I (атопічні хворі) на початку дослідження стратифіковані за статтю

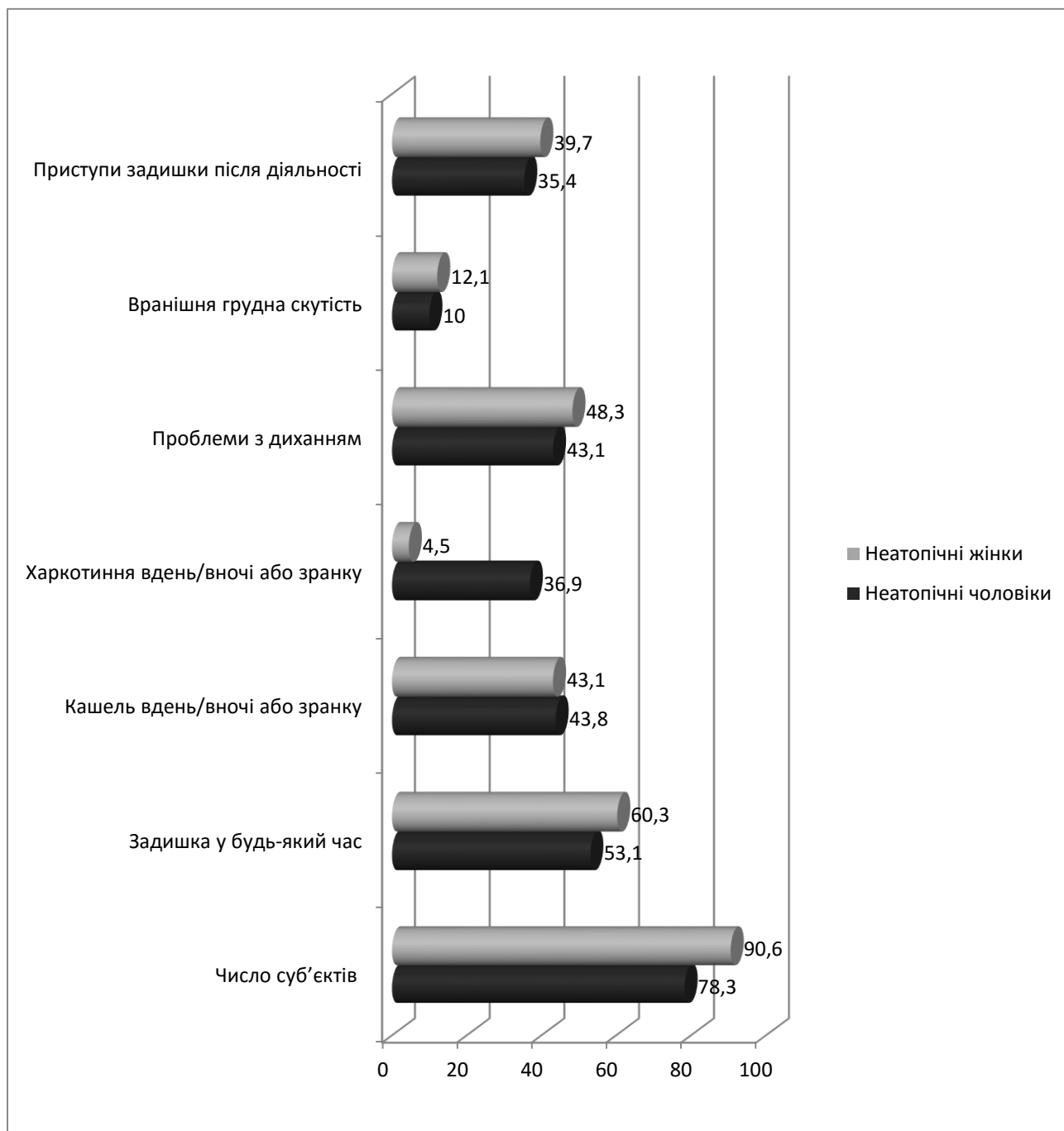


Рис. 3.6 Ступінь вираженості респіраторних симптомів у групі II (неатопічні хворі) на початку дослідження стратифіковані за статтю

