

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ З НЕЙТРОФІЛЬНИМ ТИПОМ ЗАПАЛЕННЯ

Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, Г. Л. Гуменюк, В. І. Ігнат'єва, М. О. Полянська, С. Г. Опімах, І. В. Зволь, С. М. Москаленко, Н. А. Власова, Л. А. Галай

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ, Україна

Резюме. Обґрунтування. Питання нейтрофільної бронхіальної астми залишаються не вирішеними і в даний час продовжується вивчення особливостей патогенезу та можливості лікування цього ендотипу захворювання. Дана робота виконувалась з метою розробити технологію лікування БА з нейтрофільним типом запалення із застосуванням наявних зареєстрованих в Україні доступних препаратів.

Матеріали та методи дослідження. В дослідженні прийняли участь 30 хворих на БА з нейтрофільним типом запалення. І (контрольну) групу склали 15 хворих, які отримували стандартну терапію комбінованим препаратом будесоніду та формотеролу. ІІ (основну) групу склали 15 хворих, яким призначалось лікування за технологією, що полягає у призначенні ультрадрібнодисперсного беклометазону дипропіонату, формотеролу, тіотропію броміду та додатково протягом перших 10 днів — інгаляції 10,0 % розчину ацетилцистеїну через небулайзер. Всім хворим було проведено анкетування за допомогою астма-контроль тесту (АСТ), опитувальника контролю астми (АСQ). Якість життя хворих оцінювали за опитувальником якості життя госпітала святого Георгія. Всім пацієнтам проводилася спірометрія та тест з 6-хвилинною ходою.

Результати. При призначенні комбінованої терапії хворим на нейтрофільну БА досягається клініко-функціональна ефективність у 93,3 % пацієнтів. Має місце статистично достовірне збільшення значення АСТ з $(14,3 \pm 1,3)$ до $(20,3 \pm 0,8)$ балів ($p < 0,05$), зменшення рахунку за анкетною АСQ з $(2,3 \pm 0,2)$ до $(1,1 \pm 0,1)$ балів ($p < 0,05$), клінічно значиме зменшення рахунку симптомів з $(71,4 \pm 5,6)$ балів до $(51,3 \pm 5,0)$ балів, $p < 0,05$ за результатами опитувальника якості життя госпітала святого Георгія, та статистично достовірне збільшення MEF_{50} з $(28,9 \pm 4,5)$ % до $(41,6 \pm 4,2)$ %, $p < 0,05$, MEF_{25} — з $(19,1 \pm 2,9)$ % до $(27,6 \pm 2,6)$ %, $p < 0,05$ та FEV_1/FVC з $(67,2 \pm 3,5)$ % до $(76,1 \pm 2,3)$ %, $p < 0,05$ через 3 місяці комплексного лікування, а також статистично достовірне збільшення кількості пройдених метрів 6MWT з $(266,3 \pm 16,2)$ м до $(312,0 \pm 14,4)$ м, $p < 0,05$, зменшення задишки за шкалою Борга до проведення тесту з $(2,5 \pm 0,3)$ бала до $(1,5 \pm 0,1)$ бала, $p < 0,05$ та після тесту — з $(4,1 \pm 0,3)$ бала до $(3,1 \pm 0,3)$ бала, $p < 0,05$.

Висновок. Технологія лікування хворих на БА з нейтрофільним типом дозволяє покращити контроль над симптомами БА та якість життя хворих, бронхіальну прохідність на рівні дрібних бронхів та зменшити фіксовану бронхообструкцію, а також підвищити толерантність до фізичного навантаження.

Ключові слова: бронхіальна астма, нейтрофільне запалення, комбінована терапія.

Ю. І. Фещенко,

академік НАМН України, професор,

директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»,

10, вул. М. Амосова, м. Київ, Україна, 03038,

e-mail: admin@ifp.kiev.ua

Астма та Алергія, 2021, № 4, С. 14–20.

Бронхіальна астма (БА) є гетерогенним хронічним запальним захворюванням дихальних шляхів. В основі цієї гетерогенності серед інших чинників значну роль відіграє тип запалення дихальних шляхів (еозинофільний, нейтрофільний або малогранулоцитарний). У зв'язку з цим запропоновано виділяти окремі ендотипи захворювання. Ендотипом назива-

ють підтип захворювання, який характеризується унікальним патофізіологічним механізмом, що в значній мірі визначає відповідь на лікування. Не дивлячись на успіхи в лікуванні БА, залишається частка пацієнтів, у яких досягнути контрольованого перебігу захворювання не вдається. До таких пацієнтів належать і хворі на БА з нейтрофільним типом запалення, яке пов'язане з більш тяжким перебігом захворювання, з наявністю обструкції дрібних бронхів (максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 25 % життєвої ємності легень, що залишилася до кінця видиху ($MEF_{25\%}$) < 50 %) та фіксованої бронхооб-

© Фещенко Ю. І., Яшина Л. О., Гуменюк Г. Л., Ігнат'єва В. І., Полянська М. О., Опімах С. Г., Зволь І. В., Москаленко С. М., Власова Н. А., Галай Л. А., 2021

www.search.crossref.org

DOI: 10.31655/2307-3373-2021-4-14-20

струкції (співвідношення об'єму форсованого видиху за 1 сек (FEV_1) до форсованої життєвої ємності легень (FVC) — $FEV_1/FVC < 70\%$) [3].

