

Универзитет “Св. Кирил и Методиј“

Медицински факултет - Скопје

ЈЗУУ Клиника за пулмологија и алергологија

**МАРКЕРИ НА ИНФЛАМАЦИЈА, НИВНАТА УЛОГА И
ЗНАЧЕЊЕ ВО ЕВАЛУАЦИЈАТА НА ДИЈАГНОЗАТА,
ТЕРАПИЈАТА, ЕВОЛУЦИЈАТА И ПРОГНОЗАТА КАЈ БОЛНИТЕ
ОД АСТМА**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

ЕЛЕНА ЈОВАНОВСКА ЈАНЕВА

Скопје

ЈАНУАРИ 2018

МЕНТОР

Проф. д-р Магдалена Геннадиева Димитрова

КОМЕНТОР

Проф. д-р Ангелко Горчев

Овој труд го посветувам на
моите родители и моите најмили,
АНА, СТЕФАН и ФИЛИП

БЛАГОДАРНОСТ

Со огромно задоволство би сакала да ја искажам мојата благодарност на сите кои на некој начин ми помогнаа и допринесоа во реализацијата на оваа докторска дисертација.

На почетокот, би сакала да се заблагодарам на мојот ментор, **Проф. д-р Магдалена Генадиева Димитрова**, за континуираната поддршка во тек на изведувањето на докторска дисертација.

Огромна благодарност до мојот коментор **Проф. д-р Ангелко Ѓорчев** за безрезервното пренесување на своето знаење од областа на пулмологијата и алергологијата, како и за идејата и помошта околу реализирањето на оваа докторска дисертација.

Би сакала да се заблагодарам на доцент **д-р Дејан Трајков** и неговиот тим од Институтот за имунологија и хумана генетика за помошта околу изведувањето на имунолошките иследувања.

Огромна благодарност, упатувам до **Проф. д-р Бети Зафирова Ивановска**, за несебичната помош околу изработката на статистиката на оваа докторска дисертација.

На крајот, му должам голема благодарност на мојот сопруг и моето семејство кое покажа огромно трепение, љубов и разбирање во текот на целиот процес на изведување на докторската дисертација и мојот живот воопшто.

СОДРЖИНА

1. ВОВЕД	5
2. ОПШТ ДЕЛ	6
2.0 Историјат	7
2.1 Дефиниција	8
2.2 Епидемиологија	9
2.3 Етиологија	10
2.4 Патофизиологија	19
2.5 Клиничка слика	30
2.6. Методи за поставување на дијагноза на астма	31
2.7. Лекување на астма	33
3. МОТИВ	37
4. ЦЕЛИ	38
4.1 главни цели	38
4.2 специфични цели	39
5. ДИЗАЈН НА СТУДИЈАТА, МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ	41
5.1 Дизајн на студијата	41
5.2. Материјал	43
5.2.2. Критериуми за вклучување	43
5.2.3. Критериуми за исклучување.....	43
5.3. Методи.....	44
6. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА	53
7. РЕЗУЛТАТИ	54
8. ДИСКУСИЈА.....	176
9. ЗАКЛУЧОЦИ.....	189
10. ЛИТЕРАТУРА	205

1. ВОВЕД

Астмата е сериозен светски здравствен проблем и едно од најчестите хронични заболувања од кое се заболени повеќе од 334 милиони лица ширум светот, афектирајќи ги сите возрасни групи. Овој број континуирано се зголемува и се проценува дека ќе се зголеми за повеќе од 100 милиони до 2025 година⁽¹⁻⁴⁾. Преваленцата е во континуиран пораст во многу земји и се движи од 1% до 21% во различни земји. Најниска преваленца имаат Макао со 0.8% и Виетнам со 1.04% додека петте земји со највисока преваленца се Австралија 21,51%, Шведска 20,2%, Велика Британија 18.2%, Холандија 15,3% и Бразил со 13% ⁽³⁻⁵⁾. Преваленцијата кај момчињата изнесува 9.3%, а кај девојчињата 7.3%. После пубертетот овој процент се менува и преваленцијата кај жените се движи околу 8.3%, додека кај мажите 6.2%⁽⁶⁻⁸⁾. 95% од астмата кај децата е алергична, додека кај возрасните тој процент изнесува околу 70%. Од сите случаи на астма околу 10% отпаѓаат на професионалната астма која најчесто е предизвикана од професионалните агенсии на работното место. Евидентирани се светски податоци за 500 000 хоспитализации и 250.000 смртни случаи на годишно ниво ^(3,4,9,10).

Во Македонија, податоците од епидемиолошките студии, покажуваат дека вкупниот број на заболни од астма се движи околу 80 000 -100 000 жители или преваленцата изнесува околу 5.4% ^(11,12)

И покрај напредокот на медицинската наука во сферата на раното откривање, дијагностицирање и лекување на астмата, како и забележаниот намален број на хоспитализации и смртните случаи во многу земји во светот, сепак оваа болест една од најчестите хронични заболувања и преставува медицински, општествен, социјален, економски и етички проблем. Товарот што се наметнува врз општеството поради оваа болест, се потенцира со растечката инциденца и преваленца, особено во земјите во развој, нарушувањето на работоспособноста и квалитетот на живот кај болните, директните трошоци за дијагностичките и терапевтски процедури, како и преку индиректните трошоци за професионалниот абсентизам, зголемување на инвалидноста и морталитетот на населението (5,7,13,14).

Со оглед на сериозниот проблем, светските експерти континуирано развиваат и градат стратегија за справување со астмата, а од 1993 година таа прерасна во глобални препораки за дијагностика, третман и контрола на болеста, под име Глобална Иницијатива за Астма (Global Initiative for Asthma- GINA), која е обновена во 2017 година. Основната цел на GINA, е стандардизирање на процесот за дијагностицирање и третман на астмата, имплементирање и дисеминирање во голем број на земји ширум светот, секако со адаптација на локалните можности и услови, се со цел унифициран пристап кон болните со астма. ⁽¹⁵⁾.

2. ОПШТ ДЕЛ

2.0. ИСТОРИЈАТ

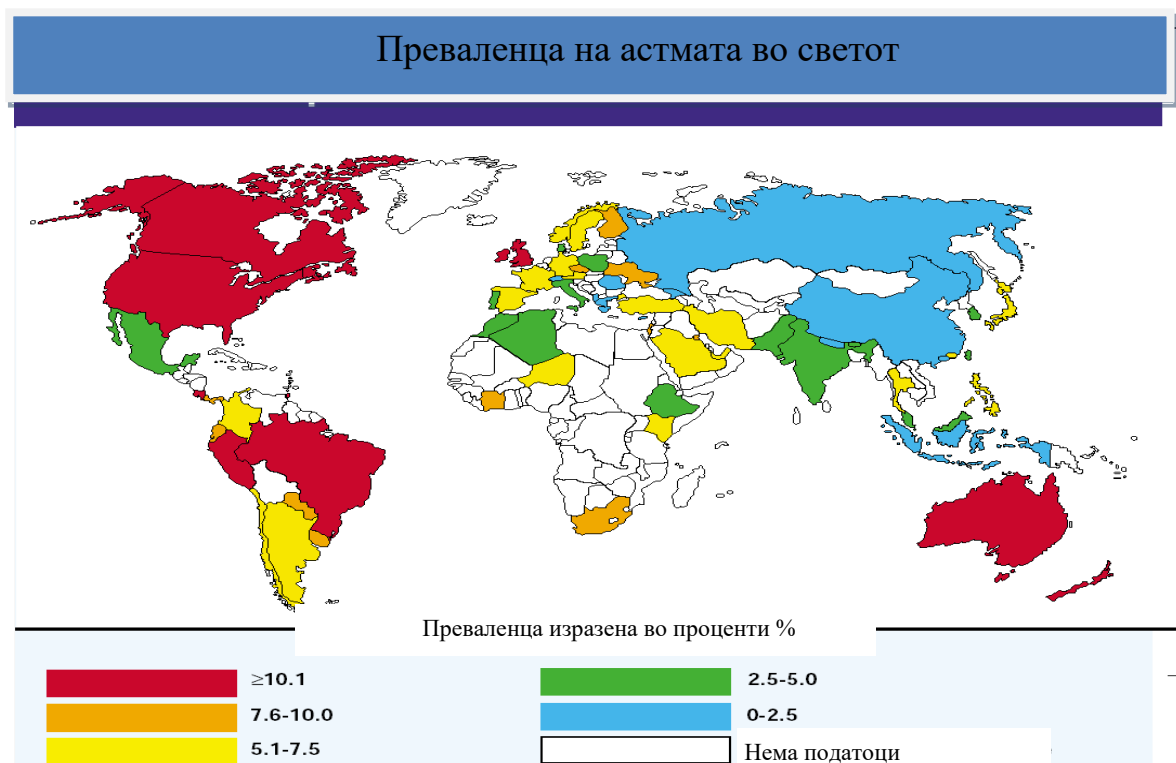
Терминот "астма" потекнува од грчкиот збор *aazein*, што значи "остарздив" или задишување. Зборот прв пат се појавува во "Илијада" на Хомер. Најраниот текст каде што зборот астма се употребува како медицински термин е во Corpus Hippocraticum. Меѓутоа, тешко е да се утврди дали во времето на Хипократ (460-360 п.н.е.) зборот "астма" се однесувал на посебен клинички ентитет или симптом. Најдобар клинички опис на астмата во подоцнежниот период го нуди клиничарот Aretaeus од Кападокија (1-виот век од н.е.). Бројните споменувања на "астмата" во обемните текстови на Гален (130-200 од н.е.) се чини дека се во општа согласност со текстовите од Хипократ и Aretaeus.^(16,17)

2.1. ДЕФИНИЦИЈА

Астмата е хетерогена болест која најчесто се карактеризира со хронична инфламација на дишните патишта. Таа е дефинирана според анамнезата за респираторни симптоми како што се свирење во градите (Wheezing), гушење, стегане во градите и/или кашлица кои варираат со времето на појавување и интензитетот (особено во раните утрински часови и/или во текот на ноќта), придружени со варијабилна, најчесто реверзибилна обструкција на дишните патишта ⁽¹⁵⁾.

2.2. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Преваленцата на астмата во развиените земји во светот се движи околу 1-21%⁽³⁻⁸⁾ Слика 1. Податоците од епидемиолошките студии во Македонија покажуваат инциденца на астмата од 5.4%, поради што вкупниот број на болни од астма се проценува на 80 000 - 100 000 жители.^(11,12)



Слика 1: преваленца на астмата во светот⁹

2.3. ЕТИОЛОГИЈА

Астмата е комплексна хетерогена и мултифакториелна болест. Клиничката експресија се должи на интеракција помеѓу наследните, генетските фактори од една страна и факторите на животната средина од друга страна, сметајќи дека генетскиот фактор сам не е доволен за да предизвика астма. ^(15,18,19).

Факторите од животната средина можат да бидат од различно потекло. ^(11,15,19-22)

- алергенски (домашна прашина, полени, екскрети и влакна од кучиња и мачки, глувци и различни животни, фунги, мувли, инсекти и други)
- од инфективна природа, различни инфекции
- Хемикалии и иританти од работното место, професионални алергени
- од исхраната, вклучувајќи ги и различните адитиви
- медикаменти
- фактори на надворешната средина (магла, студ, влага и др),
- аеро-загадување
- физички напор, хипервентилацијата
- диети
- пушењето (пасивно и активно)

Атопијата, генетската предиспозиција е предмет на голем број истражувања ширум светот и овие студии докажуваат дека астмата се повеќе се јавува во фамилиите каде има историја на болен од астма. Интензивните истражувања во полето на генетиката, имаат утврдено дека се откриени повеќе од 20 гени кои се предмет на проучување и тесно поврзани со: ^(15,23-30)

- генетска предизпозиција за продукција на IgE насочени кон специфичен антиген
- бронхијална хиперреактивноста на дишните патишта
- продукција на медијатори на инфламацијата (фактори на раст, цитокини, хемокини, протеази, простогландини, леукотриени и др.),
- експресија на Т помагачките лимфоцити: Th1 и Th2 во различни имуни реакции
- фиксирана обструкција и ремоделирањето на дишните патишта

Опишани се неколку гени, за кои се верува дека се поврзани со појавата на астма, локализирани во различни хромозомски региони како што се 5q33, 6q, 11q13, 12q, 13q14, 17q, 20q итн.⁽²⁵⁻³⁹⁾ Хромозом 5 ги содржи 5q33(CYFIP2) и 5q31, кои се асоцирани со астмата во детска возраст и атопичната астма, со целосно влијание на продукцијата на вкупниот IgE,

бројот на еозинофили, продукцијата на IL-4, IL-5 и IL-13, експресијата на CD14, GM-CSF итн.^(31,33) Генот HLA-G (human leukocyte antigen G) лоциран на хромозомот 6p21, го поврзуваат со појавата на бронхијалната хиперреактивност, атопијата, како и за повисоките вредности на IgE кај астматичарите.^(31,34) Хромозом 11 и неговиот регион q13, како и 13q14 се поврзуваат со присуството на зголемени вредности на IgE кај астматичарите.⁽³¹⁾ Хромозом 12q14 го поврзуваат со појавата на астма во рана возраст.⁽³¹⁾ Голем број на студии го истражуваат генот ADAM 33 кој се наоѓа на хромозом 20p13 и се поврзува со бронхијалната хиперреактивноста, брзото намалување на функцијата на белите дробови, фиксирана обструкција и ремоделирањето на дишните патишта кај астматичарите. Неопходно е да се спомне дека ADAM 33 го поврзуваат со позитивните кожни алерголошки тестови и зголемените вредности на IgE.^(31,35,36,39) Откриено е дека на хромозомот 17q21 (гените GSDMB и ORMDL3) се асоцирани со појавата на астма во детската возраст (детска астма), како и појава на зголемени нивоа на IgE и еозинофили и нивната поврзаност со тешката астма кај возрасните. За овие гени има студии кои ја опишуваат поврзаноста на астмата во бременост, како и астмата со стресот.^(31,37-39)

Завршувањето на секвенционирањето на човечкиот геном сигурно ќе помогне да се олесни процесот на идентификација на гените кои се инволвирани во астмата.

Традиционално и најчеста класификација (од дидактични причини) врз основа на етиологијата (која не е дефинирана), е на неалергична (интринзична) и алергична (екстринзична) и се користи повеќе од еден век. Кај неалергичната астма не се идентификува никаков алерген од надворешната средина, додека кај алергичната астма симптомите се придружени со генетска предиспозиција кон алергија, зголемен ИгЕ, еозинофилен и мастоцитен одговор кон алергените на околината. ⁽¹¹⁾

Денес многу се актуелизираат фенотиповите и ендотиповите на астма, нивното прецизно дефинирање и поврзување со различните генотипови кои се одговорни за понатамошното лекување и прогноза на астмата ⁽⁴⁰⁻⁴⁴⁾

Постојат долгогодишни дебати околу тоа дали астмата е една болест со различна презентација или претставуваат повеќе болести кои имаат реверзибилна обструкција на дишните патишта како заедничка карактеристика.⁽⁴⁴⁾ Во 2006 година, Wenzel дава детален опис за различните фенотипови кај пациентите со астма, дека делумно зависат од различните процеси на болеста кај секој поединец. Така, "астмата" најверојатно опфаќа многу различни варијации на болести со различни етиологии и патофизиологии; следствено, генетските и еколошките влијанија. ⁽⁴¹⁻⁴³⁾

Што всушност преставува фенотипот? Тоа се структурни и функционални карактеристики на организмот кои произлегуваат од

интеракцијата на гените со животната средина. Фенотипот дава опис на "видливите карактеристики" опфаќајќи ги клиничките, физиолошките, морфолошките и биохемиските карактеристики на астмата, како и одговорот на различните третмани.

Фенотипската класификација на астмата се однесува на групирање на подтипови врз основа на објективни и мерливи карактеристики, додека ендотипската класификација се однесува на поделба врз основа на патофизиолошките сложени механизми.⁽⁴⁰⁻⁴⁴⁾

Wenzel во своите студии опишува еозинофилен кој е најчест и неутрофилен инфламаторен фенотип.⁽⁴¹⁻⁴³⁾ Постојат студии во кои пациентите со еозинофилен и не-еозинофилен фенотип, покажале различен клинички одговор на терапијата со инхалаторен кортикостероид.⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾

Фенотипската класификацијата на астмата може да биде базирана на:
(40-49)

- Етиолошките фактори (астматичните тригери), можат да бидат од различна природа (алергиски, од храна и различни адитиви на храната, респираторни инфекции, фактори од околината, лекови, професионални иританси, васкулитис, физички напор и др).

Според тоа постои: аспиринска астма, сезонска астма, поврзана со кашлица, професионална астма, астма поврзана со напор, обеситас астма,

стрес астма, пременструална или хормонална астма и др. Сите овие ентитети или вариетети на една иста болест.

- Според клиничките карактеристики на болеста и тежината, астмата се дели на тешка, средна и лесна, brittle или нестабилна астма, астма со фиксирана опструкција, астма резистентна на терапија со кортикостероиди, ненадејна и неочекувана смрт од астма и др.
- Според инфламацијата може да биде еозинофилна, неутрофилна, „паучи“ гранулоцитна астма и мешана.

Во 2011 година Lo'tvall и соработниците наведува неколку патофизиолошки различни ендотипови на астма.⁽⁴⁴⁾

1. Аспирин сензитивна астма (АСА): обично се јавува кај возрасните пациенти, имаат тешки и чести егзацербации, поврзани со назални полипи и/или хроничен ринитис и егзацербации предизвикани од преосетливост на нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) како што е аспирин и обично постои еозинофилен инфламаторен процес.^(44,50)
2. Алергиска бронхопулмонална микоза/тешка астма со габична сензибилизација односно габична алергија: астмата е асоцирана со габична алергија, пропратена со габична колонизација на дишни патишта (изолирани и докажани со анализа на спутум и бронхоалвеоларен лават), обично имаат тешки и чести егзацербации, постои голем ризик од животна загрозувачки и/или фатални исходи предизвикани од алергискиот одговор на филаментозните габични

антигени (најчесто *Aspergillus*). Многу често имаат претходно постоечки бронхиектази и други прогресивни болести. Антифунгалните терапии во комбинација со или замена на OCS може да бидат ефективни во терапијата на оваа подгрупа на астмата.^(44,51-53)

3. Алергиска астма: овој подтип често започнува

во детството, и обично пациентите имаат историја на други atopични состојби. Може да се изврши и потенцијална под- класификација врз основа на природата на алергенот односно тригер факторот кој ја предизвикува алергиската реакција кај апциентот.

Значајна состојба кон која треба особено внимателно треба да се пристапи кај децата е отежнатото дишење, визингот (wheezing) (повеќе од три епизоди на отежнато дишење настанати во првите три години од животот). Важни критериуми за позитивитет на алергиска астма се новороденче со еден главен мајорен критериум (пречувствителност кон аероалерген, atopичен дерматитис или родител со астма) или два минорни критериуми (периферна еозинофилија $>4\%$, алергенска пречувствителност на храна или отежнато дишење кое не е индуцирано од вирусна етиологија).^(44,54,55,57)

4. Тешка доцна (хипер-еозинофилна) астма: се карактеризира како тешка не-atopична астма која се јавува кај возрасните пациенти и имаат периферна еозинофилија $>4\%$. Имаат голем потенцијал за третман со нови анти-еозинофилни моноклонални антители.^(44,55)

5. Астма на крос-кантри скијачи: обично астматичните симптоми се предизвикани од напорно вежбање особено во комбинација со ладен и сув воздух. Се разликува од астмата предизвикана од напор, по тоа што обично не реагираат на треман со инхалаторни кортикостероиди – ICS. Овој поттип на астма, исто така, треба внимателно да се оддели од индуцибилната ларингеална обструкција, која често може да биде предизвикана од ладен воздух при вежбање и висок инспираторен проток. Неопходноста за нивно прецизно дефинирање, дијагностицирање и одделување на овие поттипови на астма ќе овозможат соодветна правилната терапија на спортистите и спортување без никакво ограничување. (44,56)

6. Неутрофилна астма е подгрупа на астматични пациенти кои имаат неутрофилна инфламација посредувана од Th17 тип клетки. Обично имаат тешки симптоми, резистентни на кортикостероиди и често се со придружни предизвикувачи, како што се пушењето или издувните гасови. CD4 Th клетките се диференцираат под влијание на трансформиращкиот фактор на раст-б (TGF-b), IL-6, IL-1b и IL-23 во Th17 клетки. Th17 клетки лачат медијатори вклучувајќи IL-17-17A, IL-17F и IL-22, кои доведуваат до хиперплазија и хипертофија на мазните мускули во дишните патишта, задебелување на епителот на дишните патишта, активирање и привлекување на неутрофилите. IL-17A и IL-17F корелираат со тежината

на астмата. Високите дози на бактериски ендотоксин предизвикуваат Th1 / Th17 тип реакција пропратена со неутрофилија. (44, 57-61)

Кај секој поединец, со тек времето постои испреплетување на сложените патофизиолошките процеси, тригерите кои ја поттикнуваат и влошуваат астмата, поради тоа се наметнува важноста од потребата за индивидуализирана пристап кон терапија кај астматичарите. Секој пациент има своја астма, свој лек, своја доза.

Значењето, откривање и дефинирање на секој фенотип и ендотип на астмата има тераписки импликации.

Секогаш мора да се мисли и на коморбидитетите кај пациентите, како што се ринитис, риносинуситис, атопичен дерматитис, алергија на храна и лекови, гастроезофагијален рефлукс, обезитас и др. и најважно е нивно истовремено лекување се со цел постигнување на подобра, оптимална или тотална контрола на болеста.

2.4. ПАТОФИЗИОЛОГИЈА

Астмата се дефинира како хронично инфламаторно заболување на дишните патишта во кое учествуваат многубројни клетки (маст клетки, Т-лимфоцити, макрофаги, дендритични клетки, еозинофили, неутрофили) и клеточни елементи и се карактеризира со десквамација на епителот, зголемување на мазната мускулатура, хипертрофија на мукусните жлезди, хиперплазија на пехарестите клетки, инфилтрација на дишните патишта со Т клетките како централни ефектори и регулатори на имунолошката реакција (во која доминатно место имаат Th2 лимфоцитите - помагачките или Th2 хелпери - CD4+ лимфоцити), васкуларна конгестија и присутна субепителна фиброза.^(15,62-70) Инфламаторните промени се одговорни за задебелувањето на зидот и значајното намалување на луменот на дишните патишта, како и за нивното ремоделирање.^(64,66,68-70)

Повеќе од 100 медијатори се вклучени во хроничната инфламација на астмата, а како најактуелни се истакнуваат:⁽⁶²⁾

Цитокините (преставуваат нискомолекуларни протеини кои се создаваат речиси од сите еукариотични клетки и дејствуваат преку посебни рецептори наречени „cell surface“. Имаат мутипни активности и имаат моќ да се индуцираат еден со друг и/или да влијаат на експресијата на нивните „cell surface“ рецептори, а со тоа да влијаат и на клеточната функција преку адитивен, синергистичен или антагонистичен начин.

Цитокините можат да бидат синтетизирани од следниве клетки: Т-клетки, Тс, Th, Th2, Th1, Б клетки, дендритичните клетки, NK, ендотелните клетки, плазма клетки, мастоцити, прогениторни, тимусот, коскената срцевина, и туморските клетки, заедно со моноцитите, фибробластите, макрофагите и леукоцити.⁽⁷¹⁻⁷³⁾

Интерлеукините се цитокини кои стимулираат диференцијација и пролиферација на имуните клетки. Интерлеукин 1 (IL-1) ги активира Т-клетките; IL-2 го поттикнува зголемувањето на антиген активираните Б и Т клетки; Интерлеукин 4, Интерлеукин 5 и Интерлеукин 6 ја стимулираат диференцијацијата и пролиферацијата на Б-клетките; IFN γ - интерферон-гама, учествува во активирање на макрофагите, додека Интерлеукин 3, Интерлеукин 7 и (GM-CSF) ја стимулираат хематопоеза.^(74,75)

Т клетките имаат главна улога во координирањето на имунолошкиот одговор кај астмата. Клучот за функционирањето на Т клетките е уникатниот противген молекулот, Т-клеточниот рецептор (ТКР) кој се наоѓа на нивните мембрани. Постојат субпопулации на Т клетките, доколку носат CD4⁺ се Т помагачки клетки (Th2-Ly), а CD8⁺ се цитотоксични клетки (Тс-Ly). Неодамна се утврди и трет вид на Т клетки, Т регулаторни клетки, кои имаат CD4⁺ мембрански гликопротеин, но се разликуваат од Th2 и Тс клетките. Т клетките со CD4⁺ можат да го препознаат само противгенот врзан за главниот ткивнокомпатибилен

комплекс (ГТК) и тоа класа 2, додека CD8⁺ клетките го препознаваат противгенот од класа 1 од ГТК кој е поврзан со молекулите.⁽⁷⁶⁻⁷⁹⁾

Т помагачките клетки можат да се диференцираат во субпопулации на Т клетките, во зависност на цитогенскиот профил и тоа во Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 и Т фоликуларна ефекторна клетка.⁽⁷⁸⁾ (слика 1) Активацијата на Th, CD4⁺ клетките и лачењето на цитокини, придонесуваат за активирање на Б клетките, цитотокичните лимфоцити и други клетки.

Th1 клетките лачат IL-2, интерферон IFN- γ , Тумор некротичен фактор бета (TNF β), кој штити од интрацелуларни патогени организми и се одговорни за класичните клеточно посредувани функции, како што се доцниот тип на преосетливост и активирање на Тс лимфоцити.⁽⁷⁸⁾

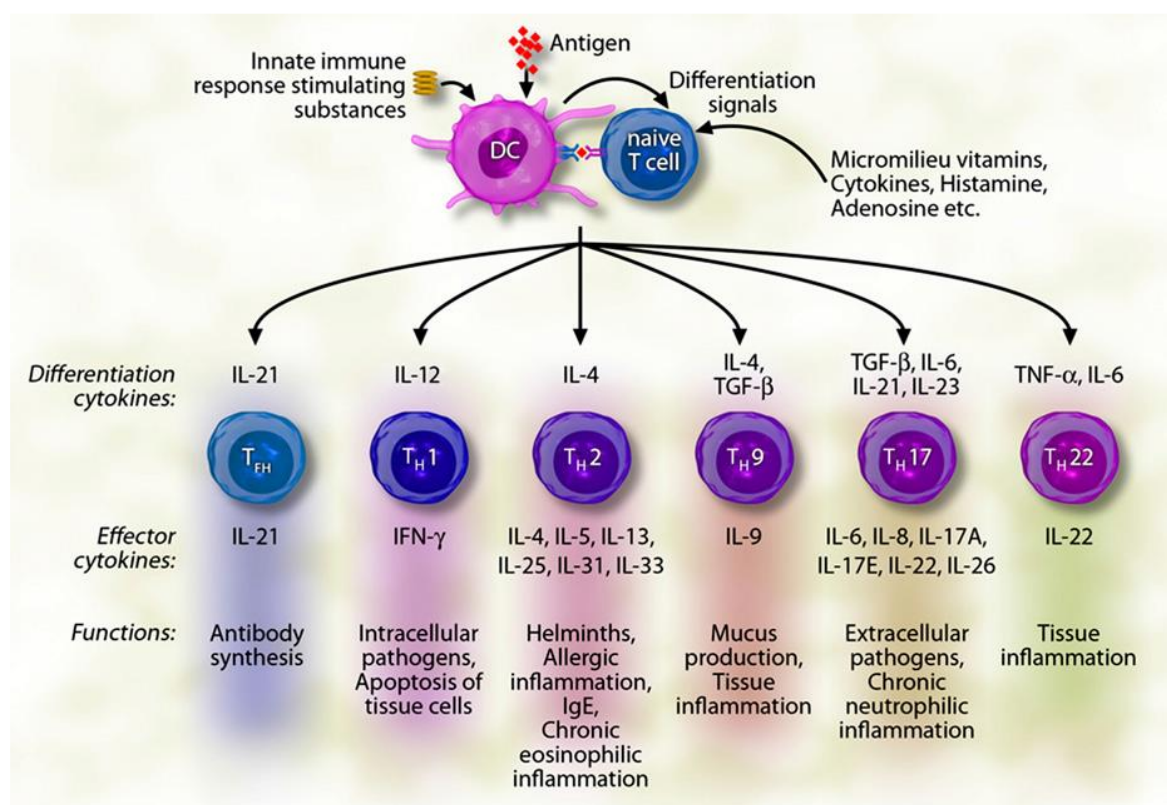
Th2 клетки лачат IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-25, IL-31, IL-33, GM-CSF, одговорни за хроничната еозинофилна инфламација особено поназначена кај алергиските заболувања како што е астмата.⁽⁷⁸⁾

Комбинација на **Transforming growth factor beta** (TGF-b) и IL-4 доведува до диференцијација на Th2 клетките и нивно трансформирање во Th9 клетки, кои лачат IL-9, IL-10 одговорни за ткивната инфламација.⁽⁷⁸⁾

Th 17 клетките лачат IL-17F, IL-17A, IL-6, IL-8, IL-22, IL-26 и TNF-a, кои особено се зголемени кај неутрофилната хронична инфламација.⁽⁷⁸⁾

Th 22 клетките лачат IL-22 кој се претпоставува дека е одговорен за ткивната инфламација.⁽⁷⁸⁾

Т-фоликуларна ефекторна клетка ја помага активноста на Б клетките и претставуваат една од најголемите и најважните субпопулации на Th клетките во лимфоидни ткива. ⁽⁷⁸⁾



Слика 1

Неодамна е дефинирано ново семејство на цитокини, семејството интерлеукин (IL) -17 кое е откриено во 1993 година од страна на Rouvier и соработниците и содржи шест членови IL-17 (исто така наречени IL-17A), IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (IL-25) и IL-17F.⁽⁸⁰⁻⁸³⁾ Генот за IL-17 е откриен во 2001 година и се наоѓа на хромозомот 6p12.⁽⁸⁴⁾ Примарни извори на IL-17 се: Th2, CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитите,⁽⁸⁵⁾ гама-делта Т клетки ($\gamma\delta$ -T),^(85,86) клетки природни убици (NK)^(85,87) и вродени лимфоидни

клетки (ILCs),^(85,88,89) додека неутрофилите и макрофагите исто така може да произведуваат IL-17 под одредени услови.^(85,90) IL-17 ги користи IL-17RA и IL-17RC како свои рецептори и ја активира патеката поврзана со MAP киназа (митоген активиран протеин).^(81,85)

Според објавените студии, само IL-17A и IL-17F од Th17 се изолирани кај луѓето,⁽⁹¹⁾ но особено е важно да се напомене дека секој член на семејството на IL-17, покажува значителна хомологијата, кај човекот и глувците се движи од 62% за (IL-17A) до 88% за (IL-17B) ^(81,83)

IL-17A и F се анализирани во повеќе објавени студии *in vitro* и *in vivo*, и се покажаа дека имаат про-инфламаторна улога кај астмата.⁽⁹²⁾ IL-17A е потентен неутрофилен хемотактичен агенс.^(81,85,93-96) Кај пациентите со астма, концентрацијата на IL-17 е зголемена во спутумот, индуцираниот спутум, биоптичните материјали, бронхоалвеоларниот лават, во крвта и е во корелација со тежината на бронхијалната хиперсензитивност, хиперсекреција на слуз, зголеменото присуството на неутрофили и кортикостероидна резистенција, што сугерира на важната улога на IL-17 кај астмата.⁽⁸⁰⁻⁹⁹⁾ Важно е да се напомене дека неутрофилијата исто така може да коегзистира со еозинофилијата со што се нагласува комплексноста на основните механизми кај астмата, особено кај тешката форма.^(85,98)

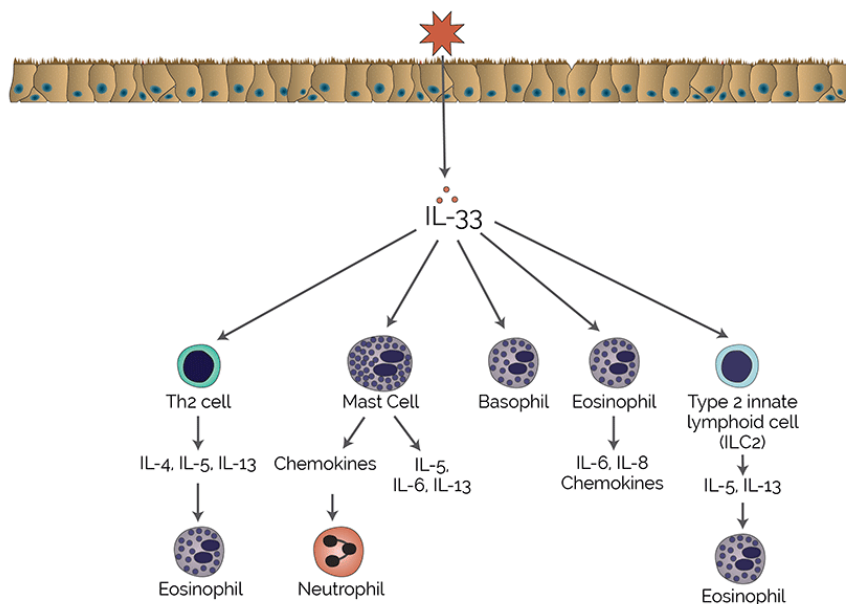
Оттука, може да се заклучи дека IL-17 може да има клучна улога во инфламацијата на дишни патишта, а сето ова може да доведе до важни терапевтски импликации кај астмата.

Интерлеукин 33 (IL-33) е најновиот цитокин кој е пронајден во 2005 година и припаѓа на фамилијата на IL-1 која се состои од 11 членови, високо проинфламаторни цитокини кои играат клучна улога во почетокот на инфламаторниот одговор, а IL-33 се издвојува како моќен поттикнувач на Th2 имунолошката реакција и секреција на IL-5 и IL-13. Се врзува за рецепторите ST2, кои се наоѓаат на повеќе клетки, но многубројни се на мастоцитите и Th2 клетките. Исто така пронајден е во различни клетки како што се фибробластите, бронхијалните и епителните клетки, ендотелните клетки, во некои имунолошки клетки, вклучувајќи ги и макрофагите и дендритичните клетки.⁽¹⁰⁰⁻¹⁰⁷⁾ IL-33 дејствува во синергија со факторот на матичните клетки и IgE рецепторот за активирање на маст клетки и базофилите.

IL-33, исто така, влијае на подобрување на преживувањето на еозинофилите и нивна дегранулација особено кај луѓето.⁽¹⁰⁸⁾

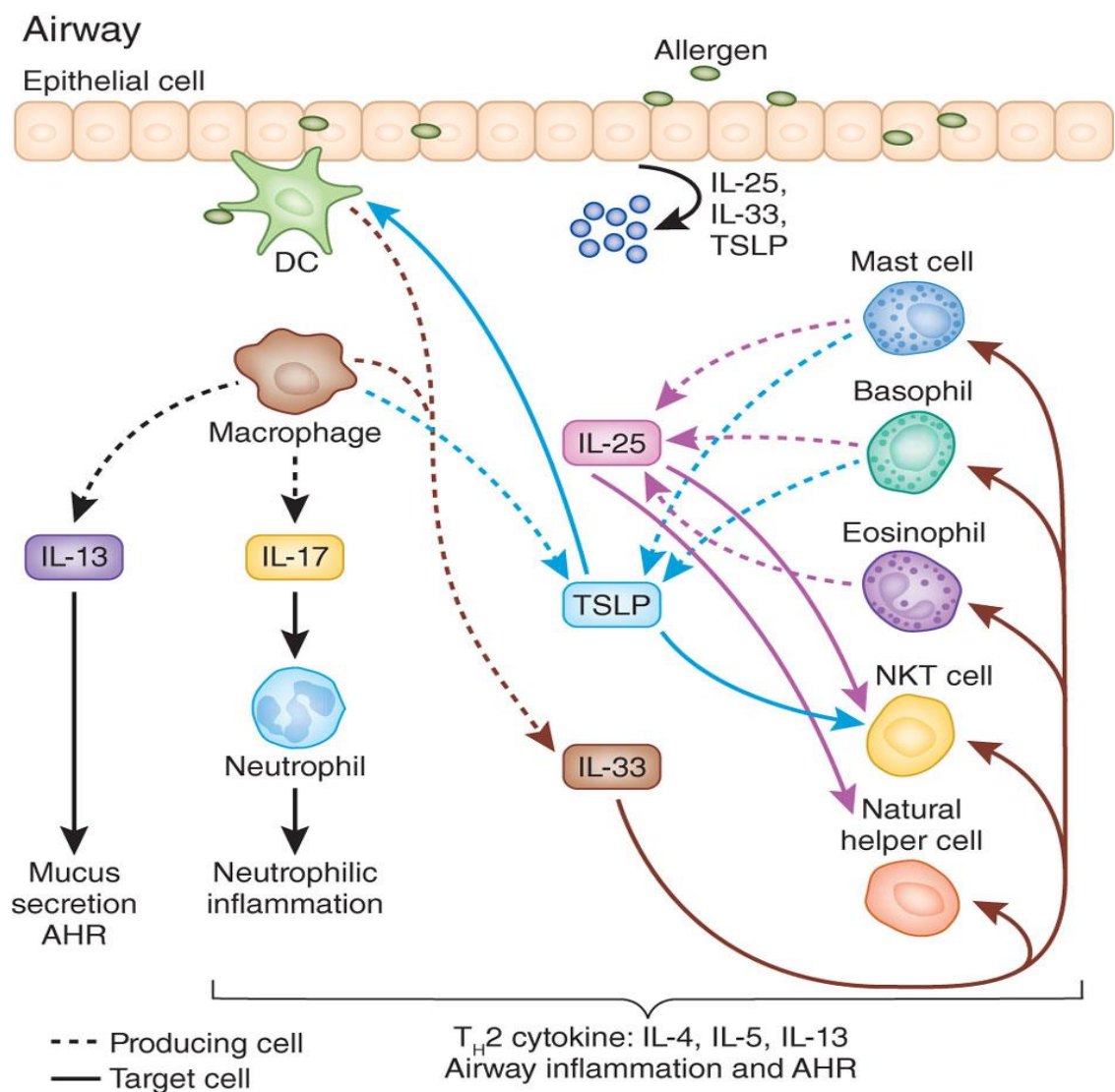
Се претпоставува дека IL-33 е еден од првите медијатори кои се излучуваат на самиот почетокот и ја оркестрира целата имунолошка каскада на астмата, со што се истакнува како атрактивен кандидат за откривање на различни терапевтски модалитети особено нова таргетирана терапија. (слика 2)⁽¹⁰⁴⁾

Активиране на продукцијата на IL-33 може да се случи при изложеност на алергени во воздухот, аерозагадување, респираторните вируси кои предизвикуваат оштетување на епителот на дишните патишта и/или активиране на рецепторите за препознавање при што се откочува процесот и ослободува IL-33 од најразличните клетки. Додека алерген сензибилизацијата се одвива преку ефектите врз дендритичките клетки на дишните патишта и активиране на Th2 клетките и продукција на IL-4, IL-5 и IL-13. IL-33 исто така алтернативно може да влијае на регрутација, созревање и преживување на еозинофилите и да предизвика хиперреактивност на дишните патишта преку активација на мастоцитите и IL-13. ⁽¹⁰⁰⁻¹¹⁰⁾



Слика 2

Лимитиран е бројот на студии кои го истражуваат IL-17 и IL-33, но сепак нивните резултатите укажуваат дека е зголемно нивото на серумскиот IL-17 и IL-33 кај астматичари во однос на здравите лица, истакнувајќи дека IL-17 и IL-33 се значајни цитокини за точна дијагноза, еволуција, терапија и прогноза на астмата. (Слика 3)⁽¹¹¹⁾



Слика 3

Еозинофилите (Ео) се циркулирачки гранулоцити, кои во коскената срцевина созреваат, а потоа се регрутираат се до периферните ткива при алергиските заболувања, како што е астмата. Главниот двигател на диференцијацијата и мобилизацијата на еозинофилите од коскената срцевина е IL-5, кој се лачи од алерген специфичните Т-лимфоцити. Еозинофилите можат да ги активираат и липидите медијатори како што се LTC₄, цитокините: IFN- γ и Th1- IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, Th2-TNF- α и Th2 мобилните хемокини, CCL17 и CCL22.⁽¹¹²⁾ Мигрирањето на Ео во дишните патишта е поттикнато од страна на локалните хемоатрактантни фактори.^(113,114) Многу супстанции кои се хемотаксични, делуваат на Ео, вклучувајќи ги липидите медијатори (LTB₄ и PAF-тромбоцитен активирачки фактор), анафилатоксините (комплемент C3A и комплемент C5A) и хемокините (макрофагичните воспалителни протеини 1 α - MIP-1 α , eotaxin, eotaxin 2, моноцитните хемотаксични протеини (MCP-2, MCP-3, MCP- 4), IL- 8 и IL-16).⁽¹¹⁵⁾

Неутрофилите се полиморфонуклеарни леукоцити, кои имаат голема улога во имунолошкиот систем и ја претставуваат првата одбранбена линија против бактериските и габичните инфекции.^(116,117) Претходно се мислело дека нивната улога е ограничена само на фагоцитозата и ослободувањето на ензими како и други цитотоксични агенси. Сепак, сега е јасно дефинирано дека исто така, ослободуваат голем број медијатори кои може да имаат големо влијание врз астматичните

дишни патишта, како што е протеазата, металопротеинази (MMP), особено MMP-9, колагеназа и еластаза. Неутрофилите се исто така значаен извор на цитокини и хемокини како што е IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, TNF- α , IL-12, IFN- γ , GM-CSF, TGF- β и леукотриен Б₄.⁽¹¹⁸⁻¹²⁰⁾ И покрај бројните презентирани докази, улогата на неутрофилите кај астмата се сеуште контроверзна.⁽¹²¹⁾

Имуноглобулин Е (IgE) игра важна улога во патогенезата на алергиските заболување, особено кај астмата. Th2 лимфоцитите учествуваат во посредувањето на производството на IgE од Б-лимфоцитите и се претпоставува дека нерамнотежа помеѓу Th1 и Th2 лимфоцитите е основа за патогенезата на алергиските заболувања. Th2 лимфоцитите лачат IL-4, IL-5 и IL-13 кои делуваат на Б лимфоцитите да создаваат IgE. Поголем дел од IgE се отстрануваат од циркулацијата врзувајќи се за површината на маст клетките и при тоа доведуваат до зголемено ослободување на бројни инфламаторни медијатори (триптаза, хистамин, IL-4, IL-5, леукотриен D₄, TNF α , GM-CSF, RANTES), кои регрутираат макрофаги, еозинофили и базофили кои се одговорни за раната и доцната фаза на астмата.⁽¹²²⁾

Ц реактивен протеин (CRP) е важен маркер на инфламација особено за разликување на вирусните од бактериските инфекции. Имено, кај вирусните инфекции, CRP останува во пониски вредности отколку кога станува збор за бактериска инфекција. При бактериските инфекции,

концентрацијата на CRP во крвта е многу повисока. CRP се користи и за следење на воспалителниот процес, прогресијата и текот на болеста, односно ефикасноста од терапијата.^(123,124) Постојат повеќе студии кои докажуваат дека CRP во крвта е зголемен кај астматичари, споредено со здрави испитаници и дека постои позитивна корелација со тежината на астмата.⁽¹²⁵⁾

2.5. КЛИНИЧКА СЛИКА

Астмата претставува мултифакториелна, перзистентна и епизодна болест. Симптоматологијата на астмата се состои од тешко дишење или диспнеа, свирење во градите или визинг, стегане во градите и/или кашлица, кои најчесто се јавуваат во текот на ноќта и/или во раните утрински часови. Таа е „болест со илјада лица“, бидејќи секој астматичар има своја форма на астма со индивидуална, типична симптоматологија, свои функционални параметри, време на појавување, сезона, како и осетливост кон соодветната терапија и тн.^(11,15)

2.6. МЕТОДИ ЗА ПОСТАВУВАЊЕ НА ДИЈАГНОЗАТА АСТМА

Дијагнозата се поставува со откривање на епизодните опструкции на дишните патишта и појавата на реверзибилност со следниве постапки ^(11,15, 126-129)

- Анамнеза
- Физикален наод
- Функционалните белодробни тестови (базична спирометрија, сериска спирометрија, Peak expiratory flow rate-мониторинг - PEFr, крива на инспираторен и експираторен проток - волумен, бодиплетизмографија и др.)
- Лабораториски испитувања, вклучително комплетна лабораторија на крвта
- Нативна ренгенграфија на белите дробови и синусите
- Одредување на вкупен број на Ео во крвта, назален секрет, спутум (кај астмата се покачени)
- Анализа на спутум, микробиолошки преглед, вклучително и одредување на Ео во спутумот
- Бронходилататорен (вентолински) позитивен тест за одредување на реверзибилноста на дишните патишта
- Одредување на кутани алерголошки тестови (за да се дефинира алергискиот статус (атопија) и одредување на инкриминираниот алерген)
- Одредување на вкупни како и специфични IgE антитела во серум

- Бронхопровокациски тест со кој ја одредуваме хиперреактивноста на дишните патишта. Може да биде неспецифичен, метахолинскиот тест и специфичен кој се изведува со провокациј на одреден антиген
- Одредување на хиперреактивноста на дишните патишта преку издишан NO (азотен оксид)
- Гасни анализи
- Риноскопија
- Фиброоптичка бронхоскопија, се изведува само во научноистражувачки цели
- прашалник за алергија и водење на дневник на симптоми
- одредување на маркери на инфламација во крв/серум, лават, спутум, урина и др.
- како и други иследувања кои ќе овозможат полесно дијагностицирање на астмата.

Сите овие критериуми се засноваат на актуелната ревизија на Глобалната Иницијатива за Астма од 2017 година (Global Initiative for Asthma – GINA).⁽¹⁵⁾

2.7. ЛЕКУВАЊЕ НА АСТМАТА

Третманот на астмата се состои од:

- Едукација на пациентите
- Одбегнување на алергените (експозициона профилакса)
- Медикаментозна терапија (превентивен и симптоматски третман)
- Специфична имунотерапија
- Едукација на болните, претставува основен континуиран процес и можеби најважен, се со цел да му помогне на пациентот да ја зголеми мотивацијата, умешноста и знаењето за болеста. Веднаш по добиената дијагноза треба да започне едукацијата и треба да биде дел од континуираната грижа и нега на астматичарот. Едукацијата има за цел да му се олесни животот на пациентот и неговото семејство со обезбедување на соодветни информации, знаења, обуки за да се чувствува подобро и да го прилагоди третманот во согласност со медицинскиот план изработен од специјалистот за астма.^(11,15)
- Одбегнување на алергените (експозициона профилакса) опфаќа откривање, одбегнувањето, отстранување и контролата на тригерите кои можат да ја влошат астмата. Целта на експозиционата профилакса е да се намалат симптомите, а со тоа и намалување и/или отстранување на инфламацијата и хиперреактивноста на дишните патишта^(11,15)

- Медикаментозна терапија (превентивен и симптоматски третман)

1. Превентивниот третман опфаќа, лекови кои ја редуцираат инфламацијата на дишните патишта и кои се викаат превентивни лекови или анти-инфламаторни “Controllers” (15).

Тука спаѓаат:

- Системски и инхалаторни кортикостероиди
- Леукотриен рецептор антагонисти
- Инхалаторни долгоделувачки β_2 агонисти
- Theophylline - долгоделувачки
- Кромалин и Недокромил
- Анти IgE терапија - Omalizumab
- лекови кои се во фаза на истражувања (Cyclosporin, Methotrexate, Troleandomycin, Macrolide, моноклонални антители)
- Орални анти – алергиски лекови
- Алерген специфична имунотерапија

2. Лековите кои ги олеснуваат акутните симптоми и се користат за купирање на нападот, се нарекуваат симптоматски лекови или олеснувачи “Relievers” (15).

- Кратко-делувачки β_2 адренергични агонисти
- Анти-холинергици
- Системски кортикостероиди

- долгоделувачки Theophylline
- Алтернативните и експериментални модалитети ^(11,15)

Употребата на разни хербални лекови, акупунктура, Ајурведа медицина, хомеопатија, употребата на јони, халотерапија, остеопатија, хиропрактичната манипулација, не доведуваат до подобрување на состојбата кај пациентите со астма.

- Специфичната имунотерапијата се спроведува само доколку претходните модалитети не даде добар ефект во лекувањето, односно симптомите на астмата не се купираат со медикаментозната терапија. Основна цел на имунотерапијата е да се третира основната алергија. Студиите покажале дека имунотерапијата е ефикасна кај астмата која е предизвикана од алергени на мачка, куче или полен. Доколку постои оправдана медицинска индикација, се спроведува под контролирани и мониторирани услови. Пациентите со полисензибилизација, обично немаат голема корист од имунотерапијата.⁽¹¹⁾

Комбинираната терапија со ICS/LABA преставува златен стандард во лекувањето на астмата, безбеден и ефикасен третман кој е препорачан од GINA во лекувањето на неконтролирана, средната и тешката форма на астма во чекор 3, 4 и 5. Кога првиот избор на терапијата со ICS/LABA, не овозможува оптимална и/или тотална контрола на болеста, потребно е да се модифицира третманот со вклучување на други терапевски модалитети како антилеукотриените, додека во 2015год. се вклучуваат

антихолинергиците и анти IgE терапијата со Omalizumab, како дополнителна терапија во лекувањето на астмата во чекор 4 и 5 кај пациенти со неконтролирана астма и историја за чести егзацербации на болеста.

3. МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА СТУДИЈАТА

Со оглед на фактот дека астмата е сериозен глобален здравствен проблем од кој боледуваат повеќе од 334 милиони луѓе во светот, претставува голем предизвик за сите доктори и научници да ја истражат оваа енигматска болест на 21-от век.

За среќа, астмата може ефективно да се третира и хроничната инфламација и многубројните медијатори да се супримираат со различните терапевтски модалитети. Во најновата актуелната ревизија на Глобалната Иницијатива за Астма (Global Initiative for Asthma – GINA, 2017)⁽¹⁵⁾, за прв пат се воведуваат антихолинергиците како алтернативна или додатна терапија на редовната превентивна терапија кај пациенти со историја на неконтролирана астма со чести егзацербации на болеста и се овозможува подобра, тотална или оптимална контрола над болеста што претставува посакуван терапевтски идеал во лекувањето на астмата.

4. ЦЕЛИ

4.1. ГЛАВНИ ЦЕЛИ

1. Дефинирање на улогата и значењето на медијаторите на инфламацијата IL-17 и IL-33 како нови и недоволно истражени медијатори во дијагнозата, терапијата, еволуцијата и прогнозата на неконтролираната средна презистентна астма.
2. Дефинирање на улогата и значењето на комбинираната терапија, инхалирачкиот кортикостероид со долго делувачки бета 2 агонист ICS/LABA во лекувањето на неконтролираната средна презистентна астма.
3. Дефинирање на улогата и значењето на анти-холинергиците како алтернативна или додатна терапија на ICS/LABA во лекувањето на неконтролираната средна презистентна астма.
4. Дефинирање на улогата и значењето на анти-леукотриените како алтернативна или додатна терапија на ICS/LABA како дополнителна терапија во лекувањето на неконтролираната средна презистентна астма.

4.2. СПЕЦИФИЧНИ ЦЕЛИ:

1. Одредување на меѓусебната корелација на нивото на IL-17 и IL-33 како и корелацијата со другите маркери на инфламација (еозинофили, неутрофили, вкупен IgE во серум, CRP, бронходилататорниот тест или неспецифичната хиперреактивност на дишните патишта со Metacholin и алерголошките кутани тестови) пред и по терапија кај пациентите со неконтролираната средна презистентна астма.
2. Одредување на меѓусебната корелација на маркерите на инфламација (IL-17 и IL-33, еозинофили, неутрофили, вкупен IgE во серум, CRP, бронходилататорниот тест или неспецифичната хиперреактивност на дишните патишта со Metacholin, алерголошките тестови) со параметрите на белодробната функција измерена преку FEV1 пред и по терапија кај пациентите со неконтролираната средна презистентна астма.
3. Одредување на меѓусебната корелација на маркерите на инфламација: IL-17 и IL-33, еозинофили, неутрофили, вкупен IgE во серум, CRP, бронходилататорниот тест или неспецифичната хиперреактивност на дишните патишта со Metacholin, алерголошките тестови и вредностите за Asthma control test (ACT) пред и по терапија кај пациентите со неконтролираната средна презистентна астма.

4. Одредување на влијанието на пушењето цигари врз нивото на IL-17 и IL-33 и останатите маркери на инфламација (еозинофили, неутрофили, вкупен IgE во серум, CRP, бронходилататорниот тест или неспецифичната хиперреактивност на дишните патишта со Metacholin) и параметрите на белодробната функција измерена преку FEV1 пред и по терапија кај пациентите со неконтролираната средна презистентна астма.
5. Одредување на терапевскиот ефект на комбинираната терапија (ICS/LABA), антихолинергиците и антилеукотриените додадени кон редовната превентивна комбинирана терапија (ICS/LABA) кај пациенти со неконтролирана средна презистентна астма.
6. Одредување на подносливоста на различните терапевски модалитети, проценета врз основа на фреквенцијата на реферираните несакани симптоми кои би можеле да бидат поврзани со нивната примена, според записите во дневникот кој ќе го водат пациентите и преку резултатот од лабораториските анализи.
7. Да се утврди врз основа на резултатите од студијата значењето на маркерите на инфламацијата, IL-17 и IL-33 врз евалуацијата на дијагнозата, терапијата, еволуцијата и прогнозата на астмата.

5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

5.1. ДИЗАЈН НА СТУДИЈАТА

Беше изведена проспективна рандомизирана компаративна контролирана клиничка студија. Во студијата се вклучија 106 испитаници кои беа на возраст од 20 до 70 години, амбулатски и болнички лекувани на Клиниката за пулмологија и алергологија при Клиничкиот Центар “Мајка Тереза“ во Скопје. Пациентите беа поделени во четири групи. Пациентите со астма кои беа вклучени во трите групи, беа поделени односно рандомизирани по случаен пат со помош на компјутерски систем QuickCalcs.

