

УДК 616.24-002-08-07:616.98:578.834-036.86

ВЕНТИЛЯЦІЙНІ ТА ДИФУЗІЙНІ ПОРУШЕННЯ У ОСІБ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ, АСОЦІЙОВАНУ З КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ (COVID-19). МОЖЛИВОСТІ ІНГАЛЯЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ

Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна, К. О. Белослудцева, О. О. Щудро, К. В. Фуголь

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Резюме. Метою дослідження було оцінити результати власних спостережень стосовно осіб, які перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою (COVID-19), визначити варіанти функціональних порушень, які можуть спостерігатися у постковідному періоді, а також обґрунтувати можливість застосування інгаляційної терапії у хворих, що мають певну клінічну симптоматику у постковідному періоді, та продемонструвати її ефективність.

Матеріали і методи. Результати власних спостережень представлені у вигляді описів десяти клінічних випадків функціонального стану дихальної системи у осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою (COVID-19).

Висновки. По закінченню гострого періоду COVID-19 вентиляційна функція легень у пацієнтів може бути різною: нормальною, з рестриктивними порушеннями (різного ступеня виразності), з обструктивними порушеннями (зазвичай — нетяжкими), зі змішаними порушеннями (без превалювання певного типу змін або з превалюванням, найчастіше, рестриктивних порушень). При цьому порушення дифузійної здатності легень є надзвичайно частим феноменом. Найбільш вірогідно, при коронавірусній хворобі (COVID-19) у певної категорії хворих до патологічного процесу може залучатися не лише інтерстиціальна тканина легень, а й тканини бронхіального дерева (слизова оболонка, підслизовий шар, м'язи, судини). Не виключено, що цей процес може бути аутоімунного походження. За наявності у постковідному періоді бронхообструктивних порушень пацієнтам слід призначати бронходилататорну терапію; препаратами вибору можуть бути β_2 -агоністи тривалої дії, зокрема формотерол. За умов тривалого відновлення структури легеневої тканини, зважаючи на те, що коронавірусна хвороба є аутоімунною хворобою, індивідуально слід розглянути можливість застосування інгаляційного кортикостероїда. Комбінований препарат Буфомікс Ізіхейлер®, призначений за показами, продемонстрував хорошу ефективність і безпечність у веденні пацієнтів у постковідному періоді.

Ключові слова: коронавірусна хвороба, COVID-19, пневмонія, асоційована з COVID-19, постковідний період, спірометрія, дифузійна здатність легень, DLCO.

Т. О. Перцева,
академік НАМН України, д. мед. н., професор,
Дніпровський державний медичний університет,
вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044;
e-mail: tpertseva@dma.dp.ua
Астма та Алергія, 2021, № 4, С.27–42.

Близько двох років світом править пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19). За цей час уявлення медичної спільноти про механізми ураження людського організму, патогенез захворювання, клінічні особливості перебігу хвороби, методи діагностики різних порушень, а відтак і шляхи подолання COVID-19 неодноразово змінювалися, переглядалися й уточнювалися [1, 2]. Уже на сьогодні

годні лікарями й науковцями накопичений неоціненний досвід стосовно ведення хворих на різних етапах розвитку патологічного процесу, опубліковані міжнародні й національні рекомендації ведення пацієнтів [3, 4], втім, на жаль, усе ще залишається й величезна кількість запитань, на які ми невпинно шукаємо відповіді.

Одним з таких питань є визначення функціонального стану дихальної системи хворих на COVID-19. Звісно, є усвідомлення того, що ті чи інші функціональні показники відображають характер і ступінь морфологічних порушень, тому й розглядатися повинні сукупно. Крім того, якщо оцінити морфоло-

гічні зміни у дихальній системі хворих ми можемо і у гострий період хвороби, і у постковідний, використовуючи, перш за все, можливості візуалізаційного метода — комп'ютерної томографії високої роздільної здатності (КТ-ВРЗ) органів грудної порожнини (ОГП), то провести спірометрію чи то методику оцінки дифузійної здатності легень можна лише по завершенню гострого періоду хвороби (найчастіше — через 4 тижні після інфікування коронавірусом SARS-CoV-2). Останнє обумовлене тим, що лише у постковідному періоді, а саме після припинення виділення вірусу через дихальні шляхи пацієнта, можна безпечно використати медичне обладнання, не піддаючи його небезпеці обсіменіння. Крім того, проводити дослідження функції зовнішнього дихання у гостру фазу хвороби взагалі не виправдано, оскільки при відомих нам КТ-змінах [5, 7] рестриктивні порушення вентиляційної функції легень повинні бути апіорі, тоді як наявність бронхообструктивних порушень можна запідозрити за типовою клінічною симптоматикою.

З огляду на усе вищезазначене увага багатьох науковців протягом останнього часу прикута саме до оцінки функціонального стану дихальної системи у осіб, що вже перенесли коронавірусну хворобу (часто — і з підтвердженою негоспітальною пневмонією, асоційованою з COVID-19), втім продовжують скаржитися на задишку, кашель, дехто — з виділенням мокротиння.

Так, за даними Y. Huang із співавт. [5] одразу після клінічного одужання від негоспітальної пневмонії, асоційованої з COVID-19 (у 40 осіб — нетяжкий перебіг хвороби, у 17 — тяжкий перебіг), понад 50 % осіб (31 (54,3 %)) усе ще мали зміни на КТ ОГП, при цьому більш як у 75 % пацієнтів (43 (75,4 %)) реєструвались зниження рівнів різних функціональних показників. Так, стосовно вентиляційних порушень 6 (10,5 %) осіб мали зниження рівня форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), 5 (8,7 %) осіб — зниження рівня об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), а у 25 (43,8 %) осіб був знижений рівень співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ. Стосовно сили дихальної мускулатури — у 28 (49,1 %) осіб була знижена сила інспіраторних м'язів за показником P_{Imax} (від англ. maximal inspiratory mouth pressure — сила інспіраторних дихальних м'язів), а у 13 (22,8 %) осіб — сила експіраторних м'язів за показником P_{E_{max}} (від англ. maximal expiratory mouth pressure — сила експіраторних дихальних м'язів). Стосовно дифузійної здатності легень — у 7 (12,3 %) осіб був знижений рівень TLCO (від англ. transfer-factor of the lungs for carbon monoxide — трансфер-фактор легень для оксиду вуглецю), а у 30 (52,6 %) осіб — рівень DLCO (від англ. diffusion capacity of carbon monoxide — дифузійна здатність легень за рівнем оксиду вуглецю).

Дослідження Y. M. Zhao із співавт. [6] продемонстрували, що навіть через 3 місяці після клінічного одужання з приводу негоспітальної пневмонії, асоційованої з COVID-19, усе ще велика кількість пацієнтів

має певні зміни й порушення: так, у 39 з 55 обстежених авторами осіб (це склало 70,9 %) усе ще виявлялись зміни на КТ ОГП, а у 14 (25,5 %) — реєструвались різні вентиляційні порушення.

Метою нашого дослідження було оцінити результати власних спостережень стосовно осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою (COVID-19), визначити варіанти функціональних порушень, які можуть спостерігатися у постковідному періоді, а також обґрунтувати можливість застосування інгаляційної терапії у хворих з певною клінічною симптоматикою у постковідному періоді та продемонструвати її ефективність.

Матеріали і методи. Результати власних спостережень представлені у вигляді описів десяти клінічних випадків з оцінкою функціонального стану дихальної системи у осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою (COVID-19).

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: вік понад 18 років; підтверджений клініко-рентгенологічний діагноз пневмонії, асоційованої з коронавірусною хворобою (COVID-19).

Критеріями виключення з дослідження були: будь-які хронічні захворювання дихальної системи в анамнезі, обтяжений анамнез щодо куріння, впливу органічного чи неорганічного пилу, диму тощо.

Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Формулювання діагнозу COVID-19 проводився згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» від 02.04.2020 р. № 762 [4].

Усім хворим були проведені клініко-функціональні дослідження, що включали загальноклінічні методи обстеження, спірометрію з бронходилатаційною пробою за 400 мкг салбутамолу та визначення дифузійної здатності легень.

Аналіз результатів спірографічного та дифузійного досліджень проводився згідно з вимогами міжнародних та національних стандартів [8, 9, 10].

Результати дослідження

На прикладі кількох клінічних випадків розглянемо можливі варіанти змін функціональних показників у постковідному періоді.

