

Визначення ефективності короткострокової небулайзерної терапії при бронхоектазії

К.Ю. Гашинова, К.С. Суська, В.В. Дмитриченко

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Конфлікт інтересів: дослідження виконано за підтримки фармацевтичної корпорації «Юрія-Фарм»

ОБҐРУНТУВАННЯ. Частота діагностування бронхоектазії зростає рік у рік, натомість лікування цієї категорії пацієнтів на сьогодні є справжнім викликом для практичної медицини, адже єдина наявна міжнародна настанова містить тільки дані низької та середньої якості.

МЕТА. Визначити ефективність у хворих на бронхоектазію короткострокової диференційованої інгаляційної терапії із застосуванням салбутамолу (Небутамол®, «Юрія-Фарм»), гіпертонічного розчину натрію хлориду з натрію гіалуронатом (Лорде® гіаль, «Юрія-Фарм») і декаметоксину (Декасан®, «Юрія-Фарм»), яка була призначена чотирьом різним підгрупам залежно від колонізації мокротиння патогенами та бронхіальної обструкції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. В одноцентрове проспективне дослідження тривалістю 12 місяців були включені 99 дорослих із підтвердженою клінічно значущою бронхоектазією в стабільному стані. Визначалися кількість загострень за попередній і наступний після проведеного лікування роки, суб'єктивна оцінка вираженості кашлю та кількості мокротиння, добова кількість мокротиння, рівень С-реактивного білка в сироватці крові, виконувалися мікробіологічне дослідження мокротиння, спірометрія.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Короткострокова персоналізована інгаляційна терапія бронхолітиком, муколітиком і антисептиком у підгрупі пацієнтів з обструкцією та колонізацією дихальних шляхів сприяла зменшенню вираженості основних симптомів і в 45,9 % – зниженню сумарного бактеріального навантаження, а в підгрупі пацієнтів із колонізацією дихальних шляхів, але без обструкції, забезпечила зменшення вираженості кашлю та зниження сумарного бактеріального навантаження в 76,2 % випадків. Призначена терапія виявилася ефективною щодо статистично достовірного зменшення кількості загострень на 43 %.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: бронхоектазія, небулайзерна терапія, інгаляційний муколітик, бронхолітична терапія, декаметоксин.

Determination of the effectiveness of short-term nebulizer therapy in bronchiectasis

K.Yu. Gashynova, K.S. Suska, V.V. Dmytrychenko

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Conflict of interest: the study was performed with support by the pharmaceutical corporation "Yuria-Pharm"

BACKGROUND. While the incidence of bronchiectasis is increasing every year, the treatment of this category of patients today is a real challenge for practical medicine, as the only existing guideline contain only low and medium quality data.

OBJECTIVE. To determine the effectiveness of short-term differentiated inhalation therapy with salbutamol (Nebutamol®, "Yuria-Pharm"), hypertonic sodium chloride solution with sodium hyaluronate (Lorde® gyal, "Yuria-Pharm") and dexamethasone (Decasan®, "Yuria-Pharm") in patients with bronchiectasis, which was separated for four different subgroups depending on the presence of sputum colonization by pathogens and airways obstruction.

MATERIALS AND METHODS. 99 adult patients with confirmed clinically significant bronchiectasis in a stable condition were included in a single-center prospective study lasting 12 months. The number of exacerbations in the previous year and the year after treatment, subjective assessment of the severity of cough and sputum, amount of daily sputum, serum C-reactive protein level, microbiological examination of sputum, and spirometry were performed.

RESULTS AND DISCUSSION. Short-term personalized inhalation therapy with bronchodilators, mucolytics and antiseptics in the subgroup of patients with airway obstruction and colonization reduced the severity of the main symptoms and reduced the total bacterial load by 45.9 %, and in the subgroup of patients with airway colonization without airway obstruction reduced the severity of cough and the total bacterial load in 76.2 % of cases. Prescribed therapy was effective in statistically significant reduction in the number of exacerbations by 43 %.

KEY WORDS: bronchiectasis, nebulizer therapy, inhaled mucolytic, bronchodilators, dexamethasone.

Определение эффективности краткосрочной небулайзерной терапии при бронхоэктазии

Е.Ю. Гашинова, К.С. Суская, В.В. Дмитриченко

Днепропетровский государственный медицинский университет, г. Днепр, Украина

Конфликт интересов: исследование проведено при поддержке фармацевтической корпорации «Юрия-Фарм»

ОБОСНОВАНИЕ. Частота диагностирования бронхоэктазии растет с каждым годом, а лечение этой категории пациентов на сегодня является настоящим вызовом для практической медицины, ведь единственное существующее международное руководство содержит только данные низкого и среднего качества.

ЦЕЛЬ. Определить эффективность у больных бронхоэктазией краткосрочной дифференцированной ингаляционной терапии с применением салбутамола (Небутамол®, «Юрия-Фарм»), гипертонического раствора натрия хлорида с натрия гиалуронатом (Лорде® гиаль, «Юрия-Фарм») и декаметоксина (Декасан®, «Юрия-Фарм»), которая была назначена четырем разным подгруппам в зависимости от колонизации мокроты патогенами и бронхиальной обструкции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В одноцентровое проспективное исследование длительностью 12 месяцев были включены 99 взрослых с подтвержденной клинически значимой бронхоэктазией в стабильном состоянии. Определялись количество обострений за предыдущий и последующий после проведенного лечения годы, субъективная оценка выраженности кашля и количества мокроты, суточное количество мокроты, уровень С-реактивного белка в сыворотке крови, выполнялись микробиологическое исследование мокроты, спирометрия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Краткосрочная персонализированная ингаляционная терапия бронхолитиком, муколитиком и антисептиком в подгруппе пациентов с обструкцией и колонизацией дыхательных путей способствовала уменьшению выраженности основных симптомов и у 45,9 % – снижению суммарной бактериальной нагрузки, а в подгруппе пациентов с колонизацией дыхательных путей, но без обструкции, обеспечила уменьшение выраженности кашля и снижение суммарной бактериальной нагрузки в 76,2 % случаев. Назначенная терапия оказалась эффективной в отношении статистически достоверного уменьшения количества обострений на 43 %.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бронхоэктазия, небулайзерная терапия, ингаляционный муколитик, бронхолитическая терапия, декаметоксин.

