

УДК: 616.248+616.24-007.272-036.12.036-002

Ю.І. Фещенко, К.В. Назаренко

ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Еозинофільне запалення у хворих на бронхіальну астму в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень: клініко-функціональна характеристика, ризику розвитку коморбідної патології

Ключові слова: поєднання бронхіальної астми та ХОЗЛ, еозинофільне запалення, коморбідна патологія.

Бронхіальна астма (БА) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є широко поширеними захворюваннями і часто характеризуються схожими клінічними симптомами та патофізіологічними механізмами. Також останнім часом визнаним є поєднання цих двох захворювань – так зване астма-ХОЗЛ поєднання (АХП), що характеризується більш вираженою клінічною симптоматикою та більшою частотою загострень і госпіталізацій у порівнянні зі станами окремо [1, 2].

Згідно з гіпотезою N. Огіє стосовно бронхообструктивних захворювань, диференціація їх у дорослих тісно пов'язана з клінічною виразністю, яка модифікується віком, статтю та впливом різних чинників навколишнього середовища. Наразі ця гіпотеза відновлюється в сучасних можливостях, поняттях та термінах на ґрунті визначення фенотипів цих захворювань [3].

Швидше, ніж просто формальне визначення пацієнта як такого, що є хворим на БА, ХОЗЛ або їх поєднання, має бути корисною оцінка за даними як загальноклінічних досліджень, так і з використання геномних і системних біологічних характеристик. Такий підхід, який вже використовується в наукових та багатьох клінічних дослідженнях, необхідний для більш чіткого

розподілення БА, ХОЗЛ і АХП, більш повного розуміння їх унікальних аспектів і поєднання, а також розробки нових ефективних методів лікування [4].

Як БА, так і ХОЗЛ є гетерогенними захворюваннями з ініціацією, прогресуванням та відповіддю на терапію, які обумовлені впливом взаємодіючих генетичних, метаболічних, запальних та ремодельючих дихальні шляхи факторів, які формують ендотипи захворювання [5].

Останнім часом значна увага приділяється визначенню ендотипів запалення, обумовлених молекулярними механізмами розвитку бронхообструктивних захворювань, що має впливати на більш точну діагностику та персоналізовані підходи до терапії патологічних станів та захворювань загалом. Так, для БА, особливо тяжкої, притаманний переважно Th2, еозинофільний ендотип запалення дихальних шляхів, що пов'язують з доведеною багатьма клінічними дослідженнями та досвідом практикуючих лікарів ефективністю застосування глюкокортикостероїдів (ГКС) та нових біологічних препаратів [6].

Скорочення частоти загострень є важливим критерієм успіху в лікуванні бронхообструктивної патології. Так, проведений аналіз факторів, пов'язаних

з частотою й тяжкістю загострень БА з урахуванням клінічних, функціональних даних, параметрів запалення та коморбідності. Продемонстровано достовірне збільшення частоти загострень БА у зв'язку з підвищеною еозинофілією крові, бронхіальною гіперреактивністю, наявністю хронічного синуситу, гастроєзофагальної рефлексної хвороби (ГЕРХ). Кількість тяжких загострень БА, що потребували призначення курсів системних ГКС, збільшилась від 1–2 до 3 разів на рік та достовірно зросла у хворих із супутньою патологією (гіпертонічна хвороба (ГХ), ішемічна хвороба серця (ІХС), цукровий діабет (ЦД), синдром обструктивного апное-гіпноє сну та остеопороз) [7]. Еозинофілія мокротиння є також важливим біомаркером ризику загострень БА [8].

Одним з патофізіологічних механізмів при ХОЗЛ є запальний процес, який місцево уражує дихальні шляхи та має системні прояви. Як саме захворювання є гетерогенним, так і запалення при ХОЗЛ має неоднорідний перебіг. Основними типами місцевого запального процесу в дихальних шляхах є нейтрофільний та еозинофільний його варіанти.

Вважалося, що для ХОЗЛ притаманне переважно нейтрофільне запалення дихальних шляхів, яке асоціюється з хронічним бронхітом та верифікується підвищеним рівнем нейтрофілів у периферійній крові в кількості 5 000 і більше клітин в 1 мкл крові, і супроводжується високими рівнями С-реактивного протеїну та інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) [8].

За результатами дослідження GLUCOLD (89 сте-роїд-наївних хворих із середньої тяжкості/тяжким ХОЗЛ, без анамнезу БА впродовж 30 міс отримували: інгаляційний ГКС (ІГКС; флутиказону пропіонат) з або без β_2 -агоніста тривалої дії (БАТД; сальметерол); плацебо; або ІГКС 6 міс, потім – плацебо 24 міс. Функція зовнішнього дихання (ФЗД) досліджувалась кожні 3 міс, ендобронхіальний біоптат забирався та досліджувався на початку, через 6 та 30 міс) було показано, що у частини хворих ХОЗЛ асоціюється з генною експресією маркерів Th2-запалення в біоптатах великих і дрібних дихальних шляхів, збільшенням кількості еозинофілів в бронхіальній стінці й периферійній крові, що поєднується зі зростанням бронхіальної гіперреактивності. І, незважаючи на відсутність в анамнезі пацієнтів БА, у відповідь на лікування ІГКС, ІГКС/БАТД досягнуто достовірне значне зменшення гіперінфляції легень.