Клінічний випадок 1. Пацієнтка К., 60 років, перенесла коронавірусну хворобу (COVID-19) тяжкого перебігу, вірусну пневмонію, асоційовану з COVID-19 (ураження легень — 80 %). У гострому періоді була госпіталізована до стаціонару. Отримувала терапію згідно з національними рекомендаціями (оксигенотерапію, антикоагулянтну, кортикостероїдну, антибактеріальну терапію, приймала препарати симптоматичної дії). Виписана була у задовільному стані.

Обстежена амбулаторно на 56-ий день хвороби (8-ий тиждень). Скарг не пред'являє. Об'єктивно: аускультативно над легеньми — везикулярне дихання, хрипів немає. Тони серця дещо приглушені, ритм

правильний. Спірометрія (рис. 1): ЖЄЛ — 95 % належної величини, $ОФВ_1$ — 102 % належної величини, $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ — 0,87. Дифузійна здатність легень (рис. 2): DLCO — 47 % належної величини, VA (від

англ. alveolar volume — альвеолярний об'єм) — 60 % належної величини, DLCO/VA — 74 %.

Обговорення. Клінічний випадок демонструє, що за умов адекватного лікування навіть після перенесе-

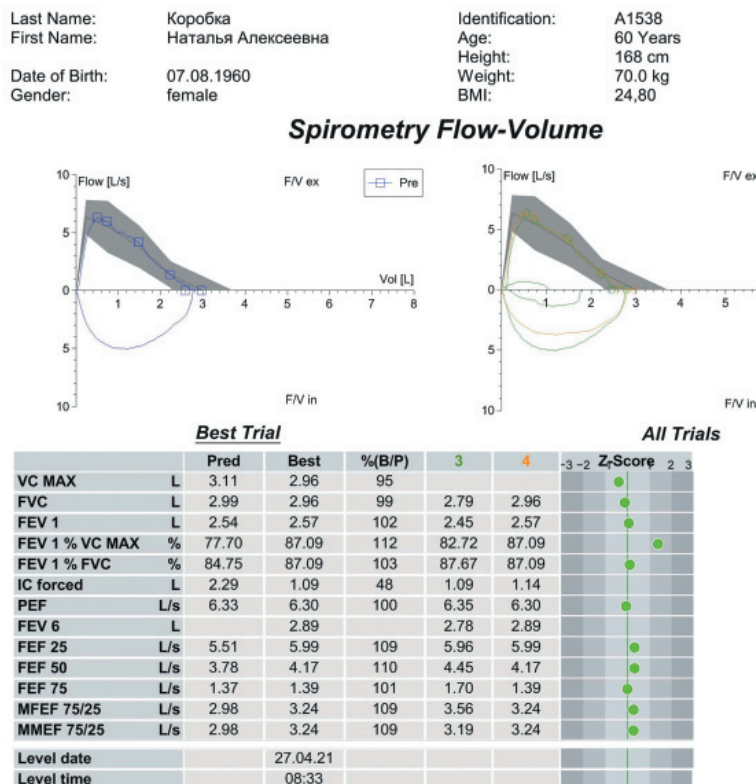


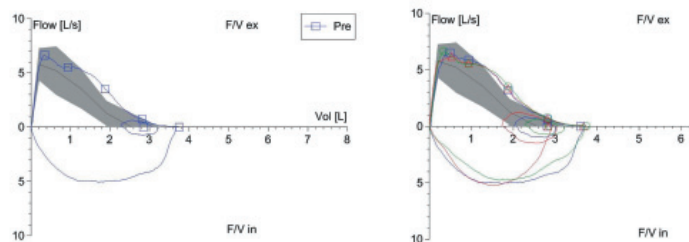
Рис. 1. Результати спірометрії пацієнтки К., 60 років (опис у тексті).



Рис. 2. Результати дослідження дифузійної здатності легень пацієнтки К., 60 років (опис у тексті).

Last Name: Identification: A1541
 First Name: Age: 60 Years
 Date of Birth: 23.03.1961 Height: 158 cm
 Gender: female Weight: 75.0 kg
 BMI: 30.04

Spirometry Flow-Volume



Best Trial					All Trials						
		Pred	Best	%(B/P)	1	2	3	-3 -2	Z-Score	2	
VC MAX	L	2.64	3.75	142							
FVC	L	2.55	3.75	147	3.60	3.68	3.75				
FEV 1	L	2.14	2.84	133	2.80	2.82	2.84				
FEV 1 % VC MAX	%	77.70	75.89	98	74.75	75.27	75.89				
FEV 1 % FVC	%	83.98	75.89	90	77.70	76.66	75.89				
IC forced	L	1.86	2.87	154	2.87	2.86	2.89				
PEF	L/s	5.78	6.62	115	6.50	6.16	6.62				
FEV 6	L		3.58		3.50	3.59	3.58				
FEF 25	L/s	5.19	5.50	106	5.90	5.57	5.50				
FEF 50	L/s	3.53	3.50	99	3.43	3.49	3.50				
FEF 75	L/s	1.27	0.76	60	0.90	0.78	0.76				
MFEF 75/25	L/s	2.86	2.32	81	2.49	2.41	2.32				
MMEF 75/25	L/s	2.86	2.32	81	2.16	2.26	2.32				
Level date			28.04.21								
Level time			09:43								

Рис. 3. Результати спірометрії пацієнтки Г., 60 років (опис у тексті).

Gender	Female	Height	158 cm
Ethnicity	Hispanic	Weight	--
DLCO			
Test Date	4/28/2021 10:26:09 AM	Interpretation	--
Post Time		Predicted	Miller, 1980 * 1.

Parameter	Pred	LLN	Result	Trial 1	%Pr
Time				10:28:42	
DLCO [ml/min/mmHg]	20.9	14.4	15.6	15.6	
DLadj [ml/min/mmHg]	20.9	14.4	15.6	15.6	
VA sb [L]	4.62	3.51	4.29	4.29	
DLCO/VA (KCO) [ml/min/mmHg/L]	4.67	3.35	3.64	3.64	
TLC sb [L]	4.77	3.66	4.44	4.44	
VI [L]	-	-	3.32	3.32	
BHT [s]	-	-	-	10.0	
VT [L]	-	-	-	-	
tl [s]	-	-	-	0.7	
Session Quality	D				

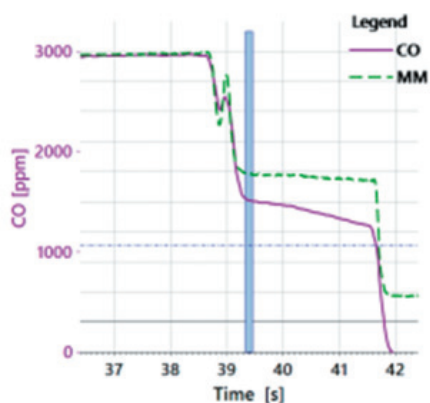


Рис. 4. Результати дослідження дифузійної здатності легень пацієнтки Г., 60 років (опис у тексті).

ної коронавірусної хвороби (COVID-19) тяжкого перебігу та COVID-асоційованої вірусної пневмонії з поширеним ураженням легень (80 %) через 2 місяці після інфікування може спостерігатися відсутність порушень вентиляційної функції легень, хоча у цей період ще спостерігаються зміни показників дифузійної здатності легень. Останнє вказує на те, що навіть за відсутності активних скарг пацієнтка потребує продовження відновлювальної медикаментозної терапії, крім того слід розглянути можливість застосування методів фізичної реабілітації.

Клінічний випадок 2. Пацієнтка Г., 60 років, перенесла коронавірусну хворобу (COVID-19) тяжкого перебігу, вірусну пневмонію, асоційовану з COVID-19 (ураження легень — 45 %). У гострому періоді була госпіталізована до стаціонару. Отримувала терапію згідно з національними рекомендаціями (оксигенотерапію, антикоагулянтну, кортикостероїдну, антибактеріальну терапію, приймала препарати симптоматичної дії). Виписана у задовільному стані.

Обстежена амбулаторно на 47-ий день хвороби (6-ий тиждень). Скарг не пред'являє. Об'єктивно: аускультативно над легенями — везикулярне дихання, хрипів немає. Тони серця дещо приглушені, ритм правильний. Спірометрія (рис. 3): ЖЄЛ — 142 % належної величини, ОФВ₁ — 133 % належної величини, ОФВ₁/ФЖЄЛ — 0,75. Дифузійна здатність легень (рис. 4): DLCO — 75 % належної величини, VA — 93 % належної величини, DLCO/VA — 78 %.

Обговорення. Клінічний випадок демонструє, що за умов адекватного лікування навіть після перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) тяжко-

го перебігу та COVID-асоційованої вірусної пневмонії з помірним ураженням легень (45 %) через 1,5 місяці після інфікування може спостерігатися відсутність порушень як вентиляційної функції легень, так і дифузійної здатності легень. Пацієнтка потребує подальшого спостереження сімейного лікаря.