3.2 Оцінка динаміки клінічних показників в досліджуваних групах I та II після проведеного лікування

Таблиця 3.2.1

Оцінка динаміки клінічних показників в досліджуваних підгрупах I а та II а після проведеного лікування Зафіроном

Респіраторні симптоми	До лікування	Після лікування	
		Iа	IIа
Напади задишки у будь-який час	1,92±0,14	1,12±0,08	1,14±0,08
Кашель	2,45±0,20	1,68±0,12	1,62±0,12
Виділення мокротиння	2,33±0,18	1,72±0,09	1,67±0,09
Проблеми з диханням	2,18±0,16	1,44±0,07	1,48±0,07
Напади задишки після діяльності	1,76±0,13	1,21±0,06	1,18±0,06

Визначалась статистично недостовірна різниця ($p > 0,05$) клінічних даних після лікування хворих досліджуваних підгруп .

Таблиця 3.2.2

Оцінка динаміки клінічних показників в досліджуваних підгрупах I а та II а після проведеного лікування Симбікортом

Респіраторні	До лікування	Після лікування
--------------	--------------	-----------------

симптоми		Iб	IIб
Напади задишки у будь-який час	2,02±0,16	1,06±0,02	1,82±0,12
Кашель	2,84±0,24	1,82±0,11	2,43±0,22
Виділення мокротиння	2,63±0,22	1,54±0,05	2,12±0,20
Проблеми з диханням	2,46±0,20	1,32±0,06	2,04±0,18
Напади задишки після діяльності	2,34±0,17	1,22±0,07	1,92±0,12

Визначалась статистично достовірною різниця ($p < 0,05$) між даними до лікування і після лікування хворих на ХОЗЛ з atopічним фактором.

РОЗДІЛ 4. ОБГОВОРЕННЯ ТА АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ КЛІНІЧНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ ПРИ НАЯВНОСТІ ПТОПІЧНОГО ФАКТОРУ

4.1. Характеристика хворих, що прийняли участь у дослідженні:

Наше дослідження показує, що чоловіча стать, надмірна вага / ожиріння і молодший вік незалежно пов'язані з наявністю atopії при ХОЗЛ. Крім того, atopічні пацієнти показали більш високу поширеність респіраторних симптомів, ніж неатопічні.

Ми виявили, що поширеність atopії у два рази вища серед чоловіків. Це підтверджують раніше зроблені висновки в літературі. Зі збільшенням віку, було описане значне зменшення співвідношення сенсibiliзації чоловіки / жінки у віці після 8 років, хоча переважання чоловіків зберігається також у літніх чоловіків. Це можна пояснити популяційним дослідженням серед дорослих, яке показало, що atopія значно скоротилася після менопаузи в астматичних і не астматичних жінок, припустивши, що патофізіологія змін atopії протягом життя залежить від гормональної картини. Ми підтверджуємо ці висновки, показавши переважання atopії у чоловіків хворих на ХОЗЛ.

Більш молодий вік також був пов'язаний з наявністю atopії в наших хворих на ХОЗЛ. Цей висновок узгоджується з результатами досліджень у загальній популяції, показуючи, що алергічна чутливість і захворюваність atopічними розладами зменшується з віком.

Ще одним цікавим висновком в нашому дослідженні було те, що надмірна вага / ожиріння була пов'язана з наявністю atopії у хворих на ХОЗЛ. Попередні дослідження в загальній популяції також показали істотний зв'язок між надлишковою вагою / ожирінням і atopією у підлітків і у дорослих. Було висловлено припущення, що при астмі системні запальні ефекти власне ожиріння можуть підвищити еозинофільне запалення дихальних шляхів. Ми не знаємо, чи є це також вірно і для ХОЗЛ, тому взаємозв'язок atopії з надлишковою вагою / ожирінням при ХОЗЛ повинен стати предметом подальшого вивчення.

Відносно респіраторних симптомів, то наше дослідження виявило високу поширеність кашлю і харкотиння у atopічних хворих на ХОЗЛ у порівнянні з неатопічними пацієнтами, що atopія (тобто позитивний фадіатоп) має важливий вплив на симптоми ХОЗЛ. Зв'язок між atopією і високою поширеністю симптомів респіраторних захворювань був також виявлений в загальній популяції, так як різні респіраторні симптоми були пов'язані з позитивною шкірною проби реактивності та еозинофілією.

