

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

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

Костюченко Тетяна Юріївна

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОГО ПЕРЕБІГУ  
ТА ЛІКУВАННЯ АСТМА-ХОЗЛ OVERLAP СИНДРОМУ

14.01.38 - загальна практика-сімейна медицина

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник:

Винниченко Людмила Боголюбівна

Канд. мед. наук, доцент кафедри сімейної та  
соціальної медицини

Суми – 2016

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ACQ - Asthma Control Questionnaire (опитувальник з контролю БА)
- DLCO – дифузійна здатність легень за монооксидом азоту
- FeNO - кількість оксиду азоту в повітрі, яке видихається
- GINA - Глобальна стратегія лікування та профілактики бронхіальної астми
- GOLD - Глобальна стратегія лікування та профілактики ХОЗЛ
- Ig – імуноглобулін
- IL – інтерлейкін
- LABA -  $\beta$ 2-агоніст тривалої дії
- LABD – бронходилататор тривалої дії
- LAMA - антагоністи мускаринових рецепторів тривалої дії
- Ppb - мільярдна доля (частин на мільярд)
- SGRQ – опитувальник госпіталю святого Георга
- TGF $\beta$  – фактор росту пухлин  $\beta$
- БА – бронхіальна астма
- БДТ – бронходилатативний тест
- ГКС – глюкокортикостероїди
- ІГКС – інгаляційні глюкокортикостероїди
- КБД – коефіцієнт бронходилатації
- КТ – комп'ютерна томографія
- ЛШ – лейкоцитарний індекс інтоксикації
- МПП – матриксні металопротеїнази
- ОФВ1 – об'єм форсованого видиху за першу секунду
- ПШВ – пікова швидкість видиху
- САТ - COPD Assessment Test(опитувальник з якості життя хворих на ХОЗЛ)
- СПАХ- синдром перекриття астма - ХОЗЛ
- СРБ – С-реактивний білок
- ФДЕ-4 – фосфодіестераза 4 типу

ФЖЄЛ – форсована життєва ємнїсть легень

ФЗД – функція зовнїшнього дихання

ФН – фізичне навантаження

ХОЗЛ – хронїчне обструктивне захворювання легень

ШОЕ – швидкїсть осїдання еритроцитів

ЗМІСТ	
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	2
ВСТУП .....	5
РОЗДІЛ 1. Огляд літератури.....	9
1.1 Відмінності між бронхіальною астмою та ХОЗЛ .....	9
1.2 Визначення поняття та діагностичні критерії астма - ХОЗЛ overlap синдрому .....	11
1.3. Фактори ризику розвитку overlap синдрому астма-ХОЗЛ.....	13
1.4 Клінічні особливості синдрому перекриття астма-ХОЗЛ та відмінності від ізольованих патологій.....	16
1.5 Основні принципи лікування поєднаної патології.....	19
РОЗДІЛ 2. Матеріали і методи дослідження.....	23
РОЗДІЛ 3. Результати та обговорення клінічних та інструментальних методів обстеження хворих на ізольовану бронхіальну астму та комбінацію бронхіальної астми з ХОЗЛ.....	27
РОЗДІЛ 4. Обговорення та аналіз результатів клінічних та інструментальних методів обстеження у хворих на комбінацію бронхіальної астми з ХОЗЛ після проведеного лікування .....	33
ВИСНОВКИ.....	39
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	40
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	41

## ВСТУП

### **Актуальність теми.**

Приблизно 1 особа з 12 у всьому світі страждає від бронхіальної астми або хронічного обструктивного захворювання легень. В останні роки було звернуто увагу на те, що деякі пацієнти з астмою або хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), не можуть бути однозначно кваліфіковані, як ті, які мають один з перерахованих синдромів на основі визначень закладених в міжнародних керівних принципах, тобто GINA і GOLD, відповідно. Аналіз таких випадків показав, що вони являють собою змішаний фенотип з комбінацією симптомів астми та ХОЗЛ.

Існують різні теорії щодо виникнення даної проблеми: можливо це поєднання у одного хворого астми та ХОЗЛ, які є різними за патогенезом захворюваннями («Британська теорія»), або є частиною загального патогенетичного шляху («Голландська теорія»), або, можливо, як нещодавно було запропоновано, додатковий патологічний процес характерний тільки для синдрому перекриття [1].

Як відомо, БА - одна з найбільш поширених патологій, якою страждають особи різного віку у всьому світі, вона являє собою серйозну соціальну, епідеміологічну та медичну проблему. За оцінками ВООЗ, щорічно БА зумовлює втрату 15 млн. так званих DALY (Disability Adjusted Life Year- «рік життя, змінений або втрачений у зв'язку з непрацездатністю»), що становить 1% від загального всесвітнього збитку від хвороб [2].

Що стосується ХОЗЛ, то вона також відноситься до числа найбільш поширених захворювань. У структурі захворюваності ХОЗЛ входить в ряд лідируючих по числу днів непрацездатності, причин інвалідності і займає 4-е місце серед причин смерті в світі. ХОЗЛ завдає значних економічних збитків, пов'язаних з тимчасовою і стійкою втратою працездатності найактивнішої частини населення. За прогнозами ВООЗ, за період 1990-2020 рр. ХОЗЛ по

смертності переміститься з 6-го на 2-3-є місце, а по захворюваності - з 12-го на 5-є. За 1 рік у світі більше 36 млн. людей помирають від неінфекційних патологій, з них 12% - від хронічних респіраторних неінфекційних захворювань [3]. Соціальний тягар захворювання також дуже великий - ХОЗЛ в 1990 р була 12-ою провідною причиною втрати DALY у світі (2,1%), а до 2030 р, відповідно до прогнозів, вийде на 7-є місце, що визначає високу соціальну значимість даної патології [4,5].

В клінічну практику був введений новий термін, що означає поєднання ХОЗЛ та БА, - ACOS (asthma-COPD overlap syndrome - синдром перекриття астма - ХОЗЛ). СПАХ присвячена окрема глава в GINA 2014, яка створена спільними зусиллями 2-х комітетів - GINA і GOLD. Більш того, на підставі цієї глави випущений окремий документ «Діагностика захворювань з хронічним обмеженням повітряного потоку: астма, ХОЗЛ та СПАХ». Синдром перекриття астма - ХОЗЛ характеризується персистуючим обмеженням повітряного потоку, рядом ознак, асоційованих з астмою, і рядом ознак, асоційованих з ХОЗЛ. Отже, СПАХ визначається рисами, характерними одночасно для БА та ХОЗЛ[6].

Чому ця проблема актуальна? Перш за все, у пацієнтів з клінічними ознаками ХОЗЛ і БА слід очікувати значного збільшення соціально-економічного тягара, обумовленого обмеженням життєдіяльності і працездатності внаслідок накладення симптомів двох захворювань і їх взаємне обтяження. Причому, якщо ХОЗЛ є проблемою другої половини життя (хворіють люди старше 35 років), то БА, як правило, маніфестує в дитячому віці і зберігається протягом усього життя. За даними дослідників криві ризику розвитку БА і ХОЗЛ протягом життя перетинаються після 60-річного віку, але вже після 40 років у хворих на бронхіальну астму в 12,5 разів підвищується ризик приєднання симптомів ХОЗЛ з розвитком клінічної картини, характерної для СПАХ[7]

Пацієнти з синдромом перекриття, як правило мають, важкий перебіг захворювання, з більшою кількістю симптомів, більше загострень і частіше

госпіталізуються, та менш сприятливий прогноз у порівнянні з ізольованою БА чи ХОЗЛ.

Таке клінічне відокремлення СПАХ важливе з точки зору диференційованого підходу до призначення терапії пацієнтам з хронічною бронхообструктивною патологією.

**Мета і задачі дослідження.** Метою наукової роботи є покращення ефективності лікування хворих на поєднану патологію шляхом вивчення особливостей перебігу захворювання.

Відповідно до поставленої мети були визначені наступні задачі дослідження:

1. Вивчити з якою частотою спостерігається у хворих на бронхіальну астму комбінація з ХОЗЛ, та вплив таких факторів як вік, стать, статус паління на виникнення даної комбінації.
2. Дослідити особливості функції зовнішнього дихання (ФЗД) у пацієнтів з поєднаною патологією.
3. Порівняти ступінь вираженості загального запального процесу, порушень гуморального імунітету в досліджуваних групах.
4. Порівняти вплив рофлуміласту та тіотропію броміду в комбінації традиційним лікуванням (інгаляційним ГКС та  $\beta$ -2 агоністом тривалої дії) на перебіг захворювання.

**Об'єкт дослідження** – хворі на БА в поєднанні з ХОЗЛ та хворі на БА без ХОЗЛ.

**Предмет дослідження** – анамнестичні дані, клінічні прояви, дані інструментальних і лабораторних методів обстеження.

**Методи дослідження:** при виконанні дослідження було використано загальноприйняті методи клінічного та лабораторного обстеження, об'єктивне обстеження хворих, спірографію.

**Практичне значення одержаних результатів.** На підставі проведених досліджень була доведена перевага використання комбінованої терапії –

ІГКС+  $\beta$ -2 агоніст тривалої дії + рофлуміласт в порівнянні з ІГКС+  $\beta$ -2 агоніст тривалої дії + тіотропій бромід у лікуванні поєднаної патології. Доведено, що традиційне лікування бронхообструктивного синдрому (ІГКС+  $\beta$ -2 агоніст тривалої дії), саме, в поєднанні з рофлуміластом призводить до тривалої ремсії за рахунок зменшення вираженості запального процесу та позитивного впливу на показники функції зовнішнього дихання. Отримані дані можуть бути використані в роботі лікарів-терапевтів, пульмонологів та сімейних лікарів. Результати роботи впроваджені в практику роботи терапевтичного, пульмонологічного, поліклінічного відділень КУСМКЛ № 1.

**Особистий внесок здобувача.** Робота виконана на кафедрі сімейної та соціальної медицини та на базі КУСМКЛ № 1. Представлені в роботі матеріали є особистим внеском автора.

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

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

**Публікації.** За матеріалом магістерської роботи опубліковано 3 наукових праці, з яких 1 у науковому журналі, 2 – у збірниках тез конференцій, які повністю відображають зміст проведених досліджень.

**Обсяг і структура магістерської роботи.** Матеріали викладені на 46 сторінках друкованого тексту. Робота складається з вступу, огляду літератури, розділу власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел. Серед них 11 праці кирилицею та 35 латиною, що складає 6 сторінок. Робота ілюстрована 10 таблицями та 9 рисунками.



## РОЗДІЛ 1. Огляд літератури

### 1.1 Відмінності між бронхіальною астмою та ХОЗЛ

Під БА розуміють хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, в якому беруть участь багато клітин і клітинних елементів. Хронічне запалення обумовлює розвиток бронхіальної гіперреактивності, яка призводить до повторюваних епізодів свистячих хрипів, задишки, почуття закладеності в грудях і кашлю, особливо вночі або рано вранці. Ці епізоди звичайно пов'язані з розповсюдженою, але мінливою за своєю вираженістю обструкції дихальних шляхів у легенях, яка часто буває оборотною або спонтанно, або під дією лікування. Не дивлячись на різноманітність клінічних проявів БА та клітин, які приймають участь в патогенезі захворювання, незмінною ознакою БА є запалення дихальних шляхів. Хоча симптоми БА виникають епізодично, запалення дихальних шляхів має хронічний характер, наслідки запалення особливо яскраво виражені в бронхах середнього калібру.[8].