Вступ

Бронхоектазію визначають як патологічний стан, що характеризується кашлем, продукцією мокротиння та рецидивними інфекціями дихальних шляхів поряд з іншими симптомами, як-от нездужання, дискомфорт у грудній клітці, кровохаркання та втрата ваги [1]. Обов'язковим є підтвердження діагнозу за допомогою комп'ютерної томографії органів грудної клітки високої роздільної здатності. Бронхоектазією вважається дилатація бронхів, що визначається за одним або кількома з таких показників: бронхоартеріальне співвідношення >1 (внутрішній просвіт бронха проти сусідньої легеневої артерії); відсутність звуження просвіту бронхів у напрямку до периферії; видимість бронхів у межах 1 см від реберної плеври або торкання середостінної плеври [2]. Бронхоектазія є клінічно значущою за наявності й радіологічних, і клінічних ознак [3].

На сьогодні бронхоектазію вже не можна назвати рідкісною хворобою, адже поширеність її є доволі високою та зростає рік у рік. Наприклад, середньорічна поширеність цієї патології в США з 2012 по 2014 рік становила 701 на 100 тис. осіб [4]. Сучасна література свідчить про те, що економічний тягар бронхоектазії в суспільстві значний [5], а отже, розроблення терапевтичних алгоритмів для зменшення частоти загострень є не тільки клінічно, а й економічно доцільним.

Лікування пацієнтів із бронхоектазією є справжнім викликом для практичної медицини. Тільки 2017 року було опубліковано перші міжнародні рекомендації Європейського респіраторного товариства (ERS) із ведення

хворих на бронхоектазію [6]. Основними цілями лікування є профілактика загострень, зменшення вираженості симптоматики, покращення якості життя та припинення прогресування хвороби [2, 6]. Наявна терапевтична тактика ґрунтується на концепції treatable traits, тобто на корекції станів, які підлягають лікуванню [7]. Найперше це порушення функції зовнішнього дихання (ФЗД) за обструктивним типом, що розглядають як один із можливих проявів бронхоектазії [8]. Настанова рекомендує призначення бронходилататорів пацієнтам зі значною задишкою та з метою поліпшення якості виконання технік очищення дихальних шляхів перед муколітичними препаратами, дихальною гімнастикою або інгаляціями антибактеріальних препаратів. Щодо тривалої муколітичної терапії, то застосування гіпертонічного сольового розчину в пацієнтів із труднощами очищення дихальних шляхів розглядають як потенційно ефективний терапевтичний метод для покращення якості життя [6]. Іншим важливим питанням є потреба призначення ерадикаційної терапії пацієнтам, мокротиння котрих колонізоване патогенами. Настанова пропонує проводити ерадикаційну терапію антибіотиками з призначенням в ініціальну фазу системних препаратів із наступною пролонгацією терапії інгаляційними препаратами [6]. Проте в Україні на сьогодні інгаляційні антибактеріальні препарати не є широкодоступними для клінічного застосування, насамперед через їхню вартість. Слід зазначити, що переважна більшість рекомендацій стосовно цих препаратів має низьку та подеколи середньої якості доказову базу, тож проведення подальших

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

досліджень щодо лікувальної тактики при бронхоектазії є надзвичайно актуальним.

Метою цього дослідження було визначення ефективності у хворих на бронхоектазію короткострокової диференційованої інгаляційної терапії антисептичним, муколітичним і бронхолітичним препаратами, призначеними залежно від колонізації мокротиння патогенами та показників ФЗД.

Матеріали та методи

В одноцентрове проспективне дослідження тривалістю 12 місяців, яке виконувалося на кафедрі професійних хвороб, клінічної імунології та клінічної фармакології Дніпровського державного медичного університету, були включені 99 дорослих із підтвердженою клінічно значущою бронхоектазією в стабільному стані. Обстеження пацієнтів проводилося в період із листопада 2018 року по вересень 2021 року на базі Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 4» Дніпровської міської ради. Усі учасники дали згоду на участь, збір та обробку даних і були проінформовані про мету та завдання дослідження. Критеріями виключення були: вагітність і лактація; муковісцидоз; тракційні бронхоектази; активна легенева кровотеча; активне злоякісне новоутворення; підтверджене психічне захворювання; трансплантація легень або серця в анамнезі; нездатність виконувати тести функціональної діагностики відповідно до міжнародних і вітчизняних стандартів; відома гіперчутливість до досліджуваних препаратів.

На першому візиті (день -14) у всіх пацієнтів проводили фізикальне обстеження, встановлювали статус куріння з підрахуванням пачка-років (П/Р) і кількості загострень за попередній рік (КЗПР), визначали суб'єктивну оцінку вираженості кашлю та кількості мокротиння за допомогою шкал В.М. Савченка (2001) [9], оцінювали вираженість задишки за модифікованою шкалою задишки Медичної дослідницької ради (mMRC) [10]. Добову кількість мокротиння (ДКМ) вимірювали лабораторними вагами високого рівня точності (MOMERT Model 6000). Рівень С-реактивного білка (СРБ) визначали в сироватці крові латекс-турбідиметричним методом за класичною технологією (референтне значення – 10 мг/л). Мікробіологічне дослідження мокротиння проводили за допомогою стандартних методів культивування на поживних середовищах. ФЗД вимірювали за допомогою комп'ютерної спірометрії MasterLab (Viasis, Німеччина) з оцінкою об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) і співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ. Показники оцінювали до та через 15 хвилин після інгаляції 400 мкг салбутамолу за допомогою дозованого аерозольного інгалятора через спейсер. Відносні значення ОФВ₁ і співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ було розраховано за стандартами Американського торакального товариства (ATS) та ERS (2005) [11].

