

## К. В. Назаренко

### ДИНАМІКА ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА СПОЛУЧЕНУ ПАТОЛОГІЮ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ХОЗЛ ЗА ДАНИМИ ІМПУЛЬСНОЇ ОСЦИЛОМЕТРІЇ

ДУ «Національний інститут фізіотерпії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

#### ДИНАМИКА ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХОЗЛ ПО ДАННЫМ ИМПУЛЬСНОЙ ОСЦИЛЛОМЕТРИИ

К. В. Назаренко

Резюме

*Цель исследования* — оценить влияние добавления тиотропия бромид к предшествующей терапии больных с сочетанной патологией бронхиальной астмы и ХОЗЛ (астма-ХОЗЛ перекрестный синдром — АХПС) на показатели механики дыхания с помощью метода импульсной осциллометрии.

*Материалы и методы.* В исследование было включено 43 больных с АХПС. Пациенты продолжали получать лечение ИКС или ИКС + ДДБА в стабильной дозе, и  $\beta_2$ -агонисты короткого действия при потребности. Всем больным к лечению добавляли тиотропия бромид — 18,0 мкг (хендихалер), или 5,0 мкг (респимат) 1 раз в сутки. Всем больным проводились спирометрия, импульсная осциллометрия в начале исследования до применения базисной терапии, через 3 часа после применения базисной терапии с добавлением тиотропия бромид, через 24 часа после ингаляции и через 2 месяца проведения терапии (пре- и пост-доза).

*Результаты.* Через 3 часа после первой ингаляции тиотропия бромид ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ достоверно повысились, общее сопротивление дыхательных путей (Z) достоверно и значимо уменьшилось, показатель резистивного сопротивления при частоте 5 Гц (R5) нормализовался, наблюдалась положительная динамика резистивного сопротивления при частоте 20 Гц (R20), их разница (R5–R20) также нормализовалась, достоверно уменьшились низкочастотный реактанс (X5), резонансная частота (Fres) и область реактивного сопротивления (AX). Через 24 часа после первой дозы тиотропия бромид сохранялось достоверное повышение ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ, а также снижение R5 и R20.

Через 2 месяца лечения при сравнении с исходным уровнем наблюдалось достоверное увеличение ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ, показатели R5 и R20 значимо и достоверно уменьшились. После применения утренней базисной терапии с добавлением тиотропия бромид после двух месяцев лечения наблюдалось достоверное увеличение ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, а также уменьшение показателей R5, R20, R5–R20, X5, AX, Fres и Z5.

*Выводы.* После проведения комбинированной терапии больных с АХПС с добавлением тиотропия бромид наблюдалась значительная положительная динамика показателей общего сопротивления в дыхательных путях, крупных и мелких бронхах, увеличение эластичности и уменьшение обструкции дыхательных путей через 3, 24 часа, 2 месяца после первого применения. Положительная динамика наблюдалась и после проведенного двухмесячного лечения через 3 часа после утреннего применения.

**Ключевые слова:** астма-ХОЗЛ перекрестный синдром, тиотропия бромид, импульсная осциллометрия.

**Укр. пульмонол. журнал. 2017, № 2, С. 23–27.**

Назаренко Ксения Владимировна  
ГУ «Національний інститут фізіотерпії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»  
Отделение пульмонологии  
Кандидат мед. наук, старший научный сотрудник  
10, ул. Н. Амосова, Киев, 03680  
+380934474354; k.nazarenko123@gmail.com

#### PULMONARY FUNCTION, ASSESSED BY IMPULSE OSCILLOMETRY, IN ACOS PATIENTS ON COMPLEX TREATMENT

K. V. Nazarenko

Abstract

*Aim.* To evaluate the effect of adding of tiotropium bromide to prior therapy in patients with ACOS on respiratory mechanics parameters using impulse oscillometry.

*Methods.* The study population consisted of 43 patients with ACOS. Patients continued to receive ICS or ICS + LABA in a stable dose and SABA as needed. Tiotropium bromide 18.0 mcg (hendihaler) or 5.0 mcg (respimat) (TIO) was added to treatment once daily. All patients underwent spirometry and impulse oscillometry at baseline, 3 hours after inhalation of medications, 24 hours after the inhalation, and after 2 months of treatment (pre- and postdose).

