



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76915 (13) C2  
(51) МПК  
A61K 31/198 (2006.01)  
A61P 11/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТЯЖКУ ПЕРСИСТУВАЛЬНУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ

1

(21) a200503501  
(22) 14.04.2005  
(24) 15.09.2006  
(46) 15.09.2006, Бюл. № 9, 2006 р.  
(72) Фещенко Юрій Іванович, Яшина Людмила Олександрівна, Ігнат'єва Вікторія Ігорівна, Ільїнська Ірина Федорівна, Матвієнко Юлія Олександрівна, Москаленко Світлана Михайлівна, Сідун Галина Василівна  
(73) ІНСТИТУТ ФТИЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф.Г.ЯНОВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
(56) US, A, 2001/0012834, 09.08.2001

2

WO, A, 02/080859, 17.10.2002  
WO, A, 2004/093914, 04.11.2004  
(57) Спосіб лікування хворих на тяжку персистувальну бронхіальну астму, що полягає у призначенні базисної комбінованої терапії інгаляційним кортикостероїдом у поєднанні із у пролонгованій формі  $\beta_2$  – агоністом, який **відрізняється** тим, що додатково застосовують ацетилцистеїн у дозі 600 мг 1 раз на добу до стабілізації клінічних симптомів бронхіальної астми, покращання показників функції зовнішнього дихання і нормалізації показників системного та місцевого імунітету.

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме, пульмонології і може бути застосований для лікування хворих на тяжку персистуючу бронхіальну астму.

Бронхіальна астма (БА) - хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, яке спричинене значною кількістю клітин та медіаторів запалення. Хронічне запалення призводить до гіперреактивності бронхів, що проявляється рецидивуючими симптомами свистячого дихання, ядухи, скованості у грудній клітині, кашлю, особливо вночі та рано вранці. Ці епізоди звичайно пов'язані з розповсюдженою, але варіабельною бронхообструкцією, яка зворотна спонтанно або під впливом терапії. Основними клітинними елементами запалення являються еозинофіли, опасисті клітини, Т-лімфоцити, макрофаги. Бронхообструктивний синдром при БА зумовлений спазмом гладкої мускулатури бронхів, набряком їх слизової оболонки, дискринією. Гіперреактивність бронхів, як специфічна, так і неспецифічна - основна універсальна патофізіологічна ознака БА, яка лежить в основі нестабільності дихальних шляхів.

БА - хронічний запальний процес, який треба лікувати постійно протизапальними препаратами, а не тільки симптоматично за допомогою бронхолітиків [див. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ №499 від 28.10.2003 "Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень" //

Астма та алергія. - 2004. - №1 - 2. - С.19-23].

Для тяжкої персистуючої бронхіальної астми (ступінь 4) характерні наступні клінічні симптоми до початку лікування:

- постійна наявність денних симптомів;
- часті загострення;
- часті нічні симптоми;
- обмеження фізичної активності зумовлене

БА;

- ОФВІ або ПОШ<sub>вид</sub> <60% від належних;
- добові коливання ПОШ<sub>вид</sub> або ОФВІ >30%.

Відомий спосіб лікування хворих на тяжку персистуючу БА, що включає застосування декількох альтернативних режимів: високі дози інгаляційних кортикостероїдів або комбіновану терапію середніми дозами інгаляційних кортикостероїдів у поєднанні з пролонгованими  $\beta_2$ -агоністами, антагоністами лейкотриєнових рецепторів і пролонгованими теофілінами [див. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ №499 від 28.10.2003 "Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень" // Астма та алергія. - 2004. - №1-2. - С.19-23; Яшина Л.А. Методологический подход к диагностике и лечению трудной, терапиеерезистентной бронхиальной астмы // Астма та алергія. 2002. - №1. - С.71-76]. Інгаляційні глюкокортикостероїди у високих дозах (беклометазон або будесонід - 1000-2000мкг на добу, або флутиказон - 500-1000мкг на добу) призначають в поєднанні з інга-

(13) C2

(11) 76915

(19) UA

ляційними  $\beta_2$ -агоністами пролонгованої дії (сальметерол) або ж призначають фіксовану комбінацію в одній лікарській формі сальметеролу (25мкг в 1 дозі) та флутиказону (250мкг в 1 дозі) - препарат Серетид 25/250 - 1-2 дози 2 рази на добу.

Проте дані літературних джерел щодо ефективності цих режимів досить суперечливі. У ряді випадків відмічається резистентність до високих доз інгальційних стероїдів (>2000мкг беклометазону; 1600мкг будесоніду, 1000мкг флутиказону на добу) в поєднанні (або без) з пролонгованими  $\beta_2$ -агоністами або теофіліном [див. Яшина Л.А. Методологический подход к диагностике и лечению трудной, терапieresистентной бронхиальной астмы // Астма та алергія. 2002. -№1.. С.71-76].

Зазначений спосіб лікування хворих на тяжку персистуючу БА має такі недоліки:

- повний клінічний ефект досягається далеко не у всіх хворих. За даними різних авторів, тяжка резистентна до терапії БА складає біля 5-10% випадків захворювань;
- у функціональному плані може спостерігатися відсутність повної зворотності і в різній мірі фіксована бронхообструкція, яка не піддається дії терапії, що включає і курс преднізолону;
- відмічається характерне для хронічного обструктивного бронхіту, а не для звичайного перебігу БА, прискорене падіння ОФВ<sub>1</sub> при довготривалому спостереженні;
- збільшується спонтанна або індукована гіперреактивність бронхів, добова варіабельність ОФВ<sub>2</sub>, знижується відповідь на бронходилататори -  $\beta_2$ -агоністи; в індукованому харкотинні хворих на тяжку резистентну до терапії БА визначається підвищений вміст еозин-катіонного протешу, нейтрофілів, IL-8. Підвищена кількість нейтрофілів визначається також при тяжких загостреннях астми і у випадках раптового виникнення її фатальних приступів.

В основу винаходу поставлена задача удосконалити спосіб лікування хворих на тяжку персистуючу бронхіальну астму, в якому на тлі застосування базисної комбінованої терапії середніми дозами інгальційного кортикостероїду у поєднанні з пролонгованим  $\beta_2$ -агоністом (препарат Серетид Евохалер), додатково призначають ацетилцистеїн (Флуімуцил) у дозі 600мг 1 раз на добу до стабілізації клінічних симптомів бронхіальної астми, покращання показників функції зовнішнього дихання і нормалізації показників системного та місцевого імунітету, в результаті чого підвищується ефективність лікування даної категорії хворих.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі лікування хворих на тяжку персистуючу бронхіальну астму, що полягає у призначенні базисної комбінованої терапії середніх доз інгальційного кортикостероїду у поєднанні із пролонгованим  $\beta_2$ -агоністом, згідно з винаходом, додатково застосовують ацетилцистеїн у дозі 600мг 1 раз на добу до стабілізації клінічних симптомів бронхіальної астми, покращання показників функції зовнішнього дихання і нормалізації показників системного та місцевого імунітету.

Препарат Серетид Евохалер (дозований аерозоль для інгальцій виробництва фірми "GlaxoSmithKline", Великобританія, кожна доза

якого містить 250мкг флутиказону пропіонату та 25мкг сальметеролу) призначають хворим по 1 інгальції 2 рази на добу.