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) - захворювання, якому можна запобігти і лікувати, що характеризується персистуючим обмеженням швидкості повітряного потоку, яке, зазвичай, прогресує і пов'язано з підвищеною хронічною запальною відповіддю легень на дію патогенних часток або газів. У низки пацієнтів загострення і супутні захворювання можуть впливати на загальну тяжкість ХОЗЛ. Хронічне обмеження швидкості повітряного потоку, характерне для ХОЗЛ, викликається як ураженням дрібних бронхів (обструктивний бронхіоліт), так і деструкцією паренхіми (емфізема).[9]

Запалення дихальних шляхів є головним у визначенні перебігу даних захворювань, яке призводить до порушення бронхіальної прохідності - головному прояву БА і ХОЗЛ. Але існують значні відмінності в структурних та запальних компонентах при даних захворюваннях. Вони включають

підвищення Ig E, індукцію клітин Th2, еозинофільну інфільтрацію, потовщення ретикулярної базальної мембрани, гіперплазію гладенької мускулатури при астмі. На відміну від цього, збільшення нейтрофілів, індукцію Th1 та Th17 клітин, TGF $\beta$ -індукований фіброз дихальних шляхів, гіперплазія келихоподібних клітин, ММП деструкція еластичних тканин, які зазвичай зустрічаються при ХОЗЛ[10,11]. В таб. 1 представлені основні відмінні риси запалення при ХОЗЛ та БА.

**Таб.1 Відмінні риси запалення між бронхіальною астмою та ХОЗЛ.**

Показник	БА	ХОЗЛ
Клітини запалення	Еозинофіли; Незначне збільшення макрофагів; Збільшення CD4+Th2-лімфоцитів; Активація тучних клітин	Нейтрофіли; Значне збільшення макрофагів; Збільшення CD8+T-лімфоцитів
Медіатори запалення	LND4, IL-4, IL-5, гістамін	LTB4, IL-8, TNF- $\alpha$
Наслідки запалення	Пошкодження епітелію; Потовщення базальної мембрани; Метаплазія слизової оболонки; Залозиста гіперплазія	Сквамозна метаплазія епітелію; Деструкція паренхіми; Метаплазія слизової оболонки; Залозиста гіперплазія
Відповідь на лікування ГКС	Глюкокортикостероїди пригнічують запалення	Глюкокортикостероїди практично не ефективні

В клінічній практиці, диференціація астми від ХОЗЛ може бути утруднена через перехресні симптоми для обох захворювань.

Диференціальна діагностика БА та ХОЗЛ заснована на інтеграції основних клінічних результатів функціональних і лабораторних тестів. Однак, у випадку важкої і резистентної терапії БА діагностична значимість бронходилатационного тесту щодо диференціації астми від ХОЗЛ значно знижується[8]. Також диференціальна діагностика БА та ХОЗЛ утруднена у випадках загострення захворювання, пов'язаного з респіраторною інфекцією, при поєднанні цих захворювань з патологією серця і недостатністю кровообігу, при тривалій, хронічно важко протікаючій і ускладненій астмі, при поєднанні БА і ХОЗЛ. В даний час не існує абсолютно достовірних лабораторних маркерів, що дозволяють диференціювати БА та ХОЗЛ, тому пріоритет в даній ситуації віддається клінічним аналізам. Інструментальне та лабораторне обстеження, незважаючи на всю його важливість, носить допоміжний характер, уточнюючи діагностичну концепцію [12].

## **1.2 Визначення поняття та діагностичні критерії астма - ХОЗЛ overlap синдрому**

Хоча не існує загальноприйнятого визначення для СПАХ, від початку визначено, як симптом підвищеної мінливості повітряного потоку в поєднанні з неповністю зворотною обструкцією дихальних шляхів[2]. Іспанські рекомендації з ХОЗЛ пропонують 4 фенотипи, що вимагають різного підходу до лікування: 1) хворі з емфіземою або хронічним бронхітом з рідкими загостреннями; 2) змішаний фенотип "ХОЗЛ + бронхіальна астма (БА)"; 3) хворі з емфіземою та частими загостреннями; 4) хворі з хронічним бронхітом і частими загостреннями[13].

Змішаний фенотип ХОЗЛ-астма визначається як неповністю зворотна бронхіальна обструкція, яка супроводжується ознаками підвищеної зворотності [14]. В інших клінічних рекомендаціях такий фенотип описаний як "хворі на ХОЗЛ з вираженим астматичним компонентом" [15] або "ХОЗЛ, ускладнена астмою" [16].

Щодо діагностики мікст патології згідно Іспанського консенсусу необхідно було виявити у хворого 2 великих критерії або 1 великий і 2 малих. Великі критерії: виражена зворотність бронхіальної обструкції при бронходилатаційному тесті (збільшення ОФВ<sub>1</sub> > 15% і > 400 мл); еозинофілія мокроти; БА в анамнезі. Малі критерії: високий рівень загального IgE; атопія в анамнезі; позитивний бронходилатаційний тест, як мінімум, при двох різних дослідженнях (збільшення ОФВ<sub>1</sub> > 12% і > 200 мл)[13].

Чеські вчені запропонували додати до великих критеріїв позитивний провокаційний тест з метахоліном та підвищення показника FeNO > 45-50ppb, для підтвердження приєднання бронхіальної астми у хворих на ХОЗЛ.[17]

Інші літературні джерела виділяють два клінічні фенотипи, які можна представити як астма-ХОЗЛ overlap синдром: астма з частково зворотною бронхіальною обструкцією, тобто, на основі зміни ОФВ<sub>1</sub> бронходилататорами, з чи без емфіземи, чи зниженою дифузною здатністю легень за монооксидом вуглецю (DLCO) до 80% від належного; ХОЗЛ з емфіземою, яке супроводжується зворотною або частково зворотною обструкцією дихальних шляхів, з або без алергічного компоненту чи зменшенням DLCO [18].

Для даних фенотипів автори пропонують наступні критерії щодо виявлення поєднання астми та ХОЗЛ у одного хворого: анамнестична чи доведена атопія; підвищення рівня загального IgE; вік 40 років та більше; паління більше 10 пачкороків; постбронходилататорний ОФВ<sub>1</sub> < 80% від належного та ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ < 70%. Збільшення ОФВ<sub>1</sub> ≥ 15% чи ≥ 12% та ≥ 200 мл після прийому салбутамолу, вважають як малий критерій.[18]

Тобто ці два клінічні фенотипи overlap синдрому астма-ХОЗЛ являють собою або як еозинофільний бронхіолі (астма, як правило з дитячого віку, Th2- опосередковане запалення, в індукованій мокроті еозинофілів ≥ 3% ) або як нейтрофільний бронхіоліт (ХОЗЛ або «астма» у дорослому віці, Th1- опосередковане запалення)[19].

Для виявлення комбінованої патології при встановленому діагнозі бронхіальної астми були запропоновані такі критерії:  $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ} < 0,7$ ; позитивний бронходилатаційний тест ( $> 200$  мл и  $> 12\%$   $\text{ОФВ}_1$ )[20]

Сумісними зусиллями комітетів GINA GOLD було запропоноване визначення синдрому перекриття астма-ХОЗЛ – стійке обмеженням повітряного потоку, яке характеризується рядом ознак, асоційованих з астмою, і рядом ознак, асоційованих з ХОЗЛ[6]. Також були запропоновані критерії діагностики при встановленому діагнозі ХОЗЛ. Основними вважалися: виражений позитивний бронходилатаційний тест (збільшення  $\text{ОФВ}_1 > 15\%$  и  $> 400$  мл); еозинофілія мокроти та підвищення  $\text{FeNO} > 50$  ppb; попередні симптоми астми (починаючи з 40 років). Додаткові: підвищення загального IgE; атопія наявна або в анамнезі; позитивний бронходилатаційний тест, як мінімум при двох різних дослідженнях (збільшення  $\text{ОФВ}_1 > 12\%$  и  $> 200$  мл); ПШВ типова для астми. Для встановлення діагнозу у пацієнтів повинно бути два великих критерія, або один великий та два додаткових[21].

### **1.3. Фактори ризику розвитку overlap синдрому астма-ХОЗЛ**

ХОЗЛ, як правило, не підозрюють у молодих курців у віці менше 60 років, і астма не часто виявляється у хворих похилого віку. У 15 - 50% курців розвивається ХОЗЛ, [22], але існує значний латентний період, пройде багато років, перш ніж задишка стане одним з провідних симптомів. Кашель і виділення мокротиння передують задишці, особливо при фізичних навантаженнях.

Важливі фактори ризику розвитку перехресного синдрому включають в себе паління, атопію і, можливо, вік.

Паління цигарок, визначається що  $> 10$  пачкороків, може викликати більш виражене запалення дихальних шляхів і ремоделювання дихальних шляхів. Випалювання 15 сигарет в день викликає повне припинення рухової активності війок. При тривалому впливі хімічних компонентів тютюнового

диму епітеліальні клітини метаплазуються. Цим грубим морфологічним змінам передують тривалий ціліастиаз, порушення мукоциліарного кліренсу сприяє розвитку і прогресуванню бронхообструктивного синдрому і підсилює процес колонізації бактеріальної флори[23].

Несвоєчасно взятий під контроль запальний процес в дихальних шляхах сприяє збільшенню чутливості бронхіального дерева хворих БА до різноманітних стимулів, в т.ч. до тютюнового диму, з розвитком стану хронічної гіперреактивності бронхів і прогресуванням бронхіальної обструкції[24]

Встановлено, що тютюнопаління супроводжується значним підвищенням кількості нейтрофілів і макрофагів, що підтверджують дослідження бронхоальвеолярній рідині. Нейтрофіліоз в значній мірі сприяє розвитку обструкції дихальних шляхів внаслідок підвищення активності нейтрофільної еластази [25]. Внаслідок цього у курців хворих БА запалення в дихальних шляхах трансформується, набуваючи нейтрофільні риси[8].

Виявлена пряма залежність між кількістю випалених цигарок та швидкістю зниження вентиляційної функції легень. 25-річне моніторування ОФВ1 у хворих на бронхіальну астму [26] виявило більш виражене зниження показників ФЗД у курців в порівнянні з некурящими пацієнтами. Було встановлено, що викурювання хворими БА 15 і більше цигарок на день протягом 10 років призводить до додаткового зниження ОФВ1 на 17,8% як в порівнянні з некурящими хворими БА[27].