*Results.* 3 hours after the first inhalation of TIO, FEV1 and FVC significantly increased, the total airway resistance (Z) significantly decreased, resistance at 5 Hz (R5) returned to normal, resistance at 20 Hz (R20) decreased, their difference (R5–R20) also returned to normal, the low frequency reactance (X5), the resonance frequency (Fres) and reactance area (AX) decreased significantly.

24 hours after the first dose of tiotropium bromide FEV1 and FVC remained significantly increased, R5 and R20 were significantly reduced.

After 2 months of treatment we observed a significant increase in FEV1 and FVC, R5 and R20 significantly decreased.

After the inhalation of morning maintenance medications with the addition of tiotropium bromide, after two months of treatment there was a significant increase of FEV1, FVC, and a decrease of R5, R20, R5–R20, X5, AX, Fres and Z5.

*Conclusions.* Addition of tiotropium bromide to the previous therapy had a positive effect on the total resistance of the respiratory tract, large and small bronchi, increased flexibility and reduced airway obstruction after 3, 24 hours and 2 months of treatment. A significant positive trend was also observed after two months of treatment 3 hours after morning inhalation.

**Key words:** ACOS, tiotropium bromide, impulse oscillometry.

**Ukr. Pulmonol. J. 2017; 2: 23–27.**

Nazarenko Ksenia  
SO «National Institute of physiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine».  
Pulmonology department  
PhD, Senior Researcher  
10, str. M. Amosova, Kiev, 03680  
+380934474354; k.nazarenko123@gmail.com

У багатьох дослідженнях та нормативних документах визначаються клінічні особливості сполученої патології бронхіальної астми та ХОЗЛ (астма-ХОЗЛ перехресний синдром — АХПС), однак діагностика та лікування таких хворих в клінічній практиці

не завжди є простими [1, 3]. Цей діагноз зазвичай виставляється хворим з персистуючим обмеженням потоку дихання та з клінічними рисами, притаманними як для БА, так і для ХОЗЛ.

Інгаляційні бронходилататори ( $\beta_2$ -агоністи тривалої дії (ТДБА) та М-холінолітики тривалої дії) є основою базисної терапії ХОЗЛ при стабільному перебігу. Тіотропію бромід,

М-холінолітик тривалої дії, є препаратом вибору для лікування ХОЗЛ, його ефективність та безпечність продемонстровані у багатьох дослідженнях [2, 7]. Дані досліджень останніх років також показують його ефективність в лікуванні тяжкої БА [5], та потенційну роль в лікуванні АХПС [5]. Ми припустили, що комбінована терапія з додаванням тіотропію броміду буде справляти позитивний ефект на клінічні особливості та функцію зовнішнього дихання хворих на АХПС.

Для виявлення порушень вентиляційної функції легень у клінічній практиці застосовується спірометрія та бодіплетизмографія, показники яких добре відтворюються, однак обидва методи вимагають високого рівня співпраці між лікарем та пацієнтом, а також виконання форсованих маневрів, що не є простими для окремих категорій хворих.

Метод імпульсної осцилометрії був запропонований Е. Muller з колегами для діагностики змін механіки дихання. Метод є неінвазивним, легким для проведення, та не вимагає високого рівня співпраці між хворим та лікарем. Метод дозволяє визначати показники загального опору апарата вентиляції (дихальний імпеданс – Z), резистивний опір дихальних шляхів (R), реактивний опір дихальних шляхів (X) на різних частотах, що допомагає визначити наявність, переважну локалізацію (на рівні крупних або дрібних бронхів) та оцінити ступінь центральної та периферичної обструкції дихальних шляхів [6].

Метою дослідження було оцінити вплив додавання тіотропію броміду до попередньої терапії хворих на АХПС на показники механіки дихання за допомогою методу імпульсної осцилометрії.

Нами було проаналізовано динаміку показників імпульсної осцилометрії у хворих на АХПС при додаванні до попередньої терапії тіотропію броміду на протязі двохмісячного дослідження.

### Матеріал та методи

Пацієнти

Критерії включення у дослідження:

- хворі на АХПС,
- старші 30 років,
- у яких на фоні постійної базисної терапії наявні виражені симптоми та порушення ФЗД; об'єм форсованого видиху за першу секунду/форсована життєва ємність легень (ОФВ1/ФЖЄЛ) < 70 % після бронходилататора.

