

МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ЕРДОСТЕЇНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ОСІБ ІЗ НЕЙТРОФІЛЬНИМ ТИПОМ ЗАПАЛЕННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ І ВТОРИННИМИ БРОНХОЕКТАЗАМИ

У. І. Шевчук-Будз^{B,C,D,E}, М. М. Островський^{*,A,F}

Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна

A — концепція та дизайн дослідження; B — збір даних; C — аналіз та інтерпретація даних; D — написання статті;
E — редагування статті; F — остаточне затвердження статті

Резюме. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з провідних причин інвалідизації та смертності у світі. Наявність коморбідних станів, зокрема гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та вторинних бронхоектазів (БЕ), значно ускладнює перебіг ХОЗЛ, знижує ефективність базової терапії, сприяє підвищенню частоти загострень, призводить до інвалідизації, погіршенню якості життя пацієнтів.

Мета дослідження — визначити вплив ердостеїну на динаміку симптомів та показників запальної відповіді у пацієнтів із нейтрофільним типом запалення ХОЗЛ у поєднанні з ГЕРХ та вторинними БЕ.

Матеріали і методи. У дослідження включено 68 пацієнтів, які були розділені на дві дослідні групи: ХОЗЛ+ГЕРХ (Па) та ХОЗЛ+ГЕРХ+БЕ (Пб). Оцінювалися клінічні симптоми (кашель, задишка, виділення мокротиння) та рівні С-реактивного протеїну (CRP) і інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у сироватці крові на 0-й, 30-й та 180-й дні лікування. З метою статистичної обробки використовували t-критерій Стюдента та критерій Фішера.

Результати. У обох дослідних групах спостерігалось зниження частоти скарг до 180-го дня лікування. Найбільш суттєві зміни спостерігались у скаргах на задишку в спокої та при фізичному навантаженні, а також у частоті продуктивного кашлю. У пацієнтів обох груп рівні CRP та ІЛ-6 знижувалися, проте більш помітно в групі Па, де зменшення рівня ІЛ-6 на 180-й день було статистично достовірним ($p < 0,05$). У групі Пб рівні запальних маркерів також знижувалися, але з менш вираженою динамікою, що можна пов'язати з більшою вираженою системною активацією запалення у пацієнтів із вторинними БЕ.

Висновки. Ердостеїн, як компонент комплексної терапії у пацієнтів із поліморбідністю: ХОЗЛ нейтрофільного фенотипу, ГЕРХ та вторинних БЕ демонструє, що додавання до базового лікування вищезгаданої молекули асоціюється зі значущим регресом клінічних симптомів і показників системного запалення, в обох групах. Причому, це більш виражено у групі осіб з ХОЗЛ+ГЕРХ порівняно з групою пацієнтів з ХОЗЛ+ГЕРХ+БЕ. Позитивна динаміка показників більш виражена у випадку ХОЗЛ+ГЕРХ вже на 30-й день лікування та ХОЗЛ+ГЕРХ+ вторинні БЕ на 180-й день терапії.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, бронхоектази, ердостеїн, CRP, інтерлейкін, коморбідність.

ХОЗЛ залишається однією з найактуальніших глобальних проблем охорони здоров'я. Згідно з дослідженням Global Burden of Disease, у 2019 році ХОЗЛ посіло третє місце серед причин смертності у світі, спричинивши близько 3,23 мільйона смертей щорічно, і, за прогнозами, ця цифра зростатиме до 2050 року через старіння населення та постійну дію факторів ризику, таких як куріння та забруднення повітря [1, 2].

Перебіг ХОЗЛ значно ускладнюється приєднанням коморбідної патології, зокрема гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та вторинних бронхоектазів (БЕ). ГЕРХ діагностується у 62 % пацієнтів з ХОЗЛ і асоціюється з частішими загостреннями, гіршим контролем симптомів і нижчою якістю життя [3]. БЕ, як структурне ураження бронхів, часто поєднуються з ХОЗЛ і виявляються у 50 % випадків у пацієнтів з тяжкими формами захворювання.

вання при проведенні комп'ютерної томографії (КТ) високої роздільної здатності. Вони сприяють посиленню запалення, підвищеному ризику інфекцій та системній запальній відповіді [4].

Лікування ХОЗЛ у пацієнтів з такими супутніми патологіями є складним завданням. Звичайні режими бронходилататорної терапії та інгаляційних кортикостероїдів часто виявляються недостатніми для контролю симптомів, що обґрунтовує необхідність використання додаткових фармакологічних стратегій, спрямованих на зменшення гіперсекреції мокротиння, окисного стресу та запалення. Ердостеїн, як муколітик з антиоксидантними та протизапальними властивостями, демонструє потенціал щодо покращення клінічного стану та зменшення частоти загострень у пацієнтів з ХОЗЛ, проте ефективність даної молекули при коморбідності з ГЕРХ і вторинними БЕ залишається мало вивченою [3, 5, 6].

