

МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА НЕКОНТРОЛЬОВАНУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ З РЕАКТИВАЦІЄЮ ЕПШТЕЙН-БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ПОСТКОВІДНОМУ ПЕРІОДІ

Ю. І. Феценко^{1,A,F}, М. І. Линник^{1,A,D}, В. І. Ігнат'єва^{1,A,B,D}, М. О. Полянська^{1,A,E,F}, Г. Л. Гуменюк^{2,C,F}, С. Г. Опімах^{1,B,D,E}, І. В. Зволь^{1,B,C}, С. М. Москаленко^{1,B,C}, І. В. Чумак^{1,B}, Л. А. Галай^{1,B}, Н. А. Власова^{1,B}

¹Державна установа «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ, Україна

²Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

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

Резюме. Як до початку пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19), так і натеper проблеми неконтрольованої бронхіальної астми (БА) є надзвичайно актуальними. Захворювання на COVID-19 негативно впливає на контроль БА. Часто втрата контролю астми внаслідок перенесеного COVID-19 відбувається з причини вторинних інфекційних ускладнень, в тому числі реактивації хронічної Епштейн-Барр вірусної (Epstein-Barr virus, EBV) інфекції.

Мета роботи: розробити схему лікування хворих на неконтрольовану БА з реактивацією Епштейн-Барр вірусної інфекції у постковідному періоді та визначити її ефективність.

Матеріали та методи. Проаналізовані клініко-функціональні показники, лабораторні результати та дані комп'ютерної томографії органів грудної клітки (КТ ОГК) в динаміці у 114 хворих (у віці від 18 до 85 років) з постковідним синдромом, які знаходились на лікуванні в клінічних відділеннях Національного інституту фізичної та пульмонології Національної академії медичних наук України (НІФП НАМНУ). Серед них діагноз БА виявлено у 17 пацієнтів. Наявність вірусної інфекції Епштейн-Барр (EBV) визначали методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПАР) слини та зразків з носоглотки. Хворим з реактивацією EBV-інфекції проводили лікування, суть якого полягає у додатковому до базисної терапії БА призначенні: ацикловіру в таблетках, по 400 мг 4 рази на день протягом 20 діб; протекфлазиду по 15 крапель за 15–30 хв. до їжі 2 рази на добу протягом 2 міс та місцевої сануючої терапії. Контроль астми до та після лікування визначали за опитувальниками Астма Контроль Тест (АКТ) та Asthma Control Questionnaire (АСQ-7) згідно керівництва GINA-2022. Всім хворим проводилось дослідження функції зовнішнього дихання за даними спірометрії до та після їх лікування.

Результати. У 12 із 17 (70,6 %) хворих на БА з постковідним синдромом було виявлено реактивацію хронічної інфекції EBV і проведено їх лікування. Через 20 діб лікування у пацієнтів відзначалося покращення контролю над симптомами БА: АКТ збільшився з (11,4 ± 0,7) балів до (20,8 ± 0,7) балів, АСQ-7 зменшився з (2,6 ± 0,2) балів до (0,9 ± 0,1) балів, $p < 0,05$. Покращення стану спостерігалось у всіх хворих, а клінічна ефективність лікування відносно контролю над симптомами (мінімально клінічно важлива різниця для показника АКТ — 3 бали, а для АСQ-7 — 0,5 балів) досягнута у 10 (83,3 %) з 12 хворих. Після лікування відбувалося покращення всіх показників спірометрії, а пікова швидкість видиху, об'єм форсованого видиху за 1 секунду та показники прохідності дихальних шляхів великого, середнього та малого калібру збільшилися з достовірно значимою відмінністю показників. Функціональна ефективність досліджуваної схеми лікування складала 75,0 %.

Висновки. Хворим на неконтрольовану БА з реактивацією EBV інфекції у постковідному періоді, у яких контроль симптомів захворювання неможливо досягти стандартними методами, додатково до базисного лікування показане призначення ацикловіру, протекфлазиду та місцевої сануючої терапії. Клінічна ефективність запропонованого лікування складає 88,3 %, а функціональна ефективність — 75,0 %.

Ключові слова: бронхіальна астма, контроль астми, COVID-19, постковідний період, Епштейн-Барр вірус.

Під час пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) метою лікування хворих на бронхіальну астму (БА) залишається досягнення повного контролю над симптомами захворювання і мінімізація майбутніх ризиків пов'язаної з астмою смертності, загострень, персистуючого обмеження дихального потоку та небажаних проявів терапії [18]. Незважаючи на різноманітність методів лікування, ефективність яких була доведена для більшості пацієнтів за умови регулярного прийому лікарських засобів, у реальному житті контроль над астмою все ж нижчий, ніж очікувалося, а тягар хвороби сильно впливає як на якість життя пацієнтів, так і на витрати на охорону здоров'я [36]. Такий стан існував як до початку

пандемії, так зберігається і натеper, коли проблеми неконтрольованої астми стали в деяких випадках ще більш складними [10].

Чинниками неконтрольованої астми є некоректна техніка інгаляційної терапії, погана прихильність до лікування, надмірне використання бронходилататорів короткої дії, супутня патологія, вплив несприятливих факторів навколишнього середовища або психосоціальні фактори. До супутніх патологічних станів, що впливають на погіршення симптомів астми, відносяться: тривожні розлади, депресія, ожиріння, загальна фізична детренованість, хронічний риносинусит, індукована ларингеальна обструкція, гастро-езофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), синдром обструктивного апное сну, бронхоектази, хвороби серця, кіфоз хребта внаслідок остеопорозу.

© Феценко Ю. І., Линник М. І., Ігнат'єва В. І., Полянська М. О., Гуменюк Г. Л., Опімах С. Г., Зволь І. В., Москаленко С. М., Чумак І. В., Галай Л. А., Власова Н. А., 2023

www.search.crossref.org

До несприятливих факторів відносяться також куріння тютюну, контакт з алергенами, забрудненим повітрям приміщень або на вулиці, прийом медикаментів (β -блокаторів або нестероїдних протизапальних препаратів). Серед інших причин поганого контролю є некоректно встановлений діагноз астми, коли симптоми спричинені альтернативними станами [14, 18].

Пандемія COVID-19 неоднозначно вплинула на можливість контролю БА. В керівництві GINA наголошено, що у пацієнтів, в яких астма легкого та середнього ступеню добре контролюється, немає підвищеного ризику тяжкого перебігу COVID-19 [18]. Незважаючи на це, загальні для всього людства негативні наслідки пандемії торкнулися і хворих на БА.

Коронавірусна хвороба, що швидко поширилася країнами та вразила велику кількість людей у всьому світі, надзвичайно вплинула на всі аспекти суспільства. Населення стикнулося з новими правилами, соціальними звичками та заходами. Через зміни повсякденного життя виникла значна кількість психологічних проблем, зокрема невизначеність, самотність, нудьга, втрата свободи, безробіття, фінансові проблеми, скорбота про смерть близьких, відсутність доступу до медичної допомоги, що збільшило частоту страху, невпевненості, тривожних розладів та депресії. Таким чином, пандемія спричинила кризу психічного здоров'я і має прямі чи непрямі психологічні та соціальні наслідки, що може мати довгостроковий вплив на здоров'я населення в цілому, а для хворих на БА є психосоціальними чинниками втрати контролю над астмою [15].

Під час захворювання на COVID-19 відбувається негативний вплив майже на всі системи організму [31]. Частота коморбідності при БА може сягати 89 %, тому втрата контролю астми внаслідок перенесеного COVID-19 може відбуватися через можливе погіршення перебігу супутніх захворювань [8]. Пацієнти з хронічними захворюваннями загалом, і БА зокрема, постраждали від пандемії COVID-19 як прямо, так і опосередковано [22]. Окрім захворюваності безпосередньо на COVID-19, пандемія порушила життя у соціальній та економічній сферах, а також спричинила вибірковість або неможливість отримання повноцінної планової медичної допомоги [17].

Поточним викликом для практичних лікарів є лікування хворих, що перенесли COVID-19, та повністю не одужали. SARS-CoV-2 примітний тим, що викликає віддалені ускладнення у багатьох пацієнтів. Стан, коли симптоми, що з'явилися під час гострої фази COVID-19, зберігаються протягом понад як 12 тижнів та ті, які не можуть бути пояснені іншими альтернативними діагнозами, визначають як постковідний синдром (Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги — The National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2020) [25]. Дані щодо частоти постковідного синдрому різняться. Загальна поширеність нових або постійних симптомів через 12 або більше тижнів

після гострої інфекції SARS-CoV-2 оцінюється приблизно в 20 % [33]. За іншими даними, постковідний синдром зустрічається у 50,9 % пацієнтів, що перенесли COVID-19, в тому числі у 58,2 % хворих на тяжку пневмонію, 36,6 % хворих на її легкий перебіг та 37,0 % осіб без пневмонії в гострий період захворювання [24]. При цьому поширеність постковідного синдрому серед хворих на астму складає до 56 % [26, 28].