Пацієнти були віднесені до чотирьох терапевтичних підгруп з огляду на такі ознаки:

- підгрупа А – ОФВ₁/ФЖЄЛ_{пост} <0,7, посів мокротиння позитивний (n=37; 37,4 %);
- підгрупа В – ОФВ₁/ФЖЄЛ_{пост} <0,7, посів мокротиння негативний (n=21; 21,2 %);
- підгрупа С – ОФВ₁/ФЖЄЛ_{пост} ≥0,7, посів мокротиння позитивний (n=21; 21,2 %);

- підгрупа D – ОФВ₁/ФЖЄЛ_{пост} ≥0,7, посів мокротиння негативний (n=20; 20,2 %).

На другому візиті (день 0) пацієнтам призначалася додаткова інгаляційна терапія тривалістю 14 днів:

- підгрупа А – бронхолітик салбутамол для інгаляції (Небутамол®, «Юрія-Фарм») у дозуванні 2 мг / 2 мл, муколітик розчин натрію хлориду 3 % із натрію гіалуронатом 30 мг (Лорде® гіаль, «Юрія-Фарм») і антисептик декаметоксин (Декасан®, «Юрія-Фарм») у дозуванні 0,4 мг / 2 мл для небулайзерної терапії двічі на день. Інгаляція муколітика призначалася через 20 хвилин після інгаляції бронхолітичним препаратом;
- підгрупа В – бронхолітик салбутамол для інгаляції (Небутамол®) у дозуванні 2 мг / 2 мл і муколітик розчин натрію хлориду 3 % із натрію гіалуронатом 30 мг (Лорде® гіаль) для небулайзерної терапії двічі на день. Інгаляція муколітика призначалася через 20 хвилин після інгаляції бронхолітичним препаратом;
- підгрупа С – муколітик розчин натрію хлориду 3 % із натрію гіалуронатом 30 мг (Лорде® гіаль) і антисептик декаметоксин (Декасан®) у дозуванні 0,4 мг / 2 мл для небулайзерної терапії двічі на день;
- підгрупа D – муколітик розчин натрію хлориду 3 % із натрію гіалуронатом 30 мг (Лорде® гіаль) для небулайзерної терапії двічі на день.

Усі пацієнти були проінструктовані щодо техніки виконання дихальної гімнастики, постурального дренажу, вібраційного масажу. Виконання технік з очищення дихальних шляхів призначалося в режимі 2 рази на добу, тривалість виконання – 15-20 хвилин, після інгаляції бронхолітика та/або муколітика.

На третьому (день 14), четвертому (день 28) і п'ятому (день 42) візитах визначали вторинні кінцеві точки: зменшення вираженості основних симптомів (кашлю, задишки, кількості мокротиння), динаміку ОФВ₁, ерадикацію патогена, що колонізує мокротиння, або зниження мікробного навантаження, зменшення вираженості загального запалення; через 12 місяців визначали первинну кінцеву точку – зменшення кількості загострень за рік.

Обробка результатів дослідження з використанням біостатистичних методів проводилася за допомогою програмних продуктів Statistica v. 6.1 (Statsoft Inc., США; ліцензійний № AGAR909E415822FA), Excel AtteStat 2010 (ліцензійний № 02260-018-0000106-48794) і MedCalc (безкоштовна пробна версія) та включала описові й аналітичні статистичні методи [12, 13]. Гіпотеза про нормальність розподілу перевірялася за критеріями Шапіро – Вілка та Колмогорова – Смірнова. Залежно від характеру розподілу використовували параметричні та непараметричні методи з визначенням кількості спостережень (n), середньої величини (M), стандартного відхилення (SD), стандартної похибки середньої (m), 95 % довірчого інтервалу, медіани (Me) з міжквартильним інтервалом (25-75 %). Множинне порівняння незалежних вибірок проводили за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Волліса (H), залежних вибірок – за тестом ANNOVA Фрідмана; відносних величин – за критерієм Хі-квадрат (χ^2) і двостороннім точним критерієм Фішера. Критичним значенням p у ході перевірки статистичних гіпотез було прийнято <0,05, тенденцію відзначали при p<0,10.

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати

Пацієнти, включені в дослідження, були віком від 23 до 74 років із медіаною 55 (39-63) років, 33 із них (33,3 %) – чоловіки.

Порівняння основних клініко-анамнестичних і антропометричних характеристик пацієнтів на скринінговому візиті за підгрупами представлено в таблиці 1. Хворі всіх чотирьох терапевтичних підгруп були статистично еквівалентні за статтю, віком і анамнезом куріння. Пацієнти з обструктивними порушеннями ФЗД (підгрупи А та В) мали більшу суб'єктивну вираженість кашлю та задишки. Хворі підгрупи D мали найменші ДКМ і суб'єктивну оцінку кількості мокротиння. У підгрупі А (пацієнти, які мали й обструктивні порушення ФЗД, і колонізацію мокротиння

патогенами) відзначали найбільшу КЗПР і частку хворих із частими загостреннями (≥ 3 на рік).

Докладне порівняння основних лабораторних і функціональних характеристик пацієнтів на скринінговому візиті за підгрупами представлено в таблиці 2. Пацієнти чотирьох підгруп не відрізнялися за рівнями СРБ. Серед двох підгруп, до яких були включені пацієнти з мокротинням, що колонізоване патогенами (А та С), колонізація мокротиння *Pseudomonas aeruginosa* траплялася частіше серед осіб підгрупи А (які мали обструктивні порушення ФЗД). Передбачувано, пацієнти підгруп А та В мали нижчі показники ФЗД, ніж пацієнти підгруп С та D. Варто зазначити, що в підгрупі А частіше були пацієнти з тяжкою обструкцією, ніж у підгрупі В.