Дані літературних джерел щодо ефективності застосування базисної інгаляційної терапії в лікуванні хворих на БА з нейтрофільним типом запалення досить суперечливі. Недостатня відповідь на стандартну терапію кортикостероїдами у хворих з нейтрофілією пов'язана з активацією інтерлейкіну 17 [12]. Серед причин поганого контролю нейтрофільної астми варто зазначити можливість деяких субпопуляцій нейтрофілів провокувати бронхіальну гіперреактивність [8], а при застосуванні дексаметазону ця гіперреактивність може парадоксально підсилюватись [6]. При нейтрофільному запаленні дихальних шляхів має місце гіперплазія келихоподібних клітин з гіперпродукцією слизу, що обтяжує ступінь бронхіальної обструкції та підвищує бактеріальне навантаження [4].

Мета роботи — розробити технологію лікування БА з нейтрофільним типом запалення із застосуванням наявних зареєстрованих в Україні доступних препаратів.

Матеріали та методи досліджень

Дослідження було узгоджено із локальним Комітетом з медичної етики Національного інституту фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України (НІФП НАМНУ), учасники були ознайомлені із протоколом дослідження та підписали форму інформованої згоди на участь в дослідженні. Робота виконана за кошти державного бюджету України та є фрагментом НДР НІФП НАМНУ «Розробити технологію лікування нейтрофільної бронхіальної астми та бронхіальної астми поєднаної з хронічним обструктивним захворюванням легень з урахуванням їх ендотипів», № держреєстрації 0118U007363.

У дослідженні приймали участь хворі на БА з нейтрофільним типом запалення. Враховуючи те, що на теперішній час відсутні чіткі діагностичні критерії нейтрофільної БА, для визначення фенотипу захворювання доцільно застосовувати критерій розподілу вмісту нейтрофілів в крові на низький та високий — $<$ або $>$ 4000/мкл, який представлений в дослідницькій програмі тяжкої БА Severe Asthma Research Programme (SARP) [11]. Хворим на неконтрольовану БА, яка не піддається лікуванню стандартною терапією, визначають фенотип запалення шляхом проведення аналізу крові методом мікроскопії з визначенням кількості нейтрофілів в 1 мкл крові і при рівні нейтрофілів ≥ 4000 в 1 мкл крові — тип запалення вважається нейтрофільним [15].

Сучасні стандартні методи лікування БА не враховують патоморфологічні та функціональні особливості у хворих з нейтрофільним типом запалення, тому для таких хворих доцільно застосовувати відомі на теперішній час ультрадрібнодисперсні глюкокортикостероїди, які мають мас-медіаний аерозольний діаметр (ММАД) частинок 1,1 мкм, що дозволяє лікарському засобу проникати через найбільші звуження трахеобронхіального дерева та в дрібні бронхи і залишатись в них [13].

Позитивний вплив лікування у хворих на нейтрофільну БА з обструкцією дрібних бронхів та фіксованою бронхообструкцією обґрунтовано очікується від тіотропія броміду, М-холінолітику з надтривалим (більше 24 годин) бронхолітичним ефектом в пристрої Респімат, що дозволяє отримати ультрадрібнодисперсний «м'який» аерозоль [14].

Для пацієнтів з гіперсекрецією слизу є доцільним додаткове застосування мукоактивних препаратів. Муколітики порушують структуру гелю слизу, тим самим знижують його в'язкість і еластичність і таким чином покращують в'язкопружні властивості мокротиння, що полегшує очищення дихальних шляхів та сприяє цільовій доставці бронхолітиків та протизапальних засобів у дрібні бронхи. До найбільш ефективних муколітиків з найкращою доказовою базою у хворих на бронхообструктивні захворювання легень належать ацетилцистеїн та карбоцистеїн [5].

В даній роботі вивчається технологія лікування хворих на БА з нейтрофільним типом запалення, що полягає у призначенні 250 мкг ультрадрібнодисперсного беклометазону дипропіонату відповідно ступеня тяжкості захворювання та 12 мкг формотеролу двічі на добу, 5 мкг тіотропію броміду у вигляді двох інгаляцій через доставковий пристрій Респімат та додатково протягом перших 10 днів — інгаляції 10,0 % розчину ацетилцистеїну через небулайзер.

Ефективність лікування хворих на БА з нейтрофільним типом запалення була вивчена у 30 хворих. I (контрольну) групу склали 15 хворих (5 чоловіків і 10 жінок, середній вік $(53,2 \pm 4,9)$ років, FEV_1 після проби з бронхолітиком $(50,6 \pm 16,3)\%$, FEV_1/FVC $(66,4 \pm 17,8)$), які в комплексному лікуванні отримували в якості стандартної терапії комбінований препарат — 320 мкг будесоніду та 9 мкг формотеролу двічі на добу. II (основну) групу склали 15 хворих (9 чоловіків і 6 жінок, середній вік $(53,6 \pm 3,8)$ років, FEV_1 $(51,5 \pm 4,7)\%$, FEV_1/FVC $(67,2 \pm 3,5)$), яким призначалось лікування за технологією. Досліджувані групи хворих не відрізнялись за віком, статтю та ступенем бронхообструкції. Усі хворі додатково отримували салбутамол за потребою. Всі хворі на БА з нейтрофільним типом запалення були стандартизовані за попереднім лікуванням — до включення в дослідження отримували стандартну базисну терапію БА відповідно до ступеня тяжкості захворювання згідно діючих стандартів лікування, яка проводилася протягом 12 тижнів, але мали неконтрольований перебіг захворювання.