Не існує достовірної інформації про поширеність куріння серед дорослих, що страждають астмою. На підставі комп'ютерної томографії (КТ) органів грудної клітки, не було ніякої відмінності в ступені емфіземи легень між хворими з ХОЗЛ і тими хворими які мають комбінацію симптомів бронхіальної астми та ХОЗЛ. [28] Ці дані свідчать про те, що запалення дихальних шляхів, а не емфізематозні зміни можуть внести більший внесок в зниження ОФВ1 у пацієнтів з overlap синдромом. Більш важкі респіраторні симптоми, прискорене зниження ОФВ1 і порушення терапевтичної відповіді

на інгаляційні кортикостероїди (ІКС) є наслідком паління цигарок у пацієнтів з бронхіальною астмою [29].

Атопія, генетична схильність до розвитку ІgЕ-опосередкованої реакції на загальні аероалергени, є найвагомим ідентифікуючим фактором для розвитку алергічної астми. Немає прямих доказів, що атопія поодиноці викликає емфізему легень або хронічний бронхіт, типові для ХОЗЛ.

Тим не менш, дефіцит  $\alpha$ 1-антитрипсину в дихальних шляхах може підвищити ймовірність розвитку астми [30]. У хворих на ХОЗЛ можуть проявлятися алергічні симптоми, але невідомо, чи є це пізнім початком атопії.

Вік, можливо, є фактором ризику виникнення перехресного синдрому. Функція легенів знижується з віком. Нормальне ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ 0,70 у віці від 60 до 80 років відповідно до чинного NAEPР EPR-3. ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ <0,70 підтверджує ХОЗЛ у відповідних клінічних умовах у дорослих курців старше 40 років, але не виключає можливості розвитку СПАХ у астматиків. [31]. Вплив старіння самостійно на прогресування астми або ХОЗЛ залишається спірним питанням. З досвіду американських науковців, пацієнти з астмою, як правило, молодші (середній вік 51,3 років), ніж з СПАХ (середній вік: 66,7 років), а пацієнти з ХОЗЛ, як правило, старше (середній вік: 72,4 років)[18].

В дослідженні, присвяченому саме перехресному синдрому астма-ХОЗЛ, було встановлено, що його розповсюдженість збільшується з віком від 1,5% у пацієнтів 20-44 років до 4,5% у хворих старше 65 років[32]

Дослідження в зрізі суб'єктів з ХОЗЛ та перехресним синдромом, що знаходяться у проекті COPDGene™ звернуло увагу на згадані вище фактори ризику, що мають відношення до СПАХ. Астма була виявлена в 13% (119 з 915) пацієнтів з ХОЗЛ, яким був встановлений діагноз астми у віці до 40 років. Ці пацієнти були молодшими (61,3 проти 64,7 років;) з меншою кількістю пачкороків паління (43,7 проти 55,1 пачко років) порівняно з пацієнтами тільки з ХОЗЛ (тобто ХОЗЛ без астми). Пацієнти з перехресним синдромом мали більше доказів повітряних пасток на КТ грудної клітки, ніж

пацієнти з ХОЗЛ. Не було ніякої різниці в спірометрії або КТ вираженості емфіземи легенів або товщиною стінки дихальних шляхів, але у пацієнтів з СПАХ була значно гірша якість життя і більш часті загострення у порівнянні з пацієнтами з ідіопатичною ХОЗЛ [28].

#### **1.4 Клінічні особливості синдрому перекриття астма-ХОЗЛ та відмінності від ізольованих патологій.**

За даними дослідження SPIROMICS, в якому був допитаний 581 пацієнт з ХОЗЛ, 16,7% респондентів зазначили, що у них також присутні або раніше були присутні симптоми БА. При зіставленні цієї підгрупи пацієнтів з хворими ХОЗЛ, у яких були відсутні симптоми астми, виявилося, що перехресний синдром значно і достовірно обтяжує функціональні показники: у таких пацієнтів спостерігається більш виражена задишка, менший рівень фізичної витривалості, частіше розвиваються загострення [33].

В епідеміологічному дослідженні, присвяченому вивченню бронхообструктивним захворювань, яке було виконано в Іспанії (EPI-SCAN), виявлено ознаки ХОЗЛ у 17,4% хворих на бронхіальну астму. Синдром перехреснення асоціювався з посиленням задишки, свистячих хрипів, підвищенням частоти загострень, зниженням толерантності до фізичних навантажень, тривогою і депресією, що проявилось зниженням інтегрального показника якості життя за опитувальником SGRQ в середньому на 11,1 бала щодо хворих на бронхіальну астму [34]. Слід зазначити, що це свідчить про суттєве погіршення якості життя, так як клінічно значущим вважається зниження на 4 бали.

У латиноамериканському дослідженні PLATINO було показано, що у пацієнтів з СПАХ в порівнянні з хворими важким ХОЗЛ частота загострень зростає в 2 рази, а госпіталізації - в 4 рази [35].

В табл 2 представлені основні клінічні відмінності між БА, ХОЗЛ та їх комбінацією.

Табл2 найбільш характерні риси бронхіальної астми,ХОЗЛ та СПАХ[6]



Показник	Астма	ХОЗЛ	СПАХ
Вік початку захворювання	Зазвичай в дитинстві, але може розпочатись у будь-якому віці	Зазичай у віці більше 40 років	Зазичай у віці більше 40 років, але можуть бути симптоми у дитячому чи підлітковому віці
Характеристика респіраторних симптомів	Симптоми варіюють, часто обмежуючи активність. Часті тригери: ФН, емоційне напруження, пил або контакт з алергенами	Хронічні, часто тривалі симптоми, особливо при ФН, з днями при яких «краще» чи «гірше»	Респіраторні симптоми, включаючи задишку при ФН, персистують, але може бути помітна варіабельність
Функція легень	Варіабельні обмеження повітряного потоку(наприклад, зворотність обструкції(БДТ)чи гіперреактивність повітроносних шляхів) у теперішній час чи раніше	ОФВ1 може зростати завдяки терапії, але $ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,7$ залишається	Обмеження повітряного потоку не повністю зворотне, але наявна(зараз чи раніше) варіабельність
Функція легень в період між	Може бути нормальною	Персисуюче обмеження	Персисуюче обмеження

нападами		повітряного потоку	повітряного потоку
Анамнез	У багатьох пацієнтів – алергія та історія астми в дитинстві та/або сімейний аналіз астми	Історія експозиції подразнюючих часточок або газів(в основному паління або спалювання біомаси)	Часто історія діагностовано астми (зараз або раніше) , алергії, сімейного анамнезу астми та/або історія контактів з подразнюючими часточками або газами
Особливості перебігу	Часто покращується спонтанно або при лікуванні, але може призводити до розвитку фіксованого обмеження повітряного потоку	Зазвичай повільне прогресування з роками, не дивлячись на лікування	Симптоми частково, але не значно зменшуються при лікуванні, зазвичай прогресують, висока необхідність в лікуванні
Рентгенологічне дослідження	Зазвичай нормальна картина	Виражена гіперінфляція легень та інші ознаки ХОЗЛ	Аналогічно ХОЗЛ
Загострення	Бувають загострення, але	Кількість загострень може	Загострення можуть бути

	ризик розвитку може бути значно знижений при лікуванні	бути зменшена при лікуванні; коморбідність сприяє погіршенню стану	частішими, ніж при ХОЗЛ, але їх кількість зменшується при лікуванні; коморбідність сприяє погіршенню стану
Примітка: ФН-фізичне навантаження; БДТ-бронходилатативний тест			

### **1.5 Основні принципи лікування поєднаної патології**

Метою лікування СПАХ повинно бути попередження або зменшення симптомів і порушень та зниження ризиків, у тому числі загострень, зменшення порушення функції легень і побічних ефектів від медикаментозного лікування.

Іспанські керівні принципи ХОЗЛ рекомендують лікування змішаної фенотипу ХОЗЛ-БА ІГКС та бронходилататорами тривалої дії (LABD) в якості першого варіанту, щоб поліпшити функцію легень, респіраторні симптоми і знизити частоту загострень. При більш тяжкому перебігу, вони рекомендують додавати антагоністи мускаринових рецепторів тривалої дії (LAMA) до ІГКС та  $\beta_2$ -агоніст тривалої дії (LABA) комбінація для «потрійної терапії». У ще більш важких випадках, можуть бути додані теофілін або рофлуміласт [13].

Важливим у даній ситуації є протиастматична терапія з використанням ІГКС, так як призначення довготривалих  $\beta_2$  агоністів неприпустимо при БА без одночасного застосування ІГКС. При цьому необхідно уникати високих доз стероїдних препаратів через ризик розвитку побічних ефектів. При наявності ХОЗЛ у даній комбінації захворювань у пацієнта обов'язково слід призначити бронхолітичний препарат, так як ізольовані ІГКС при ХОЗЛ не

призначаються. Таким чином, при СПАХ стартовою терапією можна вважати комбінацію ІГКС і пролонгованого бронхолітика.

Деякий час тому в описаній вище ситуації не було альтернатив того, який пролонгований бронхолітик вибрати для застосування з ІГКС, оскільки лише LABA можна було застосовувати при БА. Дійсно, фіксовані комбінації ІГКС + LABA - це раціональне рішення в лікуванні БА. При цьому, однак, необхідно враховувати, що одна з основних цілей терапії - контроль БА досягається менш ніж у половині випадків. Так, в одному з недавніх європейських досліджень було продемонстровано, що, незважаючи на проведену терапію, 40,6% пацієнтів мали частково контрольовану БА, а 17,8% - неконтрольований перебіг захворювання [36].

Просте підвищення дозувань ІГКС і LABA у пацієнтів з не повністю контрольованою астмою пов'язане зі збільшенням кількості побічних ефектів, тому потрібний пошук нового підходу до терапії БА, який дозволив би підвищити якість лікування цих пацієнтів. Такий новий підхід був розроблений на основі використання препарату, добре відомого з лікування ХОЗЛ, - тіотропію бромід. Клініцистам була знайома ситуація, коли призначення тіотропію пацієнтам з неконтрольованою (незважаючи на адекватну терапію і комплаєнтність пацієнта) БА дозволяло поліпшити стан пацієнта. Однак раніше тіотропію бромід не був зареєстрований як показання при діагнозі «бронхіальна астма». виправити дану ситуацію допомогли кілька великих досліджень, в яких було переконливо показано, що тіотропію бромід ефективний безпосередньо при БА.

В одному з таких рандомізованих контрольованих досліджень були оцінені ефекти додавання тіотропію, сальметерола або подвоєння дози ІГКС у пацієнтів, у яких БА не була контрольована низькою дозою ІГКС. Первинною кінцевою точкою була визначена ранкова пікова швидкість видиху (ПШВ). Тіотропію бромід продемонстрував значно кращий приріст ПШВ, ніж при подвоєнні дози ІГКС (на 25,8 л / хв), при цьому не поступившись сальметеролу. Предбронходилатаційний ОФВ1 при додаванні

тіотропію броміду був також достовірно вище, ніж при збільшенні дози ІГКС (на 100 мл), і вище, ніж при застосуванні сальметеролу (на 110 мл). Слід зазначити, що за кількістю днів контролю БА або даними опитувальника Asthma Control Questionnaire тіотропію бромід не уступив сальметеролу [37].

