

ОГЛЯДИ
REVIEWS

УДК 616.233-002-007.272-07/-085.23

DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.1.10938

О. В. Бакалець, Н. Б. Бегош, С. В. Дзига, Т. А. Заєць, Х. Я. Максів

*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України*ПРИНЦИПИ ВИКОРИСТАННЯ БРОНХОЛІТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
У ДІАГНОСТИЦІ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМУПринципи використання бронхолітичних препаратів
у діагностиці бронхообструктивного синдромуО. В. Бакалець, Н. Б. Бегош, С. В. Дзига, Т. А. Заєць,
Х. Я. Максів*Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України*

Резюме. Прогресивне стрімке зростання кількості обструктивних захворювань легень викликає стурбованість у лікарів усього світу і вимагає якісної діагностики. Основним широкодоступним та інформативним методом обстеження таких пацієнтів є спірометрія, яка включає в себе тест на зворотність бронхіальної обструкції із бронхолітиком.

Мета дослідження – висвітлити сучасні підходи до використання бронходилатаційних препаратів у діагностиці бронхообструктивного синдрому.

Результати. Представлено актуальні рекомендації щодо умов проведення тесту на зворотність бронхіальної обструкції, показань і протипоказань до основних груп бронхолітиків, їх дозування та способу введення, використання пристроїв для доставки аерозольних ліків, що залежить від віку та стану пацієнта, сучасний підхід до терміну утримання від використання бронходилатаційних препаратів перед тестуванням для визначення чутливості до них, систему оцінки якості отриманих результатів тощо. Особливу увагу приділено механізмам впливу бронхолітиків на тонус м'язів повітряних шляхів, умовам, які здатні впливати на вираження цього ефекту, і, відповідно, якістю отриманих результатів.

Висновки. Дотримання новітніх принципів щодо методології виконання тесту, вибору бронхолітика, його дози і методу застосування, алгоритму коректного аналізу отриманих даних має забезпечувати виконання тесту на зворотність бронхіальної обструкції та інтерпретацію його результатів на належному сучасному рівні.

Ключові слова: спірометрія; тест на зворотність бронхіальної обструкції; бронхолітик; бронхообструкція.

Principles for the use of bronchodilators in the
diagnostics of bronchial obstructive syndromeO. V. Bakalets, N. B. Behosh, S. V. Dzyha, T. A. Zaiets,
Kh. Ya. Maksiv*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University*

e-mail: bakalets@tdmu.edu.ua

Summary. Progressive rapid increase in number of obstructive pulmonary diseases is a concern for doctors around the world and requires quality diagnostics. Spirometry is the most common and informative technique used to assess pulmonary function. The bronchial obstruction reversibility testing with bronchodilators is an integral part of it.

The aim of the study – to present the modern approaches to the use of bronchodilator medications in the diagnosis of bronchial obstructive syndrome.

Results. In particular, an updated current recommendations for test conditions in the bronchial obstruction reversibility, list of indications and contraindications to the main groups of bronchodilators, their dosage and route of administration, use of delivery devices for aerosol drug (it depends on the age and condition of the patient), modern approach to withholding times for bronchodilators before bronchodilator responsiveness testing, new spirometry quality assessment system are presented. Particular attention is paid to the mechanisms of action of bronchodilators on muscle tone of the airways, to the conditions, which can have affect the severity of this effect, and, accordingly, to the quality of the results analysis.

Conclusions. Compliance with the modern recommendations on the methodology for performing the test, the choice of bronchodilators, on their dosage and route of administration, on the algorithm for the correct analysis of the data should ensure bronchial obstruction reversibility test execution and interpretation of its results at the appropriate modern level.

Key words: spirometry; bronchial obstruction reversibility test; bronchodilator; bronchial obstruction.

ВСТУП

Прогресивне стрімке зростання кількості обструктивних захворювань легень серед дитячого і дорослого населення викликає стурбованість у лікарів усього світу. Міжнародна медична спільнота розробила протоколи і рекомендації для надання сучасної допомоги хворим на бронхіальну астму (БА) – Global Initiative for Asthma (GINA) і хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [1, 2].

У 2013–2015 рр. за участю України, Казахстану та Азербайджану було проведено Міжнародне епідеміологічне дослідження CORE («Chronic Obstructive REspiratory diseases in CIS countries») [1, 3, 4]. Результати цього дослідження показали, що розповсюдження «діагностованої лікарем астми» (зі слів респондентів) була майже в 6 разів менша, ніж було виявлено за допомогою скринінгового анкетування з використанням спеціальних респіраторних опитувальників та функціонального спірометричного тестування і проби на зворотність бронхообструкції із бронхолітиком. Подібну ситуацію виявлено і стосовно ХОЗЛ. Розповсюдженість «діагностованого лікарем ХОЗЛ» становила 10,4; 13,8 та 4,3 на 1000 (в Україні, Казахстані та Азербайджані відповідно). При проведенні спірометрії в пробі з бронхолітиком кількість людей, які мають ознаки наявної фіксованої бронхообструкції, збільшилась майже втричі й складала 31,9; 66,7 та 37,5 на 1000 осіб. Причому більшості респондентів спірометрію проводили вперше у їх житті [1, 5].