Ацетилцистеїн (Флуімуцил) - муколітичний, відхаркуючий засіб, похідний амінокислоти цистеїна. За рахунок наявності вільної сульфгідрильної групи ацетилцистеїн розриває бісульфідні зв'язки кислих мукополісахаридів харкотиння, що призводить до деполімеризації мукопротеїдів і сприяє зменшенню густини бронхіального секрету. Полегшується відходження харкотиння за рахунок підвищення мукоцеліарного кліренсу. Ацетилцистеїн також має антиоксидантні і пневмопротекторні властивості, що обумовлено властивістю сульфгідрильних груп зв'язувати вільні радикали. Крім цього, ацетилцистеїн сприяє підвищенню синтезу глутатіона, який є важливим фактором детоксикації. Ця особливість ацетилцистеїну дає можливість застосовувати його в якості антидота при гострих отруєннях парацетамолом та іншими речовинами (альдегідами, фенолами).

Після перорального прийому ацетилцистеїн швидко і майже повністю адсорбується в шлунково-кишковому тракті. У печінці метаболізується до цистеїну (фармакологічно активний метаболіт) і діацетилцистеїну, цистеїну і далі до змішаних сульфідів. Біодоступність ацетилцистеїну після перорального прийому сягає біля 10 %. Максимальна концентрація досягається через 1-3 години. В організмі ацетилцистеїн та його метаболіти визначаються в різних формах: частково - у вигляді вільної субстанції, частково - у зв'язку з протеїнами плазми крові, частково - як інкорпоровані амінокислоти. Виводиться у вигляді неактивних метаболітів (неорганічних сульфатів діацетилцистеїна) з сечею. Тільки невелика кількість ацетилцистеїна виводиться у незмінному виді з калом. Період напіввиведення з плазми крові складає приблизно 1 годину і залежить від швидкості біотрансформації в печінці. При печінковій недостатності він може збільшуватись до 8 годин. Ацетилцистеїн може проникати через плацентарний бар'єр і накопичуватись у амніотичній рідині.

Показанням до призначення ацетилцистеїну є захворювання дихальних шляхів, які супроводжуються створенням густого секрету, у тому числі гострий і хронічний бронхіт, бронхоектатична хвороба, хронічний обструктивний бронхіт, БА, бронхіоліт, муковісцидоз, трахеїт, ларингіт, а також синусит та ексудативний середній отит.

Ацетилцистеїн (Флуімуцил) не застосовувався для лікування БА в якості імуномодулятора. Нами вперше проведено лікування хворих на тяжку персистуючу БА із застосуванням ацетилцистеїну на тлі базисної комбінованої терапії середніми дозами інгальційного кортикостероїду у поєднанні з пролонгованим  $\beta_2$ -агоністом (Серетид), яка проявляє дію за своїм прямим призначенням, зокрема, розширює прозір бронхів всіх рівнів, поліпшує проходження повітря через них, зменшує задишку, виявляє протизапальний ефект на слизову оболонку бронхіального дерева. Однак, ці позитивні зміни не тривалі та не стабільні, бо інгальційний кортикостероїд - флутиказону пропіонат, який входить до складу Серетиду діє як виражений імунодепресант, різко пригнічує загальний імунітет і

особливо місцевий імунітет бронхів. Тому, в слизовій оболонці бронхів змінюється характер мікробного пейзажу і підтримується запальний процес, скупчується в'язке, тягуче харкотиння, яке прилипає до слизової оболонки бронхів. Останнє неможливо відкашляти. Все це спричиняє повторний спазм дрібних бронхів, тобто обструкцію, новий приступ бронхіальної астми, затягнене загострення обструктивного бронхіту. Згодом, в слизовій оболонці бронхів розвиваються атрофічні зміни, які кваліфікуються як атрофічний ендобронхіт.

Якщо ж поряд з базисною комбінованою терапією середніми дозами інгаляційних кортикостероїдів у поєднанні з пролонгованими  $\beta_2$ -агоністами призначати ацетилцистеїн (Флуімуцил) у дозі 600мг 1 раз на добу, то негативна дія інгаляційних кортикостероїдних препаратів нівелюється, зокрема, місцевий імунітет бронхіального дерева не пригнічується, а нормалізується, слизова оболонка краще справляється із запальним процесом і швидше проходить ендобронхіт, не наступає атрофії слизової оболонки бронхів, а якщо вона була, то ступінь її зменшується, нормалізується мікробний пейзаж трахеобронхіального дерева. Ефект стає стійкішим і надійнішим. Таким чином, організм краще, без застосування антибіотиків справляється з інфекційно-запальним процесом у дихальних шляхах, стабільною і довготривалою стає нормалізована бронхіальна прохідність. Отже, ремісія набагато довша, ефект стабільніший і триваліший.

Спосіб здійснюють таким чином.

Хворим на тяжку персистуючу БА призначають базисну комбіновану терапію середніми дозами інгаляційного кортикостероїду у поєднанні з пролонгованим  $\beta_2$ -агоністом (Серетид Евохалер - дозований аерозоль для інгаляцій виробництва фірми "GlaxoSmithKline", Великобританія, кожна доза якого містить 250мг флютиказону пропіонату та 25мг сальметеролу) - по 1 інгаляції 2 рази на добу. На тлі проводимої терапії додатково призначають ацетилцистеїн, шипучі таблетки по 600мг для приготування розчину для внутрішнього застосування (Флуімуцил 600, виробництва "Замбон Груп Інфарцам С.А", Швейцарія), - 1 раз на добу до стабілізації клінічних симптомів БА, покращення показників функції зовнішнього дихання і нормалізації показників системного та місцевого імунітету.

Для оцінки стану імунної системи визначали відносний та абсолютний вміст лімфоцитів (Лф), нейтрофілів (Нф), моноцитів та еозинофілів (Еф) шляхом підрахування лейкограми та показники Т-, В-систем імунітету та функціональної активності нейтрофілів і еозинофілів гранулоцитів. Стан Т-системи імунітету досліджували за відносним та абсолютним вмістом основних популяцій та субпопуляцій Т-лімфоцитів шляхом їх фенотипування з використанням моноклональних антитіл до диференційних лімфоцитарних антигенів, кон'югованих з еритроцитарними носіями Вітебського медичного університету (Білорусь): CD3 - пан-Т-клітини, CD4 - Т-хелпери/індуктори, CD8 - Т-супресори/кілери, CD16 - натуральні кілери). Стан В-системи імунітету оцінювали за вмістом В-лімфоцитів (CO22<sup>+</sup>-Лф), концентрацією імуноглобулінів А, М та G за методом Mancini Y. та співавт. у модифікації Л.С.Когосової та

Ю.О.Матвієнко і рівнями ЦІК у сироватці крові по методу Haskova V. та співавт. у модифікації Круглової І.Ф. Функціональну активність нейтрофілів та еозинофілів гранулоцитів характеризували за поглинальною здатністю та рівнем кисеньзалежного метаболізму цих клітин.