Що стосується ефективності тіотропію при лікуванні ХОЗЛ, то вона була продемонстрована у великій кількості досліджень. Одне з найбільших - 4-річне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження UPLIFT, в яке були включені 5993 пацієнта з ХОЗЛ. Застосування тіотропію броміду не продемонструвало зниження швидкості падіння ОФВ<sub>1</sub>, при цьому виявлені поліпшення легеневої функції, якості життя, зниження ризику загострення і пов'язаних з цим госпіталізацій. Важливо, що застосування тіотропію броміду при ХОЗЛ призводить до зниження смертності від усіх причин, в тому числі респіраторної та серцево-судинної смертності, включаючи інфаркт міокарда [38].

В якості третього компоненту в лікуванні СПАХ вчені пропонують використовувати інгібітор фосфодіестерази 4 типу (ФДЕ-4). Високий вміст ФДЕ-4 в прозапальних і структурних клітинах зробило цей фермент однією з найбільш привабливих терапевтичних цілей для впливу на хронічне запалення в дихальних шляхах.

У подвійному сліпому рандомізованому плацебо контрольованому перехресному дослідженні за участю 38 хворих на ХОЗЛ (обсяг форсованого видиху за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) в середньому склав 61% від належного) було показано, що призначення рофлуміласту (500 мкг 1 раз на добу протягом 4 тижнів) призводить до зменшення вмісту в мокроті нейтрофілів, лімфоцитів, макрофагів і еозинофілів, інтерлейкіну 8, еластази нейтрофілів, еозинофільного катіонного протеїну і  $\alpha$ 2-макроглобуліну, а також до зменшення вивільнення фактора некрозу пухлини  $\alpha$  з клітин крові [39]. Дане зменшення активності специфічного для ХОЗЛ запалення поєднувалося з достовірним поліпшенням ФЗД до і після прийому бронходилататорів. Отримані результати представлялися цікавими в світлі раніше проведених

досліджень. Здатність рофлуміласту впливати на вміст нейтрофілів в слизовій оболонці дихальних шляхів дозволяла припустити, що цей препарат може контролювати запалення і підтримувати його на рівні, близькому до ремісії, а також, можливо, запобігати загостренням.

Об'єднаний аналіз двох інших 52-тижневих рандомізованих плацебо контрольованих досліджень [40] із застосуванням рофлуміласту (500 мкг 1 раз на добу,  $n = 1537$ ) або плацебо ( $n = 1554$ ) показав, що терапія рофлуміласт супроводжувалася поліпшенням ОФВ1 до прийому бронходилататора в середньому на 48мл в порівнянні з плацебо ( $p < 0,0001$ ). Рофлуміласт достовірно поліпшив також постбронходилатаційний ОФВ1 - на 55мл в порівнянні з плацебо ( $p < 0,0001$ ). Поліпшення ФЗД після застосування бронходилататора було достовірним вже через 4 тижні застосування рофлуміласту і зберігалось на всьому протязі 52-тижневого лікувального періоду. Отримані дані означали, що прийом рофлуміласту викликає додаткові позитивні ефекти при додаванні до терапії бронходилататором.

Крім того, використання рофлуміласту достовірно знизило частоту середньо-і важких загострень ХОЗЛ - на 17% в порівнянні з плацебо ( $p = 0,0003$ ). Це супроводжувалося збільшенням періоду часу до виникнення загострення в групі рофлуміласту в порівнянні з групою плацебо - відносний ризик 0,89,  $p = 0,02$ .

## РОЗДІЛ 2. Матеріали і методи дослідження

Пацієнти для дослідження були відібрані в пульмонологічному відділенні КУ СМКЛ №1 м. Суми. В дослідженні прийняли участь 152 пацієнти віком від 18 до 74 років.

Всім хворим були проведені наступні обстеження: збір анамнезу, фізикальне обстеження, що включало оцінку загального стану, вимірювання систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) артеріального тиску на обох руках в сидячому положенні хворого за стандартною методикою, підрахунок частоти серцевих скорочень (ЧСС), антропометрію.

Для оцінки контролю бронхіальної астми було проведене анкетування хворих за допомогою опитувальника АСQ-5. Результати інтерпретувалися згідно з наступними критеріями: контрольованою астмою вважався показник  $\leq 0,75$ ; частковий контроль –  $0,75-1,50$ ;  $\geq 1,5$ - неконтрольована БА.

Динаміку якості життя та суб'єктивного стану хворих на комбіновану патологію вивчали за допомогою опитувальника САТ (COPD Assessment Test). Хворим було поставлено 8 запитань, які достовірно характеризували захворювання незалежно від статі пацієнта, стадії захворювання (загострення або ремісія) і описували такі симптоми і відчуття: кашель; мокрота; стиснення у грудній клітці; задишка при підйомі по сходах; активність вдома; впевненість при покиданні оселі; якість сну; енергійність / стомлюваність. Сума балів вказує, наскільки ХОЗЛ впливає на якість життя хворого: 0-10 балів - незначний вплив; 11-20 - помірний; 21-30 - виражений; 31-40 - дуже серйозний.

Лабораторне обстеження пацієнтів проводили, керуючись загальноприйнятими методиками. Дослідження периферичної крові включало визначення вмісту еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів і їх якісного складу у вигляді лейкоцитарної формули, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). Обчислення лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ)

проводилося за формулою Я.Я.Кальф-Каліфа в модифікації Б.А.Рейса і співав  $\therefore \text{ЛП} = \frac{C+П+Ю}{M+Л+E}$ , де С-сегментоядерні нейтрофіли, П-паличкоядерні нейтрофіли, Ю-юні форми, Л-лімфоцити, М-моноцити, Е-еозинофіли. Біохімічні дослідження: визначення рівня загального білка, глюкози, загального білірубіну, креатиніну, загального холестерину, активності ферментів АЛТ і АСТ, фібриногену, С-реактивного білка (СРБ). Визначали вміст імуноглобулінів (Ig) А М G E за допомогою імуноферментного аналізу. Використані методи дослідження дозволяли оцінити рівень загального запального процесу, вираженість обмінних порушень, стан гуморального імунітету.

Функцію зовнішнього дихання досліджували на апараті “Комплекс спірографічний - Спіроком”, виробник НАУ ”ХАІ” Визначали об’єм форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ1), форсовану життєву ємкість легень (ФЖЕЛ), індекс Тифно - ОФВ1/ФЖЕЛ. Проводили бродходиялятаційний тест. Коефіцієнт бронходиялятації (КБД) визначали за формулою  $\frac{\text{Показник до тесту} - \text{Показник після тесту}}{\text{Показник до тесту}} \times 100\%$ , де показники ОФВ1 або ФЖЕЛ виражені в мл.

Для коректного підбору учасників дослідження були використані наступні критерії виключення наявність у хворих гострих (інфільтративних) захворювань легень, гострої коронарної патології, неопластичних захворювань.

Діагноз бронхіальна астма був встановлений хворим на підставі наказу затвердженому МОЗ України [41], та положеннями, сформульованими в документі GINA .

Хворими, які мали астма-ХОЗЛ overlap синдром вважалися ті пацієнти які мали постбронходиялятаційний ОФВ1 < 80% від належного; ОФВ1/ФЖЕЛ < 70%; збільшення ОФВ1 на 12% і більше через 15 хвилин після прийому 4 доз по 100мкг сальбутамолу (всього 400мкг), що вказує на зворотню бронхообструкцію [42].



Отримані дані обробляли методом варіаційної статистики з використанням програми «Microsoft Excel». Вірогідність розходження визначали за допомогою критерію Стьюдента.

Таким чином хворих було розподілено на дві групи:

I група – пацієнти які мають ізольовану бронхіальну астму

II група – пацієнти у яких виявлено комбінацію бронхіальної астми та ХОЗЛ.

Детальна характеристика хворих представлена в табл.3

**Табл. 3. Клініко-демографічна характеристика хворих**

**I- та II груп ( $M \pm m$ )**

Параметри	Група I (БА)	Група II (БА+ХОЗЛ)
Кількість хворих, осіб	129	23
Вік, років	43,6 $\pm$ 2,16	62,39 $\pm$ 0,77*
Чоловіки, абс.число (%)	47 (36,4)	15(65,2)
Жінки, абс.число (%)	82 (63,6)	8(34,7)
Паління, абс.число осіб, що палять або мали паління в анамнезі (%)	22 (17,05)	12(52,2)
Середній стаж паління (пачкороків)	5,48 $\pm$ 0,34	26,6 $\pm$ 2,53*
ОФВ1, %	67,59 $\pm$ 1,42	52,69 $\pm$ 0,90*
ФЖЄЛ, %	71,62 $\pm$ 1,66	62,06 $\pm$ 1,74*
ОФВ1/ФЖЄЛ,%	79,93 $\pm$ 2,28	65,18 $\pm$ 1,52*
Постбронходилатційний ОФВ1	81,49 $\pm$ 1,23	68,97 $\pm$ 1,16*
Постбронходилатційний ФЖЄЛ	79,52 $\pm$ 2,02	70,45 $\pm$ 1,87*
Постбронходилатційний ОФВ1/ФЖЄЛ	83,67 $\pm$ 1,74	67,77 $\pm$ 1,32*
КБД ОФВ1%	17,20 $\pm$ 2,08	13,52 $\pm$ 1,06

Примітка: \*- різниця між групами статистично достовірна(  $p < 0,05$ )

З метою диференційованого лікування було вирішено пацієнтів групи II поділити на 2 підгрупи. Підгрупі 1 була призначена комбінація препаратів: Симбікорт Турбухайлер(Формотерол + будесонід), АстраЗенека, в дозі 160/4,5мкг – 2 рази на день та Спірива (Тіотропію бромід ), Берінгер Інгельхейм, по 1 інгаляційній дозі 1 раз на добу.

