

# Порівняльна ефективність застосування модифікатора лейкотриєнів та інгаляційних кортикостероїдів у комплексному лікуванні стероїд-наївних хворих на бронхіальну астму, що поєднана з хронічним обструктивним захворюванням легень із нейтрофільним типом запалення

Ю. І. Фещенко<sup>ID A,C,E,F</sup>, Л. О. Яшина<sup>ID A,C,E,F</sup>, В. І. Ігнат'єва<sup>ID A,B,C,D</sup>,  
М. О. Полянська<sup>ID \*C,D,E</sup>, С. Г. Опімах<sup>ID C,D,E</sup>, І. В. Зволь<sup>ID B</sup>, С. М. Москаленко<sup>ID B</sup>,  
Г. Л. Гуменюк<sup>ID C</sup>, Н. А. Власова<sup>ID B</sup>, Л. А. Галай<sup>B</sup>

ДУ «Національний інститут фізіотерапії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ

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

## Ключові слова:

бронхіальна  
астма, хронічне  
обструктивне  
захворювання  
легень, лікування.

Запорізький  
медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 4(127).  
С. 516-523

\*E-mail:  
polianska@ifp.kiev.ua

**Мета роботи** – оцінити ефективність і переносність модифікатора лейкотриєнів та інгаляційного глюкокортикостероїда в комплексній терапії з тривалої дії β<sub>2</sub>-агоністом формотеролом у стероїд-наївних хворих на бронхіальну астму (БА), що поєднана з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) із нейтрофільним типом запалення.

**Матеріали та методи.** Після письмової згоди 30 хворих на БА, що поєднана з ХОЗЛ із вмістом нейтрофілів у крові >4000 мкл, рандомізовані у співвідношенні (1:1): I група отримувала базисну терапію – комбінований препарат будесонід/формотерол 160/4,5 мкг/доза по 1 вдиху двічі на добу; II група – монтелукаст по 1 таблетці (10 мг) 1 раз на добу та інгаляції формотеролу 12 мкг/доза по 1 вдиху двічі на добу. Тривалість терапії – 12 тижнів. Під час обстеження всім пацієнтам застосували загальноклінічні методи, використали опитувальники з контролю БА, ХОЗЛ, виконали дослідження толерантності до фізичного навантаження (тест із 6-хвилинною ходьбою), функції зовнішнього дихання, здійснили оцінювання якості життя до та після завершення курсу лікування.

**Результати.** У пацієнтів, які отримували комбінацію будесонід/формотерол, покращилися клінічні симптоми: вірогідно ( $p < 0,05$ ) збільшився загальний бал тесту контролю астми (ACT), зменшилися середній бал опитувальника щодо контролю астми (ACQ), задишка (за шкалою mMRC), симптоми ХОЗЛ. Вірогідно ( $p < 0,05$ ) поліпшилися показники функції зовнішнього дихання, визначили істотне зменшення бронхообструкції на рівні великих, середніх і дрібних бронхів. Вірогідно поліпшилася переносність фізичних навантажень. Статистично вірогідну динаміку показників, що вивчали, у хворих II групи не зафіксували. Пацієнти обох груп визначили тенденцію до покращення якості життя. У хворих I групи спостерігали зменшення обмеження діяльності та загального бала опитувальника якості життя госпіталю Святого Георгія (SGRQ).

**Висновки.** Комбінація інгаляційного кортикостероїда та формотеролу виявилась ефективнішою, ніж модифікатор лейкотриєнів і формотерол у стероїд-наївних хворих на БА, що поєднана з ХОЗЛ із нейтрофільним типом запалення.

## Key words:

bronchial asthma,  
chronic obstructive  
lung disease,  
treatment.

Zaporozhye  
medical journal  
2021; 23 (4), 516-523

## Comparative efficacy of leukotriene modifier and inhaled corticosteroids in the complex treatment of steroid-naive patients with bronchial asthma combined with chronic obstructive pulmonary disease with neutrophilic type of inflammation

Yu. I. Feshchenko, L. O. Yashyna, V. I. Ihnatyeva, M. O. Polianska, S. H. Opimakh, I. V. Zvol, S. M. Moskalenko,  
H. L. Humeniuk, N. A. Vlasova, L. A. Halai

**The aim:** to compare the efficacy and tolerability of the leukotriene modifier and inhaled corticosteroids in combination with long-acting β<sub>2</sub>-agonist formoterol in steroid-naive patients with asthma combined with COPD with neutrophilic inflammation.

**Materials and methods.** After obtaining the written consent, 30 patients with asthma combined with COPD and a number of blood neutrophils >4000/μl were randomized (1:1): group I – received a fixed combination of budesonide/formoterol 160/4.5 μg/1 inhalation twice daily as a basic therapy; group II – montelukast 1 tab. (10 mg) once daily and inhalation of formoterol 12 mcg/dose twice daily. The duration of therapy was 12 weeks. General clinical methods, asthma control questionnaires, COPD questionnaire, physical tolerance evaluation (6-minute walk test), pulmonary function tests, quality of life assessment were performed to all the patients before and after the treatment course studied.

**Results.** The combination of budesonide/formoterol improved clinical symptoms – significantly ( $P < 0.05$ ) increased the total ACT score, decreased the average ACQ score, shortness of breath (mMRC scale), COPD symptoms. PFT indices were improved significantly ( $P < 0.05$ ), bronchoobstruction at the level of large, medium and small bronchi was significantly reduced. Physical tolerance was significantly improved. There were no statistically significant dynamics of the studied indices in patient group II. The patients of both groups showed a tendency to improve their quality of life. In patients of I group, there was a significant decrease in activity limitations and the total SGRQ score.

**Conclusions.** The combination of inhaled corticosteroid/formoterol has proven to be more effective than the leukotriene modifier or formoterol in steroid-naive patients with asthma combined with COPD and neutrophilic inflammation.