Спільним проявом вказаних хвороб є бронхообструктивний синдром (БОС) – клінічний симптомокомплекс, зумовлений порушенням прохідності повітря по бронхах унаслідок звуження або оклюзії дихальних шляхів із подальшим збільшенням опору дихальних шляхів до повітряного потоку [6]. Зрозумілим є те, що цей синдром також вимагає адекватної діагностики. Арсенал сучасних методів дослідження респіраторної системи є досить значним, а використання інноваційних технологій, комп'ютерної техніки дозволяють оптимізувати діагностичний процес і отримати чималу кількість інформативних показників. Основним загальнодоступним тестом для визначення функціональних можливостей і резервів дихальної системи є спірометрія [1, 7]. Результати цього обстеження дозволяють не тільки визначити наявність звуження повітряних шляхів, а й надає необхідну та корисну інформацію щодо його ступеня, локалізації та диференційної діагностики стосовно механізмів розвитку обструкції. Дуже важливою умовою для правильної інтерпретації цих результатів є якість виконання спірометрії, і як її складової – тесту на зворотність бронхіальної обструкції. Американське торакальне товариство і Європейське респіратор-

не товариство (ATS / ERS) спільно прийняли і опублікували стандарти проведення спірометрії, дотримання яких має забезпечувати виконання вищевказаних досліджень на належному рівні. Оновлення протоколу стандартизації спірометрії від 2005 р. було проведено у жовтні 2019 р. [8–11].

Порушення бронхіальної прохідності може бути зворотним, якщо в основі його розвитку лежать функціональні процеси, або незворотним, викликаним органічними змінами. До функціональних механізмів бронхообструкції переважно відносять бронхоспазм, запальну інфільтрацію, набряк і гіперплазію слизової оболонки, мукоциліарну недостатність та гіперсекрецію в'язкого слизу. Стиснення бронхів ззовні об'ємним утворенням або емфізематозною тканиною, перибронхіальний фіброз та інші стенозуючі процеси належать до органічних (незворотних) механізмів [12]. У клініці для диференціального визначення цих механізмів використовують тест на зворотність бронхіальної обструкції із бронхолітиком.

Метою дослідження було висвітлити сучасні підходи до використання бронходилататорних препаратів у діагностиці бронхообструктивного синдрому.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проаналізовано сучасні уявлення стосовно методології виконання тесту на зворотність бронхіальної обструкції, принципів використання бронходилататорів у цьому тесті та аналізу його результатів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Якщо в результаті спірометричного обстеження у пацієнта було встановлено наявність обструктивного типу дихальної недостатності, незалежно від ступеня її тяжкості, необхідно оцінити реакцію бронхів на бронхолітик, тобто провести тест на зворотність бронхіальної обструкції [10, 11]. Необхідно зауважити, що у сучасних рекомендаціях щодо проведення спірометрії від Американського торакального товариства і Європейського респіраторного товариства (ATS/ERS, 2019) запропоновано використовувати іншу назву, а саме «тестування на чутливість до бронхолітика». На думку членів робочої групи ATS/ERS термін «зворотність» передбачає повне усунення обструкції дихальних шляхів. А основною метою проби на чутливість до бронхолітика є визначення ступеня поліпшення швидкісних показників спірометрії у відповідь на цей медикамент [8, 13].

Незважаючи на відмінності в механізмі дії різних бронходилататорів, найважливішою їх властивістю є здатність усувати спазм мускулатури бронхів і полегшувати проходження повітря в легені. Всі сучас-

ні бронхолітики, які використовують для терапії БОС, можна поділити на кілька основних груп:

- 1) β_2 -агоністи короткої і тривалої дії;
- 2) холінолітики короткої і тривалої дії;
- 3) комбіновані препарати;
- 4) метилксантини.

У лікуванні респіраторних захворювань успішно застосовують досить великий арсенал медикаментів, які призводять до розширення просвіту бронхів і будь-який з них може бути використаний для виявлення функціональної обструкції бронхів. Але згідно з рекомендаціями, чутливість до бронхолітика переважно оцінюється із застосуванням інгаляційних препаратів короткої і швидкої дії перших двох груп. Крім того перевагу надають β_2 -симпатоміметикам порівняно з антагоністами рецепторів (антихолінергічними або антилейкотрієновими засобами) [12, 14].

Найчастіше використовують, а, отже, препаратом вибору є інгаляційний селективний β_2 -агоніст короткої дії – «Сальбутамол» (хімічна назва – (RS)-1-(4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл)-2-терт-бутиламіно-) етанолу сульфат, який випускається у формі дозованого аерозолу для інгаляцій (100 мкг/доза). Бронходилатаційний ефект сальбутамолу пов'язаний із стимуляцією β_2 -адренорецепторів, які локалізуються переважно в гладкій мускулатурі бронхів, чим забезпечується короткотривале (від 4 до 6 год) розширення бронхів, яке розпочинається приблизно через 5 хв після інгаляції [6, 15].

Основними властивостями цього препарату є:

- розслаблення гладкої мускулатури бронхів;
- зниження гіперреактивності дихальних шляхів;
- поліпшення мукоциліарного кліренсу бронхів;
- зниження судинної проникності й ексудації плазми;
- зменшення набряку слизової оболонки бронхів;
- стабілізація мембран опасистих клітин, зменшення викиду медіаторів запалення [6].