Матеріали та методи

Дослідження виконано на базі КНП «Центр інфекційних захворювань Івано-Франківської обласної ради». Проведено обстеження 130 пацієнтів, що були під спостереженням у фазі ремісії ХОЗЛ GOLD-3, група Е з нейтрофільним типом запалення. Критерії розподілу пацієнтів: клінічний діагноз та характер запальної відповіді. До І групи було включено 68 хворих із ізольованим перебігом ХОЗЛ, тоді як ІІ групу сформували 62 пацієнти з поєднаною патологією — ХОЗЛ та ГЕРХ. Для оцінки ефективності запропонованої терапії було більш детально обстежено пацієнтів ІІ групи, розподілених на дві підгрупи залежно від запального фенотипу та структурних змін бронхолегеневої системи: підгрупа ІІа — 34 пацієнти з ХОЗЛ у поєднанні з ГЕРХ, переважно нейтрофільний тип запальної відповіді; підгрупа ІІб — 25 пацієнтів з ХОЗЛ + ГЕРХ, нейтрофільний тип запалення та наявність вторинних БЕ. Групу контролю становили 15 практично здорових осіб (ПЗО). Пацієнти з ХОЗЛ отримували базову терапію: тіотропію бромід 18 мкг 1 інгаляція на добу, фіксована комбінація будесонід/формотерол 320/9 мкг 1 інгаляція 2 рази на добу, а також підтримуючу терапію ГЕРХ інгібіторами протонної помпи (ІПП). 14-тьом пацієнтам з ІІа та з ІІб груп (дослідні групи) до базової терапії був доданий ердостеїн («Ермуцин», виробництва Едмонд Фарма С.р.л., Італія) 300 мг 2 рази на день всередину впродовж 6 місяців. Інші учасники дослідження ІІа (n = 20) та ІІ (n = 11) (контрольні групи) отримали тільки базову

терапію [7]. В обидвох групах пацієнтів проведений аналіз динаміки скарг та даних об'єктивного обстеження, визначення концентрації С-реактивного білка (CRP) в сироватці крові за допомогою набору реактивів «CRP — латекс-тест» (Україна) та рівень ІЛ-6 за допомогою набору реактивів «ELISA KIT» (США). Оцінку динаміки вказаних показників проводили на 30-й та 180-й день лікування.

Результати дослідження аналізували за допомогою комп'ютерних пакетів Statistica StatSoft Inc. та Excel XP для Windows з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Достовірність отриманих показників підтверджували шляхом розрахунку похибки ($\pm m$) для відносних величин, а вірогідність різниці даних у порівнювальних когортах доводили на підставі розрахунку коефіцієнта Ст'юдента і визначення за таблицею точності безпомилкового прогнозу (P).

Результати дослідження

Виявлені особливості динаміки клінічної симптоматики у досліджуваних пацієнтів були зумовлені супутньою патологією та наявністю в схемі терапії ердостеїну. Відповідні дані наведені в таблицях 1 та 2.

Так, у пацієнтів з ХОЗЛ + ГЕРХ (дослідна група) на 180-й день лікування задишка при фізичних навантаженнях та в спокої зменшилась на 23,1 % (таблиця 1). Сумарне зменшення частоти скарг на задишку при фізичних навантаженнях та в спокої за період спостереження становило — 23,1 % та 23,9 % відповідно, що свідчить про клінічно значуще покращення толерантності до фізичних навантажень, ймовірно, пов'язане із зменшенням обструктивних порушень та загального запального фону дихальних шляхів, покращення вентиляційної здатності легень у стані спокою та, ймовірно, зменшення гіперреактивності бронхів у пацієнтів із поліморбідною патологією. Кашель з виділенням мокротиння в 0-й день відзначали 44,1 % пацієнтів. До 30-го дня частота скарги дещо зменшилась — 42,8 %, однак найбільший ефект було зафіксовано на 180-й день — 21,4 %. Отже, сумарне зменшення цього показника за 180 днів становить — 22,7 %, що є свідченням повільного, проте, стабільного зменшення бронхіальної секреції. Сухий кашель мав найвищу початкову частоту серед усіх скарг — 58,8 % випадків. Уже на 30-й день показник зменшився до 50,0 %, а на 180-й день — до 28,6 %, як наслідок зменшення бронхіальної гіперреактивності. Зменшення сухого кашлю є