Клінічні випадки 3, 4 і 5 демонструють ситуації, коли пацієнти після перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) тяжкого перебігу, вірусної пневмонії, асоційованої з COVID-19 (з різним ступенем ураження легень), та адекватного лікування в умовах стаціонару на різних етапах постковідного періоду усе ще скаржаться на кашель. Результати спірометричного обстеження пацієнтів представлені нижче (рис. 5, 6, 7).

Обговорення. Результати спірометричного дослідження, проведеного у пацієнтів, які у постковідному періоді скаржаться на кашель, вказують на те, що інколи цифрові значення показників вентиляційної функції легень можуть бути незмінними. Втім, криві «потік/об'єм» можуть візуально змінюватися з формуванням так званої інцизури (тобто візуалізується вгинання верхньої частини кривої). Такі зміни підтверджують наявність у пацієнтів бронхообструктивних змін легкого ступеня виразності, що характеризується зниженням швидкості повітряного потоку не на першій секунді форсованого видиху, а дещо пізніше — на 3-ій, 4-ій або 5-ій секундах. За таких характерних змін кривої «потік/об'єм» та за наявності скарг на кашель пацієнтові необхідно призначити додаткове лікування (перш за все — розглянути можливість застосування інгаляційних бронходилататорів, якщо вони до цього ще

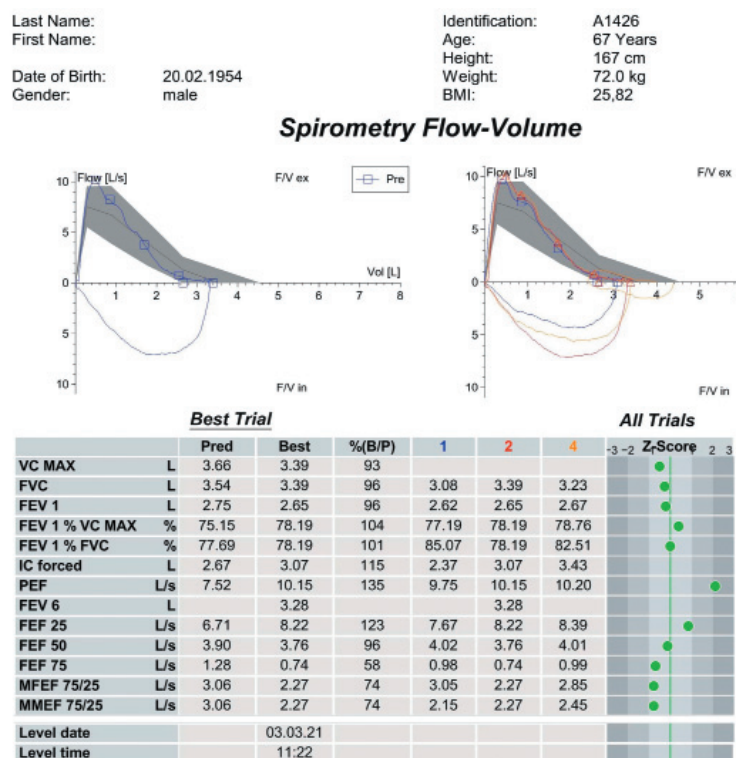
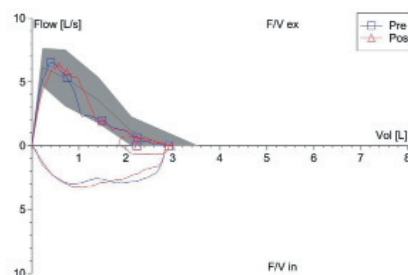


Рис. 5. Результати спірометрії пацієнта К., 67 років, 37-ий день хвороби (5-ий тиждень): ЖЄЛ — 93 % належної величини, ОФВ₁ — 96 % належної величини, ОФВ₁/ФЖЄЛ — 0,78.

Last Name: Identification: A1546
 First Name: Age: 70 Years
 Date of Birth: 26.02.1951 Height: 170 cm
 Gender: female Weight: 82.0 kg
 BMI: 28,37

Spirometry Flow-Volume Pre-Post



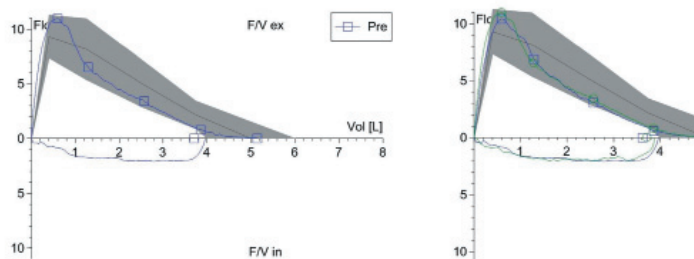
Flow-Volume Pre-Post

		Pred	Pre	%(Pre/Pred)	Post	%(Post/Pred)	%(Post/Pre)
VC MAX	L	2.96	2.98	101	2.96	100	99
FVC	L	2.82	2.91	103	2.96	105	102
FEV 1	L	2.36	2.22	94	2.25	95	101
FEV 1 % VC MAX	%	75.80	74.59	98	75.84	100	102
FEV 1 % FVC	%	83.84	76.52	91	75.84	90	99
IC forced	L	2.28	2.73	120	2.59	113	95
PEF	L/s	6.14	6.52	106	6.27	102	96
FEV 6	L		2.85		2.94		103
FEF 25	L/s	5.32	5.45	102	5.78	109	106
FEF 50	L/s	3.58	1.76	49	1.92	54	109
FEF 75	L/s	1.15	0.70	61	0.57	50	82
MFEF 75/25	L/s	2.67	1.77	66	1.77	67	100
MMEF 75/25	L/s	2.67	1.66	62	1.77	67	107
Level date		06.05.21			06.05.21		
Level time		12:19			12:35		

Рис. 6. Результати спірометрії пацієнта С., 70 років, 45-ий день хвороби (6-ий тиждень): ЖЄЛ — 101 % належної величини, ОФВ₁ — 94 % належної величини, ОФВ₁/ФЖЄЛ — 0,76.

Last Name: Identification: A1381
 First Name: Age: 53 Years
 Date of Birth: 22.05.1967 Height: 186 cm
 Gender: male Weight: 94.0 kg
 BMI: 27,17

Spirometry Flow-Volume



Best Trial

All Trials

		Pred	Best	%(B/P)	1	3	-3	-2	Z _{Score}	2	3
VC MAX	L	5.21	5.14	99							
FVC	L	5.00	5.14	103	5.03	5.14					
FEV 1	L	3.97	3.71	93	3.62	3.71					
FEV 1 % VC MAX	%	77.67	72.19	93	70.41	72.19					
FEV 1 % FVC	%	79.49	72.19	91	71.84	72.19					
IC forced	L	3.85	3.71	97	3.71	3.53					
PEF	L/s	9.29	10.99	118	10.44	10.99					
FEV 6	L		4.87		4.79	4.87					
FEF 25	L/s	8.15	6.51	80	7.10	6.51					
FEF 50	L/s	5.06	3.40	67	3.11	3.40					
FEF 75	L/s	2.14	0.78	37	0.72	0.78					
MFEF 75/25	L/s	4.03	2.51	62	2.41	2.51					
MMEF 75/25	L/s	4.03	2.51	62	2.21	2.51					
Level date		23.03.21									
Level time		13:11									

Рис. 6. Результати спірометрії пацієнта С., 70 років, 45-ий день хвороби (6-ий тиждень): ЖЄЛ — 101 % належної величини, ОФВ₁ — 94 % належної величини, ОФВ₁/ФЖЄЛ — 0,76.

не призначались); терапію доцільно проводити до моменту усунення як скарг на кашель, так і візуальних змін на спірограмі.