Для визначення тяжкості перебігу БА та оцінки контролю над захворюванням хворим пропонувалось заповнити: астма-контроль тест (ACT), опитувальник контролю астми (ACQ) [2]. Якість життя хворих оцінювали за опитувальником якості життя госпітала святого Георгія (SGRQ) [10].

Всім пацієнтам проводилася спірометрія на апараті «Master Screen PFT» компанії «Cardinal Health» (Німеччина). Вивчалися наступні показники ФЗД: життєва ємність легень (VC), форсована життєва ємність легень (FVC), об'єм форсованого видиху за 1 с (FEV_1), максимальна об'ємна швидкість видиху

при 25, 50, 75 % життєвої ємності легень ($MEF_{25\%}$, $MEF_{50\%}$, $MEF_{75\%}$), пікова об'ємна швидкість видиху (PEF). При виконанні спірометрії враховувались референтні значення введені в програмне забезпечення устаткування, що використовувалося [7].

Для оцінки толерантності пацієнтів до фізичного навантаження проводився тест із 6-хвилинною ходьбою (6MWT) (у відповідності зі стандартним протоколом) [9]. Перед початком і наприкінці тесту оцінювалася задишка за шкалою Borg, насичення крові киснем (SpO_2). Дистанція, пройдена протягом 6 хв, вимірювалася в метрах, SpO_2 визначали за допомогою пульсоксиметра.

Накопичення даних та їх математична обробка проводились за допомогою ліцензійних програмних продуктів, що входять у пакет Microsoft Office Professional 2003, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297. Статистична обробка виконувалася за допомогою математичних і статистичних можливостей MS Excel з наступною перевіркою достовірності результату за допомогою критерія Ст'юдента [1].

Дослідження хворих I і II груп складалося з 2-х візитів — моменту включення хворого в дослідження (1 візит) і через 12 тижнів спостереження (2 візит).

Критеріями стабілізації клінічних симптомів БА вважали: припинення виділення мокротиння, зменшення кашлю (відсутність кашлю впродовж дня і ночі, інколи був рідкий кашель зранку); задишки, підвищення толерантності до фізичного навантаження, покращення якості життя за опитувальниками якості життя госпітала святого Георгія.

Після закінчення лікування (через 12 тижнів) на 2 візиті проводилася оцінка його ефективності як лікарем, так і пацієнтом. Також оцінювали комплаєнс та переносимість проведеного лікування, наявність побічних ефектів. Лікування вважалось ефективним, якщо оцінювалось таким як лікарем, так і пацієнтом, і при цьому відбувалася позитивна динаміка як клінічних симптомів БА, так і функціональних показників за обраними методами досліджень.

Результати та їх обговорення

За базовими характеристиками групи хворих були співставними як за вираженістю симптомів, так і за рівнем контролю. Загальний рахунок симптомів БА за АСТ становив в контрольній групі ($12,9 \pm 4,0$) балів та в основній групі ($14,3 \pm 1,5$) балів, за опитувальником АСQ — ($1,9 \pm 0,3$) та ($2,3 \pm 0,7$) балів відповідно (табл. 1).

Неконтрольований перебіг захворювання, його клінічні та функціональні прояви в певній мірі погіршували якість життя хворих за всіма шкалами опитувальника SGRQ — респіраторними проблемами, їх частотою та тяжкістю (домен рахунок симптомів становив в контрольній групі ($64,3 \pm 5,3$) балів та в основній групі — ($71,4 \pm 5,6$) балів), обмеженням фізичної активності внаслідок задишки та впливу захворювання на психосоціальні проблеми, пов'язані з диханням (домени обмеження активності в контрольній групі ($54,7 \pm 6,7$) балів та в основній ($45,7 \pm 5,1$) балів, домен обмеження діяльності — ($37,7 \pm 5,5$) та ($39,4 \pm 6,0$) балів в контрольній та основній групах відповідно). Загальний рахунок становив в контрольній групі ($44,7 \pm 4,8$) балів та в основній — ($46,7 \pm 4,8$) балів (табл. 1).

За результатами статистичного аналізу було встановлено, що протягом 12 тижнів лікування у хворих I групи, які отримували стандартну базисну терапію, змін клінічних симптомів БА за шкалами АСТ, АСQ та якості життя SGRQ не відбувалося. Проте тримісячний курс лікування із застосуванням ультрадрібнодисперсного аерозолу беклометазону діпропіонату, тіотропія броміду через сучасний технічний пристрій Респімат з тривалою дією β_2 -агоністом формотеролом та 10-ти добовим інгаляційним застосуванням муколітика ацетилцистеїну призводив до очищення трахеобронхіального дерева від густого мокротиння та цільовій доставці протизапальних та бронхолітичних засобів в дрібні відділи дихальних шляхів, сприяв зменшенню симптомів БА та покращенню контролю над захворюванням у хворих II групи. Так, загальна сума балів за АСТ збільшилася в основній групі з ($14,3 \pm 1,3$) до ($20,3 \pm 0,8$) балів ($p < 0,05$), рахунок за анкету АСQ знизився з ($2,3 \pm 0,2$) до ($1,1 \pm 0,1$) балів ($p < 0,05$), що свідчило про покращення контролю над симптомами БА та зменшення загострень. Показник рахунку симптомів за опитувальником якості життя госпітала святого Георгія зменшився з ($71,4 \pm 5,6$) балів до ($51,3 \pm 5,0$) балів, $p < 0,05$, що свідчило про покращення якості життя хворих. Але окремі домени опитувальника — обмеження активності, обмеження діяльності, загальний рахунок достовірно не змінювались.