Основним представником інгаляційних холінолітиків короткої дії, який використовується при тестуванні на чутливість, є іпратропію бромід («Іпратропій»), який також випускається у формі дозованого аерозолу для інгаляцій. В одній дозі аерозолу міститься 21 мкг іпратропію броміду моногідрату, що еквівалентно 20 мкг іпратропію броміду безводного. Цей препарат блокує мускаринові холінергічні рецептори і зменшує утворення циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), перешкоджаючи взаємодії ацетилхоліну з мускариновими рецепторами гладкої мускулатури бронхів. Позитивні ефекти холінолітиків багатогранні й не обмежуються лише бронходилатаційним ефектом. Вони також знижують чутливість кашльових рецепторів, змінюють секрецію в'язкого мокротиння, зменшують споживання кисню дихальними м'язами. Умовним недоліком іпратропію є повільний початок дії (через 30–60 хв) після інгаляції, але його бронхолітичний ефект триває до 8 год [6, 16].

Перелік протипоказань до використання інгаляційних β_2 -симпатоміметиків короткої дії досить обмежений. Виключена можливість їх використання при наявності в анамнезі реакцій гіперчутливості до будь-якого компонента препарату. З обережністю сальбутамол використовують для пацієнтів з [14]:

- 1) тиреотоксикозом;
- 2) серцевою недостатністю;
- 3) гіпертензією;
- 4) зниженою толерантністю до глюкози;
- 5) при маніфестації цукрового діабету;
- 6) при одночасному застосуванні серцевих глікозидів.

Проте необхідно зауважити, що ризик при одноразовому введенні для діагностичних цілей, є мінімальним.

Незаперечними перевагами М-холінолітиків є:

- відсутність кардіотоксичної дії, що робить їх «препаратами вибору» для пацієнтів із серцевими і циркуляторними розладами, а також у пацієнтів похилого віку;
- відсутність тахіфілаксії при повторному застосуванні;
- стабільна рецепторна активність (кількість М-холінорецепторів з віком не зменшується, на відміну від кількості й активності β_2 -адренорецепторів);
- рідко зустрічаються побічні ефекти (сухість, гіркий присмак у роті).

Тому окрім випадків встановленої гіперчутливості до атропіноподібних речовин, антихолінергічні засоби, які вводяться інгаляційно, не мають протипоказань [6, 15, 16].

Відповідно до рекомендацій ATS/ERS від 2019 р. бронхолітичний препарат для тестування, його дозу та спосіб доставки вибирає клініцист, виходячи з мети діагностичного пошуку. Якщо завданням проби є визначення можливостей покращення функціонального стану дихальної системи додатковим препаратом на тлі постійного лікування, то пацієнт перед тестом може продовжувати приймати свої препарати. Необхідно зауважити, що від прийому інгаляційних кортикостероїдів та модифікаторів лейкотрієну пацієнту не потрібно відмовлятися.

Але для того, щоб правильно оцінити чутливість до бронхолітичного препарату або якщо проводиться первинна діагностика БОС, в ідеалі перед початком тестування пацієнт повинен утриматись від використання усіх бронходилатаційних препаратів. Лише за таких умов можна встановити належне початкове значення спірометричних показників. Це справедливо як для інгаляційних бронхолітиків короткої і тривалої дії, так і певною мірою для пероральних препаратів, таких, як теофілін та антилейкотрієни. На практиці це не завжди можливо. У цьому випадку потрібно зазначити, коли і яку дозу препарату пацієнт використовував.

Залежно від тривалості бронхолітичного ефекту конкретного препарату, запропоновано наступні терміни, протягом яких не рекомендується використовувати бронходилататори [8, 13]:

- агоністи β_2 -адренорецепторів короткої дії (Short Acting Beta 2 Agonists = SABA) (наприклад альбутерол або сальбутамол) – 4–6 год;
- блокатори М-холінорецепторів короткої дії (Short Acting Muscarinic Antagonists = SAMA) (наприклад іпратропію бромід) – 12 год;
- агоністи β_2 -адренорецепторів тривалої дії (Long Acting Beta 2 Agonists = LABA) (наприклад формотерол або сальметерол) – 24 год;
- агоністи β_2 -адренорецепторів тривалої дії (Ultra-Long Acting Beta 2 Agonists = Ultra-LABA) (наприклад індакатерол, вілантерол або olodaterol) – 36 год;
- блокатори М-холінорецепторів тривалої дії (Long Acting Muscarinic Antagonists = SAMA) (наприклад тіотропію бромід, умеклідіній, аклідіній або глікопіроній) – 36–48 год.

Для проведення тесту на чутливість до бронхолітика, як зазначалось вище, препаратом вибору є інгаляційний селективний β_2 -агоніст короткої дії – «Сальбутамол». Для дорослих його рекомендують використовувати 4 дози (інгаляції) по 100 мкг (сумарна доза 400 мкг). Спірометрію проводять до і через 20 хв після використання препарату.

Іпратропію бромід у дорослих використовують переважно при ХОЗЛ і при наявності протипоказань до сальбутамолу. Для тестування пропонується 4 дози (інгаляції) препарату по 20 мкг (сумарна доза 80 мкг). Бронхолітичний ефект оцінюють через 40 хв.