Клінічні випадки 6 і 7 демонструють ситуації, коли пацієнти після перенесеної коронавірусної

хвороби (COVID-19) тяжкого перебігу, вірусної пневмонії, асоційованої з COVID-19 (з різним ступенем ураження легень), та адекватного лікування в умовах стаціонару продовжують скаржитися на задишку. Звісно, у деякого з них задишка може бути

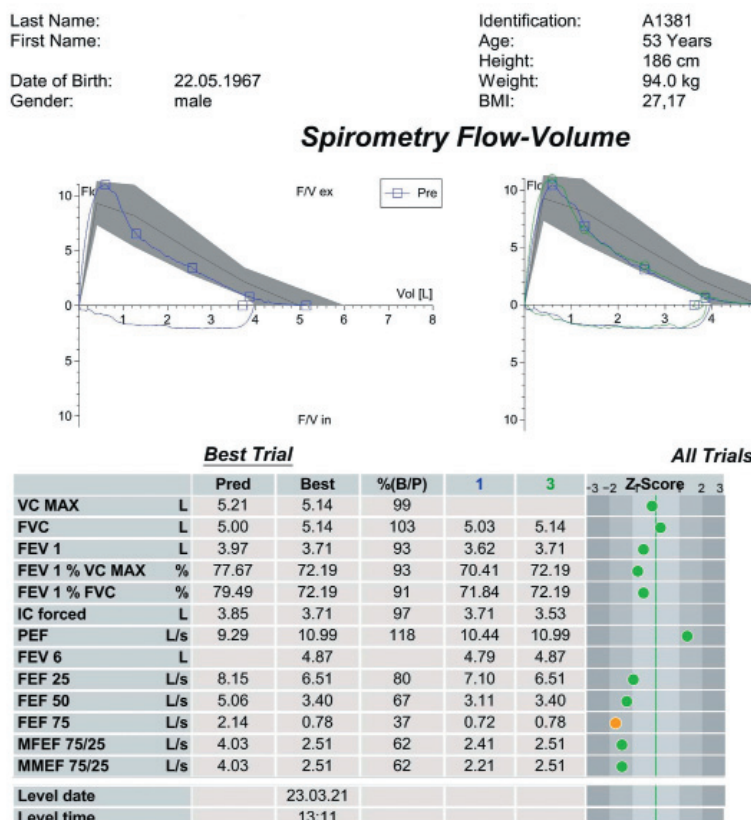


Рис. 8. Пацієнт К., 53 років, 42-ий день хвороби (6-ий тиждень). ЖЕЛ — 119 % належної величини, ОФВ₁ — 90 % належної величини, ОФВ₁/ФЖЕЛ — 0,58.

обумовлена рестриктивними вентиляційними порушеннями, ураженнями серцево-судинної системи тощо. Втім, можуть спостерігатися й бронхообструктивні вентиляційні порушення. Результати спірометричного обстеження пацієнтів із задиш-

кою у постковідному періоді представлені нижче (рис. 8, 9).

Обговорення. Результати представлених вище даних спірометричних досліджень вказують на те, що за наявності у постковідному періоді задишки у

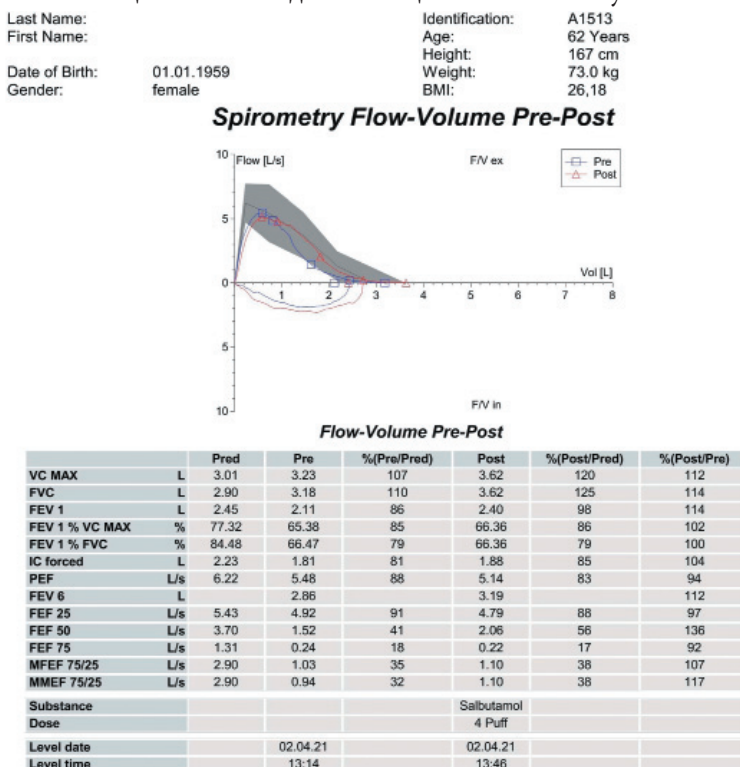


Рис. 9. Пацієнтка Є., 62 років, 42-ий день хвороби (6-ий тиждень). ЖЕЛ — 107 % належної величини, ОФВ₁ — 86 % належної величини, ОФВ₁/ФЖЕЛ — 0,66.

пацієнта може спостерігатися персистуюча бронхіальна обструкція легкого ступеня виразності, на яку вказують не стільки зміни показника ОФВ_1 , скільки зниження співвідношення $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ}$ (нижче за 0,7). У подібних випадках можна призначити інгаляційний бронходилататор (короткої або тривалої дії) та відстежити ефективність призначеної терапії в динаміці спостереження.

Сьогодні на фармацевтичному ринку України є β_2 -агоніст короткої дії Небутамол[®] — препарат салбутамолу для небулайзерної терапії. Він виготовлений без додавання сірчаної кислоти у якості допоміжної речовини. Згідно з інструкцією Небутамол[®] усуває бронхоспазм уже на 4–5-й хвилині небулізації. Порівняльна клінічна ефективність препарату Небутамол[®] та оригінального салбутамолу була підтверджена в Національному інституті фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського у дослідженні зі 150 пацієнтами із загостренням бронхіальної астми [11]. За своїми фармакокінетичними властивостями препарат подібний до оригінальної молекули, що пояснює його високу терапевтичну ефективність.

Клінічний випадок 8. Пацієнтка Ш., 72 років, перенесла коронавірусну хворобу (COVID-19) критичного перебігу, вірусну пневмонію, асоційовану з COVID-19 (ураження легень — 75 %). У гострому періоді жінка була госпіталізована до відділення інтенсивної терапії, а після стабілізації стану — переведена до терапевтичного відділення. Отримувала терапію згідно з національними рекомендаціями (оксигенотерапію, противірусну, антикоагулянтну, кортикостероїдну, антибактеріальну терапію, приймала препарати симптоматичної дії). Виписана у відносно задовільному стані.

Обстежена амбулаторно на 102-й день хвороби (14-й тиждень). Скаржиться на задишку, загальну слабкість. Об'єктивно: аускультативно над легеньми — ослаблене везикулярне дихання з обох боків, переважно над нижніми ділянками легень; хрипів немає. Тони серця приглушені, ритм правильний. Спірометрія (рис. 10): ЖЄЛ — 74 % належної величини, ОФВ_1 — 67 % належної величини, $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ}$ — 0,75. Дифузійна здатність легень (рис. 11): DLCO — 30 % належної величини, VA — 42 % належної величини, DLCO/VA — 69 %.

Обговорення. Клінічний випадок демонструє, що у певної когорти осіб навіть за умов адекватного лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) критичного перебігу, а також COVID-асоційованої вірусної пневмонії з поширеним ураженням легень (75 %) ще й через 3 місяці після інфікування можуть спостерігатися порушення вентиляційної функції легень по змішаному типу з превалюванням рестриктивних змін над обструктивними, а також виражені порушення дифузійної здатності легень. Пацієнтка потребувала продовження відновлювальної терапії (прийому антикоагулянтів, тривалого лікування малими дозами метилпреднізолону).

Слід пам'ятати, що альтернативою системним кортикостероїдам є високі дози інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) [12] — наприклад, флютиказону пропіонат (препарат Небуфлюзон[®]). Флютиказону пропіонат має високу спорідненість до кортикостероїдних рецепторів людини, а значить, і високу ефективність молекули стосовно усунення процесів запалення. Водночас він характеризується низькою системною активністю, що забезпечує препарату належний профіль безпеки/ефективності [13].