Таблиця 1. Динаміка скарг у пацієнтів з ХОЗЛ + ГЕРХ залежно від режиму отриманої терапії (у %)

Скарги пацієнтів в групі Па	День 0-й	День 30-й		День 180-й	
	Дослідна група+група контролю (n = 34)	Дослідна група (n = 14)	Група контролю (n = 20)	Дослідна група (n = 14)	Група контролю (n = 20)
	1	2	3	4	5
Задишка при звичайних фізичних навантаженнях	20 (58,8 %)	7 (50,0 %)	12 (60,0 %)	5 (35,7 %)	11 (55,0 %)
Задишка в стані спокою	13 (38,2 %)	5 (35,7 %)	8 (40,0 %)	2 (14,3 %)	7 (35,0 %)
Кашель з виділенням мокротиння	15 (44,1 %)	6 (42,8 %)	9 (45,0 %)	3 (21,4 %)	9 (45,0 %)
Кашель сухий	20 (58,8 %)	7 (50,0 %)	11 (55,0 %)	4 (28,6 %)	12 (60,0 %)
Коробковий відтінок та/чи притуплення перкуторного звуку	34 (100 %)	14 (100 %)	20 (100 %)	14 (100 %)	20 (100 %)
Наявність сухих хрипів над легеньми	34 (100 %)	14 (100 %)	20 (100 %)	14 (100 %)	20 (100 %)
Послаблення дихальних шумів, подовження фази видиху	34 (100 %)	14 (100 %)	20 (100 %)	14 (100 %)	20 (100 %)

важливою ознакою покращення якості життя пацієнтів, оскільки він зазвичай пов'язаний з подразненням рецепторів слизової, рефлюксом або нічною гіперсекрецією [3].

Ці результати підтверджують ефективність призначеного лікування в аспекті покращення респіраторної функції у пацієнтів з ХОЗЛ і супутньою ГЕРХ, що узгоджується з даними літератури про роль ердостейну як мукорегулятора та антиоксиданта в терапії ХОЗЛ [5, 6].

Для пацієнтів з ХОЗЛ + ГЕРХ + БЕ зміни характеризувались зменшенням частоти скарг, що відображено в таблиці 2. Незначна динаміка до 30-го дня, в середньому на 1,5–2 %, вказує на більш повільніший регрес із-за потенціюючого каскаду патоло-

гічних змін при поліморбідності. Проте, виражене зменшення на 180-й день (задишка в межах 22–23 %, кашель — 45,1–52,3 %) свідчить про кумулятивний ефект довготривалої терапії з ердостейном, який підвищує толерантність до навантаження, зниження тяжкості дихальної недостатності, ефективну муколітичну дію ердостейну при наявності вираженої продукції мокротиння [8]).

Аналіз показників, що наведені в таблицях 1 і 2, свідчить про позитивну динаміку перебігу захворювання в обох групах пацієнтів, однак ступінь зниження виразності симптомів відрізняється. Більш повільний регрес симптоматики серед пацієнтів з ХОЗЛ + ГЕРХ + БЕ пояснюється тяжкістю порушень вентиляційної функції при наявності бронхо-

Таблиця 2. Динаміка скарг (%) у пацієнтів з ХОЗЛ + ГЕРХ + БЕ залежно від режиму отриманої терапії

Скарги пацієнтів в групі Пб	День 0-й	День 30-й		День 180-й	
	Дослідна група+група контролю (n = 25)	Дослідна група (n = 14)	Група контролю (n = 11)	Дослідна група (n = 14)	Група контролю (n = 9)
	1	2	3	4	5
Задишка при звичайних фізичних навантаженнях	18 (72,0 %)	10 (71,4 %)	8 (72,7 %)	6 (42,9 %)	7 (77,8 %)
Задишка в стані спокою	11 (44,0 %)	6 (42,9 %)	5 (45,4 %)	3 (21,4 %)	4 (44,4 %)
Кашель з виділенням мокротиння	22 (88,0 %)	12 (85,7 %)	10 (90,9 %)	5 (35,7 %)	8 (88,9 %)
Кашель сухий	22 (88,0 %)	11 (78,6 %)	10 (90,9 %)	6 (42,9 %)	8 (88,9 %)
Коробковий відтінок та/чи притуплення перкуторного звуку	25 (100 %)	14 (100 %)	11 (100 %)	14 (100 %)	9 (100 %)
Наявність сухих хрипів над легеньми	25 (100 %)	14 (100 %)	11 (100 %)	14 (100 %)	9 (100 %)
Послаблення дихальних шумів, подовження фази видиху	23 (92,0 %)	13 (92,9 %)	10 (90,9 %)	13 (92,9 %)	9 (100 %)

ектазів, що підтверджується літературними даними про синергічний негативний вплив коморбідних уражень легень на функціональний стан дихальної системи. Щодо аускультативних та перкуторних змін, таких як коробковий або притуплений перкуторний звук, сухі хрипи, подовжений видих, то у всіх пацієнтів ці ознаки зберігалися протягом періоду спостереження, що підтверджує їх стабільний характер та ймовірну структурну зумовленість, нечутливу до лікування. У контрольних групах осіб, які отримувала лише базову терапію, досліджувані показники залишалися практично незмінними.