Натепер розуміння як короткострокових, так і довгострокових ускладнень інфекції SARS-CoV-2 продовжує зростати. Так само, як існує неоднорідність гострої інфекційної фази, також існує неоднорідність віддалених ускладнень, які спостерігаються після хвороби COVID-19. Діапазон цих довготермінових ускладнень широкий, включаючи ураження серцево-судинної, дихальної, нервової, травної, імунної систем, кровотворення та шкіри [16]. Значне місце серед наслідків гострого COVID-19 посідають інфекційні ускладнення [9].

Інфекційним ускладненням COVID-19, які можуть спричинювати втрату контролю над астмою, приділяється недостатньо уваги з боку клініцистів. Ці ускладнення є різноманітними, мають бактеріальну, вірусну, грибкову етіологію, носять локальний (легеневий та позалегеневий) або генералізований характер [30]. Варто пам'ятати, що латентне інфікування вірусом Епштейн-Барр (Epstein-Barr virus, EBV) повсюдно поширене серед переважної більшості (90–95 %) дорослих людей [1]. EBV може реактивуватися в осіб з ослабленим імунітетом, в умовах стресу, а також при гострих інфекціях, що відбувається і при COVID-19 [19, 35]. Реактивація EBV розглядається як один із патогенетичних механізмів постковідного синдрому і зустрічається у двох третин осіб, які зазнали довготривалих ускладнень COVID-19 [27, 34].

За даними досліджень, які були проведені в Державній установі «Національний інститут фізотерапії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» (НІФП НАМНУ), визначено, що серед хворих на БА, госпіталізованих до пульмонологічного стаціонару в постковідному періоді, 70,6 % пацієнтів мають реактивацію хронічної інфекції Епштейн-Барр [6].

Згідно керівництва GINA схема ведення пацієнта з неконтрольованою астмою включає оптимізацію їх терапії та лікування супутніх захворювань. Щодо БА такими кроками є навчання пацієнта самоведенню астми, корекція техніки інгаляцій, вибір режиму лікування з використанням комбінації інгаляційного кортикостероїду (ІКС) та формотеролу в якості підтримуючої терапії та для полегшення симптомів астми. Шляхи оптимізації медикаментозної терапії неконтрольованої астми полягають у додаванні до середніх/високих доз ІКС бронходилататорів тривалої дії (β_2 -агоністів, холінолітиків), модифікаторів лейкотрієнів або призначення комбінованої терапії високими дозами ІКС/ β_2 -агоністів тривалої дії. Нефармакологічними заходами при неконтрольованій астмі є відмова від курін-

ня, фізична активність, здорове харчування, нормалізація маси тіла, очищення дихальних шляхів від слизу, вакцинація від грипу, дихальні вправи, уникнення алергенів для сенсibilізованих до них пацієнтів [18]. Так як причиною поганого контролю симптомів може бути некоректний діагноз астми, обстеження хворих на реактивацію хронічної інфекції Епштейн-Барр є важливим, адже може запобігти і гіпердіагностиці астми [2].

На сьогоднішній день актуальним є питання лікування неконтрольованої БА у хворих, що перенесли COVID-19 і страждають від реактивації хронічної інфекції Епштейн-Барр. У зв'язку з тим, що корекція супутніх захворювань є важливим елементом досягнення контролю над астмою, цілеспрямоване лікування вірусних ускладнень в цих хворих є необхідним.

Метою даної роботи було розробити схему лікування хворих на неконтрольовану бронхіальну астму з реактивацією Епштейн-Барр вірусної інфекції у постковідному періоді та визначити її ефективність.

Матеріали та методи. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи НІФП НАМНУ «Вивчити особливості патогенезу емфіземи легень у перехворівших на COVID-19 хворих на бронхіальну астму та розробити технологію їх лікування (клініко-експериментальні дослідження)», № держреєстрації 0122U000576 і виконана за кошти державного бюджету.

Проаналізовані клініко-функціональні показники, лабораторні результати та дані комп'ютерної томографії органів грудної клітки (КТ ОГК) в динаміці у 114 хворих з постковідним синдромом, які знаходились на лікуванні в клінічних відділеннях НІФП НАМНУ. Серед них діагноз БА виявлено у 17 пацієнтів, яких було включено у подальше дослідження.

Діагноз COVID-19 в гострий період захворювання встановлювався відповідно до діючих протоколів лікування коронавірусної хвороби «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого Наказом МОЗ України від 2 квітня 2020 р. № 762 (в редакції від 16 січня 2021 р.) [3].

Діагноз БА встановлювався відповідно до критеріїв Наказу № 868 МОЗ України від 08.10.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі» та відповідно поточній редакції міжнародного керівництва «Глобальна ініціатива з бронхіальної астми» (Global Initiative for Asthma, GINA-2022) [5, 18]. Контроль астми визначали за опитувальниками Астма Контроль Тест (АКТ) та Asthma Control Questionnaire (АСQ-7) згідно керівництва GINA-2022 [18].

Всім хворим проводилось дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) за даними спірометрії на спірометрі «Master Screen Pneumo» (Німеччина). Вивчались наступні показники ФЗД — життєва ємність легень (VC), форсована життєва ємність легень (FVC), об'єм форсованого

видиху за 1 с (FEV_1), максимальна об'ємна швидкість видиху при 25, 50, 75 % життєвої ємності легень (MEF_{25} , MEF_{50} , MEF_{75}), пікова швидкість видиху (PEF). Дослідження проводилось зранку, після 12–14 годинної перерви в прийманні ліків. Враховувалися і заносилися до індивідуальної карти пацієнта значення показників ФЗД, які були отримані через 15–30 хв після 4-х інгаляцій β_2 -агоністів короткої дії. Усі показники оцінювались у відсотковому співвідношенні до належних величин, а при застосуванні спірометрії враховувалися введені в програмне забезпечення референтні значення [20].

Наявність вірусної інфекції Епштейн-Барр (EBV) визначали методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПАР) слини та зразків з носоглотки [1]. КТ ОГК проводили на сканері Aquilion TSX-101A «Tochiba» (Японія) [12]. Фібробронхоскопія (ФБС) проводилася під місцевою анестезією бронхоскопом фірми «Olympus» (Японія) [23].

Накопичення даних та їх математична обробка проводилися за допомогою ліцензійних програмних продуктів. Статистична обробка виконувалася за допомогою математичних і статистичних можливостей MS Excel з наступною перевіркою достовірності результату за допомогою критерія Ст'юдента [29].

Результати дослідження та їх обговорення

Серед 114 хворих (у віці від 18 до 85 років) з постковідним синдромом, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в НІФП НАМНУ, 17 (14,9 %) пацієнтів перебували з приводу неконтрольованого перебігу БА. У 12 із 17 (70,6 %) хворих на БА з постковідним синдромом виявили реактивацію хронічної інфекції Епштейн-Барр [6].

Основа сучасної противірусної терапії при герпетичних вірусних інфекціях (ГВІ) становлять ациклічні аналоги нуклеозидів. Розрізняють індукційну і підтримувальну терапію ГВІ. Індукційна терапія призначається у разі первинної інфекції або при епізодах реактивації латентного і персистуючого вірусу. Першою лінією індукційної терапії при EBV є ацикловір і ганцикловір [4]. Противірусні препарати повинні забезпечувати високу концентрацію діючої речовини в епітеліальній тканині ротоглотки, де EBV проліферує та накопичується у високих титрах. За цією ознакою препаратом вибору є ацикловір. Також для ацикловіру притаманна добра переносимість при необхідності тривалого лікування ним. У зв'язку з тим, що симптоми захворювання при EBV інфекції обумовлені не тільки вірусною реплікацією, але й імунологічною відповіддю на EBV з боку циркулюючих В-клітин, противірусні препарати комбінують з імуномодуляторами для підвищення ефективного лікування хворих [11]. Як ад'ювантну терапію при EBV інфекції разом з ациклічними аналогами нуклеозидів можна застосовувати індуктори інтерферонів [4]. Одним з таких є протефлазид, який має пряму противірусну дію, індукує синтез інтерферонів та сприяє нормалізації показників місцевого імунітету [21].

Для терапії осіб з неконтрольованою БА та реактивацією EBV в постковідному періоді запропоновано лікування, суть якого полягає у призначенні до базисної терапії БА додатково: ацикловіру в таблетках по 400 мг 4 рази на день протягом 20 діб; протеклазиду по 15 крапель за 15–30 хвилин до їжі 2 рази на добу протягом 2 міс та місцевої сануючої терапії, яка складається з:

санації носоглотки 1 % спиртовим розчином хлорофіліпту (1/2 чайної ложки на 1/2 склянки фізіологічного розчину) або розчином морської солі 3–4 рази на добу протягом 10 діб;

інгаляції з 0,2 % розчином декасану вранці за допомогою небулайзера та інгаляції 10 % розчину ацетилицистеїну ввечері протягом 10 днів;

тубус-кварцу ендоназально та на мигдалини за стандартною методикою протягом 10 днів.