Стан місцевого імунітету бронхів оцінювали в індукованому харкотинні за вмістом лейкоцитів - еозинофілів, нейтрофілів, лімфоцитів та альвеолярних макрофагів, а також за функціональною активністю головних ефекторних клітин запального процесу в дихальних шляхах - нейтрофілів та еозинофілів. Імунологічне обстеження кожному хворому було проведено двічі - до початку лікування та через 2 місяці після його проведення.

Нормалізацією імунологічних показників вважали статистично вірогідне зрушення зазначених вище показників місцевого імунітету в процесі лікування у порівнянні з періодом до лікування і наближення цих показників до показників у контролі, тобто у здорових людей.

Вивчення показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) проводилось усім хворим за даними спірограми з аналізом кривої "тотік-об'єм" форсованого видиху та загальної плетизмографії тіла на апараті "MasterLab", фірми "Erich Jaeger" (Німеччина). Вивчалися наступні показники ФЗД: життєва ємність легень (VC), форсована життєва ємність легень (FVC), об'єм форсованого видиху за 1сек (FEV1), максимальна об'ємна швидкість видиху при 25, 50, 75% життєвої ємності легень (MEF25%, MEF50%, MEF75%), пікова об'ємна швидкість видиху (PEF), загальний бронхіальний опір (Rtot), загальний об'єм легень (TLC), залишковий об'єм легень (RV), резервний об'єм видиху (ERV), співвідношення RV/TLC та показники вдиху FVCin, VCin. Усі показники оцінювались у відсотковому співвідношенні до стандартних величин, розроблених Р.Ф.Клементом та співавт. [див. Інструкція по примененію формул і таблиць должных величин основных спирографических показателей / Р.Ф.Клемент, А.А.Лаврушник, П.А.Тер-Погосян, Ю.М.Котегов. - Л., 1986. - 79с.]

Критеріями стабілізації клінічних симптомів БА вважали: припинення виділення харкотиння, зменшення кашлю (відсутність кашлю впродовж дня і ночі, інколи був рідкий кашель зранку); найвирашальнішим критерієм є відсутність приступів бронхообструкції протягом доби.

Коли виявляли стабілізацію клінічних симптомів захворювання, покращання показників функції зовнішнього дихання і нормалізацію показників системного та місцевого імунітету, ацетилцистеїн (Флуімуцил) відміняли.

Наводимо конкретні приклади здійснювання способу.

Приклад 1 (за способом-прототипом).

Хвора С, 58 років. Знаходилась на амбулаторному лікуванні у відділенні діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень з 30.03.04 по 15.06.04 року з приводу тяжкої персистуючої бронхіальної астми. Поступила із скаргами на постійну наявність денних симптомів БА, часті загострення, часті нічні симптоми, обмеження фізичної активності зумовлене БА. Добові коливання пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШ<sub>вид</sub>) при

проведенні пікфлоуметрії становили >30%. Хвора відмічала сильний приступоподібний кашель з виділенням слизового харкотиння до 50мл на добу, задишку при незначному фізичному навантаженні, слабкість, пітливість. Хворіє протягом 18 років. Загострення 3-4 рази на рік. 3 січня 2003 року хвора лікувалась із застосуванням інгаляційних кортикостероїдів у дозі відповідно тяжкості захворювання (беклометазон - 2000мкг на добу) в поєднанні з  $\beta_2$ -агоністом короткої дії - сальбутамолом, який застосовувався за вимогою, але при цьому лікуванні не було отримано належного контролю за симптомами БА і функціональними порушеннями.

Об'єктивно: в легенях на фоні жорсткого дихання білатерально прослуховуються розсіяні сухі хрипи. Тони приглушені, ритмічні. При рентгенологічному обстеженні відмічаються двосторонні фіброзні зміни, емфізема легень. Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) виявило вентиляційні порушення по обструктивному типу (FEV1-54,9%). Після проведення фармакологічної проби з бронхолітиком зворотність FEV1 складала 9,0%. До початку лікування середній астма-рахунок складав 10,5 балів, середня кількість інгаляцій сальбутамолу на добу складала 5,0.

Хворій була призначена базисна медикаментозна терапія із застосуванням комбінованої терапії середніх доз інгаляційного кортикостероїду в поєднанні з пролонгованим  $\beta_2$ -агоністом (Серетид Евохалер - дозований аерозоль для інгаляцій ви-

робництва фірми "GlaxoSmithKline", Великобританія, кожна доза якого містить 250мкг флютиказону пропіонату та 25мкг сальмете-ролу) - по 1 інгаляції 2 рази на добу на протязі 2 місяців.

Після проведеного лікування у хворої зменшився кашель, харкотиння виділялось у невеликій кількості, задишка турбувала при помірному фізичному навантаженні, але зберігалися часті нічні і денні симптоми БА. Середній астма-рахунок складав 9,0 балів, середня кількість інгаляцій сальбутамолу на добу складала 4,0. Дещо покращилися показники ФЗД (FEV1 збільшилося до 68,6%). Після проведення фармакологічної проби з бронхолітиком зворотність FEV1 складала 8,0%.

Динаміка показників системного і місцевого імунітету представлена в таблиці 1.

Як свідчать дані імунограми, при первинному імунологічному обстеженні у пацієнтки були виявлені суттєві зміни імунного статусу по комбінованому типу: еозинофілію, зсув лейкоформули вліво, зменшення вмісту пан-Т-клітин та їх хелперної субпопуляції, збільшення вмісту кілерних лімфоцитів, гіпоімунглобулінемію А та G. Також спостерігалися виразні порушення місцевого імунітету дихальних шляхів, які проявлялися переважно змінами клітинного складу індукованого харкотиння (збільшенням вмісту еозинофілів та нейтрофілів гранулоцитів), досить високими коефіцієнтами бактеріального навантаження цих клітин і незначним пригніченням їх метаболічної активності.

Таблиця 1

Результати первинного та повторного імунологічного обстеження хворої С

№ п/п	Показники	Результат		Норма	Динаміка
		I	II		
СИСТЕМНОГО ІМУНІТЕТУ					
Гемограми					
1.	Вміст лейкоцитів (10 <sup>9</sup> /л)	7,0	8,9	4,0-9,0	(-)
2.	Вміст лімфоцитів (%)	36,0	51,0	19,0-37,0	(-)
3.	Вміст лімфоцитів (10 <sup>9</sup> /л)	2,52	4,54		(-)
4.	Вміст нейтрофілів (%)	47,0	30,0	48,0-78,0	(-)
5.	- в т.ч. паличкоядерних	11,0	13,0	до 10%	(-)
6.	- в т.ч. сегментоядерних	36,0	17,0	47,0-72,0	(-)
7.	- сегм./пал.	3,3	1,3	4,5-6,0	(-)
8.	Вміст нейтрофілів (10 <sup>9</sup> /л)	3,29	2,67		-
9.	Вміст моноцитів (%)	10,0	17,0	3,0-11,0	(-)
10.	Вміст моноцитів (10 <sup>9</sup> /л)	0,40	1,51		-
11.	Вміст еозинофілів (%)	6,0	2,0	0,5-5,0	(+)
12.	Вміст еозинофілів (10 <sup>9</sup> /л)	0,24	0,18		(+)
13.	Вміст базофілів (%)	1,0	0	0,0-1,0	(+)
14.	Вміст базофілів (10 <sup>9</sup> /л)	0,07	0,00		(+)
Т-системи імунітету					
15.	CD3H - Лф (%)	38,0	68,0	50,0-0,0	(+)
16.	CD3+ - Лф (10 <sup>9</sup> /л)	0,96	3,09		(±)
17.	CD4+ - Лф (%)	22,0	49,0	33,0-46,0	(±)
18.	CD4+ - Лф (10 <sup>9</sup> /л)	0,55	2,22		(±)
19.	CD8+ - Лф (%)	17,0	37,0	17,0-30,0	(±)
20.	CD8+ - Лф(10 <sup>9</sup> /л)	0,43	1,68		(±)
21.	ІРІ (у.о)	1,29	1,32		-
22.	CD16+ - Лф (%)	21,0	29,0	10,0-23,0	(-)
23.	CD16+ - Лф(10 <sup>9</sup> /л)	0,53	1,32		(-)
В-системи імунітету					