При дослідженні показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) у досліджуваних хворих обох груп до початку лікування на тлі помірних обструктивних порушень (FEV_1 в контрольній групі складав ($50,6 \pm 16,3$) % та в основній групі ($51,5 \pm 16,3$) % від належних) визначались значні порушення на рівні середніх

Таблиця 1. Динаміка результатів опитувальників під впливом лікування ($M \pm m$)

Показники	Контрольна група (n = 15)		Основна група (n = 15)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
АСТ, бали	$12,9 \pm 1,2$	$13,1 \pm 1,1$	$14,3 \pm 1,3$	$20,3 \pm 0,8^*$
АСQ, бали	$1,9 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,1^*$
Рахунок симптомів (SGRQ), бали	$64,3 \pm 5,3$	$61,3 \pm 6,9$	$71,4 \pm 5,6$	$51,3 \pm 5,0^*$
Обмеження активності (SGRQ), бали	$54,7 \pm 6,7$	$51,7 \pm 4,2$	$45,7 \pm 5,1$	$36,3 \pm 4,2$
Обмеження діяльності (SGRQ), бали	$37,7 \pm 5,5$	$35,6 \pm 2,5$	$39,4 \pm 6,0$	$36,0 \pm 4,7$
Загальний рахунок SGRQ, бали	$44,7 \pm 4,8$	$44,3 \pm 3,3$	$46,7 \pm 4,8$	$38,6 \pm 3,8$

Примітка. * — статистично достовірна відмінність показника до та після лікування ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Показники спірометрії у хворих на БА до та після лікування (M ± m)

Показники	Контрольна група (n = 15)		Основна група (n = 15)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
VC, %	77,5 ± 21,3	79,0 ± 22,0	65,9 ± 4,1	69,9 ± 5,5
FVC, %	83,2 ± 26,8	80,5 ± 22,9	57,2 ± 4,6	66,7 ± 5,2
FEV ₁ , %	50,6 ± 16,3	59,4 ± 22,9	51,5 ± 4,7	56,5 ± 6,1
FEV ₁ /FVC, %	66,4 ± 17,8	61,4 ± 14,6	67,2 ± 3,5	76,1 ± 2,3*
PEF, %	64,2 ± 28,7	64,2 ± 23,3	60,8 ± 6,2	64,4 ± 7,0
MEF _{75%} , %	41,8 ± 28,5	40,4 ± 25,8	42,4 ± 7,5	54,8 ± 8,9
MEF _{50%} , %	34,3 ± 26,1	32,3 ± 23,4	28,9 ± 4,5	41,6 ± 4,2*
MEF _{25%} , %	33,3 ± 23,4	30,9 ± 18,9	19,1 ± 2,9	27,6 ± 2,6*

Примітка. * — статистично достовірна відмінність показника до та після лікування (p < 0,05).

Таблиця 3. Результати тесту з 6-хвилинною ходою у хворих на БА до та після лікування (M ± m)

Показники	Контрольна група (n = 15)		Основна група (n = 15)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Оцінка задишки за шкалою Борга перед тестом, бали	2,2 ± 0,3	2,1 ± 0,3	2,5 ± 0,3	1,5 ± 0,1*
SpO ₂ перед тестом, %	95,3 ± 0,9	95,9 ± 0,5	95,9 ± 0,8	97,1 ± 0,3
Кількість пройдених метрів	305,4 ± 78,8	307,6 ± 77,4	266,3 ± 16,2	312,0 ± 14,4*
Оцінка задишки за шкалою Борга після тесту, бали	3,8 ± 0,4	3,4 ± 0,5	4,1 ± 0,3	3,1 ± 0,3*
SpO ₂ після тесту, %	95,1 ± 0,6	95,5 ± 0,4	95,7 ± 0,3	95,9 ± 0,3

Примітка. * — статистично достовірна відмінність показника до та після лікування (p < 0,05).

та дрібних бронхів: MEF_{50%} та MEF_{25%} становили відповідно (34,3 ± 26,1) % та (33,3 ± 23,4) % в контрольній групі та (28,9 ± 4,5) % і (19,1 ± 2,9) % в основній групі (табл. 2). Приріст показника FEV₁ в пробі з бронхолітиком в контрольній групі складав (13,0 ± 2,6) %, а в основній групі (21,0 ± 4,7) %, що відповідало критеріям порушення ФЗД у хворих на БА — зворотність бронхіальної обструкції (FEV₁ > 12 % (або ≥ 200 мл)).