Оцінку ефективності лікування проводили через 20 діб від початку терапії.

Для оцінки ефективності запропонованого лікування усім хворим на БА з постковідним синдромом та реактивацією хронічної інфекції Епштейн-Барр (чоловіків — 6, жінок — 6, середній вік $(45,3 \pm 4,2)$ років) було проведено анкетування, проаналізовані клінічні симптоми, результати КТ ОГК та показники спірометрії в динаміці. Усі обстежені хворі до початку лікування мали неконтрольований перебіг астми за критеріями GINA (наявність денних симптомів астми частіше ніж двічі на тиждень, нічні пробудження та обмеження активності внаслідок астми, потреба в препаратах для полегшення симптомів астми частіше ніж двічі на тиждень) та скаржилися на кваліть, субфебрильну температуру тіла, біль або першіння в горлі, переважно нападopodobний кашель та задишку. За даними Астма Контроль Тесту (АКТ), всі хворі мали рахунок АКТ ≤ 15 балів, що свідчило про відсутність контролю симптомів. Згідно опитувальника Asthma Control Questionnaire (АСQ-7) середній бал також відповідав відсутності контролю над симптомами (АСQ $\geq 1,5$ балів) і складав $(2,6 \pm 0,2)$ балів (табл. 1).

Через 20 діб лікування у пацієнтів відмічалось покращення контролю над симптомами БА: АКТ складав $(20,8 \pm 0,7)$ балів, АСQ-7 — $(0,9 \pm 0,1)$ балів, зникали задишка, кваліть, біль або першіння в горлі, нападopodobний кашель, нормалізувалась температура тіла. Лише 2 хворих не досягли повного контролю над симптомами, хоча в динаміці їх показники збільшилися від 9 до 15 балів та від 12 до 19 балів за АКТ та зменшилися від 2,57 до 1,29 та від 2,86 до 1,43 балів за АСQ-7 відповідно. Ці результати є клінічно значимими, тому що мінімально клінічно важливою різницею для показника АКТ є 3 бали, а для АСQ-7 — 0,5 балів [13]. Покращення стану спостерігалось у всіх хворих, а клінічна ефективність запропонованої технології лікування в аспекті контролю над симптомами досягнута у 10 (83,3 %) із 12 пацієнтів.

Усім хворим було проведено спірометрію до та після проведеного лікування, результати якої наведені у табл. 2.

Таблиця 1. Контроль симптомів БА в обстежених хворих до та після лікування, n = 12 (M ± m)

Показники	До лікування	Після лікування
АКТ, бали	11,4 ± 0,7	20,8 ± 0,7*
АСQ бали	2,6 ± 0,2	0,9 ± 0,1*

Примітка: * — статистично достовірна відмінність показника до та після лікування ($p < 0,05$).

Результати спірометрії до лікування свідчили про відсутність тривалого контролю астми у досліджуваних хворих, що проявляється у формуванні фіксованої бронхіальної обструкції (за показником $FEV_1/FVC < 70,0\%$) та обструкції дрібних дихальних шляхів (MEF_{50} , $MEF_{25} < 50,0\%$). У 5 хворих мали місце змішані обструктивно-рестриктивні порушення ФЗД зі зниженням життєвої та форсованої життєвої ємностей легень нижче 80,0 % від належних величин [7].

Таблиця 2. Показники спірометрії в обстежених хворих до та після лікування, n = 12 (M ± m)

Показники	До лікування	Після лікування
VC, %	78,9 ± 4,4	87,0 ± 5,4
FVC, %	79,8 ± 4,5	88,1 ± 5,4
FEV_1 , %	63,6 ± 4,1	77,3 ± 4,3*
FEV_1/FVC , %	65,8 ± 3,1	72,5 ± 3,3
MEF_{75} , %	50,9 ± 6,0	65,9 ± 5,9*
MEF_{50} , %	36,3 ± 4,9	56,5 ± 7,0*
MEF_{25} , %	27,9 ± 3,3	40,9 ± 5,7*
PEF, %	71,4 ± 5,7	80,1 ± 6,0*

Примітка: * — статистично достовірна відмінність показника до та після лікування ($p < 0,05$).

Після лікування відбувалося покращення всіх показників ФЗД, а пікова швидкість видиху, об'єм форсованого видиху за 1 секунду та показники прохідності дихальних шляхів великого, середнього та малого калібрів збільшилися з достовірно значимою відмінністю показників. Мінімально клінічно важливою різницею для показника FEV_1 є 230 мл [32]. При застосуванні запропонованої схеми лікування покращення FEV_1 на 230 і більше мл мало місце у 9 із 12 хворих, а функціональна ефективність складала 75,0 %.

Дослідження в динаміці архівних даних КТ ОГК до COVID-19 або КТ ОГК, зроблених в гострий період захворювання, та КТ ОГК в постковідному періоді не виявило додаткових емфізематозних змін в паренхімі легень.

Клінічний випадок 1. Пацієнт М. з загостренням БА в постковідному періоді, 19 років. Поступив до інституту зі скаргами на приступи ядухи до 5 разів на добу (переважно рано вранці), задишку при фізичному навантаженні, першіння в горлі, малопродуктивний кашель, нежить, слюзотечу, слабкість, підвищення температури тіла у вечірній час до 37,0 °С. ПЛР-тест до SARS-Cov-2 виявився негативним. АКТ складав 14 балів.

Спостерігається з приводу БА та алергічного риніту з 6-річного віку. Загострення захворювань відбуваються у

середньому 2 рази на рік. Пацієнт отримує базисну терапію симбікортом (комбінований препарат у складі будесоніду 160 мкг/доза та формотеролу 4,5 мкг/доза) по 1 вдиху двічі на добу. Усуває напади астми салбутамолом. Двічі лікувався амбулаторно з приводу COVID-19, останній раз — у вересні 2021 р. Обидва випадки підтверджені позитивним ПЛР-тестом до SARS-Cov-2. В гострий період COVID-19 загострення БА на тлі базисної терапії не спостерігалось. Сімейним лікарем додатково до базисної терапії призначено: новерін 500 мкг 2 рази на добу протягом 10 діб, комплекс вітамінів D, С, цинку. Після проведеного лікування у пацієнта зберігались незначне першіння в горлі, кашель. Протягом наступних 3-х місяців дані симптоми посилювались — кашель став нападаподібним, з'явилися кволість і субфебрилітет, а симптоми астми поступово набували неконтрольованого перебігу. Посилення базисної терапії не призводило до покращення симптомів БА, у зв'язку з чим хворий був направлений до НІФП НАМНУ для дообстеження та лікування.

При дообстеженні отримав негативну ПЛР на COVID-19. Аналіз крові: лейкоцити $6,0 \times 10^9/\text{л}$ (гранулоцити — 60,7 %, лімфоцити — 34,1 %, моноцити — 5,2 %); еритроцити $5,1 \times 10^{12}/\text{л}$; тромбоцити — $245 \times 10^9/\text{л}$; ШОЕ — 2 мм/год. Відсутність лімфоцитозу та моноцитозу, які зазвичай виявляються при реактивації EBV в аналізі крові, може бути обумовлено імуносупресивною дією COVID-19, яка зберігається в постковідному періоді.

Призначене дообстеження пацієнта виявило: відсутність патогенної мікрофлори в мокротинні та позитивну ПЛР слини та матеріалу носоглотки на EBV, що свідчило про реактивацію герпесвірусної інфекції. При проведенні фібробронхоскопії (ФБС) під місцевою анестезією виявлено двобічний дифузний бронхіт I–II ступеня запалення. Оториноларинголог встановив наявність у пацієнта загострення хронічного тонзиліту та алергічного риніту. При дослідженні ФЗД (рис. 1) спостерігалось значне зниження показника FEV_1 до 66,8 % від належних величин, порушення прохідності дрібних та середніх дихальних шляхів (MEF_{50} , $MEF_{25} < 50,0$ % — 25,9 та 11,5 % відповідно).

Пацієнту додатково до базисної терапії БА призначено ацикловір 400 мг — по 1 таблетці 4 рази на день протягом 20 діб, протезлазид по 15 крапель за 15-30 хв до їжі 2 рази на добу протягом 2 міс та місцеву сануючу терапію носоглотки 1 % спиртовим розчином хлорофіліпту (по 1/2 чайної ложці на 1/2 склянки 0,9 % розчину хлориду натрію) 3-4 рази на добу протягом 10 діб; інгаляції з 0,2 % розчином декасану вранці за допомогою небулайзера та інгаляції 10 % розчину ацетилицистеїну ввечері протягом 10 днів; тубус-кварц ендоназально та на мигдалини за стандартною методикою протягом 10 днів. Через 20 діб у хворого досягнуто контроль над симптомами БА (АКТ дорівнював 23 бали), зникли першіння в горлі, кашель, нежить, сльозотеча, слабкість, нормалізувалась температура тіла.

Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського
НАМН України

Відділення диференційної діагностики, терапії
і клінічної фармакології захворювань легень

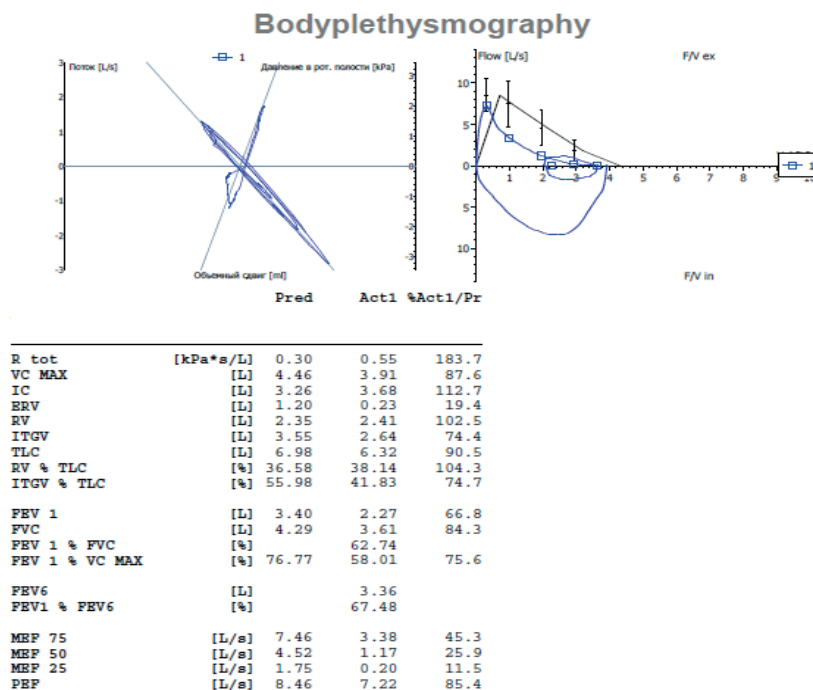


Рис. 1. Показники ФЗД хворого М. до лікування.

При дослідженні ФЗД після лікування (рис. 2) збільшилися показники FEV_1 до 73,7 % та відзначалося покращення прохідності дрібних та середніх бронхів з 11,5 до 18,9 % (MEF_{25}) та з 25,9 до 34,2 % (MEF_{50}).

Було порівняно архівні дані КТ ОГК до захворювання на COVID-19 та КТ ОГК в постковідному періоді (рис. 3 та 4).

Як видно з даних на рис. 3 та 4, середнє значення щільності становить (-885 HU) та (-891 HU) відповідно, тобто є стабільним. Це вказує на те, що за рік структура паренхіми легень не змінилась.

Клінічний випадок 2. Пацієнтка П. з загостренням БА в постковідному періоді, 68 років. Поступила до клініки НІФП НАМНУ зі скаргами на задишку при незначному фізичному навантаженні, першіння в горлі, нападаподібний кашель з виділенням густого мокротиння в невеликій кількості, осиплість голосу, нічні напади ядухи, утруднене носове дихання. ПЛР-тест до SARS-Cov-2 виявився негативним. АКТ складав 9 балів.

Діагноз при поступленні в стаціонар був наступним: бронхіальна астма, III ст., персистуюча середньої тяжкості, неконтрольована, загострення. Пацієнтка має супутні захворювання: гіпертонічна хвороба II ст. 2 ст. Ризик 4. ІХС: кардіосклероз. Повна блокада лівої ніжки пучка Гіса. Комбінована аортальна вада без переваги. СН

I ст. Гонартроз лівого колінного суглоба. Протезування правого колінного суглоба (2018 р.).

Пацієнтка спостерігається з приводу БА у пульмонолога протягом останніх 2-х років, отримує базисну терапію симбікортом (комбінований препарат у складі будесоніду 320 мкг/доза та формотеролу 9,0 мкг/доза) по 1 вдиху двічі на добу. Усуває напади астми додатковим прийомом симбікорту. В березні 2021 року лікувалася амбулаторно з приводу COVID-19, який підтверджено ПЛР-тестом до SARS-Cov-2. Пізніше отримувала стаціонарне лікування за національним протоколом. Виписана з покращенням стану, але пацієнтку продовжували турбувати першіння в горлі, нападаподібний кашель з виділенням густого мокротиння, нічні напади ядухи. Не дивлячись на посилення базисної терапії, призначення системних глюкокортикоїдів (дексаметазон 8 мг), моксифлоксацину (400 мг на добу протягом 7 діб), стан хворої не покращився. Для дообстеження та лікування направлена до НІФП НАМНУ.

При дообстеженні отримала негативний ПЛР-тест на SARS-Cov-2. Аналіз крові з розгорнутою лейкоцитарною формулою та загальний аналіз сечі — без особливостей. При дослідженні мокротиння патогенної мікрофлори не виявлено. Оториноларингологом встановлено наявність гострого катарального ринофаринголаринго-

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

Відділення диференційної діагностики, терапії
і клінічної фармакології захворювань легень

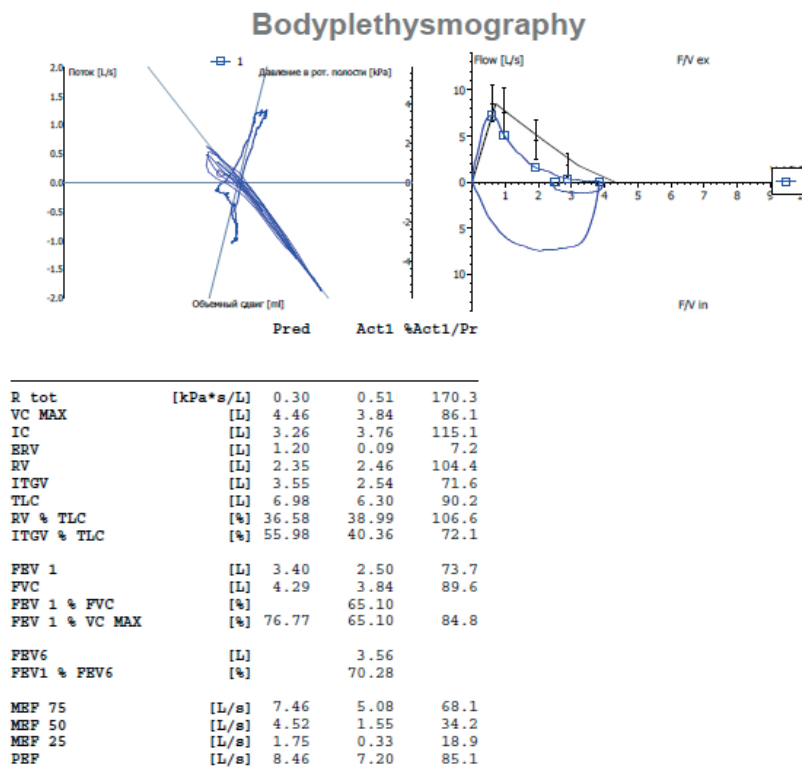


Рис. 2. Показники ФЗД хворого М. після лікування.

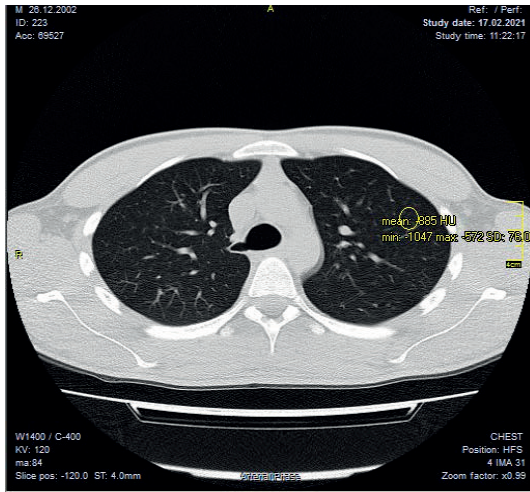


Рис. 3. Аксіальний зріз КТ ОГК хворого М. з денситометричними показниками до першого захворювання на COVID-19.

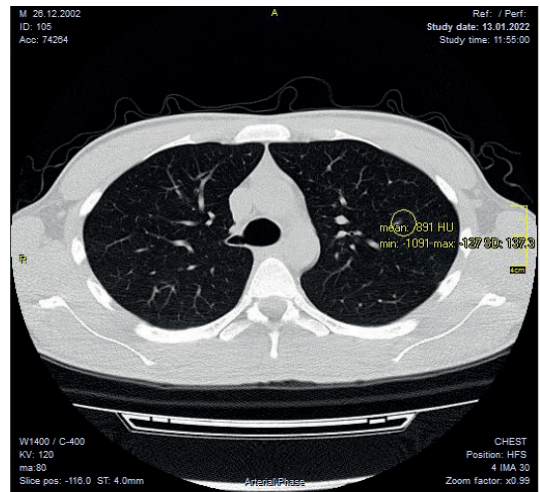


Рис. 4. Аксіальний зріз КТ хворого М. з денситометричними показниками на тому ж рівні в постковідному періоді (через 1 рік після першого дослідження).