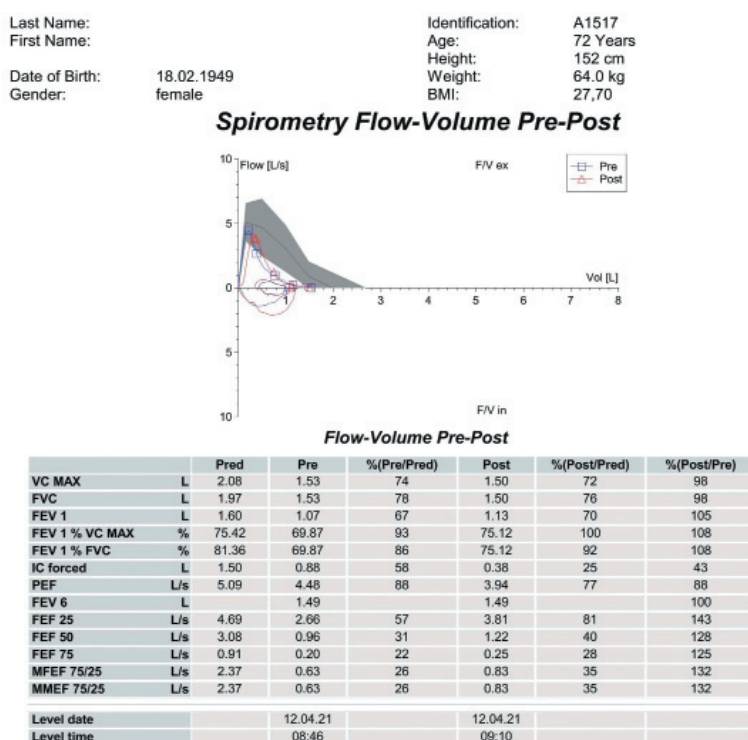


Рис. 10. Результати спірометрії пацієнтки Ш., 72 років (опис у тексті).



Рис. 11. Результати дослідження дифузійної здатності легень пацієнтки Ш., 72 років (опис у тексті).

Клінічний випадок 9. Пацієнт М., 53 років, пере-
ніс коронавірусну хворобу (COVID-19) тяжкого
перебігу, вірусну пневмонію, асоційовану з COVID-
19 (ураження легень — 75 %). У гострому періоді був
госпіталізований до стаціонару, отримував терапію

згідно з національними рекомендаціями (оксигеноте-
рапію, противірусну, антикоагулянтну, кортикосте-
роїдну, антибактеріальну терапію, приймав препара-
ти симптоматичної дії). Виписаний під нагляд сімей-
ного лікаря у стані середнього ступеня тяжкості.

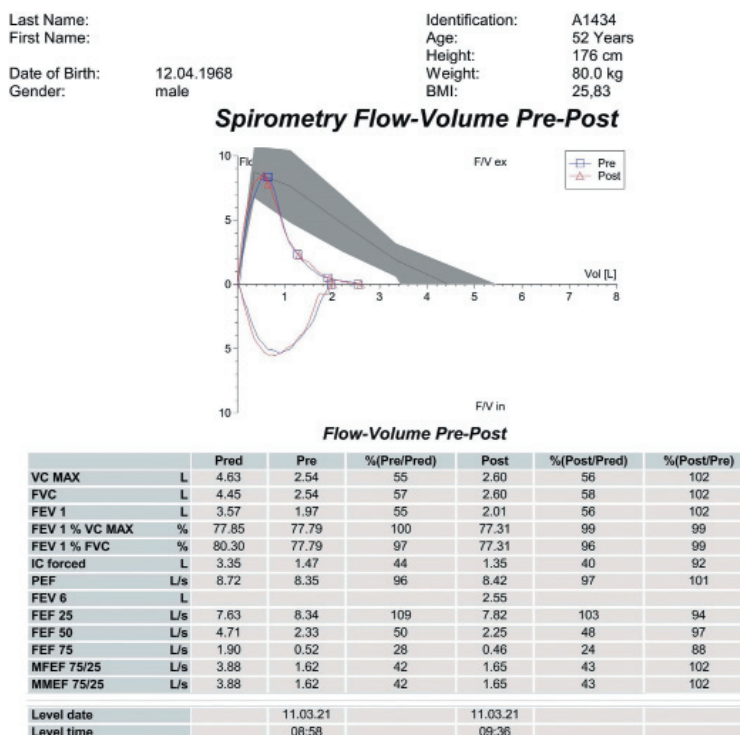


Рис. 12. Результати спірометрії пацієнта М., 53 років, на 55-ий день хвороби (8-ий тиждень) (опис у тексті).



Рис. 13. Результати дослідження дифузійної здатності легень пацієнта М., 53 років, на 55-ий день хвороби (8-ий тиждень) (опис у тексті).

Обстежений амбулаторно на 45-ий день хвороби (7-ий тиждень). Скаржиться на задишку при невеликому навантаженні, загальну слабкість, сухий кашель. Об'єктивно: аускультативно над легенями — ослаблене везикулярне дихання з обох боків, переважно над нижніми ділянками легень; хрипів немає. Тони серця приглушені, ритм правильний. На КТ-ВРЗ: масивні ділянки ущільнення за типом «матового скла» у центральних та периферичних відділах, у нижніх частках легень — ретикулярні зміни; залучено до патологічного процесу справа — 40 %, зліва — 60 %; заключення: ознаки двосторонньої полісегментарної інтерстиціальної пневмонії, ймовірно, вірусної етіології (КТ-3 — значний об'єм ураження легень).

На 55-ий день хвороби (8-ий тиждень) були проведені функціональні методи дослідження. Спірометрія (рис. 12): ЖЄЛ — 55 % належної величини, ОФВ₁ — 55 % належної величини, ОФВ₁/ФЖЄЛ — 0,78. Дифузійна здатність легень (рис. 13): DLCO — 35 % належної величини, VA — 47 % належної величини, DLCO/VA — 73 %.

Повторно був обстежений в амбулаторних умовах на 77-ий день хвороби (11-ий тиждень). Усе ще продовжував скаржитися на задишку при невеликому навантаженні, хоча дещо зменшились прояви загальної слабкості; кашель не турбував. Об'єктивно — без суттєвих змін. На КТ-ВРЗ: масивні ділянки ущільнення за типом «матового скла» у центральних та периферичних відділах (інтенсивність зменши-

лась), у нижніх частках — ретикулярні зміни, на тлі яких візуалізуються тракційні бронхоектази; до патологічного процесу залучено 60 % площини легень; заключення: ознаки двосторонньої полісегментарної інтерстиціальної пневмонії, ймовірно, вірусної етіології (КТ-3 — значний об'єм ураження легень).

На 80-ий день хвороби (12-ий тиждень) були повторно проведені функціональні методи дослідження. Спірометрія (рис. 14): ЖЄЛ — 53 % належної величини, ОФВ₁ — 58 % належної величини, ОФВ₁/ФЖЄЛ — 0,83. Дифузійна здатність легень (рис. 15): DLCO — 31 % належної величини, VA — 47 % належної величини, DLCO/VA — 65 %.

Обговорення. Клінічний випадок демонструє тяжкий перебіг коронавірусної хвороби (COVID-19) і COVID-асоційованої вірусної пневмонії з поширеним ураженням легень (понад 60 %) не лише у гострий період, а і у постковідному періоді. Стан пацієнта відновлювався надзвичайно повільно, тривалий час спостерігалися виражені вентиляційні порушення по змішаному типу з превалюванням рестриктивних змін, а також суттєві порушення дифузійної здатності легень. Пацієнт тривалий час знаходився на відновлювальному лікуванні (приймав антикоагулянти, малі дози метилпреднізолону, отримував фізичну реабілітацію).

Однією з можливостей усунення бронхообструктивних порушень у постковідному періоді є застосування бронходилататорів тривалої дії,

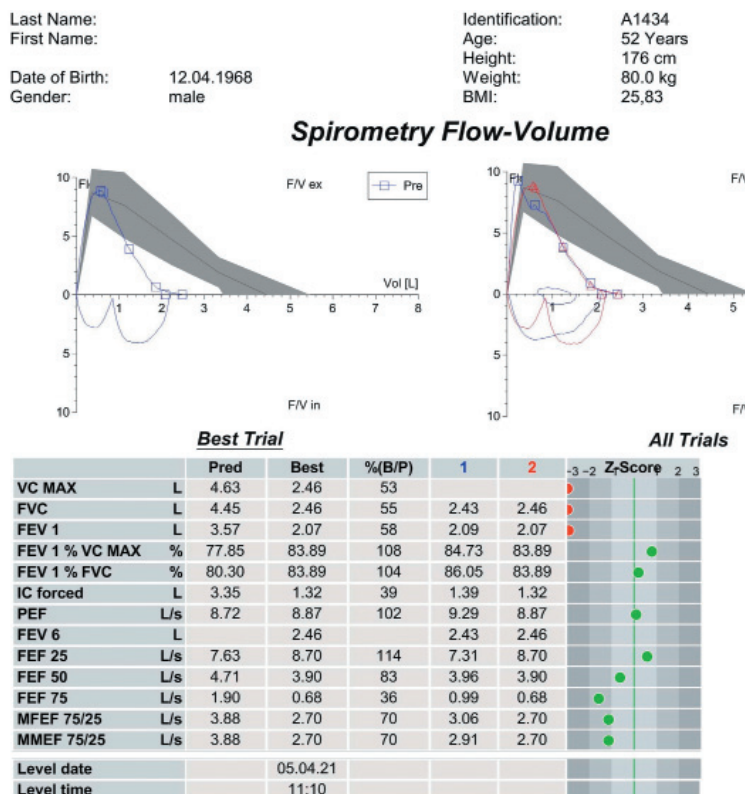


Рис. 14. Результати спірометрії пацієнта М., 53 років, на 80-ий день хвороби (12-ий тиждень) (опис у тексті).