Отримані дані на новому рівні підтверджують наявність у частини хворих на ХОЗЛ «астма-подібних» характеристик (Th2-запалення і позитивна відповідь на ГКС), що не можна припустити лише на основі клінічного дослідження симптомів, ФЗД і анамнезу БА, а потребує визначення наявності еозинофільного запалення. Ці дані важливі не лише у визначенні показань для проведення комплексної терапії з включенням ІГКС, а й для застосування більш специфічної цільової терапії новими біологічними препаратами [4].

Близько третини хворих на ХОЗЛ (за різними даними – від 10 до 40 %) демонструють саме еозинофільне запалення з рівнем еозинофілів у мокроті понад 3 % [8]. Це дуже важливо, тому що еозинофільне запалення є предиктором перебігу захворювання і позитивної відповіді на лікування ГКС [9]. Як при БА, так і при ХОЗЛ рівень еозинофілів у крові також є маркером відповіді на терапію біологічними препаратами (анти-ІЛ-5 моноклональні антитіла) [10, 11].

Встановлено, що підвищений рівень еозинофілів у крові асоціюється з високим ризиком тяжких та середньої тяжкості загострень ХОЗЛ, а також підвищеним ризиком смертності від загострень [12]. У хворих на ХОЗЛ з еозинофільним запаленням часто реєструються респіраторні інфекції [13].

Еозинофільне запалення робить внесок у розвиток ускладнень ХОЗЛ, пов'язаних із взаємодією запалення та патоморфології, що сприяє ремоделюванню стінки бронхів. При аналізі біопсійного матеріалу, отриманого у хворих на ХОЗЛ під час оперативних втручань з приводу раку легень, встановлено, що при високому рівні еозинофілів у крові має місце збільшений вміст еозинофілів у підслизовому шарі бронхів із супутнім потовщенням базальної мембрани [14].

При аналізі довготривалої стабільності еозинофільного запалення в окремих кластерах хворих на БА та ХОЗЛ відмічається його варіабельність, що пов'язане з віком хворих та базальним рівнем вмісту еозинофілів у крові. Важливою є також роль лікування, що охоплює СГКС, ІГКС, нові біологічні препарати у зв'язку з вибором лікарського засобу, регулярністю або нерегулярністю терапії [15, 16].

Маркерами еозинофільного запалення дихальних шляхів є високий рівень еозинофілів в індукованому мокротинні, бронхо-альвеолярному лаважі та біоптатах бронхів. Проте індукція мокроти для визначення типу запального процесу є складною не лише для пацієнтів, але й становить значні методологічні труднощі та не завжди успішна. Використання лаважу та біопсії бронхів є інвазивними методами діагностики, що неприйнятні в загальній клінічній практиці, особливо на рівні первинної медичної допомоги.

Системним маркером еозинофільного запалення є кількість еозинофілів у периферійній крові, яка визначається за звичайним розгорнутим загальним аналізом крові. Це малоінвазивне загальнодоступне дослідження, що може застосовуватися на всіх рівнях надання медичної допомоги.

На сьогодні аргументовано доведено, що при рівні еозинофілів у крові $\geq 3\%$ можна верифікувати місцеве еозинофільне запалення в бронхах. Існує ще один важливий момент у верифікації типу запалення. Досягнуто консенсусу, що для його встановлення потрібно оцінювати не процентний вміст еозинофілів у лейкоцитарній формулі, а абсолютну кількість клітин в об'ємі крові [17, 18].

Так, граничний рівень еозинофілії крові (300 клітин/мкл), який адекватно характеризує еозинофілію мокротиння за побудовою характеристичних кривих (ROC-аналіз), має найбільш збалансовані характеристики щодо чутливості (60 %) та специфічності (76 %), що мінімізує вірогідність отримання хибно-позитивних результатів дослідження [19].

Маловивченою темою є визначення характеристик і впливу запалення при поєднаній бронхообструктивній патології, а також його зв'язок з іншими коморбідними станами. У популяційному спостереженні, де 7 225 хворих з 81 668 учасників страждали на ХОЗЛ, у хворих з еозинофільним запаленням частіше реєстрували супутню ІХС та ГХ [13].

За даними системного огляду, до якого включено результати 12 обсерваційних досліджень з ретроспективною в 15 років (коли ще проводили дослідження з плацебо в контрольній групі) у хворих на ХОЗЛ, доведено, що застосування ІГКС приносить користь не лише стосовно бронхообструктивної патології, але й має переваги щодо зниження (на 22 %) ризику розвитку інфаркту міокарда та кардіоваскулярної смертності [20].

Метою дослідження було визначення особливостей перебігу поєднаної бронхообструктивної патології (АХП) та наявності коморбідних станів в залежності від еозинофільного ендотипу запалення.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження було узгоджено з локальним комітетом з медичної етики Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України, учасники були ознайомлені з протоколом дослідження та підписали форму інформованої згоди на участь у дослідженні. Робота виконана за рахунок коштів державного бюджету України.