трахеїту, загострення хронічного тонзиліту. Призначено дообстеження на вірус EBV методом ПЛР слини та матеріалу носоглотки. Отримано позитивний результат, що свідчило про реактивацію герпесвірусної інфекції. При проведенні ФБС під місцевою анестезією виявлено двобічний

дифузний бронхіт I-II ступеня запалення.

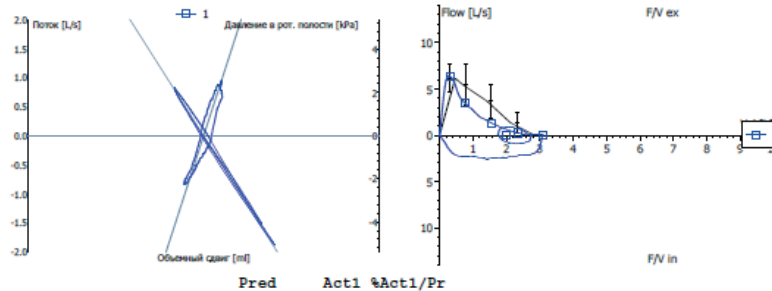
При дослідженні ФЗД показник FEV₁ становив 82,9 %, відзначалося порушення прохідності на рівні дрібних та середніх бронхів (MEF_{50'} — 35,1 %, MEF₂₅ — 17,8 % від належних величин) (рис. 5).

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

Відділення диференційної діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень



Bodyplethysmography



R tot	[kPa*s/L]	0.30	0.50	166.4
VC MAX	[L]	2.94	3.11	105.4
IC	[L]	2.15	2.77	128.9
ERV	[L]	0.79	0.33	42.0
RV	[L]	1.96	1.88	95.8
ITGV	[L]	2.76	2.21	80.3
TLC	[L]	5.10	4.99	97.8
RV % TLC	[%]	39.70	37.73	95.0
ITGV % TLC	[%]	54.86	44.42	81.0
FEV 1	[L]	2.39	1.98	82.9
FVC	[L]	2.83	3.11	109.6
FEV 1 % FVC	[%]	77.51	63.89	82.4
FEV 1 % VC MAX	[%]	77.51	63.89	82.4
FEV6	[L]		2.80	
FEV1 % FEV6	[%]		70.85	
MEF 75	[L/s]	5.39	3.42	63.4
MEF 50	[L/s]	3.68	1.29	35.1
MEF 25	[L/s]	1.32	0.23	17.8
PEF	[L/s]	6.14	6.33	103.2

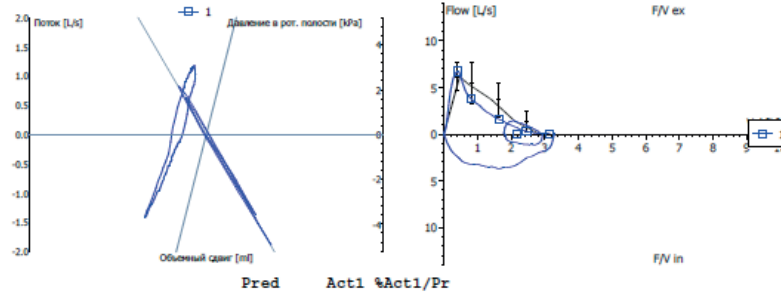
Рис. 5. Показники ФЗД хворої П. до лікування.

Національний інститут фізіотрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського
НАМН України



Відділення диференційної діагностики, терапії
і клінічної фармакології захворювань легень

Bodyplethysmography



R tot	[kPa*s/L]	0.30	0.44	147.5
VC MAX	[L]	2.94	3.28	111.3
IC	[L]	2.15	2.86	133.0
ERV	[L]	0.79	0.42	52.4
RV	[L]	1.96	1.62	82.3
ITGV	[L]	2.76	2.03	73.7
TLC	[L]	5.10	4.89	95.9
RV % TLC	[%]	39.70	33.03	83.2
ITGV % TLC	[%]	54.86	41.53	75.7
FEV1	[L]	2.39	2.17	90.8
FVC	[L]	2.83	3.12	110.1
FEV1 % FVC	[%]		69.64	
FEV1 % VC MAX	[%]	77.51	66.30	85.5
FEV6	[L]		2.96	
FEV1 % FEV6	[%]		73.40	
MEF 75	[L/s]	5.39	3.74	69.4
MEF 50	[L/s]	3.68	1.57	42.7
MEF 25	[L/s]	1.32	0.27	20.5
PBF	[L/s]	6.14	6.71	109.3

Рис. 6. Показники ФЗД хворої П. після лікування.

Хворій до базисної терапії БА додатково призначено: ацикловір 400 мг — по 1 таблетці 4 рази на день протягом 20 днів, протефлазид по 15 крапель за 15–30 хв до їжі 2 рази на добу протягом 2 міс та санації носоглотки 1 % спиртовим розчином хлорофіліпту (по 1/2 чайної ложці

на 1/2 склянки 0,9 % розчину хлориду натрію) 3–4 рази на добу протягом 10 днів; інгаляції з 0,2 % розчином декасану вранці за допомогою небулайзера та інгаляції 10 % розчину ацетилцистеїну увечері протягом 10 днів; тубускварц ендоназально та на мигдалини за стандартною

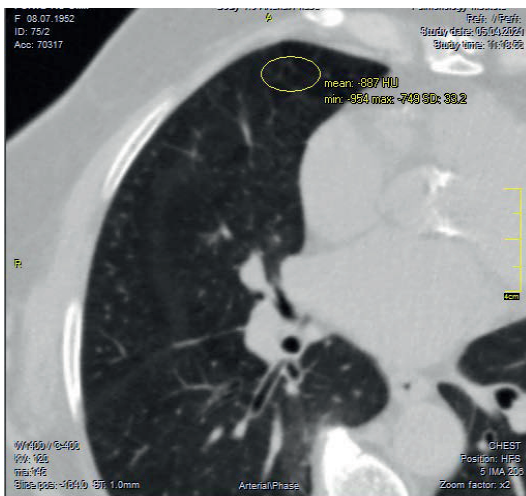


Рис. 7. Аксіальний зріз КТ ОГК хворої П. з денситометричними показниками в гострий період COVID-19.

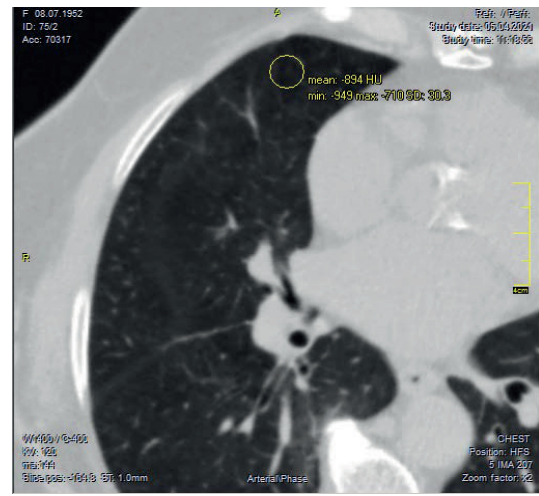


Рис. 8. Аксіальний зріз КТ ОГК хворої П. з денситометричними показниками на тому ж рівні в постковідному періоді (через 8 місяців після першого дослідження).

методикою протягом 10 днів. Через 20 діб у хворої досягнуто контроль над симптомами БА (АКТ дорівнював 20 балів), зникли задишка, першіння в горлі, нападаподібний кашель, осиплість голосу, нічні напади ядухи, відновилось носове дихання.

При дослідженні показників ФЗД після лікування відбулася нормалізація FEV_1 до 90,8 % від належних величин, покращилася прохідність середніх та дрібних бронхів — MEF_{50} з 35,1 до 42,7 % та MEF_{25} з 17,8 до 20,5 % (рис. 6).

Було порівняно дані КТ ОГК в гострий період COVID-19 та КТ ОГК через 8 місяців.

Як видно з даних рис. 7 та 8, середнє значення щільності паренхіми легень при першому та другому дослідженні на тому ж рівні становило (-887 НУ) та (-894 НУ) відповідно, що слід розцінювати як стабільну динаміку. Це вказує на те що за 8 місяців структура паренхіми легень не змінилась.

Таким чином, частою причиною неконтрольованого перебігу БА у хворих з постковідним синдромом є реак-

тивація хронічної інфекції Епштейн-Барр. Ефективним підходом до лікування таких хворих є призначення ацикловіру, протефлазиду та місцевої сануючої терапії додатково до базисної терапії БА.

Висновки:

1. В постковідному періоді хворим на БА, у яких контроль симптомів захворювання неможливо досягти стандартними методами лікування, доцільно проводити дообстеження на активність Епштейн-Барр вірусної інфекції.
2. Хворим на неконтрольовану БА з реактивацією Епштейн-Барр вірусної інфекції у постковідному періоді додатково до базисного лікування рекомендоване призначення ацикловіру, протефлазиду та місцевої сануючої терапії.
3. Клінічна ефективність запропонованого лікування складає 88,3 %, а функціональна ефективність — 75,0 %.