Таблиця 1. Клініко-анамнестичні й антропометричні характеристики пацієнтів за підгрупами

Показник, одиниці вимірювання	Підгрупа А (n=37)	Підгрупа В (n=21)	Підгрупа С (n=21)	Підгрупа D (n=20)	p
Чоловіки, n (%)	13 (35,1)	8 (38,1)	4 (19)	8 (40)	0,46
Вік, Me (25-75 %), роки	58 (51-67)	54 (39-62)	47 (38-62)	48,5 (41-60,5)	0,07
Наявна історія куріння, n (%)	8 (21,6)	10 (47,6)	7 (33,3)	11 (55)	0,05
П/Р, Me (25-75 %)	37,5 (12,3-42,5)	19 (15-25)	9 (1-25)	15 (5-30)	0,3
Бали за шкалою mMRC, Me (25-75 %)	1 (1-2) ^{b, c}	2 (1-2) ^{d, e}	1 (0-1) ^{b, d}	1 (1-1) ^{c, e}	0,0001
mMRC >1 бал, n (%)	17 (45,9) ^b	12 (57,1) ^{d, e}	2 (9,5) ^{b, d}	4 (20) ^e	0,003
Бали за шкалою оцінки вираженості кашлю за Савченком, Me (25-75 %)	2 (1-3) ^c	3 (2-3) ^{d, e}	2 (1-2) ^d	1 (1-2) ^{c, e}	0,01
Оцінка вираженості кашлю за Савченком >2 бали, n (%)	14 (37,8) ^c	11 (52,4) ^{d, e}	4 (19) ^d	2 (10) ^{c, e}	0,02
Бали за шкалою оцінки кількості мокротиння за Савченком, Me (25-75 %)	2 (1,5-3) ^c	2 (1-3) ^e	2 (1-2) ^f	1 (0-1) ^{c, e, f}	0,0001
Оцінка кількості мокротиння за Савченком >2 бали, n (%)	13 (35,1) ^c	7 (33,3) ^e	3 (14,3)	2 (10) ^{c, e}	0,04
ДКМ, Me (25-75 %), г	33,4 (15,5-56,5) ^c	18,8 (5,5-45,5) ^e	16,9 (5,9-29,8) ^f	5,15 (1,5-12,5) ^{c, e, f}	0,0001
ДКМ >11,7 г, n (%)	28 (75,7) ^c	12 (57,1) ^e	12 (57,1) ^f	5 (25) ^{c, e, f}	0,004
КЗПР, Me (25-75 %)	4 (2-5) ^{b, c}	3 (2-4)	2 (2-3) ^b	2 (1-2,5) ^c	0,007
Кількість хворих із частими загостреннями, n (%)	25 (67,6) ^{b, c}	11 (52,4)	7 (33,3) ^b	5 (25) ^c	0,008

Примітка: a, b, c, d, e, f – статистично значущі відмінності при попарному порівнянні.

Таблиця 2. Лабораторні та функціональні характеристики пацієнтів за підгрупами

Показник, одиниці вимірювання	Підгрупа А (n=37)	Підгрупа В (n=21)	Підгрупа С (n=21)	Підгрупа D (n=20)	p
СРБ, Me (25-75 %), мг/л	6,7 (4,6-19,1)	6,1 (4,2-11,3)	4,8 (4-8,2)	5 (4,1-7,1)	0,19
Колонізація мокротиння патогеном, n (%)	37 (100)	0 (0)	21 (100)	0 (0)	<0,0001
Колонізація мокротиння <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	16 (43,2) ^b	0 (0)	3 (14,3) ^b	0 (0)	<0,0001
Колонізація мокротиння <i>Haemophilus spp.</i> , n (%)	12 (32,4)	0 (0)	8 (38,1)	0 (0)	0,0005
ФЖЕЛпост, Me (25-75 %), %	89 (75-99) ^{b, c}	93 (80-101) ^{d, e}	116 (106-127) ^{b, d}	116 (105-122) ^{c, e}	<0,0001
ОФВ ₁ пост, Me (25-75 %), %	60 (46-78) ^{b, c}	66 (60-72) ^{d, e}	104 (97-113) ^{b, d}	106,5 (98,5-112) ^{c, e}	<0,0001
ОФВ ₁ /ФЖЕЛпост, Me (25-75 %), %	56,9 (45,5-68,4) ^{b, c}	58,3 (52,5-68,2) ^{d, e}	74,8 (70,6-79,1) ^{b, d}	76,6 (73,3-79,8) ^{c, e}	<0,0001
ОФВ ₁ /ФЖЕЛпост <70 %, n (%)	28 (75,7) ^{b, c}	17 (80,9) ^{d, e}	5 (23,8) ^{b, d}	0 (0) ^{c, e}	<0,0001
Розподіл хворих з огляду на ступінь обструкції за ОФВ₁ серед хворих із показником ОФВ₁/ФЖЕЛ <70 %, n (%)					
ОФВ ₁ пост ≥ 80 %, n (%)	1 (3,6) ^b	0 (0) ^d	5 (100) ^{b, d}	0 (0)	<0,0001
80 % > ОФВ ₁ пост ≥ 50 %, n (%)	16 (57) ^{a, b}	16 (94,1) ^{a, d}	0 (0) ^{b, d}	0 (0)	0,0006
50 % > ОФВ ₁ пост ≥ 30 %, n (%)	9 (32,1) ^a	1 (5,9) ^a	0 (0)	0 (0)	0,1
ОФВ ₁ пост <30 %, n (%)	2 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,6

Примітка: a, b, c, d, e, f – статистично значущі відмінності при попарному порівнянні.