1. **Во првата група** беа вклучени 28 пациенти со неконтролирана средна презистентна астма кои употребуваа комбиниран препарат **ICS/LABA** (beclometasone dipropionate/ formoterol 100/6mcg) **два пати по две инхалации дневно** во период од 6 месеци. (двајца пациенти од лични и технички причини не ја завршија студијата)
2. **Во втората група** беа вклучени 28 пациенти со неконтролирана средна презистентна астма кои употребуваа комбиниран препарат **ICS/LABA** (beclometasone dipropionate/ formoterol 100/6mcg) **два пати по две инхалации дневно** и вклучен **анти-холинергик Tiotropium bromide**

2,5mcg две инхалации еднаш дневно во период од 6 месеци (двајца пациенти од лични и технички причини не ја завршија студијата)

3. **Во третата група** беа вклучени 28 пациенти со неконтролирана средна резистентна астма кои употребуваа комбиниран препарат **ICS/LABA** (beclometasone dipropionate/ formoterol 100/6mcg) два пати по две инхалации дневно и **вклучен анти-леукотриен Montelukast 10mg** еднаш **дневно** во период од 6 месеци (двајца пациенти од лични и технички причини не ја завршија студијата)
4. **Четврта група** се состоеше од 22 здрави испитаници и преставува контролна група.

5.2. МАТЕРИЈАЛ

5.2.1. Критериуми за вклучување

- Пациентите потпишаа информирана согласност за учество во студијата и тоа во два примерока (едниот примерок беше даден на пациентот, а вториот примерок е ставен во досието на пациентот)
- Возраст од 20 до 70 години, жени и мажи
 - Сите пациенти со астма беа претходно дијагностицирани и класифицирани во неконтролирана презистентна средна форма на астма на Клиниката за пулмологија и алергологија според актуелната ревизија на GINA - Глобалната Иницијатива за Астма.

5.2.2. Критериуми за исклучување

- Позната пречувствителност на активната супстанција и/или на некоја од помошните супстанции на
 - ✓ beclometasone dipropionate/formoterol
 - ✓ tiotropium bromide
 - ✓ montelukast
- бременост

- тешки неопластични, хематолошки, ренални, хепатални, имунолошки, кардиолошки, гастроинтестинални, невролошки ендокринолошки или психијатриски заболувања.
- Прекинат предвиден третман во тек на > 10 последователни денови
- Несоработливост од страна на пациентот
- Појава на несакани ефекти кои перзистираат >3 последователни денови или рецидивираат

5.3. МЕТОДИ

Кај секој пациент беше земена комплетна анамнеза, потоа беше извршен физикален преглед и се пристапи кон изведување на следните постапки и одредување на овие параметри (на почетокот на студијата и по 6 месеци од третманот):

- одредување на вредностите на функционалните белодробни параметри од спирометријата, FEV1, FVC, FEV1/FVC
- одредување на IL-17 и IL-33 во серум
- одредување на вкупни IgE во серум
- комплетна лабораторија, CRP, еозинофили и неутрофили во периферна размаска
- ЕКГ

- РТГ на бели дробови и синуси по Hurtz
- Гасни анализи
- Symptom score евалуиран со Asthma Control Test
- Бронходилататорен тест или одредување на неспецифична хиперреактивност на дишните патишта со Metacholin
- Кутани алерголошки тестови
- Одредување на влијанието на пушењето врз маркерите на инфламација, врз вредностите на функционалните белодробни параметри
- Водење на дневник за пројавените симптоми на астма (бележење на дневни и ноќни симптоми, употреба на бета 2 агонисти, итна посета кај доктор поради влошување на астмата, примена на системски кортикостероиди, број на хоспитализации) во текот на 6 месеци од терапијата
- Број на акутни егзацербации во тек на 6 месеци од терапијата

Во случај на потреба т.е. реферирање на несакани симптоми, истите ќе се спроведуваат и вон прикажаниот планиран ред.

5.3.1. Спирометрија

Спирометријата беше изведена со спирометар Spirobank G, по стандардна методологија на Клиниката за пулмологија и алергологија во Одделот за функционална дијагностика според актуелните препораки на

American Thoracic Society (ATS)⁽¹²⁶⁾ и European Respiratory Society (ERS).⁽¹²⁷⁾

Беа одредени и анализирани следните спирометриски параметри форсираниот експираторен волумен во првата секунда (FEV1), форсиран витален капацитет (FVC), односот FEV1/FVC или индексот на Tiffeneau.

5.3.2. Интерлеукини (IL-17 и IL-33)

Одредувањето на **IL-17** и **IL-33** со ELISA метод (Enzyme-linked immunosorbent assays, познат и како EIA = enzyme immunoassays) се изведе на Институтот за имунологија и хумана генетика во Скопје. Ензимот 3, 3', 5, 5'-тетраметилбензидин (TMB) се користеше како маркер за обележување на специфичната реакција антиген - антитело. Детекцијата кај ELISA методот се изведува со употреба на хромогени супстанции кои доведуваат до забележлива промена во бојата под дејство на ензимот доколку се детектираа присуство на имунолошки комплекси од антиген-антитело. Со помош на спектофоторометар VICTOR² се детектира промената на бојата.⁽¹²⁹⁾ IL-17 и IL-33 беа од производител Immuno-Biological Laboratories (IBL) во Германија. Сите примероци на серум беа замрзнати на -80C и одмрзнати непосредно пред нивното анализирање. Сите стандарди и препораки беа запазени согласно инструкциите дадени од производителот.

5.3.3. Одредување на вкупни IgE серум

Одредувањето на вкупни IgE се изведе на Институтот за имунологија и хумана генетика со UniCap 100 System, Pharmacia, Swiden. ⁽¹²⁹⁻¹³¹⁾

5.3.4. Комплетна лабораторија, CRP и одредување на еозинофилиите и неутрофилиите во периферна размаска

Комплетната лабораторија и одредувањето на диференцијална крвна слика (еозинофили и неутрофилиите во периферна размаска) се изведе на Институтот за Клиничка биохемија.

5.3.5. Електрокардиограм (ЕКГ)

Електрокардиограмот беше направен со 12-канален стандарден електрокардиограм и се забележуваа значајни промени во ритамот и морфологијата на QRS комплексот на ЕКГ-то.

5.3.6. РТГ на бели дробови и синуси по Hurtz

РТГ на бели дробови и РТГ на синуси по HURTZ, беа направени на Клиниката за пулмологија и алергологија и на Институтот за радиологија во Скопје.

5.3.7. Гасни анализи

Гасните анализи се одредуваат на Клиниката за пулмологија и алергологија, земени од капиларна крв од ушната ресичка, на гасен

анализатор Nova Medical PHOX по стандартна методологија на Одделот за функционална дијагностика.

5.3.8. Астма контрол тест (АСТ)

Астма контрол тестот има вкупно 5 прашања, одговарајќи на овие прашања се добиваат поени (5-25) и врз основа на вкупниот број на поени се проценува каква контрола имаат пациентите над својата болест. Доколку АСТ е помеѓу 20-25 поени тоа значи добро контролирана астма, 16-20 поени е неконтролирана астма и 5–15 поени е многу лошо контролирана астма. (табела 1)⁽¹³²⁾

АСТМА КОНТРОЛ ТЕСТ (АСТ)

Прашање 1: Во текот на изминатите 4 недели, колкав дел од времето, поради симптоми на астмата, бевте оневозможен да ги извршувате Вашите вообичаени секојдневни активности (на работа, дома и училиште)

1. Целото време
2. Најголем дел од времето
3. Дел од времето
4. Мал дел од времето
5. Воопшто не бев оневозможен

Прашање 2: Во текот на изминатите 4 недели, колку често чувствувавте недостаток на здив?

1. Почесто од еднаш дневно
2. Еднаш дневно
3. 3-6 пати неделно
4. 1 или 2пати неделно
5. Ниту еднаш

Прашање 3: Во текот на изминатите 4 недели, колку често поради симптоми на астма (кашлица , недостаток на здив, свирење во градите или стегане во градите) се будевте во текот на ноќта или се будевте наутро, порано од вообичаено?

1. 4 или повеќе пати неделно
2. 2 до 3 пати неделно
3. Еднаш неделно
4. 1 или 2пати неделно
5. Ниту еднаш

Прашање 4: Во текот на изминатите 4 недели, колку често го користевте спрејот за брзо олеснување на симптомите (на пример Спреј Вентолин)?

1. 3 или повеќе пати дневно
2. 1 до 2 пати дневно
3. 2 до 3 пати неделно
4. Еднаш неделно или поретко
5. Воопшто не го користев

Прашање 5: како Вие самите би ја оцениле контролата на Вашата астма во тек на изминатите 4 недели?

1. Неконтролирана
2. Слабо контролирана
3. Делумно контролирана
4. Добро контролирана
5. Потполно контролирана

5.3.9. Бронходилататорен тест - БДТ

Во одделот за функционална дијагностика на Клиниката за пулмологија и алергологија според актуелните препораки на American Thoracic Society (ATS) и European Respiratory Society (ERS) кај сите пациентите со нарушена белодробна вентилација, беше изведен БДТ, со цел да се евалуира реверзибилноста на обструкцијата на дишните патишта. Тестот беше изведен со спирометриски мерења, пред и по апликација на инхалациски Салбутамол во доза од 4x100mcg.^(126,127)

5.4.0. Неспецифичен бронхопровокационен тест со Metacholin

Во одделот за функционална дијагностика на Клиниката за пулмологија и алергологија според актуелните препораки на American Thoracic Society (ATS) и European Respiratory Society (ERS) се изведе тестот со кој се детектираше бронхијалната хиперреактивност - БХР и истиот се изведе на спирометар Spirobank G, со апликација на растечки концентрации на метахолин до постигнување на максималната концентрација или до добивање на сигнификантен бронхоконстрикторен одговор (намалување на FEV1 за 20% или повеќе во однос на појдовната вредност).^(126,127,133,134)

5.4.1. Кожни алеголошки тестови за стандардни инхалациски алергени

На одделот на Клиниката за пулмологија и алергологија беа одредувани кожни алеголошки prick тестови на стандардни инхалациски алергени: тревки/ житарици, тревки, рж, бреза, бука, јова, леска, пелин, жиловлек, D. Farinae, D. Preron, епители на златен хамстер, мачка, куче, морско прасе, alternaria tenius, cladosporium herbarum, asperergillus fumigatus, penicilum notatum.

Тестовите се изведуваат на воларната страна од подлактицата со примена на комерцијалните алергиски екстрати (Allergopharma, Germany). За позитивна контрола е применет 1мг/мл хистамин, за негативна контрола физиолошки раствор. Тестовите се читаат после 20 минути по апликацијата на алергените, за позитивни се сметаат тестовите со среден дијаметар на папулата еднаков или еднаков на 3мм. ⁽¹³⁵⁾

5.5. Одредување на симптом скор на неделно ниво врз основа на реферирање на фреквенцијата на дневни и ноќни симптоми, употребата на бронходилататор Вентолин, преглед од страна на доктор, евентуален прием и реферираните несакани симптоми кои би можеле да бидат поврзани со примената терапија, според записите во дневникот кој ќе го водат пациентите и преку резултатот од лабораториските анализи (табела 2).

Ден од прв месец на терапија	Дневни симптоми ДА или НЕ	Ноќни симптоми ДА или НЕ	Користење на Вентолин (спреј, инхалација) ДА или НЕ	Итен преглед во амбуланта поради тежок напад на астма (Урбазон) Означи го денот!!!	Присм во болница поради тежок напад на астма (Урбазон) Означи го денот!!!	Несакани симптоми (главобоља, стомачна болка, осип, повраќање, пролив или други симптоми) или инфекција на дигести патништата. Наведи кој симптом и означи го денот (1 = лесен; 2 = јак)
1 ден						
2 ден						
3 ден						
4 ден						
5 ден						
6 ден						
7 ден						
8 ден						
9 ден						
10 ден						
11 ден						
12 ден						
13 ден						
14 ден						
15 ден						
16 ден						
17 ден						
18 ден						
19 ден						
20 ден						
21 ден						
22 ден						
23 ден						
24 ден						
25 ден						
26 ден						
27 ден						
28 ден						
29 ден						
30 ден						
31 ден						

Табела 2. Дневник за водење на симптоми

6. СТАТИСТИКА

Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичките програми Statistica for Windows 7,0 и SPSS 17,0. За тестирање на нормалноста на податоците беа користени Shapiro -Wilk'W тестот, како мерките на Skewness и Kurtosis.Добиените податоци се прикажани табеларно и графички.

Категориските варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Квантитативни варијабли со симетрична дистрибуција се прикажани со просек, минимални и максимални вредности, квантитативни варијабли со асиметрична дистрибуција со медијана и интерквартилен ранг.

За компарирање на анализираните варијабли беа користени непараметарски (Pearson Chi square test, Fisher exact test, Mann-Whitney test, Wilcoxon Pairs Matched test) и параметарски тестови (Student t-test for independent and dependent samples).

Поврзаноста меѓу одредени варијабли беше анализирана со Pearson-ов коефициент на корелација и Spearman-овиот коефициент на ранк корелација.

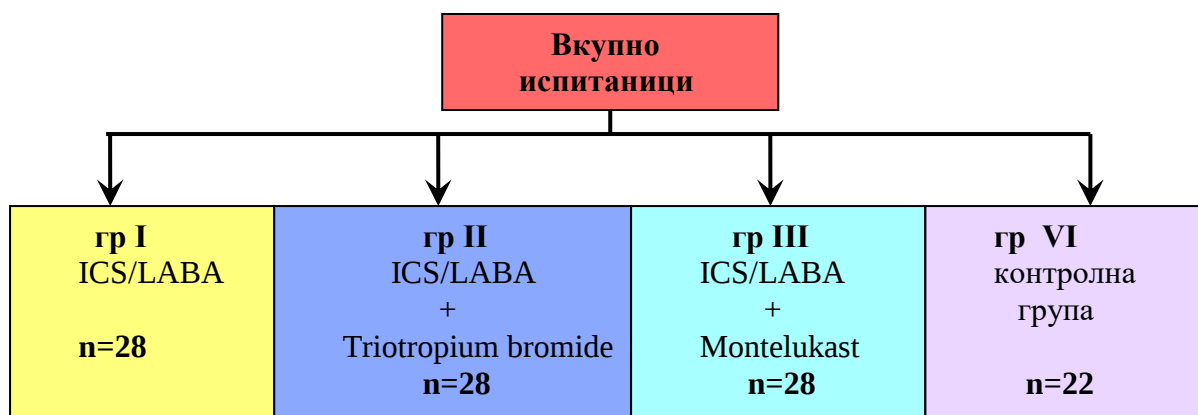
Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на $p < 0.05$.

7. РЕЗУЛТАТИ

Во студијата се вклучија 106 испитаници кои беа на возраст од 20 до 70 години, амбулатски и болнички лекувани на Клиниката за пулмологија и алергологија при Клиничкиот Центар “Мајка Тереза“ во Скопје. Испитаниците беа поделени во четири групи:

1. **Во првата група** ја сочинуваа 28 пациенти со неконтролирана средна презистентна астма поставени на терапија со комбиниран препарат **ICS/LABA** (beclometasone dipropionate/ formoterol 100/6mcg) **два пати по две инхалации дневно** во период од 6 месеци.
2. **Во втората група** ја сочинуваа 28 пациенти со неконтролирана средна презистентна астма поставени на терапија со комбиниран препарат **ICS/LABA** (beclometasone dipropionate/ formoterol 100/6mcg) **два пати по две инхалации дневно** и вклучен **анти-холинергик Tiotropium bromide 2,5mcg две инхалации еднаш дневно** во период од 6 месеци.
3. **Во третата група** ја сочинуваа 28 пациенти со неконтролирана средна презистентна астма поставени на терапија со комбиниран препарат **ICS/LABA** (beclometasone dipropionate/ formoterol 100/6mcg) **два пати по две инхалации дневно** и **вклучен анти-леукотриен Montelukast 10mg еднаш дневно** во период од 6 месеци.
4. **Четврта група** ја сочинуваа 22 здрави испитаници и претставува контролна група.

Слика 4. Графички приказ на истражуваната популација



ПРВАТА ГРУПА ја сочинуваа 28 пациенти со неконтролирана средна презистентна астма поставени на терапија со комбиниран препарат ICS/LABA (beclometasone dipropionate/ formoterol 100/6mcg) два пати по две инхалации дневно во период од 6 месеци.

- Половата структура на испитаниците од првата испитувана група, поставени на комбинирана терапија ICS/LABA ја сочинуваа доминантно женски пациенти – 22 (78.57%). Пациентите од оваа група беа на возраст од 20 до 68 години, со просечна возраст од 41.46 ± 15.7 години (табела 3).

Табела 3. Демографски карактеристики на пациентите од група I

Пол	гр I
Машки	6 (21.43)
Женски	22 (78.57)
возраст	mean $\pm$ SD (41.46 ± 15.7) min – max (20 – 68)

гр I (ICS/LABA)

IL – 17

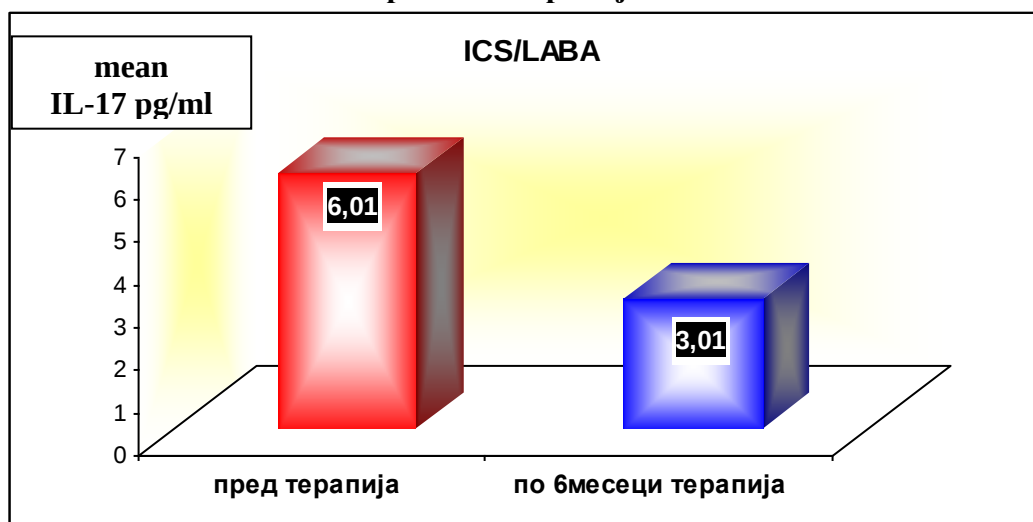
- Вредностите на серумскиот инфламаторен маркер IL-17 (референтни вредности за IL-17 е 0pg/ml) по 6 месеци третман на пациентите со комбинирана терапија, ICS/LABA беа сигнификантно намалени, споредено со базалните вредности, измерени пред почеток на терапија ($p=0.000004$)(табела 4; слика 5).

Табела 4. Дескриптивни вредности на IL-17 во група I – пред/пост терапија

	гр I (IL-17)			p value
	референтни вредности за IL-17= 0 pg/ml			
	N	mean ± SD	median (IQR)	
IL-17 пред	28	6.01 ± 12.5	3.18 (3.01 – 3.55)	0.000004 sig
IL-17 пост	28	3.01 ± 6.1	1.75 (1.65 – 1.88)	

гр I (ICS/LABA) p(Mann-Whitney test)

Слика 5. Графички приказ на просечни вредности на IL-17 во група I пред/пост терапија



- За вредност на $p=0.053$ беше потврдена несигнификантна разлика во серумскиот IL-17 меѓу машките и женски, односно женските пациенти

имаа повисоки вредности пред почеток на терапија со ICS/LABA, но статистички незначајни. Во групата машки пациенти беа измерени почетни просечни вредности на IL-17 од 2.88 ± 0.3 , со медијана од 2.88 (ранк 2.68 – 3.14). Во групата женски пациенти овие вредности беа повисоки, со просечни од 6.85 ± 14.0 , и медијални вредности од 3.38 (ранк 3.08 – 3.9).

По 6 месеци терапија со ICS/LABA, машките и женски пациенти имаа несигнификантно различни серумски вредности на IL-17 ($p=0.17$). Просечните вредности изнесуваа 1.69 ± 0.1 кај машките и 3.37 ± 6.8 кај женските. Медијалните вредности беа 1.65 (ранк 1.63 – 1.78) во групата машки и 1.765 (ранк 1.71 – 2.06) во групата женски пациенти (табела 5).

Табела 5. Вредности на IL-17 во група I во однос на пол– пред/пост терапија

Пол	гр I (IL-17)			p value
	N	mean ± SD	median(IQR)	
IL-17- пред				
Машки	6	2.88 ± 0.3	2.88 (2.68 – 3.14)	0.053 ns
Женски	22	6.85 ± 14.0	3.38 (3.08 – 3.9)	
IL-17 – пост				
Машки	6	1.69 ± 0.1	1.65(1.63 – 1.78)	0.17 ns
Женски	22	3.37 ± 6.8	1.76(1.71 – 2.06)	

гр I (ICS/LABA) p(Mann-Whitney test)

- Вредностите на IL-17 во серум позитивно корелираа со возраста на пациентите ($R=0.255$), односно, повисоки вредности беа измерени кај постарите пациенти, и обратното. Но, статистички оваа корелација не беше сигнификантна ($p=0.19$) (табела 6).

Табела 6. Корелација на IL-17 со возраста на пациентите во група I

Корелација	Spearman R	t-test	p-level
IL-17 & godini	0.255	t=1.345	p=0.19 ns

- Серумските вредности на IL-17 беа несигнификантно различни меѓу непушачите и пушачите лекувани со ICS/LABA, иако кај пушачите беа измерени повисоки вредности и пред почетокот на ординирањето на терапијата ($p=0.79$) и 6 месеци потоа ($p=0.54$). Намалувањето на просечните вредности на IL-17 по терапија со ICS/LABA кај пушачите беше 2.13 пати, а кај непушачите 1.8 пати (табела 7).

Табела 7. Вредности на IL-17 во група I во однос на пушачки статус пред/пост терапија

предност Геранија				
	гр I (IL-17)			p value
	N	mean ± SD	median(IQR)	
IL-17 - пред				
Непушачи	19	3.39 ± 0.9	3.22 (2.94 – 3.48)	0.79
Пушачи	9	11.53 ± 21.8	3.14 (3.08 – 3.62)	
IL-17 – пост				
Непушачи	19	1.88 ± 0.4	1.75(1.63 – 1.86)	0.54
Пушачи	9	5.4 ± 10.7	1.75(1.71 – 2.06)	
гр I (ICS/LABA) p(Mann-Whitney test)				

- Базалните вредности на IL-17 во серум негативно корелираа со белодробната функција на пациентите од групата третирана со ICS/LABA, изразена преку FEV1, FVC и односот FEV1/FVC. Поголеми вредности на IL-17 пред почеток на терапија беа поврзани со понизок FEV1 ($R=-0.279$), понизок FVC ($R=-0.236$) и помала вредност на односот FEV1/FVC

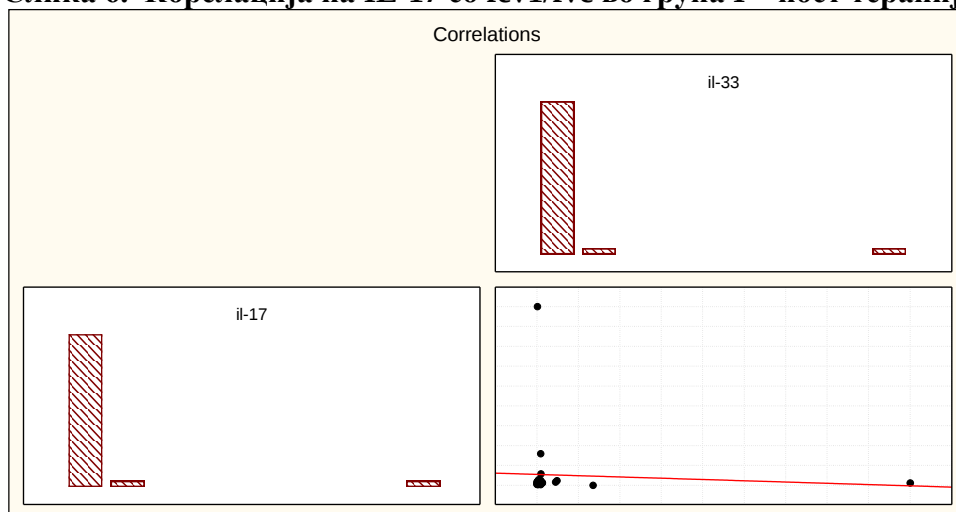
($R=0.053$). Овие корелации не беа и статистички докажани како сигнификантни, односно значајни.

По 6 месеци терапија со ICS/LABA, IL-17 во серум негативно несигнификантно корелираше со FEV1 ($R=-0.257$), и FVC ($R=-0.175$), додека корелацијата со односот FEV1/FVC беше позитивна и статистички сигнификантна ($R=-0.375$; $p=0.049$). Ова покажува дека по 6-месечна терапија со ICS/LABA, кај пациентите со неконтролирана средна перзистентна астма со намалувањето на односот FEV1/FVC, се намалуваше и серумската концентрација на IL-17, и обратното (табела 8; слика 6).

Табела 8. Корелација на IL-17 со fev1, fvc и fev1/fvc во група I пред/пост терапија

Корелација	Spearman R	t-test	p-level
IL-17 & fev1 pred	-0.279	$t=1.486$	$p=0.15$
IL-17 post & fev1 post	-0.257	$t=1.358$	$p=0.19$
IL-17 & fvc pred	-0.236	$t=1.237$	$p=0.23$
IL-17 post & fvc post	-0.175	$t=0.904$	$p=0.37$
IL-17 & fev/fvc pred	-0.053	$t=0.269$	$p=0.79$
IL-17 post & fev1/fvc post	0.375	$t=2.062$	$p=0.049$ sig

Слика 6. Корелација на IL-17 со fev1/fvc во група I – пост терапија



- IL-17 позитивно, односно директно корелираше со еозинофилите во периферната размаска (референтни вредности за Ео се $0.12-0.24^{10^3}/\mu\text{l}$) и во двете анализирани временски точки ($R=0.224$, $R=0.367$). Со зголемување на еозинофилите во крв се зголемуваше и концентрацијата на IL-17 во серум, и обратното. Корелацијата беше статистички несигнификантна меѓу IL-17 и еозинофилите пред почеток на терапија, додека по 6 месеци терапија со ICS/LABA, сигнификантноста беше потврдена за $p=0.049$ (табела 9)
- Статистички несигнификантна беше корелацијата, односно поврзаноста помеѓу IL-17 и неутрофилите (референтни вредности за Не беа земени од 37.0 - 72.0%) пред и по 6 месечна терапија со ICS/LABA ($p=0.25$, $p=0.63$, следствено). На почетокот на истражувањето, двата воспалителни маркери во оваа група пациенти се менуваа обратнопропорционално, додека по 6 месеци, имаа иста насока на промени (табела 10)

Табела 9. Корелација на IL-17 со еозинофили во група I – пред/пост терапија

Корелација	Spearman R	t-test	p-level
IL-17 & eo pred	0.224	t=1.172	p=0.25 ns
IL-17 post & eo post	0.367	t=2.011	p=0.049sig

Табела 10. Корелација на IL-17 со неутрофили во група I – пред/пост терапија

Корелација	Spearman R	t-test	p-level
IL-17 & ne %pred	-0.223	t=1.166	p=0.25 ns
IL-17 post & ne post	0.094	t=0.480	p=0.63 ns

- Пред почеток на терапија со ICS/LABA, и 6 месеци потоа, серумските вредности на IL-17 несигнификантно се разликуваа кај пациентите со нормални и зголемени вредности на вкупни IgE во серум, земајќи ги во предвид референтните вредности за вкупен IgE <166,7кЕ/L (p=0.53, p=0.95 консеквентно) (табела 11).

Табела 11. Вредности на IL-17 во група I во однос на нормални и зголемени IgE – пред/пост терапија

пред/пост геранија				
	gp I (IL-17)			p value
	N	mean ± SD	median(IQR)	
IgE пред				
<166,7кЕ/L	16	7.96 ± 16.4	3.31 (2.81 – 3.76)	0.53 ns
>166,7кЕ/L	12	3.39 ± 1.1	3.14 (3.08 – 3.42)	
IgE – пост				
<166,7кЕ/L	23	3.28 ± 6.7	1.75 (1.63 – 2.06)	0.95 ns
>166,7кЕ/L	5	1.76 ± 0.1	1.75 (1.75 – 1.86)	

гр I (ICS/LABA) p(Mann-Whitney test)

- Според резултатите на Spearman-овиот коефициент на корелација и p вредноста, испитуваната корелација помеѓу IL-17 и Ц-реактивниот протеин (CRP, со референтни вредности <6mg/L) во серум беше негативна, индиректна, и на почетокот на истражувањето (R=-0.167), и по 6 месеци терапија со ICS/LABA (R=-0.085). Повисоки вредности на IL-17 беа поврзани со пониски вредности на CRP, и обратното, но без статистички докажана сигнификантност (табела 12).

Табела 12. Корелација на IL-17 со crp во група I – пред/пост терапија

Корелација	Spearman R	t-test	p-level
IL-17 & crp pred	-0.167	t=0.866	p=0.39 ns
IL-17 post & crp post	-0.085	t=0.435	p=0.67 ns

- Анализирани вредностите за Ц-реактивен протеин (референтни вредности <6mg/L) како нормални и зголемени пред почетокот на терапијата со ICS/LABA и 6 месеци потоа, покажаа нестигнифични разлики во серумските вредности на IL-17 кај пациентите со нормален и зголем CRP (p=0.52, p=0.96 следствено (табела 13))

Табела 13. Вредности на IL-17 во група I во однос на нормален и зголемен CRP пред/пост терапија

предност Геранија				
	гр I (IL-17)			p value
	n	mean ± SD	median(IQR)	
Cpг пред				
<6 mg/L	21	6.94 ± 14.4	3.28 (3.08 – 3.48)	0.52 ns
>6 mg/L	7	3.21 ± 0.6	3.14 (2.68 – 3.9)	
срп – пост				
<6 mg/L	21	3.38 ± 7.0	1.75 (1.63 – 1.9)	0.96 ns
>6 mg/L	7	1.89 ± 0.45	1.75 (1.67 – 1.86)	

гр I (ICS/LABA) p(Mann-Whitney test)

- Кај пациентите од првата испитувана група, беше анализиран витамин Д и беше утврдено дека пациентите со намалени вредности на витамин Д <20ng/ml имаа несигнифичантно повисоки серумски вредности на IL-17 пред почетокот на терапија споредено со пациентите со нормален витамин Д (p=0.09) (табела 14).

Табела 14. Вредности на IL-17 во група I во однос на нормален и намален витамин Д – пред терапија

витамин Д – пред терапију				p value
	гр I (IL-17)			
	N	mean ± SD	median(IQR)	
витамин Д – пред				
>20ng/ml	11	3.03 ± 0.7	2.88 (2.47 – 3.59)	0.09 ns
<20ng/ml	17	9.20 ± 19.8	3.22 (3.08 – 3.62)	

гр I (ICS/LABA) p(Mann-Whitney test)

- Во првата група кај сите пациенти беа направени кутани алерголошки тестови, пациентите со позитивни кожни тестови имаа несигнификантно повисоки серумски вредности на IL-17 споредено со пациентите со негативни кожни тестови median 3.22 (rank 3.08 – 3.9) vs 3.14 (rank 2.68 – 3.42) ($p=0.38$)(табела 15)
- Метахолинскиот тест беше направен кај 17 пациенти и покажа статистички несигнификантна разликата на серумскиот IL-17 меѓу пациентите со позитивен и негативен метахолински тест (односно пациентите со негативен метахолински тест имаа несигнификантно повисоки серумски вредности на IL-17 споредено со пациентите со позитивен метахолински тест) ($p=0.73$) (табела 15)
- Не беше потврдена сигнификантна разлика во серумскиот IL-17 меѓу пациентите со позитивен кожен тест и позитивен метахолински тест, третирани со ICS/LABA ($p=0.44$)

Табела 15. Вредности на IL-17 во група I во однос на кутаните тестови и метахолински тест – пред/пост терапија

Варијабла	гр I (IL-17)			p value
	N	mean ± SD	median(IQR)	
кутани тестови				
Негативен	7	3.05 ± 0.5	3.14 (2.68 – 3.42)	0.38 ns
Позитивен	21	6.99 ± 14.4	3.22 (3.08 – 3.9)	
метахолински тест				
Негативен	4	19.52 ± 32.8	3.11 (3.08 – 35.96)	0.73 ns
Позитивен	13	3.87 ± 3.1	3.14 (2.68 – 3.34)	

гр I (ICS/LABA) p(Mann-Whitney test)

гр I (ICS/LABA) p(Mann-Whitney test)

- Вентолинските тест на реверзибилност беше позитивен кај сите пациенти.
- Серумските вредности на IL-17 во групата третирана со ICS/LABA негативно корелираа со скорот на АСТ-от (Астма контрол тестот) пред почетокот на терапија и 6 месеци потоа ($R = -0.011$, $R = -0.242$), односно двата параметра имаа спротивна насока на промени на вредностите, односно повисоки вредности на IL-17 корелираа со помал скор. Статистички овие корелации не беа потврдени како сигнификантни, односно значајани ($p > 0.05$) (табела 16)

Табела 16. Корелација на IL-17 со АСТ во група I – пред/пост терапија

Корелација	Spearman R	t-test	p-level
IL-17 & АСТ pred	-0.011	$t=0.053$	$p=0.96$ ns
IL-17 post & АСТ post	-0.242	$t=1.273$	$p=0.21$ ns

- Само еден пациент од оваа група немаше синуситис. Просечната вредност на IL-17 кај пациентите со синуситис беше 6.10 ± 12.7 , а медијаната имаше вредност од 3.14 (ранк 2.94 – 3.62)(табела 17).
- Пациентите со акутна егзацербација на болеста кои примаа ICS/LABA имаа несигнификантно повисоки серумски концентрации на IL-17 спредено со пациентите без егзацербација ($p=0.43$). Просечните вредности на IL-17 во групата со егзацербација беа 6.60 ± 15.1 , median 3.34 (3.08 – 3.48), додека во групата без егзацербација беа 4.74 ± 3.6 , median 3.14 (2.68 – 3.62)(табела 17).

- Во групата пациенти третирани со ICS/LABA, статистички несигнификантно повисоки вредности на IL-17 беа измерени кај пациентите со симптоми на неделно ниво скор 2 споредено со оние со скор 1 – просек 7.69 ± 15.9 , медијана 3.34 (ранк 3.08 – 3.9) vs просек 3.38 ± 1.1 , медијана 3.14 (ранк 2.94 – 3.42) ($p=0.49$). И по 6 месеци терапија, пациентите со скор 2 имаа несигнификантно повисоки вредности на IL-17 во серум - медијана 2.35 (ранк 1.65 – 18.5) vs медијана 1.75 (ранк 1.65 – 1.86) ($p=0.47$)(табела 17).

Табела 17. Вредности на IL-17 во група I во однос на синуситис, АЕ, Sy на неделно ниво– пред/пост терапија

	неделно ниво – пред пост терапија			
	гр I (IL-17)			p value
	n	mean ± SD	median(IQR)	
Синуситис				
Да	27	6.10 ± 12.7	3.14 (2.94 – 3.62)	
Не	1	3.48 ± 0	3.48 (3.48 – 3.48)	
АЕ				
Не	9	4.74 ± 3.6	3.14 (2.68 – 3.62)	0.43 ns
Да	19	6.60 ± 15.1	3.34 (3.08 – 3.48	
Sy на неделно ниво пред				
1	11	3.38 ± 1.1	3.14 (2.94 – 3.42)	0.49 ns
2	17	7.69 ± 15.9	3.34 (3.08 – 3.9)	
Sy на неделно ниво – пост				
1	24	1.83 ± 0.3	1.75(1.65 – 1.86)	0.47 ns
2	4	10.07 ± 15.9	2.35(1.65 – 18.5)	

гр I (ICS/LABA), p(Mann-Whitney test)

- Во првата испитувана група, кај пациентите со егзацербација на болеста, терапијата со ICS/LABA во тек на 6 месеци несигнификантно ги намали неутрофилите во периферна крв ($p=0.17$)(табела 18), и серумските вредности на CRP не презентираа сигнификантно различни вредности по 6 месеци терапија ($p=0.66$)(табела 19).

Табела 18. Вредности на неутрофили во група I – пред/пост терапија

	гр I (IL-17)			p value
	N	mean $\pm$ SD	median(IQR)	
Ne % pred	28	59.85 $\pm$ 9.8		0.17 ns
Ne % post	28	53.79 $\pm$ 14.8		

гр I (ICS/LABA) p(Student t-test)

Табела 19. Вредности на CRP во група I – пред/пост терапија

Варијабла	гр I (IL-17)			p value
	N	mean $\pm$ SD	median(IQR)	
CRP pred	28	4.47 $\pm$ 4.7	2.5 (0.6 – 7.1)	0.66 ns
CRP post	28	4.08 $\pm$ 3.6	2.8 (1.4 – 7.6)	

гр I (ICS/LABA) p(Wilcoxon Matched pairs test)

- Во првата испитувана група, пациентите со позитивна фамилијарна анамнеза за астма имаа несигнификантно повисоки вредности на IL-17 во серум споредено со пациентите без анамнеза за вакво заболување во семејството – медијана 3.21 (ранк 2.94 - 4.04) vs медијана 3.15 (ранк 3.08 – 3.42) (p=0.47)(табела 20).

Табела 20. Вредности на IL-17 во група I во однос на фамилијарна анамнеза – пред/пост терапија

	гр I (IL-17)			p value
	N	mean ± SD	median(IQR)	
фамилијарна анамнеза				
Позитивна	18	7.59 ± 15.5	3.21 (2.94 – 4.04)	0.47 ns
Негативна	10	3.14 ± 0.4	3.15 (3.08 – 3.42)	

гр I (ICS/LABA) p(Mann-Whitney test)

IL – 33

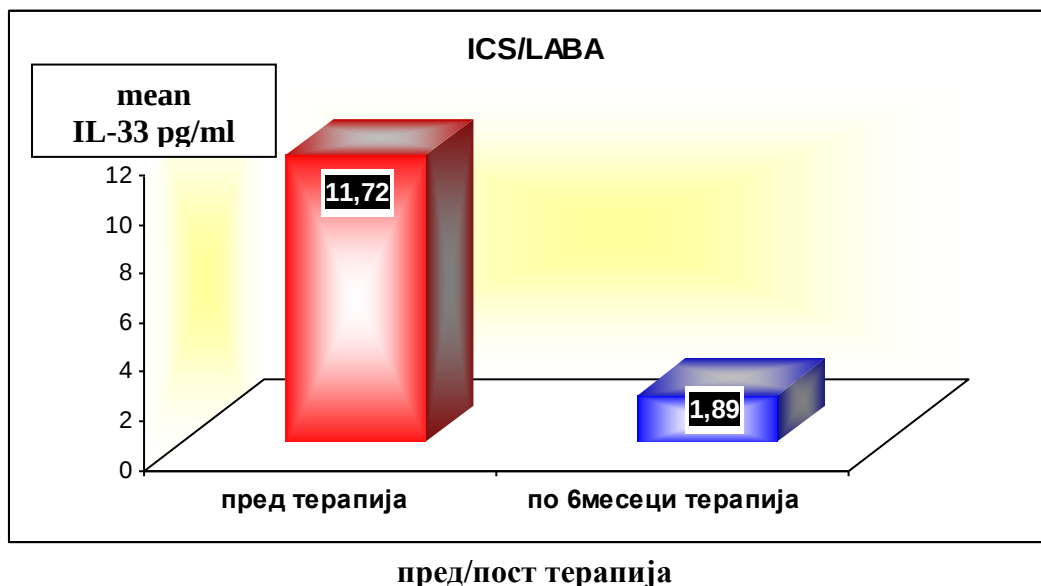
- Серумските вредности на маркерот на инфламација IL-33, по 6 месеци третирање на пациентите со комбинирана терапија, инхалаторен кортикостероид со долгоделувачки бронходилататор ICS/LABA, беа сигнификантно намалени, споредено со базалните вредности измерени пред почеток на терапија ($p=0.000007$)(табела 21; слика 7).

Табела 21. Вредности на IL-33 во група I – пред/пост терапија

	гр I (IL-33) референтни вредности за IL-33 - 0 ng/ml			p value
	N	mean $\pm$ SD	median(IQR)	
IL-33 пред	28	11.72 $\pm$ 36.9	3.53(2.32 – 4.05)	0.000007 sig
IL-33 пост	28	1.89 $\pm$ 0.3	1.94(1.71 – 2.08)	

гр I (ICS/LABA) p(Mann-Whitney test)

Слика 7. Графички приказ на просечни вредности на IL-33 во група I



- Вредностите на IL-33 во серум не се разликуваа сигнификантно во зависност од полот на пациентите пред почеток на терапија со ICS/LABA ($p=0.65$, $p=0.064$ консеквентно).
- Кај женските пациенти беа измерени незначајно повисоки вредности на IL-33 и во двете временски точки. На почеток на студијата вредностите на овој маркер имаа медијана од 3.52 (ранк 2.26 – 4,09) во групата женски пациенти, 3.12 (ранк 2.39 – 3.98) во групата машки пациенти.
- По 6 месеци терапија со ICS/LABA, просечните вредности на IL-33 изнесуваа 1.93 ± 0.3 кај женските и 1.72 ± 0.2 кај машките пациенти. Медијалните вредности изнесуваа 1.98 (ранк 1.76 – 2.14) во групата женски и 1.79 (ранк 1.54 – 1.9) во групата машки пациенти (табела 22).

Табела 22. Вредности на IL-33 во група I во зависност од пол – пред/пост терапија

Пол	гр I (IL-33)			p value
	n	mean ± SD	median(IQR)	
IL-33 пред				
Машки	6	3.21 ± 1.1	3.12 (2.39 – 3.98)	0.65 ns
Женски	22	14.04 ± 41.6	3.52 (2.26 – 4.09)	
IL-33 пост				
Машки	6	1.72 ± 0.2	1.79(1.54 – 1.9)	0.065 ns
Женски	22	1.94 ± 0.3	1.98(1.76 – 2.14)	

гр I (ICS/LABA) p(Mann-Whitney test)

- Серумските вредности на IL-33 негативно корелираа со возраста на пациентите ($R= -0.184$), односно, повисоки вредности беа измерени кај помладите пациенти, и обратното. Но, статистички оваа корелација не беше сигнификантна ($p=0.35$)(табела 23).

Табела 23. Корелација на IL-33 со возраст во група I

Корелација	Spearman R	t-test	p-level
IL-33 & godini	-0.184	t=0.952	p=0.35 ns

- Вредностите на IL-33 во серум пред и по 6 месеци терапија со ICS/LABA не корелираа статистички сигнификантно со пушачкиот статус на пациентите ($p=0.71$, $p=0.3$ следствено). Намалувањето на просечните вредности на IL-33 во серум по 6 месеци терапија со ICS/LABA беше 3.48 пати кај пушачите, а 7.38 пати кај непушачите (табела 24).

Табела 24. Вредности на IL-33 во група I во зависност од пушачки статус – пред/пост терапија

	гр I (IL-33)			p value
	N	mean ± SD	median(IQR)	
IL-33 пред				
Непушачи	19	14.31 ± 44.6	3.37 (2.43 – 4.09)	0.71 ns
Пушачи	9	6.23 ± 9.5	3.68 (2.13 – 3.9)	
IL-33 пост				
Непушачи	19	1.94 ± 0.3	1.94(1.76 – 2.1)	0.3 ns
Пушачи	9	1.79 ± 0.4	1.86(1.56 – 1.04)	

гр I (ICS/LABA) p(Mann-Whitney test)

- Анализираната корелација меѓу серумските вредности на IL-33 измерени пред почеток на терапија со ICS/LABA, и параметрите на белодробната функција (FEV1, FVC и односот FEV1/FVC) беше позитивна, односно директна, и укажува дека поголема серумска концентрација на IL-33 беше поврзана со повисоки вредности на белодробните параметри, и обратното ($R=0.031$, $R=0.122$, $R=0.187$ консеквентно). По 6-месечна терапија со ICS/LABA, корелацијата меѓу IL-33 од една страна, и FEV1, FVC и односот FEV1/FVC од друга страна беше негативна, односно индиректна,

што значи дека пониски вредности на IL-33 во серум беа поврзани со повисок FEV1 ($r = -0.08$), повисок FVC ($p = -0.135$), и повисок однос FEV/FVC ($r = -0.183$), и обратното. Овие анализирани корелации меѓу серумските вредности на IL-33 и белодробната функција статистички не беа потврдени како сигнификантни ($p > 0.05$)(табела 25)

Табела 25. Корелација на IL-33 со FEV1, FVC и FEV1/FVC во група I пред/пост терапија

Корелација Spearman t-test p-level R			Корелација Pearson r p-level	
Корелација IL-33 & FEV1 пред			Корелација IL-33 пост & fev1 пост	
0.031	t=0.157	p=0.88 ns	-0.0804	p=0.68 ns
Корелација IL-33 & FVC пред			Корелација IL-33 пост & fvc пост	
0.122	t=0.626	p=0.54 ns	-0.1347	p=0.49 ns
Корелација IL-33 & FEV1/FVC пред			Корелација IL-33 пост & fev/fvc пост	
0.187	t=0.972	p=0.34 ns	-0.183	p=0.35 ns

- Анализирани вредностите на вкупните IgE, како зголемени и нормални, пред почетокот на терапија со ICS/LABA, покажаа дека IL-33 беа сигнификантно повисоки кај пациентите со зголемени вредности на вкупни IgE ($>166,7 \text{ kE/L}$) во серум компарирано со пациентите со нормални вкупни IgE ($<166,7 \text{ kE/L}$) со медијана 3.8 (ранк 2.55 – 4.72) vs медијана 2.28 (ранк 2.09 – 2.82) ($p = 0.033$)(табела 26)
- И по 6 месеци, пациентите со зголемени вредности на IgE во серум имаа повисоки вредности на серумски IL-33 од пациентите со нормални

вредности на IgE, но без статистички докажана сигнификантност (1.93 ± 0.3 vs 1.88 ± 0.3 ; $p=0.68$)(табела 27).

Табела 26. Вредности на IL-33 во група I во зависност од намалени и зголемени IgE – пред терапија

	гр I (IL-33)			p value
	N	mean $\pm$ SD	median(IQR)	
IgE пред				
<166,7кЕ/L	6	2.53 ± 0.6	2.28 (2.09 – 2.82)	0.033 sig
>166,7кЕ/L	22	14.22 ± 41.6	3.8 (2.55 – 4.72)	

гр I (ICS/LABA) p(Mann-Whitney test)

Табела 27. Вредности на IL-33 во група I во зависност од намалени и зголемени IgE – пост терапија

	гр I (IL-33)			p value
	N	mean $\pm$ SD	median(IQR)	
IgE – пост			min – max	
<166,7кЕ/L	20	1.88 ± 0.3	1.23 – 2.3	0.68 ns
>166,7кЕ/L	8	1.93 ± 0.3	1.65 – 2.43	

гр I (ICS/LABA) p(Mann-Whitney test)

- Серумските вредности на IL-33 беа незначајно различни кај пациентите со зголемени еозинофили ($>0.24^{10^3/\mu l}$) во периферна крв во споредба со пациентите со нормални еозинофили ($0.12-0.24^{10^3/\mu l}$), анализирани пред почеток на терапија со ICS/LABA ($p=0.54$). По 6 месеци терапија зголемени еозинофили имаа само 2 пациенти од оваа група (табела 28).

Табела 28. Вредности на IL-33 во група I во зависност од намалени и зголемени Ео – пред/пост терапија

	гр I (IL-33)			p value
	N	mean $\pm$ SD	median(IQR)	
Ео пред				
$0.12-0.24^{10^3/\mu l}$	16	17.59 ± 48.7	3.73 (2.19 – 4.41)	0.55 ns
$>0.24^{10^3/\mu l}$	12	3.88 ± 2.8	3.23 (2.47 – 3.86)	
ео – пост			min - max	
$0.12-0.24^{10^3/\mu l}$	26	1.91 ± 0.3	1.36 – 2.43	
$>0.24^{10^3/\mu l}$	2	1.71 ± 0.7	1.23 – 2.18	

гр I (ICS/LABA) p(Mann-Whitney test)

- Несигнификантни беа разликите во серумскиот IL-33 кај пациентите со нормални <72% и зголемени неутрофили > 72% во периферната размаска во првата анализирана временска точка во првата испитувана група (p=0.1). Зголемени неутрофили во периферна размаска по 6 месеци терапија со ICS/LABA беа измерени само кај 2 пациенти, со вредности на IL-33 (табела 29).

Табела 29. Вредности на IL-33 во група I во зависност од намалени и зголемени не – пред/пост терапија

	гр I (IL-33)			p value
	n	mean $\pm$ SD	median(IQR)	
ne %				
<72%	23	12.35 $\pm$ 40.6	3.37 (2.26 – 4.02)	0.61 ns
>72%	5	8.79 $\pm$ 12.7	3.9 (2.55 – 4.09)	

гр I (ICS/LABA) p(Mann-Whitney test)

- Вредноста на Spearman-овиот коефициент на корелација од R= -0.033 и p=0.87 за поврзаноста меѓу IL-33 во серум и Ц-реактивен протеин пред почесток на терапија со ICS/LABA, и вредноста на Pearson-овиот коефициент од r= -0.215 и p=0.27 за поврзаноста меѓу IL-33 во серум и Ц-реактивен протеин по 6 месеци, покажува дека овие два параметра меѓу себе корелираат негативно, статистички несигнификантно. Со зголемување на серумскиот CRP, IL-33 во серум се намалуваше, и обратното (табела 30).

Табела 30. Корелација на IL-33 со CRP во група I – пред/пост терапија

Корелација			Корелација	
Spearman	t-test	p-level	Pearson r	p-level
R				
Корелација IL-33 & CRP			Корелација IL-33 пост & CRP пост	
-0.033	t=0.169	p=0.87	-0.215	p=0.27
	ns			ns

- Пред почеток на терапија со ICS/LABA и 6 месеци потоа, несигнификантни беа разликите во серумските вредности на IL-33 кај пациентите со нормален и покачен Ц-реактивен протеин ($p=0.51$, $p=0.09$ следствено)(табела 31).

Табела 31. Вредности на IL-33 во група I во зависност од намален и зголемен CRP – пред/пост терапија

СРР – предног периода				
	rp I	(IL-33)		p value
	N	mean ± SD	median(IQR)	
Crp				
<6mg/l	21	5.04 ± 6.4	3.69 (2.43 – 4.02)	0.51 ns
>6mg/l	7	31.74 ± 73.5	2.55 (2.1 – 12.47)	
crp – пост				
<6mg/l	21	1.94 ± 0.3	1.94 (1.82 – 2.14)	0.09 ns
>6mg/l	7	1.74 ± 0.2	1.76 (1.54 – 2.02)	

гр I (ICS/LABA) p(Mann-Whitney test)

- Пациентите од првата испитувана група, со намалени <20ng/ml и нормални вредности >20ng/ml на витамин Д имаа несигнификантно различни серумски вредности на IL-33 пред почеток на терапија ($p=0.56$)(табела 32).

Табела 32. Вредности на IL-33 во група I во зависност од нормален и намален витамин Д – пред терапија

	гр I (IL-33)			p value
	n	mean ± SD	median(IQR)	
витамин Д пред				
>20ng/ml	11	7.25 ± 8.8	3.69 (2.39 – 11.83)	0.56 ns
<20ng/ml	17	14.60 ± 47.3	3.37 (2.26 – 3.9)	

гр I (ICS/LABA) p(Mann-Whitney test)

- Во групата третирана со ICS/LABA, не беше потврдена статистички сигнификантна разлика во серумскиот маркер IL-33 меѓу пациентите со

негативен и позитивен кожен тест ($p=0.73$), како и меѓу пациентите со негативен и позитивен метахолински тест ($p=0.31$), иако пациентите со позитивен кутан и метахолински тест имаа поголеми вредности за IL-33 (табела 33).

Табела 33. Вредности на IL-33 во група I во зависност од кожни тестови и метахолински тест – пред/пост терапија

Варијабла	гр I (IL-33)			p value
	n	mean ± SD	median(IQR)	
кутани тестови				
негативни	7	8.26 ± 10.7	3.68 (2.43 – 11.83)	0.73 ns
позитивни	21	12.87 ± 42.5	3.37 (2.26 – 4.02)	
метахолин тестови				
негативни	4	2.69 ± 0.9	2.35 (2.175 – 3.21)	0.31 ns
позитивни	13	20.27 ± 54.0	3.78 (2.39 – 4.02)	
гр I (ICS/LABA) p(Mann-Whitney test)				

- IL-33 во серум несигнификантно позитивно корелираше со АСТ (Астма контрол тест) пред почетокот на терапијата со ICS/LABA ($R=0.024$, $p=0.9$), односно зголемените вредности на IL-33 корелираа со зголемен скор на АСТ и обратно, додека несигнификантно негативно по 6 месеци терапија ($r= -0.105$, $p=0.59$), односно зголемените вредности на IL-33 корелираа до помал скор на АСТ и обратно (табела 34).