POSSIBILITIES OF TREATMENT OF THE PATIENTS WITH UNCONTROLLED BRONCHIAL ASTHMA WITH EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION REACTIVATION IN THE POST-COVID PERIOD

Yu. I. Feshchenko¹, M. I. Lynnyk¹, V. I. Ignatieva¹, M. O. Polianska¹, G. L. Gumeniuk^{1,2}, S. G. Opimakh¹, I. V. Zvol¹, S. M. Moskalenko¹, I. V. Chumak¹, L. A. Halai¹, N. A. Vlasova¹

¹SO "Yanovskyi National institute of phthysiology and pulmonology NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. Both before the beginning of the pandemic of the coronavirus disease (COVID-19), and now, the problems of uncontrolled bronchial asthma (BA) are extremely relevant. The COVID-19 negatively affects the control of BA. Often, loss of asthma control after acute COVID-19 occurs due to secondary infectious complications, including reactivation of chronic Epstein-Barr virus (EBV) infection.

The aim: to develop a treatment scheme for patients with uncontrolled asthma with reactivation of EBV infection in the post-COVID period and determine its effectiveness.

Materials and methods. Clinical and functional indicators, laboratory results and data of chest computed tomography (CT) in dynamics in 114 patients (aged 18 to 85 years) with post-COVID syndrome who were being treated in clinical departments of National institute of phthysiology and pulmonology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine (NIFP NAMNU) were analyzed. Among them, the diagnosis of BA was found in 17 patients. The presence of EBV infection was determined by PCR of saliva and nasopharyngeal samples. Patients with reactivation of EBV infection were treated additionally to the basic BA therapy with acyclovir, tablets, 400 mg 4 times a day for 20 days; 15 drops of proteflazid for 15-30 minutes before meals 2 times a day for 2 months and local healing therapy. Asthma control before and after treatment was determined by the Asthma Control Test (ACT) and Asthma Control Questionnaire (ACQ-7) according to the GINA-2022 guidelines. All patients underwent a study of the pulmonary function before and after treatment according to spirometry data.

Results. In 12 out of 17 (70.6 %) patients with BA with post-COVID syndrome, reactivation of chronic EBV infection was detected and treated. After 20 days of treatment, the patients had an improvement in the control of asthma symptoms: ACT increased from (11.4 ± 0.7) points to (20.8 ± 0.7) points, ACQ-7 decreased from (2.6 ± 0.2) points to (0.9 ± 0.1) points, $p < 0.05$. Improvement of the condition was observed in all patients, and the clinical effectiveness of treatment in terms of symptom control (minimum clinically important difference for the АКТ index — 3 points, and for ACQ-7 — 0.5 points) was achieved in 10 (83.3 %) of 12 patients. After treatment, all parameters of spirometry improved, and peak expiratory flow, forced expiratory volume in 1 second, and parameters of large-, medium-, and small- airway patency increased with reliably significant differences. The functional efficiency of the studied treatment regimen was 75.0 %.

Conclusions. For patients with uncontrolled BA with reactivation of EBV infection in the post-COVID period, in whom control of the symptoms of the disease cannot be achieved by standard methods, in addition to the basic treatment, the appointment of acyclovir, proteflazid and local healing therapy is indicated. The clinical effectiveness of the proposed treatment is 88.3 %, and the functional effectiveness is 75.0 %.

Key words: bronchial asthma, asthma control, COVID-19, post-COVID-19 period, Epstein-Barr virus.

ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С РЕАКТИВАЦИЕЙ ЭПШТЕЙН-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

Ю. И. Фещенко¹, Н. И. Линник¹, В. И. Игнатъева¹, М. А. Полянская¹, Г. Л. Гуменюк^{1,2}, С. Г. Опимах¹, И. В. Зволь¹, С.М. Москаленко¹, И. В. Чумак¹, Л. А. Галай¹, Н. А. Власова¹

¹ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», Киев, Украина

²Национальный университет здравоохранения Украины им. П. Л. Шупика, Киев, Украина

Резюме. Как до начала пандемии коронавирусной болезни (COVID-19), так и сейчас проблемы неконтролируемой бронхиальной астмы (БА) чрезвычайно актуальны. Заболевание COVID-19 негативно влияет на контроль БА. Часто потеря контроля астмы вследствие перенесенного COVID-19 происходит по причине вторичных инфекционных осложнений, в том числе реактивации хронической вирусной Эпштейн-Барр (Epstein-Barr virus, EBV) инфекции.

Цель работы: разработать схему лечения больных неконтролируемой БА с реактивацией Эпштейн-Барр вирусной инфекции в постковидном периоде и определить ее эффективность.

Материалы и методы. Проанализированы клинико-функциональные показатели, лабораторные результаты и данные компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) в динамике 114 больных (в возрасте от 18 до 85 лет) с постковидным синдромом, которые находились на лечении в клинических отделениях Национального института фтизиатрии и пульмонологии Национальной академии медицинских наук Украины (НИФП НАМНУ). Среди них диагноз БА выявлен у 17 пациентов. Наличие вирусной инфекции Эпштейн-Барр (EBV) определяли методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) слюны и образцов из носоглотки. Больным с реактивацией EBV-инфекции проводили лечение, суть которого состоит в дополнительном до базисной терапии БА назначении ацикловира в таблетках по 400 мг 4 раза в день в течение 20 суток; протефлазида по 15 капель за 15-30 мин до еды 2 раза в сутки в течение 2 месяцев и местной санирующей терапии. Контроль астмы до и после лечения определяли по опросникам Астма Контроль Тест (АКТ) и Asthma Control Questionnaire (ACQ-7) согласно руководству GINA-2022. Всем больным проводилось исследование функции внешнего дыхания до и после лечения по данным спирометрии.

Результаты. У 12 из 17 (70,6 %) больных БА с постковидным синдромом была выявлена реактивация хронической инфекции EBV и проведено лечение. Через 20 суток лечения у пациентов отмечалось улучшение контроля над симптомами БА: АКТ увеличился с (11,4 ± 0,7) баллов до (20,8 ± 0,7) баллов, ACQ-7 уменьшился с (2,6 ± 0,2) баллов до (0,9 ± 0,1) баллов, $p < 0,05$. Улучшение состояния наблюдалось у всех больных, а клиническая эффективность лечения относительно контроля над симптомами (минимально клинически важна разница для показателя АКТ — 3 балла, а для ACQ-7 — 0,5 баллов) достигнута у 10 (83,3 %) из 12 больных. После лечения происходило улучшение всех показателей спирометрии, а пиковая скорость выдоха, объем форсированного выдоха за 1 секунду и проходимость дыхательных путей большого, среднего и малого калибров увеличилась с достоверно значимым отличием показателей. Функциональная эффективность изучаемой схемы лечения составила 75,0 %.

Выводы. Больным неконтролируемой БА с реактивацией EBV инфекции в постковидном периоде, у которых контроль симптомов заболевания невозможно достичь стандартными методами, дополнительно к базисному лечению показано назначение ацикловира, протефлазида и местной санирующей терапии. Клиническая эффективность предлагаемого лечения составляет 88,3 %, а функциональная эффективность — 75,0 %.

Ключевые слова: бронхиальная астма, контроль астмы, COVID-19, постковидный период, Эпштейн-Барр вирус.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко ВО. Герпесвірусні інфекції у вагітних: проблеми клінічної, лабораторної діагностики та лікування. Клінічна імунологія. Аллергологія. Інфектологія. 2011;4(43):42–47.
2. Ігнат'єва ВІ. Реактивація вірусної інфекції Епштейн-Барр як одна із причин гіпердіагностики бронхіальної астми. Астма та алергія. 2020;1:54–62. DOI: 10.31655/2307-3373-2020-1-54-62.
3. Клінічне ведення пацієнтів з COVID-19: клінічна настанова від 16.01.2021 № КН 2021-762. МОЗ України. Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/mtd/koronavirusna-hvoroba-2019-covid-19/> (дата звернення: 22.09.2022).
4. Мальцев ДВ. Проект Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Герпетична інфекція». Клінічна імунологія. Аллергологія. Інфектологія. 2022;4:5(141–142):14–23.
5. Наказ 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». Київ: МОЗ України. 2013. 54 с.
6. Фещенко ЮІ, Линник МІ, Ігнат'єва ВІ, та ін. Особливості загострень бронхіальної астми в постковидному періоді. Астма та алергія. 2023;2:5–14. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-2-5-14.
7. Фещенко ЮІ, Яшина ЛО, Опімах СГ, Гуменюк ГЛ, та ін. Особливості уражень легень внаслідок COVID-19 у хворих першої хвилі пандемії (огляд літератури). Медичні перспективи. 2022;27(4):20–26. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.4.271118>.
8. Фещенко ЮІ, Яшина ЛО, Полянская МО, та ін. Коморбідність у хворих на бронхіальну астму та ризики тяжкого перебігу COVID-19: огляд літератури. Астма та алергія. 2022;3:41–49. DOI: 10.31655/2307-3373-2022-3-41-49.
9. Яковенко ОК, Линник МІ, Ігнат'єва ВІ, Гуменюк ГЛ, та ін. Інфекційні ускладнення дихальних шляхів і легень у пацієнтів із постковидним синдромом. Infusion & Chemotherapy. 2022;4:20–29. doi: 10.32902/2663-0338-2022-4-20-29.
10. Agondi RC, Menechino N, Marinho AKBB, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Worsening of asthma control after COVID-19. Front Med (Lausanne). 2022;9:882665. doi: 10.3389/fmed.2022.882665.
11. Andrei G, Trompet E, Snoeck R. Novel Therapeutics for Epstein-Barr Virus. Molecules. 2019;24(5):997. doi: 10.3390/molecules24050997.