Діагноз АХПС виставлявся за критеріями наведеними в GINA [3]. У всіх хворих були персистуючі, але варіабельні симптоми, характерні для БА, та симптоми, характерні для ХОЗЛ; стан хворих був стабільний, відсутні загострення за 2 місяці до початку дослідження.

• При проведенні ФЗД в пробі з бронхолітиком у всіх хворих спостерігався приріст ОФВ1 на 200 мл та 12 % і більше після застосування 400 мкг салбутамолу.

• У більшості хворих перший встановлений діагноз був БА (34 хворих), перший встановлений діагноз ХОЗЛ був у 8 осіб. Обидва діагнози одночасно були встановлені 1 хворому.

Пацієнти з іншими захворюваннями легень, окрім АХПС в дослідження не включалися.

Критерії виключення:

- інфаркт міокарду на протязі 1 року до включення,
- активний туберкульоз легень,
- госпіталізація з приводу серцевої недостатності на протязі року до включення,
- тиреотоксикоз, або пароксизмальна тахікардія в анамнезі,
- регулярне проведення оксигенотерапії.

В дослідження було включено 43 хворих на АХПС, всі вони закінчили дослідження.

Характеристика хворих наведена в таблиці 1.

Таблиця 1

### Характеристика хворих (n = 43)

Показники	n, M ± m	Мінімальне та максимальне значення
Стать, (n)	26 чоловіків, 17 жінок	
Вік, роки	57,7 ± 1,57	32–79
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	28,2 ± 0,82	19,6–40,5
Стаж паління, пачко/років	10,3 ± 2,95	0–60
екс-курці, (n)	11	
Курці, (n)	6	
ніколи не палили, (n)	26	
Еозинофіли крові (%)	4,87 ± 0,75	0–15
Нейтрофіли крові (%)	58,14 ± 1,63	44–85
Супутня патологія		
Серцево-судинна, (n)	22	
Ендокринна, (n)	2	
Гастроентерологічна, (n)	3	
ОФВ <sub>1</sub> до лікування, л	1,87 ± 0,11	0,67–3,88
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ до лікування %	53,76 ± 1,48	30,6–68
ОФВ <sub>1</sub> до лікування, %	60,39 ± 2,71	29–89,2
Ступінь тяжкості БА		
2 ступеню, (n)	18	
3 ступеню, (n)	25	
Групи хворих на ХОЗЛ		
A (n)	3	
B (n)	26	
C (n)	2	
D (n)	12	
Ступінь GOLD		
1, (n)	10	
2, (n)	19	
3, (n)	12	
4, (n)	2	
Терапія до включення в дослідження		
КДБА при потребі, (n)	43	
ІКС, (n)	18	
ІКС/ТДБА, (n)	25	
Кількість загострень за попередній рік (n)	1,47	1–5
Кількість госпіталізацій за попередній рік (n)	0,79	0–3
Кількість курсів системних кортикостероїдів за попередній рік (n)	1,07	0–4
Кількість курсів антибіотикотерапії за попередній рік (n)	0,95	0–3

### Дизайн дослідження

При лікуванні хворих на АХПС проводилось відкрите дослідження. Пацієнти продовжували отримувати лікування інгаляційними кортикостероїдами (ІКС) або ІКС+β<sub>2</sub>-агоністи тривалої дії (ТДБА) в стабільній дозі, яка не мінчалась на протязі 2 місяців до першого візиту, в якості базисної терапії, та короткодійні β<sub>2</sub>-агоністи (КДБА) при потребі. Всім хворим до лікування додавався тіотропію бромід 18,0 мкг (хендихалер), або 5,0 мкг (респігат) 1 р/добу. Ці дві дози є екіпотентними у ефективності, фармакокінетиці та безпечності [8].

Всім хворим проводились спірометрія, імпульсна осцилометрія на початку дослідження до застосування базисної терапії, через 3 години після застосування базисної терапії з додаванням тіотропію броміду, через 24 години після інгаляції та через 2 місяці проведення терапії (пре- та пост-доза). Всі хворі підписали інформовану згоду. Дослідження було погоджене з локальною етичною комісією.

### Визначення ФЗД

Хворим було проведено спірометрію та імпульсну осцилометрію (Jaeger Master Screen, Erich Jaeger GmbH, Germany) за методиками фірми-розробника [9]. Дослідження проводилось зранку, після 12–14-годинної перерви в прийманні ліків.