Табела 34. Корелација на IL-33 со АСТ во група I – пред/пост терапија

Корелација			Корелација	
Spearman R	t-test	p-level	Pearson r	p-level
Корелација IL-33 & АСТ пред			Корелација IL-33 пост & АСТ пост	
0.024	t=0.122	p=0.9	-0.105	p=0.59
	ns			ns

- Во групата од 27 пациенти кои имаа синуситис и беа третирани со ICS/LABA просечната концентрација на IL-33 во серум беше 12.01 ± 37.6 , а медијаната 3.37 (ранк 2.26 – 4.09)(табела 35).
- Кај пациентите лекувани со ICS/LABA, егзацербацијата на болеста немаше сигнификантно влијание на серумската концентрација на IL-33 ($p=0.073$)(табела 35).
- Во групата пациенти третирани со ICS/LABA, статистички несигнификантна беше разликата меѓу пациентите со симптоми на неделно ниво со скор 1 и 2 на почетокот на истражувањето ($p=0.9$) и по 6 месеци терапија со ICS/LABA ($p=0.45$)(табела 35).

Табела 35. Вредности на IL-33 во група I во зависност од синуситис, АЕ, Су на неделно ниво – пред/пост терапија

Варијабла	гр I (IL - 33)			p value
	n	mean ± SD	median(IQR)	
Синуситис				
Да	27	12.01 ± 37.6	3.37 (2.26 – 4.09)	0.07 ns
Не	1	3.68 ± 0	3.68 (3.68 – 3.68)	
АЕ				
Не	9	4.68 ± 2.8	3.9 (3.37 – 4.72)	
Да	19	15.05 ± 44.8	2.55 (2.1 – 3.98)	0.9 ns
Су на неделно ниво пред				
1	11	21.48 ± 58.6	2.55 (2.26 – 4.76)	
2	17	5.39 ± 7.1	3.68 (2.68 – 3.9)	
Су на неделно ниво – пост				
1	24	1.91 ± 1.8	1.94(1.76 – 2.08)	0.45 ns
2	4	1.79 ± 1.5	1.75(1.51 – 2.08)	

гр I (ICS/LABA) p(Mann-Whitney test)

- Фамилијарната историја за болни од астма во семејството, не беше сигнификантно поврзана со вредностите на IL-33 во серум во првата група

испитаници, иако пациентите со позитивна фамилијарна анамнеза имаа повисоки вредности на IL-33 во серумот ($p=0.6$)(табела 36).

Табела 36. Вредности на IL-33 во група I во зависност од фамилијарна анамнеза – пред/пост терапија

	гр I (IL - 33)			p value
	n	mean $\pm$ SD	median(IQR)	
Фамилијарна				
Позитивна	18	15.91 $\pm$ 46.0	3.23 (2.1 – 4.09)	0.59 ns
Негативна	10	4.17 $\pm$ 2.8	3.68 (2.55 – 4.02)	

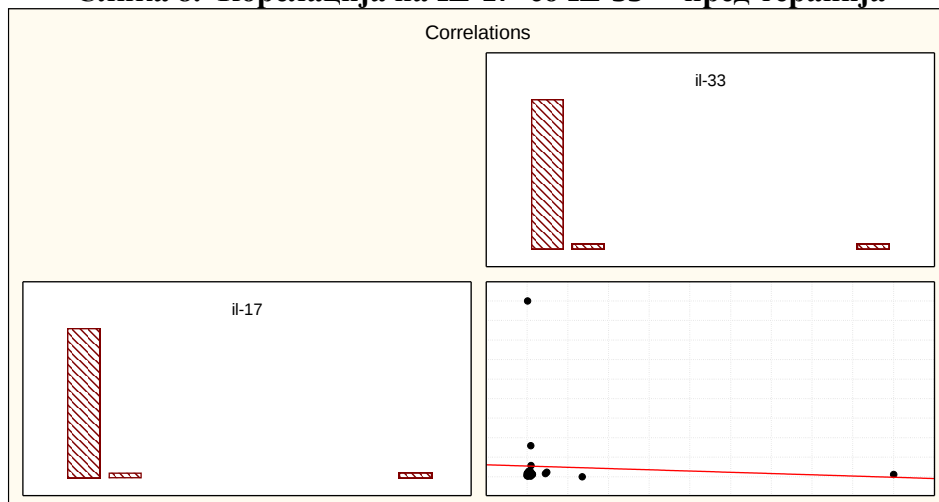
гр I (ICS/LABA) p(Mann-Whitney test)

- Пред почеток на терапија со ICS/LABA, меѓу вредностите на IL-17 и IL-33 во серум беше регистрирана негативна несигнификантна корелација ($R = -0.02$, $p=0.9$), што покажува дека со зголемување на едниот инфламаторен маркер, другиот се намалуваше, и обратното. На контролниот преглед, по 6 месеци, поврзаноста меѓу серумските IL-17 и IL-33 беше незначајно позитивна ($R=0.169$, $p=0.39$), двата маркери се менуваа правопрпорционално, со намалување на едниот инфламаторен маркер, се намалуваше и другиот, и обратното (табела 37; слика 8 и 9).

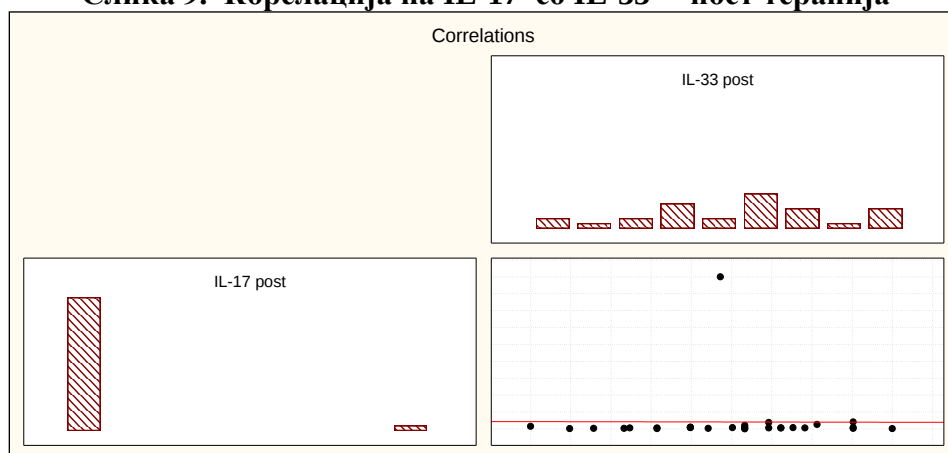
Табела 37. Корелација на IL-17 со IL-33 – пред/пост терапија

Корелација			Корелација	
Spearman R	t-test	p-level	Pearson r	p-level
Корелација IL-17 & IL-33 пред			Корелација IL-17 пост & IL-33 пост	
-0.0203	t=-0.104	p=0.92	0.169	p=0.39 ns
	ns			

Слика 8. Корелација на IL-17 со IL-33 – пред терапија



Слика 9. Корелација на IL-17 со IL-33 – пост терапија



- Во табела 38, прикажана е дистрибуцијата на вредноста на скорот на АСТ-от пред и по 6 месеци терапија со ICS/LABA. Разликата во вредноста на АСТ скорот по 6 месечната терапија во споредба со почетните скорови се потврди статистички сигнификантна за $p=0.000004$.

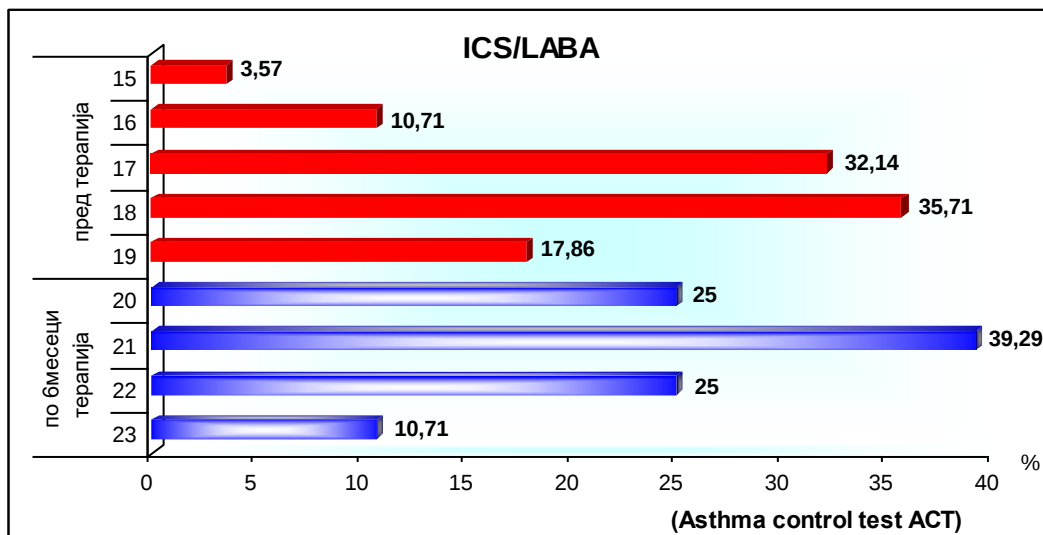
Врз основа на вредноста на овој тест, може да се заклучи дека сите пациенти од оваа група при влез во студијата имале неконтролирана астма, а по 6 месеци добро контролирана астма (табела 38, слика 10).

Табела 38. АСТ во група I – пред/пост терапија

Варијабла	гр I	p value
АСТ пред	n (%)	
15	1 (3.57)	0.000004 sig
16	3 (10.71)	
17	9 (32.14)	
18	10 (35.71)	
19	5 (17.86)	
АСТ – пост	n (%)	
20	7 (25)	
21	11 (39.29)	
22	7 (25)	
23	3 (10.71)	

гр I (ICS/LABA) p(Wilcoxon Matched pairs test)

Слика 10. Графички приказ на АСТ во група I пред/пост терапија



- Сигнификантно пониски вредности на IgE беа измерени по 6 месечна терапија со ICS/LABA во споредба со почетните вредности ($p=0.001$).

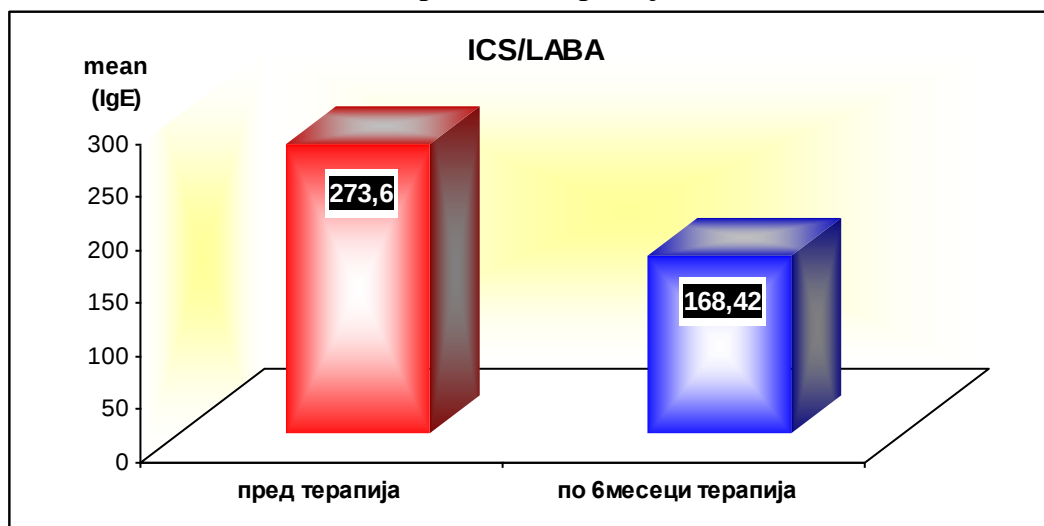
Медијаната на вредноста на IgE изнесуваше 145 (ранк 103.5-289.25) на почестокот на истражувањето, 49.15 (ранк 18.35-146.5) по 6 месечна терапија (табела 39; слика 11)

Табела 39. Вредности на IgE во група I – пред/пост терапија

	гр I			p value
	N	mean $\pm$ SD	median(IQR)	
IgE – пред	28	273.6 $\pm$ 337.3	145(103.5 – 289.25)	0.0013 sig
IgE – пост	28	168.42 $\pm$ 307.7	49.15(18.35 – 146.5)	

гр I (ICS/LABA) p(Wilcoxon Matched pairs test)

Слика 11. Графички приказ на вредности на IgE во група I пред/пост терапија



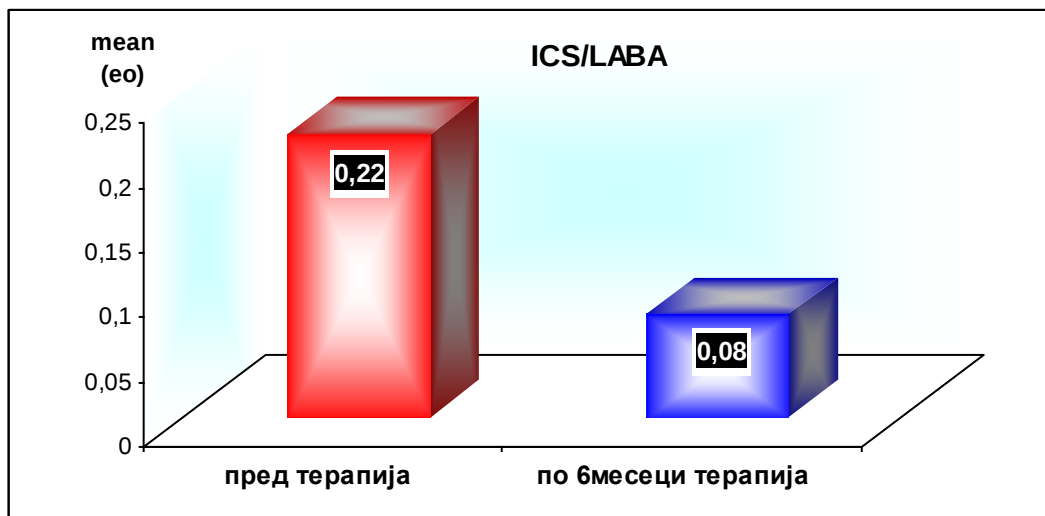
- Еозинофилите во периферната размаска од просечни 0.22 ± 0.1 при влез во студијата се намалија за 0.14, односно на просечни 0.08 ± 0.04 по 6 месеци третирање на пациентите со терапијата со ICS/LABA, се постигна статистичко сигнификантно намалување за $p=0.000001$ (табела 40; слика 12)

Табела 40. Вредности на Ео во група I – пред/пост терапија

	гр I			p value
	n	mean $\pm$ SD	min - max	
Ео – пред	28	0.22 $\pm$ 0.1	0.04 – 0.53	0.000001sig
Ео – пост	28	0.08 $\pm$ 0.04	0.01 – 0.19	

гр I (ICS/LABA) p(Student t-test)

Слика 12. Графички приказ на вредности на Ео во група I пред/пост



- Терапијата на пациентите со средна неконтролирана перзистентна астма со ICS/LABA несигнификантно ги намали неутрофилите во периферна размаска ($p=0.07$), од просечни 61.2 ± 9.9 при влез во студијата на просечни 55.5 ± 13.0 по 6 месеци (табела 41)

Табела 41. Вредности на неутрофили во група I – пред/пост терапија

	гр I			p value
	N	mean $\pm$ SD	min – max	
ne % пред	28	61.21 ± 9.9	37.89 – 79	0.071 ns
ne % - пост	28	55.52 ± 13.1	0.63 – 76	

гр I (ICS/LABA) p(Student t-test)

- Не беше потврдена статистички сигнификантна разлика во вредностите на CRP во serum 6 месеци по ординирана терапија со ICS/LABA, споредено со почетните вредности ($p=0.79$)(табела 42)

Табела 42. Вредности на CRP во група I – пред/пост терапија

	гр I			p value
	N	mean $\pm$ SD	median(IQR)	
CRP - пред	28	3.9 ± 4.1	2.75(0.7 – 5.15)	0.79 ns
CRP - пост	28	4.08 ± 3.9	2.7(1.5 – 5.8)	

гр I (ICS/LABA) p(Mann-Whitney test)

- По 6 месеци терапијата на пациентите со средна неконтролирана перзистентна астма со ICS/LABA беше регистрирано сигнификантно зголемување на витамин Д (20.87 ± 5.6 vs 18.64 ± 6.0 ; $p=0.0038$)(табела 43).

Табела 43. Вредности на витамин Д во група I – пред/пост терапија

Витамин Д	гр I			p value
	N	mean $\pm$ SD	min – max	
Вит Д пред	28	18.64 ± 6.0	7.57 – 27.77	0.0038 sig
Вит Д пост	28	20.87 ± 5.6	10.7 – 31	

гр I (ICS/LABA) p(Student t-test)

- Резултатите од нашето истражување покажаа сигнификантно подобрување на белодробната функција кај пациентите третирани со ICS/LABA по 6 месеци од почетокот на лекувањето, анализирана преку FEV1 и FVC параметрите (табела 44;слика 13 и 14).

FEV1 на почетокот изнесуваше просечно 68.7 ± 9.0 , а 88.9 ± 10.1 по 6 месеци, и разликата од 20.2 се потврди како статистички сигнификантна за $p < 0.000001$ (табела 44;слика 13 и 14).

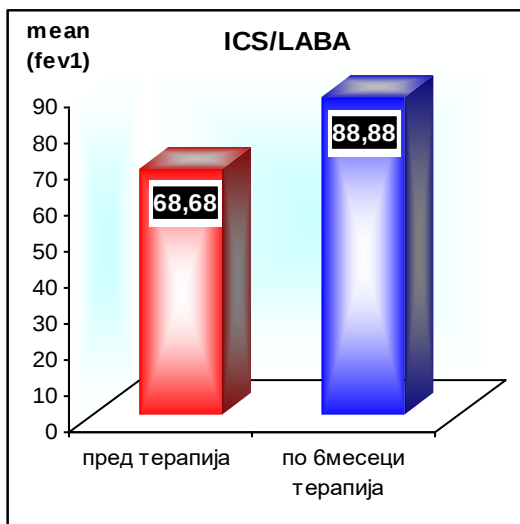
FVC на почетокот изнесуваше просечно 72.1 ± 10.0 , а 89.7 ± 10.9 по 6 месеци, и разликата од 17.6 се потврди како статистички сигнификантна за $p < 0.000001$ (табела 44;слика 13 и 14).

Табела 44. Вредности на fev1и fvc во група I – пред/пост терапија

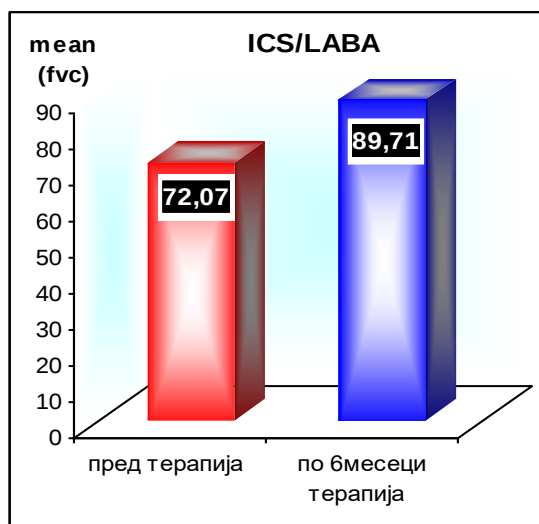
Варијабла	гр I			p value
	N	mean $\pm$ SD	min – max	
fev1 пред	28	68.68 ± 9.1	44 – 79	<0.0000001 sig
fev1 пост	28	88.88 ± 10.1	63 – 111	
fvc пред	28	72.07 ± 10.1	47 – 87	<0.0000001 sig
fvc - пост	28	89.71 ± 10.9	67 – 106	

гр I (ICS/LABA), p(Student t-test)

Слика 13.
Fev1 во група I
пред/пост терапија



Слика 14.
Fvc во група I
пред/пост терапија



ВТОРАТА ГРУПА ја сочинуваа 28 пациенти со неконтролирана средна презистентна астма поставени на терапија со комбиниран препарат ICS/LABA (beclometasone dipropionate/ formoterol 100/6mcg) два пати по две инхалации дневно и вклучен анти-холинергик Tiotropium bromide 2,5mcg две инхалации еднаш дневно во период од 6 месеци.

- Половата структура на оваа група ја сочинуваа 6 (21.43%) машки и 22 (78.57%) женски пациенти. Пациентите од оваа група беа на возраст од 23 до 70 години, со просечна возраст од 47.11 ± 14.1 години (табела 45).

Табела 45. Демографски карактеристики на пациентите од група II

Пол	гр II
Машки	6 (21.43)
Женски	22 (78.57)
возраст	mean $\pm$ SD (47.11 ± 14.1) min – max (23 – 70)

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide)

IL – 17

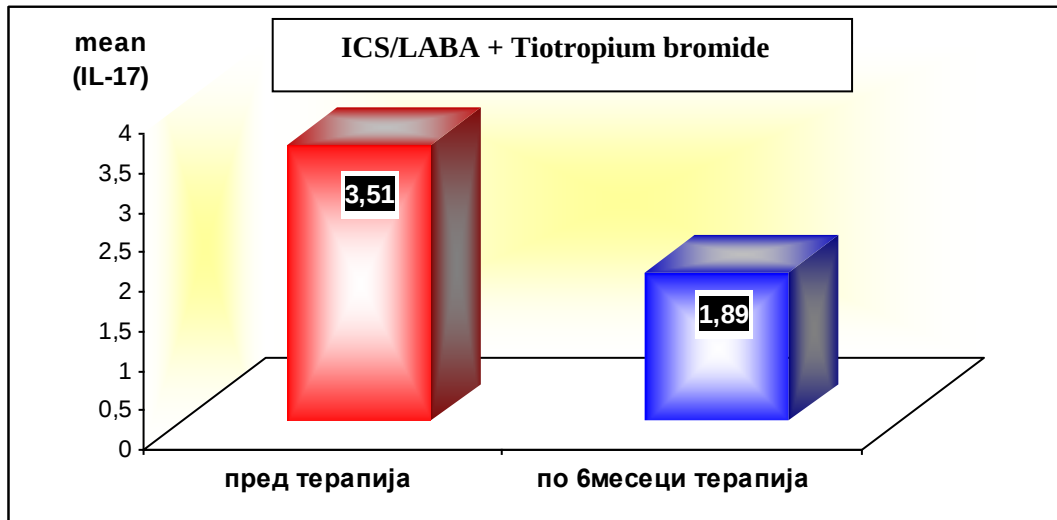
- Вредностите на серумскиот инфламаторен маркер IL-17, по 6 месеци третман со ICS/LABA и Tiotropium bromide беа сигнификантно намалени, споредено со базалните вредности, измерени пред почеток на терапија ($p=0.000004$) (табела 46; слика 15).

Табела 46. Дескриптивни вредности на IL-17 во група II – пред/пост терапија

	гр II (IL-17)			p value
	N	mean $\pm$ SD	median(IQR)	
IL-17 пред	28	3.51 $\pm$ 1.8	3.08(2.69 – 3.69)	0.000004 sig
IL-17 пост	28	1.89 $\pm$ 0.6	1.69(1.63 – 1.96)	

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide), p(Mann-Whitney test)

Слика 15. Графички приказ на просечни вредности на IL-17 во група II – пред/пост терапија



- Вредностите на IL-17 во серум не се разликуваа сигнификантно меѓу машките и женски пациенти пред и 6 месеци по третирање со ICS/LABA и Tiotropium bromide ($p=0.145$, $p=0.5$ консеквентно). Пред почеток на терапија женските пациенти имаа незначајно повисоки серумски вредности на IL-17 – просек 3.71 ± 1.9 , медијана 3.28 (ранк 2.76 – 3.9) vs просек 2.78 ± 0.7 , медијана 2.89 (ранк 2.24 – 3.08). На контролниот преглед, по 6 месеци, кај машките пациенти беа регистрирани незначајно повисоки серумски вредности на IL-17 - просек 1.95 ± 0.4 , медијана 1.84 (ранк 1.63 – 2.31) vs просек 1.88 ± 0.68 , медијана 1.69 (ранк 1.63 – 1.75)(табела 46A).

Табела 46А. Вредности на IL-17 во група II во однос на пол– пред/пост терапија

Пол	гр II (IL-17)			p value
	n	mean ± SD	median(IQR)	
IL-17				
Машки	6	2.78 ± 0.7	2.89 (2.24 – 3.08)	0.145 ns
Женски	22	3.71 ± 1.9	3.28 (2.76 – 3.9)	
IL-17 пост				
Машки	6	1.95 ± 0.4	1.84(1.63 – 2.31)	0.502 ns
Женски	22	1.88 ± 0.7	1.69(1.63 – 1.75)	

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide), p(Mann-Whitney test)

- Во групата пациенти третирани со ICS/LABA и Tiotropium bromide, серумската концентрација на IL-17 позитивно несигнификантно корелираше со возраста на пациентите ($R=0.279$, $p=0.15$). Повисоки вредности на овој воспалителен маркер беа регистрирани кај постарите пациенти, и обратното (табела 47).

Табела 47. Корелација на IL-17 со возраста на пациентите во група II

Корелација	Spearman R	t-test	p-level
IL-17 & godini	0.279	t=1.483	p=0.15 ns

- Вредностите на IL-17 во серум не зависеа сигнификантно од пушачкиот статус на пациентите третирани со ICS/LABA и Tiotropium bromide, пред и по 6 месеци терапија ($p=0.093$, $p=0.47$ консеквентно). Намалувањето на просечните вредности на IL-17 во серум по 6 месеци терапија со ICS/LABA и Tiotropium bromide беше 1.73 пати кај пушачите, а 2.02 пати кај непушачите (табела 48).

Табела 48. Вредности на IL-17 во група II во однос на пушачки статус пред/пост терапија

	предпост терапија			
	гр II	(IL-17)		p value
	n	mean ± SD	median(IQR)	
IL-17 пред				
Непушачи	10	4.30 ± 2.7	3.42 (3.08 – 4.75)	0.093 ns
Пушачи	18	3.07 ± 0.6	2.98 (2.62 – 3.42)	
IL-17 пост				
Непушачи	10	2.13 ± 0.9	1.69(1.63 – 2.31)	0.47 ns
Пушачи	18	1.77 ± 0.2	1.69(1.63 – 1.75)	

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide), p(Mann-Whitney test)

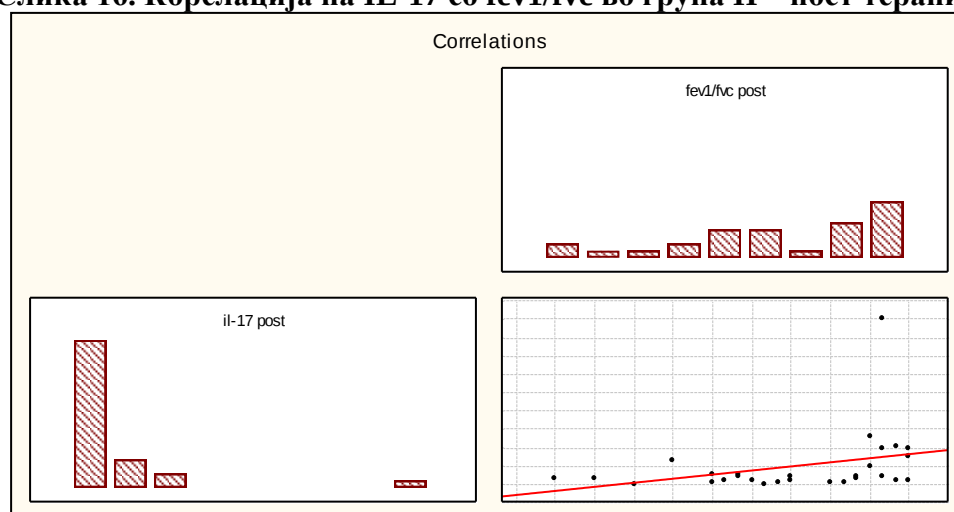
- Во групата третирана со ICS/LABA и Tiotropium bromide, пред да се започне со лекување, беше регистрирана негативна несигнификантна корелација на IL-17 во серум со двата параметри на белодробна функција, FEV1 (R= -0.148, p=0.45) и FVC (R= -0.314, p=0.1), што значи дека серумската концентрација на IL-17 се зголемуваше со намалување на овие два параметри, и обратното. По 6 месеци, поврзаноста на IL-17 со FEV1 и FVC беше несигнификантно позитивна (R= 0.296, p=0.125 и R= 0.315, p=0.1 консеквентно.

IL-17 во серум несигнификантно позитивно корелираше со односот FEV1/FVC пред почеток на терапија со ICS/LABA и Tiotropium bromide (R= 0.193, p=0.33), додека корелацијата по 6 месеци беше статистички сигнификантна за вредност на p=0.34. Оваа поврзаност беше позитивна, односно правопрпорционална, што покажува дека со намалување на вредноста на односот FEV1/FVC се намали и вредноста на IL-17 во серум, и обратното (табела 49; слика 16)

Табела 49. Корелација на IL-17 со fev1, fvc и fev1/fvc во група II пред/пост терапија

Корелација	Spearman R	t-test	p-level
IL-17 & fev1	-0.148	t=0.763	p=0.45 ns
IL-17 пост & fev1 пост	0.296	t=1.585	p=0.125 ns
IL-17 & fvc	-0.314	t=1.687	p=0.1 ns
IL-17 пост & fvc пост	0.315	t=1.695	p=0.1 ns
IL-17 & fev1/fvc	0.193	t=1.001	p=0.33 ns
IL-17 пост & fev1/fvc пост	0.402	t=2.239	p=0.034 sig

Слика 16. Корелација на IL-17 со fev1/fvc во група II – пост терапија



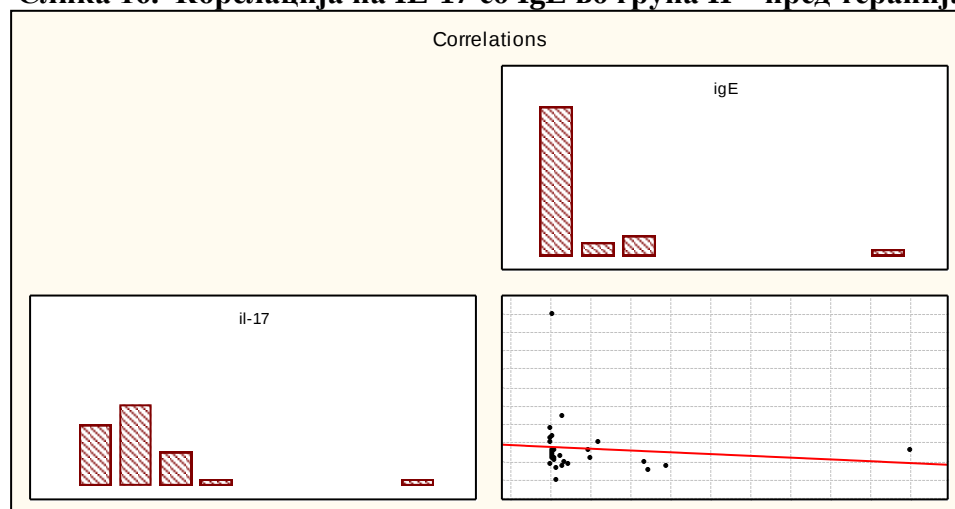
- Статистички сигнификантна корелација беше регистрирана меѓу серумските вредности на IL-17 и IgE пред почеток на терапија со ICS/LABA и Tiotropium bromide (p=0.038). Корелацијата беше негативна, односно индиректна (R= -0.394), со зголемување на IgE во серум, се намалуваше серумската концентрација на IL-17, и обратното. По 6 месеци, IL-17 и IgE корелираа меѓу себе несигнификантно позитивно (R=0.114, p=0.56), односно имаа иста насока на промени во серумот (табела 50).
- Пред и по 6 месечна терапија со ICS/LABA и Tiotropium bromide, IL-17 во серум несигнификантно негативно корелираше со бројот на еозинофили и

неутрофили во периферна размаска ($R = -0.171$, $R = -0.138$, $R = -0.137$, $R = -0.156$ косеквентно). Вредностите на IL-17 во серум незначајно се намалени со намалување на еозинофилиите и неутрофилиите во периферна размаска, и обратното ($p > 0.05$)(табела 50).

Табела 50. Корелација на IL-17 со еозинофили и неутрофили во група II пред/пост терапија

Корелација	Spearman R	t-test	p-level
IL-17 & igE	-0.394	$t=2.188$	$p=0.038$ sig
IL-17 пост & IgE пост	0.114	$t=0.583$	$p=0.565$ ns
IL-17 & eo	-0.171	$t=0.883$	$p=0.385$ ns
IL-17 пост & eo пост	-0.138	$t=0.708$	$p=0.485$ ns
IL-17 & ne %	-0.137	$t=0.704$	$p=0.49$ ns
IL-17 пост & ne пост	-0.156	$t=0.807$	$p=0.43$ ns

Слика 16. Корелација на IL-17 со IgE во група II – пред терапија



- Пред почеток на терапија со ICS/LABA и Tiotropium bromide, серумските вредности на IL-17 беа несигнификантно повисоки кај пациентите со нормални вредности на IgE во серум ($p=0.33$), додека по 6 месеци терапија

незначајно повисоки серумски вредности на IL-17 беа регистрирани кај пациентите со покачени вредности на IgE во серум ($p=0.73$)(табела 51).

Табела 51. Вредности на IL-17 во група II во однос на нормални и зголемени IgE пред/пост терапија

	гр II (IL-17)			p value
	N	mean ± SD	median(IQR)	
IgE – пред				
<166,7кЕ/L	20	3.71 ± 2.0	3.15 (2.79 – 4.04)	0.33 ns
>166,7кЕ/L	8	3.0 ± 0.6	2.89 (2.59 – 3.45)	
IgE – пост			min – max	0.73 ns
<166,7кЕ/L	25	1.88 ± 0.6	1.56 – 4.79	
>166,7кЕ/L	3	2.02 ± 0.3	1.72 – 2.31	

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide) p(Mann-Whitney test)

- Пред почеток на терапија со ICS/LABA и Tiotropium bromide, и 6 месеци потоа, несигнификантни беа разликите во серумскиот IL-17 меѓу пациентите со нормални и зголемени еозинофили во периферна крв ($p=0.19$, $p=0.9$ консеквентно)(табела 52).

Табела 52. Вредности на IL-17 во група II во однос на нормални и зголемени Ео пред/пост терапија

	гр II (IL-17)			p value
	n	mean ± SD	median(IQR)	
Ео – пред				
0,12-0.24 ^{10³/μl}	19	3.79 ± 2.04	3.34 (2.76 – 4.18)	0.19 ns
>0,24 ^{10³/μl}	9	2.91 ± 0.6	3.02 (2.56 – 3.08)	
ео – пост			min - max	0.89 ns
0,12-0,24 ^{10³/μl}	24	1.90 ± 0.7	1.56 – 4.79	
>0,24 ^{10³/μl}	4	1.86 ± 0.4	1.59 – 2.51	

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide), p(Mann-Whitney test)

- Несигнификантно пониски вредности на IL-17 во серум беа регистрирани кај пациентите со зголемени неутрофили во периферната крв компарирано

со пациентите со нормални неутрофили во периферна крв во двете анализирани временски точки во втората испитувана група ($p=0.33$, $p=0.7$ консеквентно)(табела 53).

Табела 53. Вредности на IL-17 во група II во однос на нормални и зголемени неутрофили % – пред/пост терапија

не % - пред				
	гр II	(IL-17)		p value
	n	mean ± SD	min – max	
<72.0%	22	3.68 ± 1.9	2.24 – 11.48	0.33 ns
>72.0%	6	2.88 ± 0.9	1.71 – 4.26	
He % - пост				
<72.0%	26	1.91 ± 0.6	1.56 – 4.79	0.701 ns
>72.0%	2	1.73 ± 0.03	1.71 – 1.75	

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide) p(Mann-Whitney test)

- IL-17 во серум несигнификантно позитивно корелираше со Ц-реактивниот протеин во серум пред почеток на терапија со ICS/LABA и Tiotropium bromide ($R= 0.054$, $p=0.78$), а несигнификантно негативно по 6 месечно лекување ($R= -0.052$, $p=0.79$)(табела 54).

Табела 54. Корелација на IL-17 со crp во група II – пред/пост терапија

Корелација	Spearman R	t-test	p-level
IL-17 & crp пред	0.054	t=0.276	p=0.78 ns
IL-17 пост & crp пост	-0.052	t=0.266	p=0.79 ns

- Пред почеток на терапија со ICS/LABA и Tiotropium bromide несигнификантно повисоки серумски вредности на IL-17 беа регистрирани кај пациентите со покачен Ц-реактивен протеин ($p=0.44$), Ваков тренд на несигнификантно повисоки вредности на IL-17 во серум кај пациентите со

покачен Ц-реактивен протеин беше регистриран и по 6 месеци терапија (p=0.38)(табела 55)

Табела 55. Вредности на IL-17 во група II во однос на нормален и зголемен CRP– пред/пост терапија

	gp II (IL-17)			p value
	N	mean ± SD	median(IQR)	
Crp-пред				
>6 mg/l	20	3.65 ± 2.01	3.28 (2.76 – 3.69)	0.45 ns
<6 mg/l	8	3.15 ± 0.8	2.98 (2.59 – 3.49)	
crp – пост			min – max	0.38 ns
>6 mg/l	24	1.94 ± 0.7	1.57 – 4.79	
<6 mg/l	4	1.64 ± 0.1	1.56 – 1.74	

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide), p(Mann-Whitney test)

- Во втората испитувана група, пациентите со намалени вредности на витамин Д имаа несигнификантно пониски серумски вредности на IL-17 споредено со пациентите со нормален витамин Д пред почеток на терапија (p=0.2)(табела 56).

Табела 56. Вредности на IL-17 во група II во однос на нормален и намален витамин Д – пред терапија

	гр II (IL-17)			p value
	n	mean ± SD	median(IQR)	
витамин Д – пред			min – max	0.204 ns
Не	11	4.21 ± 2.6	3.9 (2.62 – 4.75)	
Да	17	3.06 ± 0.5	3.02 (2.76 – 3.42)	

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide), p(Mann-Whitney test)

- Вредностите на IL-17 во серум не се разликуваа сигнификантно кај пациентите со негативен и позитивен кожен тест, а лекувани со ICS/LABA и Tiotropium bromide (p=0.81), иако пациентите со позитивни кутани тестови имаа вредности нешто повисоки во однос на пациентите со негативни кутани тестови (табела 57).

- Пациентите со позитивен метахолински тест имаа несигнификантно пониски серумски вредности на IL-17 споредено со пациентите со негативен тест ($p=0.076$)(табела 57).

Табела 57. Вредности на IL-17 во група II во однос на кутаните тестови и метахолински тест – пред/пост терапија

метахолински тест – предност Геранија				
	гр II	(IL-17)		p value
	n	mean ± SD	median(IQR)	
кутани тестови				
Негативни	10	3.33 ± 0.8	3.22 (2.62 – 4.18)	0.81 ns
Позитивни	18	3.61 ± 2.1	3.08 (2.76 – 3.42)	
метахолин тест				
Негативни	5	5.44 ± 3.5	4.18 (3.48 – 5.44)	0.076 ns
Позитивни	10	3.11 ± 0.5	2.88 (2.76 – 3.42)	

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide), p(Mann-Whitney test)

- Серумските вредности на IL-17 во групата третирана со ICS/LABA и Tiotropium bromide негативно корелираа со АСТ скорот пред почеток на терапија ($R= -0.244$), односно двата параметра имаа спротивна насока на промени на вредностите, зголемените вредности на IL-17 корелираа со намален скор на АСТ. По 6 месеци, IL-17 во серум и АСТ скорот позитивно корелираа, односно се менуваа правопрпорционално. Статистички овие корелации не беа потврдени како сигнификантни, односно значајани ($p>0.05$)(табела 58).

Табела 58. Корелација на IL-17 со АСТ во група II – пред/пост терапија

Корелација	Spearman R	t-test	p-level
IL-17 & АСТ пред	-0.244	t=1.285	p=0.210 ns
IL-17 пост & АСТ пост	0.245	t=1.290	p=0.208 ns

- Во групата пациенти лекувани со ICS/LABA и Tiotropium bromide сите имаа синуситис и позитивен вентолински тест.
- Егзацербацијата на болеста немаше сигнификантно влијание на вредностите на IL-17 во групата третирана со ICS/LABA и Tiotropium bromide ($p=0.74$). Пациентите од оваа група без егзацербација на болеста, со една и две егзацербации, имаа несигнификантно различни серумски вредности на IL-17 (табела 59).
- Несигнификантно различни вредности на IL-17 во серум имаа пациентите со симптоми на неделно ниво со скор 1 и 2 на почетокот на терапијата со ICS/LABA и Tiotropium bromide ($p=0.94$), односно пациентите со скор 2 имаа повисоки вредности на IL-17. По 6 месеци, пониски вредности на IL-17 во серум имаа пациентите со скор 2 во споредба со пациентите со скор 1, со просечни вредности од 1.65 ± 0.1 , медијана 1.63 (ранк 1.59 – 1.71) vs просек 1.95 ± 0.7 , медијана 1.71 (ранк 1.63 – 2.1) ($p=0.22$) (табела 59).

Табела 59. Вредности на IL-17 во група II во однос на АЕ, Су на неделно ниво пред/пост терапија

Варијабла	гр II	(IL-17)		p value
	N	mean $\pm$ SD	median(IQR)	
АЕ				
0	4	3.25 $\pm$ 0.2	3.25 (3.08 – 3.42)	^a 0.74 ns
1	20	3.57 $\pm$ 1.9	2.98 (2.62 – 3.9)	
2	4	3.48 $\pm$ 1.5	3.38 (2.525 – 4.43)	
Су на неделно ниво пред				
1	7	3.15 $\pm$ 0.8	3.08 (2.62 – 3.9)	^b 0.94 ns
2	21	3.63 $\pm$ 1.9	3.02 (2.76 – 3.48)	
Су на неделно ниво пост				
1	23	1.95 $\pm$ 0.7	1.71 (1.63 – 2.1)	^b 0.22 ns
2	5	1.65 $\pm$ 0.1	1.63 (1.59 – 1.71)	

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide) ^ap (Kruskal-Wallis ANOVA), ^bp (Mann-Whitney test)

- Во групата пациенти лекувани со ICS/LABA и Tiotropium bromide, беше анализирана корелацијата на неурофилите во периферна крв со бројот на акутните егзацербации и скорот на АСТ-от, на почетокот на студијата и по 6 месеци третман, и истите се покажаа како статистички несигнификатни. Истото се потврди и со корелацијата на вредноста на CRP- то и со бројот на акутните егзацербации кај пациентите од група 2 (табела 60).

Табела 60. Корелација на IL-17 со АЕ и АСТ во група II – пред/пост терапија

Корелација	Spearman R	t-test	p-level
ne & АЕ пред	0.347	t=1.889	p=0.070 ns
ne пост & АСТ пост	0.273	t=1.447	p=0.159 ns
crp & АЕ пред	0.029	t=0.148	p=0.884 ns
crp пост & АЕ пост	0.331	t=1.789	p=0.085 ns

- Пациентите со позитивна фамилијарна анамнеза за астма имаа несигнификантно повисоки вредности на IL-17 во серум споредено со пациентите без анамнеза за вакво заболување во семејството – медијана 3.21 (ранк 2.98 - 4.43) vs медијана 3.05 (ранк 2.59 – 3.69) (p=0.35) (табела 61).

Табела 61. Вредности на IL-17 во група II во однос на фамилијарна анамнеза – пред/пост терапија

	гр II (IL-17)			p value
	N	mean $\pm$ SD	median(IQR)	
Фамилијарна				
Позитивна	20	3.15 $\pm$ 0.8	3.05 (2.59 – 3.69)	0.35
Негативна	8	4.40 $\pm$ 3.0	3.15 (2.98 – 4.43)	

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide), p(Mann-Whitney test)

IL – 33

- Третирањето на пациентите со ICS/LABA и Tiotropium bromide немаше сигнификантно влијание на серумските вредности на инфламаторниот маркер IL-33, намалувањето на неговите вредности по 6 месеци терапија не се потврди како сигнификантно ($p=0.1$)(табела 62).

Табела 62. Вредности на IL-33 во група II – пред/пост терапија

	гр II (IL-33)			p value
	n	mean $\pm$ SD	median(IQR)	
IL-33 пред	28	9.01 $\pm$ 36.3	2.08(1.78 – 2.28)	0.11 ns
IL-33 пост	28	2.16 $\pm$ 1.4	1.94(1.72 – 2.02)	

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide), p(Mann-Whitney test)

- Пред почеток на терапија со ICS/LABA и Tiotropium bromide, женските пациенти имаа несигнификантно повисоки серумски вредности на IL-33 во однос на машките – просек 10.77 ± 2.2 , медијана 2.12 (ранк 1.79 – 2.25) vs просек 2.51 ± 1.6 , медијана 1.94 (ранк 1.63 – 2.34) ($p=0.575$). По 6 месеци, серумските вредности на IL-33 беа несигнификантно повисоки кај машките пациенти во однос на женските – просек 3.16 ± 2.0 , медијана 1.98 (ранк 1.94 – 2.02) vs просек 1.89 ± 2.0 , медијана 1.92 (ранк 1.72 – 2.02) ($p=0.3$) (табела 63).

Табела 63. Вредности на IL-33 во група II во зависност од пол-пред/пост терапија

Пол	гр II (IL-33)			p value
	n	mean ± SD	median(IQR)	
IL-33 пред				
Машки	6	2.51 ± 1.6	1.94 (1.63 – 2.34)	0.575 ns
Женски	22	10.77 ± 2.2	2.12 (1.79 – 2.25)	
IL-33 пост				
Машки	6	3.16 ± 3.1	1.98(1.94 – 2.02)	0.301 ns
Женски	22	1.89 ± 0.2	1.92(1.72 – 2.02)	

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide), p(Mann-Whitney test)

- Серумските вредности на IL-33 позитивно корелираа со возраста на пациентите третирани со ICS/LABA и Tiotropium bromide ($R=0.234$), односно, повисоки вредности беа измерени кај помладите пациенти, и обратното. Но, статистички оваа корелација не беше сигнификантна ($p=0.23$)(табела 64).

Табела 64. Корелација на IL-33 со возраст во група II

Корелација	Spearman R	t-test	p-level
IL-33 & години	0.234	$t=1.227$	$p=0.23$ ns

- Вредностите на IL-33 во серум пред и по 6 месеци терапија со ICS/LABA и Tiotropium bromide не зависеа сигнификантно од пушачкиот статус на пациентите ($p=0.58$, $p=0.74$ следствено), иако повисоки вредности за IL-33 имаа пушачите. Намалувањето на просечните вредности на IL-33 во серум по 6 месеци терапија со ICS/LABA и Tiotropium bromide беше 6.66 пати кај пушачите, а за 0.1 пати се зголемиле кај непушачите (табела 65).

Табела 65. Вредности на IL-33 во група II во зависност од пушачки статус пред/пост терапија

Пушач	гр II (IL-33)			p value
	N	mean ± SD	median(IQR)	
IL-33				
Непушачи	10	2.4 ± 1.2	2.1 (1.87 – 2.3)	0.58 ns
Пушач	18	12.66 ± 45.3	2.08 (1.76 – 2.25)	
IL-33 пост				
Непушачи	10	2.64 ± 2.4	1.94(1.79 – 2.02)	0.74 ns
Пушач	18	1.9 ± 0.2	1.94(1.72 – 2.02)	

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide), p(Mann-Whitney test)

- IL-33 во серум несигнификантно позитивно корелираше со FEV1 пред и 6 месеци терапија со ICS/LABA и Tiotropium bromide ($p>0.05$).
- Поврзаноста меѓу IL-33 во серум и FVC беше несигнификантно негативна на почетокот на истражувањето ($R = -0.211$, $p=0.28$), што покажува дека намален FVC параметар, корелира со зголемена серумската концентрација на IL-33, и обратното. По 6 месеци терапија со ICS/LABA и Tiotropium bromide, овие два параметра незначајно позитивно корелираа меѓу себе ($p=0.62$).
- Помеѓу IL-33 во серум и односот FEV1/FVC беше регистрирана негативна, односно индиректна незначајна корелација пред терапија ($R = -0.203$, $p=0.3$) и 6 месеци потоа ($R = -0.271$, $p=0.16$). Овој статистички коментар покажува дека вредностите на IL-33 во серум се зголемуваа со намалување на односот FEV1/FVC, и обратното (табела 66)

Табела 66. Корелација на IL-33 со FEV1, FVC и FEV1/FVC во група II пред/пост терапија

Корелација	Spearman R	t-test	p-level
IL-33 & fev1 пред	0.208	t=1.086	p=0.29 ns
IL-33 пост & fev1 пост	0.227	t=1.186	p=0.25 ns
IL-33 & fvc пред	-0.211	t=1.101	p=0.28 ns
IL-33 пост & fvc пост	0.098	t=0.505	p=0.62 ns
IL-33 & fev1/fvc пред	-0.203	t=1.057	p=0.3 ns
IL-33 пост & fev1/fvc пост	-0.271	t=1.434	p=0.16 ns

- IL-33 позитивно, односно директно незначајно корелираше со еозинофилите во периферна размаска, и во двете анализирани временски точки ($R=0.118$, $p=0.55$ и $R=0.232$, $p=0.23$). Зголемениот број на

еозинофили во крвта корелираше со зголемените вредности на IL-33 во серум, и обратното.

- Статистички несигнификантна беше корелацијата, односно поврзаноста помеѓу IL-33 и неутрофилите во периферна размаска, пред и по 6 месечна терапија со ICS/LABA и Tiotropium bromide ($p=0.96$, $p=0.33$ следствено). На почетокот на истражувањето, двата воспалителни маркери во оваа група пациенти се менуваа правопрпорционално, односно имаа иста насока на промени ($R=0.101$), односно зголемениот број на неутрофили во крвта корелираше со зголемените вредности на IL-33 во серум, и обратното. По 6 месеци се менуваа обратнопропорционално, односно имаа спротивна насока на промени ($R= -0.190$)(табела 67).

Табела 67. Корелација на IL-33 со ео и не% во група II – пред/пост терапија

Корелација	Spearman R	t-test	p-level
IL-33 & ео пред	0.118	$t=0.606$	$p=0.55$ ns
IL-33 пост & ео пост	0.232	$t=1.214$	$p=0.23$ ns
IL-33 & не % пред	0.0101	$t=0.052$	$p=0.96$ ns
IL-33 пост & не пост	-0.190	$t=0.989$	$p=0.33$ ns

- Пред почеток на терапија со ICS/LABA и Tiotropium bromide, серумските вредности на IL-33 не се разликуваа сигнификантно кај пациентите со зголемени и нормални вредности на IgE во серум ($p=0.44$). По 6 месеци, кај 3-те пациенти со зголемени вредности на вкупни IgE во серум беа измерени зголемени серумските вредности на IL-33(табела 68).

Табела 68. Вредности на IL-33 во група II во зависност од намалени и зголемени IgE – пред/пост терапија

IgE – пред/пост терапия				
	гр II	(IL-33)		p value
	n	mean ± SD	median(IQR)	
IgE				
<166,7кЕ/L	20	11.81 ± 42.9	2.08 (1.83 – 2.32)	0.44 ns
>166,7кЕ/L	8	1.97 ± 0.3	2.08 (1.71 – 2.18)	
IgE – пост				
<166,7кЕ/L	25	2.21 ± 1.5	1.94 (1.79 – 2.02)	0.
>166,7кЕ/L	3	1.79 ± 0.2	1.72 (1.68 – 1.98)	

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide) p(Mann-Whitney test)

- Серумските вредности на IL-33 беа несигнификантно различни кај пациентите со зголемени и нормални еозинофили во периферна крв, анализирани пред почеток на терапија со ICS/LABA и Tiotropium bromide ($p=0.51$) и 6 месеци потоа ($p=0.25$)(табела 69).

Табела 69. Вредности на IL-33 во група II во зависност од намалени и зголемени Ео – пред/пост терапија

Ео – пред пост терапија				
	гр II	(IL-33)	p value	
	n	mean ± SD	median(IQR)	
Ео – пред				
0,12-0,24 ^{10³/μl}	19	2.19 ± 0.9	2.1 (1.78 – 2.22)	0.51 ns
>0,24 ^{10³/μl}	9	23.38 ± 63.9	2.06 (1.87 – 2.34)	
ео – пост				
0,12-0,24 ^{10³/μl}	24	2.19 ± 1.5	1.94 (1.72 – 2.0)	0.25 ns
>0,24 ^{10³/μl}	4	1.97 ± 0.2	2.04 (1.87 – 2.07)	

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide), p(Mann-Whitney test)

- Несигнификантни беа разликите во серумскиот IL-33 кај пациентите со нормални и зголемени неутрофили во периферна крв во првата анализирана временска точка во втората испитувана група ($p=0.56$). Зголемени неутрофили во периферна размаска по 6 месеци терапија со ICS/LABA и Tiotropium bromide беа измерени само кај 2 пациенти, со вредности на IL-33 (табела 70)

Табела 70. Вредности на IL-33 во група II во зависност од намалени и зголемени Ne – пред/пост терапија

	группа II (IL-33)			p value
	n	mean ± SD	median(IQR)	
He % пред				
<72.0%	22	10.91 ± 40.9	2.08 (1.78 – 2.34)	0.56 ns
>72.0%	6	1.99 ± 0.2	2.08 (1.9 – 2.14)	
He % - пост			min – max	
<72.0%	26	2.18 ± 1.5	1.58 – 9.35	0.
>72.0%	2	2.0 ± 0.5	1.61 – 2.39	

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide), p(Mann-Whitney test)

- Пред почеток на терапија со ICS/LABA и Tiotropium bromide, и 6 месеци потоа, несигнификантни беа разликите во серумските вредности на IL- 33 кај пациентите со нормален и покачен Ц-реактивен протеин (p=0.26, p=0.6 следствено)(табела 71).