Для оцінки максимального ефекту бронхолітика у дітей, за рекомендаціями голандських педіатрів-пульмонологів, введення препарату проводять інгаляційно через спейсер. Для цього необхідно використовувати 800 мкг сальбутамолу або 1 мг тербуталіну, який за хімічною структурою та фармакологічними властивостями близький до сальбутамолу. Спірометрію проводять до і через 20 хв після інгаляції [14, 17, 18].

Вказані аерозолі призначені лише для інгаляційного застосування через рот. За цих умов (після інгаляційного застосування) лише від 10 до 20 % введеної дози досягає нижніх дихальних шляхів. Дітям і пацієнтам, яким важко синхронізувати дихання із застосуванням інгалятора, рекомендується додатково використовувати спейсер – спеціальний пристрій для полегшення вдихання інгаляційних препаратів. З сумом хочемо зазначити, що у великій кількості пацієнтів, які проходять обстеження, виникають складності із використанням аерозолію. Тому під час тестування потрібно уважно стежити за технікою інгаляції.

Європейським респіраторним товариством (ERS) та Міжнародним товариством з використан-

ня аерозолію у медицині (ISAM) було створено об'єднану робочу групу експертів різних спеціальностей, що займаються фармакологічними аерозолями, з метою написання чітких сучасних клінічних рекомендацій, що дозволяють лікарю вибрати тип пристрою для аерозольної терапії, який найбільше підходить для конкретного пацієнта вдома і у стаціонарі [19].

Пристрої для доставки аерозольних ліків поділяють на:

- 1) дозуючі герметизовані аерозольні інгалятори (DAI), які використовують або самостійно, або через спейсер, у тому числі клапанний;
- 2) DAI, які активуються вдихом;
- 3) порошкові інгалятори (ПІ);
- 4) небулайзери й інгалятори з «м'якими» (soft-mist) аерозолями.

Нижче наведено таблицю з рекомендаціями стосовно інгаляційної техніки, в якій вказана методика і покроковий інструктаж для різних типів DAI залежно від віку пацієнтів та їх можливості самостійно дихати через рот [19].

Аналіз результатів тесту на чутливість до бронхолітика, тобто поліпшення обструкції дихальних шляхів зазвичай ґрунтується на зростанні об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁). Відповідно до рекомендацій від ATS/ERS (2005) [14, 20], чутливість оцінюється за двома показниками:

Збільшення, виражене у відсотках від початкового значення:

$$[(\text{ОФВ}_{1\text{ПБ}} - \text{ОФВ}_{1\text{ДБ}}) \times 100] / \text{ОФВ}_{1\text{початкове}}$$

Абсолютне збільшення, розраховане у мл:

$[\text{ОФВ}_{1\text{ПБ}} - \text{ОФВ}_{1\text{ДБ}}]$, де $\text{ОФВ}_{1\text{ПБ}}$ – $\text{ОФВ}_{1\text{ПБ}}$ після використання бронхолітика, а $\text{ОФВ}_{1\text{ДБ}}$ – $\text{ОФВ}_{1\text{ДБ}}$ до його використання.

Тобто при оцінюванні чутливості до бронходилататора увагу переважно приділяють зростанню $\text{ОФВ}_{1\text{ПБ}}$ і максимально отриманому рівню $\text{ОФВ}_{1\text{ПБ}}$.

У дорослих збільшення $\text{ОФВ}_{1\text{ПБ}}$ на 12 % від початкового значення розглядають як істотну відповідь на бронходилататор. Збільшення $\text{ОФВ}_{1\text{ПБ}}$ від 9 до 12 % від початкового значення, або >200 мл, вважають помірною (mild) бронходилатацією. У дітей критерій зростання $\text{ОФВ}_{1\text{ПБ}}$ на 200 мл не застосовується.

Крім збільшення рівня $\text{ОФВ}_{1\text{ПБ}}$ важливо враховувати отриманий максимальний його рівень. Максимальний рівень $\text{ОФВ}_{1\text{ПБ}}$ менше залежить від його початкового значення, бронхомоторного тону або попереднього використання бронхолітиків. При цьому необхідно звертати увагу на наступне. Чи існує обмеження залишкового потоку повітря, незважаючи на помітне збільшення $\text{ОФВ}_{1\text{ПБ}}$? Або чи було знято обструкцію дихальних шляхів при досить невеликому $\text{ОФВ}_{1\text{ПБ}}$?

Отже, варто звернути увагу на те, що чутливість до бронхолітика варіабельна. Вона залежить як від

Таблиця. Детальні інструкції з використання дозуючих герметизованих аерозольних інгаляторів