Серед численних плейотропних властивостей ердостеїну слід окремо підкреслити його протизапальну активність, зокрема у пацієнтів із ХОЗЛ, у тому числі за наявності коморбідної патології. Препарат чинить вплив шляхом пригнічення продукції інтерлейкінів і зниження рівня С-реактивного білка, що вказує на його здатність модулювати системне запалення та сприятливо впливати на клінічний перебіг хвороби [5, 6].

На 30-й день лікування у дослідній групі, яка отримувала ердостеїн у складі терапії, рівень CRP статистично достовірно знизився у порівнянні з вихідним рівнем до $(6,57 \pm 0,33)$ мг/л ($p_{2-3} < 0,01$), що відображено в таблиці 3. Через 180 днів терапії відзначалось подальше суттєве зниження рівня CRP до $(2,12 \pm 0,23)$ мг/л. Цей показник був статистично достовірно нижчим як у порівнянні з вихідним значенням ($p_{2-5} < 0,001$), так і з рівнем на 30-й день ($p_{3-5} < 0,001$). Рівень ІЛ-6 у групі ПЗО становив $(3,10 \pm 0,19)$ пг/мл, тоді як у пацієнтів із ХОЗЛ+

ГЕРХ — $(13,26 \pm 1,96)$ пг/мл, що вказує на підвищену прозапальну активність. Через 30 днів у дослідній групі спостерігалось зниження ІЛ-6 до $(10,7 \pm 1,8)$ пг/мл, але ці зміни не були статистично достовірними у порівнянні з початковим рівнем ($p_{2-3} > 0,05$). На 180-й день відзначалось суттєве зниження рівня ІЛ-6 до $(5,3 \pm 1,2)$ пг/мл ($p_{2-5} < 0,01$). Важливим фактом продемонстрованим в нашому дослідженні є те, що наприкінці лікування не спостерігалось вірогідної різниці між дослідними групами та групою ПЗО ($p_1 > 0,05$). Це свідчить про виражений позитивний вплив включення молекули ердостеїну до базової терапії коморбідного перебігу ХОЗЛ. Натомість, використання тільки базової терапії в контрольній групі залишило показники CRP та ІЛ-6 підвищеними без достовірної динаміки на 30-й та 180-й дні лікування ($p_2 > 0,05$).

Серед пацієнтів з ХОЗЛ+ГЕРХ+БЕ спостерігалось більш виражене зростання концентрації прозапальних маркерів, що характеризує наявну поліморбідність. Відповідні дані наведені в таблиці 4. Так, середній рівень CRP у групі обстежених із ХОЗЛ + ГЕРХ + БЕ був суттєво вищим — $(15,54 \pm 0,22)$ мг/л в порівнянні з групою ПЗО — $(1,34 \pm 0,31)$ мг/л ($p_1 < 0,001$). На 30-й день лікування у дослідній групі відзначалось зниження рівня CRP до $(14,38 \pm 0,26)$ мг/л, проте, зміни не досягли статистичної значущості щодо вихідного рівня ($15,54 \pm 0,22$ мг/л ($p_{2-3} > 0,05$)). Натомість, через 180 днів терапії спостерігалось статистично значуще зниження концентрації CRP до $(5,21 \pm 0,45)$ мг/л по відношенню до початкового рівня ($15,54 \pm 0,22$ мг/л

Таблиця 3. Динаміка рівнів CRP та ІЛ-6 у пацієнтів із ХОЗЛ + ГЕРХ (група Іа) на тлі застосування ердостеїну

Показники	ПЗО, (n = 15)	День 0	День 30		День 180		P ₁	P ₂
		Дослідна група+ група контролю (n = 34)	Дослідна група (n = 14)	Група контролю (n = 20)	Дослідна група (n = 14)	Група контролю (n = 20)		
	1	2	3	4	5	6		
CRP, мг/л	1,34 ± 0,31	8,89 ± 0,33	6,57 ± 0,33 P ₂₋₃ <0,01	8,1 ± 0,21	2,12 ± 0,23 P ₂₋₅ <0,001 P ₃₋₅ <0,001	8,3 ± 0,25	>0,05	>0,05
ІЛ-6, пг/мл	3,10 ± 0,19	13,26 ± 1,96	10,7 ± 1,8 P ₂₋₃ >0,05	12,86 ± 2,3	5,3 ± 1,2 P ₂₋₅ <0,01 P ₃₋₅ <0,05	12,9 ± 2,1	>0,05	>0,05

Примітки: p₁ — достовірність різниці між дослідною групою на 180-й день лікування та ПЗО; p₂ — достовірність різниці в контрольній групі між 2–4 (0–30-й день лікування), 2–6 (30-й та 180-й день лікування).