## Сравнительная эффективность применения модификатора лейкотриенов и ингаляционных кортикостероидов в комплексном лечении стероид-наивных больных бронхиальной астмой, сочетанной с хроническим обструктивным заболеванием лёгких с нейтрофильным типом воспаления

Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, В. И. Игнатъева, М. А. Полянская, С. Г. Опимах, И. В. Зволь, С. М. Москаленко, Г. Л. Гуменюк, Н. А. Власова, Л. А. Галай

**Цель работы** – оценить эффективность и переносимость модификатора лейкотриенов и ингаляционного глюкокортикоидного препарата в комплексной терапии с длительного действия β<sub>2</sub>-агонистом формотеролом у стероид-наивных больных бронхиальной астмой (БА), сочетанной с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) с нейтрофильным типом воспаления.

**Материалы и методы.** После получения письменного согласия 30 больных БА, сочетанной с ХОЗЛ с содержанием нейтрофилов в крови >4000/мкл, рандомизированы в соотношении (1:1): I группа в качестве базисной терапии получала комбинированный препарат будесонид/формотерол 160/4,5 мкг/доза по 1 вдоху дважды в сутки, II группа – монотерапия по 1 таблетке (10 мг) 1 раз в сутки и ингаляции формотерола 12 мкг/доза по 1 вдоху 2 раза в сутки. Длительность терапии составила 12 недель. В ходе обследования у всех больных применяли общеклинические методы, использовали опросники по контролю БА, ХОЗЛ, проведены исследования толерантности к физической нагрузке (тест с 6-минутной ходьбой), функции внешнего дыхания, оценивали качество жизни до и по окончании курса лечения.

**Результаты.** При применении комбинации будесонид/формотерол улучшились клинические симптомы: достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличился общий балл астма-контроль теста (ACT), уменьшились средний балл опросника по контролю астмы (ACQ), одышка (по шкале mMRC), симптомы ХОЗЛ. Достоверно ( $p < 0,05$ ) улучшились показатели функции внешнего дыхания, отмечено значительное уменьшение бронхообструкции на уровне крупных, средних и мелких бронхов. Достоверно улучшилась толерантность к физической нагрузке. Статистически достоверная динамика исследуемых показателей у больных II группы не отмечена. Пациенты обеих групп отмечали тенденцию к улучшению качества жизни. У больных I группы наблюдали достоверное уменьшение ограничения деятельности и общего балла опросника качества жизни Святого Георгия (SGRQ).

**Выводы.** Комбинация ингаляционного кортикостероида и формотерола оказалась более эффективной, чем модификатор лейкотриенов и формотерол у стероид-наивных больных БА, сочетанной с ХОЗЛ с нейтрофильным типом воспаления.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, хроническое обструктивное заболевание лёгких, лечение.

Запорожский  
медицинский журнал.  
2021. Т. 23, № 4(127).  
С. 516-523

Бронхіальна астма (БА), поєднана з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), характеризується обмеженням повітряного потоку, що персистує, з кількома ознаками, зазвичай характерними для астми, і кількома ознаками, притаманними для ХОЗЛ. Астма-ХОЗЛ перехрест має кілька різних механізмів запалення, що лежать в основі його патогенезу [1–5].

Особливої уваги потребують стероїд-наївні (ніколи не отримували лікування глюкокортикостероїдами) хворі на БА, що поєднана з ХОЗЛ із нейтрофільним типом запалення.

Нейтрофільний тип запалення [5–8,16] асоціюється з частими респіраторними інфекціями в анамнезі, тяжчим перебігом захворювання, гіршими показниками легеневої функції, більшою легеневою гіперінфляцією та потовщенням стінок бронхів. Крім клінічних ознак БА та ХОЗЛ, у цих хворих визначають фіксовану бронхообструкцію (після проби з бронхолітиком співвідношення об'єму форсованого видиху за 1 с (FEV<sub>1</sub>) до форсованої життєвої ємності легень (FVC) – FEV<sub>1</sub>/FVC <70 %). Тому такі хворі потребують ретельного дообстеження та призначення патогенетично обґрунтованого лікування.

Згідно з вітчизняними рекомендаціями та керівництвом GINA [9,10], лікування хворих на БА, що поєднана з ХОЗЛ, рекомендується починати як при БА, використовуючи сходиноків підхід. Лікування починається з призначення низьких доз інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) як базисної (контролювальної) терапії. На другій сходинці рекомендовано застосовувати низькі дози ІКС у комбінації з тривалої дії бронходилататором бета2-агоністом формотеролом (ІКС/формотерол) або модифікаторів лейкотриєнів як препаратів вибору.

Враховуючи, що нейтрофільне запалення пов'язане з тяжчим перебігом захворювання, фіксованою бронхообструкцією, для лікування стероїд-наївних хворих на БА, що поєднана з ХОЗЛ із нейтрофільним типом запалення, застосували 2 режими базисної терапії, які рекомендовані на другій сходинці. Порівнювали ефективність обох режимів лікування – ІКС/формотерол і модифікаторів лейкотриєнів у поєднанні з формотеролом.

### Мета роботи

Оцінити ефективність і переносність модифікатора лейкотриєнів та інгаляційного глюкокортикостероїда в комплексній терапії з тривалої дії β<sub>2</sub>-агоністом формотеролом у стероїд-наївних хворих на бронхіальну астму, що поєднана з хронічним обструктивним захворюванням легень із нейтрофільним типом запалення.

### Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь хворі, які перебували під амбулаторним спостереженням в ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України». Перед початком дослідження пацієнтам запропонували взяти в ньому участь, розповіли про цілі, завдання, процедури дослідження, ознайомили з альтернативними можливостями лікування захворювання, видали форму інформованої згоди на участь у дослідженні. Процедуру підписання форми інформованої згоди здійснили відповідно до правил і вимог Належної клінічної практики (GCP).