У дослідження були включені пацієнти з ознаками АХП ($n = 140$), середній вік ($58,56 \pm 0,81$) року, яким проводиться базисна терапія, але на її фоні наявні виражені симптоми та порушення ФЗД. Діагноз АХП виставлявся за критеріями, наведеними в основних міжнародних керівництвах з ведення хворих БА та ХОЗЛ – GINA та GOLD [21–23]. У всіх хворих були персистувальні, але варіабельні симптоми, характерні для БА та ХОЗЛ, стан хворих був стабільний, відсутні загострення за 2 міс до початку дослідження. Середній об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду ($ОФВ_1$) хворих був ($59,0 \pm 1,4$) %, співвідношення $ОФВ_1$ до форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) – $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ – ($53,6 \pm 0,8$) %. У 91 пацієнта захворювання дебютувало з БА, в 49 інших випадках спочатку було встановлено діагноз ХОЗЛ.

На момент дослідження 34 % хворих палили, 7 % – палили раніше та 59 % – ніколи не палили. Середній вміст еозинофілів у крові хворих становив $326,6 \pm 0,4$ /мкл; 96 % – приймали ІГКС, 94 % – БАТД та 9 % – холінолітик тривалої дії (ХЛТД) тіотропію бромід.

Усім пацієнтам проводили: збір анамнезу та загальноклінічне дослідження, вимірювання маси тіла та зросту, офісного систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ), спірометрію та бодіплетизмографію (MasterScreenPneumo, CardinalHealth (Німеччина), визначення рівня оксиду азоту (NO) видихуваного повітря (портативний монітор FeNObreath, Велика Британія), добове моніторування артеріального тиску (ЕС-3Н/АВР (Labtech, Угорщина), ехокардіографію (VIVID E9, GeneralElectric), визначення індексу коморбідності Чарльсона, оцінку рівня контролю БА за астма-контроль тестом (АКТ) та оцінку ХОЗЛ за тестом з оцінки ХОЗЛ (ТОХ), оцінку загального серцево-судинного ризику (за шкалою SCORE) та ризику розвитку ЦД (за шкалою QDiabetes).

Біохімічні аналізи виконували на біохімічному аналізаторі Vitalab Selectra E (Нідерланди). Визначали рівень глюкози, загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), сечової кислоти. Протромбіновий індекс (ПТИ), час рекальцифікації, рівні фібриногену та фібрину визначали за допомогою ручного методу з використанням термостата з прозорими стінками ТПС. Визначення рівня ІЛ-5 проводили за допомогою методу імуноферментного аналізу (ІФА) на автоматизованому аналізаторі мікропланшетів ELx808, BioTek (США).

Накопичення даних та їх математична обробка проводились за допомогою ліцензійних програмних продуктів, що входять до пакету Microsoft Office Professional 2007, ліцензія RussianAcademic OPEN NoLevel № 43437596. Статистична обробка виконувалась за допомогою математичних і статистичних можливостей MS Excel. Параметри, що вивчалися в дослідженні, оцінювали за допомогою визначення середньої величини (M), похибки середньої величини (m), критерію достовірності (t), рівня значимості (p) з наступним порівнянням з використанням t-критерію Ст'юдента та U-критерію Манна – Уїтні в залежності від виду розподілу отриманих даних. Перевірка числових рядів на відповідність нормальному розподілу здійснювалась за допомогою спеціальної функції NORMSAMP_1, розробленої для програми Excel [24].

Результати та їх обговорення

За рівнем вмісту еозинофілів у крові хворих з АХП (140 осіб) було розділено на дві групи: перша – з вмістом еозинофілів < 300 /мкл (63 % хворих), друга – ≥ 300 /мкл (37 % пацієнтів).

Хворі з вмістом еозинофілів < 300 /мкл були дещо молодшого віку. В цій групі обстежених достовірно вищим був загальний стаж тютюнопаління, раніше було встановлено наявність АХП, переважала кількість хворих з первинно встановленим діагнозом БА.

Обидві групи хворих не відрізнялись за статтю, індексом маси тіла, показниками клінічної оцінки БА та ХОЗЛ, які складають цю поєднану патологію (за АКТ та ТОХ). За даними АКТ, БА була неконтрольована (≤ 15 балів), а показник ТОХ (≥ 10 балів)

свідчив про вираженість симптомів ХОЗЛ в обох групах досліджуваних на АХП.

Не знайдено відмінності між групами при оцінці загальноприйнятого і широкоживаного спірометричного дослідження ФЗД (ОФВ₁, ФЖЄЛ, відповідь на призначення бронхолітика в пробі). Не було відмінності в загальній кількості загострень, у тому числі тяжких, пов'язаних з госпіталізацією за попередній дослідженню рік спостереження.

Як засоби базисної тривалої терапії майже всі хворі обох груп отримували ІГКС в середніх або високих дозах \pm БАТД, з них 10 % хворих приймали ХЛТД. В обох групах не визначено відмінності в призначенні курсів терапії ГКС під час загострень захворювання. Загалом призначення ГКС-терапії проводилось без урахування кількісного складу еозинофілів у периферійній крові або мокротинні.

У групі обстежених з вмістом еозинофілів крові ≥ 300 /мкл вищою була кількість пацієнтів з алергічними станами: алергічним ринітом, кон'юнктивітом, атопічним дерматитом, харчовою та медикаментозною алергією. Також у цих хворих були більш виражені нічні симптоми захворювання: прокидання через симптоми БА, кашель, свистяче дихання (візінг), напади ядухи з використанням скоропомічної терапії – β_2 -агоністів короткої дії (БАКД). Абсолютна кількість еозинофілів у крові пацієнтів з вмістом еозинофілів крові ≥ 300 /мкл з великим ступенем достовірності в 7 разів перевищувала таку в групі порівняння.