Але при ХОЗЛ, відповідно до наших знань, немає опублікованої статті, що показує зв'язок між atopією і респіраторними наслідками.

Наше дослідження визначало atopію об'єктивно за специфічною IgE позитивністю і виключало пацієнтів з історією астми, алергічним ринітом, або алергічною екземою. Так як ми виключили суб'єктів з алергічними захворюваннями, ми вважаємо, наші дані більш точно відображають ефект atopії на ХОЗЛ, пов'язаний з кашлем. Що стосується важливості кашлю і харкотиння, слід зазначити, що ці симптоми дуже поширені у пацієнтів з ХОЗЛ і, як повідомляється, передбачають прогресування захворювання, загострення і госпіталізації. Існує думка, що ці симптоми можуть свідчити про запалення і дозволяють виявити пацієнтів з підвищеним ризиком клінічного погіршення. Таким чином, наші висновки, що atopія пов'язана з цим клінічним фенотипом може мати важливі наслідки для майбутніх досліджень по втручанню в цей фенотип з важливим клінічним впливом на ХОЗЛ, як показано в нашому дослідженні.

Наше дослідження не показало суттєвої різниці в параметрах функції легень між atopічними і неатопічними хворими за винятком зниження $ОФВ_1$.

Висновки

1. Атопічний фактор спостерігається у 18% хворих на ХОЗЛ;
2. Фактори, які асоціюють із атопією у хворих на ХОЗЛ є: чоловіча стать, надлишкова маса тіла, ожиріння, молодий вік;
3. Вищу поширеність кашлю і харкотиння було виявлено в атопічних чоловіків у порівнянні з неатопічними, але без істотної різниці у жінок. Вранішня скутість у грудях була більш поширеною у атопічних жінок, ніж у неатопічних ($p = 0,042$);
4. Частота загострень протягом року у хворих на ХОЗЛ із атопічним фактором порівняно з неатопічними є вищою (2,32 та 1,68 відповідно). Тривалість загострення у хворих з атопічним фактором порівняно з неатопічними була вищою (13,6 порівняно з 9,64);
5. На тлі комплексного лікування ІКС та БАТД хворих на ХОЗЛ з фактором атопії в порівнянні з неатопічними пацієнтами, спостерігається значно вища його ефективність, що підтверджується покращенням якості життя пацієнтів, зменшенням частоти і тривалості загострень в більшій мірі.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Враховуючи той факт, що частота загострень у пацієнтів з ХОЗЛ в поєднанні з фактором атопії на тлі лікування ІКС є значно нижчою, радимо під час вибору тактики лікування хворих на ХОЗЛ визначати рівень IgE. При підвищенні його рівня призначати комбіновану терапію із включенням ІКС вже на початкових стадіях хвороби.

Використана література

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD); Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO Workshop Report updated 2012 [[http:// www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)].
2. Murray C.J., Lopez A.D., Black R. et al. Global burden of disease 2005: call for collaborators. *Lancet* 2007; 370: 109–110.
3. Becklake M.R. Occupational exposures: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140 (3, Pt 2): 585–591.
4. Mapp C.E. Occupational lung disorders. *Eur. Respir. Monogr.* 1999; 11: 113–207.
Мазитова Н.Н. Место хронической обструктивной болезни легких в континууме профессиональной респираторной патологии. Великий Новгород, Боровичи; 2013. 109–114.
5. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // *Иммунология*. 2002. №2. -С. 77-79.
6. Латышева Т.В., Варфоломеева М.И., Удалова В.А. и др. Взаимосвязь дисбаланса Th1- и Th2-лимфоцитов и формы бронхиальной астмы // *Иммунология*. 2005.- №3.- С. 164-167.
7. Tunon de Lara J.M. Th1/Th2: La tin d'indogme? // *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* 2002. Vol.42, № 6. P. 559-564.
8. Куделя Л.М, Сидорова Л.Д. Поздняя астма - особенности клинического течения и лечения// *Клиническая геронтология*. 2002. Т. 8. -№10. -С. 33-36.