Критерії залучення в дослідження:

- чоловіки або жінки віком понад 18 років;
- наявність бронхіальної астми згідно з критеріями, що визначені в наказі МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі» («Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Бронхіальна астма»); і ХОЗЛ відповідно до критеріїв, що визначені в наказі МОЗ України № 555 від 08.10.2013 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічне обструктивне захворювання легень» [11, 12];
- пацієнти ніколи не отримували глюкокортикостероїди для лікування БА та ХОЗЛ;
- відсутність загострень у хворих на БА, що поєднана з ХОЗЛ;
- відсутність змін у базисній терапії протягом останніх трьох місяців;
- концентрація нейтрофілів у крові  $>4000/\text{мкл}$ ;
- можливість і бажання пацієнта брати участь у дослідженнях, наявність письмової інформованої згоди на участь у добровільних дослідженнях за підписом хворого.

Критерії виключення з дослідження:

- наявність у хворого інших тяжких захворювань (туберкульоз, онкологічні захворювання, СНІД, декомпенсована печінкова, ниркова недостатність тощо), що суттєво впливають на його стан, клінічні та лабораторні показники, лікування;
- наявність протипоказань до застосування інгальційних кортикостероїдів,  $\beta_2$ -агоністів, модифікатора лейкотриєнів;
- якщо виникло серйозне або неочікуване побічне явище;
- відмова пацієнтів від додаткових методів обстеження, а також відмова від участі в наукових клінічних дослідженнях.

У дослідженні взяли участь 30 хворих на БА, що поєднана з ХОЗЛ із нейтрофілічним типом запалення (вміст нейтрофілів у крові  $>4000/\text{мкл}$ ). Хворих рандомізували у співвідношенні (1:1): I група (15 хворих) як базисну терапію отримували комбінований препарат – фіксовану комбінацію будесонід/формотерол 160/4,5 мкг/доза по 1 вдиху двічі на добу; хворі II групи одержували в комплексному лікуванні монтелукаст по 1 таблетці (10 мг) 1 раз на добу та інгальції формотеролу 12 мкг/доза по 1 вдиху двічі на добу. Тривалість терапії – 12 тижнів.

Усім пацієнтам до та після завершення курсу лікування застосували загальноклінічні методи дослідження, використали опитувальники з контролю БА (ACT – астма-контроль тест, ACQ – опитувальник із контролю БА), CAT (тест оцінювання ХОЗЛ), здійснили дослідження фізичної толерантності (тест з 6-хвилинною ходьбою), дослідження функції зовнішнього дихання (спірометрія, бодіплетизмографія, дослідження сили дихальних м'язів і нейрореспіраторного драйву, імпульсна осцилометрія (IOC)), оцінювання якості життя (опитувальник госпіталю Святого Георгія (SGRQ)). Після курсу терапії лікар і пацієнт оцінювали ефективність лікування, переносність препарату та наявність побічних ефектів.

Накопичення даних та математичне опрацювання виконали за допомогою ліцензійних програмних продуктів, що входять у пакет Microsoft Office Professional 2003, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297. Статистичну обробку здійснили за допомогою математичних і статистичних можливостей MS Excel із наступною перевіркою вірогідності результату за допомогою критерію Стьюдента.

Лікування вважали ефективним, якщо воно мало позитивну оцінку і лікаря, й пацієнта, а також визначали покращення контролю захворювання та позитивну динаміку клінічних симптомів, функціональних показників за обраними методами досліджень, якості життя.

## Результати

Пацієнти обох груп статистично вірогідно не відрізнялися за віком і статтю, вагою, віком, коли почалося захворювання, показниками функції зовнішнього дихання та статусом куріння: в обох групах переважали жінки 86,7 % і 73,3 % відповідно; середній вік –  $59,9 \pm 3,5$  та  $58,9 \pm 3,1$  року; в пацієнтів захворювання почалась у дорослому віці – в  $47,8 \pm 4,0$  та  $44,1 \pm 1,5$  року в I та II групах відповідно. Більшість хворих в обох групах 66,7 % і 60,0 % мали часті респіраторні захворювання в дитинстві та продовжували періодично хворіти на респіраторні інфекції в дорослому віці.

Обстежені мали в середньому одне загострення астми протягом останнього року. Антибіотики під час лікування загострень отримували 66,7 % і 60,0 % пацієнтів I та II груп відповідно.

Майже однакова кількість хворих обох груп мала обтяжений алергологічний або atopічний анамнез: непереносність НПСВ визначили у 20,0 % хворих I групи та 21,3 % II групи, зв'язок симптомів із впливом алергенів 10 (66,7 %) пацієнтів I групи та 12 (80,0 %) II групи.

На зв'язок симптомів із фізичним навантаженням вказували 14 (93,3 %) пацієнтів I групи та 13 (86,7 %) II групи. Зв'язок симптомів із респіраторними інфекціями визначали всі 15 пацієнтів I групи та 14 (93,3 %) II групи. Психологічний стрес впливав на виникнення загострень в 11 (73,3 %) пацієнтів I групи і 9 (60,0 %) II групи.

У 11 (73,3 %) хворих I групи та 6 (40,0 %) II групи наявні супутні захворювання, діагностовані до залучення пацієнтів у дослідження. За характером супутньої патології пацієнти I і II груп не відрізнялися. Найчастіші супутні патології – алергічний риніт, ожиріння, захворювання серцево-судинної системи.

За типом запалення хворі I та II груп зіставні. Вміст нейтрофілів у крові пацієнтів I групи становив  $5242 \pm 452/\text{мкл}$ , у II –  $5824 \pm 561/\text{мкл}$ .

На початку дослідження в усіх хворих визначали неповний контроль астми: ACT –  $15,6 \pm 0,9$  та  $16,0 \pm 0,7$  бала; середній бал ACQ –  $2,5 \pm 0,2$  і  $2,2 \pm 0,2$  бала відповідно. Симптоми ХОЗЛ також турбували хворих: задишка за шкалою mMRC понад 2 бали –  $2,3 \pm 0,3$  і  $2,3 \pm 0,2$  бала в I та II групах, CAT –  $18,8 \pm 1,7$  та  $17,6 \pm 1,1$  бала відповідно.