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

При мікробіологічному дослідженні мокротиння пацієнтів підгрупи А (n=37) було виділено 47 клінічних ізолятів: у 29 пацієнтів виявлено принаймні один патоген у мокротинні, 6 пацієнтів мали комбінацію з двох патогенів (16,2 %) та 2 пацієнти мали комбінацію з трьох патогенів (5,4 %), виділених із мокротиння. Спектр клінічних ізолятів терапевтичної підгрупи А представлено на рисунку 1. Найпоширенішим патогеном була *P. aeruginosa*, котра була виділена в третини пацієнтів, а разом із *Haemophilus influenzae* вони становили більш як половину випадків. Медіана сумарного бактеріального навантаження (СБН) мокротиння дорівнювала 10^6 (10^5 - 10^7) КУО/мл.

При мікробіологічному дослідженні мокротиння пацієнтів підгрупи С (n=21) було виділено 29 клінічних ізолятів: 8 пацієнтів мали комбінацію з двох патогенів (38,1 %), майже у чверті було виділено *H. influenzae*. Спектр клінічних ізолятів, виділених із мокротиння пацієнтів терапевтичної підгрупи С, представлено на рисунку 2. Медіана СБН мокротиння становила 10^5 (10^4 - $1,1 \times 10^6$) КУО/мл і була

статистично еквівалентна медіані бактеріального навантаження мокротиння пацієнтів терапевтичної підгрупи А ($p=0,89$).

У таблиці 3 представлено динаміку основних клінічних, лабораторних і функціональних показників за візитами залежно від терапевтичної групи, до якої були включені пацієнти.

Виразеність кашлю за шкалою Савченка статистично значущо зменшилася в цілісній когорті пацієнтів і в пацієнтів підгруп А та С, також визначалася тенденція до зменшення виразеності кашлю серед пацієнтів підгрупи В. Суб'єктивна оцінка кількості мокротиння мала статистично значущу динаміку в когорті загалом, переважно через динаміку серед пацієнтів терапевтичної підгрупи А. Виразеність задишки статистично зменшилася після застосування додаткової терапії, зокрема пацієнти підгрупи А мали достовірну позитивну динаміку.

При оцінці динаміки ДКМ виявлено, що після застосування терапії цей показник статистично значущо знизився

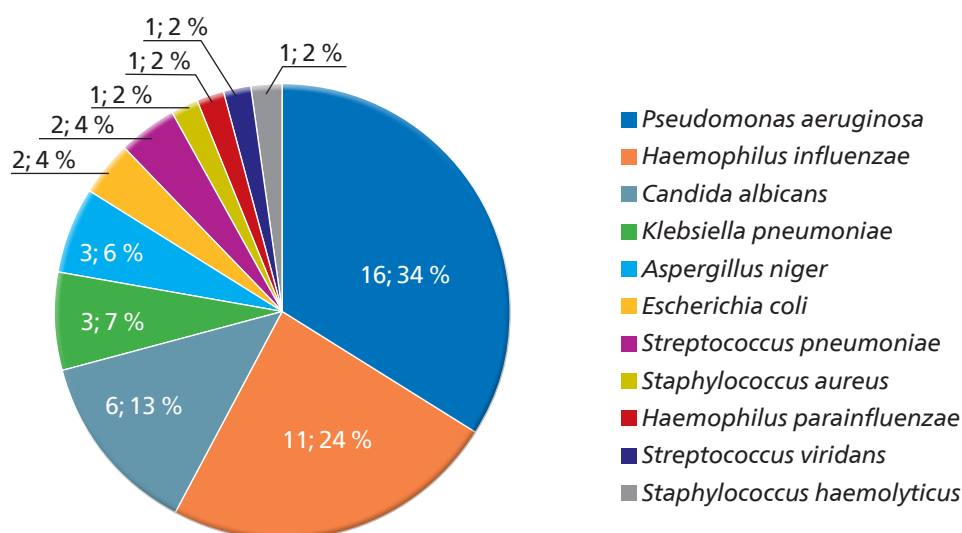


Рис. 1. Мікробіологічний профіль мокротиння пацієнтів терапевтичної підгрупи А на скринінговому візиті

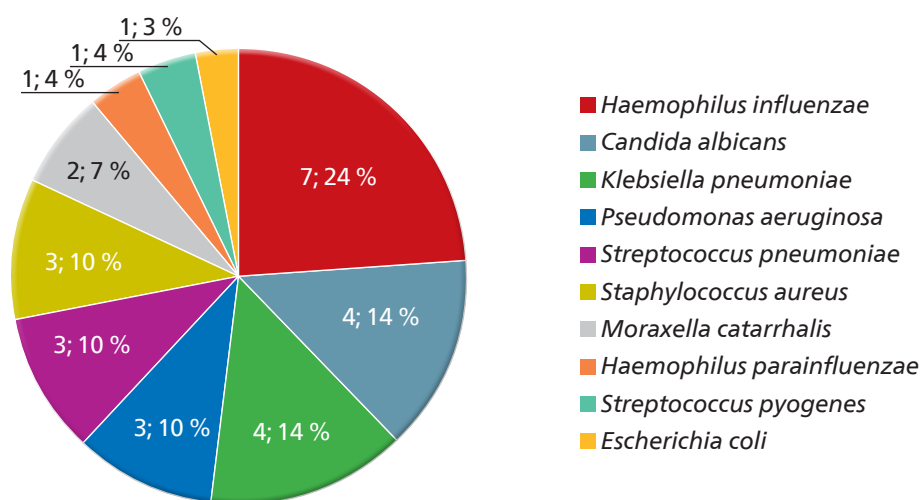


Рис. 2. Мікробіологічний профіль мокротиння пацієнтів терапевтичної підгрупи С на скринінговому візиті

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

в цілій когорті, а хворі підгрупи А мали найвираженішу позитивну динаміку. Пацієнти підгрупи В також мали статистично значуще зниження ДКМ після застосування терапії, а пацієнти груп С та D мали тенденцію до зменшення ДКМ.