Табела 71. Вредности на IL-33 во група II во зависност од намалени и зголемени crp – пред/пост терапија

crp – пред/пост терапија				
	rp II	(IL-33)		p value
	n	mean ± SD	median(IQR)	
Crp				
>6 mg/l	20	2.17 ± 0.9	2.0 (1.77 – 2.22)	0.26 ns
<6 mg/l	8	26.07 ± 67.8	2.2 (1.98 – 2.32)	
crp – пост				
>6 mg/l	24	1.9 ± 0.2	1.94 (1.72 – 2.02)	0.59 ns
<6 mg/l	4	3.75 ± 3.7	2.02 (1.71 – 5.78)	

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide), p(Mann-Whitney test)

- Пациентите од втората испитувана група, со намалени и нормални вредности на витамин Д имаа несигнификантно различни серумски вредности на IL-33 пред почеток на терапија (p=0.27), односно пациентите со намалена вредност за витамин Д имаа зголемени вредности за IL-33. (табела 72)

Табела 72. Вредности на IL-33 во група II во зависност од нормален и намален витамин Д – пред терапија

Витамин Д пред				
	гр II	(IL-33)		p value
	n	mean ± SD	median(IQR)	
Витамин Д пред				
>20ng/ml	11	2.42 ± 1.1	2.06 (1.9 – 2.45)	0.27 ns
<20ng/ml	17	13.26 ± 46.6	2.1 (1.76 – 2.18)	
гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide), p(Mann-Whitney test)				

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide), p(Mann-Whitney test)

- Статистички несигнификантна беше разликата меѓу пациентите со негативни и позитивни кожни тестови, поставени на терапија со ICS/LABA и Tiotropium bromide, ($p=0.81$), притоа пациентите со позитивни кутани тестови имаа повисоки вредности за IL-33.
- Пациентите од оваа група со позитивен метахолински тест имаа несигнификантно повисоки серумски вредности на IL-33 компарирано со пациентите со негативен метахолински тест – медијана 2.14 (ранк 1.94 – 2.34) vs 1.98 (ранк 1.9 – 2.45) ($p=0.71$)(табела 73).

Табела 73. Вредности на IL-33 во група II во зависност од кожни тестови и метахолински тест – пред/пост терапија

Варијабла	гр II (IL-33)			p value
	n	mean ± SD	median(IQR)	
кутани тестови				
Негативни	10	2.03 ± 0.3	2.02 (1.78 – 2.25)	0.81 ns
Позитивни	18	12.88 ± 45.2	2.08 (1.87 – 2.3)	
метахолински тест				
Негативни	5	2.12 ± 0.3	1.98 (1.9 – 2.45)	0.71 ns
Позитивни	10	21.58 ± 60.6	2.14 (1.94 – 2.34)	

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide), p(Mann-Whitney test)

- Серумскиот IL-33 негативно несигнификантно корелираше со АСТ скорот кај пациентите од втората испитувана група на почетокот на истражувањето ($R= -0.258$, $p=0.18$), што значи дека повисоки вредности на IL-33 во серум беа поврзани со понизок АСТ скор, и обратното. По 6-

месечно лекување на пациентите со ICS/LABA и Tiotropium bromide, меѓу IL-33 во серум и АСТ скорот беше регистрирана позитивна незначајна корелација ($R=0.138$, $p=0.48$)(табела 74)

Табела 74. Корелација на IL-33 со АСТ во група II – пред/пост терапија

корелација	Spearman R	t-test	p-level
IL-33 & АСТ пред	-0.258	$t=1.361$	$p=0.18$ ns
IL-33 пост & АСТ пост	0.138	$t=0.709$	$p=0.48$ ns

- Статистички несигнификантна беше разликата во серумската концентрација на IL-33, меѓу пациентите без егзацербација на болеста, со една и две егзацербации кои примаа ICS/LABA и Tiotropium bromide ($p=0.67$).
- Во групата пациенти третирани со ICS/LABA и Tiotropium bromide, статистички несигнификантно повисоки вредности на IL-33 беа измерени кај пациентите со симптоми на неделно ниво со скор 2 споредено со оние со неделен скор 1 – медијана 2.14 (1.78 – 2.34) vs медијана 2.02 (1.87 – 2.14) ($p=0.54$). По 6 месеци терапија, вредности на IL-33 во серум беа несигнификантно пониски кај пациентите со Су скор 2 споредено со оние со скор 1 - медијана 1.72 (ранк 1.63 – 1.94) vs медијана 1.94 (ранк 1.79 – 2.02) ($p=0.18$)(табела 75).

Табела 75. Вредности на IL-33 во група II во зависност од синуситис, АЕ, Sy на неделно ниво – пред/пост терапија

Варијабла	неделно ниво – пред пост терапија			p value
	гр II n	(IL-33) mean ± SD	median(IQR)	
АЕ				
0	4	1.93 ± 0.2	1.83 (1.77 – 2.08)	a0.67 ns
1	20	11.79 ± 42.9	2.12 (1.77 – 2.34)	
2	4	2.08 ± 0.1	2.08 (2.0 – 2.16)	
Sy на неделно ниво –пред				
1	7	2.01 ± 0.2	2.02 (1.87 – 2.14)	b0.54 ns
2	21	11.33 ± 41.9	2.14 (1.78 – 2.34)	
Sy на неделно ниво – пост				
1	23	2.24 ± 1.6	1.94(1.79 – 2.02)	b0.18 ns
2	5	1.79 ± 0.2	1.72(1.63 – 1.94)	

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide), ap(Kruskal-Wallis ANOVA) bp(Mann-Whitney test)

- Фамилијарната историја за болни од астма во семејството, не беше сигнификантно поврзана со вредностите на IL-33 во серум во втората група испитаници (p=0.46)(табела 76)

Табела 76. Вредности на IL-33 во група II во зависност од фамилијарна анамнеза пред/пост терапија

	гр II (IL-33)			p value
	N	mean ± SD	median(IQR)	
Фамилијарна				
негативна	20	2.18 ± 0.9	2.04 (1.78 – 2.23)	0.461 ns
позитивна	8	26.06 ± 67.9	2.14 (1.87 – 2.39)	

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide), p(Mann-Whitney test)

- Пред почеток на терапија со ICS/LABA и и Tiotropium bromide, меѓу вредностите на IL-17 и IL-33 во серум беше регистрирана позитвна, односно директна поврзаност пред почеток на терапија со ICS/LABA и Tiotropium bromide (R= 0.348), што покажува дека со зголемување на едниот инфламаторен маркер во серум, се зголемуваше серумската концентрација и на другиот инфламаторен маркер, и обратното.

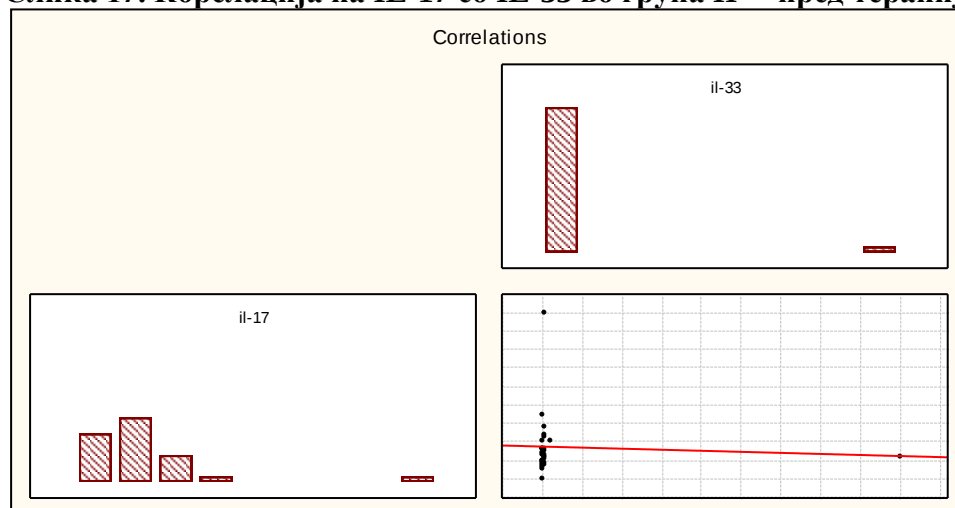
Статистички оваа корелација беше потврдена како сигнификантна за вредност на $p=0.046$.

На контролниот преглед, по 6 месеци, поврзаноста меѓу серумските IL-17 и IL-33 беше незначајно негативна ($R= -0.22$, $p=0.26$), односно двата маркери се менуваа обратнопропорционално, со зголемување на едниот инфламаторен маркер, се намалуваше другиот, и обратното (табела 77, слика 17,18)

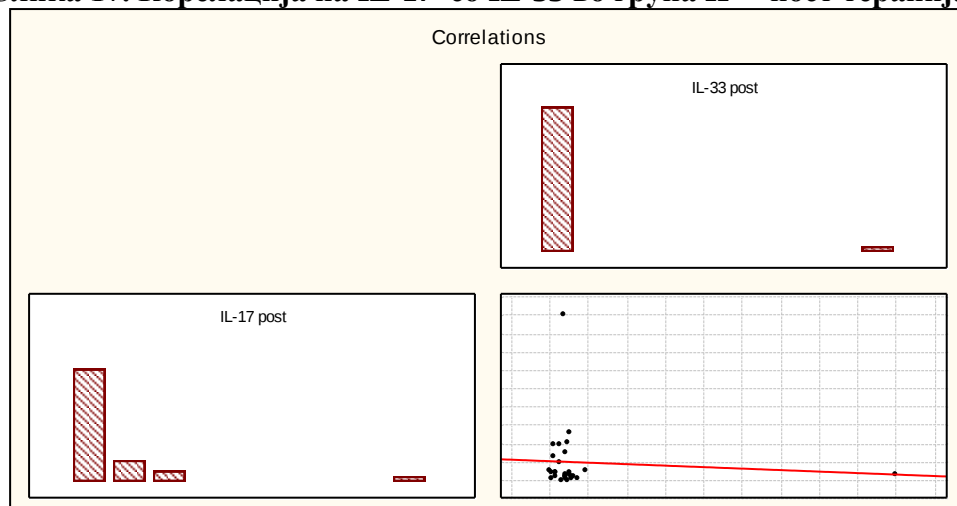
Табела 77. Корелација на IL-17 со IL-33 во група II – пред/пост терапија

Корелација	Spearman R	t-test	p-level
IL-17 & IL-33 пред	0.348	$t=1.891$	$p=0.046$ sig
IL-17 пост & IL-33 пост	-0.221	$t=1.152$	$p=0.259$ ns

Слика 17. Корелација на IL-17 со IL-33 во група II – пред терапија



Слика 17. Корелација на IL-17 со IL-33 во група II – пост терапија



- Во табела 78, прикажана е дистрибуцијата на вредноста на АСТ-от пред и 6 месеци по терапија со ICS/LABA и Tiotropium bromide. Разликата во вредноста на АСТ скорот по 6 месечна терапија во споредба со почетните скорови се потврди статистички сигнификантна за $p=0.000004$.

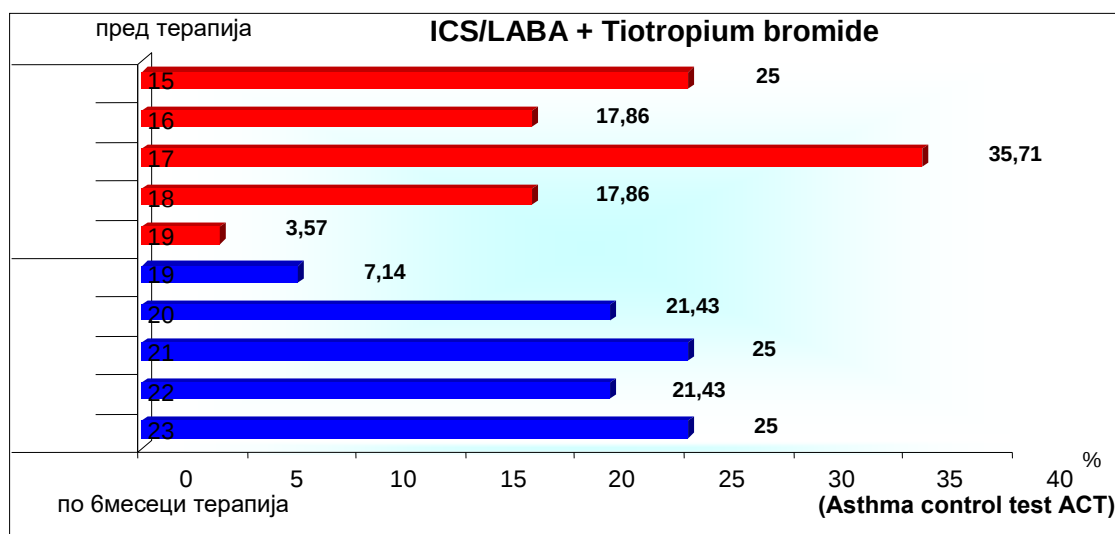
Врз основа на вредноста на овој тест, може да се заклучи дека сите пациенти од оваа група при влез во студијата имале неконтролирана астма, а по 6 месеци добро контролирана астма (табела 78, слика 19).

Табела 78. АСТ во група II – пред/пост терапија

Варијабла	гр II (IL-33)	p value
AST – пред	n (%)	
15	7 (25)	0.000004 sig
16	5 (17.86)	
17	10 (35.71)	
18	5 (17.86)	
19	1 (3.57)	
AST – пост	n (%)	
19	2 (7.14)	
20	6 (21.43)	
21	7 (25)	
22	6 (21.43)	
23	7 (25)	

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide) p(Wilcoxon Matched pairs test)

Слика 19. Графички приказ на АСТ во група II–пред/пост терапија



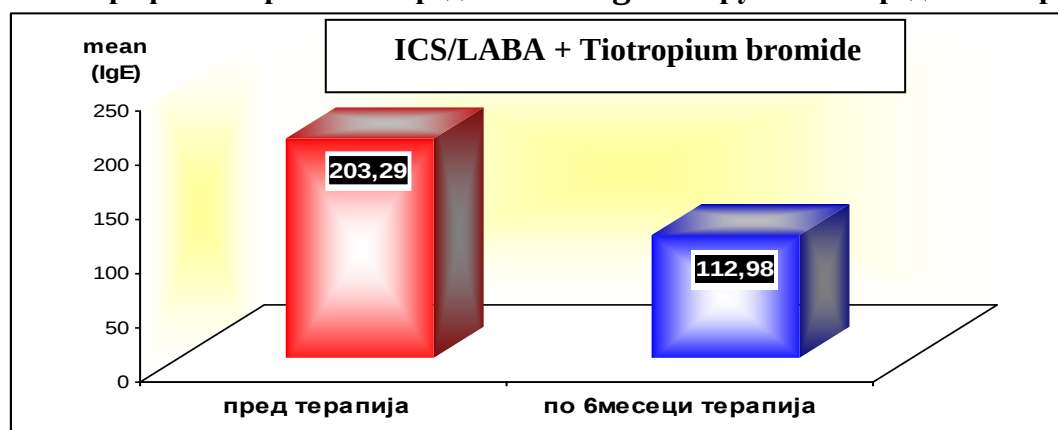
- Сигнификантно пониски вредности на IgE беа измерени по 6 месечна терапија со ICS/LABA и Tiotropium bromide во споредба со почетните вредности ($p=0.0003$). Медијаната на вредноста на IgE изнесуваше 31.45 (ранк 14.4 -179) на почетокот на истражувањето, 23 (ранк 10.185 - 67.65) по 6 месечна терапија. (табела 79, слика 20)

Табела 79. Вредности на IgE во група II – пред/пост терапија

Варијабла	гр II (IL-33)			p value
	n	mean $\pm$ SD	median(IQR)	
IgE – пред	28	203.29 $\pm$ 451.1	31.45(14.4 – 179)	0.0003 sig
IgE – пост	28	112.98 $\pm$ 356.8	23(10.18 – 67.65)	

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide) p(Wilcoxon Matched pairs test)

Слика 20. Графички приказ на вредности на IgE во група II – пред/пост терапија



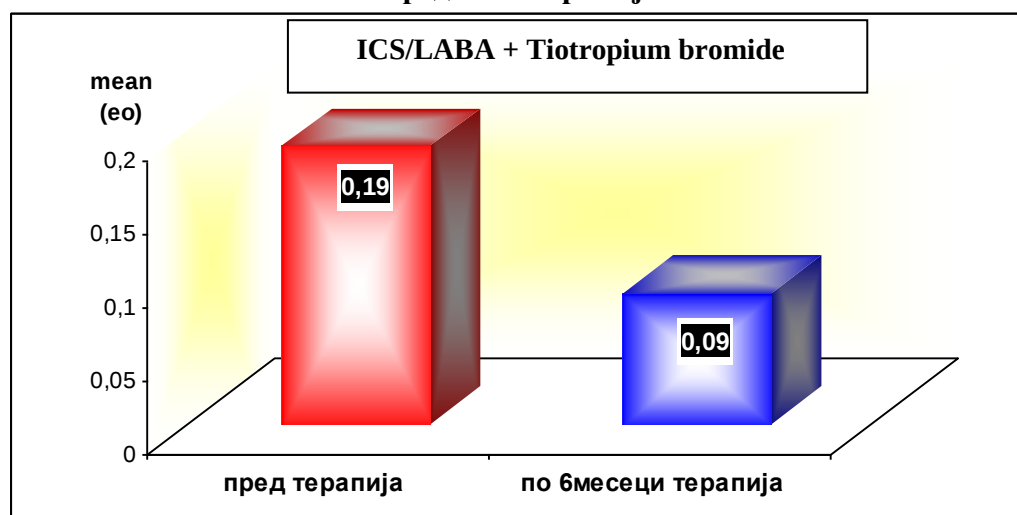
- Еозинофилите во периферна размаска беа сигнификантно пониски по 6 месечна терапија со ICS/LABA и Tiotropium bromide во споредба со почетните вредности – медијана 0.07 (ранк 0.025 – 0.135) vs 0.13 (ранк 0.09 – 0.26). Ова намалување беше статистички сигнификантно за $p=0.000006$ (табела 80, слика 21).

Табела 80. Вредности на Ео во група II – пред/пост терапија

Варијабла	гр II (IL-33)			p value
	n	mean $\pm$ SD	median(IQR)	
Ео – пред	28	0.19 $\pm$ 0.2	0.13(0.09 – 0.26)	0.000006 sig
Ео – пост	28	0.09 $\pm$ 0.1	0.07(0.025 – 0.14)	

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide) p (Wilcoxon Matched pairs test)

Слика 21. Графички приказ на вредности на Ео во група II пред/пост терапија



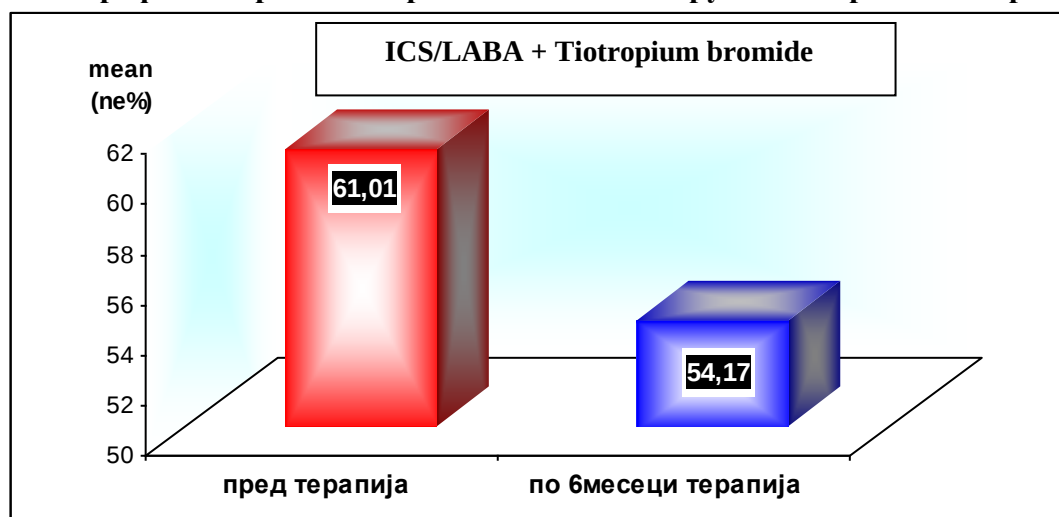
- Терапијата на пациентите со средна неконтролирана перзистентна астма со ICS/LABA и Tiotropium bromide сигнификантно ги намали неутрофилите во периферна размаска, од просечни 61.0 ± 8.5 при влез во студијата на просечни 54.175 ± 12.0 по 6 месеци. Разликата од 6.82 се потврди како статистички сигнификантна за $p=0.0088$ (табела 81, слика 22)

Табела 81. Вредности на неутрофили во група II – пред/пост терапија

Варијабла	гр II (IL-33)			p value
	n	mean $\pm$ SD	min - max	
ne % - пред	28	61.01 ± 8.6	43.8 – 79.7	0.009 sig
ne % - пост	28	54.17 ± 12.2	0.5 – 66	

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide) p(Student t-test)

Слика 22. Графички приказ на вредности на Ne во група II – пред/пост терапија



- Не беше потврдена статистички сигнификантна разлика во вредностите на CRP во серум 6 месеци терапија со ICS/LABA и Tiotropium bromide, споредено со почетните вредности ($p=0.28$) (табела 82)

Табела 82. Вредности на CRP во група II – пред/пост терапија

Варијабла	гр II (IL-33)			p value
	n	mean $\pm$ SD	median(IQR)	
Сrp- пред	28	4.65 $\pm$ 6.3	2.1(0.9 – 5.2)	0.28 ns
сrp – пост	28	3.24 $\pm$ 3.6	1.9(1.0 – 3.85)	

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide), p(Mann-Whitney test)

- Терапијата со ICS/LABA и Tiotropium bromide кај пациентите со средна неконтролирана перзистентна астма во траење од 6 месеци, незначајно ги намали вредностите на калиум во серум ($p=0.07$)(табела 83)

Табела 84. Вредности на К во група II – пред/пост терапија

	гр II (IL-33)			p value
	N	mean $\pm$ SD	min – max	
К- пред	28	4.57 $\pm$ 0.6	3.6 – 5.8	0.075 ns
К – пост	28	4.42 $\pm$ 0.5	3.7 – 5.3	

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide) p(Student t-test)

- Резултатите од нашето истражување покажаа сигнификантно подобрување на белодробната функција кај пациентите третирани со ICS/LABA и Tiotropium bromide по 6 месеци од почетокот на лекувањето, анализирана преку FEV1 и FVC параметрите (табела 84, 85, слика 23, 24)
- FEV1 на почетокот изнесуваше просечно 68.25 ± 6.2 , а 85.5 ± 7.4 по 6 месеци, и разликата од 17.25 се потврди како статистички сигнификантна за $p < 0.000001$.
- FVC на почетокот изнесуваше просечно 74.53 ± 6.5 , а 88.32 ± 7.8 по 6 месеци, и разликата од 13.8 се потврди како статистички сигнификантна за $p < 0.000001$.

Табела 84. Вредности на fev1 во група II – пред/пост терапија

Варијабла	гр II (IL-33)			p value
	N	mean $\pm$ SD	min – max	
Fev1 – пред	28	68.25 $\pm$ 6.2	56 – 79	0.0000000 sig
Fev1 – пост	28	85.54 $\pm$ 7.4	71 – 98	

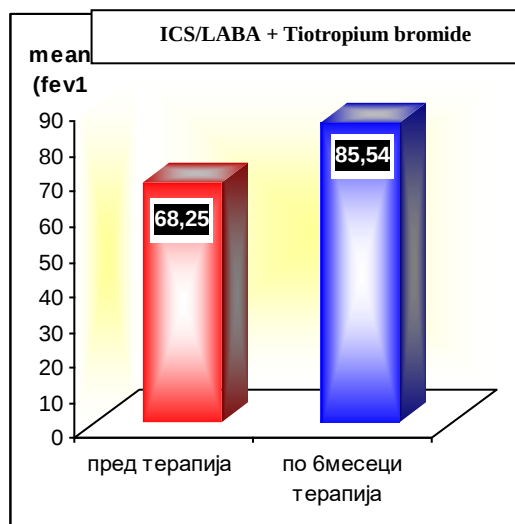
гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide) p(Student t-test)

Табела 85. Вредности на fvc во група II – пред/пост терапија

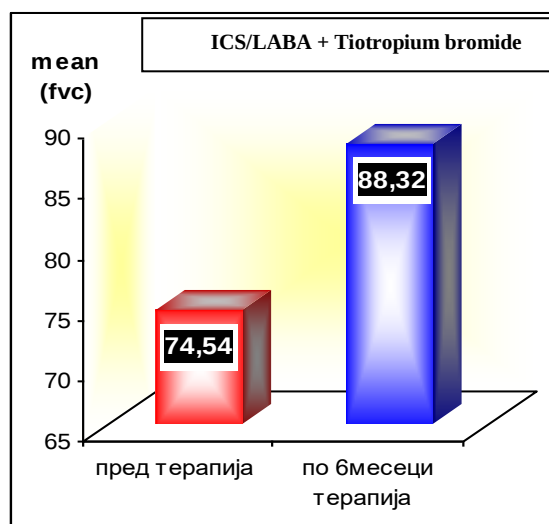
Варијабла	гр II (IL-33)			p value
	N	mean $\pm$ SD	min – max	
Fvc - пред	28	74.54 $\pm$ 6.5	57 – 87	0.0000000 sig
Fvc - пост	28	88.32 $\pm$ 7.8	72 – 103	

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide) p(Student t-test)

**Слика 23.
Fev1 во група II
пред/пост терапија**



**Слика 24.
Fvc во група II
пред/пост терапија**



ТРЕТАТА ГРУПА ја сочинуваа 28 пациенти со неконтролирана средна презистентна астма поставени на терапија со комбиниран препарат **ICS/LABA** (beclometasone dipropionate/ formoterol 100/6mcg) два пати по две инхалации дневно и **вклучен анти-леукотриен Montelukast 10mg еднаш дневно** во период од 6 месеци.

- Половата структура на испитаниците од третата испитувана група, поставени на ICS/LABA и Montelukast ја сочинуваа доминантно женски пациенти – 20 (71.43%). Пациентите од оваа група беа на возраст од 30 до 72 години, со просечна возраст од 50.46 ± 12.3 години (табела 86)

Табела 86. Демографски карактеристики на пациентите од група III

Пол	гр III
Машки	8 (28.57)
Женски	20 (71.43)
возраст	mean $\pm$ SD (50.46 ± 12.3) min – max (30 – 72)

гр III (ICS/LABA + Montelukast)

IL – 17

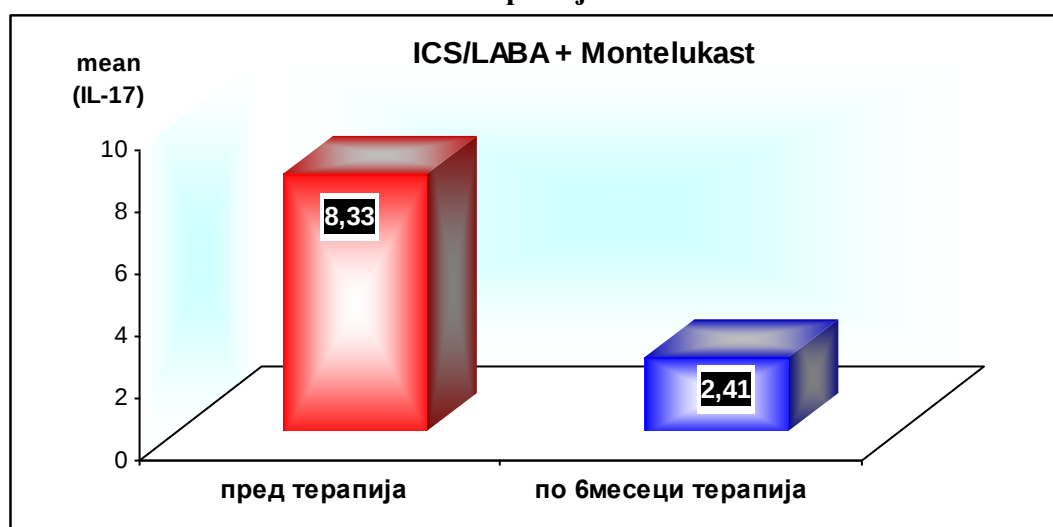
- Вредностите на серумскиот инфламаторен маркер IL-17, по 6 месеци третирање на пациентите со ICS/LABA и Montelukast беа сигнификантно намалени, споредено со базалните вредности, измерени пред почеток на терапија ($p=0.000007$)(табела 87, слика 25)

Табела 87. Дескриптивни вредности на IL-17 во група III – пред/пост терапија

	гр III (IL-17)			p value
	n	mean $\pm$ SD	median(IQR)	
IL-17 пред	28	8.33 $\pm$ 8.3	3.85(3.15 – 12.44)	0.000007 sig
IL-17 пост	28	2.41 $\pm$ 1.9	1.92(1.72 – 2.44)	

гр III (ICS/LABA + Montelukast), p(Mann-Whitney test)

Слика 25. Графички приказ на просечни вредности на IL-17 во група III пред/пост терапија



- Пред почеток на терапија со ICS/LABA и Montelukast, машките пациенти имаа несигнификантно повисоки вредности на IL-17 во серум ($p=0.96$). Во групата машки пациенти беа измерени почетни просечни вредности на IL-17 од 9.02 ± 10.6 , со медијана од 3.96 (ранк 2.7 – 12.04). Во групата женски пациенти овие вредности беа пониски, просек 8.05 ± 7.5 , и медијана 3.74 (ранк 3.15 – 12.78). По 6 месеци терапија, женските пациенти имаа несигнификантно повисоки серумски вредности на IL-17 ($p=0.39$). Просечните вредности изнесуваа 2.57 ± 2.5 кај женските и 2.015 ± 2.3 кај

машките. Медијалните вредности беа 1.96 (ранк 1.77 – 2.5) во групата женски и 1.795 (ранк 1.675 – 2.3) во групата машки пациенти (табела 88)

Табела 88. Вредности на IL-17 во група III во однос на пол– пред/пост терапија

Пол	гр III (IL-17)			p value
	n	mean ± SD	median(IQR)	
IL-17 пред				
Машки	8	9.02 ± 10.6	3.96 (2.7 – 12.04)	0.96 ns
Женски	20	8.05 ± 7.5	3.74 (3.15 – 12.78)	
IL-17 – пост				
Машки	8	2.02 ± 0.5	1.79(1.67 – 2.31)	0.39 ns
Женски	20	2.57 ± 2.2	1.96(1.77 – 2.5)	

гр III (ICS/LABA + Montelukast), p(Mann-Whitney test)

- Серумските вредности на IL-17 позитивно корелираа со возраста на пациентите кои беа ставени на терапија со ICS/LABA и Montelukast ($R=0.099$), односно, повисоки вредности беа измерени кај постарите пациенти, и обратното. Но, статистички оваа корелација не беше сигнификантна ($p=0.14$)(табела 89)

Табела 89. Корелација на IL-17 со возраста на пациентите во група III

корелација	Spearman R	t-test	p-level
IL-17 & години	0.099	t=0.506	p=0.6 ns

- Серумските вредности на IL-17 беа несигнификантно различни меѓу непушачите и пушачите лекувани со ICS/LABA и Montelukast, измерени пред почеток на ординирање на терапијата ($p=0.14$), и 6 месеци потоа ($p=0.63$), иако беа измерени зголемени вредности на IL-17 кај пушачите. Намалувањето на просечните вредности на IL-17 во серум по 6 месеци терапија со ICS/LABA и Montelukast беше 3.83 пати кај пушачите, а 2.88 пати кај непушачите (табела 90)

Табела 90. Вредности на IL-17 во група III во однос на пушачки статус пред/пост терапија

Пушач	гр III (IL-17)			p value
	n	mean ± SD	median(IQR)	
IL-17 пред				
Не	13	5.96 ± 6.1	3.62 (3.08 – 3.96)	0.14 ns
Да	15	10.38 ± 9.5	4.4 (3.28 – 13.48)	
IL-17 – пост				
Не	13	2.07 ± 0.6	1.9(1.72 – 2.4)	0.63 ns
Да	15	2.71 ± 2.5	1.94(1.72 – 2.51)	

гр III (ICS/LABA + Montelukast), p(Mann-Whitney test)

- Базалните вредности на IL-17 во серум негативно незначајно корелираа со FEV1 (R= - 0.121), а позитивно незначајно корелираа со FVC (R= 0.152) и односот FEV1/FVC (R= 0.145). Поголеми вредности на овој маркер пред почеток на терапија беа поврзани со понизок FEV1, повисок FVC (R= - 0.236), и повисока вредност на односот FEV1/FVC. Овие корелации не беа статистички докажани како сигнификантни, односно значајни (p>0.05)

По 6 месеци терапија со ICS/LABA и Montelukast, IL-17 во серум позитивно несигнификантно корелираше со FEV1 (R=0.169, p=0.39), со FVC (R=0.148, p=0.45), и со односот FEV1/FVC (R=0.022, p=0.11)(табела 91)

Табела 91. Корелација на IL-17 со fev1, fvc и fev1/fvc во група III

Корелација	пред/пост терапија		
	Spearman R	t-test	p-level
IL-17 & fev1	-0.121	t=0.622	p=0.54 ns
IL-17 пост & fev1 пост	0.169	t=0.878	p=0.39 ns
IL-17 & fvc	0.152	t=0.782	p=0.44 ns
IL-17 пост & fvc пост	0.148	t=0.762	p=0.45 ns
IL-17 & fev1/fvc	0.145	t=0.747	p=0.75 ns
IL-17 пост & fev1/fvc пост	0.022	t=0.022	p=0.11 ns

- Анализираната поврзаност помеѓу серумските вредности на IL-17 со вкупен IgE кај пациентите третирани со ICS/LABA и Montelukast беше позитивна, односно директна, но статистички несигнификантна, и пред и по 6 месеци терапија ($R = 0.069$, $p=0.73$; и $R=0.217$, $p=0.27$ консеквентно). Зголемени вредности на IL-17 беа поврзани со поголеми вредности на IgE пред терапија, и нивно намалување по 6 месеци терапија и обратното.
- IL-17 позитивно, односно директно корелираше со еозинофилите во периферната размаска, и во двете анализирани временски точки ($R=0.146$, $R=0.541$). Со зголемување на еозинофилите во крв се зголемуваше и концентрацијата на IL-17 во серум, и обратното. Корелацијата беше статистички несигнификантна меѓу IL-17 и еозинофилите пред почеток на терапија ($p=0.46$), а статистички сигнификантна по 6 месеци терапија за $p=0.0029$.
- Статистички несигнификантна беше корелацијата, односно поврзаноста помеѓу IL-17 и неутрофилите пред и по 6 месечна терапија со ICS/LABA и Montelukast ($p=0.47$, $p=0.63$ следствено). На почетокот на истражувањето, двата воспалителни маркери во оваа група пациенти се менуваа обратнопропорционално, односно имаа спротивна насока на промени, додека по 6 месеци, имаа иста насока на промени, односно се менуваа правопропорционално (табела 92)

Табела 92. Корелација на IL-17 со IgE, еозинофили и неутрофили во група III пред/пост терапија

Корелација	Spearman R	t-test	p-level
IL-17 & вкупен IgE	0.069	t=0.351	p=0.73 ns
IL-17 пост & вкупен IgE пост	0.217	t=0.217	p=0.27 ns
IL-17 & ео	0.146	t=0.752	p=0.46 ns
IL-17 пост & ео пост	0.541	t=3.285	p=0.0029 sig
IL-17 & не %	-0.141	t=0.725	p=0.47 ns
IL-17 пост & не пост	0.201	t=1.048	p=0.3 ns

- Пред почеток на терапија со ICS/LABA и Montelukast и 6 месеци потоа, серумските вредности на IL-17 несигнификантно се разликуваа кај пациентите со нормални и зголемени вредности на вкупен IgE во серум (p=0.53, p=0.25 консеквентно)(табела 93)

Табела 93. Вредности на IL-17 во група III во однос на нормални и зголемени IgE пред/пост терапија

предпост терапия				p value
	gp III (IL-17)			
	n	mean ± SD	median(IQR)	
IgE – пред				
<166,7кЕ/L	14	7.76 ± 7.5	3.85 (2.36 – 12.26)	0.53 ns
>166,7кЕ/L	14	8.89 ± 9.3	3.85 (3.34 – 12.95)	
IgE – пост				
<166,7кЕ/L	25	2.49 ± 1.9	1.98 (1.76 – 2.49)	0.25 ns
>166,7кЕ/L	3	1.79 ± 0.1	1.72 (1.72 – 1.94)	

гр III (ICS/LABA + Montelukast), p(Mann-Whitney test)

- Серумските вредности на IL-17 не се разликуваа сигнификантно кај пациентите со нормални и зголемени еозинофили во периферна крв анализирани пред почеток на терапија со ICS/LABA и Montelukast (p=0.79). По 6 месеци терапија, зголемени еозинофили имаше само 1 пациент од оваа група (табела 94)

Табела 94. Вредности на IL-17 во група III во однос на нормален и зголемен Ео пред/пост терапија

	гр III (IL-17)			p value
	N	mean ± SD	median(IQR)	
ео пред				
0,12-0,24 ^{10³/µl}	18	7.45 ± 6.9	3.85 (3.08 – 12.26)	0.79 ns
>0,24 ^{10³/µl}	10	9.91 ± 10.5	4.01 (3.22 – 12.62)	
ео – пост				
0,12-0,24 ^{10³/µl}	27	2.41 ± 1.9	1.9 (1.72 – 2.39)	0.
>0,24 ^{10³/µl}	1	2.51		

гр III (ICS/LABA + Montelukast) p(Mann-Whitney test)

- Несигнификантни беа разликите во серумскиот IL-17 кај пациентите од третата испитувана група, со нормални и зголемени неутрофили во периферната крв во двете анализирани временски точки, односно пред почеток на терапија со ICS/LABA и Montelukast (p=0.73) и 6 месеци потоа (p=0.51)(табела 95)

Табела 95. Вредности на IL-17 во група III во однос на нормален и зголемен Не% пред/пост терапија

	гр III (IL-17)			p value
	n	mean ± SD	median(IQR)	
He % пред				
<72.0%	21	8.70 ± 8.6	3.74 (3.28 – 12.62)	0.73 ns
>72.0%	7	7.21 ± 7.7	3.96 (2.36 – 11.48)	
He % - пост				
<72.0%	25	2.45 ± 1.9	1.9 (1.72 – 2.49)	0.504 ns
>72.0%	3	2.14 ± 03	2.18 (1.86 – 2.39)	

гр III (ICS/LABA + Montelukast) p(Mann-Whitney test)

- Според резултатите на Spearman-овиот коефициент на корелација и p вредноста, испитуваната корелација помеѓу IL-17 и Ц-реактивниот протеин во серум беше негативна, индиректна, на почетокот на истражувањето (R= -0.027), а позитивна, односно директна по 6 месеци терапија со ICS/LABA и Montelukast (R=0.223). Повисоки вредности на IL-

17 беа поврзани со пониски вредности на CRP, и обратното, на почетокот на истражувањето, а пониски вредности на IL-17 беа поврзани со пониски вредности на CRP, и обратното, по 6 месеци. Двете корелации беа статистички несигнификантни ($p>0.05$)(табела 96)

Табела 96. Корелација на IL-17 со crp во група III – пред/пост терапија

Корелација	Spearman R	t-test	p-level
il-17 пост & crp	-0.027	t=0.138	p=0.89 ns
il-17 пост & crp пост	0.223	t=1.170	p=0.25 ns

- Пред почеток на терапија со ICS/LABA и Montelukast и 6 месеци потоа, несигнификантни беа разликите во серумските вредности на IL-17 кај пациентите со нормален и покачен Ц-реактивен протеин ($p=0.36$, $p=0.15$ следствено)(табела 97)

Табела 97. Вредности на IL-17 во група III во однос на нормален и зголемен crp пред/пост терапија

	гр III (IL-17)			p value
	n	mean ± SD	median(IQR)	
Сrp пред				
>6 mg/l	14	7.43 ± 9.3	3.58 (3.08 – 4.4)	0.36 ns
<6 mg/l	14	9.23 ± 7.3	7.94 (3.28 – 12.95)	
сrp – пост				
>6 mg/l	23	2.43 ± 2.1	1.86 (1.72 – 2.39)	0.15 ns
<6 mg/l	5	2.32 ± 05	2.22 (1.94 – 2.49)	

гр III (ICS/LABA + Montelukast) p(Mann-Whitney test)

- Несигнификантно пониски вредности на IL-17 беа измерени кај пациентите со намалени вредности на витамин Д во однос на пациентите

со нормален витамин Д, пред почеток на терапија со ICS/LABA и Montelukast ($p=0.95$)(табела 98)

Табела 98. Вредности на IL-17 во група III во однос на нормален и намален витамин Д – пред терапија

Витамин Д – пред				p value
гр III (IL-17)				
N	mean ± SD	median(IQR)		
Витамин Д – пред				
>20ng/ml	8	9.04 ± 10.6	3.85 (2.7 – 12.22)	0.95 ns
<20ng/ml	17	7.21 ± 6.9	3.74 (3.22 – 11.48)	
rp III (ICS/LABA + Montelukast) p(Mann-Whitney test)				

гр III (ICS/LABA + Montelukast) p(Mann-Whitney test)

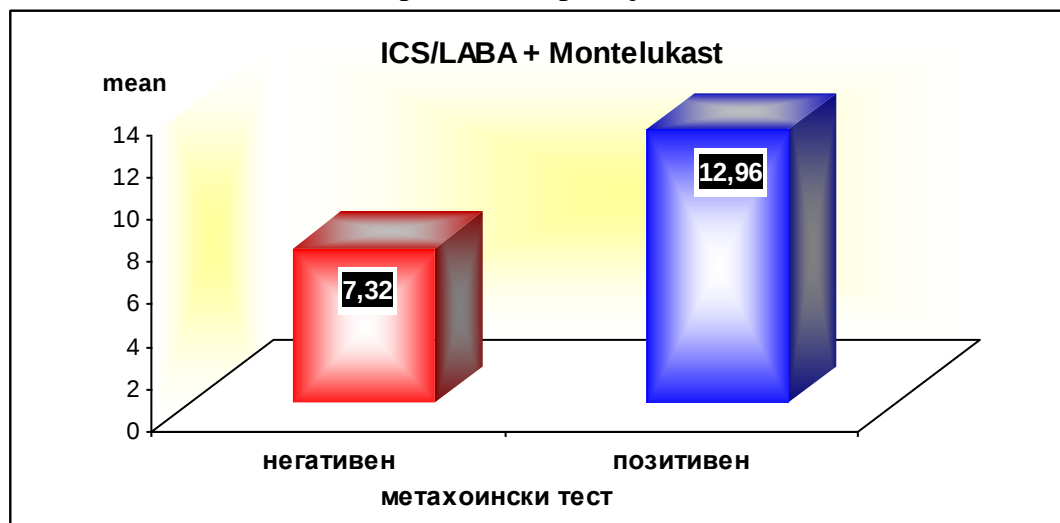
- Во групата третирана со ICS/LABA и Montelukast, пациентите со позитивен кожен тест имаа несигнификантно повисоки серумски вредности на IL-17($p=0.45$),
- За $p=0.031$ беше потврдена сигнификантна разлика во вредностите на IL-17 меѓу пациентите со позитивен и негативен метахолински тест. Сигнификантно повисоки вредности на овој воспалителен маркер беа измерени кај пациентите со позитивен метахолински тест, со просечни вредности од 12.96 ± 6.6 и медијана од 12.26 (ранк 11.82 – 13.48) наспроти просечни вредности од 7.32 ± 8.4 и медијана од 3.62 (ранк 2.76 – 11.48) во групата пациенти со негативен метахолински тест (табела 99, слика 26)

Табела 99. Вредности на IL-17 во група III во однос на кутаните тестови и метахолински тест – пред/пост терапија

Варијабла	гр III (IL-17)			p value
	N	mean $\pm$ SD	median(IQR)	
кутани тестови				
Негативни	5	4.85 $\pm$ 3.8	3.74 (3.42 – 3.96)	0.45 ns
позитивни	23	9.08 $\pm$ 8.8	3.96 (3.08 – 12.95)	
метахолински тест				
Негативен	23	7.32 $\pm$ 8.4	3.62 (2.76 – 11.48)	0.031 sig
Позитивен	5	12.96 $\pm$ 6.6	12.26 (11.82 – 13.48)	

гр III (ICS/LABA + Montelukast) p(Mann-Whitney test)

Слика 26. Графички приказ на вредности на метахолински тест во група III пред/пост терапија



- IL-17 во серум несигнификантно позитивно корелираше со АСТ (Астма Контрол Тестот) пред и 6 месеци по терапија со ICS/LABA и Montelukast ($R=0.018$, $p=0.9$ и $R=0.053$, $p=0.79$ консеквентно). Овој статистички коментар покажува дека намален скорот на АСТ, корелираше со пониска вредност на IL-17 во серум кај овие пациенти, и обратното (табела 100)

Табела 100. Корелација на IL-17 со АСТ во група III – пред/пост терапија

Корелација	Spearman R	t-test	p-level
il-17 & act пред	0.018	$t=0.089$	$p=0.93$ ns
il-17 пост & act пост	0.053	$t=0.271$	$p=0.79$ ns

- Сите пациенти од третата испитувана група имаа синуситис и позитивен вентолински тест.
- Егзацербацијата на болеста немаше сигнификантно влијание на вредностите на IL-17 во групата третирана со ICS/LABA и Montelukast ($p=0.74$). Пациентите од оваа група без егзацербација на болеста, со една и

две егзацербации, имаа несигнификантно различни серумски вредности на IL-17.

- Несигнификантно повисоки вредности на IL-17 во серум имаа пациентите со симптоми на неделно ниво скор 2 во споредба со пациентите со скор 1 пред почеток на терапија со ICS/LABA и Montelukast ($p=0.26$). Просечните вредности на овој маркер во оваа временска точка во групата со скор 1 и 2 изнесуваа 9.18 ± 8.6 , односно 3.21 ± 1.4 , додека медијалните вредности изнесуваа 3.85 (ранк 3.25 – 12.78), односно 3.38 (ранк 2.02 – 4.4). И по 6 месеци, пациентите со скор 1 и 2 третирани со ICS/LABA и Montelukast имаа несигнификантно различни вредности на IL-17 во серум ($p=0.26$)(табела 101)

Табела 101. на IL-17 во група III во однос на АЕ, Sy на неделно ниво– пред/пост терапија

Варијабла	rp III (il-17)			p value
	N	mean ± SD	median(IQR)	
AE				
0	2	13.21 ± 13.9	13.21 (3.34 – 23.08)	a0.74 ns
1	23	8.09 ± 8.3	3.74 (2.76 – 12.26)	
2	3	6.89 ± 5.7	3.96 (3.22 – 13.48)	
Sy на неделно ниво				
1	4	3.21 ± 1.4	3.38 (2.02 – 4.4)	b0.26 ns
2	24	9.18 ± 8.6	3.85 (3.25 – 12.78)	
Sy на неделно ниво – пост				
1	24	2.51 ± 1.9	1.96(1.74 – 2.5)	b0.46 ns
2	3	1.87 ± 0.2	1.83(1.72 – 2.06)	
rp III (ICS/LABA + Montelukast) ap(Kruskal-Wallis ANOVA) bp(Mann-Whitney test)				

гр III (ICS/LABA + Montelukast) ap(Kruskal-Wallis ANOVA) bp(Mann-Whitney test)

- Во табела 102 прикажани се вредностите на неутрофили во периферна крв, пред почеток на терапија со ICS/LABA и Montelukast, и 6 месеци потоа, кај

пациентите без егзацербации на болеста во тек на 6 месеци, со една и две егзацербации.

Табела 102. Вредности на IL-17 во група III во однос Ne % – пред/пост терапија

Ae	гр III (IL-17)			p value
	N	mean ± SD	min – max	
ne % - пред				
0	2	71.10 ± 4.4	68 – 74.2	0.
1	23	63.85 ± 9.9	41.0 – 78.0	
2	3	61.70 ± 4.1	57.1 – 65.0	
ne % - пост				
0	2	58,0 ± 2.8	56 – 60	0.
1	23	60.12 ± 8.9	45 – 78	
2	3	66.33 ± 5.1	62 – 72	

гр III (ICS/LABA + Montelukast), p(Mann-Whitney test)

- Во табела 103 прикажани се вредностите на Ц-реактивен протеин во серум, пред почеток на терапија со ICS/LABA и Montelukast, и 6 месеци потоа, кај пациентите без егзацербации на болеста во тек на 6 месеци, со една и две егзацербации.

Табела 103. Вредности на IL-17 во група III во однос на Crp – пред/пост терапија

Ae	rp III (IL-17)			p value
	N	mean ± SD	min – max	
Crp				
0	2	10.05 ± 7.4	4.8 – 15.3	0.
1	23	10.28 ± 9.8	0.4 – 37.0	
2	3	10.61 ± 7.3	2.5 – 16.7	
crp – пост				
0	2	0.9 ± 0.4	0.6 – 1.2	0.
1	23	3.67 ± 4.5	0.1 – 17.0	
2	3	3.59 ± 0.6	2.9 – 4.1	

гр III (ICS/LABA + Montelukast) p(Mann-Whitney test)

- Во третата испитувана група, пациентите со позитивна фамилијарна анамнеза за астма имаа несигнификантно повисоки вредности на IL-17 во

серум споредено со пациентите без анамнеза за вакво заболување во семејството – медијана 4.4 (ранк 3.34 - 12.95) vs медијана 3.42 (ранк 3.08 – 3.96) ($p=0.15$)(табела 104)

Табела 104. Вредности на IL-17 во група III во однос на фамилијарна анамнеза – пред/пост

	rp III (IL-17)			p value
	N	mean ± SD	median(IQR)	
Фамилијарна				
Негативна	11	5.72 ± 6.3	3.42 (3.08 – 3.96)	0.15 ns
Позитивна	17	10.01 ± 9.1	4.4 (3.34 – 12.95)	
rp III (ICS/LABA + Montelukast) p(Mann-Whitney test)				

IL – 33

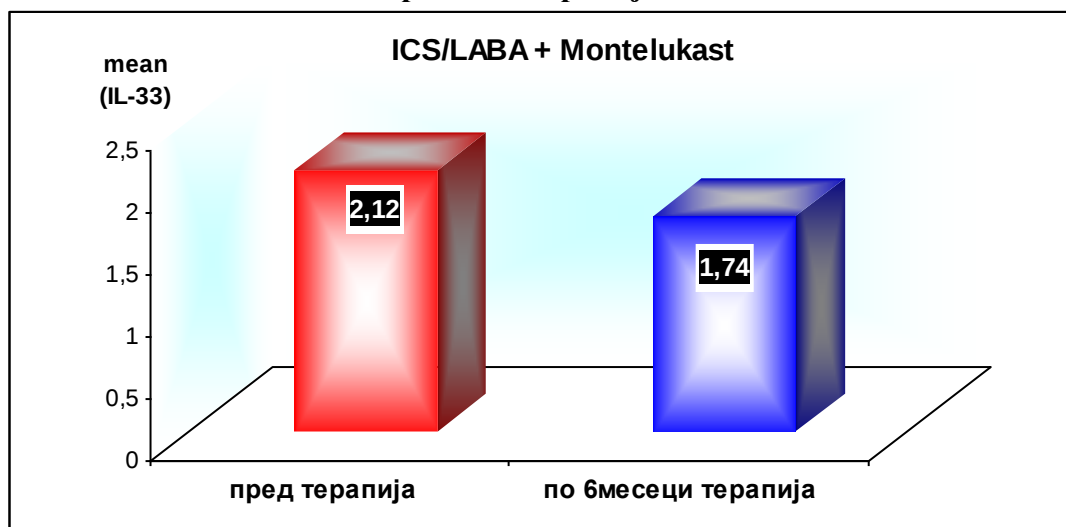
- Серумските вредности на инфламаторниот маркер IL-33, по 6 месеци третирање на пациентите со ICS/LABA и Montelukast беа сигнификантно намалени, споредено со базалните вредности, измерени пред почеток на терапија ($p=0.01$)(табела 105, слика 27)

Табела 105. Вредности на IL-33 во група III – пред/пост терапија

	гр III (IL-33)			p value
	N	mean $\pm$ SD	min – max	
IL-33 пред	28	2.12 $\pm$ 0.6	1.45 – 3.96	0.01 sig
IL-33 пост	28	1.74 $\pm$ 0.4	1.0 – 2.64	

гр III (ICS/LABA + Montelukast) p(Mann-Whitney test)

Слика 27. Графички приказ на просечни вредности на IL-33 во група III пред/пост терапија



- Полот на пациентите од третата испитувана група немаше сигнификантно влијание на вредностите на IL-33 во серум, пред и 6 месеци терапија со ICS/LABA и Montelukast ($p=0.15$, $p=0.9$ консеквентно). Женските пациенти од оваа група имаа во просек незначајно повисоки серумски вредности на IL-33 пред почеток на терапија (2.22 ± 0.6 vs 1.87 ± 0.2), по 6 месеци серумските вредности на овој маркер беа незначајно повисоки кај машките пациенти (1.75 ± 0.4 vs 1.74 ± 0.4)(табела 106)

Табела 106. Вредности на IL-33 во група III во зависност од пол – пред/пост терапија

Пол	гр III (IL-33)			p value
	n	mean ± SD	min – max	
IL-13 пред				
Машки	8	1.87 ± 0.2	1.59 – 2.39	0.15 ns
Женски	20	2.22 ± 0.6	1.45 – 3.96	
IL-13 пост				
Машки	8	1.75 ± 0.4	1.06 – 2.14	0.92 ns
Женски	20	1.74 ± 0.4	1.0 – 2.64	

гр III (ICS/LABA + Montelukast) p(Student t-test)

- IL-33 во серум позитивно несигнификантно корелираше со возраста на пациентите третирани со ICS/LABA и Montelukast ($r=0.163$, $p=0.4$). Повисоки вредности на IL-33 во серум беа регистрирани кај повозрасните пациенти, и обратното (табела 107)

Табела 107. Корелација на IL-33 со возраст во група III

Корелација	Pearson R	t-test	p-level
IL-33 & години	0.163	$t=0.84$	$p=0.4$ ns

- Кај пациентите пушачи и непушачи беа регистрирани несигнификантно различни вредности на IL-33 во серум пред почеток на терапија со ICS/LABA и Montelukast ($p=0.07$), и 6 месеци потоа ($p=0.76$). Намалувањето на просечните вредности на IL-33 во серум по 6 месеци терапија со ICS/LABA и Montelukast беше 0.21 пати кај пушачите, а 1.32 пати кај непушачите (табела 108)

Табела 108. Вредности на IL-33 во група III во зависност од пушачки статус пред/пост терапија

Пол	гр III (IL-33)			p value
	n	mean $\pm$ SD	min – max	
IL-13 пред				
Непушачи	13	2.34 $\pm$ 0.6	1.62 – 3.6	0.07 ns
Пушачи	15	1.93 $\pm$ 0.3	1.45 – 2.76)	
IL-13 пост				
Непушачи	13	1.77 $\pm$ 0.3	1.0 – 2.18	0.76 ns
Пушачи	15	1.72 $\pm$ 0.4	1.06 – 2.64	

гр III (ICS/LABA + Montelukast) p(Student t-test)

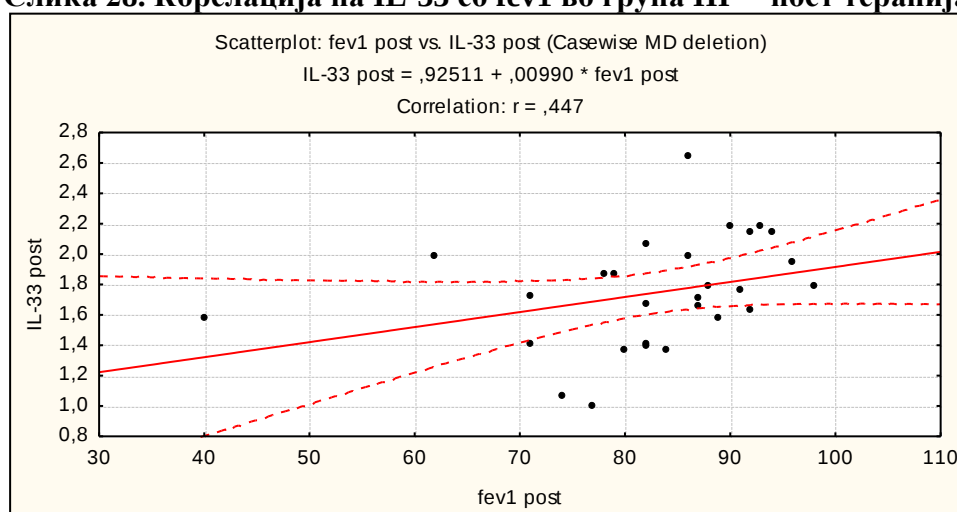
- IL-33 во серум несигнификантно позитивно корелираше со FEV1, FVC и со односот FEV1/FVC на почетокот на истражувањето ($p>0.05$). По 6

месечна терапија со ICS/LABA и Montelukast, беше регистрирана сигнификантна позитивна поврзаност меѓу IL-33 во серум и FEV1 ($r=0.447$, $p=0.017$) и меѓу IL-33 во серум и FVC ($r=0.434$, $p=0.021$), додека поврзаноста со односот FEV1/FVC беше позитивна, но статистички несигнификантна ($r=0.31$, $p=0.1$). Овие резултати сугерираат на заклучок дека по спроведеното лекување, намалените вредностите на IL-33 во серум корелираа со намалени параметрите на белодробната функција, и обратното (табела 109, слика 28,29).