Ці дані асоціюються з одночасною наявністю з високим ступенем достовірності збільшенням вмісту оксиду азоту у видихуваному повітрі саме в групі хворих з вмістом еозинофілів у крові ≥ 300 /мкл, що співпадає з меншим обтяженням цих хворих палінням. У контрольній групі (практично здорових осіб) показник FeNO становив $10,14 \pm 0,83$ ppb. Дані наведено в таблиці 1. Тобто розподіл результатів дослідження хворих на АХП за кількістю еозинофілів у крові дає змогу виявити еозинофільний ендотип захворювання, достовірність існування якого підтверджується кількістю еозинофілів у крові (≥ 300 /мкл), наявністю алергічних захворювань, зростанням показника NO у видихуваному повітрі. Визначення цього ендотипу запалення при АХП спонукало нас до вивчення зв'язку його наявності з коморбідними станами, найбільш поширеними та вагомими як при БА, так і при ХОЗЛ.

Вплив супутньої патології на клінічні прояви, діагностику, прогноз і лікування захворювань багатогранний і індивідуальний. У загальній клінічній практиці коморбідні стани мають враховуватись під час вибору алгоритму діагностики та лікування хвороб. Для оцінки віддаленого прогнозу летальності М.Е. Charlson був запропонований простий для застосування розрахунковий інструмент – індекс коморбідності Чарльсона (ІК), який є бальною системою оцінки віку та наявності певних супутніх захворювань [25]. Найважливішими перевагами цього методу є легкість його використання та високі прогностичні якості. У хворих на АХП з високим рівнем

еозинофільного запалення ІК був достовірно вищим, тобто у них була більша кількість супутніх захворювань та гірший прогноз виживання впродовж 10 наступних років ($p < 0,05$).

Асоціаціям між респіраторними та серцево-судинними захворюваннями останніми роками приділяється значна увага світової медичної спільноти. Причини цих асоціацій на сьогодні є недостатньо вивченими, але в патогенезі їх розвитку може відігравати роль системне запалення, хронічні інфекційні процеси, спільні фактори ризику, такі як паління, гіподинамія тощо. Серцево-судинні захворювання у розвинених країнах посідають перше місце за причиною смерті населення. Зв'язок прозапальних факторів у патогенезі серцево-судинних, бронхообструктивних та алергічних захворювань описаний та показаний у численних дослідженнях [26, 27].

У попередніх дослідженнях були віднайдені зв'язки зниженої легеневої функції з розвитком серцево-судинних захворювань та ЦД. За даними інших робіт, у збільшенні ризику розвитку серцево-судинних захворювань грала роль не лише ФЗД, але й проста наявність респіраторних симптомів, та такі хворі навіть зі збереженою легеневою функцією мали подібний серцево-судинний ризик до такого хворих на ХОЗЛ з ОФВ₁ < 50 % після застосування бронхолітика [28].

За нашими даними, у хворих на АХП з високим рівнем еозинофільного запалення частіше в анамнезі були ГХ, ІХС, ЦД і захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ). При цьому для хворих з поєднаною бронхообструктивною патологією досить характерним був розвиток гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ). В обох підгрупах хворих на АХП середні показники товщини стінок ЛШ були дещо підвищені, але у хворих на АХП з високим рівнем еозинофільного запалення цей показник був вищим, однак статистичної достовірності не було досягнуто.

Також для цих хворих було характерно достовірне та значне підвищення рівнів сечової кислоти та фібриногену, що свідчить про більш виражені порушення обміну речовин і підвищення рівня прозапальних маркерів, асоційованих з більшим ступенем еозинофільного запалення. Сечова кислота відіграє важливу роль у патогенезі розвитку метаболічних порушень і серцево-судинних ускладнень, тож її підвищення вказує на гірший прогноз захворювання [29]. Показники ліпідного обміну були підвищені в обох підгрупах хворих на АХП (рівень загального холестерину), що також збільшує серцево-судинний ризик хворих.

У низці досліджень було продемонстровано, що високі рівні маркерів системного запалення у хворих на бронхообструктивні захворювання легень можуть бути пов'язані зі значною летальністю, частішими госпіталізаціями і досить швидким прогресуванням захворювання. Фібриноген при ХОЗЛ