Через 3 місяці лікування за даною технологією при дослідженні показників спірометрії у пацієнтів основної групи визначено покращення прохідності дрібних бронхів (MEF_{50%}, MEF_{25%}) та співвідношення FEV₁/FVC. Так, MEF_{50%} збільшилась в основній групі з (28,9 ± 4,5) % до (41,6 ± 4,2) % (p < 0,05), MEF_{25%} — з (19,1 ± 2,9) % до (27,6 ± 2,6) % (p < 0,05) та FEV₁/FVC з (67,2 ± 3,5) % до (76,1 ± 2,3) % (p < 0,05), що свідчило про покращення бронхіальної прохідності на рівні дрібних бронхів та зменшення фіксованої бронхообструкції. В контрольній групі достовірної динаміки вивчаємих показників не відзначено.

Покращення бронхіальної прохідності сприяло збільшенню толерантності до фізичних навантажень та зменшенню задишки (табл. 3).

У хворих основної групи дистанція, яку пацієнти проходили за 6 хвилин, збільшилась на 45,7 метрів з

(266,3 ± 16,2) м до (312,0 ± 14,4) м (p < 0,05). В контрольній групі пройдена дистанція залишилась практично на вихідному рівні. Задишка за шкалою Борга в основній групі зменшилась до проведення тесту з (2,5 ± 0,3) балів до (1,5 ± 0,1) балів (p < 0,05) та після тесту — з (4,1 ± 0,3) балів до (3,1 ± 0,3) балів (p < 0,05), в той час як в контрольній групі залишалась без змін.

По закінченні досліджуваного курсу лікування було проведено оцінку ефективності та переносимості обох режимів лікування. Враховувались дані оцінки ефективності та переносимості лікування як лікарем, так і пацієнтом. При оцінці результатів ефективності комплексного лікування визначено, що в контрольній групі 13 (86,7 %) пацієнтів не відмічали ефекту від проведеного лікування, а в основній групі лише 1 пацієнт не відмітив покращення від проведеного лікування. При цьому лікарем-дослідником не було виявлено позитивної динаміки клінічних симптомів БА, а також функціональних показників за обраними методами досліджень у 12 (80,0 %) пацієнтів контрольної групи та у 1 пацієнта основної групи (табл. 4).

У 14 (93,3) % хворих основної групи лікування вважалось ефективним, оскільки оцінювалось позитивно як лікарем, так і пацієнтом, при цьому спостерігалась позитивна динаміка як клінічних сим-

Таблиця 4. Оцінка ефективності та переносимості 2-х способів комплексного лікування хворих на БА

Показник ефективності	I (контрольна) група				II (основна) група			
	Оцінка пацієнтом		Оцінка лікарем		Оцінка пацієнтом		Оцінка лікарем	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Значне покращення	0	0,0 ± 23,25	0	0,0 ± 23,25	8	53,3 ± 12,9	7	46,7 ± 12,9
Незначне покращення	2	13,3 ± 8,8	3	20,0 ± 10,3	6	40,0 ± 12,6	7	46,7 ± 12,9
Значне + незначне покращення	2	13,3 ± 8,8	3	20,0 ± 10,3	14	93,3 ± 6,4*	14	93,3 ± 6,4*
Без змін	13	86,7 ± 8,8	12	80,0 ± 10,3	1	6,7 ± 6,4*	1	6,7 ± 6,4*
Погіршення	0	0,0 ± 14,9	0	0,0 ± 14,9	0	0,0 ± 14,9	0	0,0 ± 14,9
Всього оцінок	15	100	15	100	15	100	15	100

Примітка. * — статистично достовірна відмінність показника між групами спостереження (p < 0,05).

птомів БА, так і функціональних показників. Значне покращання відзначали 8 (53,3 %) пацієнтів та незначне — 6 (40,0 %). Лікарем значне покращення відзначено у 7 (46,7 %) хворих та незначне — також у 7 (46,7 %) осіб.

В контрольній групі лікування вважалось ефективним лише 2 (13,3 %) пацієнтами та оцінювалось позитивно лікарем у 3 (20,0 %) пацієнтів.

В процесі проведення комплексного лікування порушень комплаєнсу не відмічено. Переносимість лікування була оцінена позитивно як пацієнтами, так і лікарем. Усі хворі добре переносили досліджувані курси терапії, жодний з них на відчував небажаних явищ протягом дослідження.

Висновки

1. Перевагами технології лікування хворих на БА з нейтрофільним типом запалення є досягнення клініко-функціональної ефективності у 93,3 % пацієнтів.

2. Технологія лікування хворих на БА з нейтрофільним типом дозволяє покращити контроль над

симптомами БА та якістю життя хворих, що виявляється у збільшенні сумарної бальної оцінки тесту з контролю над астмою (ACT) на 6 балів, зменшенні сумарної бальної оцінки опитувальника з контролю симптомів астми (ACQ) на 1,2 бала та зменшення частоти загострень та зменшенні рахунку симптомів на 20 балів за результатами опитувальника якості життя госпітала святого Георгія.

3. При проведенні комплексного лікування має місце покращання бронхіальної прохідності на рівні дрібних бронхів та зменшення фіксованої бронхообструкції (збільшення MEF_{50} на 12,7 %, MEF_{25} на 8,5 % та FEV_1/FVC на 8,9 %) та підвищення толерантності до фізичного навантаження (збільшення кількості пройдених метрів 6MWT на 46 м, зменшення задишки за шкалою Борга до проведення тесту на 1,0 бал та після тесту — на 1,0 бал).