Таблиця 4. Динаміка рівнів CRP та ІЛ-6 у пацієнтів із ХОЗЛ + ГЕРХ+БЕ (група Пб) на тлі застосування ердостеїну

Показники	ПЗО, (n = 15)	День 0-й	День 30-й		День 180-й		P ₁	P ₂
		Дослідна група+ група контролю (n = 25)	Дослідна група (n = 14)	Група контролю (n = 11)	Дослідна група (n = 14)	Група контролю (n = 11)		
		1	2	3	4	5		
CRP, мг/л	1,34 ± 0,31	15,54 ± 0,22	14,38 ± 0,26 p ₂₋₃ >0,05	15,46 ± 0,22	5,21 ± 0,45 p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ <0,001	14,31 ± 0,28	<0,05	>0,05
ІЛ-6, пг/мл	3,10 ± 0,19	21,54 ± 1,98	16,45 ± 2,1 p ₂₋₃ >0,05	20,84 ± 1,9	7,3 ± 1,2 p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ <0,01	20,45 ± 2,2	>0,05	>0,05

Примітки: p₁ — достовірність різниці між дослідною групою на 180-й день лікування та ПЗО; p₂ — достовірність різниці в контрольній групі між 2–4 (0–30-й день лікування), 2–6 (30-й та 180-й день лікування).

(p₂₋₅<0,001). Проте, потрібно зазначити, що даний показник в групі Пб на відміну від аналогічного в групі Па все ж на 180-й день лікування залишався достовірно підвищеним в порівнянні з групою ПЗО (1,34 ± 0,31) (p₁<0,05). Базова терапія в контрольній групі не призвела до достовірної динаміки CRP на 30-й та 180-й дні лікування (p₂>0,05).

Аналогічні тенденції спостерігалися і при оцінці в динаміці концентрації ІЛ-6. У групі ПЗО рівень ІЛ-6 становив (3,10 ± 0,19) пг/мл. На початковому етапі у пацієнтів із ХОЗЛ + ГЕРХ + БЕ цей показник сягав (21,54 ± 1,98) пг/мл, що вказує на виражену активацію прозапального цитокінового каскаду. На 30-й день лікування рівень ІЛ-6 у дослідній групі знизився та становив (16,45 ± 2,1) пг/мл, але при цьому не відзначалася достовірна різниця з відповідними результатами до початку лікування (21,54 ± 1,98) пг/мл (p₂₋₃>0,05). Однак через 180 днів терапії відбулося суттєве зниження рівня ІЛ-6 до (7,3 ± 1,2) пг/мл, як по відношенню до початку лікування, так і до показника отриманого на 30 день лікування (p₂₋₅<0,001; p₁<0,01). У контрольній групі рівень ІЛ-6 залишався на високому рівні: (20,84 ± 1,9) пг/мл та (20,45 ± 2,2) пг/мл, відповідно. Отримані результати, на нашу думку, свідчать про наявність протизапального ефекту молекули ердостеїну, який потенціює ефект базової терапії ХОЗЛ.

Порівняння динаміки вказаних показників між дослідними групами ХОЗЛ + ГЕРХ та ХОЗЛ + ГЕРХ + БЕ (рис. 1, рис. 2) продемонструвало наступне: рівень CRP на 30-й та 180-й день свідчить про вищий рівень системного запалення у пацієнтів із