Продовження таблиці 1

24.	CD22+(%)	22,0	23,0	17,0-32,0	-
25.	CD22+(10 <sup>9</sup> /л)	0,55	1,04		(-)
26.	Вміст Ig A (г/л)	1,5	0,80	1,6-2,6	(-)
27.	Ig M (г/л)	2,2	1,6	0,6-1,6	(+)
28.	Ig G (г/л)	4,8	4,0	7,0-10,0	(-)
29.	рівень ЦІК (у.о.)	70,0	50,0	70,0-90,0	-
Система фагоцитів					
30.	Фагоцитоз нейтрофілів: - ПФ (%) - ФЧ (у.о.)	52,0 11,9	38,0 8,2	50,0-60,0 7,0-8,0	(-) (-)
31.	НСТ-тест нейтрофілів - (%) - ЦХП (у.о.)	66,0 1,00	36,0 0,53	40,0-50,0 0,4-0,7	(-) (+)
32.	Фагоцитоз еозинофілів - ПФ (%) - ФЧ (у.о.)	33,0 11,4	21,0 9,8	27,0-37,0 9,0-12,0	(-) -
33.	НСТ-тест еозинофілів - (%) - ЦХП (у.о.)	50,0 0,84	29,0 0,38	50,0-60,0 0,50-0,80	(-) (+)
МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ (ІНДУКОВАНЕ ХАРКОТИННЯ);					
34.	Вміст еозинофілів (%)	20,0	10,0	до 2,0 %	(+)
35.	Вміст нейтрофілів (%)	60,0	50,0	до 8,0 %	-
36.	Вміст лімфоцитів (%)	7,0	26,0	11,0-14,0	(±)
37.	Вміст макрофагів (%)	13,0	14,0	82,0-90,0	(+)
38.	Фагоцитоз нейтрофілів ПФ (%)	30,0	44,0	-	(+)
39.	Коефіцієнт бактеріального навантаження нейтрофілів (у.о.)	0,58	0,75	-	(-)
40.	Коефіцієнт функціонального резерву нейтрофілів(у.о.)	0,49	0,32	-	
41.	НСТ-тест нейтрофілів - (%) - ЦХП (у.о.)	38,0 0,58	52,0 1,00	- -	(-) (-)
42.	Фагоцитоз еозинофілів - ПФ(%)	32,0	37,0	-	-
43.	Коефіцієнт бактеріального навантаження еозинофілів (у.о.)	0,66	0,68	-	-
44.	Коефіцієнт функціонального резерву еозинофілів (у.о.)	0,50	0,54	-	-
45.	НСТ-тест еозинофілів - (%) - ЦХП	38,0 0,57	48,0 0,82	-	(-) (-)

Повторне імунологічне обстеження, проведене після 2-х місячного лікування із застосуванням Серетиду, виявило в цієї пацієнтки зменшення еозинофілів крові, надмірне підвищення вмісту Т-клітин та їх хелперної та кілерної субпопуляцій (що може сприяти посиленню алергічних та аутоімунних реакцій), подальше пригнічення синтезу специфічних IgA та Ig G, незначне покращення клітинного складу індукованого харкотиння, яке відбувалося на фоні подальшого погіршення функціонального стану еозинофільних та нейтрофільних іранулоцитів місцевого захисту дихальних шляхів, зокрема, збільшення коефіцієнтів їх бактеріального навантаження та активації кисеньзалежного метаболізму (що є ознакою активного запального процесу). Аналіз характеру динаміки імунологічних показників в даному випадку продемонстрував поліпшення 31,4 % імунологічних показників, погіршення 49 % та відсутність будь-якої динаміки 19,6 % показників (мал.).

Таким чином, проведені дослідження виявили у цієї пацієнтки наявність тяжкої переметуючої БА. Проведене лікувальне протягом 2 місяців було недостатньо ефективним.

Приклад 2 (за способом, який заявляється).

Хвора П., 56 років. Знаходилась на амбулаторному лікуванні у відділенні діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень з

30.03.04 по 15.06.04 року з приводу тяжкої персистоючої бронхіальної астми. Поступила із скаргами на постійну наявність денних симптомів БА, часті загострення, часті нічні симптоми, обмеження фізичної активності зумовлене БА. Добові коливання пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШ<sub>вид</sub>) при проведенні пікфлоуметрії становили > 30%. Хвора відмічала сильний приступоподібний кашель з виділенням слизового харкотиння до 50мл на добу, задишку при незначному фізичному навантаженні, слабкість, пітливість. Хворіє протягом 20 років. Загострення 3 рази на рік. Останні 2 роки лікувалась із застосуванням інгаляційних кортикостероїдів у дозі відповідно тяжкості захворювання (флютиказону пропіонат - 1000мкг на добу) в поєднанні з β<sub>2</sub>-агоністом короткої дії (сальбутамол), який застосовувалась за вимогою. За цей час не було отримано належного контролю за симптомами БА і функціональними порушеннями.

Об'єктивно: в легенях на фоні жорсткого дихання білатерально прослуховуються розсіяні сухі хрипи. Тони приглушені, ритмічні. При рентгенологічному обстеженні відмічаються двосторонні фіброзні зміни, емфізема легень. Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) виявило вентиляційні порушення по обструктивному типу (FEV<sub>1</sub> - 45,0%). Після проведення фармакологічної проби з бронхолітиком зворотність FEV<sub>1</sub> складала 9,0%.

До початку лікування середній астма-рахунок складав 9,6 балів, середня кількість інгаляцій сальбутамолу на добу складала 6,0.

Хворій була призначена базисна медикаментозна терапія із застосуванням комбінованої терапії середніх доз інгаляційного кортикостероїду в поєднанні з пролонгованим  $\beta_2$ -агоністом (Серетид Евохалер - дозований аерозоль для інгаляцій виробництва фірми "GlaxoSmithKline", Великобританія, кожна доза якого містить 250мкг флютиказону пропіонату та 25мкг сальметеролу) - по 1 інгаляції 2 рази на добу і додатково призначався ацетилцистеїн, шипучі таблетки по 600мг для приготування розчину для внутрішнього застосування (Флуімуцил, виробництва "Замбон Груп Інфарцам С.А", Швейцарія) - 1 раз на добу.