Недостатній рівень контролю захворювання у хворих призводив до погіршення якості життя за всіма шкалами опитувальника госпіталю Святого Георгія.

**Таблиця 1.** Динаміка показників контролю БА та ХОЗЛ під впливом лікування (М ± m)

Показники, одиниці вимірювання	I група (n = 15)		II група (n = 15)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ACT, бали	15,6 ± 0,9	19,0 ± 0,7*	16,0 ± 0,7	16,7 ± 0,7
ACQ, бали	2,5 ± 0,2	1,8 ± 0,2*	2,2 ± 0,2	1,8 ± 0,2
mMRC, бали	2,3 ± 0,3	1,8 ± 0,2*	2,3 ± 0,2	2,2 ± 0,1
CAT тест, бали	18,8 ± 1,7	15,3 ± 1,4*	17,6 ± 1,1	16,0 ± 1,2

\*: статистично вірогідна відмінність показника до та після лікування,  $p < 0,05$ .

**Таблиця 2.** Показники легеневого об'єму, ємності, бронхіальної прохідності у хворих I та II груп до та після лікування (М ± m)

Показники, одиниці вимірювання	I група (n = 15)		II група (n = 15)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
R tot, %	167,5 ± 11,7	157,5 ± 6,4	175,0 ± 23,3	154,3 ± 18,7
IC, %	112,2 ± 7,1	119,0 ± 7,6	92,3 ± 7,2	101,8 ± 7,8
ERV, %	38,1 ± 9,0	44,9 ± 7,9	73,3 ± 14,3	75,3 ± 18,8
RV, %	147,9 ± 10,8	146,1 ± 10,7	140,6 ± 18,4	135,2 ± 14,6
ITGV, %	111,6 ± 6,5	110,4 ± 6,2	112,4 ± 9,2	108,5 ± 7,3
TLC, %	107,9 ± 6,2	110,0 ± 6,0	98,8 ± 4,5	100,8 ± 4,3
VC MAX, %	89,8 ± 4,7	94,8 ± 4,7	83,7 ± 5,9	89,7 ± 5,3
FVC, %	88,0 ± 4,2	97,7 ± 5,2*	83,9 ± 6,3	87,5 ± 6,8
FEV <sub>1</sub> , %	66,7 ± 2,8	75,4 ± 3,4*	63,6 ± 4,7	68,4 ± 4,6
FEV <sub>1</sub> /FVC max, %	64,4 ± 1,6	65,8 ± 1,4	62,6 ± 2,4	66,3 ± 2,6
PEF, %	72,0 ± 3,6	80,4 ± 3,5*	68,3 ± 6,2	74,4 ± 6,5*
MEF 75, %	43,2 ± 3,7	52,5 ± 3,5*	48,3 ± 5,5	54,4 ± 5,8
MEF 50, %	27,9 ± 2,6	33,8 ± 2,3*	27,5 ± 3,1	32,5 ± 4,1
MEF 25, %	27,3 ± 2,8	34,4 ± 3,0*	25,9 ± 3,0	30,7 ± 3,8

\*: статистично вірогідна відмінність показника до та після лікування ( $p < 0,05$ ).

В обстежених осіб показники функції зовнішнього дихання відповідали діагнозу і БА, і ХОЗЛ: у пацієнтів визначали зворотність бронхообструкції у пробі з 400 мг сальбутамолу (приріст FEV<sub>1</sub> – понад 200 мл і 12,0 %), більш характерна для астми, а співвідношення FEV<sub>1</sub>/FVC < 0,7 – типова риса ХОЗЛ.

На тлі помірних обструктивних порушень (FEV<sub>1</sub> у I групі становив 66,7 ± 2,8 %, а в II – 63,6 ± 4,7 % від нормативних) визначали помірні та суттєві порушення на рівні середніх і дрібних бронхів: MEF<sub>50</sub> та MEF<sub>25</sub> становили відповідно 27,9 ± 2,6 % та 27,3 ± 2,8 % у хворих I групи, 27,5 ± 3,1 % та 25,9 ± 3,0 % у пацієнтів II групи. На локалізацію обструкції здебільшого в дистальних відділах бронхіального дерева вказували також показники ІОС: встановили незначне збільшення резистентності на частоті 5 Гц (R at 5 Hz) і підвищення загального опору дихальної системи (імпеданс Z при 5 Гц становив у I групі 111,5 ± 6,7 %, у II – 116,1 ± 17,3 %).

У хворих обох груп виявили збільшені в понад 1,5 раза загальний бронхіальний опір і залишковий об'єм легень, а це вказувало на наявність гіперінфляції легень.

Визначали зменшення сили дихальної мускулатури під час вдиху P1max у I групі до 37,4 ± 4,0 %, у II – до 34,0 ± 5,2 %, під час видиху PEmax у I групі до 39,2 ± 7,5 %, у II – до 44,2 ± 5,8 %. Ці зміни супроводжувались збільшенням нейрореспіраторного драйву P0,1max у I групі до 151,2 ± 14,9 %, у II – до 162,4 ± 21,7 %.

Унаслідок бронхообструктивних порушень, про що свідчили показники функції зовнішнього дихання та виражені клінічні симптоми БА та ХОЗЛ, відбувалося зниження переносності фізичного навантаження. За результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою, на початку

дослідження пройдена дистанція становила в I групі 305,7 ± 22,0 м, у II – 295,3 ± 23,8 м.

Обидва режими лікування, що застосовували в пацієнтів, позитивно впливали на динаміку клінічних показників, але в I групі, де лікування здійснювали комбінованим препаратом будесонід/формотерол 160/4,5 мг по 1 вдиху двічі на добу протягом трьох місяців, спостерігали вираженішу позитивну динаміку. Так, вірогідно ( $p < 0,05$ ) покращився контроль астми, зменшилася задишка (табл. 1).