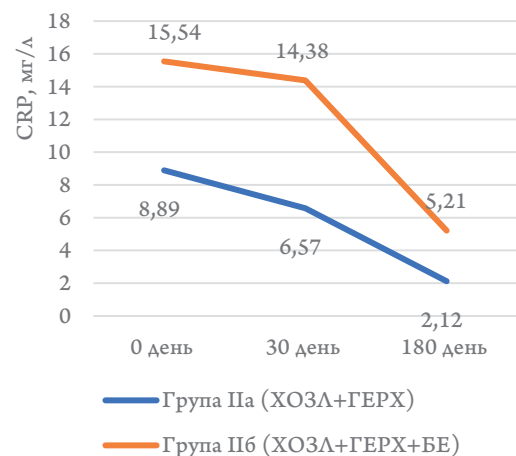


Рис. 1. Динаміка рівня CRP в дослідних групах ХОЗЛ+ГЕРХ та ХОЗЛ+ГЕРХ+БЕ

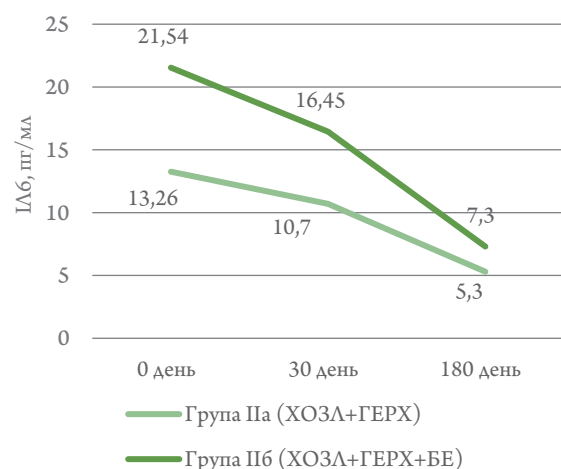


Рис. 2. Динаміка рівня ІЛ-6 в дослідних групах ХОЗЛ+ГЕРХ та ХОЗЛ+ГЕРХ+БЕ.

ХОЗЛ + ГЕРХ + БЕ упродовж усього періоду спостереження. На 30-й день лікування показник CRP у пацієнтів із БЕ був у 2,2 рази вищим, ніж у пацієнтів без БЕ ($14,38 \pm 0,26$ проти $6,57 \pm 0,33$ мг/л, $p < 0,001$). Через 180 днів ця різниця зберігалася ($5,21 \pm 0,45$ проти $2,12 \pm 0,23$ мг/л, $p < 0,001$). Це свідчить про те, що наявність БЕ асоціюється з вищою стійкістю системного запалення. Для IL-6 на 30-й день також відзначено достовірно вищі рівні у пацієнтів із БЕ — ($16,45 \pm 2,1$) пг/мл проти ($10,7 \pm 1,8$) пг/мл ($p < 0,05$). Це узгоджується з тим, що БЕ підсилюють прозапальну відповідь шляхом хронічної активації імунної системи. Однак на 180-й день різниця між групами вже не є статистично достовірною ($7,3 \pm 1,2$ проти $5,3 \pm 1,2$ пг/мл, $p > 0,05$). Це означає, що при тривалому застосуванні ердостеїну навіть у пацієнтів з БЕ вдається досягти співставного з пацієнтами без БЕ рівня цитокінової активності, що свідчить про ефективне пригнічення рівня IL-6.

Обговорення. Аналіз ефективності ердостеїну як компонента комплексної терапії у пацієнтів із поліморбідністю: ХОЗЛ нейтрофільного фенотипу, ГЕРХ та вторинних БЕ демонструє, що додавання до базового лікування вищезгаданої молекули асоціюється зі значущим регресом клінічних симптомів і показників системного запалення, в обидвох групах. Причому, це більш виражено у групі осіб з ХОЗЛ + ГЕРХ порівняно з групою пацієнтів з ХОЗЛ + ГЕРХ + БЕ.

Клінічна ефективність ердостеїну, встановлена в нашому дослідженні, узгоджується з раніше опублікованими даними щодо його антиоксидантних і протизапальних властивостей, зокрема здатності знижувати рівні певних IL та CRP — основних маркерів системного запалення при ХОЗЛ [6, 10]. Зниження рівнів IL-6 і CRP у обох групах до 180-го дня терапії свідчить про послаблення нейтрофільного компонента системного запалення. Водночас менш виражена динаміка вказаних показників у пацієнтів з БЕ, ймовірно, зумовлена більш активною хронізацією запалення та колонізацією дихальних шляхів патогенною мікрофлорою, про що раніше повідомляли Polverino та співавт [4].

Зменшення виразності таких симптомів, як продуктивний кашель і задишка підтверджує ефективність муколітичних препаратів, зокрема ердостеїну, щодо покращення мукоциліарного кліренсу та зниження інтенсивності симптоматики, що також підтверджено у ряді досліджень [5, 6]. Водночас обмежена відповідь на відповідну терапію у групі осіб з ХОЗЛ + ГЕРХ + БЕ, ймовірно,

зумовлена незворотними структурними змінами в дихальних шляхах і хронічною інфекцією, що характерно для бронхоектазів [8, 10].

Важливо, що покращення клінічних показників вже на 30-й день лікування було більш вираженим у групі осіб з ХОЗЛ + ГЕРХ, що підкреслює важливість ранньої протизапальної корекції режиму їх лікування, а в групі пацієнтів з ХОЗЛ + ГЕРХ + БЕ позитивна динаміка на 180-й день лікування демонструє також значущість його тривалості. Все це підтверджує необхідність фенотип-орієнтованого підходу до лікування пацієнтів із ХОЗЛ з коморбідною патологією [7].