ДАІ: для пацієнтів із доброю координацією вдиху з активацією інгалятора	
1	Якщо лікарський препарат має форму суспензії, струсіть інгалятор 4–5 разів
2	Зніміть захисний ковпачок
3	«Освіжіть» інгалятор (відповідно до інструкції, яка до нього додається)
4	Зробіть повільний максимально глибокий вдих
5	Надайте інгалятору вертикального положення
6	Розташуйте мундштук інгалятора між зубами, при цьому язик повинен плоско лежати під мундштуком
7	Переконайтеся, що губи щільно охоплюють мундштук інгалятора
8	Почніть повільний вдих через рот і одночасно натисніть на балончик інгалятора для його активації
9	Продовжуйте повільний глибокий вдих до максимального заповнення легенів повітрям. У дорослих це займає 4–5 с
10	Після закінчення вдиху вийміть інгалятор з рота і стисніть губи
11	Затримайте дихання наскільки можливо, але не менше 10 с, потім зробіть видих
12	Дихайте спокійно
13	Якщо необхідно зробити інгаляцію ще однієї дози ліків, повторіть кроки 4–12
ДАІ, що активуються вдихом: для пацієнтів ≥ 6 років	
1–7	Див. інструкцію для ДАІ
8	Почніть робити повільний вдих через рот. Пацієнт повинен відчути, що доза ліків вивільнилася з інгалятора, або за смаком, або за звуком (в інгаляторі «Легке дихання» доза вивільняється безшумно)
9	Продовжуйте робити спокійний глибокий вдих через рот до повного наповнення легенів повітрям. У дітей це займає 2–3 с, у дорослих – 4–5 с
10–13	Див. інструкцію для ДАІ
ДАІ зі спейсером і лицевою маскою: для пацієнтів ≤ 3 років або будь-якого віку, які не можуть самостійно дихати через рот	
1–3	Див. інструкцію для ДАІ
4	Вставте мундштук інгалятора у вільний кінець спейсера
5	Одягніть лицеву маску так, щоб вона закривала рот і ніс та щільно прилягала до обличчя
6	Випустіть 1 дозу ліків у камеру спейсера
7	Пацієнт повинен зробити як мінімум 10 спокійних вдихів і видихів через спейсер
8	Зніміть лицеву маску
9	Якщо потрібна ще одна доза препарату, повторіть кроки 1–8
ДАІ зі спейсером і мундштуком: для пацієнтів ≥ 3 (батьки повинні визначити, чи зможе дитина правильно виконати цю процедуру)	
1–4	Див. інструкцію для спейсера з маскою
5	Розташуйте мундштук спейсера між зубами пацієнта так, щоб губи щільно охоплювали його
6	Випустіть 1 дозу ліків у камеру спейсера
7	Попросіть пацієнта зробити не менше 5 спокійних вдихів і видихів у камеру спейсера. У деяких спейсерах вдих і видих можна контролювати за рухами клапана
8	Якщо потрібна ще одна доза препарату, повторіть кроки 4–7
9	Після інгаляції інгаляційними глюкокортикоїдами необхідно прополоскати рот
ДАІ зі спейсером і мундштуком: для пацієнтів ≥ 3 (батьки повинні визначити, чи зможе дитина правильно виконати цю процедуру)	
1–4	Див. інструкцію для спейсера з маскою
5	Розташуйте мундштук спейсера між зубами пацієнта так, щоб губи щільно охоплювали його
6	Попросіть дитину зробити глибокий вдих до повного спорожнення легенів
7	Випустіть одну дозу ліків з інгалятора в камеру спейсера і попросіть дитину почати повільний вдих через мундштук. Деякі спейсери при занадто швидкому вдихові видають свистячий звук
8	Необхідно продовжувати повільний вдих через мундштук до максимального рівня. У дітей це займає 2–3 с, у дорослих – 5–6 с
9	У кінці вдиху варто вийняти інгалятор з рота і щільно стиснути губи
10	Затримайте дихання наскільки можливо, але не менше 10 с, потім зробіть видих
11	Дихайте спокійно
12	Якщо необхідно зробити інгаляцію ще однієї дози ліків, повторіть кроки 4–11
13	Після інгаляції інгаляційними глюкокортикоїдами необхідно прополоскати рот

початкового значення $ОФВ_1$, так і від бронхомоторного тону [14]. Тобто, якщо початкове значення $ОФВ_1$ знаходиться в межах нормального діапазону, є обмежені можливості для його зростання. Певну роль у цьому може відігравати стан, коли в механізмі бронхообструкції яскраво виражений компонент запальної реакції, який лімітує реакцію на бронхолітик [14].

Бронхомоторний тонус також має широкий діапазон коливання, який залежить від багатьох факторів. Якщо в час, коли проводиться обстеження, гладкі м'язи дихальних шляхів не спазмовані й не стимулюються тригерними факторами, ефект від бронхолітика буде обмежений, оскільки тест на чутливість до бронходилататора відображає стан бронхів лише в у той момент, коли він проводиться. Але ця ситуація може швидко змінитися, якщо на пацієнта подіє бронхоспазмуючий подразник з навколишнього середовища [14].

Крім того у багатьох пацієнтів із контрольованою БА, тобто тих, які приймають адекватно призначену базисну контролюючу терапію, під час обстеження може бути відсутня гіперактивність бронхів. І навпаки, за неконтрольованого використання короткодійних β_2 -агоністів, розвивається тахіфілаксія β_2 -адренорецепторів до цих препаратів, недотримання термінів вимивання бронхолітиків теж провокує відсутність їх ефективності [1].

Не менш важливим, на нашу думку, є і різна генетично детермінована чутливість β_2 -адренорецепторів до стимулюючого впливу специфічних до них бронхолітиків. Відомо, що близько 15–20 % осіб при терапії БА стикаються із резистентністю до бронходилататорів [21]. Дослідники пов'язують це з поліморфізмом гена β_2 -адренорецепторів ($ADRB_2$ -рецепторів). На їх думку, поліморфізм Arg16Gly та Gly27Gln гена $ADRB_2$ -адренорецепторів впливає на загальну експресію β_2 -рецепторів і є фактором ризику неконтрольованого перебігу БА у дітей [22].