REFERENCES

1. Boiko VO. Herpesvirusni infektsii u vahitnykh: problemy klinichnoi, laboratornoi diahnostyky ta likuvannia (Herpesvirus infections in pregnant women: problems of clinical, laboratory diagnosis and treatment). Klinichna imunolohiia. Alerholohiia. Infektolohiia. 2011;4(43):42–47.
2. Ignatieva VI. Epstein-Barr virus reactivation as one cause of overdiagnosis of bronchial asthma. Asthma and allergy. 2020;1:54–62. DOI: 10.31655/2307-3373-2020-1-54-62.
3. Klinichne vedennia patsiyentiv z COVID-19: klinichna nastanova vid 16.01.2021 № KN 2021-762 (Clinical management of patients with COVID-19: clinical guideline dated January 16, 2021 No. KN 2021-762). MOZ Ukraini. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/koronavirusna-hvoroba-2019-covid-19/> (last accessed: 22.09.2022).
4. Mal'tsev DV. Proekt Unifikovanoho klinichnogo protokolu pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoi) ta tretynnoyi (vysockspetsializovanoi) medychnoi dopomohy «Herpetychna infektsiya» (Project of the Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Herpetic infection"). Klinichna imunolohiia. Alerholohiia. Infektolohiia. 2022;4:5(141–142):14–23.
5. Nakaz MOZ Ukraini vid 08.10.2013 № 868 «Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia mediko-tehnologichnih dokumentiv zi standartizatsii medichnoi dopomohy pri bronhialniy astmi». Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) medichnoi dopomohy «Bronhialna astma» (Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 08.10.2013 № 868 "On Approval and Implementation of Medical-Technological Documents for the Standardization of Medical Aid in Bronchial Asthma". Unified clinical protocol for primary, secondary (specialized) medical care "Bronchial asthma"). Kyiv: MOZ Ukraini. 2013. 54 p.
6. Feshchenko YuI, Lynnyk MI, Ignatieva VI, et al. Features of the exacerbations of the bronchial asthma during post-COVID-19 period. Asthma and allergy. 2023;2:5–14. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-2-5-14.
7. Feshchenko YuI, Iashyna LA, Opimakh SG, Gumeniuk GL, et al. Lung impairment features due to COVID-19 in patients of the first wave of the pandemic (literature review). Medichni perspektivi. 2022;27(4):20–26. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.4.271118>.
8. Feshchenko YuI, Iashyna LA, Polianska MA, et al. Comorbidity in patients with Bronchial Asthma and Risks of Severe COVID-19. Asthma and allergy. 2022;3:41–49. DOI: 10.31655/2307-3373-2022-3-41-49.
9. Yakovenko OK, Lynnyk MI, Ignatieva VI, Gumeniuk GL, et al. Infectious complications of the respiratory tract and lungs in patients with post-COVID syndrome. Infusion & Chemotherapy. 2022;4:20–29. doi: 10.32902/2663-0338-2022-4-20-29.

12. Bhalla AS, et al. Imaging protocols for CT chest: A recommendation. *Indian J Radiol Imaging*. 2019;29(3):236–246. DOI: 10.4103/ijri.IJRI_34_19.
13. Bonini M, Di Paolo M, Bagnasco D, et al. Minimal clinically important difference for asthma endpoints: an expert consensus report. *Eur Respir Rev*. 2020;29(156):190137. doi: 10.1183/16000617.0137-2019.
14. Caminati M, Vaia R, Furci F, Guarneri G, Senna G. Uncontrolled Asthma: Unmet Needs in the Management of Patients. *J Asthma Allergy*. 2021;14:457–466. doi: 10.2147/JAA.S260604.
15. Cândido EL, Júnior JG. COVID-19 Syndemic, Government, and Impact on Mental Health: A Brazilian Reality. *Front Psychiatry*. 2021;12:671449. doi: 10.3389/fpsy.2021.671449.
16. Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022;322(1):C1–C11. doi: 10.1152/ajpcell.00375.2021.
17. Gertz AH, Pollack CC, Schultheiss MD, Brownstein JS. Delayed medical care and underlying health in the United States during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study. *Prev Med Rep*. 2022;28:101882. doi: 10.1016/j.pmedr.2022.101882.
18. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> (last accessed 15.11.2022).
19. Gold JE, Okaya RA, Licht WE, Hurley DJ. Investigation of Long COVID Prevalence and Its Relationship to Epstein-Barr Virus Reactivation. *Pathogens*. 2021;10(6):763. doi: 10.3390/pathogens10060763.
20. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70–e88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
21. Grynevych O, Borshov S, Matyash V, Momotiu L, Motuzka O, Yashchenko L. Proteflazid® effectiveness for prevention and treatment of acute viral respiratory infections in the conditions of COVID-19. *Pol Merkur Lekarski*. 2021;49(292):255–265.
22. Martinez FD. Asthma in the Time of COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(7):785–786. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.202102-0389ED>.
23. Mohan A, Madan K, Hadda V, et al. Guidelines for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: Joint Indian Chest Society/National College of chest physicians (I)/Indian association for bronchology recommendations. *Lung India*. 2019;36(Supplement):S37–S89. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_108_19.
24. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, et al.; COVID19-ALC research group. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021;82(3):378–383. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.004.
25. NICE guideline COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Available from: www.nice.org.uk/guidance/NG188 (last accessed 15.11.2022).
26. Palmon PA, Jackson DJ, Denlinger LC. COVID-19 Infections and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(3):658–663. doi: 10.1016/j.jaip.2021.10.072.
27. Peluso MJ, Deveau TM, Munter SE, et al. Impact of Pre-Existing Chronic Viral Infection and Reactivation on the Development of Long COVID. *medRxiv [Preprint]*. 2022:2022.06.21.22276660. doi: 10.1101/2022.06.21.22276660.
28. Philip KEJ, Buttery S, Williams P, et al. Impact of COVID-19 on people with asthma: a mixed methods analysis from a UK wide survey. *BMJ Open Respir Res*. 2022;9(1):e001056. doi: 10.1136/bmjresp-2021-001056.
29. Rahman JB Ab. Brief Guidelines for Methods and Statistics in Medical Research. Singapore: Springer, 2015. 108 p. DOI 10.1007/978-981-287-925-7.
30. Ripa M, Galli L, Poli A, Oltolini C, Spagnuolo V, Mastrangelo A, et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(3):451–457. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.10.021.
31. Saqib K, Qureshi AS, Butt ZA. COVID-19, Mental Health, and Chronic Illnesses: A Syndemic Perspective. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(4):3262. doi: 10.3390/ijerph20043262.
32. Santanello NC, Zhang J, Seidenberg B, Reiss TF, Barber BL. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? *Eur Respir J*. 1999;14(1):23–7. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14a06.x.
33. Scharf RE, Anaya JM. Post-COVID Syndrome in Adults - An Overview. *Viruses*. 2023;15(3):675. doi: 10.3390/v15030675.
34. Shafiee A, Aghajanian S, Athar MMT, Gargari OK. Epstein-Barr virus and COVID-19. *J Med Virol*. 2022;94(9):4040–4042. doi: 10.1002/jmv.27823.
35. Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH, Pintus G, Abou-Saleh H, Nasrallah GK. Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Front Oncol*. 2018;8:211. doi: 10.3389/fonc.2018.00211.
36. Yaghoubi M, Adibi A, Safari A, FitzGerald JM, Sadatsafavi M. The Projected Economic and Health Burden of Uncontrolled Asthma in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(9):1102–1112. doi: 10.1164/rccm.201901-0016OC.
10. Agondi RC, Menechino N, Marinho AKBB, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Worsening of asthma control after COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:882665. doi: 10.3389/fmed.2022.882665.
11. Andrei G, Trompet E, Snoeck R. Novel Therapeutics for Epstein-Barr Virus. *Molecules*. 2019;24(5):997. doi: 10.3390/molecules24050997.
12. Bhalla AS, et al. Imaging protocols for CT chest: A recommendation. *Indian J Radiol Imaging*. 2019;29(3):236–246. DOI: 10.4103/ijri.IJRI_34_19.
13. Bonini M, Di Paolo M, Bagnasco D, et al. Minimal clinically important difference for asthma endpoints: an expert consensus report. *Eur Respir Rev*. 2020;29(156):190137. doi: 10.1183/16000617.0137-2019.
14. Caminati M, Vaia R, Furci F, Guarneri G, Senna G. Uncontrolled Asthma: Unmet Needs in the Management of Patients. *J Asthma Allergy*. 2021;14:457–466. doi: 10.2147/JAA.S260604.
15. Cândido EL, Júnior JG. COVID-19 Syndemic, Government, and Impact on Mental Health: A Brazilian Reality. *Front Psychiatry*. 2021;12:671449. doi: 10.3389/fpsy.2021.671449.
16. Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022;322(1):C1–C11. doi: 10.1152/ajpcell.00375.2021.
17. Gertz AH, Pollack CC, Schultheiss MD, Brownstein JS. Delayed medical care and underlying health in the United States during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study. *Prev Med Rep*. 2022;28:101882. doi: 10.1016/j.pmedr.2022.101882.
18. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> (last accessed 15.11.2022).
19. Gold JE, Okaya RA, Licht WE, Hurley DJ. Investigation of Long COVID Prevalence and Its Relationship to Epstein-Barr Virus Reactivation. *Pathogens*. 2021;10(6):763. doi: 10.3390/pathogens10060763.
20. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70–e88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
21. Grynevych O, Borshov S, Matyash V, Momotiu L, Motuzka O, Yashchenko L. Proteflazid® effectiveness for prevention and treatment of acute viral respiratory infections in the conditions of COVID-19. *Pol Merkur Lekarski*. 2021;49(292):255–265.
22. Martinez FD. Asthma in the Time of COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(7):785–786. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.202102-0389ED>.
23. Mohan A, Madan K, Hadda V, et al. Guidelines for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: Joint Indian Chest Society/National College of chest physicians (I)/Indian association for bronchology recommendations. *Lung India*. 2019;36(Supplement):S37–S89. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_108_19.
24. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, et al.; COVID19-ALC research group. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021;82(3):378–383. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.004.
25. NICE guideline COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Available from: www.nice.org.uk/guidance/NG188 (last accessed 15.11.2022).
26. Palmon PA, Jackson DJ, Denlinger LC. COVID-19 Infections and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(3):658–663. doi: 10.1016/j.jaip.2021.10.072.
27. Peluso MJ, Deveau TM, Munter SE, et al. Impact of Pre-Existing Chronic Viral Infection and Reactivation on the Development of Long COVID. *medRxiv [Preprint]*. 2022:2022.06.21.22276660. doi: 10.1101/2022.06.21.22276660.
28. Philip KEJ, Buttery S, Williams P, et al. Impact of COVID-19 on people with asthma: a mixed methods analysis from a UK wide survey. *BMJ Open Respir Res*. 2022;9(1):e001056. doi: 10.1136/bmjresp-2021-001056.
29. Rahman JB Ab. Brief Guidelines for Methods and Statistics in Medical Research. Singapore: Springer, 2015. 108 p. DOI 10.1007/978-981-287-925-7.
30. Ripa M, Galli L, Poli A, Oltolini C, Spagnuolo V, Mastrangelo A, et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(3):451–457. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.10.021.
31. Saqib K, Qureshi AS, Butt ZA. COVID-19, Mental Health, and Chronic Illnesses: A Syndemic Perspective. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(4):3262. doi: 10.3390/ijerph20043262.
32. Santanello NC, Zhang J, Seidenberg B, Reiss TF, Barber BL. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? *Eur Respir J*. 1999;14(1):23–7. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14a06.x.
33. Scharf RE, Anaya JM. Post-COVID Syndrome in Adults - An Overview. *Viruses*. 2023;15(3):675. doi: 10.3390/v15030675.
34. Shafiee A, Aghajanian S, Athar MMT, Gargari OK. Epstein-Barr virus and COVID-19. *J Med Virol*. 2022;94(9):4040–4042. doi: 10.1002/jmv.27823.
35. Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH, Pintus G, Abou-Saleh H, Nasrallah GK. Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Front Oncol*. 2018;8:211. doi: 10.3389/fonc.2018.00211.
36. Yaghoubi M, Adibi A, Safari A, FitzGerald JM, Sadatsafavi M. The Projected Economic and Health Burden of Uncontrolled Asthma in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(9):1102–1112. doi: 10.1164/rccm.201901-0016OC.