ЮМ проводилась на протязі близько 30 секунд. Осцилометричні імпульси накладалися на спокійне дихання хворих, з частотою 5 імпульсів за секунду, та в спектрі від 5 до 35 Гц. При цьому пацієнти дихали спокійно з закритим носом, та підтримуючи щоки, для зменшення шунтування верхніх дихальних шляхів.

Система ЮМ створює пульсову хвилю тиску та спрямовує її в легені. При цьому виникає зворотній потік, який записується та визначається респіраторний імпеданс. Коливання забезпечують вимірювання загального опору в дихальних шляхах (імпедансу — Z), який відображає як резистивні елементи дихальних шляхів (резистивний опір — R), так і пружні та інерційні сили легень та грудної клітини (реактанс — X).

Реактанс є сумою інерційності (інерційні сили потоку повітря в провідних дихальних шляхах) та ємкісного опору (відображає еластичні властивості периферичних дихальних шляхів). Сили інерції домінують на всіх частотах вище резонансної частоти, в той час як сили еластичності відносяться до частот нижче резонансної.

Низькочастотний реактанс позначається як X5 (реактанс при частоті 5 Гц), відображає комбінований вплив еластичної та інерційної сили тканин, хоча на такій низькій частоті еластичність тканин домінує. Завдячуючи властивості легень зберігати ємнісну енергію спочатку в дрібних бронхах, реактанс на низьких частотах (5 Гц) надає важливу інформацію про стан дистальних дихальних шляхів. Показник X5 не є специфічним. Підвищені негативні значення X5 фіксуються як при обструктивних, так і при рестриктивних станах.

Резонансна частота (Fres) — частота, при якій інерційний та ємкісний опори є рівними за величиною, вимірюється у Гц. Нижче цієї частоти домінують еластичні властивості легень, а вище — інерційні. Величина Fres підвищується при обструктивних та рестриктивних захворюваннях легень.

Область реактивного опору (величина AX) дозволяє оцінити загальний реактивний опір (реактанс) (площа під кривою) на всіх частотах між 5 Гц та резонансною частотою, включає в себе всі частоти, при яких еластичні властивості легень преважують над інерційними. Як і X5, величина AX надає цінні відомості про обструкцію периферичних дихальних шляхів.

Резистивний опір (R) найчастіше вимірюється на частотах 5 та 20 Гц. Резистивний опір при частоті осциляції 5 Гц (R5) відображає загальний опір дихальних шляхів, а при частоті 20 Гц (R20) — опір крупних дихальних шляхів. Показник R5-R20 відображає властивості дрібних дихальних шляхів [4, 9].

### Статистичні методи обробки даних

Накопичення даних та їх математична обробка проводились за допомогою ліцензійних програмних продуктів, що входять в пакет Microsoft Office Professional 2003.значеньпо-

казниківувибіркахвикористовувався t-критерій Ст'юдента. Кореляційний аналіз проводився за методом параметричної кореляції Пірсона.

### Результати

В таблиці 2 наведено вихідні дані ФЗД у хворих на АХПС та динаміка ФЗД через 3 години після інгаляції (попередня терапія+тіотропію бромід).

Таблиця 2

Динаміка показників ФЗД через 3 години після першої дози

Показники	До лікування	3 години після першої дози	різниця	p
ОФВ <sub>1</sub> , л	1,87 ± 0,11	2,15 ± 0,14	-0,28	0,002
ОФВ <sub>1</sub> , %	60,5 ± 2,69	72,58 ± 3,42	-12,02	0,007
ФЖЄЛ, %	91,97 ± 3,12	102,02 ± 3,21	-10,05	0,007
R5, %	151,76 ± 8,42	118,04 ± 6,74	33,72	0,004
R5, см H <sub>2</sub> O/л/с	5,33 ± 0,35	3,97 ± 0,24	1,35	0,01
R20 %	117,9 ± 4,77	101,24 ± 4,5	16,66	0,006
R20, см H <sub>2</sub> O/л/с	3,46 ± 0,15	2,93 ± 0,14	0,53	0,02
R5–R20 %	33,86 ± 5,0	16,81 ± 3,81	17,05	0,005
R5–R20, см H <sub>2</sub> O/л/с	1,88 ± 0,22	1,04 ± 0,14	0,83	0,005
X5 %	937,42 ± 201,54	694,9 ± 159,0	242,52	0,03
X5, см H <sub>2</sub> O/л/с	-2,06 ± 0,26	-1,62 ± 0,19	-0,44	0,06
AX, см H <sub>2</sub> O/л	20,94 ± 2,71	10,8 ± 1,92	10,13	0,01
Fres, Гц	21,79 ± 1,2	17,3 ± 0,96	4,49	0,0007
Z5 %	163,73 ± 10,37	127,64 ± 7,98	36,09	0,01
Z5, см H <sub>2</sub> O/л/с	6,67 ± 1,08	4,35 ± 0,29	2,32	0,02