Базисне застосування дрібнодисперсного аерозолу ІКС як контролюваної терапії сприяло поліпшенню бронхіальної прохідності на рівні дрібних бронхів (табл. 2).

Застосування дрібнодисперсного аерозолу (завдяки його здатності проникати в дистальні відділи бронхіального дерева) призвело до збільшення бронхіальної прохідності на всіх рівнях, включаючи прохідність на рівні дрібних бронхів. У II групі достовірно збільшилася тільки пікова швидкість видиху (PEF), а інші показники – в межах відтворюваності.

Режими лікування, що досліджували, не впливали на силу дихальних м'язів і нейро-респіраторний драйв – після 3 місяців курсу лікування показники не змінилися.

Аналіз результатів імпульсної осцилометрії також не показав вірогідні зміни показників у процесі лікування в обох групах.

Поліпшення клінічних симптомів захворювання та зменшення бронхообструкції, про яке свідчили показники функції зовнішнього дихання, сприяло збільшенню толерантності до фізичних навантажень. Так, у I групі дистанція, яку пацієнти проходили за 6 хвилин, статистично збільшилася на 19 метрів – із 305,7 ± 22,0 м

**Таблиця 3.** Оцінка ефективності та переносності комплексного лікування стероїд-наївних хворих на БА, що поєднана з ХОЗЛ із нейтрофільним типом запалення ( $M \pm m$ )

Показник ефективності	I група (n = 15)				II група (n = 15)			
	Оцінка пацієнтом		Оцінка лікарем		Оцінка пацієнтом		Оцінка лікарем	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Суттєве поліпшення	6	40,0	6	40,0	1	6,7	1	6,7*
Незначне поліпшення	8	53,3	8	53,3	10	66,7	10	66,7
Суттєве + незначне поліпшення	14	93,3	14	93,3	11	73,4	11	73,4
Без змін	1	6,7	1	6,7	4	26,6	4	26,6
Погіршення	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Загалом	15	100	15	100	15	100	15	100

\*: статистично вірогідна відмінність показника між групами спостереження ( $p < 0,05$ ).

до  $324,7 \pm 23,1$  м,  $p < 0,05$ ; у II групі така дистанція залишилась майже на вихідному рівні –  $295,3 \pm 23,8$  м і  $300,1 \pm 23,5$  м відповідно. У хворих I групи після лікування визначили статистично вірогідне зменшення задишки за шкалою Борга: перед тестом – із  $2,4 \pm 0,2$  бала до  $2,0 \pm 0,2$  бала,  $p < 0,05$ ; після тесту – з  $3,5 \pm 0,2$  бала до  $3,0 \pm 0,2$  бала,  $p < 0,05$ .

Зменшення клінічних симптомів, поліпшення дихання сприяли покращенню якості життя хворих у I групі: вірогідно ( $p < 0,05$ ) зменшилася кількість симптомів – з  $60,0 \pm 6,0$  до  $42,5 \pm 5,9$ , обмеження діяльності – з  $26,9 \pm 2,3$  до  $22,3 \pm 2,6$  бала. Вірогідно та з мінімальною клінічно важливою різницею зменшився загальний показник – із  $31,4 \pm 2,2$  до  $25,0 \pm 2,4$  бала. У II групі не визначили статистично вірогідну різницю наведених доменів.

По завершенню курсу лікування оцінили ефективність і переносність обох режимів лікування. Враховували результати оцінювання ефективності й переносності лікування і лікарем, і пацієнтом (табл. 3).

У I групі хворих, які в базисній контролювальній терапії отримували комбінований препарат у складі будесоніду 160 мкг/доза та формотеролу 4,5 мкг/доза по 1 вдиху двічі на добу протягом 3 місяців, клініко-функціональну ефективність лікування зафіксували в 14 (93,3 %) пацієнтів, а в II групі – в 11 (73,3 %) хворих.

У двох групах ані пацієнт, ані лікар не визначили погіршення стану після лікування.

У I групі в 93,3 % хворих спостерігали поліпшення (40,0 % – суттєве, 53,3 % – незначне). Об'єктивна оцінка лікаря, заснована на динаміці клінічних і функціональних показників, збігалася з оцінкою пацієнтів. Лікування без змін визначили тільки в 1 хворого.

У II групі поліпшення спостерігали в 73,4 % хворих (6,7 % – суттєве, 66,7 % – незначне), 4 (26,7 %) хворих цієї групи не відчували змін, вважали свій стан стабільним. За оцінкою лікаря в тих самих 4 пацієнтів об'єктивних клініко-функціональних змін після завершення лікування не було, не виявили клінічно і статистично значущої динаміки клініко-функціональних показників, обраних за дизайном дослідження.

Пацієнти I і II груп добре переносили режими терапії, в жодного із них не виникли небажані явища протягом курсу лікування.

## Обговорення

В останні десятиріччя досягнуто прогресу в розумінні гетерогенності бронхіальної астми, ХОЗЛ, їхнього пе-

рехреста, клінічних маніфестацій і патофізіологічних механізмів, що зумовлюють той чи інший фено- або ендотип захворювань [15].

Нині діагностика та ведення еозинофільного ендотипу не викликають труднощів, цій проблемі присвячена увага багатьох вітчизняних й іноземних авторів. Щодо неоеозинофільного типу запалення при БА, що поєднана з ХОЗЛ, то праця на цю тему менше, переважна більшість дослідників шукає відповіді на питання щодо лікування тяжкого перебігу поєднання цих захворювань із застосуванням найновітніших технологій, які включають інгібітори цитокинових рецепторів, блокатори TNF- $\alpha$ , анти IL-6, анти IL-17, блокатори IL-1 $\beta$ , інгібітори кінази, інгібітори 5-ліпоксигеназа-активуючого протеїну тощо [13]. Пошуку варіантів персоналізованого лікування легкого та помірного перебігу сполучення цих бронхообструктивних захворювань із неоеозинофільним типом запалення майже не приділяється увага міжнародної медичної спільноти.