Цитування: Фещенко ЮІ, Линник МІ, Ігнат'єва ВІ, Полянська МО, Гуменюк ГЛ, Опімах СГ, та ін. Можливості лікування хворих на неконтрольовану бронхіальну астму з реактивацією Епштейн-Барр вірусної інфекції у постковідному періоді. *Астма та алергія*. 2023;3:13–24. doi:10.31655/2307-3373-2023-3-13-24.

Cited: Feshchenko YuI, Lynnyk MI, Ignatieva VI, Polianska MO, Gumeniuk GL, Opimakh SG, et al. Possibilities of treatment of the patients with uncontrolled bronchial asthma with Epstein-Barr virus infection reactivation in the post-COVID period. *Asthma and allergy (Ukraine)*. 2023;3:13–24. <http://doi.org/10.31655/2307-3373-2023-3-13-24>. Ukrainian.

Відомості про авторів**Ю. І. Фещенко**

Академік НАМН України, доктор мед. наук, професор.
Директор ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».
10, М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-4505-8287>

М. І. Ляницький

Завідувач відділу епідеміологічних та організаційних проблем фізіопульмонології ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».
Д-р мед. наук.
10, М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0011-7482>

В. І. Ігнатєва*

Старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».
Канд. мед. наук.
10, М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.
E-mail: ignatieva@ifp.kiev.ua
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0604-4349>

М. О. Полянська

Завідувачка відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».
Канд. мед. наук.
10, М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0305-7988>

Г. А. Гуменюк

Професор кафедри фізіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.
Д-р мед. наук, професор.
10, М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8160-7856>

С. Г. Опімах

Старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».
Канд. мед. наук.
10, М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.
ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-4631-2048>

І. В. Зволь

Старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».
Канд. мед. наук.
10, М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-8533-2618

С. М. Москаленко

Старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».
Канд. мед. наук.
10, М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0364-2047>

І. В. Чумак

Лікар відділення диференційної діагностики туберкульозу та неспецифічних захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».
10, М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.
ORCID iD: <https://orcid.org/0009-0001-8885-0338>

Л. А. Гадай

Лікар відділення диференційної діагностики туберкульозу та неспецифічних захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».
10, М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4383-1309>

Н. А. Власова

Завідувачка відділення диференційної діагностики туберкульозу та неспецифічних захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».
10, М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7590-4704>

Information about authors**Yu. I. Feshchenko**

Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine
MD, DSc, Professor.
Director of the SO «Yanovskyi National Institute of Phthysiology and Pulmonology NAMS of Ukraine».
10, M. Amosova, Kyiv, 03038, Ukraine.

M. I. Lynnyk

MD, DSc, Head of the Department of epidemiology and organizational problems of phthysiology SO «Yanovskyi National Institute of Phthysiology and Pulmonology NAMS of Ukraine».
10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

V. I. Ignatieva

Senior Researcher, Department of Diagnostics, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases SO «Yanovskyi National institute of phthysiology and pulmonology NAMS of Ukraine».
10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

M. O. Polianska

MD, CSc, Head of the Department of Diagnostics, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases SO «Yanovskyi National institute of phthysiology and pulmonology NAMS of Ukraine».
10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

G. L. Gumeniuk

MD, DSc, Professor of phthysiology and pulmonology department Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Professor
10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

S. G. Opimakh

CSc, Senior Researcher, Department of Diagnostics, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases SO «Yanovskyi National institute of phthysiology and NAMS of Ukraine».
10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

I. V. Zvol

CSc, Senior Researcher, Department of Diagnostics, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases SO «Yanovskyi National institute of phthysiology and pulmonology NAMS of Ukraine».
10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

S. M. Moskalenko

CSc, Senior Researcher, Department of Diagnostics, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases SO «Yanovskyi National institute of phthysiology and pulmonology NAMS of Ukraine».
10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

I. V. Chumak

MD, Doctor of the department of differential diagnosis of tuberculosis and non-specific lung diseases SO «Yanovskyi National institute of phthysiology and pulmonology NAMS of Ukraine».
10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

L. A. Halai

MD, Doctor of the department of differential diagnosis of tuberculosis and non-specific lung diseases SO «Yanovskyi National institute of phthysiology and NAMS of Ukraine».
10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

N. A. Vlasova

MD, Head of the department of differential diagnosis of tuberculosis and non-specific lung diseases SO «Yanovskyi National institute of phthysiology and pulmonology NAMS of Ukraine».
10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 07.06.2023

Прийнято до друку / Accepted: 14.06.2023