Характеристики хворих на АХП в залежності від стану еозинофільного запалення

Таблиця 1

Характеристика хворих	Еозинофіли крові < 300/мкл	Еозинофіли крові ≥ 300/мкл
Пацієнти, %	63	37
Вік, роки	57,74 ± 1,03	59,96 ± 1,3
Жінки, %	53	52
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,28 ± 0,53	29,75 ± 0,74
Стаж паління, пачко/років	12,71 ± 2,62	6,39 ± 1,72*
Вік встановлення діагнозу, роки	45,5 ± 1,27	47,23 ± 1,78
Перший встановлений діагноз БА, %	68	60
Перший встановлений діагноз ХОЗЛ, %	32	40
Наявність алергічних захворювань, %	33	42
Пацієнти з нічними симптомами, %	63	77
Кількість загострень за попередній рік, n	2,59 ± 0,2	2,52 ± 0,25
Кількість загострень з госпіталізацією за попередній рік, n	1,08 ± 0,12	1,04 ± 0,15
Кількість курсів СКС за попередній рік, n	1,38 ± 0,12	1,23 ± 0,15
Терапія ІГКС, %	98	94
Терапія БАТД, %	95	90
Терапія ХЛТД, %	9	10
ОФВ ₁ до застосування бронхолітика, %	58,92 ± 1,86	59,19 ± 2,07
ОФВ ₁ після застосування бронхолітика, %	71,26 ± 2,1	71,93 ± 2,5
ФЖЄЛ до застосування бронхолітика, %	91,55 ± 2,18	87,21 ± 2,3
ФЖЄЛ після застосування бронхолітика, %	102,93 ± 2,28	97,05 ± 2,75
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	52,66 ± 1,03	59,39 ± 1,04
Еозинофіли, кл/мкл	94,4 ± 0,9 (0–290)	719,3 ± 0,6 (300–3280) **
ІЛ-5, пг/мл	66,05 ± 13,08 (0–608,5)	68,1 ± 17,25 (0–636,2)
FeNO, ppb	5,03 ± 0,78 (0–66)	16,94 ± 3,15 (0–146)**
IgE, МО/мл	184,22 ± 28,9 (0–1108,4)	178,44 ± 35,4 (5,16–1053,21)
САТ, бали	19,41 ± 0,81	18,98 ± 0,83
АСТ, бали	14,01 ± 0,44	15,29 ± 0,65

Примітки: * p < 0,05; ** p < 0,01.

також служить білком гострої фази запалення, що підсилює прозапальні ефекти інших факторів. Збільшення його концентрації відмічається при частих загостреннях ХОЗЛ, також його величина корелює з ОФВ₁ та ризиком повторних госпіталізацій [30, 31]. В нашій роботі рівень фібриногену був достовірно підвищеним у групі з більшим рівнем еозинофільного запалення (p < 0,05) і знаходився у межах норми в групі порівняння.

Одним з основних інструментів оцінки серцево-судинного ризику є шкала SCORE, відповідно до якої особою високого ризику вважається будь-який пацієнт з 5 % ризиком смерті внаслідок серцево-судинних захворювань упродовж найближчих 10 років [32]. У шкалі SCORE враховані п'ять факторів ризику: вік, стать, САТ, статус куріння і рівень холестерину у крові. Хворі на АХП переважно належали до групи помірного ризику смерті (1–5 %), однак достовірно вищим

був бал SCORE у хворих на АХП з високим ступенем еозинофільного запалення (p < 0,05).

Ризик розвитку ЦД впродовж наступних 10 років був оцінений за шкалою QDiabetes [33] та у всіх хворих на АХП він був досить значним, з достовірним переважанням ризику в пацієнтів на АХП з вмістом еозинофілів крові ≥ 300/мкл (17,29 проти 12,11 %, p < 0,05). Дані наведені в таблиці 2.

Висновки

У попередніх дослідженнях доведено існування, широка поширеність, гетерогенний характер та взаємообтяження двох поєднаних захворювань – БА та ХОЗЛ. Остаточна невизначеність щодо критеріїв діагностики, нозологічної характеристики та лікування призводять до необхідності використання персоналізованого підходу до цієї групи хворих, зокрема з визначенням ендотипів запалення.

Таблиця 2

Характеристики хворих на АХП в залежності від стану еозинофільного запалення		
Характеристика хворих	Еозинофіли крові < 300/мкл	Еозинофіли крові ≥ 300/мкл
<i>Наявність коморбідних станів</i>		
ГХ, %	61	71
ІХС, %	31	40
ЦД, %	9	11
Захворювання ШКТ, %	18	19
ІК Чарльсона, бали	3,5 ± 0,12	4,1 ± 0,15*
Товщина міжшлуночкової перегородки, см	1,14 ± 0,02	1,19 ± 0,02
Товщина задньої стінки ЛШ, см	1,14 ± 0,02	1,19 ± 0,02
Індекс маси міокарда ЛШ, г/м ²	116,09 ± 2,7	120,42 ± 3,93
Фракція викиду ЛШ, %	59,57 ± 0,57	59,62 ± 0,78
САТ у легеневій артерії, мм рт. ст.	36,59 ± 0,61	37,73 ± 1,34
Глюкоза крові, ммоль/л	5,8 ± 0,2	6,08 ± 0,3
Креатинін, мкмоль/л	90,95 ± 1,75	92,93 ± 2,39
Сечова кислота, мкмоль/л	242,77 ± 11,56	305,1 ± 16,14**
Загальний холестерин, ммоль/л	7,63 ± 1,83	6,01 ± 0,19
Тригліцериди, ммоль/л	1,39 ± 0,07	1,6 ± 0,12
ПТІ, %	94,05 ± 1,09	94,19 ± 1,09
Фібриноген, мг	366,32 ± 9,67	404,13 ± 17,33*
Фібрин, мг	16,72 ± 0,44	18,63 ± 0,7*
Серцево-судинний ризик за шкалою SCORE, %	3,33 ± 0,33	4,67 ± 0,57*
Ризик розвитку ЦД (QDiabetes), %	12,11 ± 1,19	17,29 ± 2,08*

Примітки: * p < 0,05; ** p < 0,01.