Результати дослідження Н. В. Банадиги, С. Б. Волошин виявили, що пацієнти з гомозиготним варіантом Arg16Arg мають більш виражену бронходилататорну відповідь на β_2 -агоністи короткої дії, ніж хворі з гомозиготним варіантом Gly16Gly за міноним алелем. Пацієнти із генотипом Arg16Gly гена $ADRB_2$ -рецепторів краще відповідали на лікарський засіб сальбутамол як препарат невідкладної терапії, порівняно з хворими, яким застосовували іпратропію бромід/фенотерол, тоді як для дітей із генотипом Gly16Gly достовірну ефективність мав комбінований бронходилатуючий засіб. Крім того результати генотипування поліморфізму Arg16Gly продемонстрували, що при гомозиготному генотипі Gly16Gly у $ADRB_2$ -рецепторів швидше виникає резистентність до β_2 -агоністів [21].

Враховуючи це, в останні роки факт наявності зворотності бронхообструкції не вважається специфічним маркером БА, а її відсутність – характерною ознакою ХОЗЛ. Хоча надвелика зворотність (напри-

клад 400 мл, або більше) більш характерна для астми і допомагає верифікувати цей діагноз. І чим вище ці цифри, тим вірогідність астми збільшується, оскільки 200 мл – це межа індивідуальної варіабельності й не виключає ні ХОЗЛ, ні БА [1, 23].

Однак при тяжкій формі ХОЗЛ клінічно значущі поліпшення виявляються у ЖЄЛ (ФЖЄЛ), навіть якщо $ОФВ_1$ не покращується. Зниження співвідношення $ОФВ_1$ /ФЖЄЛ менше 0,7 після прийому бронхолітика, згідно з останніми рекомендаціями GOLD [14, 24], вказує на наявність стійкої бронхообструкції і валідизує діагноз ХОЗЛ, причому приріст $ОФВ_1$ в пробі з бронхолітиком самостійного діагностичного та диференційно-діагностичного значення не має. Якщо наявний основний функціональний критерій ХОЗЛ, ступінь тяжкості бронхообструкції визначають за значенням $ОФВ_1$ (також після прийому бронхолітика). Відповідно до цього положення виділяють 4 ступені ХОЗЛ, так звану спірометричну класифікацію за GOLD (2011 р.) [25].

- GOLD 1 (легка бронхообструкція): $ОФВ_1 \geq 80$ % від належного;
- GOLD 2 (помірна): $50 \% \leq ОФВ_1 < 80$ % від належного;
- GOLD 3 (тяжка): $30 \% \leq ОФВ_1 < 50$ % від належного;
- GOLD 4 (дуже тяжка): $ОФВ_1 < 30$ % від належного.

Аналіз динаміки співвідношення $ОФВ_1$ /ФЖЄЛ (згідно з даними двох великих довготривалих досліджень (LHS (Lung Health Study) та CanCOLD (Canadian Cohort of Obstructive Lung Disease Study), в яких щорічно протягом 5 років проводилось спірометричне дослідження, відповідно 5861 та 1551 хворим із легким та помірним ХОЗЛ спонукав до перегляду в GOLD від 2018 р. У ньому наведено уточнення щодо верифікації стійкої бронхообструкції: «Оцінка наявності або відсутності обструкції повітряпроводних шляхів, заснована на єдиному результаті співвідношення $ОФВ_1$ /ФЖЄЛ після прийому бронхолітика в межах 0,6–0,8, має бути підтверджена повторними вимірюваннями, зробленими на інших окремих візитах, оскільки, в окремих випадках це співвідношення може бути проявом біологічних варіацій показника в часі» [1, 26].

ВИСНОВКИ

Розвиток інноваційних технологій, постійний арсенал бронхолітичних препаратів, що збільшується, новітні наукові дослідження і розробки, направлені на з'ясування механізмів їх рецепторного впливу, вимагають постійного оновлення стандартних підходів до техніки проведення спірометрії і її складової – тесту на зворотність бронхіальної обструкції, щоб максимально скористатися сучасними діагностично-диференційними можливостями. Дотримання сучасних рекомендацій

щодо методології виконання тесту, вибору бронхолітичного препарату, його дози і методу застосування, алгоритму коректного аналізу отриманих