4. Комплексна терапія добре переносилася хворими і не супроводжувалася розвитком побічних ефектів, що дозволяє рекомендувати розробку для практичного використання.

THE EFFICACY OF COMBINED THERAPY IN PATIENTS WITH NEUTROPHILIC BRONCHIAL ASTHMA

Yu. I. Feshchenko, L. A. Iashyna, G. L. Gumeniuk, V. I. Ignatieva, M. A. Polianska, S. G. Opimakh, I. V. Zvol, S. M. Moskalenko, N. A. Vlasova, L. A. Halai

State organization «F. G. Yanovsky National institute of phthysiology and pulmonology National Academy of medical sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract. Background: Issues of neutrophilic bronchial asthma remain unresolved and the investigations of the pathogenesis and treatment of this disease endotype are currently continuing.

The aim of the study: This study aimed to develop the technology of the treatment of the neutrophilic asthma with the use of available drugs in Ukraine.

Methods. The study involved 30 patients with neutrophilic asthma. The first (control) group consisted of 15 patients who received standard therapy with a combination of budesonide and formoterol. The second (main) group consisted of 15 patients who received the treatment according the technology (ultrafine beclomethasone dipropionate, formoterol, tiotropium bromide and additionally for the first 10 days — inhalation of 10.0 % acetylcysteine solution through a nebulizer). All patients were surveyed with the Asthma Control Test (ACT), the Asthma Control Questionnaire (ACQ). The quality of life of patients was assessed by a St. George's Respiratory Questionnaire. All patients underwent spirometry and a 6-minute walking test (6MWT).

Results: In the prescription of complex therapy to patients with neutrophilic asthma clinical and functional efficacy was achieved in 93.3 % of patients. There were observed statistically significant increase in the ACT from (14.3 ± 1.3) to (20.3 ± 0.8) points ($p < 0.05$), a decrease in the ACQ from (2.3 ± 0.2) to (1.1 ± 0.1) points ($p < 0.05$), clinically significant reduction in the number of symptoms from (71.4 ± 5.6) points to (51.3 ± 5.0) points, $p < 0.05$ according to the results of the St. George's Respiratory Questionnaire, and a statistically significant increase in MEF_{50} from (28.9 ± 4.5) % to (41.6 ± 4.2) %, $p < 0.05$, MEF_{25} — from (19.1 ± 2.9) % to (27.6 ± 2.6) %, $p < 0.05$ and FEV_1/FVC from (67.2 ± 3.5) % to (76.1 ± 2.3) %, $p < 0.05$ after 3 months of complex treatment, as well as a statistically significant increase in the number of meters passed in the 6MWT from (266.3 ± 16.2) m to (312.0 ± 14.4) m, $p < 0.05$, reduction of shortness of breath on the Borg scale before test from (2.5 ± 0.3) points to (1.5 ± 0.1) points, $p < 0.05$ and after the test — from (4.1 ± 0.3) points to (3.1 ± 0.3) points, $p < 0.05$.

Conclusions: The technology of treatment of patients with neutrophilic asthma allows to improve the control of the asthma symptoms and quality of life of the patients, bronchial patency at the small airways and reduce fixed bronchial obstruction, as well as increase exercise tolerance.

Key words: bronchial asthma, neutrophilic inflammation, combined therapy.

Yu. I. Feshchenko,

Academician of NAMS of Ukraine, professor

Director of SO «Yanovskii National Institute of phthysiology and pulmonology NAMS of Ukraine»

10, M. Amosova str., Kyiv, Ukraine, 03038

e-mail: admin@ifp.kiev.ua

Asthma and Allergy, 2021, 4, P. 14–20.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С НЕЙТРОФИЛЬНЫМ ТИПОМ ВОСПАЛЕНИЯ

Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, Г. Л. Гуменюк, В. И. Игнатъева, М. А. Полянская, С. Г. Опимах, И. В. Зволь, С. М. Москаленко, Н. А. Власова, Л. А. Галай

Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», Киев, Украина

Резюме. Обоснование. Вопросы нейтрофильной бронхиальной астмы (БА) остаются нерешенными и в настоящее время продолжается изучение особенностей патогенеза и возможности лечения этого эндотипа заболевания.

Данная работа выполнялась с **целью** разработать технологию лечения БА с нейтрофильным типом воспаления с применением имеющихся зарегистрированных в Украине доступных препаратов.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 30 больных БА с нейтрофильным типом воспаления. Первую (контрольную) группу составили 15 больных, получавших стандартную терапию комбинированным препаратом будесонид и формотерол. Вторую (основную) группу составили 15 больных, которым назначалось лечение по технологии, которая заключается в назначении ультрамелкодисперсного беклометазона дипропионата, формотерола, тиотропия бромид и дополнительно в течение первых 10 дней — ингаляции 10,0 % раствора ацетилцистеина через небулайзер. Всем больным было проведено анкетирование с помощью астма-контроль теста (АСТ), опросника контроля астмы (АСQ). Качество жизни больных оценивали по опроснику качества жизни госпиталя святого Георгия. Всем пациентам проводилась спирометрия и тест с 6-минутной ходьбой.