Після проведеного лікування хвора відмічала значне покращення якості життя. Зник кашель, задишка турбувала тільки при підвищеному фізичному навантаженні, значно зменшились нічні і

денні симптоми БА. Середній астма-рахунок складав 3,4 бали, середня кількість інгаляцій сальбутамолу на добу складала 2,7. Значно покращалися показники ФЗД (FEV1 збільшлось до 68,1%). Після проведення фармакологічної проби з бронхолітиком чворотність FEV1 складала 3,0%.

Також було визначено виразну позитивну динаміку в стані системного та місцевого імунітету (таблиця 2). При первинному імунологічному обстеженні у хворой П. виявлялися суттєві зміни лейкограми (лімфоцитоз, еозинфілія), зменшення вмісту пан-Т-клітин, їх хелперної субпопуляції та суттєве зростання кількості цитотоксичних лімфоцитів, надмірна активація нейтрофілів та еозинофілів крові, зміни клітинного складу індукованого харкотиння, які характеризувалися підвищенням присутності в ньому головних ефекторних клітин запалення нейтрофільних гранулоцитів та еозинофілів, зменшенням коефіцієнтів функціональної резерву цих клітин.

Таблиця 2

Результати імунологічного обстеження хворой П.

№ п/п	Показники	Результат		Норма	Динаміка
		I	II		
СИСТЕМНОГО ІМУНІТЕТУ					
Геліограми					
1.	Вміст лейкоцитів (10 <sup>9</sup> /л)	4,50	4,90	4,0-9,0	-
2	Вміст лімфоцитів (%)	43,0	35,0	19,0-37,0	(+)
3.	Вміст лімфоцитів (10 <sup>9</sup> /л)	1,94	1,72		-
4.	Вміст нейтрофілів (%)	43,0	55,0	48,0-78,0	(+)
5.	- в т.ч. паличкоядерних	5,0	10,0	до 10%	(-)
6.	- в т.ч. сегментоядерних	38,0	45,0	47,0-72,0	(+)
7.	- сегм./пал.	7,6	4,5	4,5-6,0	(+)
8.	Вміст нейтрофілів (10 <sup>9</sup> /л)	1,94	2,70		(+)
9.	Вміст моноцитів (%)	6,0	7,0	3,0-11,0	-
10.	Вміст моноцитів (10 <sup>9</sup> /л)	0,24	0,34		-
11.	Вміст еозинофілів (%)	6,0	2,0	0,5-5,0	(+)
12.	Вміст еозинофілів (10 <sup>9</sup> /л)	0,24	0,10		(+)
13.	Вміст базофілів (%)	2,0	1,0	0,0-1,0	(+)
14.	Вміст базофілів (10 <sup>9</sup> /л)	0,09	0,05		(+)
Т-системи імунітету					
15.	CD3 <sup>+</sup> - Лф (%)	33,0	50,0	50,0-80,0	(+)
16.	CO3 <sup>+</sup> - Лф(10%)	0,64	0,86		(+)
17.	CD4 <sup>+</sup> - Лф (%)	22,0	39,0	33,0-46,0	(+)
18.	CD4 <sup>+</sup> - Лф(10 <sup>9</sup> /л)	0,43	0,67		(+)
19.	CD8 <sup>+</sup> - Лф (%)	17,0	27,0	17,0-30,0	-
20.	CD8 <sup>+</sup> - Лф(10 <sup>9</sup> /л)	0,33	0,46		-
21.	IPI (y.o.)	1,29	1,44		-
22.	CD16 <sup>+</sup> - Лф (%)	25,0	19,0	10,0-23,0	(+)
23.	CD16 <sup>+</sup> - Лф(10 <sup>9</sup> /л)	0,48	0,33		(+)
В-системи імунітету					
24.	CD22+ (%)	23,0	26,0	17,0-32,0	-
25.	CD22+ (10 <sup>9</sup> /л)	0,45	0,45		-
26.	Вміст Ig A (г/л)	2,4	0,60	1,6-2,6	(-)
27.	Ig M (г/л)	1,5	2,0	0,6-1,6	(-)
28.	Ig G (г/л)	7,8	7,0	7,0-10,0	-
29.	рівень ЦІК (y.o.)	60,0	80,0	70,0-90,0	-
Системи фагоцитів					
30.	Фагоцитоз нейтрофілів				
	- ПФ (%)	84,0	40,0	50,0-60,0	(-)
31.	- ФЧ (y.o.)	11,67	10,5	7,0-8,0	-
32.	НСТ-тест нейтрофілів				
	- (%)	52,0	56,0	40,0-50,0	(-)
33.	- ЦХП (y.o.)	1,06	0,92	0,4-0,7	-

Продовження таблиці 2

34.	Фагоцитоз еозинофілів: - ПФ(%)	50,0	31,0	27,0-37, 0 9,0-12,0	(+)
35.	- ФЧ (у.о.)	5,0	10,5		(+)
36.	НСТ-тест еозинофілів: - (%)	35,0	30,0	50,0-60,0	-
37.	-ЦХП (у.о.)	0,49	0,48	0,50-0,80	-
МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ (ІНДУКОВАНЕ ХАРКОТИННЯ)					
38.	Вміст еозинофілів (%)	28,0	6,0	до 2,0%	(+)
39.	Вміст нейтрофілів (%)	51,0	20,0	до 8,0%	(+)
40.	Вміст лімфоцитів (%)	10,0	37,0	11,0-14,0	(+)
41.	Вміст макрофагів (%)	11,0	37,0	82,0-90,0	(+)
42.	Фагоцитоз нейтрофілів ПФ (%)	39,0	27,0	-	(-)
43.	Коефіцієнт бактеріального навантаження нейтрофілів (у.о.)	0,58	0,70	-	(-)
44.	Коефіцієнт функціонального резерву нейтрофілів(у.о.)	0,49	0,78	-	(-)
45.	НСТ-тест нейтрофілів - (%)	37,0	67,0	-	(-)
46.	-ЦХП (у.о.)	1,33	1,20	-	-
47.	Фагоцитоз еозинофілів - ПФ (%)	39,0	18,0	-	(-)
48.	Коефіцієнт бактеріального навантаження еозинофілів (у.о.)	0,47	0,77	-	(-)
49.	Коефіцієнт функціонального резерву еозинофілів (у.о.)	0,70	0,91	-	(+)
50.	НСТ-тест еозинофілів - (%)	53,0	36,0	-	(+)
51.	-ЦХП (у.о.)	0,83	0,52	-	(+)

При повторному імунологічному обстеженні, яке було проведене через 2 місяці після призначення лікування за способом, що заявляється, у хворої показники гемограми нормалізувалися практично повністю, відновився вміст Т-лімфоцитів та їх імунорегуляторних і цитотоксичних субпопуляцій, зменшилася функціональна активність нейтрофілів та еозинофілів крові, що свідчить про стихання запального процесу, а також спостерігалося значне покращання клітинного складу індукованого харкотиння і збільшення коефіцієнтів функціонального резерву нейтрофілів та еозинофілів місцевого захисту дихальних шляхів. Аналіз характеру динаміки імунологічних показників в даному випадку продемонстрував поліпшення 47,1% імунологічних показників, погіршення 29,4% та відсутність будь-якої динаміки 23,5% показників (мал.).