даних має забезпечувати виконання спірометричних досліджень та інтерпретації її результатів на належному сучасному рівні.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Полянська М. О. Роль спірометрії в діагностиці бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень // Астма і алергія. – 2019. – № 2. – С. 56–62.
2. Чумаченко Н. Г. Роль екологічних та генетичних чинників у формуванні бронхіальної астми в дітей : огляд літератури // Перинатологія та педіатрія. – 2016. – № 3(67). – С. 127–133. DOI: 10.15574/PP.2016.67.127.
3. Chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma and allergic rhinitis in the adult population within the common wealth of independent states: rationale and design of the CORE study / Y. Feshchenko, L. Iashyna, D. Nugmanova [et al.] // BMC Pulmonary Medicine. – 2017. – No. 17. – P. 131. DOI: 10.1186/s12890-017-0471-x. 12.
4. The prevalence, burden and risk factors associated with bronchial asthma in common wealth of independent states countries (Ukraine, Kazakhstan and Azerbaijan): results of the CORE study / D. Nugmanova, L. Sokolova, Y. Feshchenko, [et al.] // BMC Pulmonary Medicine. – 2018. – No. 18. – P. 110. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0676-7>
5. The prevalence, burden and risk factors associated with chronic obstructive pulmonary disease in common wealth of independent states (Ukraine, Kazakhstan and Azerbaijan): results of the CORE study / D. Nugmanova, Y. Feshchenko, L. Iashyna [et al.] // BMC Pulmonary Medicine. – 2018. – No. 18. – P. 26. DOI: 10.1186/s12890-018-0589-53.
6. Бабак С. Л. Бронхообструктивний синдром в практиці терапевта / С. Л. Бабак, Л. А. Голубев, М. В. Горбунова // Трудный пациент. – 2010. – № 11 (8). – С. 36–41.
7. Діагностика за результатами методу інтерпретації спірометричних тестів у пульмонології / І.С. М'яний, М. М. Коваленко, В. О. Лопата [та ін.] // Актуальні проблеми клінічної та профілактичної медицини. – 2015. – Т. 3, № 3–4. – С. 20–25.
8. Сучасні вимоги до проведення спірометрії / О. В. Бакалець, Н. Б. Бегош, С. В. Дзига, Т. А. Заєць // Вісник медичних і біологічних досліджень. – 2019. – № 2. – С. 57–64. DOI: 10.11603/bmbr.2706-6290.2019.2.10605
9. Баташова-Галінська В. А. Алгоритм оцінювання спірограм пульмонологічного пацієнта з урахуванням останніх узгоджувальних документів Європейського респіраторного товариства / В. А. Баташова-Галінська, Е. А. Шкуренко, П. Ш. Сайдулаєва // Одеський медичний журнал. – 2018. – № 4. – С. 73–69.
10. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry / M. R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco [et al.] // Eur. Respir. J. – 2005. – No. 26. – P. 319–338.
11. General considerations for lung function testing / M. R. Miller, R. Crapo, J. Hankinson [et al.] // Eur. Respir. J. – 2005. – No. 26. – P. 153–161.
12. Белих Н. А. Сучасні підходи до діагностики та терапії бронхообструктивного синдрому інфекційного генезу в дітей / Н. А. Белих, Л. А. Заливна // Актуальна інфектологія. – 2015. – № 1 (6). – С. 88–93.
13. Standardization of Spirometry 2019 Update An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement / Brian L. Graham, Irene Steenbruggen, Martin R. Miller [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2019. – Vol. 200., No. 8. – P. e70–e88.
14. Bronchodilatation. – Access mode : <https://spirxpert.ers-education.org/en/spirometry/bronchodilatation> Last modified on 03.07.2017
15. Сальбутамол (Salbutamol). – Режим доступу : <https://compendium.com.ua/dec/266853/>
16. Іпратропійум (Ipratropium). – Режим доступу : <https://compendium.com.ua/dec/338512/>
17. Речкіна О. О. Бронходилатаційний тест у дитячій практиці: ефективність використання бронхолітиків швидкої дії / О. О. Речкіна, А. С. Дорошенкова, О. М. Кравцова // Современная педиатрия. – 2018. – № 1. – С. 56–63. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped_2018_1_11 DOI: 10.15574/SP.2018.89.56
18. Tidal breathing parameters measured using structured light plethysmography in healthy children and those with asthma before and after bronchodilator / H. Hmeidi, S. Motamedi-Fakhr, E. Chadwick [et al.] // Physiol. Rep. – 2017. – Vol. 5, No. 5. – P. e13168. Access mode : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5350176/>
19. Современные ингаляционные устройства для лечения респираторной патологии: отчет рабочей группы Европейского респираторного общества и Международного общества по использованию аэрозолей в медицине // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С. 17–41.
20. Interpretative strategies for lung function tests / R. Pellegrino, G. Viegi, V. Brusasco [et al.] // Eur. Respir. J. – 2005. – No. 26. – P. 948–968.
21. Банадига Н. В. Невідкладна терапія бронхіальної астми у дітей з урахуванням клінічних аспектів перебігу та поліморфізму гена $\beta 2$ -адренорецепторів / Н. В. Банадига, С. Б. Волошин // Современная педиатрия. – 2016. – № 8(80). – С. 65–69. DOI: 10.15574/SP.2016.80.65
22. Asthma: Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the beta2 factors / A. C. Z. de Paiva, F. A. de Lima Marson, J. D. Ribeiro, C. S. Bertuzzo // Allergy, Asthma & Clinical Immunology. – 2014. – Vol. 10 (1). – P. 8. DOI: 10.1186/1710-1492-10-8
23. Феценко Ю. И. Основы спирометрии и ее особенности при хроническом обструктивном заболевании легких / Ю. И. Феценко, Л. А. Яшина, М. А. Полянская // Астма та алергія. – 2012. – № 2. – С. 22–27.
24. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. – Access mode : http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf].
25. GOLD Global initiative for chronic obstructive lung diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung diseases. NHLB/WHO work shop report. – Access mode : <https://goldcopd.org/gold-2019-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd> (last accessed: 04.04.19).
26. Diagnostic instability and reversals of chronic obstructive pulmonary disease diagnosis in individuals

with mild to moderate airflow obstruction / S. D. Aaron, W. C. Tan, J. Bourbeau [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care*

Med. – 2017. – Vol. 196 (3). – P. 306–314. DOI: 10.1164/rccm.201612-2531OC.