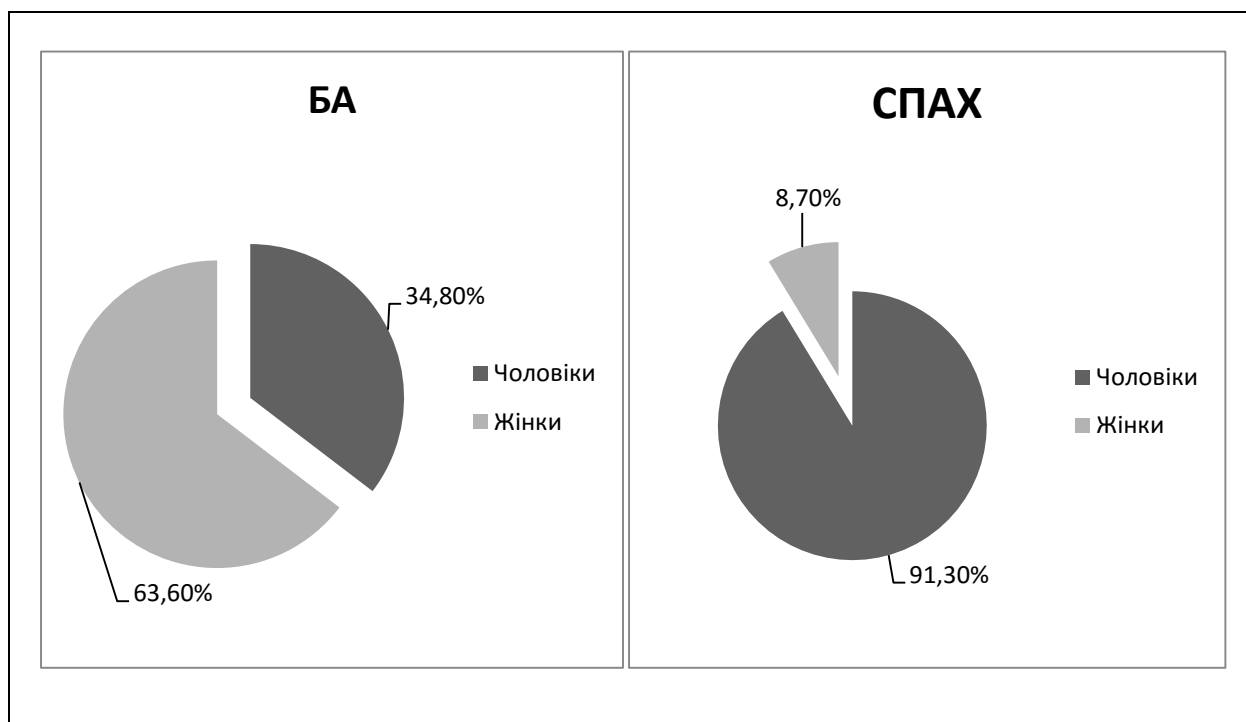
Пацієнти підгрупи 2 отримували: Симбікорт Турбухайлер(Формотерол + будесонід), АстраЗенека, в дозі 160/4,5мкг – 2 рази на день та Даксас(рофлуміласт), Такеда Гмбх, Німеччина. По 500 мг 1 раз на добу.

Дане лікування хворі отримували протягом 26-ти тижнів.

### РОЗДІЛ 3. Результати та обговорення клінічних та інструментальних методів обстеження хворих на ізольовану бронхіальну астму та комбінацію бронхіальної астми з ХОЗЛ

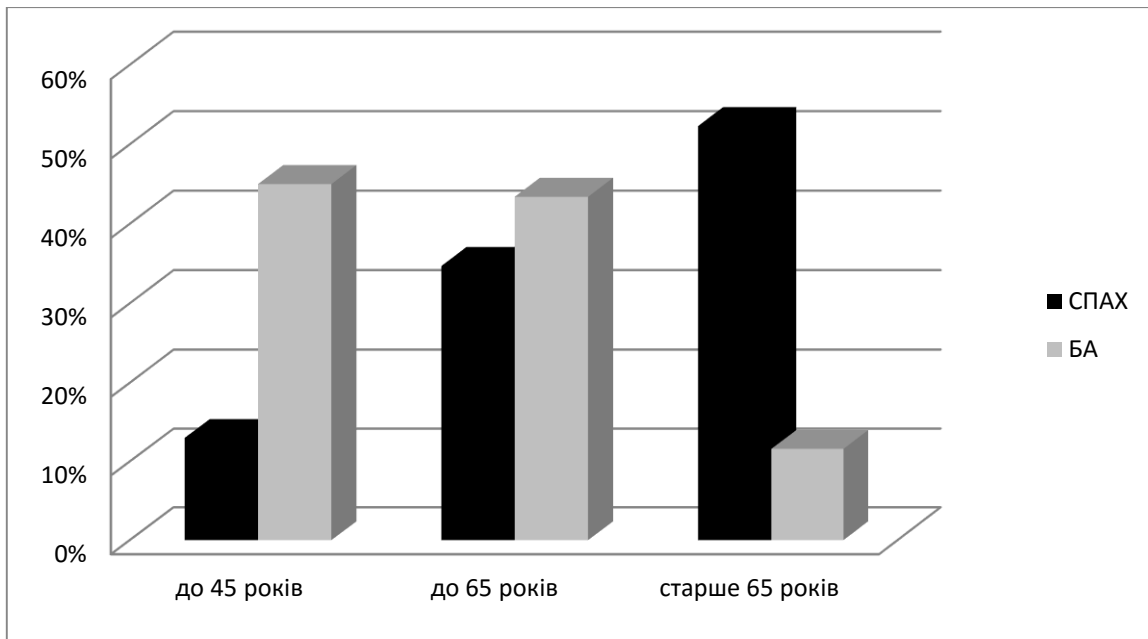
В ході дослідження було встановлено що 15,1% (23) хворих мають синдром перекриття астма-ХОЗЛ. Тому з метою порівняння показників пацієнтів було поділено на дві групи: I група – це хворі з ізольованою бронхіальною астмою, II група – хворі на астма-ХОЗЛ overlap синдром (СПАХ).

Переважну більшість пацієнтів із астма-ХОЗЛ overlap синдромом становили чоловіки 91,3% (21), тоді як при ізольованій БА переважають жінки 63,6% (82).



**Рис.1 Розподіл хворих за гендерною ознакою при БА та комбінованій патології.**

Щодо вікового розподілу, то у 52,2% (12) пацієнтів у яких БА поєднана з ХОЗЛ - це особи старше 65 років, 34,7% (8) – до 65 років, 13,0% (3) – молодше 45 років. На відміну від ізольованої БА, де ці ж показники становлять 11,6% (15), 43,4% (56) та 45,0% (58) відповідно (рис.2).



**Рис.2 розподіл хворих за віком при ізольованій БА та СПАХ**

Виявлено, що кількість осіб, які палять, або палили в минулому в II групі, майже в три рази більша ніж серед I групи - 52,2% (12) та 17,05% (22) відповідно. Окрім цього, середній стаж паління (кількість пачкороків) у хворих з перехресним синдромом довший ( $26,6 \pm 2,53$ ) ніж у хворих з ізольованою БА ( $5,48 \pm 0,34$ ).

При проведенні спірометрії встановлено, що хворі на ізольовану БА мають достовірно вищі показники функції зовнішнього дихання ніж хворі на комбіновану патологію: ОФВ1 -  $67,59\% \pm 1,42$ ; ФЖЄЛ -  $71,62\% \pm 1,66$ ; ОФВ1/ФЖЄЛ  $79,93\% \pm 2,28$  порівняно з ОФВ1 -  $52,69\% \pm 0,90$ ; ФЖЄЛ -  $62,06\% \pm 1,74$ ; ОФВ1/ФЖЄЛ  $65,18\% \pm 1,52$  у відповідних групах. Результати бронходилатативного тесту вказують на те, що в обох групах хворих спостерігається зворотність бронхообструкції.

Отже, згідно з отриманими даними оверлап синдром БА+ХОЗЛ статистично вірогідно частіше спостерігається серед чоловіків старших від 65 років. Можливо це закономірно і природньо, оскільки функція легенів знижується щорічно на 30мл у дорослих після 60 років. Хворі на БА, які палять, втрачають ОФВ1 більш швидко, ніж такі що не палять [31]. Можливо, у відповідних клінічних умовах, хворі на БА які палять і є старшими від 45 років, найбільш ймовірно мають комбінацію БА та ХОЗЛ.

Згідно з даними наших досліджень серед хворих на комбіновану патологію питома вага курців є статистично вищою в порівнянні з тими, що страждають лише на БА (52,2% та 17,05% відповідно). До того ж, стаж паління у пацієнтів II групи складає 26,6 пачко-років, тоді як серед осіб I групи - 5,48. Отже фактор паління у хворих на БА сприяє розвитку комбінованої патології – приєднання ХОЗЛ, що може ускладнювати перебіг захворювання.

Виходячи з вище наведеного можна припустити, що на дане захворювання переважно хворіють чоловіки, оскільки згідно з статистичними даними МОЗ України серед чоловіків частка курців вища (50,0%), ніж серед жінок (11,2%) [43].

За допомогою опитувальника ACQ-5 встановлено, що більше половини хворих на бронхіальну астму - 58,14% (75), мають контрольований перебіг захворювання, 29,45% (38) мають частково контрольований перебіг, та 12,4% (16) хворих – неконтрольований. У хворих на комбіновану патологію виявлено зовсім іншу картину: лише у 8,7% (2), за даними опитувальника, перебіг захворювання контрольований, більша частина хворих 69,56%(16) має частково контрольований перебіг, та у 21,74%(5) – неконтрольований.

Ступінь вираженості загального запального синдрому визначався за допомогою оцінки показників периферичної крові (лейкоцити, нейтрофіли, паличкоядерний зсув, ШОЕ, ЛП, базофіли), фібриногенемії і тесту на СРБ.

**Табл.4 Частота випадків перевищення норми лабораторних показників запального синдрому.**

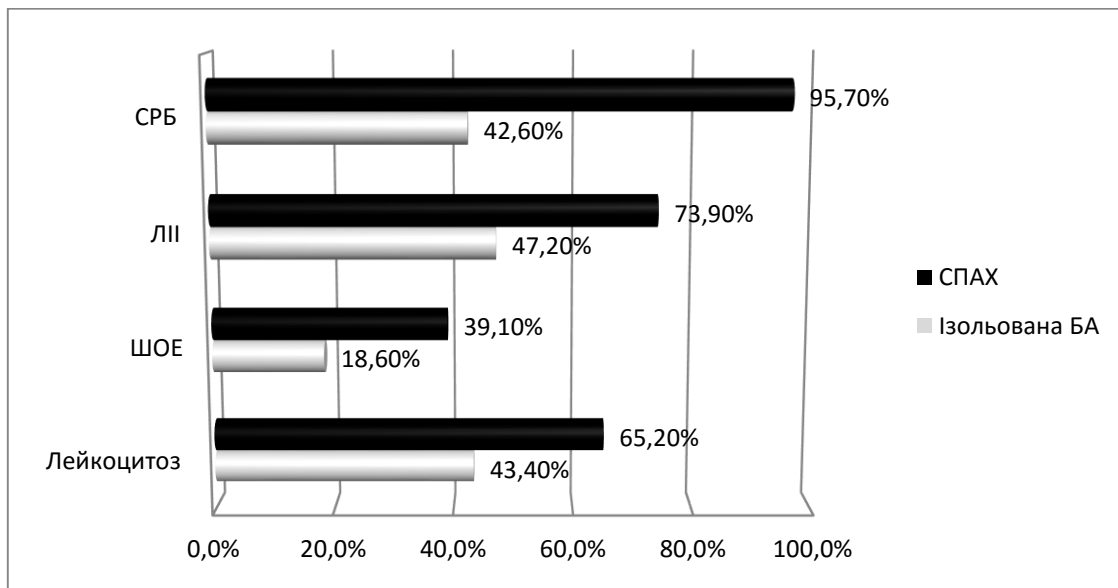
Показник	Ізольована БА	БА+ХОЗЛ
Лейкоцитоз $> 9,0 \times 10^9/\text{л}$	43,4%(56)	65,2%(15)*
ЛП $> 2,1$	47,2%(61)	73,9%(17)*
П/яд зсув $> 6\%$	6,2%(8)	13,0%(3)*
ШОЕ $> 12$ мм/год	18,6%(24)	39,1%(9)*
Фібриноген $> 4,0$ г/л	24,8%(32)	52,2%(12)*

СРБ >8 од.	42,6%(55)	95,7%(22)*
------------	-----------	------------

Примітка: \*- різниця між групами статистично достовірна(  $p < 0,05$ )

У 51,9% (67) хворих на БА був виражений системний запальний синдром. Лейкоцитоз  $> 9,0 \times 10^9/\text{л}$  спостерігався у 43,4% (56) хворих, ЛШ  $> 2,1$  визначався у 47,2% (61) пацієнтів, підвищення СРБ  $> 8$  од. спостерігалось у 42,6% (55) хворих, інші показники запального синдрому представлені у табл. 4.