Отже, доцільність включення ердостеїну до терапевтичного протоколу у пацієнтів із поєднаним перебігом ХОЗЛ, ГЕРХ та БЕ обґрунтовується отриманими нами даними.

Висновки

1 У пацієнтів із нейтрофільним типом запалення ХОЗЛ у поєднанні з ГЕРХ і вторинними БЕ клінічні симптоми мають вищу виразність, а показники запальної активності демонструють значуще зростання, що підтверджує обтяжений перебіг захворювання за рахунок поліморбідності.

3. Застосування ердостеїну у комплексній терапії пацієнтів сприяло достовірному зменшенню частоти та виразності основних клінічних симптомів (задишки, кашлю, продукції мокротиння) до 180-го дня лікування, що підтверджує протизапальні та мукорегуляторні властивості ердостеїну.

4. Рівні CRP та IL-6 під впливом ердостеїну достовірно знижуються у процесі лікування, що вказує на зменшення системного запалення. Найбільш виражене зниження IL-6 відзначається в групі осіб ХОЗЛ + ГЕРХ на 180-й день, що може бути пов'язано з меншою інтенсивністю у них початкової запальної відповіді порівняно з групою пацієнтів з ХОЗЛ + ГЕРХ + БЕ. Динаміка зменшення запальних маркерів у пацієнтів з наявністю БЕ відзначається більш повільним темпом, однак також досягає клінічно значущого зниження, що свідчить про ефективність тривалого застосування ердостеїну у цієї категорії осіб.

Ердостеїн є ефективним засобом у складі комплексного лікування при нейтрофільному типі запалення ХОЗЛ із коморбідною патологією, зокрема ГЕРХ та БЕ, забезпечуючи не лише покращення клінічного стану, а й зниження біомаркерів системного запалення, що має вагоме наукове та практичне значення для персоналізованої терапії вищезазначених пацієнтів.

POSSIBILITIES OF USING ERDOSTEINE IN THE COMPREHENSIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH NEUTROPHILIC INFLAMMATION TYPE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE COMBINED WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND SECONDARY BRONCHIECTASIS

U. I. Shevchuk-Budz, M. M. Ostrovskyy

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Abstract. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) remains one of the leading causes of disability and mortality worldwide. The presence of comorbid conditions such as gastroesophageal reflux disease (GERD) and secondary bronchiectasis (BE) significantly complicates the course of COPD, reduces the efficacy of standard therapy, increases the frequency of exacerbations, and worsens patients' quality of life.

Objective. To assess the effect of erdosteine on symptom progression and inflammatory response markers in patients with a neutrophilic inflammation phenotype of COPD combined with GERD and secondary BE.

Materials and Methods. A total of 68 patients were enrolled and divided into two study groups: COPD+GERD (IIa) and COPD+GERD+BE (IIb). Clinical symptoms (cough, dyspnea, sputum production) and serum levels of CRP and IL-6 were assessed on days 0, 30, and 180 of treatment. Statistical analysis included the Student's t-test and Fisher's exact test.

Results. Both study groups demonstrated a reduction in the frequency of symptoms by day 180. The most pronounced improvements were observed in dyspnea during physical activity and at rest, and in the frequency of productive cough. In both groups, serum CRP and IL-6 levels decreased; however, the reduction was more prominent in group IIa, where the decrease in IL-6 on day 180 was statistically significant ($p < 0.05$). In group IIb, inflammatory markers also decreased, though the dynamic was less pronounced, likely due to the more intense systemic inflammation observed in patients with secondary bronchiectasis.

Conclusions. Erdosteine, as part of comprehensive therapy in patients with comorbidities—including neutrophilic phenotype COPD, GERD, and secondary bronchiectasis—was associated with a significant reduction in clinical symptoms and systemic inflammation markers in both groups. This effect is more pronounced in patients with COPD and GERD compared to those with COPD, GERD, and secondary bronchiectasis. The positive dynamics of the indicators are more evident in the COPD+GERD group as early as day 30 of treatment and in the COPD+GERD+secondary bronchiectasis group by day 180 of therapy.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, gastroesophageal reflux disease, bronchiectasis, erdosteine, CRP, interleukin, comorbidity.