Результаты. При назначении комбинированной терапии больным с нейтрофильной БА достигается клинико-функциональная эффективность у 93,3 % пациентов. Имеет место статистически достоверное увеличение значения АСТ с $(14,3 \pm 1,3)$ до $(20,3 \pm 0,8)$ баллов ($p < 0,05$), уменьшение счета по анкете АСQ с $(2,3 \pm 0,2)$ до $(1,1 \pm 0,1)$ баллов ($p < 0,05$), клинически значимое уменьшение счета симптомов с $(71,4 \pm 5,6)$ баллов до $(51,3 \pm 5,0)$ баллов, $p < 0,05$ по результатам опросника качества жизни госпиталя святого Георгия, и статистически достоверное увеличение MEF_{50} с $(28,9 \pm 4,5)$ % до $(41,6 \pm 4,2)$ %, $p < 0,05$, MEF_{25} — с $(19,1 \pm 2,9)$ % до $(27,6 \pm 2,6)$ %, $p < 0,05$ и FEV_1/FVC с $(67,2 \pm 3,5)$ % до $(76,1 \pm 2,3)$ %, $p < 0,05$ через 3 месяца комплексного лечения, а также статистически достоверное увеличение количества пройденных метров 6MWT с $(266,3 \pm 16,2)$ м до $(312,0 \pm 14,4)$ м, $p < 0,05$, уменьшение одышки по шкале Борга к проведению теста с $(2,5 \pm 0,3)$ балла до $(1,5 \pm 0,1)$ балла, $p < 0,05$ и после теста — с $(4,1 \pm 0,3)$ балла до $(3,1 \pm 0,3)$ балла, $p < 0,05$.

Выводы. Технология лечения больных БА с нейтрофильным типом воспаления позволяет улучшить контроль над симптомами БА и качество жизни больных, улучшить бронхиальную проходимость на уровне мелких бронхов и уменьшить фиксированную бронхообструкцию, а также повысить толерантность к физической нагрузке.

Ключевые слова: бронхиальная астма, нейтрофильное воспаление, комбинированная терапия.

Ю. И. Фещенко

академик НАМН Украины, профессор,

директор ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

10, ул. Н. Амосова, г. Киев, Украина, 03038,

e-mail: admin@ifp.kiev.ua

Астма та Аллергія, 2021, № 4, С. 14–20.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медична інформатика: підручник для студентів медичних ВНЗ: за ред. В.Г. Книгавка. Харків: ХНМУ, 2015. 240 с.
2. Фещенко ЮИ, та ін. Бронхіальна астма. Хронічне обструктивне захворювання легень в світлі сучасних рекомендацій GINA (2017), SIGN 153 (2016), GOLD (2017), NICE (2010): практикум лікаря. Київ: «Доктор-Медіа-Груп», 2018. 219 с.
3. Фещенко ЮИ, та ін. Особливості бронхіальної астми з нейтрофілії типом запалення. Астма та алергія. 2019;3:35–40. DOI: 10.31655/2307-3373-2019-3-35-40.
4. Alagha K, et al. Goblet cell hyperplasia as a feature of neutrophilic asthma. Clinical & Experimental Allergy. 2019;49(6):781–788. doi: 10.1111/cea.13359.
5. Cazzola M, et al. Impact of Mucolytic Agents on COPD Exacerbations: A Pair-wise and Network Meta-analysis. COPD. 2017;14(5):552–563. https://doi.org/10.1080/15412555.2017.1347918.
6. Chao N, et al. Enhanced pause correlates with airway neutrophils and airway-epithelial injury in asthmatic mice treated with dexamethasone. Journal of Asthma. 2019;56(1):1–8. doi: 10.1080/02770903.2018.1494190.
7. Chhabra SK. Interpretation of Spirometry: Selection of Predicted Values and Defining Abnormality. Indian J Chest Dis. Allied Sci. 2015;57(2):91–105. doi: 10.1007/s00421-017-3630-0.
8. Ekstedt S, et al. Dividing neutrophils in subsets reveals a significant role for activated neutrophils in the development of airway hyperreactivity. Clinical & Experimental Allergy. 2019;49(3):285–291. doi: 10.1111/cea.13311.

REFERENCES

1. Medychna informatyka: pidruchnyk dlya studentiv medychnykh VNZ (Medical informatics: a textbook for medical students): za red. V.H. Knihavka. Kharkiv: KHNMU, 2015. 240 s.
2. Feshchenko YUI, ta in. Bronkhial'naya astma. Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya lehen' v svitli suchasnykh rekomendatsiy GINA (2017), SIGN 153 (2016), GOLD (2017), NICE (2010): praktykum likarya (Bronchial asthma. Chronic obstructive pulmonary disease in the light of modern recommendations GINA (2017), SIGN 153 (2016), GOLD (2017), NICE (2010): practicum). Kyiv: «Doktor-Media-Hrup», 2018. 219 s.
3. Feshchenko YuI, ta in. Osoblyvosti bronkhial'noyi astmy z neytrofil'nym typtom zapalennya (Features of bronchial asthma with neutrophilic type of inflammation). Asthma and allergy. 2019;3:35–40. DOI: 10.31655/2307-3373-2019-3-35-40.
4. Alagha K, et al. Goblet cell hyperplasia as a feature of neutrophilic asthma. Clinical & Experimental Allergy. 2019;49(6):781–788. doi: 10.1111/cea.13359.
5. Cazzola M, et al. Impact of Mucolytic Agents on COPD Exacerbations: A Pair-wise and Network Meta-analysis. COPD. 2017;14(5):552–563. https://doi.org/10.1080/15412555.2017.1347918.
6. Chao N, et al. Enhanced pause correlates with airway neutrophils and airway-epithelial injury in asthmatic mice treated with dexamethasone. Journal of Asthma. 2019;56(1):1–8. doi: 10.1080/02770903.2018.1494190.
7. Chhabra SK. Interpretation of Spirometry: Selection of Predicted Values and Defining Abnormality. Indian J Chest Dis. Allied Sci. 2015;57(2):91–105. doi: 10.1007/s00421-017-3630-0.