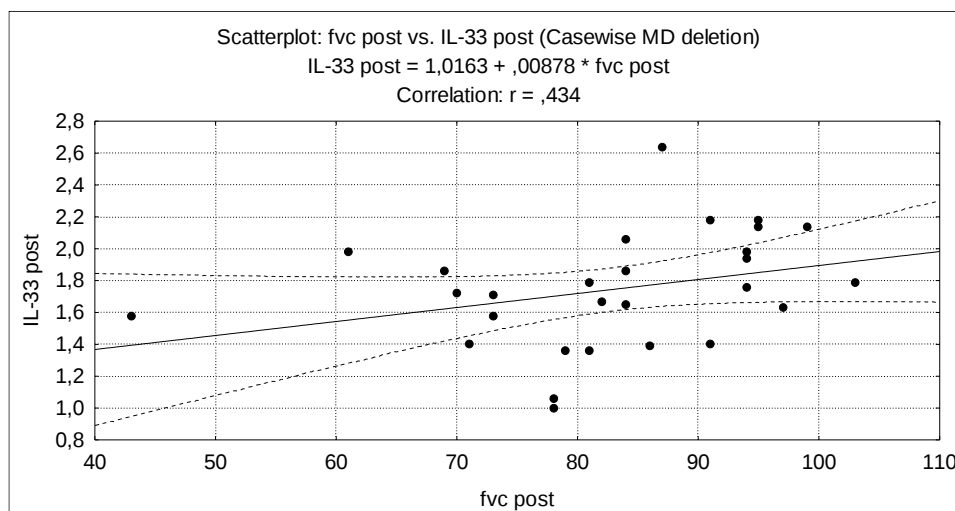
Табела 109. Корелација на IL-33 со fev1, fvc и fev1/fvc во група III – пред/пост терапија

Корелација	Pearson R	t-test	p-level
IL-33 & fev1 пред	0.195	t=0.49	p=0.63 ns
IL-33 пост & fev1 пост	0.447	t=2.549	p=0.017 sig
IL-33 пост & fvc пред	0.183	t=0.95	p=0.35 ns
IL-33 пост & fvc пост	0.434	t=2.457	p=0.021sig
IL-33 & fev1/fvc пред	0.077	t=0.45	p=0.65 ns
IL-33 пост & fev1.fvc пост	0.31	t=1.67	p=0.11 ns

Слика 28. Корелација на IL-33 со fev1 во група III – пост терапија



Слика 29. Корелација на IL-33 со fvc во група III – пост терапија



- Серумските вредности на IL-33 и неутрофилите во периферна размаска беа незначајно негативно поврзани пред терапија со ICS/LABA и Montelukast ($r = -0.163$, $p=0.41$), и 6 месеци потоа ($r = -0.01$, $p=0.6$). Двата параметри се менуваа обратнопропорционално, односно имаа спротивна насока на промени (табела 110)

Табела 110. Корелација на IL-33 со ne% во група III – пред/пост терапија

Корелација	Pearson R	t-test	p-level
IL-33 & ne % пред	-0.163	t=0.84	p=0.41 ns
IL-33 пост & ne пост	-0.01	t=0.5	p=0.6 ns

- Пред почеток на терапија со ICS/LABA и Montelukast, серумските вредности на IL-33 беа несигнификантно повисоки кај пациентите со зголемени вредности на вкупен IgE во серум компарирано со пациентите со нормални IgE (2.16 ± 0.7 vs 2.08 ± 0.4) ($p=0.74$). По 6 месеци, само кај 3

пациенти беа измерени зголемени вредности на вкупен IgE во серум (табела 111)

Табела 111. Вредности на IL-33 во група III во зависност од намалени и зголемени вкупни IgE – пред/пост терапија

Вкупен IgE – пред пост терапија				p value
	гр III (IL-33)			
	n	mean ± SD	min - max	
Вкупен IgE – пред				
<166,7кЕ/L	14	2.08 ± 0.4	1.67 – 3.23	0.74 ns
>166,7кЕ/L	14	2.16 ± 0.7	1.45 – 3.96	
Вкупен IgE – пост				
<166,7кЕ/L	25	1.73 ± 0.4	1.0 – 2.64	0.
>166,7кЕ/L	3	1.81 ± 0.4	1.36 – 2.14	

гр III (ICS/LABA + Montelukast) p(Student t-test)

- Серумските вредности на IL-33 беа незначајно пониски кај пациентите со зголемени еозинофили во периферна крв во споредба со пациентите со нормални еозинофили, анализирани пред почеток на терапија со ICS/LABA и Montelukast (1.9 $\pm$ 0.3 vs 2.24 $\pm$ 0.6, p=0.13). По 6 месеци терапија зголемени еозинофили имаше само еден пациент од оваа група (табела 112)

Табела 112. Вредности на IL-33 во група III во зависност од намалени и зголемени Ео – пред/пост терапија

	гр III (IL-33)			p value
	n	mean ± SD	min – max	
Ео пред				
0,12-0.24 ^{10³/μl}	18	2.24 ± 0.6	1.45 – 3.96	0.13 ns
>0,24 ^{10³/μl}	10	1.91 ± 0.3	1.59 – 2.76	
ео – пост				
0,12-0,24 ^{10³/μl}	27	1.74 ± 0.4	1.0 – 2.64	0.
>0,24 ^{10³/μl}	1	1.79	1.79	

гр III (ICS/LABA + Montelukast) p(Student t-test)

- Несигнификантни повисоки беа вредностите на IL-33 во серум кај пациентите со зголемени неутрофили во периферна крв во однос на оние со нормални вредности на неутрофили во периферна крв, во првата анализирана временска точка во третата испитувана група (2.27 ± 0.95 vs 2.07 ± 0.4 , $p=0.44$). Зголемени неутрофили во периферна крв по 6 месеци терапија со ICS/LABA и Montelukast беа измерени кај 3 пациенти (табела 113)

Табела 113. Вредности на IL-33 во група III во зависност од намалени и зголемени Ne – пред/пост терапија

ne – пред/пост геранија				
	гр III (IL-33)			p value
	n	mean ± SD	min – max	
ne % пред				
<72.0%	21	2.07 ± 0.4	1.59 – 2.94	0.44 ns
>72.0%	7	2.27 ± 0.9	1.45 – 3.96	
ne % - пост				
<72.0%	25	1.73 ± 0.4	1.0 – 2.64	0.
>72.0%	3	1.81 ± 0.2	1.58 – 2.06	

гр III (ICS/LABA + Montelukast) p(Student t-test)

- Во групата третирана со ICS/LABA и Montelukast, IL-33 во серум позитивно несигнификантно корелираше со Ц-реактивен протеин во серум пред почеток на терапија ($R=0.245$, $p=0.21$), а негативно несигнификантно по 6 месеци терапија ($R= -0.093$, $p=0.64$)(табела 114)

Табела 114. Корелација на IL-33 со CRP во група III – пред/пост терапија

Корелација	Spearman R	t-test	p-level
IL-33 & cpr пред	0.245	$t=1.29$	$p=0.21$ ns
IL-33 пост & cpr пост	-0.093	$t=0.48$	$p=0.64$ ns

- Пред почеток на терапија со ICS/LABA и Montelukast, и 6 месеци потоа, несигнификантни беа разликите во серумските вредности на IL-33 кај пациентите со нормален и покачен Ц-реактивен протеин ($p=0.15$, $p=0.33$ следствено)(табела 115)

Табела 115. Вредности на IL-33 во група III во зависност од намален и зголемен CRP – пред/пост терапија

Срп – пред, пост терапија				
	гр III (IL-33)			p value
	n	mean ± SD	min - max	
Срп пред				
>6 mg/l	14	1.96 ± 0.4	1.59 – 2.94	0.15 ns
<6 mg/l	14	2.28 ± 0.7	1.45 – 3.96	
Срп – пост				
>6 mg/l	23	1.77 ± 0.3	1.0 – 2.64	0.33 ns
<6 mg/l	5	1.60 ± 0.4	1.06 – 2.14	

гр III (ICS/LABA + Montelukast) p(Student t-test)

- Пациентите од третата испитувана група, со намалени и нормални вредности на витамин Д имаа несигнификантно различни серумски вредности на IL-33 пред почеток на терапија ($p=0.11$)(табела 116)

Табела 116. Вредности на IL-33 во група III во зависност од нормален и намален витамин Д – пред терапија

Витамин Д –пред-геранија			
	гр III (IL-33)		p value
	N	mean ± SD	min - max
Витамин Д –пост			
>20ng/ml	8	1.85 ± 0.2	1.59 – 2.22
<20ng/ml	17	2.27 ± 0.7	1.45 – 3.96

гр III (ICS/LABA + Montelukast) p(Student t-test)

- Пациентите од групата лекувани со ICS/LABA и Montelukast кај кои кожните тестови беа позитивни имаа несигнификантно пониски просечни серумски вредности на IL-33 компарирано со пациентите со негативни кутани тестови (2.04 ± 0.5 vs 2.51 ± 0.5 ; $p=0.09$).

- Незначајно повисоки просечни серумски вредности на IL-33 беа измерени кај пациентите со позитивен метахолински тест, споредено со оние со негативен тест (1.91 ± 0.2 vs 2.365 ± 0.7 ; $p=0.23$) (табела 117)

Табела 117. Вредности на IL-33 во група III во зависност од кожни тестови и метахолински тест – пред/пост терапија

Варијабла	гр III (IL-33)			p value
	N	mean ± SD	median(IQR)	
кутани тестови				
Негативни	5	2.51 ± 0.5	1.94 – 3.23	0.09 ns
Позитивни	23	2.04 ± 0.5	1.45 – 3.96	
метахолински тест				
Негативен	8	2.365 ± 0.7	1.59 – 3.96	0.23 ns
Позитивен	5	1.91 ± 0.2	1.71 – 2.22	

гр III (ICS/LABA + Montelukast) p(Student t-test)

- Поврзаноста меѓу IL-33 во серум и АСТ-от беше несигнификантно негативна пред почеток на терапија со ICS/LABA и Montelukast ($R= -0.129$, $p=0.51$), што значи дека повисоки вредности на овој воспалителен маркер беа поврзани со понизок скор на АСТ-от, и обратното. На контролниот преглед по 6 месеци, беше регистрирана несигнификантно позитивна поврзаност меѓу IL-33 во серум и скорот на АСТ-от ($R= 0.134$, $p=0.5$) (табела 118).

Табела 118. Корелација на IL-33 со АСТ во група III – пред/пост терапија

Корелација	Spearman R	t-test	p-level
il-33 & act пред	-0.129	$t=0.66$	$p=0.51$ ns
il-33 постт & act пост	0.134	$t=0.69$	$p=0.5$ ns

- Во табела 119 прикажани се просечните серумски концентрации на IL-33 во групата пациенти третирани со ICS/LABA и Montelukast со една и две

егзацербации на болеста. Серумската вредност на IL-33 кај едниот пациент без егзацербација на болеста беше 3.96, а кај другиот 1.59(табела 119)

- Вредноста на IL-33 во серум, во групата пациенти третирани со ICS/LABA и Montelukast, беше несигнификантно различна кај пациентите со симптоми на неделно ниво со скор 1 и 2 на почетокот на истражувањето и по 6 месеци ($p>0.05$)(табела 119)

Табела 119. Вредности на IL-33 во група III во зависност од Ae, Sy на неделно ниво – пред/пост терапија

Варијабла	гр III (IL-33)			p value
	n	mean $\pm$ SD	min – max	
Ae				
0	2	2.77 $\pm$ 0.7	1.59 – 3.96	
1	23	2.07 $\pm$ 0.5	1.45 – 3.23	
2	3	2.08 $\pm$ 0.4	1.62 – 2.39	
Sy на неделно ниво – пред				
1	4	1.84 $\pm$ 0.3	1.45 – 2.06	0.3 ns
2	24	2.17 $\pm$ 0.6	1.59 – 3.96	
Sy на неделно ниво – пост				
1	24	1.76 $\pm$ 0.4	1 – 2.64	0.38 ns
2	3	1.56 $\pm$ 0.2	1.4 – 1.65	

гр III (ICS/LABA + Montelukast) p(Student t-test)

- За вредност на $p=0.015$, пациентите од третата испитувана група со позитивна фамилијарна анамнеза за астма, имаа сигнификантно пониски вредности на IL-33 во серум од пациентите кои негираа вакво заболување во семејството (1.92 ± 0.3 vs 2.44 ± 0.7)(табела 120)

Табела 120. Вредности на IL-33 во група III во зависност од фамилијарна анамнеза – пред/пост терапија

анамнеза – пред пост терапија				
	гр III (IL-33)			p value
	n	mean ± SD	min – max	
Фамилијарна				
Негативна	11	2.44 ± 0.7	1.62 – 3.96	0.016 ns
позитивна	17	1.92 ± 0.3	1.45 – 2.76	

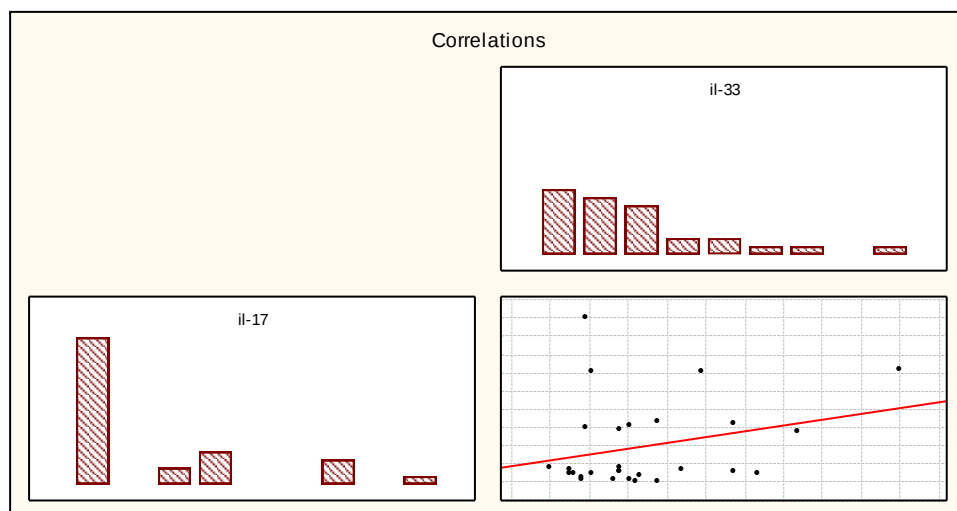
гр III (ICS/LABA + Montelukast) p(Student t-test)

- Пред почеток на терапија со ICS/LABA и Montelukast, меѓу вредностите на IL-17 и IL-33 во серум беше регистрирана позитивна несигнификантна корелација ($R=0.182$, $p=0.35$), што покажува дека со зголемување вредноста на едниот инфламаторен маркер во серум, се зголемуваше вредноста и на другиот, и обратното. И на контролниот преглед по 6 месеци, поврзаноста меѓу серумските IL-17 и IL-33 беше незначајно позитивна ($R=0.274$, $p=0.16$), односно, со зголемување вредноста на едниот инфламаторен маркер во серум, се зголемуваше вредноста и на другиот, и обратното (табела 121, слика 30,31)

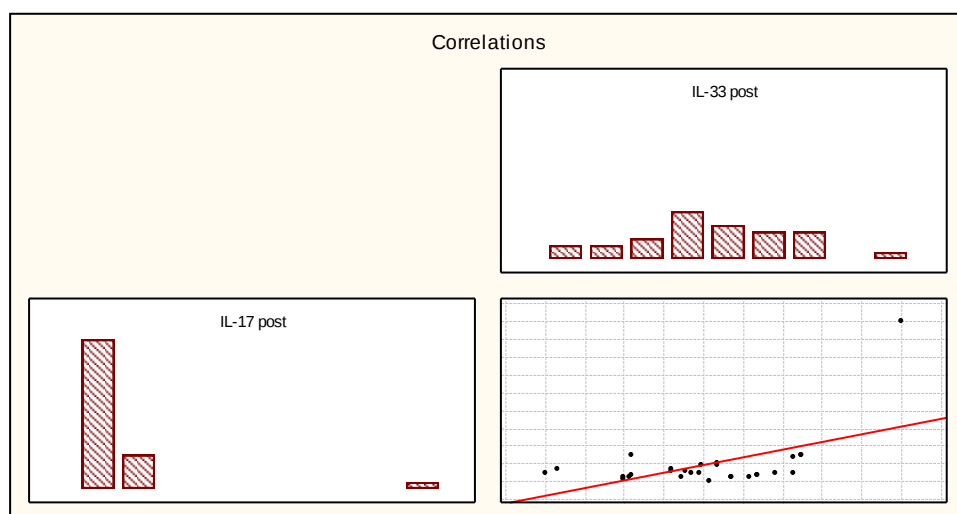
Табела 121. Корелација на IL-17 со IL-33 во група III – пред/пост терапија

Корелација	Spearman R	t-test	p-level
il-7 & il-33 пред	0.182	$t=0.944$	$p=0.35$ ns
IL-17 пост & IL-33 пост	0.275	$t=1.456$	$p=0.16$ ns

Слика 30. Корелација на IL-17 со IL-33 во група III – пред терапија



Слика 31. Корелација на IL-17 со IL-33 во група III – пост терапија



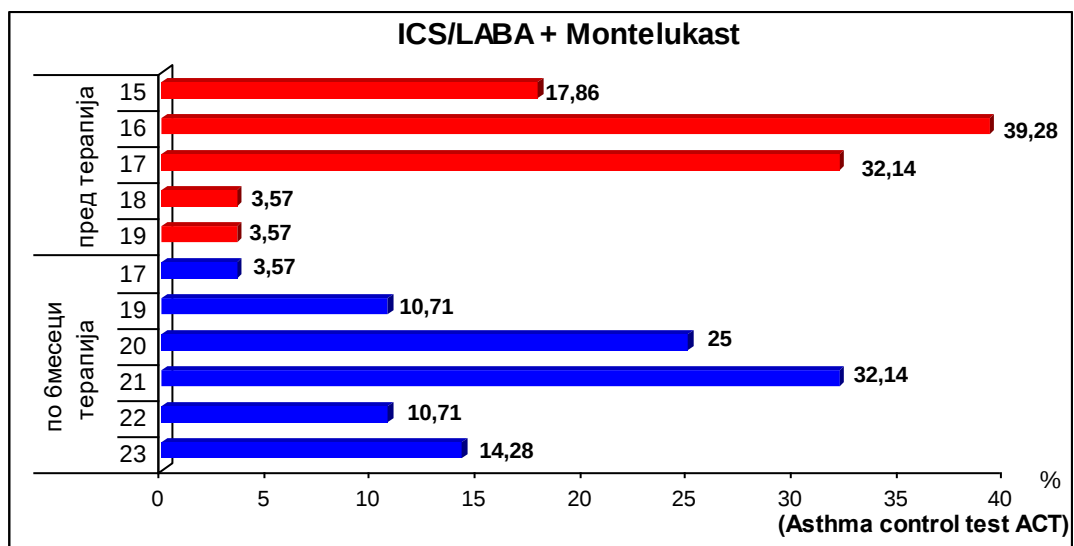
- Во табела 122 и слика 32, прикажана е дистрибуцијата на вредноста на скорот од АСТ-от пред и 6 месеци по терапија со ICS/LABA и Montelukast. Разликата во вредноста на АСТ скорот по 6 месечна терапија во споредба со почетните скорови се потврди статистички сигнификантна за $p=0.000006$.

Табела 122. АСТ во група III – пред/пост терапија

Варијабла	гр III (IL-33)	p value
AST пред	n (%)	
15	5 (17.86)	0.000006 sig
16	11 (39.28)	
17	9 (32.14)	
18	1 (3.57)	
19	1 (3.57)	
AST – пост	n (%)	
17	1 (3.57)	
19	3 (10.71)	
20	7 (25)	
21	9 (32.14)	
22	3 (10.71)	
23	4 (14.28)	

гр III (ICS/LABA + Montelukast) Wilcoxon Matched Pairs Test

Слика 32. Графички приказ на АСТ во група III – пред/пост терапија



- Сигнификантно пониски вредности на вкупен IgE беа измерени по 6 месечна терапија со ICS/LABA и Montelukast во споредба со почетните вредности ($p=0.000067$)(табела 123, слика 33). Медијаната на вредноста на

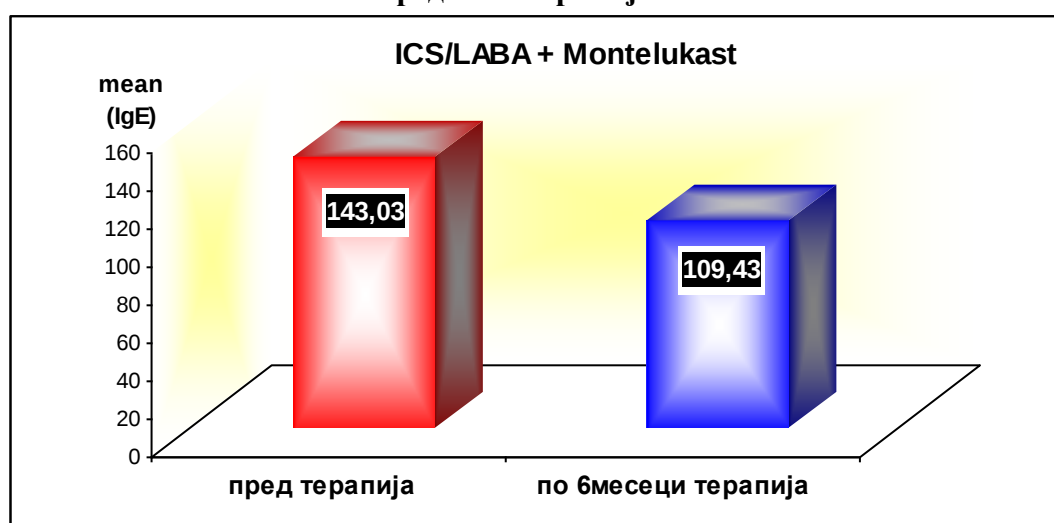
вкупен IgE изнесуваше 117 (ранк 29.7- 189.5) на почетокот на истражувањето, 18.45 (ранк 8.4-69.95) по 6 месечна терапија.

Табела 123. Вредности на IgE во група III – пред/пост терапија

	гр III (IL-33)			p value
	n	mean $\pm$ SD	median(IQR)	
IgE – пред	28	143.03 $\pm$ 151.2	117(29.7 – 189.5)	0.00007 sig
IgE - пост	28	109.43 $\pm$ 373.3	18.45(8.4 – 69.95)	

гр III (ICS/LABA + Montelukast) Wilcoxon Matched Pairs Test

Слика 33. Графички приказ на вредности на IgE во група III пред/пост терапија



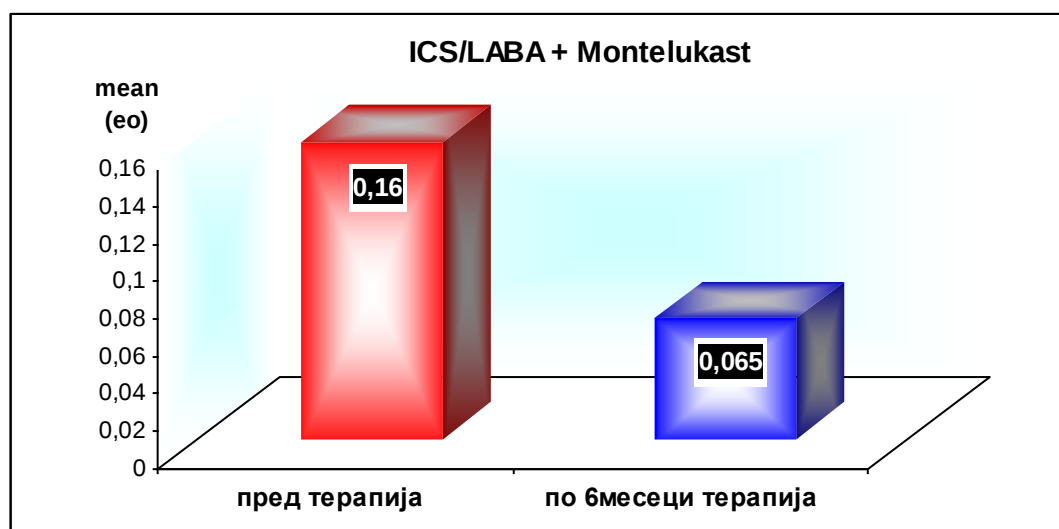
- Еозинофилите во периферна размаска од просечни 0.16 ± 0.09 при влез во студијата се намалија просечно за 0.092, односно на 0.065 ± 0.05 по 6 месеци третирање на пациентите со ICS/LABA и Montelukast. Ова намалување беше статистички сигнификантно за $p < 0.000001$ (табела 124, слика 34)

Табела 124. Вредности на Ео во група III – пред/пост терапија

	гр III (IL-33)			p value
	n	mean $\pm$ SD	min – max	
Ео – пред	28	0.16 $\pm$ 0.09	0.05 – 0.36	0.000000 sig
Ео – пост	28	0.065 $\pm$ 0.05	0.01 – 0.24	

гр III (ICS/LABA + Montelukast) p(Mann-Whitney test)

Слика 34. Графички приказ на вредности на Ео во група III – пред/пост терапија



- Терапијата на пациентите со средна неконтролирана перзистентна астма со ICS/LABA и Montelukast, несигнификантно ги намали неутрофилите во периферна размаска ($p=0.1$), од просечни 64.2 ± 9.3 при влез во студијата на просечни 60.64 ± 8.4 по 6 месеци (табела 125)

Табела 125. Вредности на неутрофили во група III – пред/пост терапија

	гр III (IL-33)			p value
	n	mean $\pm$ SD	min - max	
He % - пред	28	64.14 ± 9.3	41 – 78	0.105 ns
He % - пост	28	60.64 ± 8.4	45 – 78	

гр III (ICS/LABA + Montelukast) p (Mann-Whitney test)

- Во групата пациенти третирани со ICS/LABA и Montelukast, беше регистрирано сигнификантно намалување на серумскиот Ц-реактивен протеин, 6 месеци по ординираната терапија ($p=0.00012$). Просечните почетни вредности на овој воспалителен маркер изнесуваа 10.3 ± 9.2 , медијалните 6.75 (ранк 2.65 – 16.665); на контролниот преглед по 6 месеци

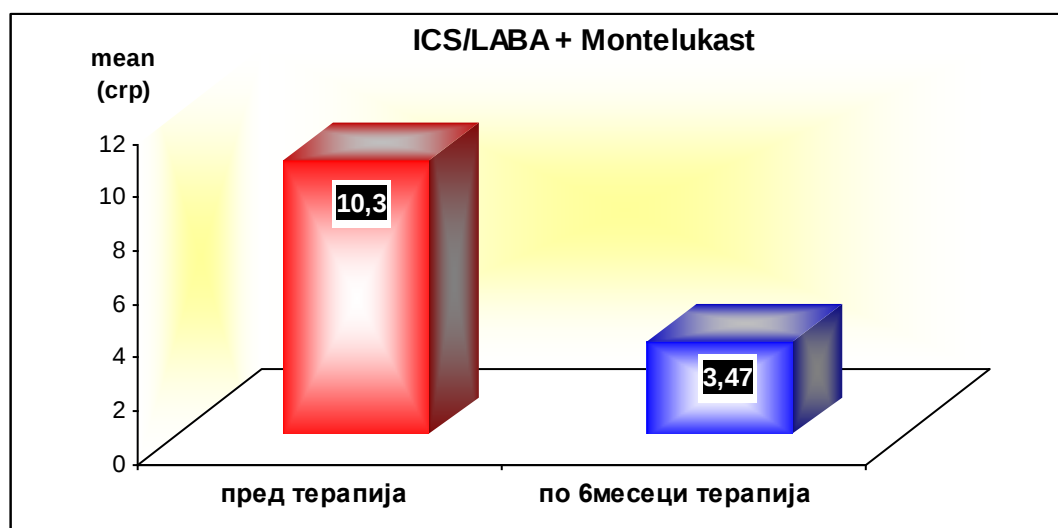
беа измерени просечни вредности од 3.47 ± 4.09 , медијални 1.6 (ранк 0.9 – 4.0)(табела 126, слика 35)

Табела 126. Вредности на CRP во група III – пред/пост терапија

	гр III (IL-33)			p value
	n	mean $\pm$ SD	median(IQR)	
Срп – пред	28	10.3 ± 9.2	6.75(2.65 – 16.66)	0.00012 sig
Срп – пост	28	3.47 ± 4.1	1.6(0.9 – 4.0)	

гр III (ICS/LABA + Montelukast) p(Mann-Whitney test)

Слика 35. Графички приказ на вредности на Срп во група III – пред/пост терапија



- По 6 месеци терапија со ICS/LABA и и Montelukast, не беа регистрирани сигнификантно различни вредности на калиум во серум ($p=0.76$)(табела 127)

Табела 127. Вредности на витамин К во група III – пред/пост терапија

Варијабла	гр III (IL-33)			p value
	n	mean $\pm$ SD	min - max	
К –пред	28	4.3 ± 3.6	5.1 – 0.4	0.33 ns
К – пост	28	4.79 ± 3.7	17.81 – 2.6	

гр III (ICS/LABA + Montelukast) p(Student t-test)

- Резултатите од нашето истражување покажаа сигнификантно подобрување на белодробната функција кај пациентите третирани со ICS/LABA и Montelukast по 6 месеци од почетокот на лекувањето, анализирана преку FEV1 и FVC параметрите (табела 128,129 слика 36,37)
- FEV1 на почетокот изнесуваше просечно 66.2 ± 11.7 , а 82.6 ± 11.8 по 6 месеци, и разликата од 16.4 се потврди како статистички сигнификантна за $p < 0.000001$
- FVC на почетокот изнесуваше просечно 70.03 ± 11.7 , а 82.75 ± 12.9 по 6 месеци, и разликата од 12.7 се потврди како статистички сигнификантна за $p < 0.000001$.

Табела 128. Вредности на fev1 во група III – пред/пост терапија

Варијабла	гр III (IL-33)			p value
	n	mean $\pm$ SD	min – max	
fev 1 – пред	28	66.21 ± 11.7	27 – 84	0.0000000 sig
fev 1 – пост	28	82.61 ± 11.8	40 – 98	

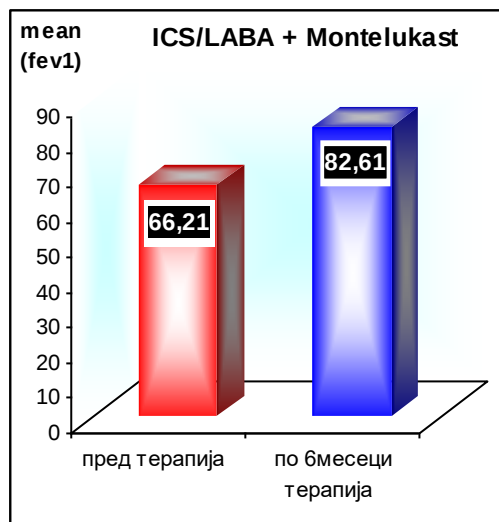
гр III (ICS/LABA + Montelukast) p(Student t-test)

Табела 129. Вредности на fvc во група III – пред/пост терапија

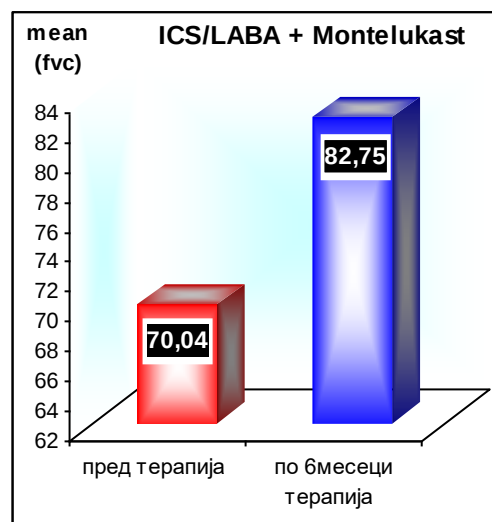
Варијабла	гр III (IL-33)			p value
	n	mean $\pm$ SD	min – max	
fvc – пред	28	70.04 ± 11.7	32 – 89	0.0000000 sig
fvc – пост	28	82.75 ± 12.9	43 – 103	

гр III (ICS/LABA + Montelukast) p(Student t-test)

Слика 36.
Fev1 во група III
пред/пост терапија



Слика 37.
Fvc во група III
пред/пост терапија



ЧЕТВРТАТА ГРУПА ја сочинуваа 22 здрави испитаници и претставува контролна група, составена од 7 (31.82%) машки и 15 (68.18%) женски испитаници. Испитаниците беа на возраст од 22 до 74 години, со просечна возраст од 46.32 ± 17.5 години (табела 130)

Табела 130. Демографски карактеристики на пациентите од група IV

Пол	гр VI
Машки	7 (31.82)
Женски	15 (68.18)
возраст	mean $\pm$ SD (46.32 ± 17.5) min – max (22 – 74)

гр VI (контролна група)

КОМПАРАТИВНА АНАЛИЗИ НА СИТЕ ГРУПИ

1. Првата група ја сочинуваа 28 пациенти поставени на комбинирана терапија на инхалаторен кортикостероид со долгоделувачки бронходилататор ICS/LABA.
 2. Втората група ја сочинуваа 28 пациенти поставени на комбинирана терапија на инхалаторен кортикостероид со долгоделувачки бронходилататор ICS/LABA и вклучен анти-холинергик Tiotropium bromide.
 3. Третата група ја сочинуваа 28 пациенти поставени на комбинирана терапија на инхалаторен кортикостероид со долгоделувачки бронходилататор ICS/LABA и вклучен анти-леукотриен Montelukast.
- Анализираниите групи испитаници беа хомогени во однос на половата структура, во сите 4 групи мнозинството го сочинуваа испитаници од женски пол (78.57%, 78.57%, 71.43% и 68.18% консеквентно)(табела 131)

Табела 131. Полова структура на пациентите од анализираниите групи

Пол	испитувани групи			
	гр I n (%)	гр II n (%)	гр III n (%)	гр VI n (%)
Машки	6 (21.43)	6 (21.43)	8 (28.57)	7 (31.82)
Женски	22 (78.57)	22 (78.57)	20 (71.43)	15 (68.18)
p-level	1 vs 2 p=0.8	2 vs 3 p=0.54	3 vs 4	
Chi-square	1 vs 3 p=0.54	2 vs 4 p=0.41	p=0.8	
	1 vs 4 p=0.41			

гр I (ICS/LABA)

гр II (ICS/LABA + Tiotropium bromide)

гр III (ICS/LABA + Montelukast)

гр VI (контролна група)

- Возраста на испитаниците просечно изнесуваше 41.46 ± 15.7 години во групата третирана со ICS/LABA, 47.11 ± 14.1 години во групата третирана со ICS/LABA и Triotropium bromide, 50.46 ± 12.3 години во групата третирана со ICS/LABA и Montelukast, и 46.32 ± 17.5 години во групата здрави испитаници.
- Статистичката анализа како сигнификантна ја потврди разликата во возраста меѓу првата и третата испитувана група ($p=0.021$). Пациентите третирани со ICS/LABA беа значајно помлади од пациентите третирани со ICS/LABA и Montelukast (табела 132, слика 38)

Табела 132. Возраст на пациентите од анализираните групи

Години	испитувани групи			
	гр I	гр II	гр III	гр VI
mean $\pm$ SD	41.46 ± 15.7	47.11 ± 14.1	50.46 ± 12.3	46.32 ± 17.5
min – max	20 – 68	23 – 70	30 – 72	22 – 74
p-level	1 vs 2 $p=0.164$	2 vs 3 $p=0.35$	3 vs 4	
t-tests	1 vs 3 $p=0.021$	2 vs 4 $p=0.86$	$p=0.33$	
	1 vs 4 $p=0.31$			

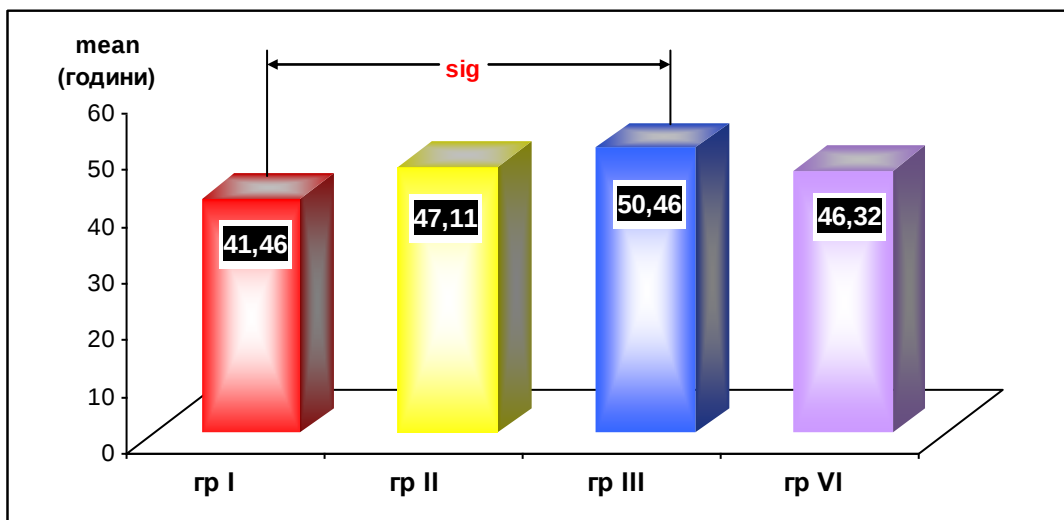
гр I (ICS/LABA)

гр II (ICS/LABA + Triotropium bromide)

гр III (ICS/LABA + Montelukast)

гр VI (контролна група)

Слика 38. Графички приказ на просечната возраст кај пациентите од анализираните групи



- Компаративната анализа на серумските вредности на IL-17 меѓу 4-те анализирани групи на почетокот на истражувањето, покажа сигнификантно различни вредности на овој воспалителен маркер меѓу првата испитувана група и контролната група ($p < 0.00001$), меѓу втората и третата испитувана група ($p = 0.022$), меѓу втората испитувана група и контролната група ($p < 0.0001$), и меѓу третата испитувана група и контролната група испитаници ($p < 0.0001$).
- Пациентите третирани со ICS/LABA имаа сигнификантно повисоки серумски вредности на IL-17 во однос на здравите испитаници. Сигнификантно повисоки вредности на IL – 17 во серум беа регистрирани во групата пациенти третирани со ICS/LABA и Triotropium bromide во однос на групата третирани со ICS/LABA и Montelukast, и во однос на здравите испитаници. И во групата третирани со ICS/LABA и Montelukast

беа регистрирани сигнификантно повисоки вредности на IL - 17 во серум во однос на здравите испитаници (табела 132)

Табела 132. Вредности на IL-17 кај пациентите од анализираните групи пред терапија

IL-17	испитувани групи			
	гр I	гр II	гр III	гр VI
mean $\pm$ SD	6.0 $\pm$ 12.5	3.51 $\pm$ 1.7	8.33 $\pm$ 8.3	0.08 $\pm$ 0.2
median(IQR)	3.18(3.01 – 3.55)	3.08(2.69 – 3.69)	3.85(3.15-12.44)	0(0 – 0.08)
p-level	1 vs 2 p=0.49	2 vs 3 p=0.022	3 vs 4	
Mann-Whitney	1 vs 3 p=0.059	2 vs 4 p<0.0001	p<0.0001	
	1 vs 4 p<0.00001			

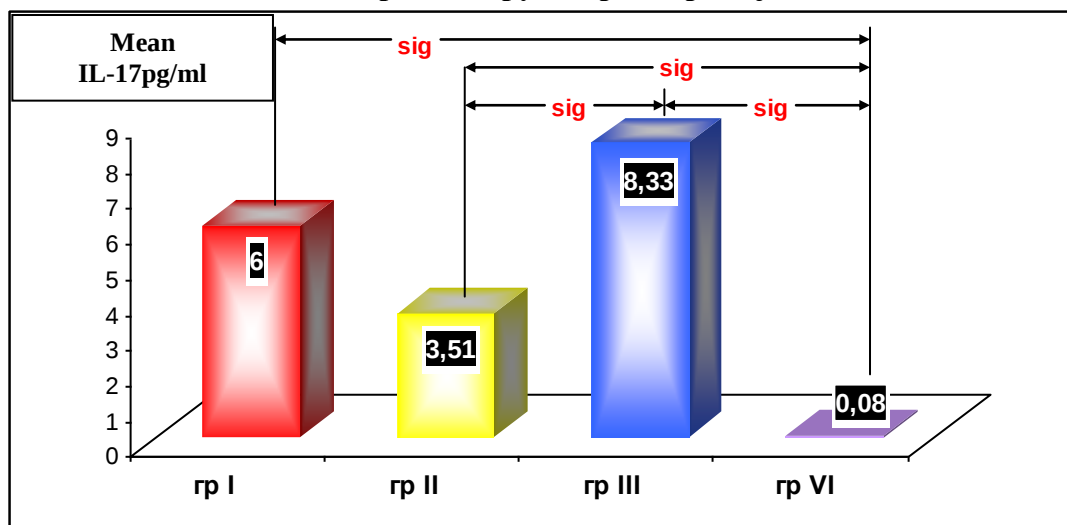
гр I (ICS/LABA),

гр II (ICS/LABA + Triotropium bromide)

гр III (ICS/LABA + Montelukast)

гр VI (контролна група)

Слика 39. Графички приказ на просечен IL-17 кај пациентите од анализираните групи пред терапија



- По 6 месеци терапија, вредности на IL – 17 во серум беа сигнификантно различни меѓу пациентите третирани со ICS/LABA и Triotropium bromide и со ICS/LABA и Montelukast ($p=0.01$) како резултат на значајно пониски вредности во втората испитувана група третирана со ICS/LABA и Triotropium bromide. Просечните серумски вредности на IL–17 по терапија

изнесуваа 1.89 ± 0.6 во втората испитувана група, медијалните вредности изнесуваа 1.69 (ранк 1.63 – 1.96); во третата испитувана група просечните вредности изнесуваа 2.41 ± 1.9 , медијалните вредности изнесуваа 1.92 (ранк 1.72 – 2.44)(табела 133)

Табела 133. Вредности на IL-17 кај пациентите од анализираните групи по терапија

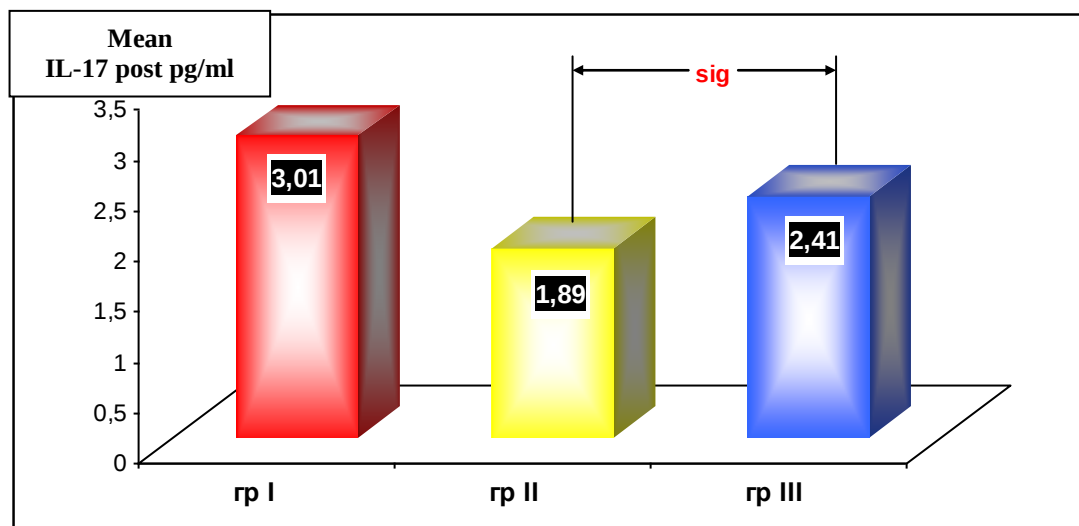
IL-17 пост	испитувани групи		
	гр I	гр II	гр III
mean $\pm$ SD	3.01 $\pm$ 6.1	1.89 $\pm$ 0.6	2.41 $\pm$ 1.9
median(IQR)	1.75 (1.65 – 1.88)	1.69 (1.63 – 1.96)	1.92 (1.72 – 2.44)
p-level	1 vs 2 p=0.261	2 vs 3 p=0.01	
Mann-Whitney	1 vs 3 p=0.052		

гр I (ICS/LABA)

гр II (ICS/LABA + Triotropium bromide)

гр III (ICS/LABA + Montelukast)

Слика 40. Графички приказ на просечен IL-17 кај пациентите од анализираните групи по терапија



- На почетокот на истражувањето, сигнификантно повисоки вредности на IL-33 во серум беа измерени во групата третирана со ICS/LABA во однос на групата третирана со ICS/LABA и Montelukast ($p=0.000004$) и во однос

на контролната група ($p < 0.00001$). Сигнификантно повисоки вредности на IL-33 во серум беа измерени во групата третирана со ICS/LABA и Triotropium bromide во однос на контролната група ($p < 0.000001$), и во групата третирана со ICS/LABA и Montelukast во однос на контролната група испитаници ($p < 0.00001$).