Декларація етики. Під час збору, аналізу та оприлюднення даних забезпечено конфіденційність пацієнтів, які надали добровільну письмову згоду на використання їх даних у науковій публікації.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Стаття підготовлена згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри фізіотерії і пульмонології з курсом професійних хвороб ІФНМУ «Клініко-патогенетичні особливості перебігу та підвищення ефективності лікування захворювань органів дихання у пацієнтів з коморбідною патологією» (держреєстрація №0125U002438).

Ethics Declaration. During the collection, analysis, and publication of data, the confidentiality of patients who provided voluntary written consent to the use of their data in a scientific publication was ensured.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. The article was prepared in accordance with the research plan of the Department of Phthysiology and Pulmonology with a course in occupational diseases IFNMU «Clinical and pathogenetic features of the course and increasing the effectiveness of treatment of respiratory diseases in patients with comorbid pathology» (state registration № 0125U002438).

REFERENCES

- Boers E, Barrett M, Su JG, Benjafield AV, Sinha S, Kaye L, et al. Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through 2050. *JAMA Netw Open.* 2023;6(12):e2346598. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.46598.
- Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Healthcare Access and Quality Index 1990-2019. Seattle, United States of America: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2022. <https://doi.org/10.6069/97EM-P280>.
- Cheng X, Shi J, Zhang D, et al. Assessing the genetic relationship between gastroesophageal reflux disease and chronic respiratory diseases: A Mendelian randomization study. *BMC Pulm Med.* 2023;23(1):243. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2537526/v1>.
- Polverino E, Dimakou K, Hurst J, et al. The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases: state of the art and future directions. *Eur Respir J.* 2018;52:1800328. <https://doi.org/10.1183/13993003.00328-2018>.
- Moll M, Qiao D, Regan EA, Hunninghake GM, Make BJ, Tal-Singer R, et al. Machine Learning and Prediction of All-Cause Mortality in COPD. *Chest.* 2020;158(3):952-964. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.02.079>.
- Feshchenko YI, Ostrovskiy MM, Makoyda IY. Modification of clinical course of chronic obstructive pulmonary disease: a myth or essential reality of present? *Ukr Pulmonol J.* 2022;30(1):47-51. DOI: 10.31215/2306-4927-2022-30-1-47-51.
- Klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh «Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya leheni» (Evidence-based clinical guideline "Chronic obstructive pulmonary disease"), Kyiv. 2024. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/09/kn_2024_hozl-1.pdf (last accessed 08.01.2025).
- Chang AB, Yerkovich ST, Baines KJ, Burr L, Champion A, Chatfield MD, et al. Erdosteine in children and adults with bronchiectasis (BETTER trial): study protocol for a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *BMJ Open Respir Res.* 2024;11(1):e002216. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2023-002216>.
- Zyukov OL, Hubar OS. Gastroesophageal reflux disease: problematic issues of organising outpatient medical care for the adult population. *Wiad Lek.* 2024;77(11):2283-2288. doi: 10.36740/WLek/197152.
- Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, Fontana G, Page C, Cicero AF, Pozzi E, Calverley PMA; RESTORE group; RESTORE study. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J.* 2017;50(4):1700711. <https://doi.org/10.1183/13993003.00711-2017>.

Цитування: Шевчук-Будз УІ, Островський ММ. Можливості використання ердостеїну в комплексному лікуванні осіб із нейтрофілічним типом запалення хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою і вторинними бронхоектазами. Астма та алергія. 2025;24(3):18–25. DOI: 10.31655/2307-3373-2025-24-3-18-25.

Cited: Shevchuk-Budz UI, Ostrovskyy MM. Possibilities of using erdosteine in the comprehensive treatment of patients with neutrophilic inflammation type of chronic obstructive pulmonary disease combined with gastroesophageal reflux disease and secondary bronchiectasis. Asthma and allergy (Ukraine). 2025;24(3):18–25. DOI: 10.31655/2307-3373-2025-24-3-18-25. Ukrainian.

Відомості про авторів:**У. І. Шевчук-Будз**

Асистент кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька 2, м. Івано-Франківськ, 76018, shevchuk-budz@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2478-2900>

М. М. Островський*

Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька 2, м. Івано-Франківськ, 76018, mykola.m.ostrovskyy@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3922-0583>

Information about authors**U. I. Shevchuk-Budz**

Assistant Professor, Department of Phthysiology and Pulmonology with the Course of Occupational Diseases
Ivano-Frankivsk National Medical University, 2 Halytska Street, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine

M. M. Ostrovskyy

Honored Scientist and Technician of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Phthysiology and Pulmonology with the Course of Occupational Diseases
Ivano-Frankivsk National Medical University, 2 Halytska Street, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine

Надійшла до редакції / Received: 20.06.2025 р.

Після доопрацювання / Revised: 27.06.2025 р.

Прийнято до друку / Accepted: 16.07.2025 р.