Таким чином, проведені дослідження виявили у цієї пацієнтки наявність терапієрезистентної БА. Проведення даній хворій лікування було ефективним. Досягнуто контроль над перебігом захворювання.

Ефективність лікування хворих на резистентну до терапії БА була вивчена у 30 хворих, які були розподілені на дві групи: I (контрольна) група - 15 хворих, яким призначалась комбінована терапія середніми дозами інгаляційного кортикостероїду у поєднанні з пролонгованим  $\beta_2$ -агоністом - Серетид Евохалер (дозований аерозоль для інгаляцій виробництва фірми "GlaxoSmithKline", Великобританія, кожна доза якого містить 250мкг флютиказону пропіонату та 25мкг сальметеролу) - по 1 інгаляції

2 рази на добу; II група - 15 хворих, яким призначався Серетид (у тому ж дозуванні) і додатково застосовувався ацетилцистеїн, шипучі таблетки по 600мг для приготування розчину для внутрішнього застосування (Флуімуцил, виробництва "Замбон Груп Інфарцам С.А", Швейцарія) -1 раз на добу до досягнення стабілізації клінічних симптомів БА, покращення показників функції зовнішнього дихання і нормалізації показників системного та місцевого імунітету.

В якості екстреної медикаментації всі хворі отримували  $\beta_2$ -агоніст короткої дії - Сальбутамол за вимогою.

Усі хворі протягом всього періоду лікування вели щоденник самоспостереження, у якому вони відмічали: нічну астму (кількість пробуджень протягом ночі через респіраторні симптоми) - у балах, ранкову скутість у грудній клітині (у балах), денні симптоми (у балах), кашель протягом дня (у балах), середній рахунок задишки (у балах). Таким чином, усі перераховані вище симптоми склали сумарний (загальний) астма-рахунок (у балах). Також хворі відмічали у щоденниках самоспостереження значення показників пікфлоуметрії, кількість інгаляцій  $\beta_2$ -агоністів короткої дії (сальбутамолу) за добу, який застосовувався в якості екстреної медикаментації для зняття приступу ядухи.

Динаміка клінічних показників хворих I та II груп за даними щоденника самоспостереження представлена у таблиці 3.

Таблиця 3

Динаміка клінічних показників хворих I та II груп за даними щоденника самоспостереження, M±m

Показники	I група			II група		
	До лікування	Через 1 місяць	Через 2 місяці	До лікування	Через 1 місяць	Через 2 місяці
Нічні симптоми, бали	1,91±0,13	1,50±0,11	1,46±0,11*	1,85±0,06	1,36±0,07	0,98±0,07*
Ранкова скутість, бали	1,68±0,08	1,59±0,08	1,62±0,10	1,88±0,13	1,22±0,07	0,83±0,08*
Денні симптоми, бали	1,91±0,11	1,62±0,10	1,39±0,10*	1,98±0,05	1,43±0,06	1,01±0,05*
Кашель, бали	1,55±0,10	1,50±0,08	1,27±0,10	1,60±0,06	1,16±0,06	0,76±0,06*
Рахунок задишки, бали	1,8±0,2	1,4±0,1	1,2±0,2*	2,4±0,3	2,0±0,4	1,3±0,3*
Загальний астма-рахунок, бали	6,1±0,8	5,2±0,7	5,3±0,8	5,9±0,8	4,4±0,7	2,9±0,5*
Кількість інгаляцій сальбутамола	3,3±0,6	2,7±0,6	2,5±0,7	4,7±0,7	3,2±0,7	2,1±0,5*

Примітка. \* - достовірна відмінність показника до та після лікування, p&lt;0,01.

Так, в 1 групі хворих, які отримували лікування Серетидом достовірно зменшились в ході лікування наступні показники: нічні симптоми з (1,91±0,13) до (1,46±0,11) балів, p < 0,01; денні симптоми - з (1,91±0,11) до (1,39±0,10) балів, p < 0,01; середній рахунок задишки - з (1,8±0,2) до (1,2±0,2) балів, p<0,01. Інші показники - ранкова скутість грудної клітини, кашель протягом дня, загальний астма-рахунок, а також кількість інгаляцій р<sub>2</sub>-агоністів мали лише тенденцію до зменшення. Спостерігалась незначна та нестатистично значима динаміка основних показників бодіплетизмографії та спірометрії (табл. 4).

Як видно із таблиці 3 у другій групі хворих, які в комплексному лікуванні із застосуванням Серетиду, отримували додатково Флуімуцил, відмічалась позитивна динаміка усіх вивчаємих показників. Так, в цій групі хворих достовірно зменшились нічні симптоми з (1,85±0,06) до (0,98±0,07) балів, p<0,01; ранкова скутість грудної клітини - з (1,88±0,13) до (0,83±0,08) балів, p<0,01; денні симптоми - з (1,98±0,05) до (1,01±0,05) балів, p<0,01; кашель - з (1,60±0,06) до (0,76±0,06) балів, p<0,01;

середній рахунок задишки - з (2,4±0,3) до (1,3±0,3) балів, p<0,01. Враховуючи покращення всіх вищезгаданих симптомів в даній групі хворих достовірно зменшився загальний астма-рахунок - з (5,9±0,8) балів до лікування до (2,9±0,5) балів після лікування, p<0,01. Достовірно зменшилась і кількість інгаляцій сальбутамолу в день з (4,7±0,7) раз до лікування до (2,1±0,5) раз після, p<0,01.

У хворих II групи, де додатково застосовувався ацетилцистеїн спостерігалось значне покращання показників ФЗД (таблиця 4).

Статистично достовірно зросла форсована життєва ємність легень - з (57,6±5,1) % до (75,0±3,5) % (p<0,05) через 2 місяці лікування. FEV1 збільшився з (46,6±3,6) % до (60,0±3,1) % (p<0,05), що свідчить про значне зменшення бронхообструкції.

Клініко-функціональна ефективність в I групі була досягнута у 9 (60±20,7)% хворих, а в II групі - у 11 (73,3±22,9)%. Таким чином, клініко-функціональна ефективність в II групі виявилась на 13,3% більшою ніж у I групі.

Таблиця 4

Динаміка показників ФЗД у хворих I групи (n=15) протягом досліджуваного періоду (2 місяці лікування) (M±m)