При аналізі динаміки СРБ не було виявлено статистично значущих відмінностей між рівнями цього показника системної запальної реакції в динаміці як у цілісній когорті, так і в жодній із терапевтичних підгруп.

Окрім того, не було встановлено статистично достовірної різниці щодо показника постбронходилатаційного ОФВ₁ ані загалом, ані в пацієнтів, яким було призначено β-агоніст короткої дії (підгрупи А та В), ані у хворих, яким β-агоніст короткої дії не призначався (підгрупи С та D).

Хоча статистично достовірного зниження СБН не було досягнуто, в підгрупі А СБН на третьому візиті зменшилося порівняно з першим візитом у 45,9 % пацієнтів, у решти зросло (27,05 %) або не змінилося (27,05 %). Частка хворих, СБН мокротиння котрих зменшилося порівняно зі скринінговим візитом, була статистично значущо вища, ніж частка хворих, СБН яких зросло ($p=0,0001$). При дослідженні мокротиння на п'ятому візиті було виявлено зменшення СБН у 12 пацієнтів (32,4 %), а зростання СБН – у 5 пацієнтів підгрупи А (13,5 %) порівняно з третім візитом. Різниця була статистично достовірною ($p=0,02$).

СБН на третьому візиті в підгрупі С зменшилося порівняно з першим візитом аж у 76,2 % пацієнтів,

Таблиця 3. Динаміка показників вираженості основних симптомів, СРБ та ОФВ₁

Підгрупа	Показник	ОВК, візит 1	ОВК, візит 3	ОВК, візит 4	ОВК, візит 5	p
Підгрупа А (n=37)		2 (1-3) ^{a, b, c}	1,5 (1-2) ^a	1 (1-2) ^b	1 (1-2) ^c	0,002
Підгрупа В (n=21)		3 (2-3)	2 (1-2)	2 (1-2)	1 (1-3)	0,08
Підгрупа С (n=21)		2 (1-2) ^{a, b, c}	1 (1-2) ^a	1 (1-1) ^b	1 (1-1) ^c	0,001
Підгрупа D (n=20)		1 (1-2)	1 (1-1)	1 (1-2)	1 (1-1)	0,76
Загалом (n=99)		2 (1,5-3) ^{a, b, c}	1,5 (1-3) ^a	1 (1-2) ^b	1 (1-2) ^c	<0,0001
Підгрупа	Показник	ОКМ, візит 1	ОКМ, візит 3	ОКМ, візит 4	ОКМ, візит 5	p
Підгрупа А (n=37)		2 (1,5-3) ^{a, b, c}	2 (1-2) ^a	1 (1-2) ^b	1 (1-2) ^c	0,0002
Підгрупа В (n=21)		2 (1-3)	1 (0-2)	1 (1-3)	2 (1-3)	0,13
Підгрупа С (n=21)		2 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,14
Підгрупа D (n=20)		1 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,5 (0-1)	0,46
Загалом (n=99)		2 (1-3) ^{a, b, c}	2 (1-2) ^a	1 (1-2) ^b	1 (1-2) ^c	<0,0001
Підгрупа	Показник	Бали за шкалою mMRC, візит 1	Бали за шкалою mMRC, візит 3	Бали за шкалою mMRC, візит 4	Бали за шкалою mMRC, візит 5	p
Підгрупа А (n=37)		1 (1-2) ^{a, b}	1 (1-2)	1 (1-1) ^a	1 (1-1) ^b	0,01
Підгрупа В (n=21)		2 (1-2)	2 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,89
Підгрупа С (n=21)		1 (0-1)	1 (1-1)	1 (0-1)	1 (1-2)	0,51
Підгрупа D (n=20)		1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-2)	1 (1-1)	0,39
Загалом (n=99)		1(1-2) ^{a, b, c}	1 (1-2) ^a	4 (1-1) ^b	1 (1-2) ^c	0,004
Підгрупа	Показник	ДКМ, візит 1	ДКМ, візит 3	ДКМ, візит 4	ДКМ, візит 5	p
Підгрупа А (n=37)		33,4 (15,5-56,5) ^{a, b, c}	15,3 (6,1-38,2) ^a	19,4 (10,5-36,1) ^b	18,8 (7,6-35,3) ^c	<0,0001
Підгрупа В (n=21)		18,8 (5,5-45,5) ^{a, b, c}	11,5 (5,2-20,1) ^a	10,1 (9,3-15,6) ^b	11,8 (0-22,6) ^c	0,01
Підгрупа С (n=21)		16,9 (5,9-29,8)	10,2 (5,5-25,8)	12,5 (5-33,2)	16,9 (6,6-33,4)	0,05
Підгрупа D (n=20)		5,2 (1,5-12,5)	0 (0-7,6)	0 (0-7,5)	2,8 (0-8,1)	0,06
Загалом (n=99)		16,4 (5,5-45,5) ^{a, b, c}	10,5 (4,25-23,65) ^a	12,1 (5,5-33,2) ^b	11,7 (0-27,1) ^c	<0,0001
Підгрупа	Показник	СРБ, візит 1	СРБ, візит 3	СРБ, візит 4	СРБ, візит 5	p
Підгрупа А (n=37)		6,7 (4,6-19,1)	5,7 (4,7-11,4)	5,5 (4,2-9,4)	5,3 (4,4-11,4)	0,29
Підгрупа В (n=21)		6,1 (4,2-11,3)	5,8 (4,4-8,3)	4,9 (4,9-7,7)	5,5 (4,4-6)	0,5
Підгрупа С (n=21)		4,8 (4-8,2)	4,6 (3,7-6,6)	3,3 (3,9-6,3)	4,6 (3,9-5,7)	0,74
Підгрупа D (n=20)		5 (4,1-7,1)	4,5 (4,1-7)	5,2 (4-5,8)	5,1 (3,9-6,5)	0,34
Загалом (n=99)		9,8 (5,1-21,5)	7,3 (5,4-14,1)	6,9 (5-8,3)	6,4 (5,6-12,4)	0,4
Підгрупа	Показник	ОФВ ₁ пост, % – візит 1	ОФВ ₁ пост, % – візит 3	ОФВ ₁ пост, % – візит 4	ОФВ ₁ пост, % – візит 5	p
Підгрупа А (n=37)		60 (46-78)	60,5 (47-80)	72 (46-78)	70 (54-81)	0,38
Підгрупа В (n=21)		66 (60-72)	67 (56,5-83,5)	64 (57-76)	64 (57-88)	0,96
Підгрупа С (n=21)		104 (97-113)	102 (92-115)	105 (96-109)	105 (97-130)	0,76
Підгрупа D (n=20)		106,5 (98,5-112)	110 (95-114)	105 (95-116)	108 (83-119)	0,65
Загалом (n=99)		71,5 (51-101,5)	75,5 (45-110)	78 (52-101)	75 (54-102)	0,75