Через 3 години після застосування терапії з додаванням тіотропію броміду статистично значимо покращилися показники ФЗД, як за даними спірометрії, так і за даними імпульсної осцилометрії. ОФВ<sub>1</sub> та ФЖЄЛ достовірно підвищилися.

Через 3 години після першої інгаляції тіотропію броміду загальний опір в дихальних шляхах (Z) достовірно та значимо зменшився.

За даними досліджень нормативними величинами для резистивного опору на всіх частотах є менші за 150 % [11]. Вихідний показник R5 у хворих на АХПС був вищий за норму, тобто загальний опір дихальний шляхів був підвищений. Показник R20, що відображає опір крупних дихальний шляхів, був у межах норми. R5–R20, що відображає резистивний опір дрібних бронхів, був значно підвищений у хворих на АХПС. У досліджуваних хворих після інгаляції тіотропію броміду загальний опір дихальний шляхів (R5) нормалізувався, спостерігалася позитивна динаміка зменшення опору крупних дихальний шляхів (R20).

Для резистивного опору дрібних бронхів нормативною величиною є < 20 % [11]. У нашій групі хворих R5–R20 також нормалізувався після застосування терапії із додаванням тіотропію броміду. Зміни свідчать про зменшення обструкції в бронхах крупного та дрібного калібру.

Через 3 години після інгаляції тіотропію броміду спостерігалася достовірно зменшення X5, що свідчить про підвищення еластичності дихальних шляхів. Величини резонансної частоти та AX значно та достовірно зменшились, що свідчить про зменшення обструкції в дрібних бронхах.

Тож, через 3 години після інгаляції тіотропію броміду в складі комплексної терапії хворих на АХПС спостерігалася значна достовірна позитивна динаміка загального опору в дихальних шляхах, в крупних та дрібних бронхах, а також збільшення еластичності тканин легень.

В таблиці 3 наведено дані про динаміку показників ФЗД до лікування та через 24 години після першої дози.

Таблиця 3

#### Динаміка показників ФЗД через 24 години після першої дози

Показники	До лікування	24 години після першої дози	різниця	p
ОФВ <sub>1</sub> , л	1,87 ± 0,11	2,13 ± 0,14	-0,26	0,0005
ОФВ <sub>1</sub> , %	60,56 ± 2,69	66,93 ± 3,36	-6,37	0,0004
ФЖЄЛ, %	91,97 ± 3,12	95,27 ± 3,39	-3,3	0,04
R5 %	151,76 ± 8,42	134,03 ± 7,55	17,73	0,02
R5, см H <sub>2</sub> O/л/с	5,33 ± 0,35	4,49 ± 0,26		0,006
R20 %	117,9 ± 4,77	103,79 ± 4,02	14,11	0,008
R20, см H <sub>2</sub> O/л/с	3,46 ± 0,15	3,04 ± 0,12	0,42	0,0001
R5–R20 %	33,86 ± 5,0	30,24 ± 5,18	3,61	0,47
R5–R20, см H <sub>2</sub> O/л/с	1,88 ± 0,22	1,53 ± 0,18	0,34	0,12
X5 %	937,42 ± 201,54	879,18 ± 182,38	58,24	0,52
X5, см H <sub>2</sub> O/л/с	-2,06 ± 0,26	-1,92 ± 0,24	-0,15	0,6
AX, см H <sub>2</sub> O/л	20,94 ± 2,71	16,33 ± 2,58	4,61	0,1
Fres, Гц	21,79 ± 1,2	20,29 ± 1,7	1,49	0,42
Z5 %	163,73 ± 10,36	146,7 ± 9,44	17,02	0,07
Z5, см H <sub>2</sub> O/л/с	6,67 ± 1,08	6,18 ± 1,29	0,49	0,77

Через 24 години після першої дози тіотропію броміду зберігалася достовірне підвищення ОФВ<sub>1</sub> та ФЖЄЛ а також зменшення R5 та R20, тобто додавання тіотропію броміду справляло пролонгований (більше 24 годин) позитивний вплив на показники резистивного опору на всіх частотах (що відповідає опору бронхів крупного та дрібного калібру). Зміни інших показників ІОМ також були позитивними, але не досягали статистичної достовірності через добу після першої інгаляції ТІО.