Показник, % від належних	1 група				2 група			
	До початку періоду вимірювання	Перед початком лікування	Через 1 місяць лікування	Через 2 місяці лікування	До початку періоду вимірювання	Перед початком лікування	Через 1 місяць лікування	Через 2 місяці лікування
R tot	237,2±25,4	262,9±55,6	188,1±33,6	227,3±46,9	220,4±36,6	170,5±29,8	174,8±28,6	149,2±22,8
TLC	84,5±6,6	89,0±6,3	85,0±10,8	83,1±9,1	92,1±7,3	82,5±5,2	87,3±5,3	99,9±6,9
VC max	64,3±2,9	73,0±5,1	62,4±4,4	65,9±4,6	68,7±4,8	65,5±3,2	72,7±3,3	71,8±7,4
RV	129,9±16,2	137,7±18,5	140,1±27,4	99,7±18,0	140,9±16,9	123,9±12,0	132,1±13,0	146,3±16,0
ITGV	110,0±8,3	110,7±10,3	123,3±17,2	109,0±12,6	116,0±12,5	106,4±8,0	116,2±7,6	130,4±9,0
RV/TLC	140,5±9,7	138,9±12,9	142,4±11,4	138,1±15,6	145,3±8,1	143,6±7,9	144,6±9,0	139,0±9,3
FVC	60,5±3,0	60,7±4,0	57,2±3,9	61,8±4,4	57,6±5,1	58,8±2,6	65,3±3,2	75,0±3,5*#
FEV1	48,1±2,8	48,8±3,4	51,8±4,1	53,8±5,2	46,6±3,6	53,0±1,3	56,9±1,8	60,0±3,1*
FEF75	30,6±4,6	32,2±4,5	39,7±8,8	36,9±9,7	29,6±5,1	44,3±6,2	42,5±6,6	38,6±8,2
FEF50	24,7±2,9	24,4±2,7	30,1±4,4	30,1±4,7	20,9±3,2	29,2±3,2	29,4±3,1	29,3±4,0
FEF25	26,5±2,6	24,8±2,4	32,0±4,1	32,7±4,4	30,0±2,6	31,3±2,2	35,7±3,4	31,6±2,6
MMEF	51,2±8,0	50,4±8,0	63,9±13,1	43,0±6,5	51,4±8,6	80,3±10,7	85,3±12,6	78,5±17,2
PEF	40,6±3,5	44,2±4,9	38,8±4,0	41,6±4,7	44,8±3,2	42,3±5,2	44,4±5,4	46,0±5,7

Примітки:

1. \* - статистично значима (p&lt;0,05) відмінність показника по відношенню до вихідних даних.

2. # - статистично значима (p&lt;0,05) відмінність показника по відношенню до даних, отриманих наприкінці періоду вимірювання.



Аналіз отриманих даних імунологічного дослідження показав, що до початку лікування у хворих на резистентну до терапії БА спостерігалися зміни гемограми, характерні для загострення хронічного запального процесу. Вони проявлялися лейкоцитозом, відносним та абсолютним лімфоцитозом (таблиця 5), зростанням кількості нейтрофілів, підвищенням відносного та абсолютного вмісту еозинофілів (таблиця 6). Зрушення в Т-системі імунітету у пацієнтів свідчили про її пригнічення (таблиця 5): відносна та абсолютна кількість пан-Т-клітин (CD3<sup>+</sup>- Лф), відносний вміст субпопуляцій Т-хелперів/індукторів (CD4<sup>+</sup>- Лф) і Т-супресорів/кілерів (CD8<sup>+</sup>- Лф) були зниженими, що супроводжувалося компенсаторним збільшенням відносної та абсолютної чисельності природних кілерів (CD16<sup>+</sup>- Лф). Дисфункція гранулоцитів крові, виявлена у хворих на резистентну до терапії БА, проявлялася активацією нейтрофілів (а саме, зростанням їх поглинальної здатності і рівнів кисеньозалежного метаболізму) та пригніченням функцій еозинофілів: їх поглинальна здатність та рівні кисеньозалежного метаболізму виявилися значно меншими за показники здорових осіб (таблиця 6).

Зміни стану місцевого імунітету дихальних шляхів у хворих на резистентну до терапії БА були характерними для активного запального процесу: так, в усіх хворих мали місце значні зрушення клітинного складу індукованого харкотиння, який перерозподілявся на користь гранулоцитарних лейкоцитів - нейтрофілів та еозинофілів, (таблиця 7).

Після двохмісячного курсу лікування у пацієнтів першої групи, які отримували інгаляції Серетиду, лейкоцитоз зник, проте і до того підвищений вміст лімфоцитів став ще більшим (таблиця 5). Зросла також чисельність загальної популяції Т-клітин та їх імунорегуляторних субпопуляцій, проте збільшення кількості CD3<sup>+</sup>- Лф та хелперів виявилось надмірним, що може сприяти посиленню алергічних реакцій. Вміст природних кілерів у пацієнтів цієї групи вже не відрізнявся від контрольних значень (таблиця 5). Суттєвих змін в системі нейтрофільних гранулоцитів у пацієнтів цієї групи зафіксовано не було (таблиця 6). Абсолютний та відносний вміст еозинофілів у них майже нормалізувався, але це покращання супроводжувалося подальшим виснаженням функціонального резерву цих клітин (таблиця 6).

Таблиця 5

Показники Т-системи імунітету у хворих на резистентну до терапії динаміці їх лікування із застосуванням Серетиду та комбінації Серетиду і Флуімуцилу (M±m)

Показники	Здорові особи (n=20)	Групи обстежених		
		Хворі на БА, резистентну до терапії		
		До початку лікування (n=30)	Через 2 місяці лікування	
			- середітом (n=15)	- середітом та флуімуцилом (n=15)
Вміст лейкоцитів (Г/л)	6,7±0,3	8,2±0,4*	6,8±0,6	6,6±0,7*
Вміст лімфоцитів (%)	33,1±1,8	38,8±1,5*	46,6±3,1*	41,7±3,4
Вміст лімфоцитів (Г/л)	2,18±0,14	2,90±0,22 *	3,14±0,33*	2,76±0,39
Вміст CD3 <sup>+</sup> - Лф (%)	65,0±1,4	40,6±1,3*	57,6±0,2*	53,3±3,4*
Вміст CD3 <sup>+</sup> - Лф (Г/л)	1,40±0,08	1,25±0,10	1,82±0,22**	1,44±0,12
Вміст CD4 <sup>+</sup> - Лф (%)	38,0±1,3	25,7±1,1*	33,3±2,7*	34,2±1,4*
Вміст CD4 <sup>+</sup> - Лф (Г/л)	0,82±0,06	0,80±0,07	1,07±0,17*	0,92±0,12
Вміст CD8 <sup>+</sup> - Лф (%)	28,6±0,04	22,0±1,1*	26,6±2,1	26,3±2,1
Вміст CD8 <sup>+</sup> - Лф (Г/л)	0,62±0,04	0,67±0,06	0,85±0,12	0,72±0,11
IPI (y.o)	1,37±0,08	1,22±0,05	1,28±0,09	1,37±0,10
Вміст CD16 <sup>+</sup> - Лф (%)	20,1±1,2	23,6±1,2*	20,5±2,0	24,3±2,3
Вміст CD16 <sup>+</sup> - Лф (Г/л)	0,44±0,03	0,74±0,08*	0,66±0,11	0,65±0,12

Примітки:

1. \* - різниця в порівнянні з контролем вірогідна (p<0,05).
2. ♦ - різниця в порівнянні з показником до початку лікування вірогідна (p<0,05).
3. √ - різниця в порівнянні з показником I групи вірогідна (p<0,05).