Примітка: ОВК – самооцінка вираженості кашлю за шкалою Савченка; ОКМ – оцінка кількості мокротиння за шкалою Савченка;
a, b, c – статистично значущі відмінності при попарному порівнянні.

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

у 19,05 % зросло та в 4,75 % не змінилося. Частка хворих, СБН мокротиння котрих зменшилося порівняно зі скринінговим візитом, була статистично значущо вища, ніж частка хворих, СБН яких зросло ($p=0,0001$). При дослідженні мокротиння на п'ятому візиті було виявлено зменшення СБН у 6 пацієнтів (28,6 %), а зростання СБН – у 4 пацієнтів підгрупи С (19,05 %). Різниця була статистично незначущою ($p=0,15$).

У підгрупі В, одним із критерієм розподілу до якої була відсутність зростання патогенів у мокротинні, на третьому візиті в 6 пацієнтів (28,6 %) було виявлено збудник у ході бактеріологічного дослідження мокротиння. При дослідженні мокротиння на п'ятому візиті було виявлено зростання СБН порівняно з даними третього візиту в 4 пацієнтів (19,05 %) і зниження СБН – в 1 пацієнта (4,75 %). Різниця була статистично незначущою ($p=0,89$).

Своєю чергою, в аналогічній за цим критерієм терапевтичній підгрупі D у 2 пацієнтів (10 %) було виявлено збудник у ході бактеріологічного дослідження мокротиння на третьому візиті, а на п'ятому візиті ці пацієнти не виділяли мокротиння. При цьому в мокротинні інших 2 пацієнтів на п'ятому візиті було виявлено ріст колоній патогенів (10 %).

Через 12 місяців встановлено, що пацієнти всіх терапевтичних підгруп мали статистично значуще зменшення кількості загострень за рік (рис. 3).

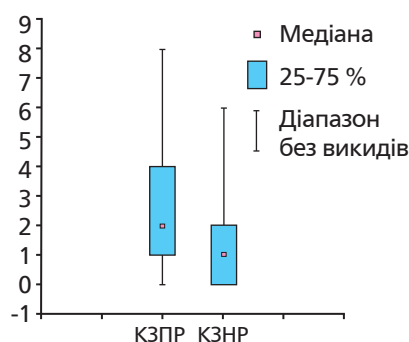


Рис. 3. Динаміка кількості щорічних загострень у загальній когорті за попередній рік до скринінгового візиту (КЗПР) та за 12 місяців спостереження (КЗНР)

Обговорення

Після розподілу пацієнтів когорти до чотирьох терапевтичних підгруп залежно від рівня ОФВ₁ і наявності колонізації мокротиння патогеном було визначено клініко-анамнестичні, антропометричні та лабораторно-функціональні особливості хворих кожної з підгруп. Очікувано, найвираженішу клінічну симптоматику та кількість загострень мали пацієнти підгрупи А. Серед двох підгруп, до яких були включені пацієнти з позитивним посівом мокротиння, *P. aeruginosa* траплялася частіше в підгрупі хворих з ОФВ₁/ФЖЕЛпост <0,7, тоді як питома частка інших патогенів були еквівалентні в підгрупах.

Цей факт підтверджує гіпотезу про більшу схильність саме пацієнтів із бронхіальною обструкцією до хронічної колонізації мокротиння *P. aeruginosa*. СБН мокротиння було еквівалентне в підгрупах А та С. Передбачувано, пацієнти підгруп А та В мали нижчі показники ФЗД, ніж пацієнти підгруп С та D. Варто зазначити, що в підгрупі А частіше були пацієнти з тяжкою обструкцією, ніж у підгрупі В.

У пацієнтів із бронхіальною обструкцією та колонізацією мокротиння патогенами призначення інгаляційної терапії сальбутамолом, декаметоксином і гіпертонічним розчином сприяло зменшенню вираженості кашлю та задишки, зниженню кількості мокротиння, а в 45,9 % вдалося досягти зниження СБН. У пацієнтів із бронхіальною обструкцією та без колонізації мокротиння патогенами призначення інгаляцій сальбутамолу й гіпертонічного розчину забезпечило зменшення кількості мокротиння та тенденцію до зниження вираженості кашлю. У пацієнтів із колонізацією мокротиння патогенами, але без обструкції, призначення інгаляційної терапії декаметоксином і гіпертонічним розчином дало змогу досягти статистично значущого зменшення вираженості кашлю та кількості мокротиння, а в 76,2 % випадків зменшення СБН. Більша ефективність застосування декаметоксину в пацієнтів без бронхіальної обструкції порівняно з пацієнтами з обструкцією, вочевидь, пов'язана з меншою поширеністю *P. aeruginosa* в цієї категорії хворих. Призначення інгаляційної терапії гіпертонічним розчином пацієнтам, які не мали ані бронхообструкції, ані колонізації мокротиння патогенами, сприяло тенденції до зменшення кількості мокротиння в цій підгрупі. Відсутність вірогідної динаміки щодо показників ФЗД може бути пояснена домінуванням незворотного компонента бронхіальної обструкції через ремоделювання бронхів у хворих із бронхоектазією. Первинна кінцева точка (зменшення кількості загострень із 3,5 до 2, $p<0,0001$) була досягнута в усіх терапевтичних підгрупах. Це, безумовно, сприяє покращенню якості життя пацієнтів, зменшенню ризику госпіталізації і зниженню економічного тягаря на систему охорони здоров'я.