зокрема формотеролу — β_2 -агоніста тривалої дії (12 годин і більше), особливістю якого є швидкий початок дії. Ефективність і безпечність застосування препаратів формотеролу були добре вивчені у хворих на такі бронхообструктивні захворювання,

як бронхіальна астма і хронічне обструктивне захворювання легень [14, 15]. Останнє обґрунтовує доречність застосування цих препаратів і у хворих, що перенесли COVID-19, за наявності у них бронхіальної обструкції.



Рис. 15. Результати дослідження дифузійної здатності легень пацієнта М., 53 років, на 80-ий день хвороби (12-ий тиждень) (опис у тексті).

З огляду ж на те, що на сьогодні коронавірусна хвороба (COVID-19) визнана хворобою з аутоімунним механізмом ушкодження різних органів і систем, найбільш вірогідно, застосування і ІКС, особливо у постковідному періоді, є виправданим. Це можна пояснити тим, що після завершення гострого періоду зазвичай прийом кортикостероїдів системної дії вже не є таким необхідним, а залишкові зміни у дихальній системі часто ще спостерігаються. Досить ефективною молекулою для вирішення цієї проблеми може бути будесонід — гідрофільний кортикостероїд для інгаляційної терапії [16].

Надзвичайно важливим при застосуванні інгаляційної терапії є вибір доставкового пристрою. А оскільки застосування хворими дозуючих аерозольних інгаляторів під тиском (ДАІт) часто пов'язано з великою кількістю помилок, відтак — низькою депозицією лікарської речовини у нижніх дихальних шляхах та високою — у ротоглотці [17], часто використання порошкових інгаляторів (ПІ) є більш доцільним. Серед ПІ хорошої репутації набув Ізіхейлер — бункерний ПІ, навчитися користуватися яким швидко й просто — для цього знадобиться менше 5 хвилин [18].

Сьогодні для ефективного ведення пацієнтів у постковідному періоді усі ми маємо неабиякі можливості: на українському фармацевтичному ринку є Формотерол Ізіхейлер, Будесонід Ізіхейлер, а поєднання молекул формотеролу і будесоніду у доставковому пристрої Ізіхейлер представлено препаратом Буфомікс Ізіхейлер. То ж на останок наводимо приклад ефективного застосування Буфоміксу Ізіхейлеру пацієнтом, що переніс COVID-19.

Клінічний випадок 10. Пацієнт Г., 61 року, захворів гостро: піднялась температура тіла до 38° С,

з'явилася загальна слабкість, ломота у тілі, головний біль. Оскільки у сім'ї на той час вже було декілька хворих, пацієнт вирішив самостійно звернутися до рентгенологічного кабінету для виконання КТ-ВРЗ. На 6-ий день хвороби на КТ-ВРЗ: зліва у сегментах S3 та S10 були виявлені ділянки «матового скла»; заключення: ознаки лівосторонньої верхньо- та нижньочасткової інтерстиціальної пневмонії, ймовірно, вірусної етіології, КТ-1, ураження 5–7 %.

Оскільки КТ-ВРЗ була виконана ще на початковому етапі захворювання, результати дослідження були очікуваними — відсутність розповсюджених легеневих змін.

Пацієнт лікувався амбулаторно, приймав симптоматичну терапію (жарознижувальні та вітамінні препарати).

На 12-ий день хвороби стан різко погіршився: посилилася загальна слабкість, з'явилася задишка, знизився рівень сатурації до 84 %. Пацієнта з ознаками тяжкого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) було госпіталізовано; призначена оксигенотерапія, системний кортикостероїд, антикоагулянти, антибіотики та ін. Після виписки зі стаціонару пацієнт продовжував скаржитися на виражену задишку при відносно невеликому навантаженні, а також кашель помірної виразності.

Амбулаторно був обстежений на 40-ий день хвороби (6-ий тиждень). Об'єктивно: аускультативно над легеньми — ослаблене везикулярне дихання з обох боків, переважно над нижніми ділянками легень; невелика кількість сухих розсіяних хрипів. Тони серця приглушені, ритм правильний. Спірометрія (рис. 16): ЖЄЛ — 88 % належної величини, ОФВ₁ — 88 % належної величини, ОФВ₁/ФЖЄЛ — 0,77.

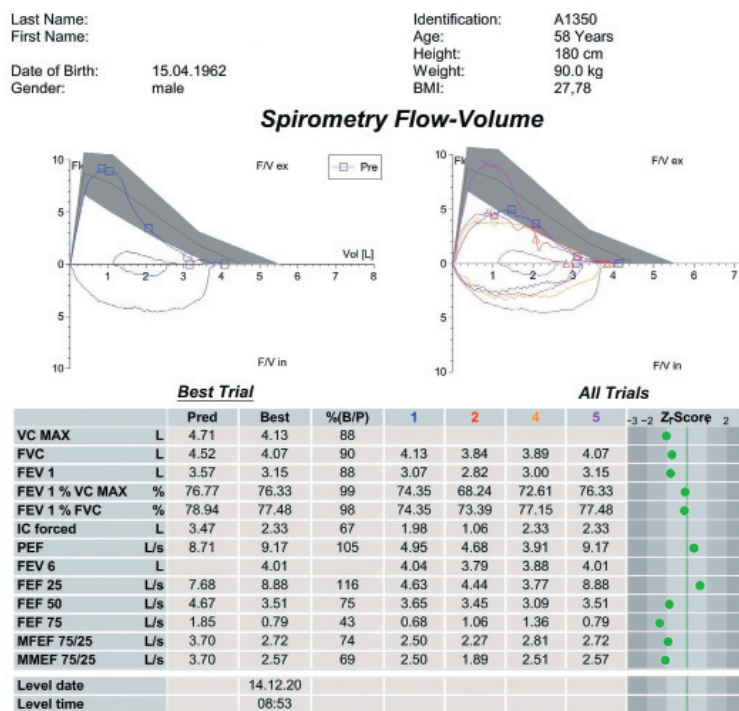


Рис. 16. Результати спірометрії пацієнта Г., 61 року, на 40-ий день хвороби (6-ий тиждень) (опис у тексті).

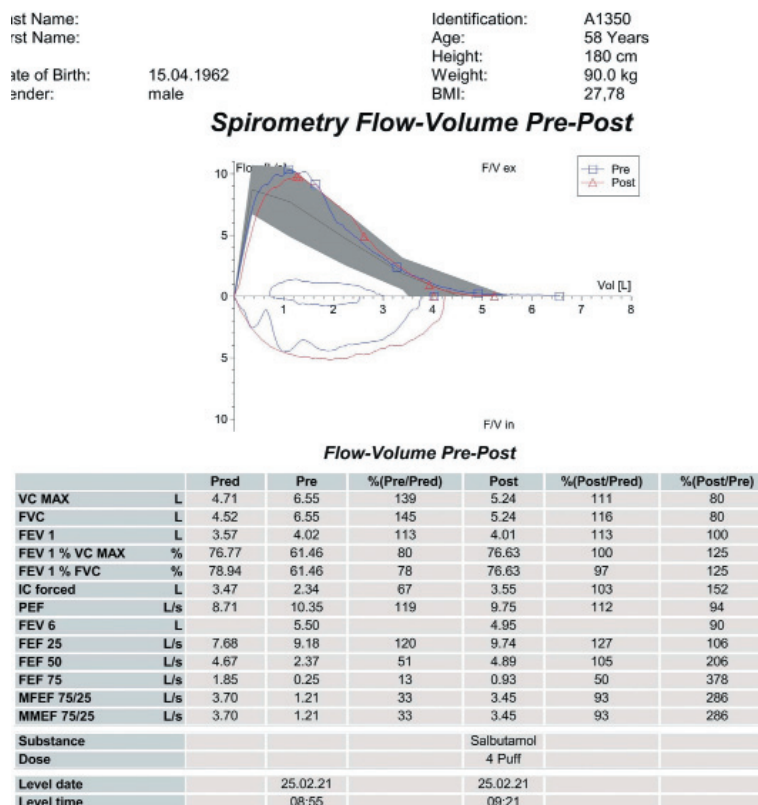


Рис. 17. Результати спірометрії пацієнта Г., 61 року, на 93-ій день хвороби (14-ий тиждень) (опис у тексті).