- Највисоки серумски просечни и медијални вредности на IL – 33 беа детектирани во првата испитувана група, односно кај пациентите лекувани со ICS/LABA – просек 11.71 ± 36.9 , медијана 3.52 (ранк 2.32 – 4.05), следено од втората испитувана група, односно пациентите лекувани со ICS/LABA и Triotropium bromide – просек 9.0 ± 36.3 , медијана 2.08(1.78 – 2.27), третата испитувана група, односно пациентите лекувани со ICS/LABA и Montelukast – просек 2.12 ± 0.6 , медијана 1.94 (ранк 1.71 – 2.31), најниски вредности беа регистрирани во контролната група – просек 0.08 ± 0.2 (табела 134, слика 41)

Табела 134. Вредности на IL-33 кај пациентите од анализираните групи пред терапија

IL-33 пред	испитувани групи			
	гр I	гр II	гр III	гр VI
mean $\pm$ SD	11.71 ± 36.9	9.0 ± 36.3	2.12 ± 0.6	0.08 ± 0.2
median(IQR)	3.52 (2.32 – 4.05)	2.08(1.78 – 2.27)	1.94 (1.71 – 2.31)	0 (0 – 0.06)
p-level	1 vs 2 $p=0.$	2 vs 3 $p=0.52$	3 vs 4	
Mann-Whitney	1 vs 3 $p=0.000004$	2 vs 4 $p<0.000001$	$p<0.00001$	
	1 vs 4 $p<0.00001$			

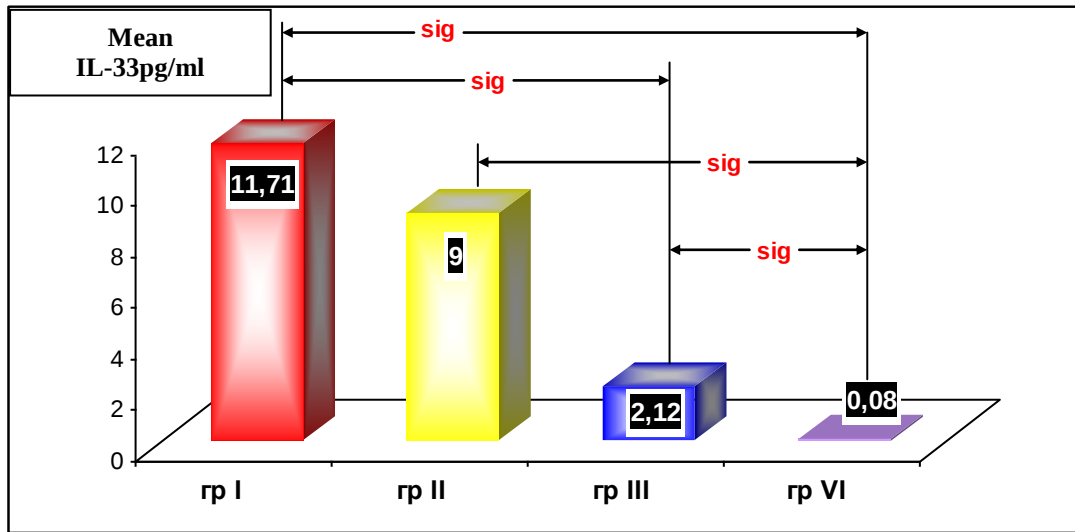
гр I (ICS/LABA)

гр II (ICS/LABA + Triotropium bromide)

гр III (ICS/LABA + Montelukast)

гр VI (контролна група)

Слика 41. Графички приказ на просечен IL-33 кај пациентите од анализираните групи пред терапија



- На контролниот преглед, по 6 месеци од почетокот на истражувањето највисоки вредности на IL – 33 во серум беа регистрирани кај пациентите лекувани со ICS/LABA и Triotropium bromide – просек 2.16 ± 1.4 , медијана 1.94 (ранк 1.72 – 2.02), пониски кај пациентите лекувани со ICS/LABA – просек 1.89 ± 0.3 , медијана 1.94 (ранк 1.71 – 2.08), а најниски кај пациентите третирани со ICS/LABA и Montelukast – просек 1.74 ± 0.4 , медијана 1.74 (ранк 1.49 – 1.98).
- Статистичката анализа како сигнификантни ги потврди повисоките вредности на сеумскиот IL–33 во групата третирана со ICS/LABA и Triotropium bromide во споредба со групата третирана со ICS/LABA и Montelukast за вредност на $p=0.045$. (табела 135, слика 42)

Табела 135. Вредности на IL-33 кај пациентите од анализираните групи по терапија

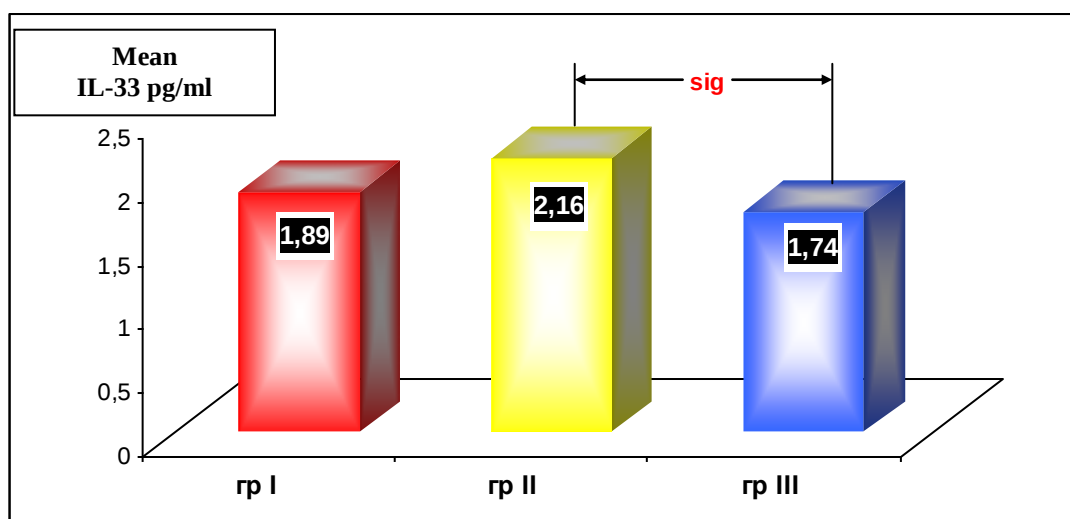
IL-33 пост	испитувани групи		
	гр I	гр II	гр III
mean $\pm$ SD	1.89 $\pm$ 0.3	2.16 $\pm$ 1.4	1.74 $\pm$ 0.4
median(IQR)	1.94 (1.71 – 2.08)	1.94 (1.72 – 2.02)	1.74 (1.49 – 1.98)
p-level	1 vs 2 p=0.	2 vs 3 p=0.045	
Mann-Whitney тест	1 vs 3 p=0.103		

гр I (ICS/LABA)

гр II (ICS/LABA + Triotropium bromide)

гр III (ICS/LABA + Montelukast)

Слика 42. Графички приказ на просечен IL-33 кај пациентите од анализираните групи по терапија



- На почетокот на истражувањето пациентите од сите три испитувани групи имаа сигнификантно пониски вредности на FEV1 во однос на здравите испитаници од контролната група ($p < 0.000001$ и $p < 0.00001$ консеквентно). Вредноста на FEV1 беше несигнификантно различна меѓу трите испитувани групи пред почетокот на ординирање на терапијата (табела 136, слика 43)

Табела 136. Вредности на FEV1 кај пациентите од анализираните групи пред терапија

FEV1	испитувани групи			
	гр I	гр II	гр III	гр VI
mean $\pm$ SD	68.68 $\pm$ 9.0	68.25 $\pm$ 6.2	66.21 $\pm$ 11.7	106.86 $\pm$ 13.9
min - max	44 – 79	56 – 79	27 – 84	88 – 134
p-level	1 vs 2 p=0.836	2 vs 3 p=0.42	3 vs 4	
t -tests	1 vs 3 p=0.38	2 vs 4	p<0.00001	
	1 vs 4 p<0.000001	p<0.000001		

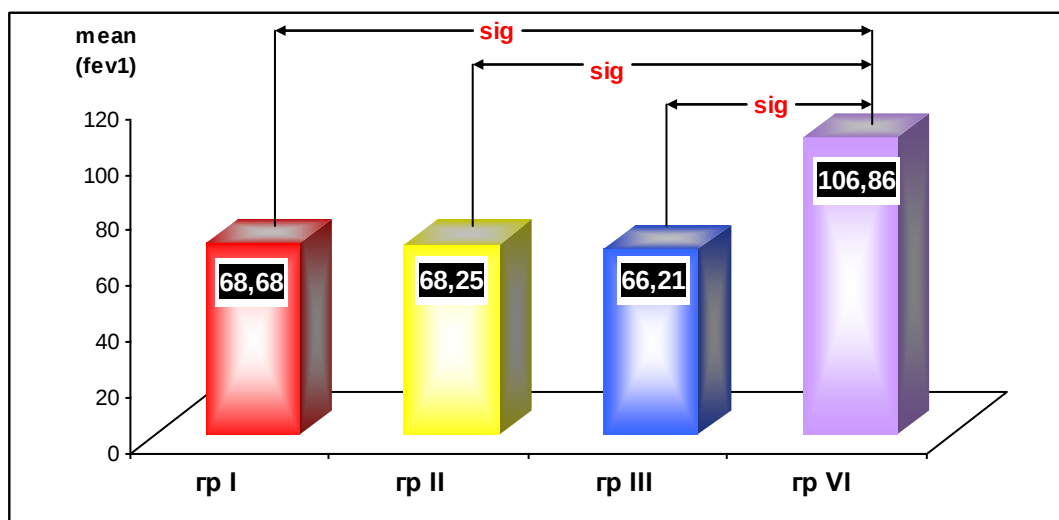
гр I (ICS/LABA)

гр II (ICS/LABA + Triotropium bromide)

гр III (ICS/LABA + Montelukast)

гр VI (контролна група)

Слика 43. Графички приказ на просечен FEV1 кај пациентите од анализираните групи пред терапија



- По 6 месеци од почетокот на воведување на терапија, FEV1 параметарот презентираше највисоки просечни вредности во групата третирана со ICS/LABA - 88.88 ± 10.1 , а најниски во групата третирана со ICS/LABA и Montelukast - 82.61 ± 11.8 . Разликата меѓу овие две групи беше и

статистички потврдена како сигнификантна, односно значајна за $p=0.037$ (табела 137, слика 44)

Табела 137. Вредности на FEV1 кај пациентите од анализираните групи по терапија

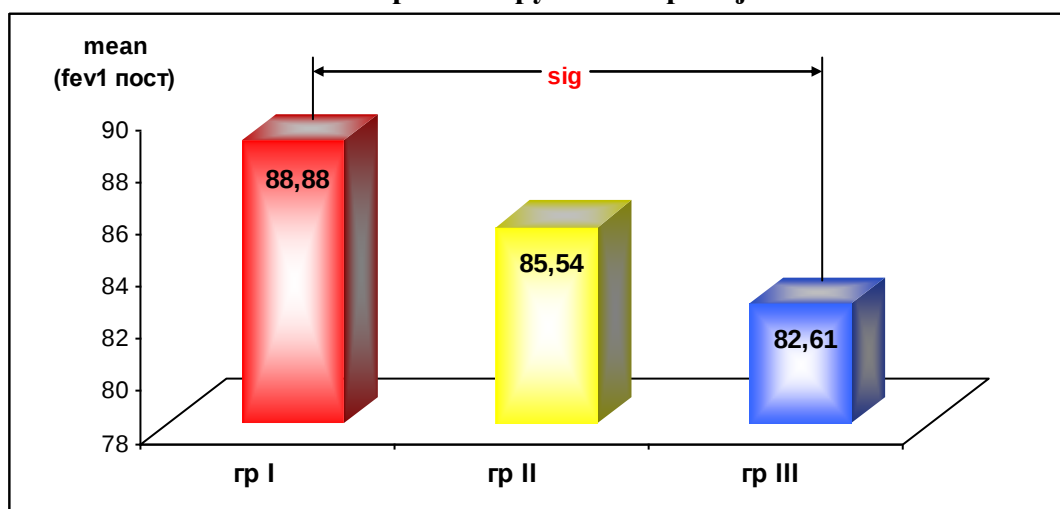
FEV1 пост	испитувани групи		
	гр I	гр II	гр III
mean $\pm$ SD	88.88 $\pm$ 10.1	85.54 $\pm$ 7.4	82.61 $\pm$ 11.8
min – max	63 – 111	71 – 98	40 – 98
p-level	1 vs 2 $p=0.164$	2 vs 3	
t –tests	1 vs 3 $p=0.037$	$p=0.27$	

гр I (ICS/LABA)

гр II (ICS/LABA + Triotropium bromide)

гр III (ICS/LABA + Montelukast)

Слика 44. Графички приказ на просечен FEV1 кај пациентите од анализираните групи по терапија



- На почетокот на истражувањето пациентите од сите три испитувани групи имаа сигнификантно пониски вредности на FVC во однос на здравите испитаници од контролната група ($p<0.000001$ и $p<0.0001$ консеквентно). Вредноста на FVC беше несигнификантно различна меѓу трите испитувани групи пред почетокот на ординирање на терапијата (табела 138, слика 45)

Табела 138. Вредности на FVC кај пациентите од анализираните групи пред терапија

FVC	испитувани групи			
	гр I	гр II	гр III	гр VI
mean $\pm$ SD	72.07 $\pm$ 10.0	74.54 $\pm$ 6.5	70.04 $\pm$ 11.7	106.73 $\pm$ 13.1
min – max	47 – 87	57 – 87	32 – 89	89 – 132
p-level	1 vs 2 p=0.28	2 vs 3 p=0.081	3 vs 4	
t –tests	1 vs 3 p=0.49	2 vs 4	p<0.0001	
	1 vs 4 p<0.000001	p<0.000001		

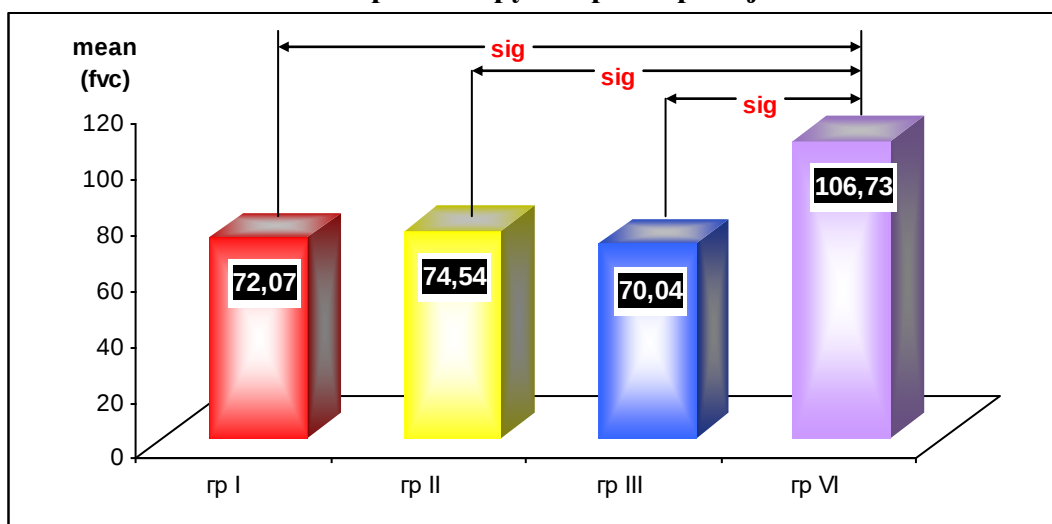
гр I (ICS/LABA)

гр II (ICS/LABA + Triotropium bromide)

гр III (ICS/LABA + Montelukast)

гр VI (контролна група)

Слика 45. Графички приказ на просечен FVC кај пациентите од анализираните групи пред терапија



- Вредностите на FVC по 6 месеци изнесуваа просечно 89.71 ± 10.9 во групата третирана со ICS/LABA, 88.32 ± 7.8 во групата третирана со ICS/LABA и Triotropium bromide, и 82.75 ± 12.9 во групата третирана со ICS/LABA и Montelukast. Како статистички сигнификантна се потврди

просечната разлика во FVC од 6.96 меѓу првата и третата испитувана група - 89.71 ± 10.9 vs 82.75 ± 12.9 ; $p=0.034$ (табела 138, слика 46)

Табела 138. Вредности на FVC кај пациентите од анализираните групи по терапија

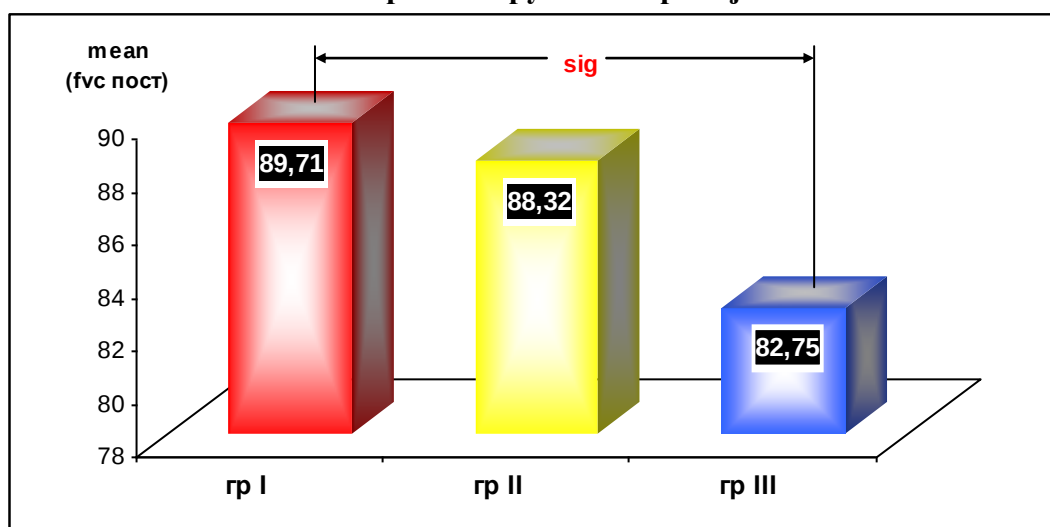
fvc пост	испитувани групи		
	гр I	гр II	гр III
mean $\pm$ SD	89.71 ± 10.9	88.32 ± 7.8	82.75 ± 12.9
min – max	67 – 106	72 – 103	43 – 103
p-level	1 vs 2 $p=0.58$	2 vs 3 $p=0.056$	
t –tests	1 vs 3 $p=0.034$		

гр I (ICS/LABA)

гр II (ICS/LABA + Triotropium bromide)

гр III (ICS/LABA + Montelukast)

Слика 46. Графички приказ на просечен FVC кај пациентите од анализираните групи по терапија



- Пациентите од сите три испитувани групи имаа сигнификантно пониски вредности на односот FEV1/FVC во однос на здравите испитаници од контролната група пред почеток на ординирање на терапија ($p<0.000001$). Вредноста на овој однос беше несигнификантно различна меѓу трите

испитувани групи пред почетокот на ординирање на терапијата (табела 140, слика 47)

Табела 140. Вредности на fev/fvc кај пациентите од анализираните групи пред терапија

fev/fvc	испитувани групи			
	гр I	гр II	гр III	гр VI
mean $\pm$ SD	0.74 $\pm$ 0.061	0.69 $\pm$ 0.067	0.70 $\pm$ 0.078	0.83 $\pm$ 0.052
min - max	0.6 – 0.85	0.52 – 0.85	0.48 – 0.84	0.75 – 0.92
p-level	1 vs 2 p=0.031	2 vs 3 p=0.74	3 vs 4	
t-value	1 vs 3 p=0.095	2 vs 4 p<0.000001	p<0.000001	
	1 vs 4 p=0.000001	p<0.000001		

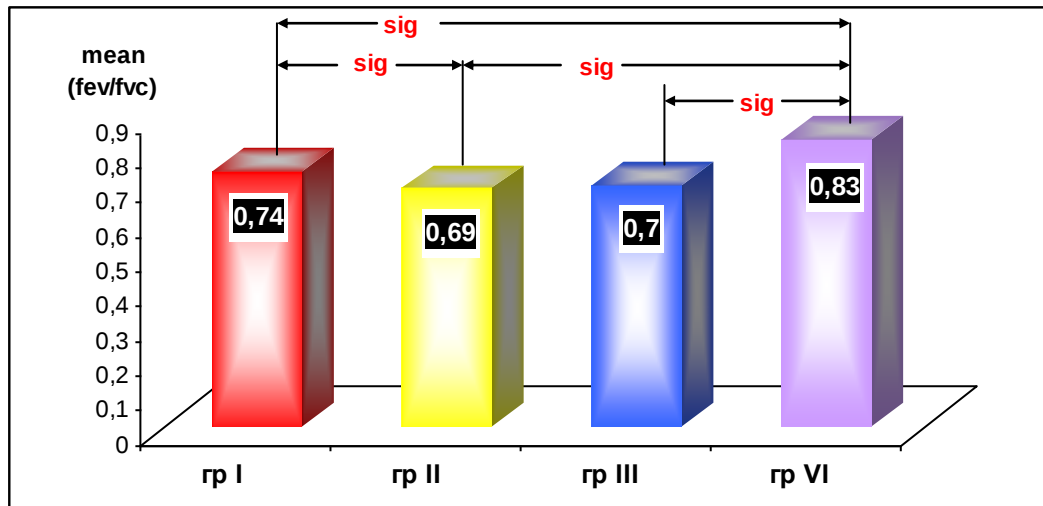
гр I (ICS/LABA)

гр II (ICS/LABA + Triotropium bromide)

гр III (ICS/LABA + Montelukast)

гр VI (контролна група)

Слика 47. Графички приказ на просечен fev/fvc кај пациентите од анализираните групи пред терапија



- Fev1/fvc односот по 6 месеци од почетокот на лекувањето на пациентите од трите испитувани групи имаше највисока просечна вредност од 0.78 ± 0.08 во групата третирана со ICS/LABA и Triotropium bromide, следено од просечна вредност од 0.76 ± 0.09 во групата третирана со ICS/LABA и

Montelukast, и најниска во групата третирана со ICS/LABA, од 0.72 ± 0.07 .

Како статистички сигнификантна се потврди разликата меѓу пациентите лекувани со ICS/LABA и со ICS/LABA и Triotropium bromide ($p=0.0028$)(табела 141, слика 48)

Табела 141. Вредности на fev1/fvc кај пациентите од анализираните групи по терапија

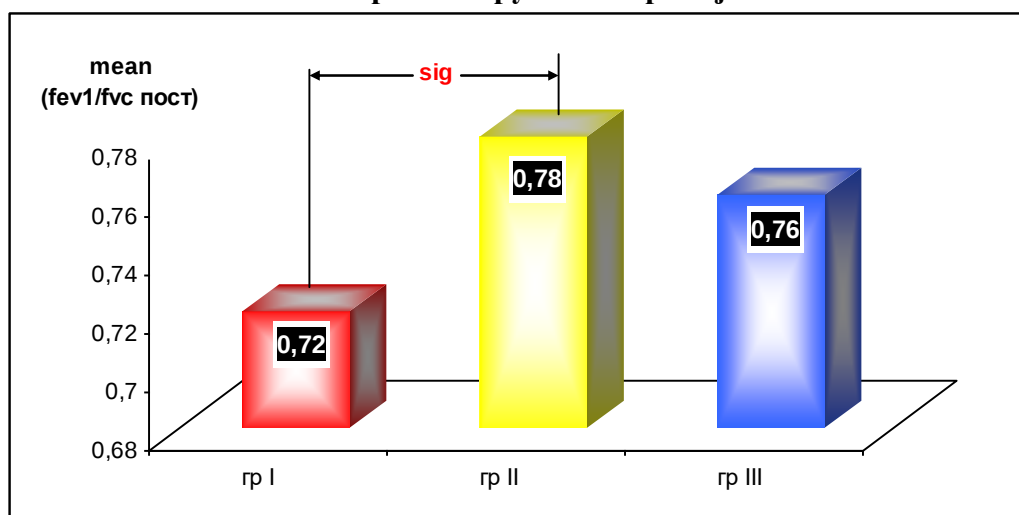
fev1/fvc пост	испитувани групи		
	гр I	гр II	гр III
mean $\pm$ SD	0.72 ± 0.07	0.78 ± 0.08	0.76 ± 0.09
min – max	0.58 – 0.84	0.6 – 0.87	0.57 – 0.94
p-level	1 vs 2 $p=0.0028$ 2 vs 3 $p=0.265$		
t –tests	1 vs 3 $p=0.1$		

гр I (ICS/LABA)

гр II (ICS/LABA + Triotropium bromide)

гр III (ICS/LABA + Montelukast)

Слика 48. Графички приказ на просечен fev1/fvc кај пациентите од анализираните групи по терапија



- Базалните вредности на IgE во серум беа сигнификантно повисоки во првата испитувана група во однос на втората ($p=0.0016$), и во однос на контролната група ($p<0.0000001$). Во оваа временска точка беа

регистрирани сигнификантно повисоки почетни вредности на IgE во серум во втората испитувана група во однос на контролната ($p=0.00002$), и во третата испитувана група во однос на контролната ($p<0.000001$)(табела 142, слика 49)

Табела 142. Вредности на IgE кај пациентите од анализираните групи пред терапија

IgE	испитувани групи			
	гр I	гр II	гр III	гр VI
mean $\pm$ SD	273.6 $\pm$ 337.3	203.29 $\pm$ 451.1	143.03 $\pm$ 151.2	8.83 $\pm$ 4.7
median(IQR)	145(103.5–289.25)	31.45(14.4 – 179)	117.5(29.7–189.5)	8.5 (4.73 – 12.3)
p-level	1 vs 2 $p=0.0016$	2 vs 3 $p=0.13$	3 vs 4	
Mann-Whitney	1 vs 3 $p=0.055$	2 vs 4 $p=0.00002$	$p<0.000001$	
	1 vs 4 $p<0.0000001$			

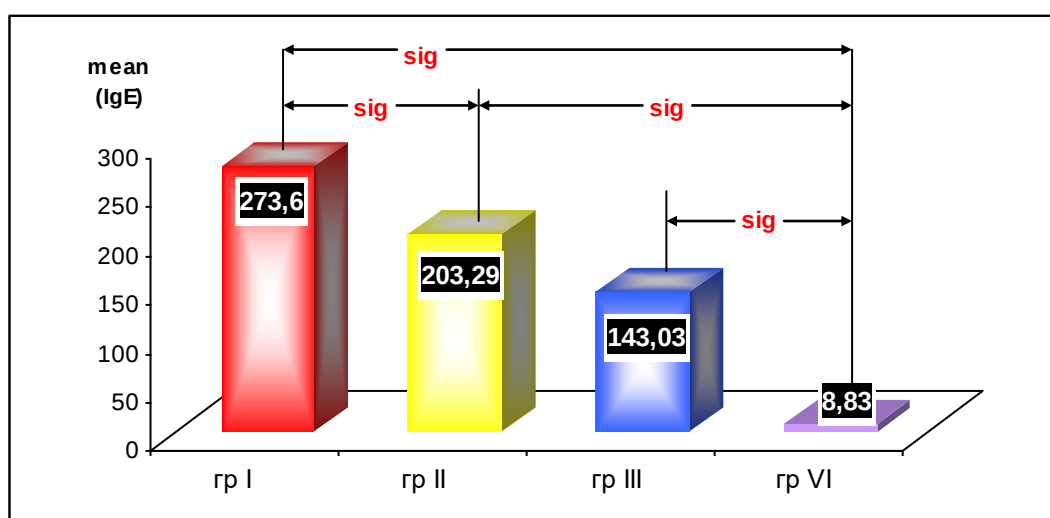
гр I (ICS/LABA)

гр II (ICS/LABA + Triotropium bromide)

гр III (ICS/LABA + Montelukast)

гр VI (контролна група)

Слика 49. Графички приказ на просечен IgE кај пациентите од анализираните групи пред терапија



- Компаративната анализа на серумските вредности на вкупните IgE меѓу трите испитувани групи по 6 месеци потврди статистичка сигнификантна

разлика меѓу првата и третата испитувана група ($p=0.046$). Кај пациентите третирани со ICS/LABA беа регистрирани значајно повисоки вредности на вкупните IgE во однос на пациентите третирани со ICS/LABA и Montelukast – просек 168.42 ± 307.7 vs 109.43 ± 373.3 , медијана 49.15(ранк 18.35–146.5) vs 18.45(ранк 8.4 – 69.95).(табела 143, слика 50)

Табела 143. Вредности на IgE кај пациентите од анализираните групи по терапија

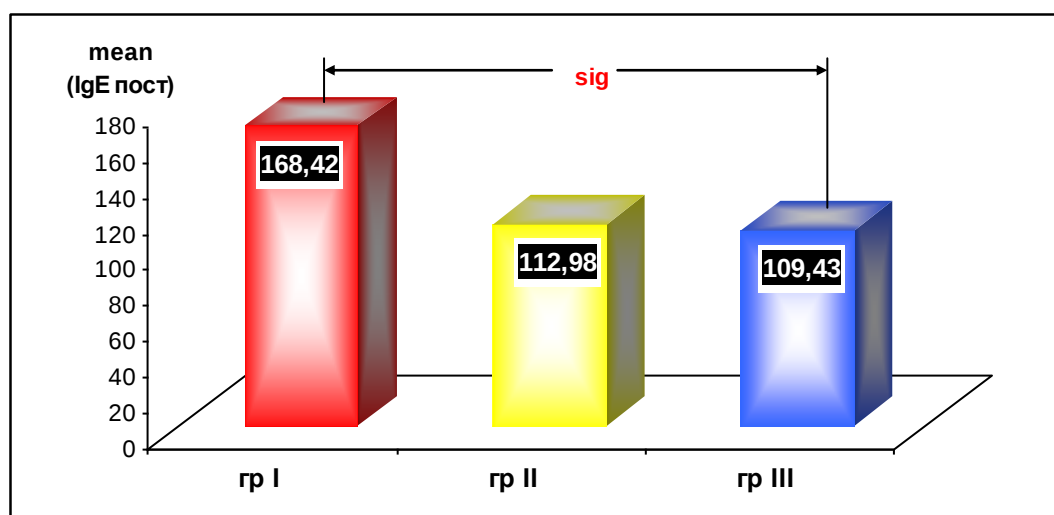
Вкупни IgE пост	испитувани групи		
	гр I	гр II	гр III
mean $\pm$ SD	168.42 ± 307.7	112.98 ± 356.8	109.43 ± 373.3
median(IQR)	49.15(18.35–146.5)	23(10.18 – 67.65)	18.45(8.4 – 69.95)
p-level	1 vs 2 $p=0.1$	2 vs 3 $p=0.762$	
Mann-Whitney	1 vs 3 $p=0.046$		

гр I (ICS/LABA)

гр II (ICS/LABA + Triotropium bromide)

гр III (ICS/LABA + Montelukast)

Слика 50. Графички приказ на просечен IgE кај пациентите од анализираните групи по терапија



- Намалени гасни анализи при влез во студијата имаа 4 (14.29%) пациенти од првата испитувана група, 3 (10.71%) од втората испитувана група и 7(25%) пациенти од третата испитувана група. Статистички се потврди

како сигнификантен почестиот наод на намалени гасни анализи кај пациентите од групата со ординирани ICS/LABA во однос на пациентите со ординирани ICS/LABA и Montelukast ($p=0.014$) (табела 144, слика 51)

Табела 144. Гасни анализи кај пациентите од анализираните групи пред терапија

гасни анализи	испитувани групи			
	гр I n (%)	гр II n (%)	гр III n (%)	гр VI n (%)
Уредни намалени	24 (85.71) 4 (14.29)	25 (89.29) 3 (10.71)	21 (75) 7 (25)	22 (100) 0
p-level	1 vs 2 p=1.0	2 vs 3 p=0.16	3 vs 4 *p=0.014	
Chi-square	1 vs 3 p=0.31	2 vs 4 p=0.25		
*Fisher exact	1 vs 4 p=0.12			

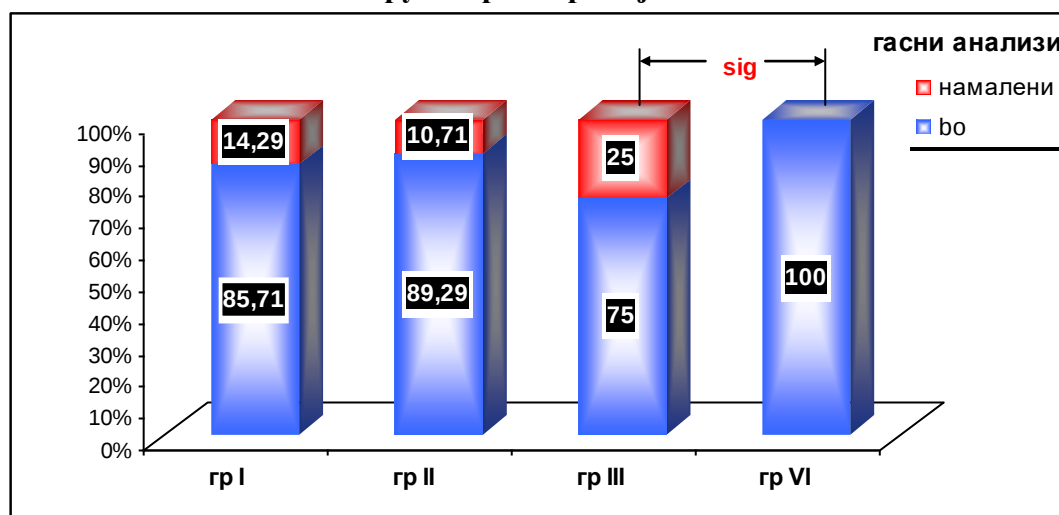
гр I (ICS/LABA)

гр II (ICS/LABA + Triotropium bromide)

гр III (ICS/LABA + Montelukast)

гр VI (контролна група)

Слика 51. Графички приказ на гасни анализи кај пациентите од анализираните групи пред терапија



- По спроведеното лекување, намалени гасни анализа беа регистрирани кај еден пациент лекуван со ICS/LABA, и кај 3 пациенти лекувани со ICS/LABA и Montelukast (табела 145)

Табела 145. Гасни анализи кај пациентите од анализираните групи пред терапија

гасни анализи	испитувани групи		
	гр I n (%)	гр II n (%)	гр III n (%)
Уредни	27 (96.43)	28 (100)	25 (89.29)
Намалени	1 (3.57)	0	3 (10.71)
p-level	1 vs 2 p=1.0	2 vs 3	
Chi-square	1 vs 3 p=0.61	p=0.24	

гр I (ICS/LABA)

гр II (ICS/LABA + Triotropium bromide)

гр III (ICS/LABA + Montelukast)

- Синузитис како придружна симптоматологија беше дијагностициран кај сите пациенти од групата третирана со ICS/LABA и Triotropium bromide, кај 27 (96.43%) пациенти од групата третирана со ICS/LABA, и кај 25 (89.29%) пациенти од групата третирана со ICS/LABA и Montelukast (табела 146)

Табела 146. Застапеност на синузитис кај пациентите од анализираните групи

Sinusitis	испитувани групи		
	гр I n (%)	гр II n (%)	гр III n (%)
Да	27 (96.43)	28 (100)	25 (89.29)
Не	1 (3.57)	0	3 (10.71)
p-level	1 vs 2 p=1.0	2 vs 3 p=0.24	
Fisher exact, two tailed	1 vs 3 p=0.61		

гр I (ICS/LABA)

гр II (ICS/LABA + Triotropium bromide)

гр III (ICS/LABA + Montelukast)

- Позитивни кожни тестови незначајно почесто беа регистрирани кај пациентите од третата испитувана група споредено со првата и втората испитувана група (82.14%, 75%, 64.29% консеквентно)(табела 147, слика 52)

Табела 147. Наод од кутани тестови кај пациентите од анализираните групи

Кутани	испитувани групи			
	гр I n (%)	гр II n (%)	гр III n (%)	гр VI n (%)
позитивни	21 (75)	18 (64.29)	23 (82.14)	0
негативни	7 (25)	10 (35.71)	5 (17.86)	22(100)
p-level	1 vs 2	2 vs 3 p=0.13	3 vs 4	
Chi-square	p=0.38	2 vs 4	*p<0.0001	
*Fisher exact	1 vs 3 p=0.51 1 vs 4 *p<0.0001	*p<0.0001		

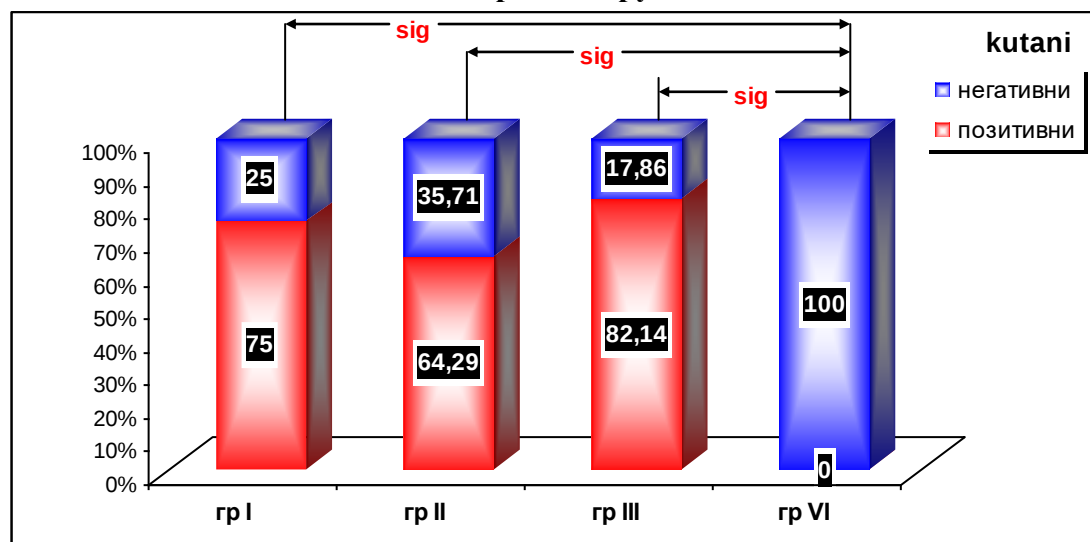
гр I (ICS/LABA)

гр II (ICS/LABA + Triotropium bromide)

гр III (ICS/LABA + Montelukast)

гр VI (контролна група)

Слика 52. Графички приказ на наодот од кутаните тестови кај пациентите од анализираните групи



- Метахолинскиот тест беше позитивен кај 13 (46.43) пациенти третирани со ICS/LABA, 10 (35.71%) пациенти третирани со ICS/LABA и Triotropium bromide, и кај 5 (17.86%) пациенти третирани со ICS/LABA и Montelukast. Статистичката анализа како сигнификантна ја потврди разликата во

позитивен и негативен метахолински тест меѓу првата и трета испитувана група (табела 148, слика 53)

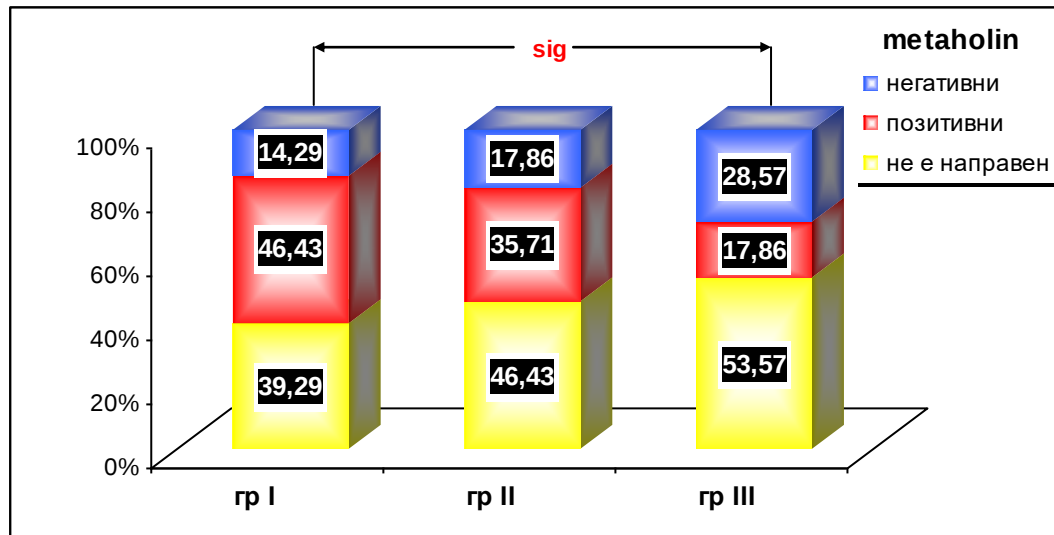
metaholin	испитувани групи		
	гр I n (%)	гр II n (%)	гр III n (%)
не е направен	11 (39.29)	13 (46.43)	15 (53.57)
да-позитивни	13 (46.43)	10 (35.71)	5 (17.86)
не-негативни	4 (14.29)	5 (17.86)	8 (28.57)
p-level	1 vs 2 p=0.7	2 vs 3	
Fisher exact	1 vs 3 p=0.041	p=0.25	

гр I (ICS/LABA)

гр II (ICS/LABA + Triotropium bromide)

гр III (ICS/LABA + Montelukast)

Слика 53. Графички приказ на наодот од метахолински тест кај пациентите од анализираните групи



- Со историја на пушачи беа 9 (32.14%) пациенти од првата испитувана група, 18 (64.29%) од втората испитувана група, 15 (53.57%) пациенти од третата испитувана група, 4 (18.18%) испитаници од контролната група.

- Пушачи значајно почесто беа пациентите лекувани со ICS/LABA и Triotropium bromide во однос на пациентите лекувани со ICS/LABA ($p=0.016$) и во однос на здравите испитаници ($p=0.001$). И пациентите лекувани со ICS/LABA и Montelukast беа значајно почесто пушачи во однос на здравите испитаници ($p=0.01$)(табела 149, слика 54)

Табела 149. Застапеност на пушачи кај пациентите од анализираниите групи

Пушач	испитувани групи			
	гр I n (%)	гр II n (%)	гр III n (%)	гр VI n (%)
Не	19 (67.86)	10 (35.71)	13 (46.43)	18 (81.82)
Да	9 (32.14)	18 (64.29)	15 (53.57)	4 (18.18)
p-level	1 vs 2 $p=0.016$	2 vs 3 $p=0.41$	3 vs 4 $p=0.01$	
Chi-square	1 vs 3 $p=0.11$	2 vs 4 $p=0.001$		
	1 vs 4 $p=0.26$			

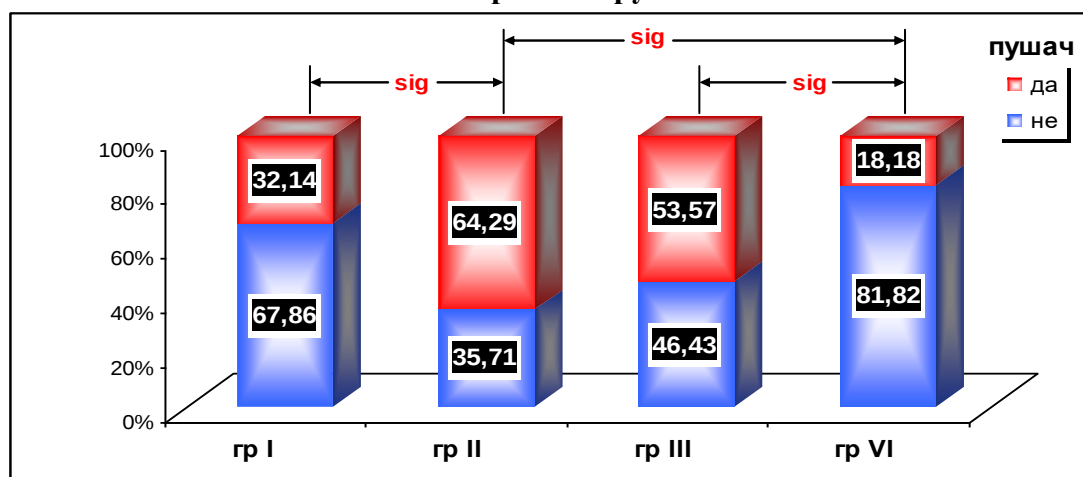
гр I (ICS/LABA)

гр II (ICS/LABA + Triotropium bromide)

гр III (ICS/LABA + Montelukast)

гр VI (контролна група)

Слика 54. Графички приказ на застапеност на пушачи кај пациентите од анализираниите групи



- Позитивна фамилијарна анамнеза за астма сигнификантно почесто имаа пациентите третирани со ICS/LABA во споредба со пациентите третирани со ICS/LABA и Triotropium bromide – 64.29% vs 8.57% ($p=0.007$), како и

пациентите третирани со ICS/LABA и Montelukast во споредба со пациентите третирани со ICS/LABA и Triotropium bromide – 60.71% vs 28.57% ($p=0.015$)(табела 150, слика 55)

Табела 150. Фамилијарна анамнеза кај пациентите од анализираните групи

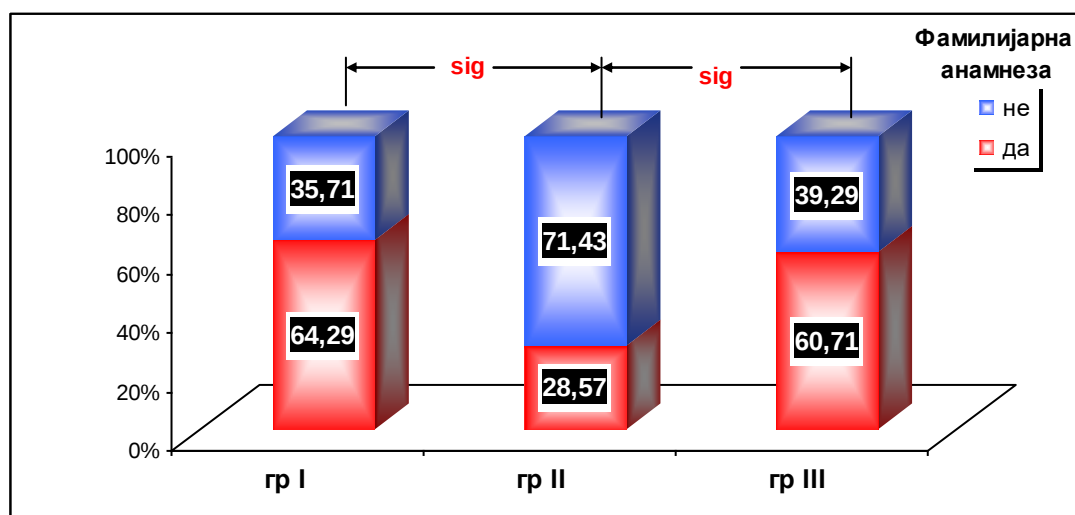
Фамилијарна анамнеза	испитувани групи		
	гр I n (%)	гр II n (%)	гр III n (%)
Позитивна	18 (64.29)	8 (28.57)	17 (60.71)
Негативна	10 (35.71)	20 (71.43)	11 (39.29)
p-level	1 vs 2 $p=0.007$	2 vs 3 $p=0.015$	
Chi-square	1 vs 3 $p=0.78$		

гр I (ICS/LABA)

гр II (ICS/LABA + Triotropium bromide)

гр III (ICS/LABA + Montelukast)

Слика 55. Графички приказ на фамилијарна анамнеза кај пациентите од анализираните групи



- Пациентите третирани со ICS/LABA имаа сигнификантно повисок АСТ тест во однос на пациентите третирани со ICS/LABA и Triotropium bromide (17.54 ± 1.04 vs 16.57 ± 1.2 , $p=0.0019$), и во однос на пациентите третирани со

ICS/LABA и Montelukast (17.54 ± 1.04 vs 16.33 ± 0.96 , $p=0.000043$)(табела 151, слика 56)

Табела 151. АСТ кај пациентите од анализираните групи пред терапија – пред терапија

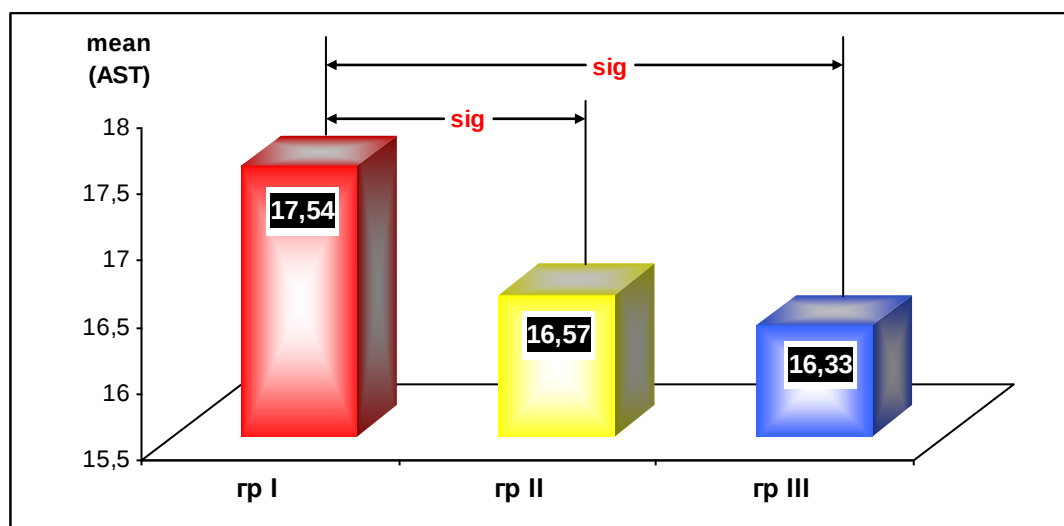
АСТ	испитувани групи		
	гр I	гр II	гр III
mean $\pm$ SD	17.54 ± 1.04	16.57 ± 1.2	16.33 ± 0.96
min – max	15 – 19	15 – 19	15 – 19
p-level	1 vs 2 $p=0.0019$	2 vs 3	
t-tests	1 vs 3 $p=0.000043$	$p=0.41$	

гр I (ICS/LABA)

гр II (ICS/LABA + Triotropium bromide)

гр III (ICS/LABA + Montelukast)

Слика 56. Графички приказ на просечен АСТ кај пациентите од анализираните групи – пред терапија



- Пациентите од трите испитувани групи по 6 месеци од почестокот на терапија имаа несигнификантно различна вредност на скорот од АСТ-от. Неговата вредност во просек беше 21.21 ± 0.96 во групата третирана со

ICS/LABA, 21.36 ± 1.3 во групата третирана со ICS/LABA и Triotropium bromide, и 20.78 ± 1.4 во групата третирана со ICS/LABA и Montelukast (табела 152, слика 57)

Табела 152. АСТ кај пациентите од анализираните групи – по терапија

АСТ пост	испитувани групи		
	гр I	гр II	гр III
mean $\pm$ SD	21.21 ± 0.96	21.36 ± 1.3	20.78 ± 1.4
min - max	20 – 23	19 – 23	17 – 23
p-level	1 vs 2 p=0.64	2 vs 3	
t –tests	1 vs 3 p=0.19	p=0.12	

гр I (ICS/LABA)

гр II (ICS/LABA + Triotropium bromide)

гр III (ICS/LABA + Montelukast)

- Пред почетокот на терапијата, вредностите на витамин Д беа несигнификантно различни меѓу трите испитувани групи. Базалните вредности на витамин Д, измерени пред почеток на терапија беа во просек несигнификантно повисоки во третата испитувана група (19.42 ± 8.2) компарирано со првата (18.65 ± 6.0) и третата испитувана група (18.21 ± 6.7). (табела 153)

Табела 153. Витамин Д кај пациентите од анализираните групи пред терапија

вит Д	испитувани групи		
	гр I	гр II	гр III
вит Д пред			
mean $\pm$ SD	18.65 ± 6.0	19.42 ± 8.2	18.21 ± 6.7
min – max	7.57 – 27.77	7.07 – 38.75	7.52 – 31.4
p-level	1 vs 2 p=0.69	2 vs 3	
T-tests	1 vs 3 p=0.79	p=0.55	

гр I (ICS/LABA)

гр II (ICS/LABA + Triotropium bromide)

гр III (ICS/LABA + Montelukast)

- На почетокот на истражувањето беа регистрирани сигнификантно различни вредности на еозинофили во периферна крв меѓу првата и третата испитувана група ($p=0.046$), меѓу првата испитувана група и контролната група ($p<0.00001$), меѓу втората испитувана група и контролната група ($p<0.000001$), и меѓу третата испитувана група и контролната група испитаници ($p<0.000001$).
- Пациентите третирани со ICS/LABA имаа сигнификантно повисоки еозинофили во периферна размаска во однос на пациентите лекувани со ICS/LABA и Montelukast и во однос на здравите испитаници. Сигнификантно повисоки еозинофили беа регистрирани во групата пациенти третирана со ICS/LABA и Triotropium bromide во однос на здравите испитаници. И во групата третирана со ICS/LABA и Montelukast беа регистрирани сигнификантно повисоки вредности на еозинофили во однос на здравите испитаници.
- На контролниот преглед, по 6 месеци, сигнификантна разлика во еозинофилите во периферна размаска беше регистрирана меѓу првата и втората испитувана група ($p=0.046$) (табела 154, слика 57,58)

Табела 154. Еозинофили кај пациентите од анализираните групи пред / по терапија

	испитувани групи			
	гр I	гр II	гр III	гр VI
Ео пред				
mean $\pm$ SD	0.22 $\pm$ 0.11	0.19 $\pm$ 0.16	0.16 $\pm$ 0.09	0.006 $\pm$ 0.01
median(IQR)	0.2(0.15 – 0.25)	0.13(0.09 – 0.26)	0.12 (0.07 – 0.23)	0.005 (0 – 0.01)
p-level	1 vs 2 p=0.16	2 vs 3 p=0.502	3 vs 4	
Mann-Whitney	1 vs 3 p=0.046	2 vs 4 p<0.000001	p<0.000001	
	1 vs 4 <0.000001			
ео пост				
mean $\pm$ SD	0.084 $\pm$ 0.04	0.089 $\pm$ 0.08	0.065 $\pm$ 0.05	
median(IQR)	0.08(0.06 – 0.11)	0.07(0.025 – 0.135)	0.055 (0.03 – 0.085)	
p-level	1 vs 2 p=0.48	2 vs 3 p=0.36		
Mann-Whitney	1 vs 3 p=0.046			

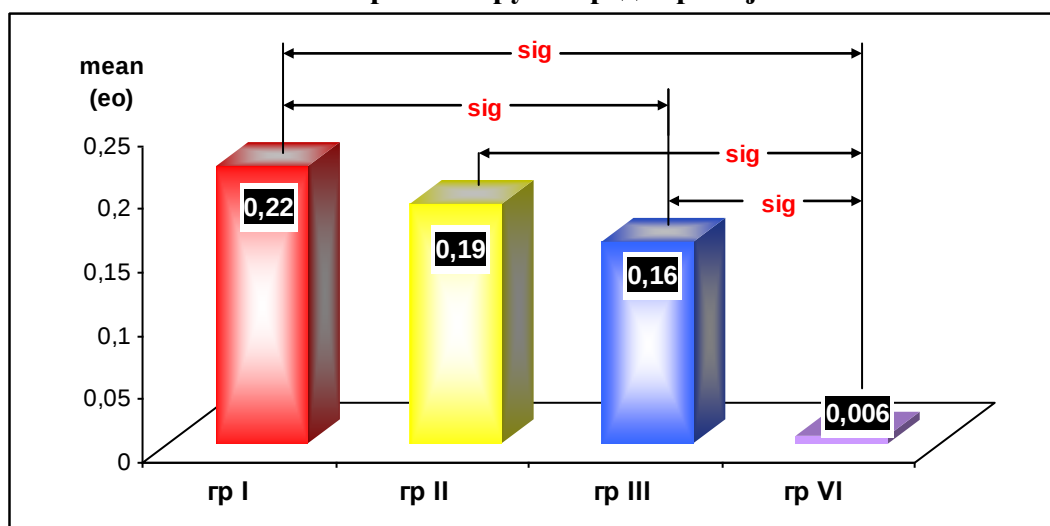
гр I (ICS/LABA)

гр II (ICS/LABA + Triotropium bromide)

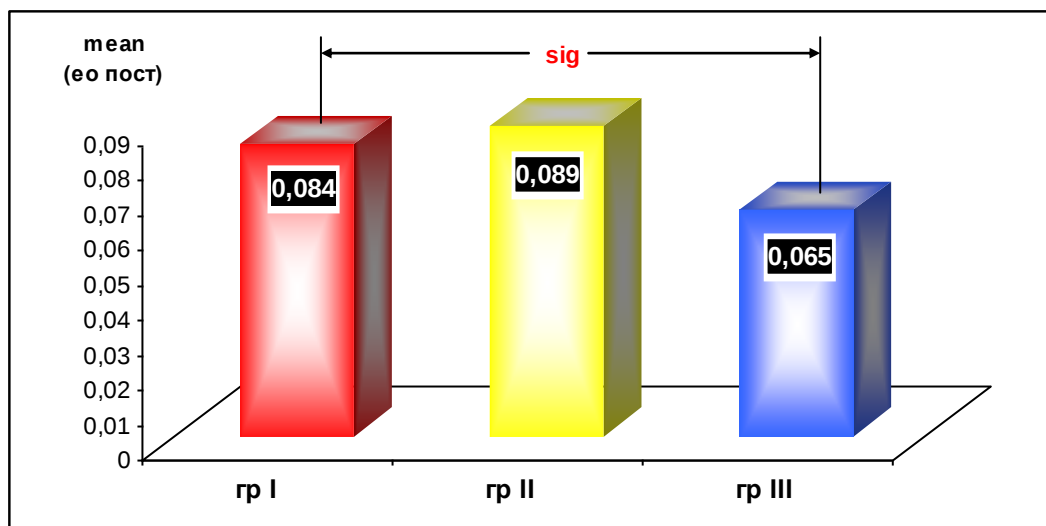
гр III (ICS/LABA + Montelukast)

гр VI (контролна група)

Слика 57. Графички приказ на просечни еозинофили кај пациентите од анализираните групи пред терапија



Слика 58. Графички приказ на просечни еозинофили кај пациентите од анализираните групи по терапија



- Пациентите од трите испитувани групи имаа на почетокот на истражувањето сигнификантно повисоки неутрофили во периферна размаска во однос на здравите испитаници од контролната група ($p=0.00078$, $p=0.0003$ и $p=0.000008$ консеквентно); во третата испитувана група беа регистрирани незначајно повисоки неутрофили во просек споредено со првата и втората испитувана група (64.14 ± 9.3 vs 61.21 ± 9.9 vs 61.01 ± 8.6).
- Ординираната терапија во тек на 6 месеци во сите три групи ги намали неутрофилите во периферна размаска на просечни 61.21 ± 9.9 во групата третирана со ICS/LABA, на 54.17 ± 12.2 во групата третирана со ICS/LABA и Triotropium bromide, и на 60.64 ± 8.4 во групата третирана со ICS/LABA и Montelukast. Во оваа временска точка статистичка