REFERENCES

1. Polianska MA. [The role of spirometry in the diagnostics of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease]. *Astma ta allerhiia*. 2019;2: 56-62. Ukrainian.
2. Chumachenko NG. [The role of ecological and genetic factors in the onset of asthma in children (literature review)]. *Perinatolohiia i Pediatriia*. 2016;3(67): 127-33. DOI 10.15574/PP.2016.67.127. Ukrainian.
3. Feshchenko Y, Iashyna L, Nugmanova D, Gyrina O. Chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma and allergic rhinitis in the adult population within the common wealth of independent states: rationale and design of the CORE study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2017;17: 131. DOI 10.1186/s12890-017-0471-x. 12.
4. Nugmanova D, Sokolova L, Feshchenko Y, Iashyna L. The prevalence, burden and risk factors associated with bronchial asthma in common wealth of independent states countries (Ukraine, Kazakhstan and Azerbaijan): results of the CORE study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2018;18: 110. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0676-7>
5. Nugmanova D, Feshchenko Y, Iashyna L, Gyrina O. The prevalence, burden and risk factors associated with chronic obstructive pulmonary disease in common wealth of independent states (Ukraine, Kazakhstan and Azerbaijan): results of the CORE study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2018;18: 26. DOI 10.1186/s12890-018-0589-53.
6. Babak SL, Golubev LA, Gorbunova MV. [The bronchial obstructive in the practice of a therapist]. *Trudnyy patsyent*. 2010;11(8): 36-41. Russian.
7. Miasnyi I, Kovalenko M, Lopata V, Petrenko L, Makarova H, Korbut N, Lyhovskiy Yu. [Diagnosis based on the method of results interpreting spirometric tests in pulmonology]. *Aktualni prob klin ta profilakt medyts*. 2015;3(3-4): 20-5. Ukrainian.
8. Bakalets OV, Behosh NB, Dzyha SV, Zaiets TA. [Modern requirements for spirometry]. *Bulletin of medical and biological research*. 2019;2: 57-64. DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2019.2.10605. Ukrainian.
9. Batashova-Galinska VO, Shkurenko OO, Saidulaeva PSh. [Algorithm of evaluation of spirograms of a pulmonological patient with the records of recent recommendations of the european respiratory association]. *Odes med zhurn*. 2018;4: 73-69. Ukrainian.
10. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2): 319-38.
11. Miller MR, Crapo R, Hankinson J. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26(2): 153-61.
12. Bielykh NA, Zalyvna LA. [Current approaches to the diagnosis and treatment for bronchial obstruction syndrome of infectious origin in children]. *Aktualnaya infektologiya*. 2015;1(6): 88-93. Ukrainian.
13. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL. et al. Standardization of Spirometry 2019 Update an Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8): e70-e88.
14. Bronchodilatation. Available from: <https://spirxpert.ers-education.org/en/spirometry/bronchodilatation> Last modified on 03.07.2017
15. Salbutamol. Available from: <https://compendium.com.ua/dec/266853/>
16. Ipratropium. Available from: <https://compendium.com.ua/dec/338512/>
17. Rechkina OO, Doroshenkova AS, Kravtsova ON. [Bronchodilator reversibility testing in paediatric practice: the fast+acting bronchodilator use efficiency]. *Sovremennaya pediatriya*. 2018;1(89): 56-62. DOI 10.15574/SP.2018.89.56. Russian.
18. Hmeidi H, Motamedi-Fakhr S, Chadwick E, Gilchrist FJ, Lenney W, Iles R, Wilson RC, Alexander J. Tidal breathing parameters measured using structured light plethysmography in healthy children and those with asthma before and after bronchodilator. *Physiol Rep*. 5 (5), 2017. e13168 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5350176/>.
19. [Current inhalational devices for treatment of respiratory disease. Task Force report of European Respiratory Society and the International Society for Aerosols in Medicine]. *Pulmonologiya*. 2011;6: 17-41. Russian.
20. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26: 948-68.
21. Banadyha NV, Voloshyn SB. [Bronchial asthma emergency treatment in children including clinical aspects and gene polymorphism β 2adrenergic receptors]. *Sovremennaya pediatriya*. 2016;8(80): 65-9; DOI 10.15574/SP.2016.80.65. Ukrainian.
22. Paiva de ACZ, de Lima Marson FA, Ribeiro JD, Bertuzzo CS. Asthma: Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the beta2 factors. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1): 8. DOI: 10.1186/1710-1492-10-8
23. Feshchenko UI, Iashyna LA, Polianska MA. [Basics of spirometry and it's particularities in chronic obstructive pulmonary disease]. *Astma ta allerhiia*. 2012;2: 22-27. Ukrainian.
24. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf.
25. GOLD Global initiative for chronic obstructive lung diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung diseases. NHLB/WHO work shop report. Available from: <https://goldcopd.org/gold-2019-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd> (last accessed: 04.04.19).
26. Aaron SD, Tan WC, Bourbeau J, Sin DD. Diagnostic instability and reversals of chronic obstructive pulmonary disease diagnosis in individuals with mild to moderate airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(3): 306-14. DOI: 10.1164/rccm.201612-2531OC.

Отримано 14.02.20