Загальноклінічні та функціональні характеристики у хворих на БА поєднану з ХОЗЛ (частота і тяжкість симптомів, загострень, показники ТОХ, АКТ, ФЗД з урахуванням статі, віку, антропометричних характеристик, стажу паління та аналізу попереднього лікування) не дають змоги визначитись з ендотипом запалення.

Визначення кількості еозинофілів у периферійній крові, FeNO видихуваного повітря виявляє еозинофільний ендотип запалення у хворих на поєднання БА та ХОЗЛ, що дасть змогу доцільніше

в плані ефективності, безпечності та економічної вигоди приймати рішення щодо призначення та проведення тривалої базисної терапії, лікування загострень з використанням ГКС і нових біологічних препаратів.

Визначення еозинофільного ендотипу запалення у хворих з поєднанням БА та ХОЗЛ призвело до виділення групи хворих з високим показником коморбідної патології та з гіршим прогнозом виживання, а також з високим ризиком серцево-судинних ускладнень та розвитку ЦД.

Список літератури

1. Бронхиальна астма і хронічне обструктивне захворювання легких в світлі нових рекомендацій / Ю.І. Фещенко, Т.А. Перцева, Л.А. Яшина та ін. // Здоров'я України. – 2014. – № 4. – С. 3–5.
2. Barnes P. Asthma-COPD Overlap // *Chest*. – 2016. – № 149 (1). – С. 7–8.
3. Revisiting the Dutch hypothesis / D. Postma, S. Weiss, M. van den Berge et al. // *J Allergy Clin Immunol*. – 2015. – № 136. – С. 521–529.
4. Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / S. Christenson, K. Steiling, M. van den Berge et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2015. – № 191. – С. 758–766.
5. Agache I. From phenotypes to endotypes to asthma treatment / I. Agache // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. – 2013. – № 13. – С. 249–256.
6. Stokes J. Characterization of asthma endotypes: implications for therapy / J. Stokes, T. Casale // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2016. – № 117. – С. 121–125.
7. Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations / L. Denlinger, B. Phillips, S. Ramratnam et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2017. – № 195.
8. Eltboli O. Eosinophils as diagnostic tools in chronic lung disease / O. Eltboli, C. Brightling // *Expert Rev Respir Med*. – 2013. – № 7. – С. 33–42.
9. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial / M. Bafadhel, S. McKenna, S. Terry et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2012. – № 186. – С. 48–55.
10. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial / I. Pavord, S. Korn, P. Howarth et al. // *Lancet*. – 2012. – № 380. – С. 651–659.
11. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study / C. Brightling, E. Bleecker, R. Panettieri et al. // *Lancet Respir Med*. – 2014. – № 2. – С. 891–901.
12. Asthma attacks with eosinophilia predict mortality from chronic obstructive pulmonary disease in a general population sample / J. Hoppers, J. Schouten, S. Weiss et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 1999. – № 160. – С. 1869–1874.
13. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study / S. Vedel-Krogh, S. Nielsen, P. Lange et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2016. – № 193. – С. 965–974.
14. Relationship between blood and bronchial submucosal eosinophilia and reticular basement membrane thickening in chronic obstructive pulmonary disease / O. Eltboli, V. Mistry, B. Barker, C. Brightling // *Respirology*. – 2015. – № 20. – С. 667–670.
15. Phenotyping of difficult asthma using longitudinal physiological and biomarker measurements reveals significant differences in stability between clusters / T. Zaihra, C. Walsh, S. Ahmed et al. // *BMC Pulm Med*. – 2016. – № 16. – С. 74.
16. Stability of phenotypes defined by physiological variables and biomarkers in adults with asthma / M. Kupczyk, B. Dahlén, P. Sterk et al. // *Allergy*. – 2014. – № 69. – С. 1198–1204.
17. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial / H. Watz, K. Tetzlaff, E. Wouters et al. // *Lancet Respir Med*. – 2016. – № 4. – С. 390–398.
18. Wedzicha J. Eosinophils as Biomarkers of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation Risk. Maybe Just for Some? / J. Wedzicha // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2016. – № 193. – С. 937–938.
19. Peripheral blood eosinophils: a surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD / N. Negewo, V. McDonald, K. Baines et al. // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. – 2016. – № 11. – С. 1495–1504.
20. Loke Y. Risk of myocardial infarction and cardiovascular death associated with inhaled corticosteroids in COPD / Y. Loke, C. Kwok, S. Singh // *Eur Respir J*. – 2010. – № 35. – С. 1003–1021.