Синдром системного запалення мав місце у 82,6% (19) хворих з комбінованою патологією, що значно перевищує аналогічний показник при ізольованих формах БА. Виявлено перевищення норми таких показників як: СРБ, ЛШ, лейкоцитоза, рівня фібриногену значно в більшій кількості пацієнтів ніж при БА.



**Рис.3 Порівняння показників запального синдрому у хворих на СПАХ та ізольовану БА.**

Вище наведені дані вказують на те, що запальний синдром при комбінованій патології більш виражений ніж при ізольованій формі бронхіальної астми.

Ступінь вираженості синдрому порушень обміну речовин визначався за допомогою показників біохімічного аналізу крові (глюкоза, загальний білірубін, загальний білок, АСТ, АЛТ, холестерин, креатинін).

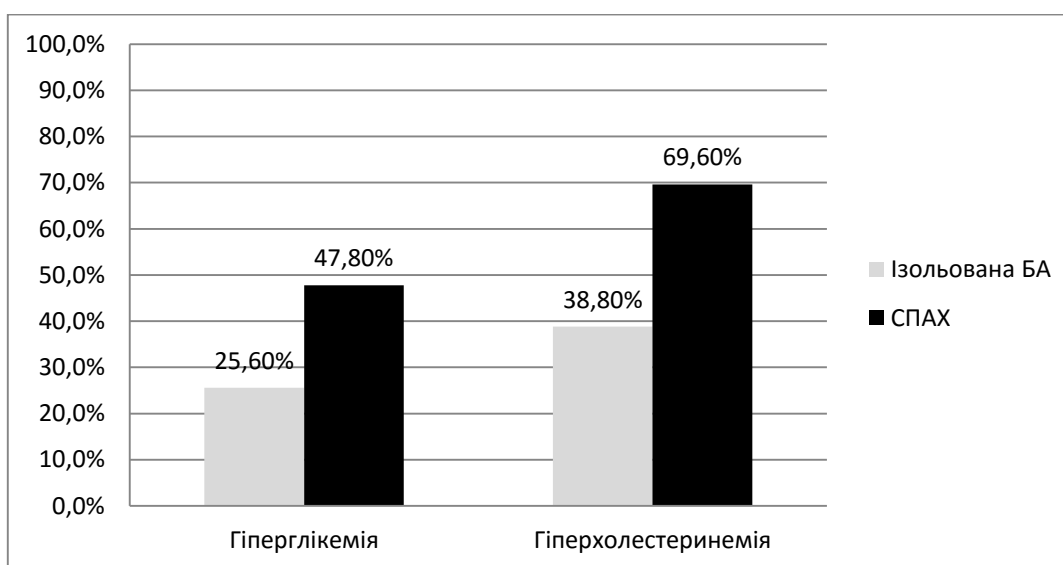
Серед показників обміну речовин при ізольованій БА приблизно у чверті хворих 25,6% (33) спостерігався підвищений рівень глюкози > 5,5 ммоль/л. рівень холестерину перевищував норму у 38,8%(50) пацієнтів.

**Табл.5 Частота випадків перевищення норми лабораторних показників синдрому обмінних порушень**

Показник	Ізольована БА	БА+ХОЗЛ
Глюкоза > 5,5ммоль/л	25,6% (33)	47,8% (11)*
Білірубін > 20,5мкмоль/л	3,1% (4)	4,3% (1)*
АЛТ >0,68 ммоль/л	12,4% (16)	8,7% (2)*
АСТ >0,45 ммоль/л	13,9% (18)	4,3% (1)*
Холестерин > 6,2 ммоль/л	38,8% (50)	69,6% (16)*

Примітка: \*- різниця між групами статистично достовірна(  $p < 0,05$ )

У хворих з оверлапсиндром спостерігалася значна частота гіперхолестеринемії 69,6% та гіперглікемії 47,8%. Імовірно, це пов'язано з більш старшим віковим складом даної групи хворих і відповідно більшою частотою у них атеросклерозу та порушенням вуглеводного обміну, викликаного більшою тривалістю застосування ГКС [44,45].



**Рис.4 Порівняння показників синдрому обмінних порушень у хворих на СПАХ та ізольовану БА.**

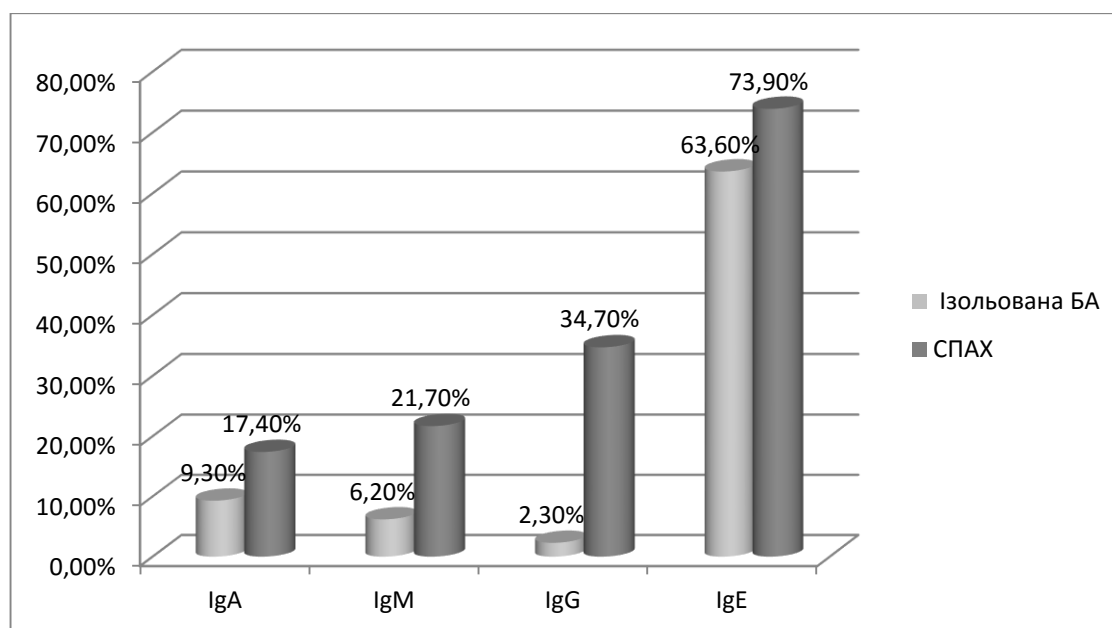
Ступінь вираженості імунних порушень визначався за допомогою визначення рівня Іg класів А, М, G та E

**Табл.6 Частота випадків перевищення норм лабораторних показників імунних порушень.**

Показник	Ізольована БА	БА+ХОЗЛ*
IgA>4,0 г/л	9,3% (12)	17,4% (4)*
IgM>2,3 г/л	6,2% (8)	21,7% (5)*
IgG>16 г/л	2,3% (3)	34,7% (8)*
IgE>100 МЕ/мл	63,6% (82)	73,9% (17)*

Примітка: \*- різниця між групами статистично достовірна ( $p < 0,05$ )

В порівнянні з ізольованою БА при комбінованій патології у більшій частині пацієнтів визначалося перевищення лабораторних норм імуноглобулінів всіх класів (Рис. 5 ), особливо ІgG, що може вказувати про приєднання хронічних інфекційних захворювань, а підвищення рівня ІgE вказує на збереження алергічного компонента в патогенезі захворювання. Окрім цього літературні дані вказують на те що навіть при ізольованому ХОЗЛ паління посилює секрецію ІgE плазматичними клітинами [46].



**Рис.5 Порівняння показників гуморального імунітету у хворих на СПАХ та ізольовану БА**



#### **РОЗДІЛ 4. Обговорення та аналіз результатів клінічних та інструментальних методів обстеження у хворих на комбінацію бронхіальної астми з ХОЗЛ після проведеного лікування**

Характеристика хворих, що прийняли участь у другому етапі дослідження.

У II етапі дослідження прийняли участь 23 пацієнта із синдромом перекриття астма-ХОЗЛ. У залежності від терапії, що включала ІГКС, LABA – для всіх хворих, а в якості третього компоненту тіотропію бромід (Спірива) або рофлуміласт (Даксас) були сформовані дві підгрупи хворих: Підгрупа 1 – (n=11), в якій в якості препаратів базисної терапії були призначені ІГКС та  $\beta_2$  агогніст тривалої дії та тіотропію бромід (Спірива); Підгрупа 2 – (n=12), в якій в якості препаратів базисної терапії були призначені ІГКС та  $\beta_2$  агогніст тривалої дії та рофлуміласт (Даксас). Підгрупи приблизно однакові за віком, гендерними ознаками, та стажем паління( таб. 7).

**Таб. 7 Загальна характеристика досліджуваних хворих.**

Показник	Підгрупа 1	Підгрупа 2
Кількість осіб	11	12
Середній вік	62,36±1,32	61,66±1,88
Чоловіки	10	11
Жінки	1	1
Середній стаж паління	25,67±4.04	27,17±3,61

Для оцінки клінічної динаміки визначали через 26 тижнів показники зовнішнього дихання, визначали лабораторні маркери запалення, рівень контролю БА та визначення суб'єктивного самопочуття хворих за допомогою

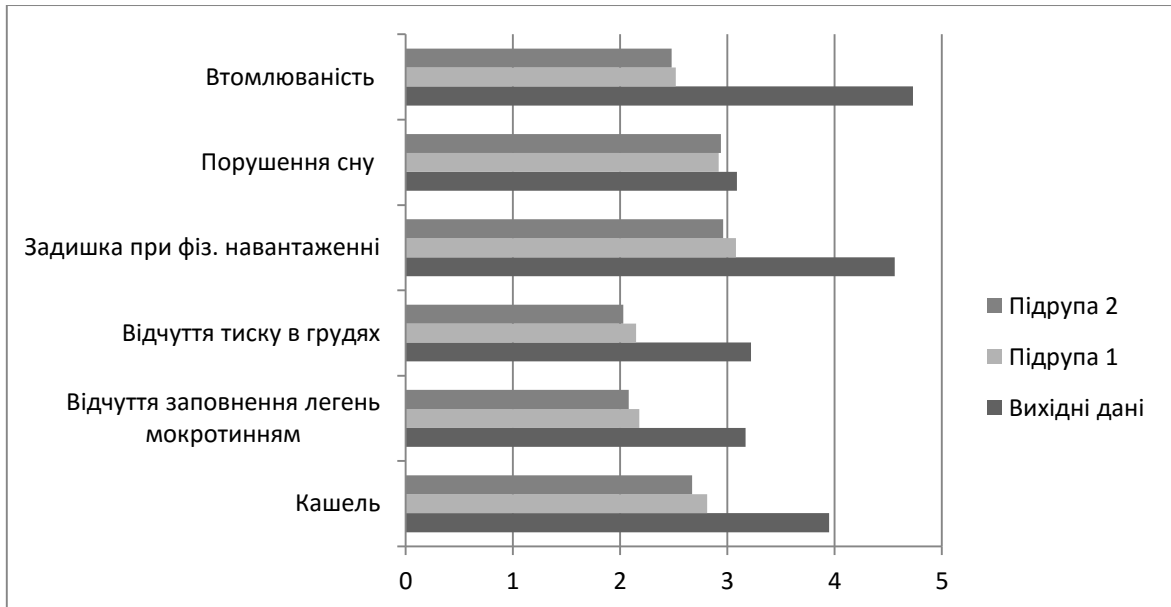
опитувальника САТ. Дані порівнювали з показниками при першому візиті хворих.