Цього ж дня на КТ-ВРЗ: у центральних та периферичних відділах — масивні ділянки ущільнення за типом «матового скла», у нижніх частках легень — ретикулярні зміни; до патологічного процесу залучено справа — 40 %, зліва — 60 % площини легень; заключення: ознаки двосторонньої полісегментарної інтерстиціальної пневмонії, ймовірно, вірусної етіології (КТ-3 — значний об'єм ураження легень).

Враховуючи клінічні дані та результати додаткових методів дослідження пацієнту був призначений Буфомікс Ізіхейлер® (160/4,5 мкг — по 1 інгаляційній дозі 2 рази на добу).

Через 1,5 місяці прийому препарату пацієнт знову був обстежений: скарг не було; над легеньми — везикулярне дихання, хрипи відсутні. Спірометрія (рис. 17): ЖЄЛ — 139 % належної величини, ОФВ₁ — 113 % належної величини, ОФВ₁/ФЖЄЛ — 0,62.

На КТ-ВРЗ: відсутність ділянок «матового скла», одинична ділянка локального пневмофіброзу у S5 правої легені; заключення: вогнищевих та інфільтративних змін не виявлено.

Пацієнт сповістив, що вже місяць тому приступив до роботи. Небажаних явищ при прийомі Буфоміксу Ізіхейлеру® не було.

Обговорення. Клінічний випадок демонструє тяжкий перебіг коронавірусної хвороби (COVID-19) та COVID-асоційованої вірусної пневмонії з поширеним ураженням легень не лише у гострий період, а і у постковідний (до 60 %). Клінічно стан пацієнта покращувався досить повільно. І не дивлячись на те, що на 40-ий день хвороби показники вентиляційної функції легень були у межах умовної норми, наяв-

ність виражених змін на КТ, спонукали нас до призначення і бронходилататора, і ІКС. Для лікування був обраний комбінований препарат у сухопорошковому інгаляторі, яким легко користуватися, — Буфомікс Ізіхейлер®. Застосування препарату призвело як до значного покращення показників вентиляційної функції легень (вони навіть стали набагато вищими за належні показники, вказуючи на те, що попередні значення персонально для цього пацієнта слід вважати зниженими), так і до відновлення структури легеневої тканини (за даними КТ-ВРЗ). Останнє дозволило пацієнтові достатньо швидко одужати.

Висновки

По закінченню гострого періоду COVID-19 вентиляційна функція легень у пацієнтів може бути різною: нормальною, з рестриктивними порушеннями (різного ступеня виразності), з обструктивними порушеннями (зазвичай — нетяжкими), зі змішаними порушеннями (або без превалювання певного типу змін, або з превалюванням, найчастіше, рестриктивних порушень). При цьому порушення дифузійної здатності легень є надзвичайно частим феноменом.

Найбільш вірогідно, при коронавірусній хворобі (COVID-19) у певній категорії хворих до патологічного процесу може залучатися не лише інтерстиціальна тканина легень, а й тканини бронхіального дерева (слизова оболонка, підслизовий шар, м'язи, судини). Не виключено, що цей процес може бути аутоімунного походження.

За наявності у постковідному періоді бронхообструктивних порушень пацієнтам слід призначати бронходилататорну терапію; препаратами вибору є β_2 -агоністи тривалої дії, зокрема формотерол. За умов тривалого відновлення структури легеневої тканини, зважаючи на те, що COVID-19 є аутоімун-

ною хворобою, індивідуально слід розглянути можливість застосування ІКС.

Комбінований препарат Буфомікс Ізіхейлер®, призначений за показами, продемонстрував хорошу ефективність і безпечність в лікуванні хворого у постковідному періоді.

VENTILATION AND DIFFUSIONAL DISORDERS IN PERSONS AFTER COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA, ASSOCIATED WITH CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19). POSSIBILITIES OF INHALATION THERAPY

T. O. Pertseva, L. I. Konopkina, K. O. Bieosludtseva, O. O. Shchudro, K. V. Fuhol
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Abstract. The aim of the study was to evaluate the results of our own observations of persons after community-acquired pneumonia associated with coronavirus disease (COVID-19), to determine options of functional disorders that may be observed in the post COVID-19 period, and to justify the possibility of inhalation therapy in patients with certain clinical symptoms in the post COVID-19 period, and demonstrate its effectiveness.

Materials and methods. The results of our own observations are presented in the form of descriptions of ten clinical cases of functional state of the respiratory system in persons after community-acquired pneumonia associated with COVID-19.

Conclusions. At the end of the acute period of COVID-19, the ventilatory function of the lungs in patients may be different: normal, with restrictive disorders (varying degrees of severity), with obstructive disorders (usually mild), with mixed disorders (without prevalence of certain types of changes, or with prevalence, most often, restrictive disorders). In this case, impaired diffusion capacity of the lungs is an extremely common phenomenon. Most likely, in COVID-19 in a certain category of patients, not only interstitial lung tissue but also bronchial tree tissue (mucous membrane, submucosal layer, muscles, vessels) may be involved in the pathological process. It is possible that this process may be of autoimmune origin. If there are bronchoobstructive disorders in the post COVID-19 period, patients should be prescribed bronchodilator therapy; long-acting β_2 -agonists, in particular formoterol, may be the drugs of choice. If there is a long-term recovery of lung tissue structure, given that coronavirus disease is an autoimmune disease, the use of inhaled corticosteroids should be considered individually. The combined drug Bufomix Easyhailer®, prescribed according to the indications, has shown good efficacy and safety in the management of the patient in the post COVID-19 period.

Key words: coronavirus disease; COVID-19; pneumonia, associated with COVID-19; post COVID-19 period; spirometry; diffusion lung capacity of carbon monoxide; DLCO.

T. O. Pertseva,
Academician of NAMS of Ukraine,
Doctor of Medical Science, Professor,
Dnipro State Medical University,
9, Vologymy Vernadsky street, Dnipro, Ukraine, 49044;
e-mail: tpertseva@dma.dp.ua
Asthma and Allergy, 2021, № 4, P. 27–42.

ВЕНТИЛЯЦИОННЫЕ И ДИФфуЗЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ НЕГОСПИТАЛЬНУЮ ПНЕВМОНИЮ, АССОЦИИРОВАННУЮ С КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ (COVID-19). ВОЗМОЖНОСТИ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Т. А. Перцева, Л. И. Конопкина, К. О. Белослудцева, О. А. Щудро, К. В. Фуголь
Днепропетровский государственный медицинский университет, Днепр, Украина

Резюме. Целью исследования было оценить результаты собственных наблюдений в отношении лиц, перенесших негоспитальную пневмонию, ассоциированную с коронавирусной болезнью (COVID-19), определить варианты функциональных нарушений, которые могут наблюдаться в постковидном периоде, а также обосновать возможность применения ингаляционной терапии у больных, имеющих определенную клиническую симптоматику в постковидном периоде и продемонстрировать ее эффективность.

Материалы и методы. Результаты собственных наблюдений представлены в виде описаний десяти клинических случаев функционального состояния дыхательной системы у лиц, перенесших негоспитальную пневмонию, ассоциированную с коронавирусной болезнью (COVID-19).

Выводы. По окончании острого периода COVID-19 вентиляционная функция легких у пациентов может быть разной: нормальной, с рестриктивными нарушениями (разной степени выраженности), с обструктивными нарушениями (обычно незначительными), со смешанными нарушениями (без превалирования определенного типа изменений или с превалированием, чаще всего, рестриктивных нарушений) При этом нарушение диффузной способности легких является очень частым феноменом. Наиболее вероятно, при коронавирусной болезни (COVID-19) у определенной категории больных в патологическом процессе может вовлекаться не только интерстициальная ткань легких, но и ткани бронхиального дерева (слизистая оболочка, подслизистый слой, мышцы, сосуды). Не исключено, что этот процесс может быть аутоиммунного происхождения. При наличии в постковидном периоде бронхообструктивных нарушений пациентам следует назначать бронходилатационную терапию; препаратами выбора могут быть β_2 -агонисты длительного действия, в частности, формотерол. При длительном восстановлении структуры легочной ткани, учитывая, что коронавирусная болезнь является аутоиммунной болезнью, индивидуально следует рассмотреть возможность применения ингаляционного кортикостероида. Комбинированный препарат Буфомикс Изихейлер*, назначенный по показаниям, продемонстрировал хорошую эффективность и безопасность на этапах ведения пациентов в постковидном периоде.

Ключевые слова: коронавирусная болезнь; COVID-19; пневмония, ассоциированная с COVID-19; постковидный период; спирометрия; диффузионная способность легких; DLCO.