Терапія астма-ХОЗЛ перехресту легкого або помірного перебігу базується на інгаляційній терапії з застосуванням сходиноквого підходу, заснованого на контролі симптомів та анамнезі загострень [14].

У разі нечастих, невиражених симптомів хворі на астму та ХОЗЛ можуть отримувати однакове лікування – за потреби застосовувати бронхолітики короткої дії. Але при збільшенні тяжкості захворювань, а за рекомендаціями останніх років уже на ранніх стадіях, терапевтичні тактики різняться [14]: при астмі основними стають інгаляційні кортикостероїди (які при ХОЗЛ рекомендовані в разі збільшення вмісту еозинофілів у крові, при анамнезі загострень, коли хворі не відповідають або погано відповідають на призначення бронходилататрів); при ХОЗЛ – тривалій дії бронхолітики, які в монотерапії при астмі не застосовують (протипоказані).

Згідно з нашою розробкою, пропонуємо починати лікування стероїд-наївних хворих на БА, що поєднана з ХОЗЛ із нейтрофільним типом запалення, з другої сходинок лікування астми – застосування препарату вибору. При астмі на другій сходинок рекомендовано застосування низьких доз ІКС у комбінації з формотеролом (ІКС/формотерол) або модифікаторів лейкотриєнів як препаратів вибору [9,10]. При ХОЗЛ за наявності симптомів, відсутності або одному помірному загостренню за останні 12 місяців лікування рекомендовано починати з бронхолітика тривалої дії – бета2-агоніста або холінолітика [17]. Отже, наша концепція застосування монтелукасту (лікування легкої БА) та формотеролу

(лікування ХОЗЛ, група В) не суперечить міжнародним і вітчизняним настановам. Препарат порівняння – фіксована комбінація ІКС і тривалої дії бета2-агоніста (будесонід/формотерол).

Незважаючи на неозонофільний характер запалення в обстежених, спостерігали добре виражену позитивну динаміку більшості показників: клінічних (вірогідне,  $p < 0,05$  покращення контролю астми та ХОЗЛ), функціональних (покращення дихальних резервів, прохідності на рівні дрібних бронхів), поліпшення переносності фізичного навантаження, якості життя хворих із поєднаною патологією.

## Висновки

Аналіз результатів двох режимів лікування стероїд-наївних хворих на БА, що поєднана з ХОЗЛ із нейтрофільним типом запалення, із застосуванням модифікатора лейкотриєнів та ІКС, показав: призначення комбінованого препарату будесонід/формотерол (160/4,5) мкг/доза по 1 вдиху двічі на добу протягом 3 місяців сприяло вираженому:

1) зменшенню клінічних симптомів:

– збільшенню сумарного бала за тестом із контролю над астмою (ACT) із  $15,6 \pm 1,3$  до  $19,0 \pm 0,7$  бала,  $p < 0,05$ ; зменшенню сумарного бала за опитувальником із контролю симптомів астми (ACQ) з  $2,5 \pm 0,2$  бала до  $1,8 \pm 0,2$  бала,  $p < 0,05$ ;

– зменшенню сумарного бала за ХОЗЛ-тестом із  $18,8 \pm 1,7$  бала до  $15,3 \pm 1,4$  бала,  $p < 0,05$ ; шкалою задишки mMRC із  $2,5 \pm 0,2$  до  $1,8 \pm 0,2$  бала,  $p < 0,05$ , що свідчило про стабілізацію клінічних симптомів захворювання.

2) покращенню показників функції зовнішнього дихання: збільшенню FVC із  $88,0 \pm 4,2$  % до  $97,7 \pm 5,2$  %,  $p < 0,05$ ; FEV1 із  $66,7 \pm 2,8$  % до  $75,4 \pm 3,4$  %,  $p < 0,05$ ; PEF із  $72,0 \pm 3,6$  % до  $80,4 \pm 3,5$  %,  $p < 0,05$ ; MEF75 % із  $43,2 \pm 3,7$  % до  $52,5 \pm 3,5$  %,  $p < 0,05$ ; MEF50 % із  $27,9 \pm 2,6$  % до  $33,8 \pm 2,3$  %,  $p < 0,05$ ; MEF25 % із  $27,3 \pm 2,8$  % до  $34,4 \pm 3,0$  %,  $p < 0,05$ ; це свідчило про істотне зменшення бронхообструкції на рівні великих, середніх і дрібних бронхів.

3) покращенню переносності фізичного навантаження – збільшенню кількості пройдених метрів 6MWT на 19,0 м (із  $305,7 \pm 22,0$  м до  $324,7 \pm 23,1$  м,  $p < 0,05$ ).

4) поліпшення якості життя хворих – зменшення загального бала за опитувальником якості життя госпіталю Святого Георгія (SGRQ) з  $31,4 \pm 2,2$  до  $25,0 \pm 2,4$  бала,  $p < 0,05$ , оцінки симптомів з  $60,0 \pm 6,0$  бала до  $42,5 \pm 5,9$  бала,  $p < 0,05$ , обмеження діяльності з  $26,9 \pm 2,3$  до  $22,3 \pm 2,6$  бала,  $p < 0,05$ .

Застосування комбінованого препарату будесонід/формотерол виявилось ефективнішим порівняно з комбінацією монтелукаст + формотерол, що дало змогу досягти клініко-функціональної ефективності у 93,3 % хворих (на 20,0 % перевищує ефективність лікування монтелукастом із формотеролом).