У обох підгрупах хворих суб'єктивно відмічався позитивний ефект від лікування, що підтверджувалось даними САТ-теста. За даними опитувальника у хворих зменшився кашель, задишка при фізичних навантаженнях та відчуття тиску та закладеності в грудях. (таб. 8)

**Таб. 8 Показники опитувальника САТ у досліджуваних підгрупах**

Параметр анкети	Вихідні дані	Після лікування	
		Підгрупа 1	Підгрупа 2
Кашель	3,95±0,2	2,81±0,35	2,67±0,28
Відчуття заповнення легень мокротинням	3,17±0,21	2,18±0,22	2,08±0,19
Відчуття тиску в грудях	3,22±0,25	2,15±0,18	2,03±0,2
Задишка при фіз. навантаженні	4,56±0,32	3,08±0,27	2,96±0,21
Порушення сну	3,09±0,31	2,92±0,23	2,94±0,22
Здатність займатися домашніми справами	3,86±0,20	2,76±0,17	2,81±0,19
Почуття впевненості при виході з дому	3,96±0,34	2,48±0,23	2,46±0,25
Втомлюваність	4,73±0,38	2,52±0,19	2,48±0,2
Сумарний бал	31,9±1,37	19,9±2,07	19,44±1,37

Визначалася достовірна різниця між вихідними даними та показниками після 26 тижневого лікування у обох підгруп хворих ( $p < 0,05$ ), а між підгрупою 1 та підгрупою 2 різниця статистично не достовірна.



**Рис 6. Динаміка основних показників опитувальника САТ**

Сумарний бал вказує на те, що до лікування вищевказаними препаратами вплив захворювання на якість життя хворих був дуже виражений, а після лікування – помірно виражений.

**Таб. 9 Динаміка показників функції зовнішнього дихання**

Показник	Вихідні дані	Після лікування	
		Підгрупа 1	Підгрупа 2
ОФВ1, %	52,69±0,90	55,31±1,05*	57,82±1,12**
ФЖЄЛ, %	62,06±1,74	63,91±1,34	65,15±1,91**
ОФВ1/ФЖЄЛ,%	65,18±1,52	68,94±2,03*	70,72±1,88**
Постбронходилатативний ОФВ1	64,97 ±1,16	67,18±2,12*	70,43±1,95**
Постбронходилатативний ФЖЄЛ	67,45±1,87	69,67±1,96	71,34±2,2**
Постбронходилатативний ОФВ1/ФЖЄЛ	63,77±1,32	67,14±2,08	69,98±1,67**

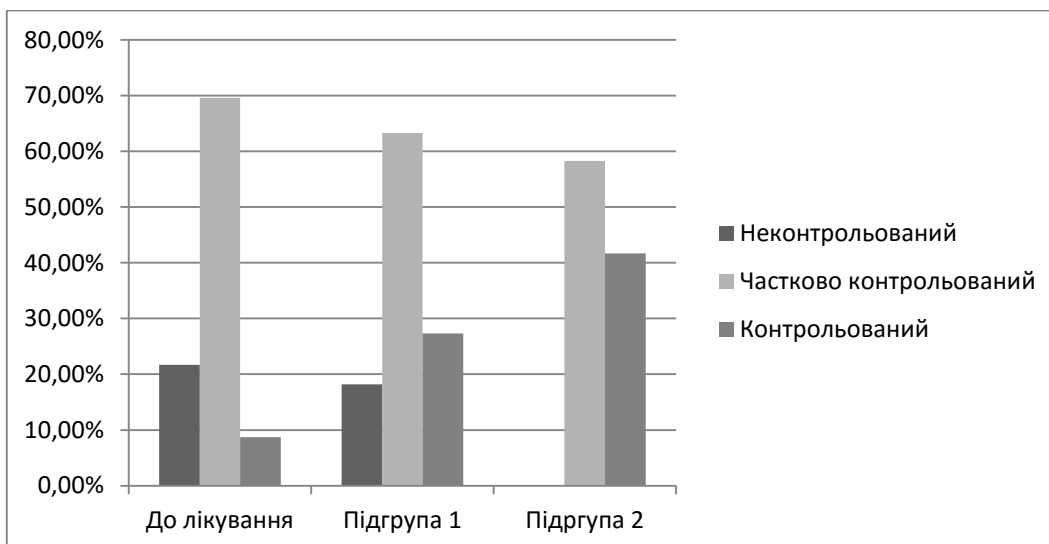
КБД ОФВ1%	13,52±1,06	13,97±1,95	14,87±2,09**
-----------	------------	------------	--------------

\*- різниця між вихідними даними та підгрупою 1 статистично достовірна ( $p < 0,05$ )

\*\* - різниця між вихідними даними та підгрупою 2 статистично достовірна ( $p < 0,05$ )

Було встановлено, що динаміка показників функції зовнішнього дихання у хворих групи 2 краща ніж в групі 1. Порівняно з даними при першому візиті хворих показники ОФВ1 у підгрупі 1 підвищились приблизно на 5%, у хворих підгрупи 2 – на 8,5%. Постбронходилятаційний ОФВ1 у хворих групи 1 збільшився на 3,6%, у групі 2 – на 8,4%.

Згідно з даними опитувальника АСQ-5 в обох підгрупах визначалась позитивна динаміка контролю захворювання (Рис.9). В підгрупі 1 визначалося зменшення кількості випадків неконтрольованого перебігу захворювання, та збільшення контрольованого. На відміну від цього у хворих підгрупи 2 за даними опитувальника не спостерігалось неконтрольованого перебігу захворювання, а частка хворих к контрольованим перебігом значно перевищувала аналогічну в підгрупі 1.



**Рис. 7 Динаміка контролю перебігу захворювання згідно опитувальника АСQ-5.**

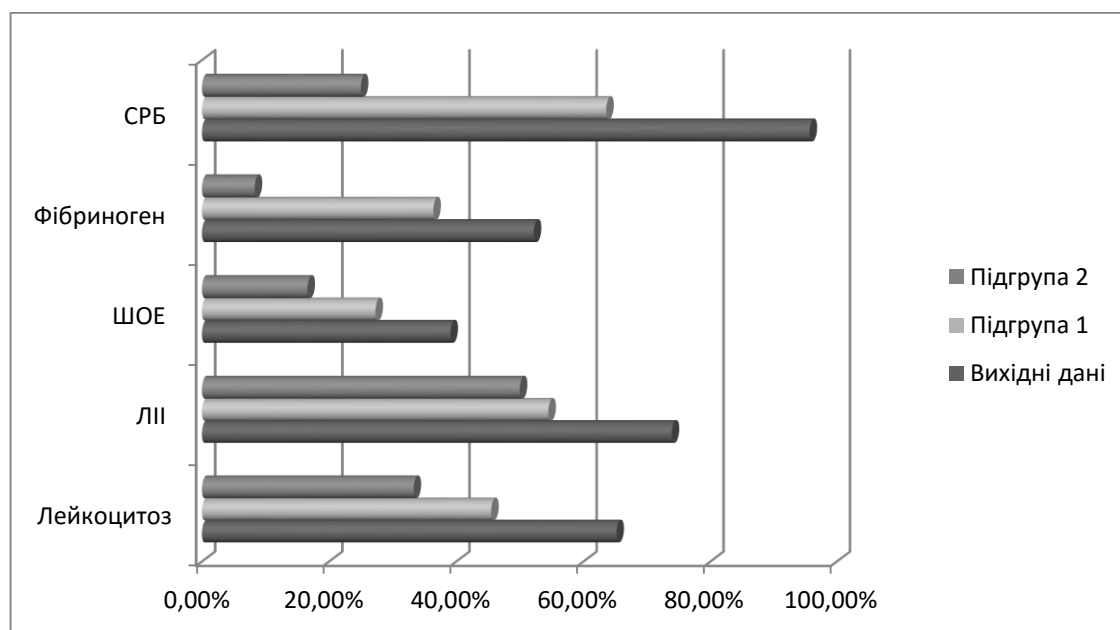
В обох підгрупах хворих було встановлено зменшення вираженості запального синдрому, але в підгрупі 2 у меншій кількості хворих виявлялися гостро запальні показники (Рис.7).