сигнификантна разлика беше потврдена меѓу пациентите лекувани со ICS/LABA и Triotropium bromide и пациентите лекувани со ICS/LABA и Montelukast ($p=0.025$)(табела 155, слика 59,60)

Табела 155. Неутрофили кај пациентите од анализираните групи пред / по терапија

	испитувани групи			
	гр I	гр II	гр III	гр VI
Ne – пред				
mean $\pm$ SD	61.21 $\pm$ 9.9	61.01 $\pm$ 8.6	64.14 $\pm$ 9.3	52.22 $\pm$ 7.01
min - max	37.89 – 79	43.8 – 79.7	41 – 78	38 – 64.3
p-level	1 vs 2 $p=0.94$	2 vs 3 $p=0.196$	3 vs 4	
t-tests	1 vs 3 $p=0.26$	2 vs 4 $p=0.0003$	$p=0.000008$	
	1 vs 4 $p=0.00078$			
Ne -пост				
mean $\pm$ SD	55.52 $\pm$ 13.02	54.17 $\pm$ 12.2	60.64 $\pm$ 8.4	
median(IQR)	57.2(50.6 – 61.35)	55.8(49.65 – 61.75)	60.5(54.5 – 66.0)	
p-level	1 vs 2 $p=0.69$	2 vs 3 $p=0.025$		
Mann-Whitney	1 vs 3 $p=0.087$			

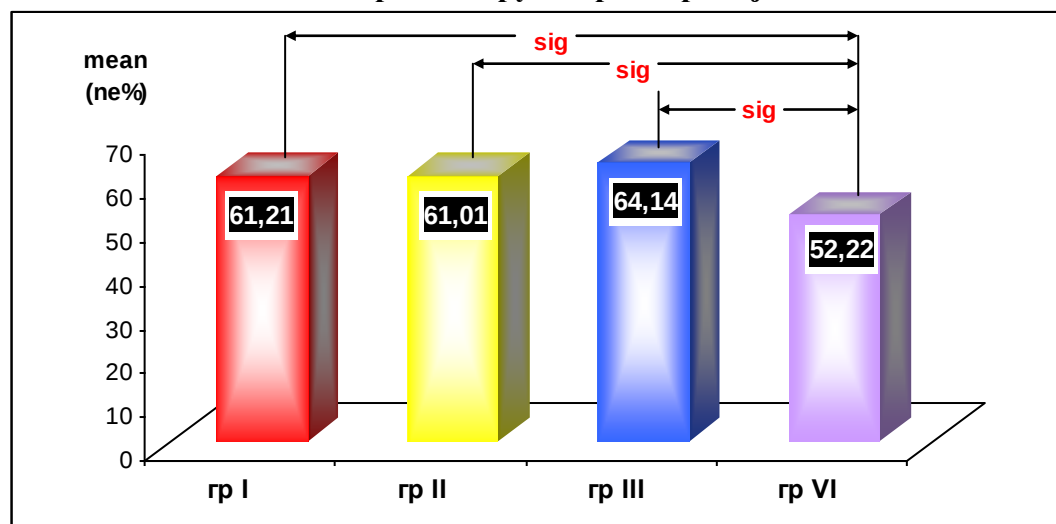
гр I (ICS/LABA)

гр II (ICS/LABA + Triotropium bromide)

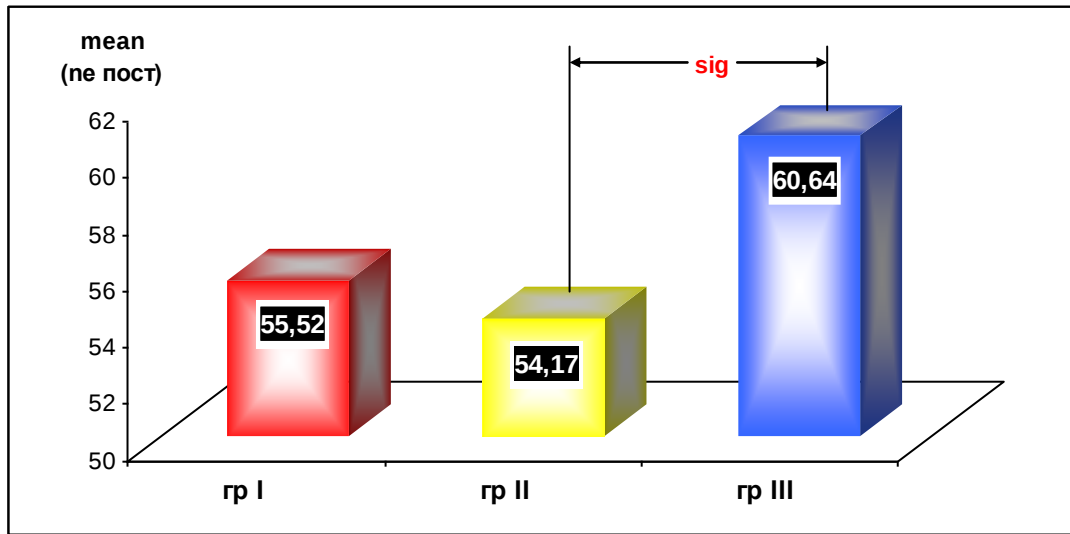
гр III (ICS/LABA + Montelukast)

гр VI (контролна група)

Слика 59. Графички приказ на просечни неутрофили кај пациентите од анализираните групи пред терапија



Слика 60. Графички приказ на просечни неутрофили кај пациентите од анализираните групи по терапија



- Серумските вредности на воспалителниот маркер CRP на почетокот на истражувањето сигнификантно се разликуваа меѓу првата и третата испитувана група ($p=0.0026$), со сигнификантно пониски вредности во првата група, меѓу првата испитувана група и контролната група ($p=0.00011$), со сигнификантно повисоки вредности во првата група, меѓу втората и третата испитувана група ($p=0.005$), со сигнификантно пониски вредности во втората група, меѓу втората испитувана група и контролната група ($p=0.00004$), со сигнификантно повисоки вредности во втората група, и меѓу третата испитувана група и контролната група ($p<0.000001$), со сигнификантно повисоки вредности во третата група испитаници.
- Не беа регистрирани сигнификантно различни серумски вредности на CRP меѓу пациентите третирани со ICS/LABA, со ICS/LABA и Triotropium

bromide, и со ICS/LABA и Montelukast по 6 месеци терапија (табела 156, слика 61)

Табела 156. CRP кај пациентите од анализираните групи пред / по терапија

	испитувани групи			
	гр I	гр II	гр III	гр VI
Срп				
mean ± SD	3.9 ± 4.03	4.65 ± 6.3	10.3 ± 9.2	0.75 ± 0.78
median(IQR)	2.75(0.7 – 5.15)	2.1(0.9 – 5.2)	6.75(2.65 – 16.65)	0.55 (0.1 – 1.0)
p-level Mann-Whitney	1 vs 2 p=0.93 1 vs 3 p=0.0026 1 vs 4 p=0.00011	2 vs 3 p=0.005 2 vs 4 p=0.00004	3 vs 4 p<0.000001.	
срп пост				
mean ± SD	4.08 ± 3.9	3.24 ± 3.6	3.47 ± 4.1	
median(IQR)	2.7(1.5 – 5.8)	1.9 (1.0 – 3.85)	1.6(0.9 – 4.0)	
p-level Mann-Whitney	1 vs 2 p=0.283 1 vs 3 p=0.26	2 vs 3 p=0.902		

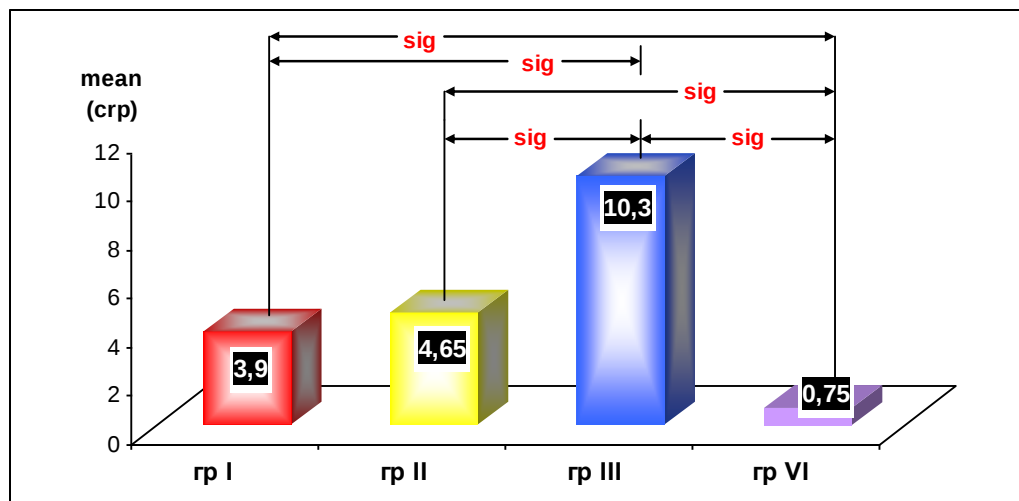
гр I (ICS/LABA)

гр II (ICS/LABA + Triotropium bromide)

гр III (ICS/LABA + Montelukast)

гр VI (контролна група)

Слика 61. Графички приказ на просечен CRP кај пациентите од анализираните групи пред терапија



- Пред почеток на ординирање на терапија, вредностите на калиум просечно изнесуваа 4.28 ± 0.4 во првата испитувана група, 4.57 ± 0.6 во втората испитувана група, 4.3 ± 0.4 во третата испитувана група, а статистички сигнификантна беше разликата од 0.29 меѓу првата и втората испитувана група за вредност на $p=0.039$.
- По 6 месеци терапија, највисоки вредности на калиум во серум беа регистрирани во групата третирана со ICS/LABA и Montelukast (4.79 ± 2.6), следено од групата третирана со ICS/LABA и Triotropium bromide (4.42 ± 0.5), и групата третирана со ICS/LABA (4.3 ± 0.4). Разликите во вредностите на калиум меѓу трите групи не беа доволни за да се потврдат и статистички како сигнификантни, односно значајни ($p>0.05$)(табела 157, слика 62)

Табела 157. Вредности на калиум кај пациентите од анализираните групи пред / по терапија

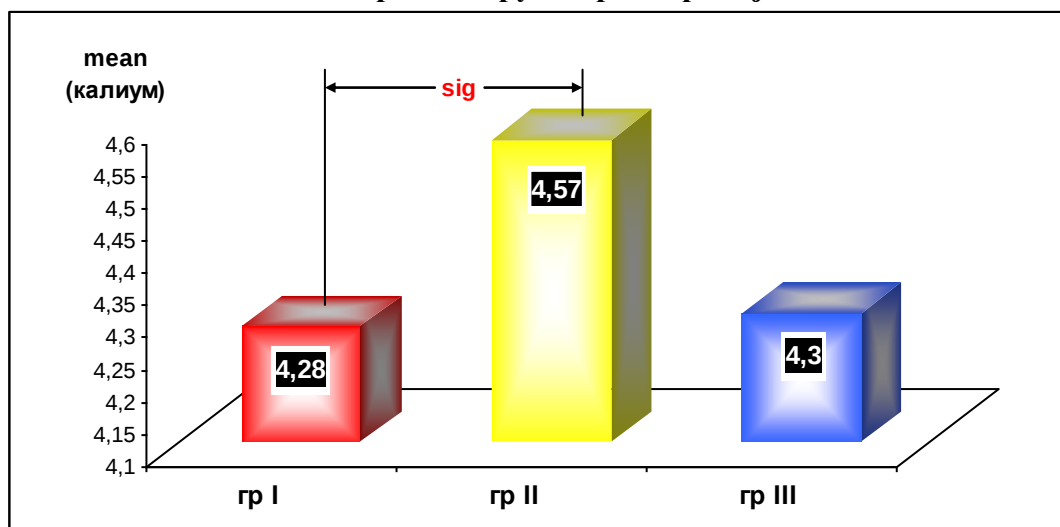
	испитувани групи		
	гр I	гр II	гр III
Калиум пред			
mean $\pm$ SD	4.28 ± 0.4	4.57 ± 0.6	4.3 ± 0.4
min – max	3.5 – 5.1	3.6 – 5.8	3.6 – 5.1
p-level	1 vs 2 $p=0.039$	2 vs 3	
T-tests	1 vs 3 $p=0.85$	$p=0.056$	
калиум пост			
mean $\pm$ SD	4.3 ± 0.4	4.42 ± 0.5	4.79 ± 2.6
min – max	3.6 – 5.2	3.7 – 5.3	3.7 – 17.81
p-level	1 vs 2 $p=0.33$	2 vs 3	
T-tests	1 vs 3 $p=0.32$	$p=0.45$	

гр I (ICS/LABA)

гр II (ICS/LABA + Triotropium bromide)

гр III (ICS/LABA + Montelukast)

Слика 62. Графички приказ на просечен калиум кај пациентите од анализираните групи пред терапија



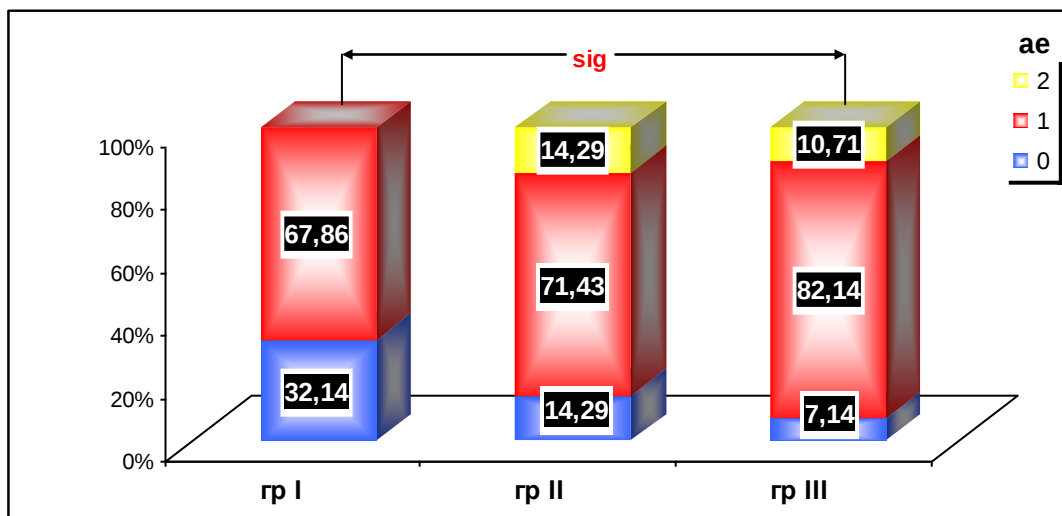
- Егзацербации на болеста имаа 19 (67.86%) пациенти од групата лекувани со ICS/LABA, сите со една егзацербација, 24 (85.72%) пациенти лекувани со ICS/LABA и Triotropium bromide, од кои 20 (71.43%) со една, останатите 4 (14.29%) пациенти со две егзацербации, 26 (92.85%) пациенти лекувани со ICS/LABA и Montelukast, од кои 23 (82.14%) со една, 3 (10.71%) со две егзацербации. Пациентите од групата со ICS/LABA имаа значајно поретко егзацербации на болеста во однос на пациентите од групата со ICS/LABA и Montelukast ($p=0.014$)(табела 158, слика 63)

Табела 158. Акутни егзацербации кај пациентите од анализираните групи

АЕ	испитувани групи		
	гр I n (%)	гр II n (%)	гр III n (%)
0	9 (32.14)	4 (14.29)	2 (7.14)
1	19 (67.86)	20 (71.43)	23 (82.14)
2	0	4 (14.29)	3 (10.71)
p-level	1 vs 2	p=0.053	2 vs 3
Fisher exact, two tailed	1 vs 3	p=0.014	p=0.663

гр I (ICS/LABA), гр II (ICS/LABA + Triotropium bromide), гр III (ICS/LABA + Montelukast)

Слика 63. Графички приказ на Акутни егзацербации кај пациентите од анализираните групи



- На почетокот на истражувањето, симптомите на неделно ниво со скор 2 значајно почесто беше регистриран во групата пациенти третирани со ICS/LABA и Montelukast споредено со пациентите третирани со ICS/LABA (85.71% vs 60.71%).
- По 6 месеци симптомите на неделно ниво со скор 2 имаа 4 (14.29%) пациенти од првата испитувана група, 5 (17.86%) од втората испитувана група, и 3 (11.11%) пациенти од третата испитувана група, и разликите меѓу групите не беа статистички сигнификантни (табела 159, слика 64)

Табела 159. Sy на неделно ниво кај пациентите од анализираните групи

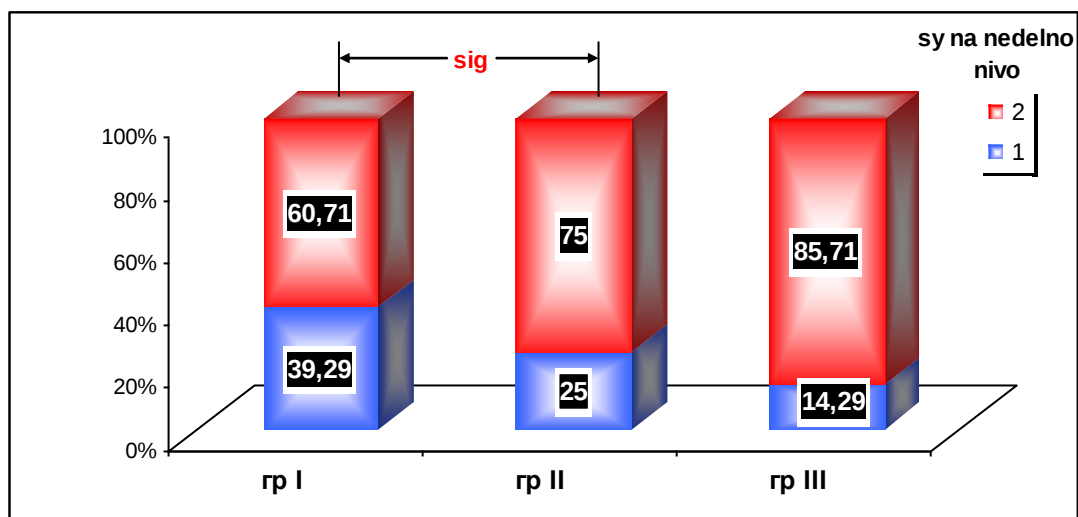
	испитувани групи		
	гр I n (%)	гр II n (%)	гр III n (%)
sy na nedelno nivo			
1	11 (39.29)	7 (25)	4 (14.29)
2	17 (60.71)	21 (75)	24 (85.71)
p-level	1 vs 2 p=0.252	2 vs 3 p=0.31	
Chi-square	1 vs 3 p=0.035		
sy na nedelno nivo пост			
1	24 (85.71)	23 (82.14)	24 (88.89)
2	4 (14.29)	5 (17.86)	3 (11.11)
p-level	1 vs 2 p=1.0	2 vs 3 p=0.705	
Chi-square	1 vs 3 p=1.0		

гр I (ICS/LABA)

гр II (ICS/LABA + Triotropium bromide)

гр III (ICS/LABA + Montelukast)

Слика 64. Графички приказ на Sy на неделно ниво кај пациентите од анализираните групи



ДИСКУСИЈА

Астмата е хетерогена и генетски комплексна болест, чија патогенеза се смета дека е посредувана и управувана од Th2 клеточниот имунолошки одговор, класифицирајќи ја астмата во две главни подкласи Th2-high или atopична астма и Th2-low или неатопична астма.^(141,142)

Активираниите епителните клетки на дишните патишта од алергени, вируси или оксиданти, произведуваат TSLP, IL-25 и IL-33, кои го отпочнуваат зголеменото производство на Th2-тип цитокини, како што се IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, кои пак, предизвикуваат реакции на хиперреактивност на дишните патишта, проследени со зголемување на IgE антитела, активирање на епителот на дишните патишта, регрутирање на еозинофилите, мастоцитите, кои се дел од сложениот патофизиолошки процес на atopичната астма, но, се сретнува и кај не-atopичната астма, иако кај овој тип на астма е покарактеристична акумулацијата на неутрофили и мастоцити, без зголемување на серумски IgE антитела.^(143,144) Сепак, постојат некои пациенти кои имаат и еозинофилна и неутрофилна инфламација.⁽¹⁴⁴⁾

Th17 клетките се нови членови на Th семејството кои произведуваат IL-17A и IL-17F. IL-17A и имаат клучна улога во алергискиот одговор кај астмата особено кај алергиската инфламација на дишните патишта, преку индукција на макрофаги, неутрофилни хемокини и фактори на раст како што се CXCL2 (MIP-2), CXCL8 (IL-8), CCL-2 (MCP-1), гранулоцитен стимулирачки фактор, гранулоцитен - моноцитен стимулирачки фактор, продукција на антитела и активирање на различни подкласи на T-клетката.^(142,144-146)

Денес во светот, се повеќе постои интерес за проучување на серумските цитокини како биомаркери на инфламацијата, одредување на нивната улога и значење во евалуацијата на дијагнзата, терапијата, еволуцијата и прогнозата кај болните од астма што беше и цел на оваа студија.

За жал, студиите кои ги анализираат IL-17 и IL-33, а особено ефектот на анти-астматичната терапија, ICS/LABA, Montelukast и Tiotropium bromid врз IL-17 и IL-33 се лимитирани, бидејќи се малубројни.

Нашите резултати и заклучоци добиени во оваа студија се согласуваат со поголемиот дел од претходните студии кои утврдиле дека циркулирачкиот IL-17 во серумот е зголемен кај пациентите болни од астма.^(59,140,147-154)

Кај сите пациенти со неконтролирана средна презистентна астма, кои беа вклучени во нашата студија, во сите три испитувани групи, вредностите на серумскиот IL-17 на почетокот на студијата, беа сигнификатно зголемени во однос на контролната група која ја сочинуваа здрави испитаници.

Ting Zhou и соработниците во нивната студија која опфатила 910 возрасни астма пациенти и 881 здрави испитаници, докажале дека IL-17 е сигнификатно зголемен кај астма пациентите компарирано со здравите испитаници.⁽¹⁴⁰⁾

Исто така, Takehiro и соработниците во нивната студија докажале дека кај пациентите со неконтролирана астма вредностите на серумскиот IL-17 се значајно зголемени во однос на пациентите со контролирана астма.⁽¹⁴⁷⁾

Неколку студии, кои го анализирале нивото на IL-17 во спутумот и БАЛ, покажале дека нивото на IL-17 е значително зголемено во спутум и бронхоалвеоларен лават кај пациентите со астма во споредба со контролната група.⁽¹³⁷⁻¹³⁹⁾ Додека во студијата на Camille Doe и соработниците, го анализирале IL-17A и IL-17F во спутумот и бронхијалната субмукоза и било откриено дека постои зголемена

експресија на IL-17A во бронхијалната субмукоза кај лесна и средна форма на астма, што не било најдено кај тешката форма на астма и здравите испитаници, давајќи објаснување за тоа, дека овие пациенти примаат високи дози на кортикостероиди кои најверојатно го супримираат IL-17. Во истава студија, била откриена зголемената експресија на IL-17F во спутум и бронхијалната субмукоза кај сите пациенти со астма, вклучувајќи ја и тешката форма, како и кај пациентите со ХОББ. Во студијава, резултатите покажале дека не постои поврзаност на IL-17 со статусот пушење и метахолинскиот тест, додека зголемената експресија на IL-17A во бронхијалната субмукоза, не корелирала со неутрофилна и еозинофилната инфламација и со белодробната функција, односно FEV1. Додека бројот на IL-17A во спутумот се покажал дека несигнификатно корелираат со еозинофилната инфламација, но сигнификатно со неутрофилната инфламација и FEV1%.⁽¹⁵¹⁾

Нашата студија покажа дека во сите три групи кај сите пациентите со неконтролирана средна презистентна астма, вредностите на серум IL-17 беа зголемени, но корелацијата на IL-17 во серум несигнификатно корелираше со полот, односно вредностите на IL-17 не се разликуваа значајно помеѓу машките и женските пациенти на почетокот, и по 6 месеци терапија што се покажало и во студијата на Foqia Naz и Hong L. со нивните соработници^(156,157) Вредностите на IL-17 во серум во сите три групи, позитивно корелираа со возраста на пациентите, односно повисоки вредности беа измерени кај постарите пациенти.^(140, 161-164)

Ioana Agache и соработниците во нивната студија исто така покажале дека вредноста на IL-17 во серум е зголемена, особено повисоки вредности биле добиени кај потешката форма на астма и дека постои позитивна корелација со возраста, но истите корелации биле статистички несигнификатни, што се потврди и во нашата студија. Во оваа студија на Ioana Agache, утврдиле дека зголемените серумски вредности на IL-17 не

корелираат значајно со други фенотипски карактеристики на астмата како што е атопија (во нашата студија атопијата, анализирана преку кутаните тесови и хиперреактивноста на дишните патишта со метахолински тест, исто така се покажа како несигнификатна), еозинофилијата, Ц рективниот протеин и пушењето, се потврди исто така како незначајно, што се наменува можеби, посебен субфенотип на средно тешката форма на астма.⁽¹⁵⁰⁾

Бронхијалната хиперреактивност, анализирана преку метахолинскиот тест, во нашата студија, во првата и втората група не сигнификатно корелираше со вредностите на IL-17, но добиените вредности во третата група сигнификатно корелираа со IL-17. Camile Doe и соработниците ги потврди нашите резултати, дека метахолинскиот тест не покажа сигнификатна корелација со вредноста на IL-17. Истата студија, ги потврдија нашите резултати добиени во сите три групи, дека вредностите на IL-17 независат од статусот пушење кај пациентите со астма,⁽¹⁵¹⁾ односно серумските вредности на IL-17 беа несигнификантно различни меѓу непушачите и пушачите, иако пушачите имаа незначајно зголемени IL-17 во однос на непушачите. Овие корелации беа потврдени и во неколку други студии.^(136,164) Во литературата има податоци, кои го потврдуваат спротивното, т.е. дека астматичарите кои пушат имаат сигнификатно зголемени вредности на IL-17 и неутрофили во спутумот и бронхијалната мукоза, споредено со непушачите.⁽¹⁶⁵⁾

FEV1 кај сите наши пациенти, во сите три групи, на почетокот на студијата беа со сигнификатно пониски вредности, компарирано со здравите испитаници од контролната група. Слични вакви резултати се реферираани и во литературата.^(136,140)

Hong L. и соработници во нивната студија, докажале дека постои негативна корелација на IL-17 со FEV1 кај пациентите болни од астма со алергиски ринитис ($r=-0.570, p<0.05$)⁽¹⁵⁶⁾, што се докажа и во нашата

студија. Имено во нашата студија во првата група, сите 27 пациенти од вкупно 28, во втората сите 28 пациенти, и во третата група 25 пациенти, имаа синуситис и истите имаа зголемени вредности на IL-17. ^(158, 159, 160)

Woodruff P.G. и соработници, утврдиле дека кај "Th2 high" астматичарите имаат зголемена бронхијална хиперреактивност, атопија и задебелена ретикуларна базална мембрана, како и подобар ефект на инхалаторниот кортикостероид што било докажано со подобри вредности на FEV1 по 1-8 недели од неговата употреба, додека кај "Th2 low" астматичарите не покажале вакво подобрување на FEV1. ^(167,168)

Корелационите анализи на Sareh R. и соработниците, кои се однесуваат на цитокините, посебно на IL-17F со полот, возраста, вкупните IgE, еозинофилите, АСТ-от и пушењето, не покажаа значајна сигнификатност, иако значајно беа зголемени вредностите на IL-17F кај астматичарите споредено со контролната група која ја сочинувале здрави испитаници. Исто така, нивните резултати негативно корелираа со FVC% и FEV1%, кај пациентите болни од астма, компарирано со контролната група. ⁽¹⁶⁹⁾ Идентични корелации беа потврдени и во нашата студија.

Sareh R. и соработниците, ја анализирале белодробната функција и IL-17F пред и по 2 месеци терапија со ICS/LABA и докажале дека повисоки вредности на IL-17F имаа пациентите со пониски вредности на FEV1, FVC и дека третманот ја подобрува белодробната функција, односно FEV1, FVC ⁽¹⁶⁹⁾ што го докажавме со статистичка значајност и ние во нашата студија во првата група. Следствено на тоа, овие резултати сугерираат дека серумските нивоа на IL-17 играат важна улога и се поврзани со тежината на астмата.

Постојат студии кои ја поврдуваат врската на неутрофилите и тежината на болеста кај астма (особено кај тешка форма на астма неутрофилите се значајно зголемени). ⁽¹⁷⁰⁻¹⁷⁴⁾ Но, во нашата студија истата не се покажа како значајна. Можеби објаснувањето на овие добиени

резултати во нашата студија е во тоа што нашите болни беа со средна форма на астма и на почетокот на студијата немаа никаков параметар кој укажуваше на акутна егзацербација, сигнификатно зголемени неутрофили и Ц реактивен протеин.

Masouma M. и соработници, потврдувајќи ги нашите сознанија добиени во сите три групи, утврдиле незначителна корелација помеѓу вредностите на IL-17A и вкупниот IgE во сите три групи (лесна, средна и тешка форма) на астматични пациенти и според тежината на нивната болест, додека значајна корелација била утврдена само со контролната група⁽¹⁴²⁾. Слични вакви резултати добиле и Maite M и соработниците.⁽¹⁷⁵⁾

Витаминот Д има улога да ја инхибира синтезата и ослободувањето на повеќе цитокини, додека намаленото ниво на Витамин Д многу често се сретнува кај болните од астма, и се поврзува со зголемените ниво на цитокини, меѓу кои IL-17 и IL-33, кои доведуваат до хронична инфламација на дишните патишта и пролиферација на мазните мускулни клетки кај астмата⁽¹⁷⁶⁻¹⁸¹⁾

Една од целите на нашата студија беше да се анализира врската помеѓу IL-17 и IL-33 и витаминот Д, што се покажа дека пациентите болни од астма имаат намалени вредности на Витамин Д, но корелацијата не беше статистички сигнификатна. Anna Bonanno и соработници утврдиле дека Витамин Д не е вклучен во IL-33/IL-31, Th2-тип цитокинска активност кои се одговорни за бронхијалната хиперреактивност на дишните патишта, вклучувајќи ја и назална активност,⁽¹⁸⁰⁾ додека Felicia M. И соработници во нивната студија, не утврдиле поврзаност помеѓу алергиски ринитис, бројот на еозинофили, вкупен ИгЕ со нивото на витамин Д.⁽¹⁷⁸⁾

Esnault S. и соработниците ја поврзуваат лесната алергиска астма со еозинофилија, преку зголемена продукција на IL-13 од еозинофилите и

зголемана продукција на IL-17, давајќи објаснување на механизмот со кој Ео може да учествуваат во патогенезата на астмата^(149,182).

Во студијата на Ieva Vajogiuniene и соработници, зголемување на Th17 клетките бил пронајден 24 часа по бронхијалниот предизвик со *D. pteronyssinus* кај пациенти со алергиска астма во споредба со пациенти со ринитис⁽¹⁸³⁾ Bullens D.A. и соработниците увиделе дека IL-17A во спутумот и IL-8 mRNA слично бил дистрибуиран во atopичните и неatopичните пациенти, потврдувајќи го постоењето на Th клетки кои продуцираат IL-17 како одговор на екстракт од *D. farinae* во периферна крв кај сензибилизирани алергиски астматичари⁽¹⁸⁵⁾ Неодамнешните студии покажале дека серумските нивоа на IL-17 се повисоки кај пациентите со алергиски ринитис⁽¹⁴⁹⁾ и се поврзани со потешки форми на алергиска астма⁽¹⁵⁰⁾ Ова сугерира дека IL-17 има важна улога во патогенезата на алергискиот ринитис и астмата.⁽¹⁸³⁻¹⁸⁶⁾

Добиените вредности во нашата студија за IL-33 во серум, покажаа дека во сите три групи се зголемени компарирано со контролната група, што се покажало и во повеќе студии кои го анализираат IL-33 кај болните од астма^(105,106,109,110 193-197)

Корелациите во однос на полот, возраста и пушачкиот статус, потврдено и во неколку студии не се покажаа сигнификатно значајни. Во нашата студија, резултатите покажаа дека вредностите на IL-33 се повисоки кај женските испитаници и помладите.^(169, 193)

Староста и моментното пушење на цигари беа поврзани со пониско ниво на IL-33 кај пациенти со ХОББ во студијата на Sei Won Kim и соработници, која можеби е единствена студија која ја поврзува астмата, ХОББ, IL-33 со основните и клиничките карактеристики на пациентите.⁽¹⁹⁸⁾

Во литературата постојат поделени ставови околу корелацијата на IL-33 и тежината на астмата анализирана преку FEV1. Sareh R. и соработниците, покажале дека вредностите на IL-33 не корелираат со

тежината на астмата,⁽¹⁶⁹⁾ што се потврди и во нашите резултати. Додека Katarzyna Gorska и соработниците во Полска, потврдиле дека IL-33 сигнификатно корелираа со тежината на астмата, односно во серум, индуцираниот спутум и издишаниот здив вредностите на IL-33 се зголемени, кај пациенти со астма и ХОББ, со сигнификатно повисоки вредности кај пациентите со ХОББ⁽¹⁹⁹⁾

Кај пациенти болни од астма, серумските нивоа на IL-33 негативно корелираат со FEV1, додека позитивно корелира со тежината на астмата, односно средни и тешки форми на астма имаат зголемени вредности на IL-33^(197,200)

Tooba M. Komai K.M. и соработниците, ја потврдија позитивната корелација на IL-33 и вкупните IgE кај пациентите со астма, што се покажа како сигнификатна и во нашата студија.^(200,201)

Постојат студии во кои се потврдува дека еозинофилијата и ремоделирањето на дишните патишта се обележје на претежно неконтролираната астма,^(203,204) кај некои пациенти постои и не-еозинофилна инфламација,^(108,193, 205,206) што се покажа и во нашата студија. Исто така, корелацијата на IL-33 со еозинофилите не се покажала како незначајна во една наша претходна студија и во студијата на Katarzana G. и соработниците.^(193,203) Објаснувањето за не-еозинофилна инфламација е дека еозинофилите се значајни ефекторни клетки, кои се вклучени во доцната, хроничната фаза на алергискиот одговор и не се забележуваат многу брзо по антиген провокација, бидејќи IL-33 кој е висок проинфламаторен цитокин игра клучна улога во раниот астматичен одговор.^(107,193,207)

Неутрофилната астма како посебен фенотип на астма, се карактеризира со послаб кортикостероиден одговор⁽¹⁰⁸⁾ Неутрофилите се сметаат за главни воспалителни клетки кај ХОББ (20-40%) но, покрај зголемени неутрофили може да имаат зголемен број на еозинофили во

спутумот и еозинофилна инфилтрација на дишните патишта, што дава сомнеж дека можеби се работи за Asthma COPD overlap. (203,209,210)

Инхалаторните кортикостероиди (ICS) се главен, прв избор во терапијата кај пациентите со астма. Кај пациентите со перзистентна и неконтролирана астма, кога ниските и средни дози на ICS неможат да овозможат добра контрола на болеста, има потреба да се додаде комбинираната терапија на ICS/ЛАБА. Значителен број на докази добиени од рандомизирани контролирани испитувања, укажуваат на тоа дека додавањето на LABA во постоечка ICS терапија е клинички поефикасно од зголемување на дозата на ICS како монотерапија. Податоците (добиени од 42 рандомизирани, двојно слепи студии кои вклучуваат над 23.000 пациенти) покажуваат дека не постои зголемен ризик за хоспитализација или смрт поврзана со астма и дека постои ниска инциденца на смртна причина поврзани со третманот кој го содржи LABA - формотеролот (со истовремена терапија со ICS) во споредба со терапијата што не содржи LABA. (15,189,190)

Терапијата со ICS/LABA кај пациентите со Asthma COPD overlap - АСО е докажано дека по 3 месечна употреба има сигнификатно подобрување на FEV1 компарирано со пациентите со ХОББ (хронична обструктивна белодробна болест).⁽¹⁹¹⁾

Сигнификатно подобрување на белодробната функција (FEV1) се потврди и во студиите на Woodruff P.G. и Sareh R со нивните соработници (167,169)

Интерлеукин-17A, чадот од цигари и оксидативниот стрес се дел од инфламаторниот процес кој се одвива во бронхијални епителни клетки на дишните патишта кај луѓето болни од астма и механизмот се уште не е докрај разјаснет. Интересен наод има во студијата на Angela M. и соработниците кои укажуваат дека IL-17A ги зголемува оксидативните маркери и третманот со комбинацијата beclometasone dipropionate/

formoterol го намалува оксидативниот стрес генериран кај бронхијалните епителни клетки од IL-17A и чадот од цигарите при пушењето.⁽¹⁹²⁾

Кај пациенти со умерена до тешка форма на астма, додавањето на Tiotropium bromide кон редовната анти-астматична, превентивна терапија, се покажаа како ефикасна, бидејќи резултатите од новите студии говорат дека доведува до подобрување на белодробната функцијата, намалување на ризикот од егзацербација, забавено влошување на болеста и подобрување на симптом скорот кај пациентите болни од астма. Со оглед на адитивните и синергистички ефекти обезбедени од страна на вкрстено делување на β_2 и мускаринските рецептори, тиотропиум може да претставува корисна алтернатива во терапевтскиот менаџмент кај неконтролираната астма. Безбедносниот профил на тиотропиум, се надополнува со неговата ефикасност, овозможува неговата употреба да се прошири и на педијатриската алергиска популација.⁽²¹⁹⁻²²¹⁾

Во иднина потребни се повеќе студии на човечки модели, за да го истражат неговиот ин виво анти-воспалителен ефект, неговата улога на медијаторите на инфламацијата, како и неговото влијание врз белите дробови, и на природниот тек на астмата.

Во две рандомизирани, плацебо контролирани студии во траење од 48-недели, додавањето на тиотропиум бромид 5 μg кон ICS + LABA анализирани со плацебо, докажаа дека оваа тројна терапија има подобар ефект и подобрување на контролата на болеста, подобра функција на белите дробови, FEV1 како и продолжување на времето до појава на егзацербацијата кај пациенти со неконтролирана астма^(222,223).

Анализа на 64 пациенти со лоша контрола на болеста и покрај третманот со високи дози ICS / LABA покажа дека воведувањето на тиотропиум кон терапијата, доведува до добра контрола на астмата во 42,2% од случаите, намалување на бројот на посети на доктор и бројот на хоспитализации во 46,9% и 50,0% од случаите, соодветно.⁽²²⁴⁾

Во литературата, нема студии кои го анализирале ефектот на Montelucast врз маркерите на инфламација, конкретно за IL-17 и IL-33. Но постојат студии кои го анализирале ефектот на Montelucast-от кај пациенти со астма.

Massafumiy и соработници, утврдиле дека Montelucast-от има ефект идентичен како ICS и делува на намалување на кашлицата кај пациенти со лесна и средна форма на астма.⁽²²⁵⁾

Ramsay во неговата студија докажал дека Montelucast-от ги намалува еозинофилите и маст клетките кај пациентите со астма⁽²²⁶⁾ што се покажа и во нашата студија.

Студија која анализираше деца од предшколска возраст, болни од астма, го потврдила добриот ефект на Montelucast-от, со намалување на симптомите, и потребата од ослеснувачки инхалатор⁽²²⁷⁾

Елена Ј. Јанева и соработници, го анализирале ефектот на двојната терапија ICS / LABA наспроти ICS / LABA и Montelucast врз IL-13 и FEV1 кај пациенти со астма во тек на 6 месеци терапија, и утврдиле дека пациентите кои примале ICS / LABA и Montelucast терапија имале подобар ефект, со сигнификатно намалување на IL-13 во серумот и сигнификатно зголемување на FEV1.⁽²²⁸⁾

Добра ефикасност на Montelucast-от може да се види кај посебни астма фенотипови, како што е аспирииската астма, астма предизвикана од напор, астма асоцирана со алергиски ринитис, визинг предизвикан од вируси, кај обезитас, кај астматичари кои пушат^(229,230)

Две студии направени на возрасни и деца, покажале дека Montelucast-от има поволен ефект и доведува до намалена употреба на Reliveri, подобрена белодробна функција, намалување на симптом скорот и намалување на АЕ.^(231,232) Во нашата студија, во третата група која беше на терапија со ICS /LABA и Montelucast, резултатите покажаа сигнификатно подобрување на симптомите на неделно ниво, споредбено

со останатите две тераписки опции, кај кои исто така имаа подобрување на скорот.

Како и со сите лекови за астма, терапевтскиот одговор на Montelucast-от е променлив, кај некои пациенти има добар ефект, додека кај други нема видно подобрување. Оваа хетерогеност во третманот на делување на Montelucast-от, најверојатно се должи, делумно, и на генетиката на пациентот.⁽²³³⁾ Оттука произлегува потребата за разбирање на хетерогеноста на астмата, кластерски анализи, молекуларна фенотипизација, следење на биомаркерите на инфламација и диференцијалните одговори на целните и нецелните терапии.

Virchow J. и соработници, анализирале 1681 пациенти со лесна и средна форма на неконтролирана астма третирани со ICS или ICS/LABA. Пациентите примале Montelucast 10 mg како дополнителна терапија и биле следени во 3, 6,9, и 12 месец. Тестот за контрола на астмата (ACT) кај пациентите кои примале дополнително Montelucast, покажал значително подобрување во симптомите на астма по 12 месеци третман кај сите пациенти во студијата, додека пациентите кои имале алергиски ринитис покажале подобри резултати во споредба со оние кои немале алергиски ринитис.⁽²³⁴⁾

Докази сугерираат дека пушењето на цигари го намалува ефектот на ICS и предизвикува производство на цистеинилни леукотриени, можеби преку индукција на COX-1, за што може да се очекува да ја влошува астмата. Овој факт, може да го оправда додавањето на Montelucast кај пушачи кај кои нема добра контрола на болеста.^(235,236)

Scichilone N. и соработници покажале дека Montelucast-от има подобар ефект кај постарите пациенти.⁽²³⁷⁾

Многу малиот број на студии во светот се мотив и инспирација за продлабочено истражувања на ова поле, на поголем број пациенти и подолг временски период.

Во секој случај доприносот на овој труд е во тоа што ги додефинира, а исто така и ја потврди успешноста на достапните применетите тераписки модалитети во нашата земја.

Денес во светот, најголем дел од новите тераписки опции кои влијаат директно на супримирањето, односно блокирањето на одделни интерлеукини се во фаза на клиничко истражување, освен anti IL-5, (mepolizumab) кој е FDA одобрен и е во употреба, согласно препораките на ГИНА ⁽¹⁵⁾ ги даде првичните ветувачки резултати за добра контрола на еозинофилната астма,

Новите анти-интерлеукини, пред се мислам на anti IL-17 и IL-23 кај астма, кои се моќни поттикнувачи на имунолошката активност се истакнуваат како атрактивни кандидати за откривање на различни тераписки модалитети особено нова таргетирана терапија.

Супримирањето на целата имунолошка реакција преку намаленото излучување на маркерите на инфламација, може да ни помогнат во поставувањето на правилна дијагноза, терапија, следење на еволуцијата и прогноза на астмата, но останува во иднина да ги видиме резултатите од студиите што следат.

ЗАКЛУЧОЦИ

Врз основа на добиените резултати во нашата студија, можеме да го заклучиме следното:

1. Во првата група вредноста на серумскиот IL-17 беше значајно покачен во однос на здравите испитаници и терапијата со ICS/LABA во период од 6 месеци, сигнификатно ја намали неговата вредност.
2. Во првата група, женските испитаници имаа несигнификатно зголемени вредности на серумскиот IL-17 на почетокот и по 6 месечна терапија споредено со машките испитаници.
3. Несигнификатно повисоки вредности на серумскиот IL-17 во првата група имаа постарите пациенти.
4. Пациентите што пушат, во првата група, имаа несигнификатно повисоки вредности на серумскиот IL-17 на почетокот и 6 месеци потоа.
5. Во првата група, на почетокот на студијата, повисоки вредности на серумскиот IL-17 корелираа со пониски вредности на FEV1, FVC и FEV1/FVC, додека по 6 месеци третман намалените вредности на серумскиот IL-17 корелираа со повисоки вредности на FEV1, FVC и FEV1/FVC, но статистички несигнификатно, односно незначајно.
6. Во првата група, корелацијата на IL-17 со еозинофилите беше несигнификатна, но позитивна, односно повисоки вредности на серумскиот IL-17 имаа пациентите со зголемени вредности на еозинофили во периферната крв на почетокот, додека по 6 месеци терапија со ICS/LABA, корелацијата на IL-17 со Ео беше сигнификатно значајна, намалените вредностите на серумскиот IL-17 позитивно корелираа со намалените вредности на еозинофили во периферната крв.

7. Несигнификатна беше разликата на вредностите на серумскиот IL-17 и бројот на неутрофили во периферна крв, кај пациентите од првата испитувана група на почетокот и 6 месеци потоа.
8. Разликата на вредностите на серумскиот IL-17 и вредноста на вкупниот IgE во серум, се покажа како несигнификатна кај пациентите од првата испитувана група на почетокот и 6 месеци потоа, иако на почетокот кај 12 пациенти беа регистрирани зголемени вредности на вкупен IgE и со терапија се намалиа кај 7 од нив.
9. Во првата група, повисоки вредности на серумски IL-17 беа поврзани со пониски вредности на Ц реактивен протеин и обратно, на почетокот и 6 месеци потоа, но без статистичка докажана сигнификатност.
10. Во првата група, беше анализиран витамин Д и беше докажано дека пациентите со намалени вредности на витамин Д имаат повисоки вредности на серумскиот IL-17 на почетокот на студијата, но без статистичка докажана сигнификатност.
11. Пациентите со позитивни кутани алерголошки тестови во првата група имаа повисоки вредности на серумски IL-17, но без статистичка докажана сигнификатност на почетокот на студијата.
12. Пациентите со негативен метахолински тест во првата група имаа несигнификатно повисоки вредности на серумски IL-17 на почетокот на студијата
13. Во првата група, корелацијата на серумскиот IL-17 и скорот од АСТ-от беше несигнификатна, иако кај пациентите со повисоки вредности на серумски IL-17 имаа помал скор на АСТ-от.
14. Сите пациенти имаа позитивен бронходилататорен тест.
15. Во првата група, пациентите со синуситис имаа повисоки вредности на серумски IL-17.

16. Во првата група, пациентите кои имаа акутна егзацербација во тек на студијата имаа несигнификатно повисоки вредности на серумски IL-17 споредено со пациентите без егзацербација.
17. Пациентите од првата група кои имаа симптоми на неделно ниво скор 2, на почетокот и по 6 месеци третман имаа несигнификатно повисоки вредности на серумски IL-17 споредено со пациентите кои имаа скор 1.
18. Во првата група, кај пациентите со акутна егзацербација, не се покажа поврзаност, односно корелација на акутната егзацербација со вредностите на Ц реактивниот протеин и неурофилите во периферната крв.
19. Во првата група, пациентите со позитивна фамилијарна анамнеза за астма, имаа несигнификатно повисоки вредности на серумски IL-17 споредено со пациентите со негативна фамилијарна анамнеза.
20. Вредноста на серумскиот IL-33, во првата група беше значајно покачен во однос на здравите испитаници како контролна група и терапија со ICS/LABA во период од 6 месеци, сигнификатно ја намали неговата вредност.
21. Женските испитаници, во првата група имаа несигнификатно зголемени вредности на серумскиот IL-33 на почетокот и по 6 месечна терапија споредено со машките испитаници.
22. Во првата група, несигнификатно повисоки вредности на серумскиот IL-33 имаа помладите пациенти.
23. Во првата група, несигнификатно повисоки вредности на серумскиот IL-33 имаа пациенти што не пушат, на почетокот и 6 месеци потоа.
24. Во првата група, на почетокот на студијата, повисоки вредности на серумскиот IL-33 корелираа со пониски вредности на FEV1, FVC и FEV1/FVC, и обратно, додека по 6 месеци, корелираа со повисоки вредности на FEV1, FVC и FEV1/FVC, и обратно, но статистички несигнификатно, односно незначајно.

25. Сигнификатно беа зголемени вредностите на серумскиот IL-33, во првата група кај пациенти со зголемена вредност на вкупниот IgE во серум на почетокот на терапијата.
26. Несигнификатна беше разликата на вредностите на серумскиот IL-33 и бројот на еозинофили и неутрофили во периферна крв, кај пациентите од првата испитувана група на почетокот и 6 месеци потоа.
27. Во првата група, статистички несигнификатна е корелацијата на Ц-реактивниот протеин со вредностите на серумскиот IL-33, но сепак со зголемувањето на Ц реактивниот протеин во серум, вредноста на серумскиот IL-33 се намалуваше, и обратното на почетокот и 6 месеци потоа.
28. Анализирани витамин Д, во првата група и беше докажано дека пациентите со намалени вредности на витамин Д имаат повисоки вредности на серумскиот IL-33 на почетокот на студијата, но без статистичка докажана сигнификатност.
29. Во првата група, пациентите со позитивни кутани алерголошки тестови и позитивен метахолински тест имаа повисоки вредности на серумски IL-33, но без статистичка докажана сигнификатност на почетокот на студијата.
30. Во првата група, корелацијата на серумскиот IL-33 и скорот од АСТ-от беше несигнификатна, иако кај пациентите со зголемени вредности на серумски IL-33 имаа помал скор на АСТ-от, и обратно, по 6 месечен третман.
31. Сите пациенти имаа позитивен бронходилататорен тест. Освен 1 пациент сите пациенти од оваа група имаа хроничен синуситис.
32. Во првата група, пациентите кои имаа акутна егзацербација во тек на студијата имаа несигнификатно повисоки вредности на серумски IL-33 споредено со пациентите без егзацербација.

33. Пациентите кои имаа симптоми на неделно ниво скор 2, во првата група на почетокот на студијата имаа несигнификатно повисоки вредности на серумски IL-33 споредено со пациентите кои имаа скор 1.
34. Во првата група, пациентите со позитивна фамилијарна анамнеза за астма, имаа несигнификатно повисоки вредности на серумски IL-33 споредено со пациентите со негативна фамилијарна анамнеза.
35. На почетокот на студијата, во првата група беше регистрирана негативна корелација помеѓу серумскиот IL-33 и серумскиот IL-17, односно едниот имаше повисоки вредности во однос на другиот. По 6 месечен третман корелацијата беше незначајна, но, позитивна, со намалување на едниот инфламаторен маркер се намалуваше и другиот, и обратно.
36. Во првата група терапијата со ICS/LABA во период од 6 месеци, сигнификатно ја намали вредноста на скорот на АСТ-от, односно сите пациенти од оваа група при влез во студијата имале неконтролирана астма, а по 6 месеци добро контролирана астма.
37. Терапијата со ICS/LABA во период од 6 месеци, во првата група, сигнификатно ја намали вредноста на вкупниот IgE од почетните вредности.
38. Во првата група, терапијата со ICS/LABA во период од 6 месеци, сигнификатно ја намали вредноста на еозинофилите и неутрофилите во периферната размаска, од почетните вредности.
39. Терапијата со ICS/LABA во период од 6 месеци, несигнификатно влијаеше на вредноста на Ц реактивниот протеин кај пациентите од првата група.
40. Во првата група, терапијата со ICS/LABA во период од 6 месеци, покажаа сигнификантно подобрување на белодробната функција, анализирана преку FEV1 и FVC параметрите.

41. Во втората група, вредноста на серумскиот IL-17 беше значајно покачен во однос на здравите испитаници и терапијата со ICS/LABA и Tiotropium bromide во период од 6 месеци, сигнификатно ја намали неговата вредност.
42. Женските испитаници имаа несигнификатно зголемени вредности на серумскиот IL-17 на почетокот на студијата, додека по 6 месечна терапија вредности на серумскиот IL-17 беа несигнификатно зголемени кај машките испитаници во втората група.
43. Во втората група, несигнификатно повисоки вредности на серумскиот IL-17 имаа постарите пациенти.
44. Несигнификатно повисоки вредности на серумскиот IL-17, во втората група, имаа пациенти што не пушат, на почетокот и 6 месеци потоа.
45. Во втората група, на почетокот на студијата, повисоки вредности на серумскиот IL-17 корелираа со пониски вредности на FEV₁, FVC. По 6 месеци третман поврзаноста се покажа статистички несигнификатна, односно незначајна.
46. Сигнификатна негативна беше разликата на вредностите на серумскиот IL-17 и вредноста на вкупниот IgE во серум, во втората група, на почетокот од студијата, додека по 6 месеци третман имаа несигнификатна позитивна корелација.
47. Несигнификатна беше разликата на вредностите на серумскиот IL-17 со бројот на еозинофили и неутрофили во периферна крв и Ц реактивниот протеин кај пациентите од втората испитувана група на почетокот и 6 месеци потоа, иако повисоки серумски вредности на IL-17 беа регистрирани кај пациентите со зголемени еозинофили и неутрофили, како и покачен Ц-реактивен протеин.
48. Во втората група, беше анализиран витамин Д и не беше докажана статистичка сигнификатност на намалените вредности на витамин Д со вредности на серумскиот IL-17 на почетокот на студијата.

49. Пациентите со позитивни кутани алерголошки тестови, во втората група, имаа повисоки вредности на серумски IL-17, но без статистичка докажана сигнификатност на почетокот на студијата.
50. Во втората група, пациентите со негативен метахолински тест имаа несигнификатно повисоки вредности на серумски IL-17 на почетокот на студијата
51. На почетокот на студијата, во втората група, корелацијата на серумскиот IL-17 и скорот од АСТ-от беше статистички несигнификатна, иако пациентите со повисоки вредности на серумски IL-17 имаа помал скор на АСТ-от, додека по 6 месеци третман позитивно корелираа.
52. Сите пациенти од втората група имаа позитивен бронходилататорен тест и синуситис.
53. Во втората група, пациентите кои имаа 2 акутни егзацербации во тек на студијата имаа несигнификатно повисоки вредности на серумски IL-17 споредено со пациентите без или со една егзацербација.
54. Пациентите од втората група кои имаа симптоми на неделно ниво скор 2 на почетокот на студијата имаа несигнификатно повисоки вредности на серумски IL-17 споредено со пациентите кои имаа скор 1.
55. Кај пациентите од втората група, не се покажа поврзаност на акутната егзацербација со вредностите на Ц реактивниот протеин и неурофилите во периферната крв на почетокот и по 6 месеци третман.
56. Во втората група, пациентите со позитивна фамилијарна анамнеза за астма, имаа несигнификатно повисоки вредности на серумски IL-17 споредено со пациентите со негативна фамилијарна анамнеза.
57. Во втората група вредноста на серумскиот IL-33 беше значајно покачен во однос на здравите испитаници како контролна група, и терапија со ICS/LABA и Tiotropium bromide во период од 6 месеци, статистички несигнификатно ја намали неговата вредност.