Результати дають підставу рекомендувати комбінований препарат будесонід/формотерол (160/4,5 мкг/доза) по 1 вдиху двічі на добу як базисну терапію для

лікування стероїд-наївних хворих на БА, поєднану з ХОЗЛ із нейтрофільним типом запалення.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у продовженні пошуків та апробації нових патофізіологічно зумовлених методів лікування бронхіальної астми, що поєднана з хронічним обструктивним захворюванням легень, враховуючи їхні ендотипи.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України» «Розробити технологію лікування нейтрофільної бронхіальної астми поєднаної з хронічним обструктивним захворюванням легень з урахуванням їх ендотипів», № держреєстрації 0118U007363.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 22.03.2021

Після доопрацювання / Revised: 26.04.2021

Прийнято до друку / Accepted: 12.05.2021

## Відомості про авторів:

Фещенко Ю. І., професор, академік НАМН України, директор інституту ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-8650-0289](https://orcid.org/0000-0002-8650-0289)

Яшина Л. О., д-р мед. н., професор, зав. відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень, ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-4264-1207](https://orcid.org/0000-0002-4264-1207)

Ігнат'єва В. І., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень, ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-0604-4349](https://orcid.org/0000-0003-0604-4349)

Полянська М. О., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень, ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-0305-7988](https://orcid.org/0000-0003-0305-7988)

Опімах С. Г., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень, ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-4631-2048](https://orcid.org/0000-0002-4631-2048)

Зволь І. В., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень, ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-8533-2618](https://orcid.org/0000-0001-8533-2618)

Москаленко С. М., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень, ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-5017-0230](https://orcid.org/0000-0002-5017-0230)

Гуменюк Г. Л., д-р мед. наук, старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень, ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-8160-7856](https://orcid.org/0000-0001-8160-7856)

Власова Н. А., зав. відділення диференційної діагностики туберкульозу та неспецифічних захворювань легень, ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.  
ORCID ID: [0000-0002-7590-4704](https://orcid.org/0000-0002-7590-4704)

Галай Л. А., лікар-пульмонолог відділення диференційної діагностики туберкульозу та неспецифічних захворювань легень, ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.

#### Information about authors:

Feshchenko Yu. I., MD, PhD, DSc, Professor, Academician of NAMS of Ukraine, Director of SI "National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. H. Yanovskyi NAMS of Ukraine", Kyiv.

Yashyna L. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Diagnostic, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases, SI "National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. H. Yanovskyi NAMS of Ukraine", Kyiv.

Ihnatieva V. I., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Diagnostic, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases, SI "National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. H. Yanovskyi NAMS of Ukraine", Kyiv.

Polianska M. O., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Diagnostic, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases, SI "National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. H. Yanovskyi NAMS of Ukraine", Kyiv.

Opimakh S. H., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Diagnostic, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases, SI "National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. H. Yanovskyi NAMS of Ukraine", Kyiv.

Zvol I. V., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Diagnostic, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases, SI "National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. H. Yanovskyi NAMS of Ukraine", Kyiv.

Moskalenko S. M., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Diagnostic, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases, SI "National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. H. Yanovskyi NAMS of Ukraine", Kyiv.

Humeniuk H. L. MD, PhD, DSc, Senior Researcher of the Department of Diagnostic, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases, SI "National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. H. Yanovskyi NAMS of Ukraine", Kyiv.

Vlasova N. A., MD, Head of the Department of Differential Diagnostic of Tuberculosis and Non-specific Lung Diseases, SI "National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. H. Yanovskyi NAMS of Ukraine", Kyiv.

Halai L. A., MD, Pulmonologist of the Department of Differential Diagnostic of Tuberculosis and Non-specific Lung Diseases, SI "National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. H. Yanovskyi NAMS of Ukraine", Kyiv.

#### Сведения об авторах:

Фещенко Ю. И., профессор, академик НАМН Украины, директор ГУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», г. Киев.

Яшина Л. А., д-р мед. н., профессор, зав. отделением диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний лёгких, ГУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», г. Киев.

Игнатъева В. И., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний лёгких, ГУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», г. Киев.

Полянская М. А., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний лёгких, ГУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», г. Киев.

Опимак С. Г., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний лёгких, ГУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», г. Киев.

Зволь И. В., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний лёгких, ГУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», г. Киев.

Москаленко С. М., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний лёгких, ГУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», г. Киев.

Гуменюк Г. Л., д-р мед. наук, старший научный сотрудник отделения диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний лёгких, ГУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», г. Киев.

Власова Н. А., зав. отделением дифференциальной диагностики туберкулеза и неспецифических заболеваний лёгких, ГУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», г. Киев.

Галай Л. А., врач-пульмонолог отделения дифференциальной диагностики туберкулеза и неспецифических заболеваний лёгких, ГУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», г. Киев.

#### Список літератури

- [1] Global prevalence of asthma-COPD overlap (ACO) in the general population: a systematic review and meta-analysis / M. Hosseini et al. *Respiratory Research*. 2019. Vol. 20. Issue 1. P. 229. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1198-4>
- [2] Yanagisawa S., Ichinose M. Definition and diagnosis of asthma-COPD overlap (ACO). *Allergy International*. 2018. Vol. 67. Issue 2. P. 172-178. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.01.002>
- [3] Halpin D. What Is Asthma Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap? *Clinics in Chest Medicine*. 2020. Vol. 41. Issue 3. P. 395-403. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.06.006>
- [4] Asthma-COPD overlap syndrome-Coexistence of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in elderly patients and parameters for their differentiation / Y. Tochino, K. Asai, T. Shuto, K. Hirata. *Journal of General and Family Medicine*. 2017. Vol. 18. Issue 1. P. 5-11. <https://doi.org/10.1002/jgf2.2>
- [5] Gibson P. G., Foster P. S. Neutrophilic asthma: welcome back! *The European Respiratory Journal*. 2019. Vol. 54. Issue 5. P. 1901846. <https://doi.org/10.1183/13993003.01846-2019>
- [6] Neutrophilic Asthma Is Associated with Increased Airway Bacterial Burden and Disordered Community Composition / X. Yang et al. *BioMed Research International*. Vol. 2018. P. 9230234. <https://doi.org/10.1155/2018/923023>
- [7] Ray A., Kolls J. K. Neutrophilic Inflammation in Asthma and Association with Disease Severity. *Trends in Immunology*. 2017. Vol. 38. Issue 12. P. 942-954. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.07.003>
- [8] Thomson N. C. Novel approaches to the management of noneosinophilic asthma. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2016. Vol. 10. Issue 3. P. 211-234. <https://doi.org/10.1177/1753465816632638>
- [9] Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Updated 2020). *Global Initiative for Asthma*. 2020. URL: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report\\_20\\_06\\_04-1-wrms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wrms.pdf)
- [10] Адапована клінічна настанова, заснована на доказах. Бронхіальна астма / Ю. І. Фещенко та ін. Київ: Національна академія медичних наук України, 2020. 128 с.
- [11] Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі: наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0868282-13#Text>
- [12] Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень: наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0555282-13#Text>
- [13] Non-eosinophilic asthma: current perspectives / I. Esteban-Gorgojo et al. *Journal of Asthma and Allergy*. 2018. Vol. 11. P. 267-281. <https://doi.org/10.2147/JAA.S153097>
- [14] Maselli D. J., Hanania N. A. Management of asthma COPD overlap. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2019. Vol. 123. Issue 4. P. 335-344. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2019.07.021>
- [15] Boninic M., Usmani O. S. The role of the small airways in the pathophysiology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2015. Vol. 9. Issue 6. P. 281-293. <https://doi.org/10.1177/1753465815588064>
- [16] Особливості бронхіальної астми з нейтрофільним типом запалення / Ю. І. Фещенко та ін. *Астма та алергія*. 2019. № 3. С. 35-40. <https://doi.org/10.31655/2307-3373-2019-3-35-40>
- [17] Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. (2021 report). *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. 2021. URL: <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/>