**Таб. 10** Динаміка частоти випадків перевищення норми лабораторних показників запального синдрому .

Показник	Вихідні дані	Після лікування	
		Підгрупа 1	Підгрупа 2
Лейкоцитоз $> 9,0 \times 10^9/\text{л}$	65,2%(15)	45,5%(5)*	33,3%(4)**
ЛП $> 2,1$	73,9%(17)	54,5%(6)*	50%(6)**
П/яд зсув $> 6\%$	13,0%(3)	9,1%(1)*	0
ШОЕ $> 12$ мм/год	39,1%(9)	27,3%(3)*	16,6%(2)**
Фібриноген $> 4,0$ г/л	52,2%(12)	36,4%(4)*	8,3%(1)**
СРБ $> 8$ од.	95,7%(22)	63,6%(7)*	25%(3)**

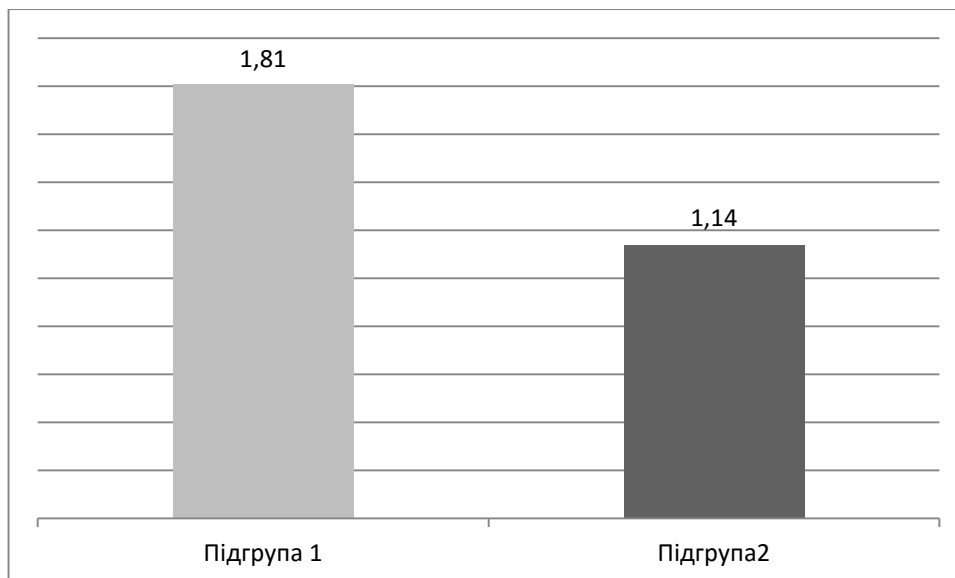
\* різниця між вихідними даними та групою 1 статистично достовірна ( $p < 0,05$ )

\*\* різниця між вихідними даними та групою 2 статистично достовірна ( $p < 0,05$ )



**Рис 8.** Динаміка лабораторних показників запалення

52 –х тижневий моніторинг за пацієнтами обох підгруп дозволив встановити, що хворі з підгрупи 2 мали статистично нижчий показник загострення ніж з підгрупи 1  $1,14 \pm 0,27$  та  $1,81 \pm 0,32$  відповідно (Рис 8).



**Рис.9** Середня кількість загострень у хворих в обох підгрупах протягом року.

Виходячи з вищеперерахованих даних можна зробити висновок, що використання рофлуміласту у комплексній терапії хворих на комбіновану патологію на відміну від тіотропію броміду не тільки покращує суб'єктивне почуття хворих, а і більш позитивно впливає на функцію зовнішнього дихання та зменшує ознаки запалення в периферичній крові, крім того дозволяє зменшити кількість загострень протягом року.

## ВИСНОВКИ

1. В ході дослідження було встановлено, що близько 15% хворих на БА мають перехресний синдром з ХОЗЛ, який статистично частіше спостерігається серед чоловіків старших 65 років. Майже половина хворих з перехресним синдромом мають статус паління, середній стаж паління у даних хворих становить приблизно 26 пачкороків.

2. Пацієнти з комбінованою патологією мають статистично нижчі показники ФЗД такі як ОФВ1 та ФЖЕЛ ніж при ізольованій бронхіальній астмі ( $52,69 \pm 0,90$  та  $62,06 \pm 1,74$  порівняно з  $67,59 \pm 1,42\%$ , та  $71,62 \pm 1,66\%$  відповідно).

3. Хворим з поєднаною патологією порівняно з ізольованою БА властивий більш виражений загальний запальний процес, що відображається статистично значущим збільшенням кількості лейкоцитів, прискоренням ШОЕ, біохімічних маркерів запалення (підвищення гострофазових показників), та більш напруженим гуморальним імунітетом (підвищення рівня імуноглобулінів класів G та E).

4. Лікування суміжної патології протягом 26 тижнів з використанням комбінації Симбікорт (ІГКС+ БАТД) + Рофлкуміласт (Даксас) в порівнянні з Симбікорт (ІГКС+ БАТД) + Спіріва (Тіотропій бромід) є більш ефективним, що підтверджується статистично значущим покращенням ОФВ1, зменшенням вираженості запального синдрому, зменшенням частоти загострень протягом року.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Неповна зворотність бронходилататорного тесту у хворих з підтвердженою БА дозволяє запідозрити супутню патологію ХОЗЛ.

2. В комплексному лікуванні хворих з коморбідною патологією (БА+ХОЗЛ) комбінація Рофлуміласту (Даксас) + Симбікорт порівняно із комбінацією Спіріва (Тіотропій бромід) + Симбікорт є ефективнішою, оскільки призводить в більшій мірі: до покращення показників ОФВ1, зменшення інтенсивності запального процесу та зменшення частоти загострень протягом року.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ghebre MA, Bafadhel M, Desai D, et al. Biological clustering supports both “Dutch” and “British” hypotheses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2014; pii: S0091-6749(14)00951-8. doi: 10.101.
2. Gibson P.G., Simpson J.L. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? // *Thorax*. 2009. Vol. 64. P. 728–735.
3. World Health Organization 2011 Reprinted 2011 WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Global status report on noncommunicable diseases 2010.
4. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections // *Eur Respir J*. 2006. Vol. 27. P. 397–412.
5. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // *PLoS Med*. 2006. Vol. 3. P. 442.
6. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2014.
7. Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, Victor JC, To T. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet*. 2011 Sep 10
8. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) / Под ред. А.С. Белевского. — М.: Российское респираторное общество, 2012. — 108 с.

9. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. — М.: Российское респираторное общество, 2012. — 80 с., ил.

10. L. M. Fabbri, M. Romagnoli, L. Corbetta et al., “Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 167, no. 3, pp. 418–424, 2003.

11. P. K. Jeffery, “Remodeling and inflammation of bronchi in asthma and chronic obstructive pulmonary disease,” *Proc Am Thorac Soc*, vol. 1, no. 3, pp. 176–183, 2004.

12. Шмелев Е. И. Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // *Consilium medicum*. 2004. Т. 6, № 10. С. 754–757

13. Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL *et al.* Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch. Bronconeumol.* 48(9), 331–337 (2012).

14. Miravittles M. The overlap syndrome between asthma and COPD: implications for management. *Hot Top Respir. Med.* 2011; 6: 15–20

15. O'Donnell D.E., Aaron S., Bourbeau J. et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2007 update. *Can. Respir. J.* 2007; 14 (Suppl. B): 5B–32B

16. Guidelines for the diagnosis and treatment of COPD / Nagai A., Aizawa H., Aoshiba K. et al. 3rd ed. Tokyo: The Japanese Respiratory Society, Medical Review Co. Ltd.; 2009

17. Koblizek V, Chlumsky J, Zindr V, Neumannova K, Zatrroukal J, Zak J, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Official diagnosis and treatment guidelines Biomed of the Czech Pneumological and Phthisiological society: a novel phenotypic approach to COPD with patient oriented care. *Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013;157:189–201

18. Zeki AA, Schivo M, Chan A, Albertson TE, Louie S. The Asthma–COPD overlap syndrome: a common clinical problem in the elderly. *J. Allergy (Cairo)* 2011, 861926 (2011).

19. Samuel Louie, Amir A Zeki, Michael Schivo, Andrew L Chan, Ken Y Yoneda, Mark Avdalovic, Brian M Morrissey, Timothy E Albertson The Asthma–Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2013;6(2):197-219.

20. Miravitlles M, Huerta A, Fernández-Villar JA, Alcazar B, Villa G, Forné C, et al. Generic utilities in chronic obstructive pulmonary disease patients stratified according to different staging systems. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12:120

21. Kankaanranta H, Harju T, Kilpeläinen M, Mazur W, Lehto J, Katajisto M, et al. Diagnosis and pharmacotherapy of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Finish Guidelines. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;116:291–307

22. Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M *et al.*; Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. Not 15 but 50% of smokers develop COPD?—Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir. Med.* 97(2), 115–122 (2003).

23. В.В. Гноевых, А.Ю. Смирнова, Ю.С. Нагорнов, Е.А. Шалашова, А.А. Куприянов, Ю.А. Портнова Бронхиальная астма и табакокурение.//Пульмонология, 2011-5.

24. Cohn L., Elias J.A., Chupp G.L. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression //Ann. Rev. Immunol., 2004.-22.-789-815

25. Соодаева С.К. Оксидантные и антиоксидантные системы легких при хронических обструктивных заболеваниях. В кн.: Хронические обструктивные болезни легких.// Пульмонология, 2006.-5.-122-26;

26. Agerholm L.B., Nordestgaard B.G., Steffensen R. et al. ACE gene polymorphism: ischemic heart disease and longevity in 10,150 individuals. A case-referent and retrospective cohort study based on the Copenhagen City Heart Study // Circulation.— 1997

27. Lange P., Parner J., Vestbo J., Schnohr P., Jensen G. A 15 year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma // N Engl J Med, 1998.

28. Hardin M, Silverman EK, Barr RG *et al.*; COPD Gene Investigators. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir. Res.* 12, 127 (2011)

29. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur. Respir. J.* 24(5), 822–833 (2004).

30. Eden E, Mitchell D, Mehlman B *et al.* Atopy, asthma, and emphysema in patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156(1), 68–74 (1997).

31. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 370(9589), 765–773 (2007).

32. Papaiwannou A, Zarogoulidis P, Porpodis K, Spyrtos D, Kioumis I, Pitsiou G, et al. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review. *J Thorac Dis.* 2014;146–151
33. Putchu N, Puhan MA, Hansel NN, Drummond MB, Boyd CM (2013) Impact of co-morbidities on self-rated health in self-reported COPD: An analysis of NHANES 2001–2008. *COPD* 10(3):324–332
34. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. *Aten Primaria* 2012;44:425-37
35. Menezes AM, de Oca MM, Perez-Padilla R, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest* 2014;145:297-304
36. Mincheva R., Ekerljung L., Bjerg A. et al. Frequent cough in unsatisfactory controlled asthma – results from the population-based // West Sweden Asthma Study *Respiratory Research.* 2014. Vol. 15. P. 79
37. Peters S., Kunselman S., Icitovic N. et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma // *N Engl J Med.* 2010. Vol. 363. P. 1715–1726
38. Tashkin D.P. Impact of tiotropium on the course of moderate-to-very severe chronic obstructive pulmonary disease: the UPLIFT trial // *Expert Rev Respir Med.* 2010 Jun. Vol. 4 (3). P. 279–289
39. Grootendorst D.C. et al./ Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD/*Thorax.* 2007. V. 62. P. 1081.

40. Calverley P.M.A. et al./ Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials./Lancet. 2009. V 374. P. 685

41. Наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі"

42. Черняк А.В. Бронходилатационный тест Практическая пульмонология № 4 / 2008 10-11

43. Контроль над тютюном в Україні. Другий Національний звіт. - К.: МОЗ України, ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України», 2014. – 128 с.

44. Нагорный А.Б. Особенности нарушения углеводного обмена у больных бронхиальной астмой. автореф. дис. канд. мед. наук. Москва; 2004.

45. Урясьев О.М., Панфилов Ю.А. Бронхиальная астма и метаболический синдром: некоторые аспекты сочетанного течения. Международный эндокринологический журнал 2008; 3(15): 15–25

46. Кадушкин А. Г. Изучение состояния гуморального иммунитета при хронической обструктивной болезни лёгких у курящих и некурящих пациентов [Текст] / А. Г. Кадушкин, Д. А. Соловьёв, Е. А. Гуринович // Молодой ученый. — 2014. — №12. — С. 387-390