58. Во втората група, женските испитаници имаа несигнификатно зголемени вредности на серумскиот IL-33 на почетокот на студијата, додека по 6 месечна терапија вредности на серумскиот IL-33 беа несигнификатно зголемени кај машките испитаници.
59. Несигнификатно повисоки вредности на серумскиот IL-33 имаа помладите пациенти кај пациентите од втората група.
60. Во втората група, несигнификатно повисоки вредности на серумскиот IL-33 имаа пациенти што пушат на почетокот на студијата, додека 6 месеци потоа не се докажа позитивна сигнификатност.
61. Во втората група, на почетокот на студијата, повисоки вредности на серумскиот IL-33 корелираа со пониски вредности на FEV1, FVC, FEV1/FVC. Поврзаноста на почетокот, и по 6 месеци се покажа статистички несигнификатна, односно незначајна.
62. Во втората група, несигнификатна беше разликата на вредностите на серумскиот IL-33 со еозинофилите и неутрофилите, иако зголемениот број на еозинофили и неутрофили во крвта корелираа со зголемените вредности на IL-33 во серум, и обратно, пред и по терапија.
63. Серумските вредности на IL-33 не се разликуваа сигнификантно кај пациентите со зголемени и нормални вредности на вкупни IgE во серум, зголемени и нормални еозинофили и неутрофили во периферна крв, како и Ц реактивен протеин кај пациентите од втората испитувана група.
64. Во втората група, беше анализиран витамин Д и беше докажано дека пациентите со намалени вредности на витамин Д имаат пониски вредности на серумскиот IL-33 на почетокот на студијата, но без статистичка докажана сигнификатност.
65. Пациентите од втората група со позитивни кутани алерголошки тестови и позитивен метахолински тест имаа повисоки вредности на серумски IL-33, но без статистичка докажана сигнификатност на почетокот на студијата.

66. Во втората група, на почетокот на студијата, корелацијата на серумскиот IL-33 и скорот од АСТ-от беше статистички несигнификатна, иако пациентите со повисоки вредности на серумски IL-33 имаа помал скор на АСТ-от, додека по 6 месеци третман позитивно корелираа.
67. Сите пациенти од втората група имаа позитивен бронходилататорен тест и хроничен синуситис.
68. Во втората група, пациентите кои имаа 1 акутна егзацербација во тек на студијата имаа несигнификатно повисоки вредности на серумски IL-33.
69. Пациентите од втората група кои имаа симптоми на неделно ниво скор 2 на почетокот на студијата имаа несигнификатно повисоки вредности на серумски IL-33 споредено со пациентите кои имаа скор 1.
70. Во втората група, пациентите со позитивна фамилијарна анамнеза за астма, имаа несигнификатно повисоки вредности на серумски IL-33 споредено со пациентите со негативна фамилијарна анамнеза.
71. Во втората група на почетокот на студијата беше регистрирана позитивна корелација помеѓу серумскиот IL-33 и серумскиот IL-17, со зголемување на едниот инфламаторен маркер, се зголемуваше и другиот, додека по 6 месечен третман корелацијата беше незначајна негативна.
72. Терапијата со ICS/LABA и Tiotropium bromide, во втората група, во период од 6 месеци, сигнификатно ја намали вредноста на скорот на АСТ-от, односно сите пациенти од оваа група при влез во студијата имале неконтролирана астма, а по 6 месеци добро контролирана астма.
73. Во втората група, терапијата со ICS/LABA и Tiotropium bromide, во период од 6 месеци, сигнификатно ја намали вредноста на вкупниот IgE во однос на почетните вредности.
74. Терапијата со ICS/LABA и Tiotropium bromide, во период од 6 месеци, сигнификатно ја намали вредноста на еозинофилите и неутрофилите во периферната размаска, во однос на почетните вредности кај пациентите од втората група.

75. Во втората група, терапијата со ICS/LABA и Tiotropium bromide, во период од 6 месеци, несигнификатно влијаеше на вредноста на Ц реактивниот протеин.
76. Терапијата со ICS/LABA и Tiotropium bromide, во период од 6 месеци, покажаа сигнификатно подобрување на белодробната функција, анализирана преку FEV1 и FVC параметрите кај пациентите од втората група.
77. Во втората група, терапијата со ICS/LABA и Tiotropium bromide, не незначајно ги намали вредностите на калиум во серум.
78. Во третата група вредноста на серумскиот IL-17 беше значајно покачен во однос на здравите испитаници и терапијата со ICS/LABA и Montelukast во период од 6 месеци, сигнификатно ја намали неговата вредност.
79. Машките испитаници во третата група имаа несигнификатно зголемени вредности на серумскиот IL-17 на почетокот, а по 6 месечна терапија женските испитаници.
80. Во третата група, несигнификатно повисоки вредности на серумскиот IL-17 имаа постарите пациенти.
81. Несигнификатно повисоки вредности на серумскиот IL-17 имаа пациенти од третата група што пушат на почетокот и 6 месеци потоа.
82. Во третата група, на почетокот на студијата, повисоки вредности на серумскиот IL-17 корелираа со пониски вредности на FEV1, но статистички несигнификатно, односно незначајни.
83. Несигнификатна беше разликата на вредностите на серумскиот IL-17 и вредноста на вкупниот IgE во серум, кај пациентите од третата испитувана група на почетокот и 6 месеци потоа, иако зголемените вредности на вкупен IgE беа поврзани со зголемени вредности на серумскиот IL-17.
84. Во третата група, на почетокот на студијата, корелацијата на IL-17 со еозинофилите беше несигнификатна, но позитивна, односно повисоки вредности на серумскиот IL-17 имаа пациентите со зголемени вредности

на еозинофили во периферната крв на почетокот, додека по 6 месеци терапија корелацијата покажа статистичка сигнификантност, односно пониски вредности на IL-17 корелираа со пониски вредности на еозинифили.

85. Несигнификатна беше разликата на вредностите на серумскиот IL-17 и бројот на неутрофили во периферна крв, кај пациентите од третата испитувана група на почетокот и 6 месеци потоа.

86. Во третата група, на почетокот, повисоки вредности на серумски IL-17 беа поврзани со пониски вредности на Ц реактивен протеин и обратно, додека 6 месеци потоа корелацијата беше позитивна, но без статистичка докажана сигнификантност.

87. Несигнификатна беше разликата на вредностите на серумскиот IL-17 и витамин Д на почетокот на студијата кај пациентите од третата група.

88. Во третата група, пациентите со позитивни кутани алерголошки тестови имаа повисоки вредности на серумски IL-17, но без статистичка докажана сигнификантност на почетокот на студијата, додека оваа корелација се покажа како статистичка кај пациентите со позитивен метахолински тест.

89. Во третата група, корелацијата на серумскиот IL-17 и скорот од АСТ-от беше несигнификатна позитивна, односно пациентите со пониски вредности на серумски IL-17 имаа помал скор на АСТ-от.

90. Сите пациенти имаа позитивен бронходилататорен тест, додека 25 пациенти од третата група имаа хроничен синуситис.

91. Егзацербацијата на болеста немаше сигнификантно влијание на вредностите на IL-17 во групата третирана со ICS/LABA и Montelukast.

92. Во третата група, пациентите кои имаа симптоми на неделно ниво скор 2 на почетокот имаа несигнификатно повисоки вредности на серумски IL-17 споредено со пациентите кои имаа скор 1.

93. Акутната егзацербација во третата група не покажа поврзаност, односно корелација со вредностите на Ц реактивниот протеин и неурофилите во периферната крв.
94. Во третата група, пациентите со позитивна фамилијарна анамнеза за астма, имаа несигнификатно повисоки вредности на серумски IL-17 споредено со пациентите со негативна фамилијарна анамнеза.
95. Во третата група вредноста на серумскиот IL-33 беше значајно покачен во однос на здравите испитаници и терапијата со ICS/LABA и Montelukast во период од 6 месеци, сигнификатно ја намали неговата вредност.
96. Женските испитаници во третата група имаа несигнификатно зголемени вредности на серумскиот IL-33 на почетокот, а по 6 месечна терапија машките испитаници.
97. Во третата група, несигнификатно повисоки вредности на серумскиот IL-33 имаа постарите пациенти.
98. Несигнификатно повисоки вредности на серумскиот IL-33 имаа пациенти што не пушат, на почетокот и 6 месеци потоа кај пациентите од третата група.
99. Во третата група, на почетокот на студијата, статистички несигнификатна беше корелацијата на серумскиот IL-33 и вредностите на FEV1, FVC и FEV1/FVC, додека по 6 месеци терапија позитивно сигнификатно корелираше вредноста на IL-33 со FEV1 и FVC.
100. Несигнификатна беше разликата на вредностите на серумскиот IL-33 и вредноста на вкупниот IgE во серум, кај пациентите од третата испитувана група на почетокот и 6 месеци потоа, и покрај тоа што зголемените вредности на вкупен IgE беа поврзани со зголемени вредности на серумскиот IL-33.
101. Несигнификатна беше разликата на вредностите на серумскиот IL-33 и бројот на еозинофили и неутрофили во периферна крв, како и Ц

реактивен протеин кај пациентите од третата испитувана група на почетокот и 6 месеци потоа.

102. Во третата група, беше анализиран витамин Д и беше докажано дека пациентите со намалени вредности на витамин Д имаат повисоки вредности на серумскиот IL-33 на почетокот на студијата, но без статистичка докажана сигнификатност.
103. Пациентите со негативни кутани алерголошки тестови и негативен метахолинкси тест во третата група имаа повисоки вредности на серумски IL-33, но без статистичка докажана сигнификатност.
104. Во третата група, корелацијата на серумскиот IL-33 и скорот од АСТ-от беше несигнификатна, иако кај пациентите со пониски вредности на серумски IL-33 имаа помал скор на АСТ-от.
105. Сите пациенти имаа позитивен бронходилататорен тест и 25 од пациенти имаа хроничен синуситис.
106. Егзацербацијата на болеста немаше сигнификантно влијание на вредностите на IL-33 во групата третирана со ICS/LABA и Montelukast.
107. Во третата група, пациентите кои имаа симптоми на неделно ниво скор 2 на почетокот имаа несигнификантно повисоки вредности на серумски IL-33 споредено со пациентите кои имаа скор 1.
108. Пациентите од третата група кои имаа позитивна фамилијарна анамнеза имаа пониски вредности на серумски IL-33.
109. Во третата група беше регистрирана позитивна корелација помеѓу серумскиот IL-33 и серумскиот IL-17, со зголемување на едниот инфламаторен маркер, се зголемуваше и другиот, и обратно, на почетокот и по 6 месечен третман со ICS/LABA и Montelukast
110. Во третата група терапијата со ICS/LABA и Montelukast во период од 6 месеци, сигнификантно ја намали вредноста на скорот на АСТ-от, односно сите пациенти од оваа група при влез во студијата имале неконтролирана астма, а по 6 месеци добро контролирана астма.

111. Терапијата со ICS/LABA и Montelukast во период од 6 месеци, сигнификатно ја намали вредноста на вкупниот IgE и еозинофилите во периферната размаска од почетните вредности кај пациентите од третата група.
112. Во третата група терапијата со ICS/LABA и Montelukast, во период од 6 месеци, несигнификатно ја намали вредноста на неутрофилите од почетните вредности.
113. Терапијата со ICS/LABA и Montelukast во период од 6 месеци, сигнификатно влијаеше на вредноста на Ц реактивниот протеин во третата група.
114. Во третата група, терапијата со ICS/LABA и Tiotropium bromide, во период од 6 месеци, покажаа сигнификантно подобрување на белодробната функција, анализирана преку FEV1 и FVC параметрите.
115. Во третата група, терапијата со ICS/LABA и Tiotropium bromide, не незначајно ги намали вредностите на калиум во серум.
116. Вредностите на IL-17 беа сигнификатно повисоки во сите три групи на испитаници во однос на контролната група, а третата група се издвои со највисоки вредности.
117. Вредностите на IL-33 беа сигнификатно повисоки во сите три групи на испитаници во однос на контролната група, а првата група се издвои со највисоки вредности.
118. На почетокот на истражувањето пациентите од сите три испитувани групи имаа сигнификатно пониски вредности на FEV1 во однос на здравите испитаници од контролната група, третата група имаше пониски вредности од сите три групи. По 6 месеци третман првата група имаше највисоки вредности на FEV1 за 29% во однос на другите две групи.
119. Вредностите на вкупните IgE во серум беа сигнификатно повисоки во сите три групи на испитаници, а првата група се издвои со највисоки

вредности. По 6 месеци третман втората група имаше најниски вредности во однос на другите две групи.

120. Вредностите на АСТ-от кај сите пациенти на почетокот на студијата беа со пониска вредност, третата група имаше најниска вредност од сите три испитувани групи. По 6 месеци третман се постигна најдобар скор во втората испитувана група.

121. Вредноста на витамин Д на почетокот на студијата во сите три испитувани групи беше под 20ng/ml, третата група беше со најниски вредности.

122. Вредноста на еозинофилите во периферната крв во сите три испитувани групи беше сигнификатно зголемена во однос на вредноста од здравите испитаници, а првата група имааше поголеми вредности во однос на другите две групи.

123. Вредноста на неутрофилите во периферната крв, како и Ц реактивниот протеин во сите три испитувани групи беше сигнификатно зголемена во однос на вредноста од здравите испитаници, а третата група имааше поголеми вредности во однос на другите две групи.

124. Вредноста на Калиум несигнификатно беше променета по 6 месеци третман во ниту една од трите испитувани групи.

125. Испитаниците во третата група, покажаа дека имаат поголем број на АЕ и симптоми на неделно ниво со скор 2, во однос на другите две групи. По 6 месеци третман со ICS/LABA и Montelukast се постигна подобра контрола во однос на другите две терапевски опции.

126. Одредувањето на маркерите и медијаторите на инфламацијата кај астмата, можат да ни помогнат во правилно нејзино дефинирање, прецизно одредување на фенотипот и ендотипот, со што се олеснува точната дијагноза, изборот на терапија, следење на еволуцијата и секако прогнозата на болеста.

РЕЗИМЕ

Маркери на инфламација, нивната улога и значење во евалуацијата на дијагнозата, терапијата, еволуцијата и прогнозата кај болните од астма

Вовед: Астмата е хетерогена болест која се карактеризира со хронична инфламација на дишните патишта, пропратена со излучување на многубројни медијатори и маркери на инфламација кои се одговорни за клиничката слика на болеста.

Цел на студијата е одредување на улогата и значењето на маркерите на инфламација, особено новите и недоволно истражени IL-17 и IL-33, како и дефинирање на улогата на комбинирана терапија ICS/LABA и алтернативната или додатна терапија ICS/LABA и Tiotropium bromide и ICS/LABA и Montelukast кај болните со неконтролирана средна презистентна астма.

Материјал и методи: Во студијата беа вклучени 106 испитаници, поделени во четири групи. Првата група имаше 28 пациенти кои примаа комбинирана терапија ICS/LABA (beclometasone dipropionate/formoterol 100/6mcg) 2x2 инхалации дневно. Втората група имаше 28 пациенти, примаа ICS/LABA, 2x2 инхалации дневно и вклучен анти-холинергик Tiotropium bromide 5mcg дневно. Третата група со 28 пациенти, примаа ICS/LABA, 2x2 инхалации дневно и вклучен анти-леукотриен Montelukast 10mg дневно. Четвртата група броеше 22 здрави испитаници. Кај секој пациент пред започнување и по 6 месеци од терапијата беше земена анамнеза, физикален преглед и беа одредувани: FEV1, FVC, FEV1/FVC, нивото на IL-17 и IL-33 во серум, вкупни IgE во серум, комплетна лабораторија, CRP, еозинофили и неутрофили во периферна размаска, ЕКГ, РТГ на бели дробови и синуси, гасни анализи, Asthma Control Test (ACT), бронходилататорен и/или бронхопровокационен тест, кутани алерголошки тестови, одредување на пушачки статус, водење на дневник со бележење на дневни и ноќни симптоми, употреба на бета 2 агонисти, итна посета кај доктор поради влошување на астмата, примена на системски кортикостероиди, број на хоспитализации и број на акутни егзацербации (АЕ) во тек на 6 месеци од терапијата.

Резултати: добиените резултати ститистички беа обработени и покажаа дека нивото на IL-17 и IL-33 беше сигнификатно повисоко во сите три група на испитаници во однос на контролната група. На почетокот на студијата, сите астматичари имаа сигнификано пониски вредности на FEV1 во однос на здравите испитаници и по 6 месеци третман се покажа сигнификатно зголемување на FEV1, највисоко во првата група. Вкупниот IgE во серум беше сигнификатно повисок кај сите три групи на испитаници, а различните терапевски опции, доведоа до сигнификатно

намалување на нивната вредност, најзначајно во втората група. АСТ-от на почетокот на студијата, кај сите пациенти имаа пониска вредност, додека по 6 месеци третман се постигна значајно подобрување, највисоко во втората група. Вредноста на Витамин Д беше под 20ng/ml во сите три испитувани групи. Вредноста на еозинофилите и неутрофилите беа сигнификатно зголемени кај астматичарите споредено со вредноста на здравите испитаници. Испитаниците од третата група покажаа поголем број на АЕ и симптоми на неделно ниво со скор 2 во однос на другите две групи и терапијата со ICS/LABA и Montelukast постигна подобра контрола во однос на другите две терапевски опции.

Заклучок: доприносот на овој труд е во тоа што ги додефинира, а исто така и ја потврди успешноста на достапните применетите терапевски модалитети во нашата земја. Новите анти-интерлеукини, пред се anti - IL-17 и anti - IL-33 кај астмата се моќни поттикнувачи на имунолошката активност и се истакнуваат како атрактивни кандидати за откривање на различни терапевски модалитети, се со цел супримирањето на целата имунолошка реакција. Одредувањето на маркерите и медијаторите на инфламацијата кај астмата, можат да ни помогнат во правилно нејзино дефинирање, прецизно одредување на фенотипот и ендотипот, со што се олеснува точната дијагноза, изборот на терапија, следење на еволуцијата и секако прогнозата на болеста.

8. ЛИТЕРАТУРА

1. The Global Asthma Report 2014. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network. 2014.
2. Kian Fan Chung. Asthma—hope for the future? *Lancet* 2015; 385: 1273–75
3. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59(5):469-78.
4. Beasley R. The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA). Available from <http://www.ginasthma.org> 2004
5. World Health Organization. Global Surveillance, Prevention and Control of Chronic Respiratory Diseases. A Comprehensive Approach. Geneva: World Health Organization; 2007; 15-20
6. To T, Stanojevic S, Moores G, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* 2012; 12: 204
7. Centers for Disease Control and Prevention. Current Asthma Prevalence; 2013
8. Sears MR. Trends in the prevalence of asthma. *Chest*. 2014; 145(2):219-25.
9. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Global Atlas on Asthma, The asthma epidemic global and time trends of asthma in adults 2013; 10-13
10. R.H. Dougherty and John V. Fahy, Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype *Clin Exp Allergy*. 2009;39(2):193–202.
11. Gjorcev A. Makedonski nacionalen plan i program za dijagnostika i lekuvanje na bronhialnata asthma - realnost i vizija, 1996
12. Cvetanov V. Alergiskite bolesti vo R.Makedonija, 2006;151-174
13. Accordini S et al. Poor control increases the economic cost of asthma. A multicentre population-based study. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;141(2):189-98.
14. Rossiter LF et al. The impact of disease management on outcomes and cost of care: a study of low-income asthma patients. *Inquiry*, 2000;37:188–202.
15. Global Initiative for Asthma (GINA), GINA Report 2017, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, updated 2017 <http://www.ginasthma.org>
16. Von Mutius E, Drazen JM. A patient with asthma seeks medical advice in 1828, 1928, and 2012. *N Engl J Med* 2012;366:827-834 London: Richard Wilkin, 1698.
17. Marketos SG, Ballas CN. Bronchial asthma in the medical literature of Greek antiquity. *J Asthma*. 1982;19(4):263-9.
18. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in Allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(6):1139-46.
19. Burke W, Fesinmeyer M, Reed K, et al. Family history as a predictor of asthma risk. *Am J Prev Med* 2003;24:160–9
20. Bunyavanich S, Schadt EE. Systems biology of asthma and allergic diseases: A multiscale approach. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(1):31-42
21. Calderón MA. Et al. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(1):38-48.
22. Eggleston PA. Improving indoor environments: reducing allergen exposures. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(1):122-6
23. Postma DS, Kerkhof M, Boezen HM, Koppelman GH. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: common genes, common environments? *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(12):1588-94.
24. Ober C, Vercelli D. Gene-environment interactions in human disease: nuisance or opportunity? *Trends Genet* 2011;27:107-115.

25. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 2008;8:169-182.
26. March ME, Sleiman PM, Hakonarson H. Genetic polymorphisms and associated susceptibility to asthma. *Int J Gen Med* 2013;6:253-265.
27. Dixon AL, et al. A genome-wide association study of global gene expression. *Nat Genet* 2007;39:1202–1207
28. Holloway JW, Jongepier H, Beghe B et al. The genetics of asthma. *Eur Respir Mon* 2003;8(23):26-48
29. Barnes KC. Atopy and asthma genes ± where do we stand? *Allergy* 2000;55: 803-817
30. Denham S, Koppelman GH, Blakey J, et al. Meta-analysis of genome-wide linkage studies of asthma and related traits. *Respir Res* 2008;9:38
31. Carole Ober, Tsung-Chieh Yao. The Genetics of Asthma and Allergic Disease: A 21st Century Perspective. *Immunol Rev.* 2011 Jul; 242(1): 10–30
32. Noguchi et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; Vol 172. pp 183–188
33. Teerlink CC, Camp NJ, Bansal A, et al. Significant evidence for linkage to chromosome 5q13 in a genome-wide scan for asthma in an extended pedigree resource. *Eur J Hum Genet* 2009;17:636–643.
34. Nicolae D, Cox NJ, Lester LA, et al. Fine mapping and positional candidate studies identify HLA-G as an asthma susceptibility gene on chromosome 6p21. *Am J Hum Genet* 2005;76:349–357.
35. P.A. Mahesh. Unravelling the role of ADAM 33 in asthma: *Indian J Med Res* 2013; 137(3): 447–450
36. Ferreira MA, O’Gorman L, Le Souef P, et al. Robust estimation of experiment-wise P values applied to a genome scan of multiple asthma traits identifies a new region of significant linkage on chromosome 20q13. *Am J Hum Genet* 2005;77:1075–1085
37. Blekic M, Kljaic Bukvic B, Aberle N, et al. 17q12-21 and asthma: interactions with early-life environmental exposures *Allergy Asthma Immunol* 2013;110(5):347-353.
38. Halapi E, et al. A sequence variant on 17q21 is associated with age at onset and severity of asthma. *Eur J Hum Genet* 2010;18:902–908.
39. Bouzigon E, et al. Meta-analysis of 20 genome-wide linkage studies evidenced new regions linked to asthma and atopy. *Eur J Hum Genet* 2010; 18:700–706.
40. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:44-50.
41. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006;368:804-13
42. Wenzel. *AJRCCM* 2005;172:149-160
43. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clinical & Experimental Allergy* 2011;1-9.
44. Lo’tvall J, Akdis CA, Bacharier LB, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(2):355–60.
45. Berry M, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax* 2007;62:1043-9.
46. Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet* 1999;353:2213-4.
47. Gibson PG. Inflammatory phenotypes in adult asthma. *Clin Respir J* 2009;3(4):198-206.
48. Bousquet J, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:926-38.
49. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008;372:1107-19.

50. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, et al. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: a meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):676–81.
51. Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, et al. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J*. 2006;27:615–26.
52. Farrant J, Brice H, Fowler S. Fungal sensitisation in severe asthma is associated with the identification of *Aspergillus fumigatus* in sputum. *J Asthma*. 2016;53(7):732–5.
53. Denning DW, O'Driscoll BR, Powell G, et al. Randomized controlled trial of oral antifungal treatment for severe asthma with fungal sensitization: the Fungal Asthma Sensitization Trial
54. (FAST) study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(1):11–8.
55. Walford HH, Doherty TA. Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. *J Asthma Allergy*. 2014;7:53–65.
56. Helenius I, Lumme A, Haahtela T. Asthma, airway inflammation and treatment in elite athletes. *Sports Med*. 2005;35(7):565–74.
57. Pelaia G, Vatrella A, Busceti MT, et al. Cellular mechanisms underlying eosinophilic and neutrophilic airway inflammation in asthma. *Mediat Inflamm*. 2015;879783:1–8.
58. Polosa R, Thomson NC. Smoking and asthma: dangerous liaisons. *Eur Respir J*. 2013;41:716–26.
59. Newcomb DC, Stokes-Peebles R Jr. Th17-mediated inflammation in asthma. *Curr Opin Immunol*. 2013;25(6):1–12.
60. Al-ramil W, Pre'fontaine D, Chouiali F, et al. Th17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(5):1185–7.
61. Yang XO, Chang SH, Park H, et al. Regulation of inflammatory responses by IL-17F. *J Exp Med*. 2008; 205(5):1063–75.
62. P.J.Barnes. Pathophysiology of asthma. *Eur. Respir. Mon* 2003; 23,84–113
63. Thomas MJ, Kemeny DM, Novel CD4 and CDS T-cell subsets. *Allergy* 1998;53:1122-1132.
64. Heard BE, Hossain S. Hyperplasia of bronchial muscle in asthma. *J. Pathol*. 1973;110:319-31.
65. Shiels IA, Bowler SD, Taylor SM. Airway smooth muscle proliferation in asthma: the potential of vascular leakage to contribute to pathogenesis. *Med. Hypotheses* 1995;45:37-40
66. Brewster CE, et al. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol* 1990;3:507-11
67. Dirkje S. Postma, Wim Timens. Remodeling in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Thoracic Society* 2006; 3(5) 434-439.
68. Christopher L, et al. Effect of bronchoconstriction on Airway Remodeling in Asthma. *N Engl J Med* 2011;364:2006-2015
69. Holgate ST. The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Immunol Rev* 2011;242:205-219
70. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Global Atlas on Asthma, The underlying mechanisms of asthma 2013; 31-33
71. Parnes PJ. Cytokine modulators as novel therapies for asthma. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002;42:81-98.
72. Ngoc PL, Gold DR, Tzianabos AO, Weiss ST, Celedón JC. Review Cytokines, allergy, and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5(2):161-6.
73. Finkelman FD, Hogan SP, Hershey GK, Rothenberg ME, Wills-Karp M. Importance of cytokines in murine allergic airway disease and human asthma. *J Immunol* 2010;184:1663–1674

74. Abbas AK, Lichtman Ah, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology, 4th ed., 2000, 235-69
75. Roitt IM, and Delves PJ. Essential Immunology, 10th ed., 2001, 177-199
76. Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(3):450-63.
77. Akbari O, et al. CD4⁺ invariant T-cell-receptor⁺ natural killer T cells in bronchial asthma. *N Engl J Med* 2006; 354(11):1117-29.
78. Zhu J, Hidehiro Y, William E.P. Differentiation of effector CD4 T cell populations. *Annu Rev Immunol*. 2010; 28: 445–489.
79. Bart N. Lambrecht, Henk C. Hoogsteden, Zuzana Diamant. The immunological basis of asthma. 2003; 53-73
80. Rouvier E, Luciani MF, Mattei MG, et al. CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. *J Immunol* 1993; 150(12): 5445-5456.
81. Martti L., Anders L. The IL-17 Family of Cytokines - Applications in Respiratory Medicine and Allergology *Inflammation & Allergy Drug Discovery* 2008, 2, 82-91
82. Kawaguchi M, Onuchic LF, Li XD, et al. Identification of a novel cytokine, ML-1, and its expression in subjects with asthma. *J Immunol* 2001; 167(8): 4430-4435.
83. Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 2004; 21(4): 467-476.
84. Mio K., Fumio K., Junichi F. et al. Role of Interleukin-17F in Asthma. *Inflammation & Allergy*, 2009; 8(5): 383-389(7)
85. Julie C., Faouzi B., Guillaume M. IL-17 in Severe Asthma. Where Do We Stand? *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Nov 15;190(10):1094-101
86. Murdoch JR, Lloyd CM. Resolution of allergic airway inflammation and airway hyperreactivity is mediated by IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:464–476.
87. Pichavant M, Goya S, Meyer EH, et al. Ozone exposure in a mouse model induces airway hyperreactivity that requires the presence of natural killer T cells and IL-17. *J Exp Med* 2008;205:385–393.
88. Scanlon ST, McKenzie ANJ. Type 2 innate lymphoid cells: new players in asthma and allergy. *Curr Opin Immunol*, 2012;24:707–712
89. Yu S, Kim HY, Chang Y-J, et al. Innate lymphoid cells and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:943–950
90. Taylor PR, Roy S, Leal SM Jr, Sun Y, Howell SJ, Cobb BA, Li X, Pearlman E. Activation of neutrophils by autocrine IL-17A-IL-17RC interactions during fungal infection is regulated by IL-6, IL-23, ROR γ t and dectin-2. *Nat Immunol* 2014;15:143–151
91. Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 821-852
92. Linden A. A role for the cytoplasmic adaptor protein Act1 in mediating IL-17 signaling. *Sci STKE* 2007; (398): re4
93. Linden A, Hoshino H, Laan M. Airway neutrophils and interleukin-17. *Eur Respir J* 2000; 15(5): 973-977.
94. Laan M, Linden A. IL-17 as a potential target for modulating airway neutrophilia. *Curr Pharm Des* 2002; 8(20): 1855-1861
95. Linden A, Laan M, Anderson GP. Neutrophils, interleukin-17A and lung disease. *Eur Respir J* 2005; 25(1): 159-172.
96. Linden A. Role of interleukin-17 and the neutrophil in asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 126(3): 179-184

97. Al-Ramli W, Préfontaine D, Chouiali F, et al. T(H)17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1185–1187
98. Moore WC, Hastie AT, Li X, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1557–1563.
99. Molet S, Hamid Q, Davoine F, et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(3): 430
100. Borish L, Steinke JW. Interleukin-33 in asthma: how big of a role does it play? *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11: 7-11.
101. Schmitz J, Alexander O, Elizabeth O, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces Thelper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005; 23: 479-90.
102. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 827-40.
103. Miller AM. Role of IL-33 in inflammation and disease. *J Inflamm* 2011; 8: 22.
104. Clare M L. IL-33 family members and asthma – bridging innate and adaptive immune responses. *Current Opinion in Immunology* 2010, 22:800–806
105. Zhang HQ, Wu LF, Sun ZL. Serum levels of IL33 and IL5 in patients with allergic rhinitis and bronchial asthma. *Journal of Zhejiang Medicine* 2013; 35: 1755-6
106. Rui Li., Gang J., Ruiqi Y. et al. Interleukin-33 and receptor ST2 as indicators in patients with asthma: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(9):14935-14943
107. Keisuke O, Susumu N., Kenji M. et al. IL-33 and Airway Inflammation Allergy. *Asthma Immunol Res.* 2011 Apr; 3(2): 81–88.
108. Bartosz S., Mariola K.S., Peter K. et al. IL-33 Exacerbates Eosinophil-Mediated Airway Inflammation *J Immunol*; 2010, 185 (6) 3472-3480
109. Ma XY, Luo YL, Lai WY. IL-33 levels in peripheral blood plasma and sputum of patients with bronchial asthma and their correlation with symptoms of patients, pulmonary function, and eosinophil numbers. *J Third Mil Med Univ* 2011; 33: 1526-9.
110. Jing Ch. Yue F.X., Ma Z.Z. et al. IL-33 Signaling in Lung Injury; *Transl Perioper Pain Med.* 2016 ; 1(2): 24–32
111. Hye Y.K., Rosemarie H.D., Dale T. U. The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity. *Nature Immunology* 2010; 11, 577–584
112. Akuthota P, et al. Immunoregulatory roles of eosinophils: a new look at a familiar cell. *Clinical & Experimental Allergy.* 2008: 1254–1263,
113. Wardlaw AJ. Molecular basis for selective eosinophil trafficking in asthma: a multistep paradigm. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:917–926.
114. Christodoulou P, Cameron L, Durham S, et al. Molecular pathology of allergic disease II: Upper airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:211- 223.
115. Seminario MC, Gleich GJ. The role of eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Curr Opin Immunol* 1994;6:860-864
116. Madeleine E. Neutrophils in asthma pathophysiology. *Current Allergy and Asthma Reports*, 2003; 3(2),159–165
117. J Monteseirín. Neutrophils and Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; Vol. 19(5): 340-354
118. Radeau T, Chavis C, Damon M, et al. Enhanced arachidonic acid metabolism and human neutrophil migration in asthma. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1990;41:131-8.

119. Hiraguchi Y, Nagao M, Hosoki K, et al. Neutrophil proteases activate eosinophil function in vitro. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;146(suppl 1):16-21.
120. Rabier M, Damon M, Chanez P, Mencia Huerta JM, Braquet P, Bousquet J, Michel FB, Godard Ph. Neutrophil chemotactic activity of PAF, histamine, and neuromediators in bronchial asthma. *J Lipid Mediator*. 1991;4:265-75.
121. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Noneosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax*. 2002;57:643-8
122. Platts Mills TAE. The role of immunoglobulin E in allergy and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:S1-S5.
123. Wouters EF. The systemic face of airway diseases: the role of C-reactive protein. *Eur Respir J* 2006; 27: 877-9. 2.
124. Fahy JV, Corry DB, Boushey HA. Airway inflammation and remodeling in asthma. *Cur Opin Pulm Med* 2000; 6: 15-20. 3.
125. Mahmoud M. Alireza F., Amin H. et. al. erum C-reactive protein in asthma and its ability in predicting asthma control, a case-control study. *Caspian J Intern Med* 2016; 7(1):37-42
126. Standardisation of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(3):1107-36.
127. Standardized lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:1-100.
128. Cockcroft DW. Bronchoprovocation methods: direct challenges. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24(1):19-26.
129. Спироски М. и соработници. Имунолошки Практикум. Институт за имунобиологија и хумана генетика, Медицински факултет, Универзитет "Св Кирил и Методиј", Скопје, 2006:116-186
130. Grozdanova A, Matevska N. Imunologija so imunohemija: prakticna nastava. *Farmaceutski fakultet* 2011/2012:37-40
131. Cots P, Pena J, Botey J. Et al. Determination of total and specific IgE using UNICAP 100: comparative study with the CAP system. *Allergologia et immunopathologia*. 1997;26(5):223-7. 14.
132. Nathan RA, Sorkness C, Li JT, et al. Development of the Asthma Control Test (ACT). *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:S214
133. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26(5):948-68.
134. American Thoracic Society: Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 161, No. 1 (2000), pp. 309-329
135. Allergen standardization and skin tests. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology*. *Allergy*. 1993;48:82–48.
136. Ioana A., Cristina C., Costel A. Mariana A. Increased serum IL-17 is an independent risk factor for severe asthma. *Respiratory Medicine* (2010) 104, 1131e1137
137. Close S. Molet, Q. Hamid, F. Davoine, E. Nutku, et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol*, 108 (3) (2001), pp. 430-438
138. Dawn C.N. R. Stokes P. Th17-mediated inflammation in asthma. *Current Opinion in Immunology* 2013, 25:755–760
139. Yui-Hsi W. Kui Sh.V. Bo L. et al. A novel subset of CD4+ TH2 memory/effector cells that produce inflammatory IL-17 cytokine and promote the exacerbation of chronic allergic asthma. *JEM Home* 2010 : 207 (11): 2479

140. Ting Z, Xiji H, Yun Z, et al. Association between Th17-related inflammatory cytokines and asthma: a case-control study. *Scientific reports* 2017; 7: 15502
141. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature medicine* 2012; 18(5): 716-725
142. Masouma M., Mohammad S., Fateme Z, Morteza S. Serum Levels of IL-17A Increase in Asthma But Don't Correlate with Serum Level of IgE and Asthma Severity. *International Journal of Medical Laboratory* 2015;2(1):25-33.
143. Robinson D.S. The role of the T cell in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(6): 1081-91; quiz 1092-3.
144. Iwakura Y, Nakae S, Saijo S, Ishigame H. The roles of IL-17A in inflammatory immune responses and host defense against pathogens. *Immunological Reviews* 2008; 226: 57-79.
145. Shalaby K.H and J.G Martin. Overview of asthma; the place of the T cell. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10(3): 218-25. [13].
146. Shean J.A and John F.A. TH17 cells in asthma and inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta* 2011; 1066-1079.
147. Takehiro H., Hitosi U., Akio M., Hirokazu K. Increased serum IL-17A and Th2 cytokine levels in patients with severe uncontrolled asthma. *European Cytokine Network* 2017; 28 (1) pp 8-18
148. Souwer Y, Szegedi K, Kapsenberg ML, de Jong EC. IL-17 and IL-22 in atopic allergic disease. *Curr Opin Immunol* 2010; 22: 821-6. 14.
149. Ciprandi G, De Amici M, Murdaca G, et al. Serum interleukin17 levels are related to clinical severity in allergic rhinitis. *Allergy* 2009; 64: 1375-8. 15.
150. Agache I, Ciobanu C, Agache C, Anghel M. Increased serum IL17 is an independent risk factor for severe asthma. *Respir Med* 2010; 104: 1131-7.
151. Doe C, Bafadhel M, Siddiqui S, et al. Expression of the T helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD. *Chest* 2010; 138: 1140-7.
152. Wang YH, Wills-Karp M. The potential role of interleukin-17 in severe asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11: 388-94.
153. Chesne J, Braza F, Mahay G, Brouard S, Aronica M, Magnan A. IL-17 in severe asthma. Where do we stand? *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 1094-101.
154. Chambers ES, Nanzer AM, Pfeffer PE, et al. Distinct endotypes of steroid-resistant asthma characterized by IL-17A(high) and IFN γ (high) immunophenotypes: potential benefits of calcitriol. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 138: 628-37.
155. Bullens DM, Truyen E, Coteur L, Dilissen E, Hellings PW, Dupont LJ, et al. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: Linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? *Respir Res* 2006;7:135
156. Hong L, Bing L, Xing-jia Q., et al. Serum IL-17 & eotaxin levels in asthmatic patients with allergic rhinitis. *Pak J Med Sci.* 2016; 32(3): 700-704
157. Foqia N., Nadeem A., Faheem Sh., et al. Correlation of Serum IL-17 with Level of Vitamin D and IgE in Asthmatic Patients. *British Journal of Pharmaceutical Research*, 2016;11(1): 1-8,
158. Resende P.E, Todo-Bom A, Loureiro C, et al. Asthma and rhinitis have different genetic profiles for IL13, IL17A and GSTP1 polymorphisms. *Rev Port Pneumol.* 2017;23(1):10-16
159. Makihara S, Okano M, Fujiwara T, Noda Y, Higaki T, Miyateke T, et al. Local expression of interleukin-17a is correlated with nasal eosinophilia and clinical severity in allergic rhinitis. *Allergy Rhinol (Providence).* 2014;5:22-7
160. Eyerich S, Eyerich K, Cavani A, Schmidt-Weber C. IL-17 and IL-22: siblings, not twins. *Trends Immunol.* 2010;31:354-61

161. Schmitt V, Rink L, Uciechowski P. The Th17/Treg balance is disturbed during aging. *Exp Gerontol.* 2013;48:1379-1386.
162. Birmingham JM, Gillespie VL, Srivastava K, Li XM, Busse PJ. Influenza A infection enhances antigen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in young but not aged mice. *Clin Exp Allergy.* 2014;44:1188-1199.
163. Dunn M.R., Busse J.P. Wechsle E.M. Asthma in the elderly and late-onset adult asthma. *Allergy.* 2018;73:284–294.
164. Paula J. Busse, Sameer K. Mathur, Age-related Changes in Immune Function: Impact on Airway Inflammation *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Oct; 126(4): 690–701.
165. Mark S. Charles Mc Sh. Rekha Ch., Smoking in Asthma Is Associated with Elevated Levels of Corticosteroid Resistant Sputum Cytokines—An Exploratory Study *PLoS One.* 2013; 8(8): e71460.
166. Michelle L. M. Keven M R., John F. A. A tale of two cytokines: IL-17 and IL-22 in asthma and infection. *Expert Rev Respir Med.* 2014; 8(1): 25–42.
167. P.G. Woodruff, B. Modrek, D.F. Choy, G. et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma, *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2009;180:388–395
168. Shean J. Aujla, John F. Alcorn. TH17 cells in asthma and inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta* 1810 (2011) 1066–1079
169. Sareh R. J., Mahesh P A, Jayaraj B S, et al. Serum Levels of IL-10, IL-17F and IL-33 in Patients with Asthma: A Case-Control Study. *Journal of Asthma*, 2014; 51(10):1004-13
170. Ian P. Lewkowich. IL-17A in Asthma - A Question of Severity. *Lewkowich J Clin Cell Immunol* 2011, 2:2
171. Wilson RH, Whitehead GS, Nakano H, Free ME, Kolls JK, et al. Allergic sensitization through the airway primes Th17-dependent neutrophilia and airway hyperresponsiveness. *2009 Am J Respir Crit Care Med* 180: 720-730.
172. Kamath AV, Pavord ID, Ruparelia PR, Chilvers ER. Is the neutrophil the key effector cell in severe asthma? *Thorax* 2005; 60:529–30.
173. Schmidt-Weber, C.B., Akdis, M., Akdis, C.A. 2007. TH17 cells in the big picture of immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 120:247-254.
174. Peter J. Barnes The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest.* 2008;118(11):3546–3556
175. Maite M., Gabriele H., Koen Van C., et al. Sputum IgE and Cytokines in Asthma: Relationship with Sputum Cellular Profile. *PLOS ONE* 2013;8(3)-e58388
176. Elena J. Jovanovska, Dejan D., Biserka J.K., Gorica B. et al. Vitamin D, Inflammation and Lung Function In Patients with Severe Uncontrolled Asthma. *Open Access Maced J Med Sci.* 2017 Dec 15; 5(7):899-903.
177. Sandhu MS, Casale TB. The role of vitamin D in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105:191-199
178. Felicia M.A., Giovanni S.M. Allan R.E. Vitamin D Insufficiency and Asthma Severity in Adults From Costa Rica. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013;5(5):283-
179. Matheu V, Bäck O, Mondoc E, Issazadeh-Navikas S. Dual effects of vitamin D-induced alteration of TH1/TH2 cytokine expression: enhancing IgE production and decreasing airway eosinophilia in murine allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:585-92.
180. Anna Bonanno, Sebastiano G. Stefania La G. et al. 25-Hydroxyvitamin D, IL-31, and IL-33 in Children with Allergic Disease of the Airways *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: ID 520241

181. Nancy E L., Augusto L., Catherine M H., Scott W. Vitamin D, the immune system and asthma. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009 November ; 5(6): 693–702
182. Esnault S , Kelly E. A. B., Nettenstrom L. M. et al. 2012. Human eosinophils release IL-1 β and increase expression of IL-17A in activated CD4+ T lymphocytes *Clinical & Experimental Allergy*, 42, 1756–1764
183. I. Bajoriuniene, K. Malakauskas, S. Lavinskiene, J. Jeroch, E. Gasiuniene, and A. Vitkauskiene, “Response of peripheral blood Th17 cells to inhaled dermatophagoides pteronyssinus in patients with allergic rhinitis and asthma,” *Lung*, 2012: 190, pp. 487–495
184. Hashimotoa T, Akiyamaa K, Kobayashib N, Moria A. Comparison of IL-17 production by helper T cells among atopic and nonatopic asthmatics and control subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;137:51–54
185. D. M. A. Bullens, E. Truyen, L. Coteur et al., “IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx?” *Respiratory Research*, 2006;7: 135
186. Zhao Y, Yang J, Gao Y, Guo W. Th17 immunity in patients with allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 151: 297–307
187. Wang YH, Voo KS, Liu B, et al.. A novel subset of CD4(+) T(H)2 memory/effector cells that produce inflammatory IL-17 cytokine and promote the exacerbation of chronic allergic asthma. *J Exp Med*. 2010 Oct 25; 207(11):2479-91
188. J Chakir, J Shannon, S Molet, M Fukakusa, et al. Airway remodeling-associated mediators in moderate to severe asthma: Effect of steroids on TGF- β , IL-11, IL-17, and type I and type III collagen expression. *J Allergy Clin Immunol*, 111 (2003), pp. 1293-1298
189. Michael T. David H. R. B. Beghé Leonardo F. Inhaled corticosteroid and long-acting β 2-agonist pharmacological profiles: effective asthma therapy in practice. *Respiratory Medicine* (2012) 106(S1), S9–S19
190. Nelson H, Bonuccelli C, Radner F, Ottosson A, Carroll KJ, Andersson TL, et al. Safety of formoterol in patients with asthma: combined analysis of data from double-blind, randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:390 96, e8.
191. Suh-Y. Lee, Hye Y. P. Eun K.K, Seong Y. L. et al. Combination therapy of inhaled steroids and long-acting beta2-agonists in asthma–COPD overlap syndrome. *International Journal of COPD* 2016;11 2797–2803
192. Angela M. M., Giulia A., Giusy D.A. et al. Beclomethasone dipropionate and formoterol reduce oxidative/ nitrosative stress generated by cigarette smoke extracts and IL-17A in human bronchial epithelial cells. *European Journal of Pharmacology* 718 (2013) 418–427
193. Elena J. J. Angelko Gj. Biserka K. Gorica B. Role and clinical significance of IL-33 in patients with asthma. *Mak Med Pregled* 2017; 71(1): 50-55
194. Li QY, Huang XX, Zhang HY. Significance of changes of serum interleukin in patient with acute attack of bronchial asthma. *China Medicine*. 2013;8:1556–7.
195. Glück J, Rymarczyk B, Rogala B. Serum IL-33 but not ST2 level is elevated in intermittent allergic rhinitis and is a marker of the disease severity. *Inflamm Res* 2012; 61: 547-50.
196. Brittany M. Salter et al. IL-25 and IL-33 induce Type 2 inflammation in basophils from subjects with allergic asthma; *Respiratory Research* 2016;17:5
197. Guo Z, Wu J, Zhao J, et al. IL-33 promotes airway remodeling and is a marker of asthma disease severity. *J Asthma*. 2014 Oct;51(8):863-9

198. Sei W.K. Chin K.R Ki U. Kim, Sang H. L. Factors associated with plasma IL-33 levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD* 2017;12 395–402
199. Katarzyna G., Patrycja N.G., Magdalena P..G. et al. Comparative Study of IL-33 and IL-6 Levels in Different Respiratory Samples in Mild-to-Moderate Asthma and COPD. : *Journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2018;0:0-10
200. Tooba M. Hamid A. Mohsen R et al. Comparison of Interleukin-33 Serum Levels in Asthmatic Patients with a Control Group and Relation with the Severity of the Disease. *Int J Prev Med*. 2017; 8: 65.
201. Komai-Koma M, Brombacher F, Pushparaj PN, Arendse B, et al. Interleukin-33 amplifies IgE synthesis and triggers mast cell degranulation via interleukin-4 in naïve mice. *Allergy*. 2012;67:1118–26.
202. Azazi EA, Elshora AE, Tantawy EA, Elsayd MA. Serum levels of interleukin-33 and its soluble receptor ST2 in asthmatic patients. *Egypt J Chest Dis*. 2014;63:279–84
203. Katarzyna G., Magdalena P.G. Patrycja N.G. Krzysztof G. Rafał K. Eosinophilic and Neutrophilic Airway Inflammation in the Phenotyping of Mild-to-Moderate Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease COPD: *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2017; 14 (2) 181-189
204. Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, Wilson SJ, Puddicombe SM, Lordan JL. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(2 Pt 1): 193–204.
205. Simpson JL, McElduff P, Gibson PG. Assessment and reproducibility of non-eosinophilic asthma using induced sputum. *Respiration* 2010; 79(2):147–151. 7.
206. Schleich FN, Manise M, Sele J, Henket M, Seidel L, Louis R. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm Med* 2013; 13:11.
207. Pecaric-Petkovic T, et al. Human basophils and eosinophils are the direct target leukocytes of the novel IL-1 family member IL-33; *Blood*. 2009 Feb 12; 113(7):1526-34.
208. Wood LG, Baines KJ, Fu J, Scott HA, Gibson PG. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest* 2012; 142(1):86–93.
209. Saha S, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis* 2006; 1(1):39–47.
210. Eltboli O, Mistry V, Barker B, Brightling CE. Relationship between blood and bronchial submucosal eosinophilia and reticular basement membrane thickening in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2015; 20(4):667–670.
211. Zhang XL. Dalian Medical University. 2011. Study on the correlation between the levels of IL-18, IL-33 and other inflammatory factors and pulmonary function in different stages of asthma. Master Thesis.
212. Yongxin Ch. Zengqing Li , Yuanping T , Wenzhong Li , Bo Wang. *Int J Clin Exp Med* 2017;10(2):3329-3336 Effects of montelukast on CD4 +CD25 + regulatory T cell expression in children with acute bronchial asthma
213. Jintao Du, Luo Ba, Jiao Zhou, Lingyu Yu, et al. The role of cysteinyl leukotrienes and their receptors in refractory nasal polyps. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)* 2017; 126; 39-48
214. K. R. Brown , R. Z. Krouse , A. Calatroni , C. M. Visness et al. Endotypes of difficult-to-control asthma in inner-city African American children. *PLoS One*, 2017; 12 (7)
215. Peter J. Barnes, herapeutic approaches to asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:531-45

216. Barnes PJ. Triple inhalers for obstructive airways disease: will they be useful? *Expert Rev Respir Med* 2011;5:297-300. 171.
217. Page C, Cazzola M. Bifunctional drugs for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2014;44:475-82. 172.
218. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:741-50.
219. Dejan R., Pierachille S. Francesco B. Marco M. The evidence on tiotropium bromide in asthma: from the rationale to the bedside *Multidisciplinary Respiratory Medicine* (2017) 12:12
220. Hamelmann E, Bateman ED, Vogelberg C, Szefer SJ, et al. Tiotropium add-on therapy in adolescent with moderate asthma: a 1 year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):441–450.e8
221. Dahl R, Casale T, Vandewalker M, Schmidt H, Engel M, Moroni-Zentgraf P, et al. Once-daily tiotropium respimat reduces risk of severe asthma exacerbation and asthma worsening in symptomatic asthma, independent of allergic and inflammatory status. *Chest.* 2015;148,4:671A
222. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1198–207. 140.
223. Kerstjens HA, Moroni-Zentgraf P, Tashkin DP, Dahl R, Paggiaro P, Vandewalker M, et al. Tiotropium improves lung function, exacerbation rate, and asthma control, independent of baseline characteristics including age, degree of airway obstruction, and allergic status. *Respir Med.* 2016;117:198–206
224. Abadoglu O, Berk S. Tiotropium may improve asthma symptoms and lung function in asthmatic patients with irreversible airway obstruction: the real-life data. *Clin Respir J.* 2016;10(4):421–27
225. Masafumi Y. Akion. N., Hisako M. et al. Comparative Study of the Effects of Low Dose Budesonide, High Dose Budesonide and Montelukast to Cough Variant Asthma, *Respirology* 2013, poster session PS263
226. C.F.Ramsay, P.Sullivan, M.Gizyckib, et al. Montelukast and bronchial inflammation in asthma: A randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Respiratory Medicine* 2009; 103 (7) 995-1003
227. Mizuho N , Masanori I , Norimasa F.Early control treatment with montelukast in preschool children with asthma: A randomized controlled trial *Allergology International* 67 (2018) 72-78
228. Elena J.Janeva, Zlatica G. Angjelko Gj. et al, The Effect of Combined Therapy ICS/LABA and ICS/LABA plus Montelukast in Patients with Uncontrolled Severe Persistent Asthma Based on the Serum IL-13 and FEV1 Open Access *Maced J Med Sci.* 2015 June 15; 3(2): 268–272.
229. Marcello C. Carlo L. Asthma phenotypes: the intriguing selective intervention with Montelukast *Asthma Research and Practice* (2016) 2:11
230. Pacheco Y, Freymond N, Devouassoux G. Impact of montelukast on asthma associated with rhinitis, and other triggers and co-morbidities. *J Asthma.* 2014;51(1):1–17
231. Miligkos M, Bannuru RR, Alkofide H, Kher SR, Schmid CH, Balk EM. Leukotriene-receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents, a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163(10):756–67.

232. Zhang HP, Jia CE, Lv Y, Gibson PG, Wang G. Montelukast for prevention and treatment of asthma exacerbations in adults: systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(4):278–87.
233. Drazen JM, Yandava CN, Dubé L, Szczerback N, Hippensteel R, Pillari A, et al. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Genet.* 1999;22(2):168–70.
234. Virchow JC, Mehta A, Ljungblad L, Mitfessel H. A subgroup analysis of the MONICA study: a 12-month, open-label study of add-on montelukast treatment in asthma patients. *J Asthma.* 2010;47:986–93.
235. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax.* 2002;57:226–3.
236. Gaki E, Papatheodorou G, Ischaki E, et al. Leukotriene E(4) in urine in patients with asthma and COPD--the effect of smoking habit. *Respir Med.* 2007;101:826–32.
237. Scichilone N, Ventura MT, Bonini M, Braido F, Bucca C, Caminati M, et al. Choosing wisely: practical considerations on treatment efficacy and safety of asthma in the elderly. *Clin Mol Allergy.* 2015;13(1):7