Т. А. Перцева,
академик НАМН Украины, д. мед. н., профессор,
Днепропетровский государственный медицинский университет,
ул. Владимира Вернадского, 9, г. Днепр, Украина, 49044;
e-mail: tpertseva@dma.dp.ua
Астма та Аллергія, 2021, № 4, С. 27–42.

ЛІТЕРАТУРА

1. Фещенко ЮІ, Дзюблик ОЯ, Дзюблик ЯО, та ін. Негоспітальна пневмонія, асоційована з COVID-19: погляд на лікування. Укр пульмонол журн. 2020;(2):5–12. DOI: 10.31215/2306-4927-2020-108-2-5-12.
2. Перцева ТО, Белослудцева КО, Кірієєва ТВ, Конопкіна ЛІ, Крихтіна МА, Басіна БО, Матикіна НН, Турчин МО. Негоспітальна пневмонія на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19): принципи діагностики й визначення факторів ризику обтяження патологічного процесу. Медичні перспективи. 2020;25(3):50–61. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214807>.
3. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2021 Apr 21–2021 Nov 16. PMID: 34003615.
4. Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»: Наказ МОЗ України від 2.04.2020 № 762 (в редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 31 грудня 2020 року №3094).
5. Huang Y, Tan C, Wu J, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. Respir Res. 2020;21(1):163. doi: 10.1186/s12931-020-01429-6.
6. Zhao Y, Shang Y, Song W. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three month after recovery. EClinicMedicine. 2020. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100463.
7. Гаврисюк ВК. КТ-семіотика поражений легких при коронавірусной болезни (COVID-19). Укр пульмонол. журн. 2020;2:13–18. DOI: 10.31215/2306-4927-2020-108-2-13-18.
8. Graham B, Steenbruggen I, Miller M. Standardization of spirometry 2019 update. an official american thoracic society and european respiratory society technical statement. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(8):70–88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
9. Graham B, Brusasco V, Burgos F, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. Eur Respir J. 2017;49. <https://doi.org/10.1183/13993003.00016-2016>.
10. Перцева ТА, Конопкіна ЛІ. Основи изучения вентиляционной функции легких: клиничко-діагностическое значение: Метод. пособие для врачей и студентов мед. вузов. Днепропетровск: АРТ-ПРЕСС, 2008. 66 с.
11. Мостовой ЮМ. Оптимальна тактика сімейного лікаря при загостренні бронхіальної астми. Здоров'я України, Пульмонологія, 2020;1:14–15.
12. Rodrigo GJ. Comparison of inhaled fluticasone with intravenous hydrocortisone in the treatment of adult acute asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(11):1231–6. doi: 10.1164/rccm.200410-1415OC.

REFERENCES

1. Feshchenko YuI, Dzyublyk OYa, Dzyublyk YaO, et al. Negospitalna pnevmoniya, asotsiyovana z COVID-19: poglyad na likuvannya (Nosocomial pneumonia associated with COVID-19: a look at treatment). Ukr pulmonol. zhurn. 2020;(2):5–12. DOI: 10.31215/2306-4927-2020-108-2-5-12.
2. Pertseva TA, Bielosludtseva KO, Kirieieva TV, Konopkina LI, Krykhtina MA, Basina BA, Matykina NN, Turchin NA. Nehospitalna pnevmoniya na tli koronavirusnoyi khvoroby (COVID-19): pryncypy diagnostyky y vyznachennya faktoriv ryzyku obtyazhennya patolohichnoho protsesu (Community-acquired pneumonia on the background of coronaviral disease (COVID-19): principles of diagnostics and determination of risk factors of pathological process aggravation). Medicni perspektivi. 2020;25(3):50–61. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214807>.
3. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2021 Apr 21–2021 Nov 16. PMID: 34003615.
4. Pro zatverdzhennya protokolu «Nadannya medychnoyi dopomohy dlya likuvannya koronavirusnoyi khvoroby (COVID-19)»: Nakaz MOZ Ukrainy vid 2.04.2020 № 762 (v redaktsiyi nakazu Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrainy vid 31 hrudnya 2020 roku №3094) (On approval of the protocol «Amendments to the Standards of Medical Care “Coronavirus Disease (COVID19)»: Order of the Ministry of Health of Ukraine from 2.04.2020 № 762. (as amended by the order of the Ministry of Health of Ukraine from 31 December 2020 №3094)).
5. Huang Y, Tan C, Wu J, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. Respir Res. 2020;21(1):163. doi: 10.1186/s12931-020-01429-6.
6. Zhao Y, Shang Y, Song W. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three month after recovery. EClinicMedicine. 2020. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100463.
7. Gavrisyuk VK. KT-semiotika porazheniy legkikh pri koronavirusnoy bolezni (COVID-19) (CT semiotics of lung lesions in coronavirus disease (COVID-19)). Ukr pulmonol zhurn. 2020;2:13–18. DOI: 10.31215/2306-4927-2020-108-2-13-18.
8. Graham B, Steenbruggen I, Miller M. Standardization of spirometry 2019 update. an official american thoracic society and european respiratory society technical statement. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(8):70–88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
9. Graham B, Brusasco V, Burgos F, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. Eur Respir J. 2017;49. <https://doi.org/10.1183/13993003.00016-2016>.
10. Pertseva TA, Konopkina LI. Osnovy izucheniya ventilyatsionnoy funktsii legkikh: kliniko-diagnosticheskoye znachenie (Fundamentals of the study of the ventilation function of the lungs: clinical and diagnostic value. Methodical manual for doctors and students of medical schools). Dnepropetrovsk: «Art-Press». 2008;66.

13. Lamb HM, Culy CR, Faulds D. Inhaled fluticasone propionate. A pharmacoeconomic review of its use in the management of asthma. *Pharmacoeconomics*. 2000;18(5):487–510. doi: 10.2165/00019053-200018050-00008.
14. Sobieraj D, Weeda E, Nguyen E, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(14):1485–1496. doi: 10.1001/jama.2018.2769.
15. Перцева ТО, Конопкіна ЛІ. Сучасні погляди на діагностику та лікування хронічного обструктивного захворювання легень. *Укр пульмонолог. журн*. 2018;4:13–15.
16. Choi J, Kim Y. Inhaled budesonide for early treatment of COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):60. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00217-4.
17. Borgstrom L, Asking L, Beckman O, et al. Dose variation within and between individuals, with different inhalation systems. *Respiratory Drug delivery*. 1996;5:19–24.
18. Lavorini F, Chudek J, Gálffy G, et al. Switching to the dry-powder inhaler easyhaler: a narrative review of the evidence. *Pulm Ther*. 2021;7(2):409–427. doi: 10.1007/s41030-021-00174-5.
11. Mostovoy YuM. Optymal'na taktyka simeynoho likarya pry zahostrenni bronkhial'noyi astmy (Optimal tactics of a family doctor in exacerbation of bronchial asthma). *Health of Ukraine, Pulmonology*, 2020;1:14–15.
12. Rodrigo GJ. Comparison of inhaled fluticasone with intravenous hydrocortisone in the treatment of adult acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(11):1231–6. doi: 10.1164/rccm.200410-1415OC.
13. Lamb HM, Culy CR, Faulds D. Inhaled fluticasone propionate. A pharmacoeconomic review of its use in the management of asthma. *Pharmacoeconomics*. 2000;18(5):487–510. doi: 10.2165/00019053-200018050-00008.
14. Sobieraj D, Weeda E, Nguyen E, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(14):1485–1496. doi: 10.1001/jama.2018.2769.
15. Pertseva TA, Konopkina LI. Suchasni pohliady na diahnozyku ta likuvannya khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannya lehen (Modern views on the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease). *Ukr pulmonol zhurn*. 2018;4:13–15.
16. Choi J, Kim Y. Inhaled budesonide for early treatment of COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):60. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00217-4.
17. Borgstrom L, Asking L, Beckman O, et al. Dose variation within and between individuals, with different inhalation systems. *Respiratory Drug delivery*. 1996;5:19–24.
18. Lavorini F, Chudek J, Gálffy G, et al. Switching to the dry-powder inhaler easyhaler: a narrative review of the evidence. *Pulm Ther*. 2021;7(2):409–427. doi: 10.1007/s41030-021-0.

Надійшла до редакції: 02.12.2021 р.

Прийнято до друку: 14.12.2021 р.

Т. О. Перцева

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0003-3473-2288>

Л. І. Конопкіна

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0002-2238-6501>

К. О. Белослудцева

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0002-9770-9950>

О. О. Щудро

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0001-7575-2651>

К. В. Фуголь

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0001-8097-5630>