## References

- [1] Hosseini, M., Almasi-Hashiani, A., Sepidarkish, M., & Maroufzadeh, S. (2019). Global prevalence of asthma-COPD overlap (ACO) in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research*, 20(1), Article 229. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1198-4>
- [2] Yanagisawa, S., & Ichinose, M. (2018). Definition and diagnosis of asthma-COPD overlap (ACO). *Allergology International*, 67(2), 172-178. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.01.002>
- [3] Halpin, D. (2020). What Is Asthma Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap? *Clinics in Chest Medicine*, 41(3), 395-403. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.06.006>
- [4] Tochino, Y., Asai, K., Shuto, T., & Hirata, K. (2017). Asthma-COPD overlap syndrome-Coexistence of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in elderly patients and parameters for their differentiation. *Journal of General and Family Medicine*, 18(1), 5-11. <https://doi.org/10.1002/jgf2.2>
- [5] Gibson, P. G., & Foster, P. S. (2019). Neutrophilic asthma: welcome back! *The European Respiratory Journal*, 54(5), Article 1901846. <https://doi.org/10.1183/13993003.01846-2019>
- [6] Yang, X., Li, H., Ma, Q., Zhang, Q., & Wang, C. (2018). Neutrophilic Asthma Is Associated with Increased Airway Bacterial Burden and Disordered Community Composition. *BioMed Research International*, 2018, Article 9230234. <https://doi.org/10.1155/2018/9230234>
- [7] Ray, A., & Kolls, J. K. (2017). Neutrophilic Inflammation in Asthma and Association with Disease Severity. *Trends in Immunology*, 38(12), 942-954. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.07.003>
- [8] Thomson, N. C. (2016). Novel approaches to the management of noneosinophilic asthma. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 10(3), 211-234. <https://doi.org/10.1177/1753465816632638>
- [9] Global Initiative for Asthma. (2020). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Updated 2020)*. [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report\\_20\\_06\\_04-1-wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf)
- [10] Feshchenko, Yu. I., Yashyna, L. O., Havrysiuk, V. K., Krakhmalova, O. O., Matiukha, L. F., Mostovyi, Yu. M., Pertseva, T. O., Polianska, M. O., Rekalova, O. M., Ostrovskiy, M. M., Zaikov, S. V., Konopkina, L. I., & Konstantynovych, T. V. (2020). *Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. Bronkhialna astma [Adapted evidence-based clinical guideline. Bronchial asthma]*. Natsionalna akademiia medychnykh nauk Ukrainy. [in Ukrainian].
- [11] Ministry of Health of Ukraine. (2013, October 08). *Pro zatverdzhennia ta vprovadzhenia medyko-tehnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry bronkhialnii astmi [On Approval and implementation of the technological medical documents on standardizing the management of bronchial asthma (No. 868)]*. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0868282-13#Text>
- [12] Ministry of Health of Ukraine. (2013, June 27). *Pro zatverdzhennia ta vprovadzhenia medyko-tehnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoriuvanni lehen [On Approval and implementation of the technological medical documents on standardizing the management of chronic obstructive pulmonary disease (No. 555)]*. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0555282-13#Text>
- [13] Esteban-Gorgojo, I., Antolin-Amérigo, D., Domínguez-Ortega, J., & Quirce, S. (2018). Non-eosinophilic asthma: current perspectives. *Journal of Asthma and Allergy*, 11, 267-281. <https://doi.org/10.2147/JAA.S153097>
- [14] Maselli, D. J., & Hanania, N. A. (2019). Management of asthma COPD overlap. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology*, 123(4), 335-344. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.07.021>
- [15] Bonini, M., & Usmani, O. S. (2015). The role of the small airways in the pathophysiology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 9(6), 281-293. <https://doi.org/10.1177/1753465815588064>
- [16] Feshchenko, Y. I., Yashyna, L. O., Ignatieva, V. I., Polianska, M. O., Nazarenko, K. V., Gumeniuk, G. L., Moskalenko, S. M., Opimakh, S. G., & Zvol, I. V. (2019). Osoblyvosti bronkhialnoi astmy z neutrofilnym typom zapalennia [Features of bronchial asthma with neutrophilic inflammation]. *Astma ta alerhiia*, (3), 35-40. <https://doi.org/10.31655/2307-3373-2019-3-35-40> [in Ukrainian].
- [17] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. (2021). *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. (2021 report)*. <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/>