9. Gochicoa-Rangel L, Mora-Romero U, Guerrero-Zúñiga S, et al. Six-Minute Walk Test: Recommendations and procedure. *Neumol Cir Torax*. 2019;78(2):164–172. doi:10.35366/NTS192J.
10. Hanania NA, Cazzola M, MacNee W, Rüdell K, Hackford C, Tamimi N. A Review of the Most Common Patient-Reported Outcomes in COPD — Revisiting Current Knowledge and Estimating Future Challenges. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:725–738. doi: 10.2147/COPD.
11. Hastie A, et al. Sputum And Blood Eosinophil and Neutrophil Associations With A More Severe Asthma Phenotype in the Nhlbi Severe Asthma Research Programme (SARP). *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:695.
12. Kanehiro A. Mechanisms for Non-eosinophilic Asthma. *Advances in Asthma*. 2019;2:41–52. https://doi.org/10.1007/978-981-13-2790-2_4.
13. Li Q, et al. Influence of Ultrafine Particles Exposure on Asthma Exacerbation in Children: A Meta-Analysis. *Curr. Drug Targets*. 2019;20(4):412–420. doi: 10.2174/1389450119666180829114252.
14. Mansfield L, Duong-Quy S, Craig T. Burden of Asthma and Role of 2.5 µg Tiotropium Respiat® as an Add-On Therapy: A Systematic Review of Phase 2/3 Trials. *Adv Ther*. 2019. Vol. 36. P. 2587–2599. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01062-w>.
15. Nadif R, et al. Blood granulocyte patterns as predictors of asthma phenotypes in adults from the EGEA study. *Eur Respir J*. 2016;48:1040–1051. DOI: 10.1183/13993003.00336-2016.
8. Ekstedt S, et al. Dividing neutrophils in subsets reveals a significant role for activated neutrophils in the development of airway hyperreactivity. *Clinical & Experimental Allergy*. 2019;49(3):285–291. doi: 10.1111/cea.13311.
9. Gochicoa-Rangel L, Mora-Romero U, Guerrero-Zúñiga S, et al. Six-Minute Walk Test: Recommendations and procedure. *Neumol Cir Torax*. 2019;78(2):164–172. doi:10.35366/NTS192J.
10. Hanania NA, Cazzola M, MacNee W, Rüdell K, Hackford C, Tamimi N. A Review of the Most Common Patient-Reported Outcomes in COPD — Revisiting Current Knowledge and Estimating Future Challenges. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:725–738. doi: 10.2147/COPD.
11. Hastie A, et al. Sputum And Blood Eosinophil and Neutrophil Associations With A More Severe Asthma Phenotype in the Nhlbi Severe Asthma Research Programme (SARP). *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:695.
12. Kanehiro A. Mechanisms for Non-eosinophilic Asthma. *Advances in Asthma*. 2019;2:41–52. https://doi.org/10.1007/978-981-13-2790-2_4.
13. Li Q, et al. Influence of Ultrafine Particles Exposure on Asthma Exacerbation in Children: A Meta-Analysis. *Curr. Drug Targets*. 2019;20(4):412–420. doi: 10.2174/1389450119666180829114252.
14. Mansfield L, Duong-Quy S, Craig T. Burden of Asthma and Role of 2.5 µg Tiotropium Respiat® as an Add-On Therapy: A Systematic Review of Phase 2/3 Trials. *Adv Ther*. 2019. Vol. 36. P. 2587–2599. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01062-w>.
15. Nadif R, et al. Blood granulocyte patterns as predictors of asthma phenotypes in adults from the EGEA study. *Eur Respir J*. 2016;48:1040–1051. DOI: 10.1183/13993003.00336-2016.

Надійшла до редакції: 20.10.2021 р.

Прийнято до друку: 05.11.2021 р.

Ю. І. Фещенко

ORCID ID

<https://orcid.org/0000-0002-4505-88287>

Л. О. Яшина

ORCID ID

<https://orcid.org/0000-0002-4264-1207>

Г. Л. Гуменюк

ORCID ID

<https://orcid.org/0000-0001-8160-7856>

В. І. Ігнатєва

ORCID ID

<https://orcid.org/0000-0003-0604-4349>

М. О. Полянська

ORCID ID

<https://orcid.org/0000-0003-0305-7988>

С. Г. Опімах

ORCID ID

<http://orcid.org/0000-0002-4631-2048>

І. В. Зволь

ORCID ID

<http://orcid.org/0000-0001-8533-2618>

С. М. Москаленко

ORCID ID

<http://orcid.org/0000-0002-0364-2047>

Н. А. Власова

ORCID ID

<https://orcid.org/0000-0002-7590-4704>

Л. А. Галай

ORCID ID

<https://orcid.org/0000-0003-4383-1309>