9. Aberg N, Sundell J, Eriksson B et al. Prevalence of allergic disease in schoolchildren in relation to family history, upper respiratory tract infections, and residential characteristics. *Allergy* 1996; 51: 232–7.
10. Sibbald B, Rink E, D'Souza M. Is the prevalence of atopy increasing? *Br J Gen Pract* 1990; 40: 338–40.
11. Wesk AL. Аллергология и иммунология. 2000; 1: 5–10.
12. Naclerio RM, Solomon W. Rhinitis and inhalant allergens. *JAMA* 1997; 278: 1842–8.
13. Corey JP, Adham RE, Abbass AH, Seligman I. The role of IgE-mediated hypersensitivity in otitis media with effusion. *Am J Otolaryngol* 1994; 15 (2): 138–44.
14. Chantzi FM, Kafetzis DA, Bairamis T et al. IgE sensitization, respiratory allergy symptoms, and heritability independently increase the risk of otitis media with effusion. *Allergy* 2006; 61 (3): 332–6.
15. Suzuki M, Watanabe T, Suko T, Mogi G. Comparison of sinusitis with and without allergic rhinitis: characteristics of paranasal sinus effusion and mucosa. *Am J Otolaryngol* 1999; 20 (3): 143–50.
16. Pinto JM, Baroody FM. Chronic sinusitis and allergic rhinitis: at the nexus of sinonasal inflammatory disease. *J Otolaryngol* 2002; 31 (Suppl. 1): 10–7.
17. Eapen RJ, Ebert JR, Pillsbury HC. Allergic rhinitis—history and presentation. *Otolaryngol Clin North Am* 2008; 41 (2): 325–30.

18. Scadding GK, Williams A. The burden of allergic rhinitis as reported by UK patients compared with their doctors. *Rhinology* 2008; 46 (2): 99–106.
19. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН.//Сердечная недостаточность. – 2007. – 8 (1): С.4-41.
20. Преображенський Д.В., Сидоренко Б.А. Успіхи і невдачі в розробці нових підходів до медикаментозної терапії хронічної серцевої недостатності (огляд результатів рандомізованих досліджень, виконаних у 90-ті роки). *Кардіологія*. 2003, № 5, С. 65-73.
21. Ройтберг Г.Е. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система./Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский // М.: „Издательство БИНОМ” 2003. – С.56-162.
22. Наказ МОЗ України № 128 від 12.03.07. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю – Пульмонологія. С.9-15.
23. Weiss S.T. What genes tell us about the pathogenesis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: 1170–1173.
24. Fattahi F., ten Hacken N.H., Löfdahl C.G. et al. Atopy is a risk factor for respiratory symptoms in COPD patients: results from the EUROSCOP study. *Eur. Respir. J.* 2013; 14:10–15.
25. May S., Romberger D.J., Poole J.A. Respiratory health effects of large animal farming environments. *J. Toxicol. Environ. Hlth B. Crit. Rev.* 2012; 15 (8): 524–541.

26. Kossmann S., Konieczny B. Serum immunoglobulin E concentration in workers producing chlorfenvinphos. *Przegl.Lek.* 2001; 58 (Suppl. 7): 49–50.
27. Radon K., Schulze A., Strien R. et al. Prevalence of respiratory symptoms and diseases in neighbours of large scale farming in Northern Germany. *Pulmonology* 2005; 59 (12): 897–900.
28. McSharry C., Anderson K., McKay I.C. et al. The IgE and IgG antibody responses to aerosols of *Nephrops norvegicus* (prawn) antigens: the association with clinical hypersensitivity and with cigarette smoking. *Clin. Exp. Immunol.* 1994; 97 (3): 499–504.
29. Guerra S. Overlap of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2005; 11: 7–13.
30. Електронний документ «Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Бронхіальна астма», 2013.
31. Наказ МОЗ України від 27.07.1998 № 226 «Про затвердження Тимчасових галузевих уніфікованих стандартів медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги дорослому населенню в лікувально-профілактичних закладах України та Тимчасових стандартів обсягів діагностичних досліджень, лікувальних заходів та критерії якості лікування дітей».