Висновки

Короткострокова персоналізована інгаляційна терапія бронхолітиком (Небутамол®), муколітиком (Лорде® гіаль) і антисептиком (Декасан®) у пацієнтів з обструкцією та колонізацією дихальних шляхів у разі бронхоектазії забезпечує зменшення вираженості основних симптомів захворювання, а в 45,9 % осіб – зниження сумарного бактеріального навантаження. У хворих із бронхоектазією та колонізацією дихальних шляхів, але без обструкції, під впливом короткострокової терапії муколітиком і антисептиком зменшується вираженість кашлю та знижується СБН у 76,2 % випадків. Призначена персоналізована інгаляційна терапія виявилася ефективною щодо статистично достовірного зменшення кількості загострень бронхоектазії на 43 %.

Література/References

- Chalmers J.D., Chang A.B., Chotirmall S.H., Dhar R., McShane P.J. *Bronchiectasis. Nat. Rev. Dis. Primer.* 2018 Nov 15; 4 (1): 1-18.
- Hill A.T., Sullivan A.L., Chalmers J.D., Soza A.D., Elborn J.S., Floto R.A., et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax.* 2019 Jan 1; 74 (Suppl. 1): 1-69. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-212463.
- Aliberti S., Goeminne P.C., O'Donnell A.E., Aksamit T.R., Al-Jahdali H., Barker A.F., et al. Criteria and definitions for the radiological and clinical diagnosis of bronchiectasis in adults for use in clinical trials: international consensus recommendations. *Lancet Respir. Med. [Internet].* 2021 Sep 24. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213260021002770>.
- Henkle E., Chan B., Curtis J.R., Aksamit T.R., Daley C.L., Winthrop K.L. Characteristics and health-care utilization history of patients with bronchiectasis in US medicare enrollees with prescription drug plans, 2006 to 2014. *Chest.* 2018 Dec 1; 154 (6): 1311-20. doi: 10.1016/j.chest.2018.07.014.
- Diel R., Chalmers J.D., Rabe K.F., Nienhaus A., Loddenkemper R., Ringhausen F.C. Economic burden of bronchiectasis in Germany. *Eur. Respir. J. [Internet].* 2019 Feb 1; 53 (2). Available at: <https://erj.ersjournals.com/content/53/2/1802033>.
- Polverino E., Goeminne P.C., McDonnell M.J., Aliberti S., Marshall S.E., Loebinger M.R., et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur. Respir. J. [Internet].* 2017 Sep 1; 50 (3). Available at: <https://erj.ersjournals.com/content/50/3/1700629>.
- Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *European Respiratory Society [Internet].* Available at: https://erj.ersjournals.com/content/47/2/410?ijkey=feab2c488cd5316b28b8a90577d0adee53a345e4&key-type=tf_ipsecsha.
- Radovanovic D., Santus P., Blasi F., Sotgiu G., D'Arcangelo F., Simonetta E., et al. A comprehensive approach to lung function in bronchiectasis. *Respir. Med.* 2018 Dec 1; 145: 120-9. doi: 10.1016/j.rmed.2018.10.031.
- Savchenko V.M. A formalized system of basic clinical indicators for assessing the condition of patients with chronic nonobstructive and obstructive pulmonary diseases. *Ukr. Pulmonol. J.* 2001; 2: 46-50.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, 2011. Available at: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf.
- Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 319-338.
- Реброва О. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. – *Медиа-Сфера*, 2006. – 312 с.
- Ланг Т.А., Сесик М. (2018). Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. Протоколирование и анализ результатов ультразвуковых исследований [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://xn----7sbakxyaojlc8b.xn--p1ai/2018/11/15/ланг-т-а-сесик-м-как-описывать-статист>.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Гашинова Катерина Юріївна

Завідувачка кафедри професійних хвороб, клінічної імунології та клінічної фармакології Дніпровського державного медичного університету.
Д-р мед. наук, професор.
31, вул. Ближня, м. Дніпро, 49102, Україна.

Суська Ксенія Сергіївна

Асистент кафедри професійних хвороб, клінічної імунології та клінічної фармакології Дніпровського державного медичного університету.
31, вул. Ближня, м. Дніпро, 49102, Україна.

Дмитриченко Валерія Валеріївна

Доцент кафедри професійних хвороб, клінічної імунології та клінічної фармакології Дніпровського державного медичного університету.
31, вул. Ближня, м. Дніпро, 49102, Україна.

Gashynova Kateryna Yuriivna

Head of the Department of occupational diseases, clinical immunology and clinical pharmacology, Dnipro state medical university.
MD, professor.
31, Blyzhnia st., Dnipro, 49102, Ukraine.

Suska Kseniia Serhiivna

Assistant of the Department of occupational diseases, clinical immunology and clinical pharmacology, Dnipro state medical university.
31, Blyzhnia st., Dnipro, 49102, Ukraine.

Dmytrychenko Valeriia Valeriivna

Associate professor of the Department of occupational diseases, clinical immunology and clinical pharmacology, Dnipro state medical university.
31, Blyzhnia st., Dnipro, 49102, Ukraine.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Гашинова Катерина Юріївна

31, вул. Ближня, м. Дніпро, 49102, Україна.
E-mail: gashynova@gmail.com

DOI: 10.32902/2663-0338-2022-2-21-28