References

1. Feshchenko YuI, Pertseva TA, Yashina LA, et al. Bronkhial'naya astma i khronicheskoe obstruktivnoye zabolevaniye legkikh v svete novykh rekomendatsiy (Bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the light of new recommendations). *Zdorov'ya Ukraini*. 2014;4:3–5.
2. Barnes P. Asthma-COPD Overlap. *Chest*. 2016;149(1):7–8.
3. Postma D, Weiss S, van den Berge M, et al. Revisiting the Dutch hypothesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:521–529.
4. Christenson S, Steiling K, van den Berge M, et al. Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:758–766.
5. Agache I. From phenotypes to endotypes to asthma treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13:249–256.
6. Stokes J, Casale T. Characterization of asthma endotypes: implications for therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117:121–125.
7. Denlinger L, Phillips B, Ramratnam S, et al. Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195.
8. Eltboli O, Brightling C. Eosinophils as diagnostic tools in chronic lung disease. *Expert Rev Respir Med*. 2013;7:33–42.
9. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:48–55.
10. Pavord I, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380:651–659.
11. Brightling C, Bleecker E, Panettieri R, et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med*. 2014;2:891–901.
12. Hoppers J, Schouten J, Weiss S, et al. Asthma attacks with eosinophilia predict mortality from chronic obstructive pulmonary disease in a general population sample. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1869–1874.
13. Vedel-Krogh S, Nielsen S, Lange P, et al. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:965–974.
14. Eltboli O, Mistry V, Barker B, Brightling C. Relationship between blood and bronchial submucosal eosinophilia and reticular basement membrane thickening in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2015;20:667–670.
15. Zaihra T, Walsh C, Ahmed S, et al. Phenotyping of difficult asthma using longitudinal physiological and biomarker measurements reveals significant differences in stability between clusters. *BMC Pulm Med*. 2016;16:74.
16. Kupczyk M, Dahlén B, Sterk P, et al. Stability of phenotypes defined by physiological variables and biomarkers in adults with asthma. *Allergy*. 2014;69:1198–1204.
17. Watz H, Tetzlaff K, Wouters E, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:390–398.
18. Wedzicha J. Eosinophils as Biomarkers of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation Risk. Maybe Just for Some? *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:937–938.
19. Negewo N, McDonald V, Baines K, et al. Peripheral blood eosinophils: a surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1495–1504.
20. Loke Y, Kwok C, Singh S. Risk of myocardial infarction and cardiovascular death associated with inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J*. 2010;35:1003–1021.
21. Global initiative for asthma, 2016.
22. GOLD, 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD.
23. Sin D, Miravittles M, Mannino D, et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J*. 2016;48:664–673.

21. Global initiative for asthma, 2016.
22. GOLD, 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD.
23. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion / D. Sin, M. Miravittles, D. Mannino et al. // *Eur Respir J.* – 2016. – № 48. – С. 664–673.
24. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
25. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. Charlson, P. Pompei, K. Ales, C. McKenzie // *J. Chron Dis.* – 1987. – № 40. – С. 373–383.
26. Ячник А.І. Хронічне обструктивне захворювання легень та ішемічна хвороба серця: паралелі і перехрестя коморбідності / А.І. Ячник, А.С. Свінцицький // *Укр. пульмонолог. журн.* – 2014. – № 4. – С. 38–42.
27. Мостовой Ю.М. Лечение пациентов с ХОЗЛ: акцент на коморбидность / Ю. М. Мостовой // *Здоров'я України.* – 2013. – № 4. – С. 16–17.
28. Relationship between FEV1 and Cardiovascular Risk Factors in General Population without Airflow Limitation [Електронний ресурс] / J. Lee, Y. Kang, Y. Jeong et al. // *Can Respir J.* – 2016. – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5149646/>.
29. Ruilope L. Uric acid and cardiovascular risk considered: an update [Електронний ресурс] / L. Ruilope, C. Cerezo // *European Society of Cardiology.* – 2012. – Режим доступу: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-10/Uric-Acid-and-Cardiovascular-Risk-Considered-an-Update>.
30. Plasma Fibrinogen as a Biomarker for Mortality and Hospitalized Exacerbations in People with COPD / D. Mannino, R. Tal-Singer, D. Lomas et al. // *Chronic Obstr Pulm Dis.* – 2015. – № 2. – С. 23–34.
31. Faner R. Fibrinogen and COPD: Now what? [Електронний ресурс] / R. Faner, A. Agusti // *Chronic Obstr Pulm Dis.* – 2015. – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5560468/>.
32. Горбась І.М. Шкала SCORE в Україні: можливість використання (Scale SCORE in Ukraine: the possibility of vicarities) // І.М. Горбась // *Медікс. Антиейджинг.* – 2010. – № 2. – С. 22–26.
33. Collins G. External validation of QDSCORE(®) for predicting the 10-year risk of developing Type 2 diabetes / G. Collins, D. Altman // *Diabet Med.* – 2011. – № 28. – С. 599–607.
24. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zo-vaniem Excel (Statistical methods in biomedical research using Excel). Kyiv: Morion, 2000. 320 p.
25. Charlson M, Pompei P, Ales K, McKenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chron Dis.* 1987;40:373–383.
26. Yachnik AI, Svintsits'kiy AS. Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen' ta ishemichna khvoroba sertsya: paraleli i perekhrestya komorbidnosti (Chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease: parallels and comorbidity crossings). *Ukr pul'monolog zhurn.* 2014;4:38–42.
27. Mostovoy YuM. Lechenie patsientov s KhoZL: aktsent na komorbidnost' (Treatment of patients with COPD: emphasis on comorbidity). *Zdorov'ya Ukraïni.* 2013;4:16–17.
28. Lee J, Kang Y, Jeong Y, et al. Relationship between FEV1 and Cardiovascular Risk Factors in General Population without Airflow Limitation. *Can Respir J.* 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5149646/>.
29. Ruilope L, Cerezo C. Uric acid and cardiovascular risk considered: an update. *European Society of Cardiology.* 2012. – Available from: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-10/Uric-Acid-and-Cardiovascular-Risk-Considered-an-Update>.
30. Mannino D, Tal-Singer R, Lomas D, et al. Plasma Fibrinogen as a Biomarker for Mortality and Hospitalized Exacerbations in People with COPD. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2015;2:23–34.
31. Faner R, Agusti A. Fibrinogen and COPD: Now what? *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5560468/>.
32. Gorbasy' IM. Shkala SCORE v Ukraïni: mozhlyvist' vikorystannya (Scale SCORE in Ukraine: the possibility of vicarities). *Mediks. Antieydzhing.* 2010;2:22–26.
33. Collins G, Altman D. External validation of QDSCORE(®) for predicting the 10-year risk of developing Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2011;28:599–607.

ЕОЗИНОФИЛЬНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СОЧЕТАНИИ
С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ, КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ,
РИСКИ РАЗВИТИЯ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

Ю.И. Фещенко, К.В. Назаренко

Резюме

Целью исследования было определение особенностей течения сочетанной бронхообструктивной патологии и наличия коморбидных состояний в зависимости от эозинофильного эндотипа воспаления.

Результаты. Среди 140 больных с сочетанием бронхиальной астмы-хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ; АХП) у 63 % больных не было, а у 37 % – определялось эозинофильное воспаление. В группе обследованных с высокой эозинофилией крови выше было количество пациентов с аллергическими заболеваниями. Также у этих больных были более выражены ночные симптомы бронхообструкции с использованием скоропомощной терапии.

У больных АХП с высоким уровнем эозинофильного воспаления достоверно выше был индекс коморбидности Чарльсона, то есть у них было большее количество сопутствующих заболеваний и хуже прогноз выживания в течение 10 последующих лет.

У больных АХП с высоким уровнем эозинофильного воспаления чаще в анамнезе были гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и заболевания желудочно-кишечного тракта. Также для этих больных было характерно достоверное и значительное повышение уровня мочевой кислоты и фибриногена.

Больные АХП в основном относились к группе умеренного риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE (1–5 %), однако достоверно выше был балл SCORE больных АХП с высоким уровнем эозинофильного воспаления. Риск развития сахарного диабета на протяжении последующих 10 лет (по шкале QDiabetes) у всех больных АХП был довольно значительным, с достоверным преобладанием риска у пациентов АХП с высоким уровнем эозинофильного воспаления.

Выводы. Определение эозинофильного эндотипа воспаления у больных с сочетанием бронхиальной астмы и ХОЗЛ привело к выделению группы больных с высоким показателем коморбидной патологии и с худшим прогнозом выживания, а также с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и развития сахарного диабета.

Ключевые слова: сочетание бронхиальной астмы и ХОЗЛ, эозинофильное воспаление, коморбидная патология.

Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2017, № 3

Ю.И. Фещенко, академик НАМН Украины, профессор, директор

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины»

ул. Амосова, 10, г. Киев, Украина, 03038; тел.: +38 (044) 275-04-02; +38 (044) 275-21-18; e-mail: admin@ifp.kiev.ua

EOSINOPHILIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH ASTHMA COMBINED WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY
DISEASE, CLINICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS, THE RISK OF COMORBIDITIES.

Y. Feschenko, K. Nazarenko

Abstract

Aim of the study was to determine the features of the course of the asthma-COPD overlap (ACO), and the presence of comorbid conditions depending on eosinophilic inflammation endotype.

Results. Among the 140 patients with ACO in 63 % was not, and 37 % cases – was eosinophilic blood inflammation. In the group with high blood eosinophilia was higher number of patients with allergic diseases. Also, these patients had more pronounced nocturnal symptoms.

In patients with high eosinophilic inflammation Charlson comorbidity index was significantly higher, they had a greater number of comorbidities and worse prognosis of 10 year survival.

Patients with high eosinophilic inflammation more often had hypertension, coronary heart disease, diabetes and gastrointestinal pathologies. Also these patients had significant and substantial increase levels of uric acid and fibrinogen.

ACO patients is mainly related to a group of moderate cardiovascular risk (SCORE scale 1-5 %), but SCORE index was significantly higher in patients with high eosinophilic inflammation. The risk of developing diabetes over the next 10 years (QDiabetes scale) in all ACO patients was quite high, with significant prevalence in patients with high eosinophilic inflammation.

Conclusion. Definition of eosinophilic inflammation endotype in patients with ACO has led to the separation of the group of patients with high level of comorbid pathology and poorer prognosis of survival and high cardiovascular risk and risk of development of diabetes.

Key words: combination of asthma and COPD, eosinophilic inflammation, comorbid pathology.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2017, 3

Y.I. Feschenko, Academician of NAMS of Ukraine, Professor

Director of SO «National Institute of phthisiology and pulmonology named after F.H. Yanovskyi NAMS of Ukraine»

10, M. Amosova str., Kyiv, Ukraine, 03038; tel.: +38 (044) 275-04-02; +38 (044) 275-21-18; e-mail: admin@ifp.kiev.ua