Таблиця 6

Стан нейтрофільних і еозинофільних гранулоцитів периферичної крові у хворих на резистентну до терапії БА в динаміці їх лікування із застосуванням Серетиду та комбінації Серетиду і Флуімуцилу (M±m)

Показники	Здорові особи (n=20)	Групи обстежених		
		Хворі на БА, резистентну до терапії		
		До початку лікування (n=30)	Через 2 місяці лікування	
			- середітом (n=15)	- середітом та флуімуцилом (n=15)
Вміст нейтрофілів (%)	50,4±4,2	47,6±1,4	42,6±3,2	44,3±2,3
- в т.ч. паличкоядерних (%)	5,0±0,6	8,1±0,6*	8,6±1,4*	7,8±1,3
- т.ч. сегментоядерних (%)	45,4±4,3	39,4±1,5	33,9±3,9*	36,5±2,3

Продовження таблиці 6

Вміст еозинофілів (Г/л)	3,38±0,34	3,83±0,22	3,0±0,4	2,98±0,37
Пф - Нф (%)	49,2±3,3	48,9±2,7	45,3±3,4	43,6±4,5
ФЧ - Нф (%)	7,5±0,4	10,7±0,4 *	10,4±0,6*	9,3±0,9
НСТ-тест Нф (%)	30,7±1,9	59,1±2,7*	62,3±4,9*	50,5±4,4
Вміст еозинофілів (%)	2,6±0,3	4,3±0,5*	3,8±1,3	6,3±2,9
Вміст еозинофілів (Г/л)	0,17±0,02	0,37±0,10*	0,23±0,07	0,37±0,16
Пф-Еф (%)	50,5±0,7	31,2±1,8*	21,8±1,9**	24,5±2,9**
ФЧ (%)	10,2±0,4	10,2±0,4	9,0±0,4**	9,5±0,6*
НСТ-тест (%)	53,9±0,8	42,7±2,0*	34,1±5,0*	33,6±6,0

Примітки:

1. \* - різниця в порівнянні з контролем вірогідна ( $p < 0,05$ ).
2. ♦ - різниця в порівнянні з показником до початку лікування вірогідна ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 7

Клітинний склад індукованого харкотиння у хворих на резистентну до терапії БА в динаміці їх лікування із ізольованим застосуванням Серетиду та призначенням комбінації Серетиду та Флуімуцилу (M±n)

Показники	Групи обстежених			
	Здорові особи (n=20)	До початку лікування (n=30)	Через 2 місяці лікування	
			- середітом (n=15)	- середітом (n=15)
Вміст еозинофілів (%)	3,0±0,8	28,2±3,4*	19,5±5,6*	13,7±4,7*
Вміст нейтрофілів (%)	1,8±0,5	36,6±3,4*	27,3±5,4*	17,3±2,6*
Вміст лімфоцитів (%)	12,4±1,5	12,9±1,7*	19,5±4,1	20,7±2,9*
Вміст макрофагів (%)	85,8±3,0	21,5±4,5*	33,8±6,0*	49,0±4,7*

Примітки:

1. \* - різниця в порівнянні з показником здорових осіб вірогідна ( $p < 0,05$ ).
2. ♦ - різниця в порівнянні з показником до початку лікування вірогідна ( $p < 0,05$ ).

Зміни клітинного складу індукованого харкотиння у більшості хворих були несуттєвими і не призводили до вірогідного поліпшення цих показників в цілому по групі (таблиця 7). Після двохмісячного курсу лікування у пацієнтів другої групи, які отримували Серетид і Флуімуцил за способом, що заявляється, виявлено відновлення показників лейкограми та стану Т-системи імунітету (таблиця 5). Функціональна активність нейтрофілів крові також нормалізувалася майже повністю (таблиця 6). У більшості пацієнтів, пролікованих із застосуванням комбінації Серетиду та Флуімуцилу, спостерігалася нормалізація або виразне покращання клітинного складу індукованого харкотиння, що свідчить про контрольованість запального процесу в дихальних шляхах.

Отже, у хворих II групи, в лікуванні яких застосовувалася комбінована терапія середніми дозами інгаляційного кортикостероїду у поєднанні з пролонгованим р2-агоністом і ацетилцистеїном, імунологічна ефективність 2-х місячного курсу лікування виявилася вищою, ніж в групі порівняння, пацієнти якої отримували лише комбіновану терапію середніми дозами інгаляційного кортикостероїду у поєднанні з пролонгованим Р2-агоністом (Серетид). Це проявлялося нормалізацією лейкограми, зникненням або суттєвим зменшенням ознак запального процесу, відновленням пригнічених показників Т-системи імунітету, покращанням клітинного складу індукованого харкотиння і функціонального стану гранулоцитів місцевого захисту.

Ефективність лікування резистентної до терапії БА заявленим способом виявилася кращою і статистично вірогідно відрізняється від прототипу за такими критеріями:

1) клініко-функціональна ефективність збільшилась на 13,3%;

2) статистично достовірно зменшився загальний астма-рахунок - з ( $5,9 \pm 0,8$ ) балів до лікування до ( $2,9 \pm 0,5$ ) балів після лікування,  $p < 0,01$ , що свідчило про стабілізацію клінічних симптомів захворювання;

3) статистично достовірно зменшилась кількість інгаляцій екстреної медикаментації (сальбутамолу) в день - з ( $4,7 \pm 0,7$ ) раз до лікування до ( $2,1 \pm 0,5$ ) раз після,  $p < 0,01$ ;

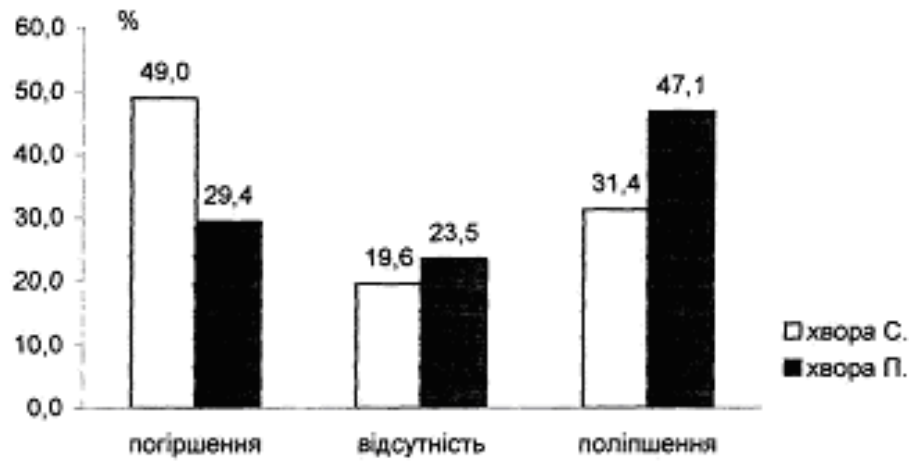
4) статистично достовірно зросла форсована життєва ємність легень - з ( $57,6 \pm 5,1$ ) % до ( $75,0 \pm 3,5$ ) % ( $p < 0,05$ ) через 2 місяці лікування;

5) статистично достовірно збільшився FEV<sub>1</sub> з ( $46,6 \pm 3,6$ ) % до ( $60,0 \pm 3,1$ ) % ( $p < 0,05$ ), що свідчило про значне зменшення бронхообструкції;

6) відбувалися нормалізація лейкограми, зникнення або суттєве зменшення ознак запального процесу, відновлення пригнічених показників Т-системи імунітету;

7) покращання клітинного складу індукованого харкотиння і функціонального стану гранулоцитів місцевого захисту.

Даний спосіб може знайти застосування у пульмонологічній та терапевтичній практиці.



Динаміка імунологічних показників у хворих на резистентну до терапії БА після лікування за прототипом та способом, що заявляється

Fig.