В таблиці 4 наведено дані про динаміку показників ФЗД до лікування та через 2 місяці лікування (пре-доза)

Таблиця 4

#### Динаміка показників ФЗД через 2 місяці після першої дози

Показники	До лікування	Після 2 місяців лікування	різниця	p
ОФВ <sub>1</sub> , л	1,87 ± 0,11	2,07 ± 0,12	-0,2	0,02
ОФВ <sub>1</sub> , %	60,56 ± 2,69	66,9 ± 3,17	-6,33	0,01
ФЖЄЛ, %	91,97 ± 3,12	97,48 ± 3,25	-5,5	0,01
R5 %	151,76 ± 8,42	133,59 ± 8,70	18,17	0,02
R5, см H <sub>2</sub> O/л/с	5,33 ± 0,35	4,56 ± 0,34	0,76	0,01
R20 %	117,9 ± 4,77	107,62 ± 4,13	10,28	0,003
R20, см H <sub>2</sub> O/л/с	3,46 ± 0,15	3,2 ± 0,16	0,27	0,04
R5–R20 %	33,86 ± 5,0	25,97 ± 6,31	7,88	0,16
R5–R20, см H <sub>2</sub> O/л/с	1,88 ± 0,22	1,53 ± 0,24	0,35	0,12
X5 %	937,42 ± 201,54	919,92 ± 196,27	17,5	0,86
X5, см H <sub>2</sub> O/л/с	-2,06 ± 0,26	-2,15 ± 0,36	0,08	0,8
AX, см H <sub>2</sub> O/л	20,94 ± 2,71	17,19 ± 3,88	3,74	0,24
Fres, Гц	21,79 ± 1,2	19,92 ± 1,09	1,86	0,19
Z5 %	163,73 ± 10,37	149,03 ± 11,78	14,7	0,15
Z5, см H <sub>2</sub> O/л/с	6,67 ± 1,08	5,14 ± 0,47	1,53	0,14

Через 2 місяці лікування при порівнянні з вихідним рівнем спостерігалася достовірне збільшення ОФВ<sub>1</sub> та ФЖЄЛ, показники R5 та R20 значимо та достовірно зменшилися, тож ефект ТІО на резистивний опір на всіх частотах зберігався на протязі двохмісячного лікування. Результати свідчать про цінний вплив тіотропію броміду у зменшення обструкції дихальних шляхів як за даними спірометрії, так і за даними імпульсної осцилометрії.

В таблиці 5 наведено дані про динаміку показників ФЗД після лікування (пре- та пост-доза).

Таблиця 5

#### Динаміка показників ФЗД через 2 місяці після першої дози (пре- і пост-доза)

Показники	Після лікування пре-доза	Після лікування пост-доза	різниця	p
ОФВ <sub>1</sub> , л	2,07 ± 0,12	2,29 ± 0,13	-0,23	0,02
ОФВ <sub>1</sub> , %	66,9 ± 3,17	69,19 ± 3,42	-2,3	0,03
ФЖЄЛ, %	97,48 ± 3,25	102,16 ± 3,35	-4,68	0,02
R5 %	133,59 ± 8,70	112,79 ± 6,68	20,8	0,0002
R5, см H <sub>2</sub> O/л/с	4,56 ± 0,34	3,81 ± 0,24	0,75	0,0004
R20 %	107,62 ± 4,13	96,11 ± 4,31	11,51	0,0003
R20, см H <sub>2</sub> O/л/с	3,2 ± 0,16	2,79 ± 0,13	0,41	0,0005
R5–R20 %	25,97 ± 6,31	16,68 ± 3,58	9,3	0,01
R5–R20, см H <sub>2</sub> O/л/с	1,53 ± 0,24	1,07 ± 0,13	0,46	0,005
X5 %	919,92 ± 196,27	675,74 ± 146,06	244,18	0,0004
X5, см H <sub>2</sub> O/л/с	-2,15 ± 0,36	-1,57 ± 0,18	-0,57	0,02
AX, см H <sub>2</sub> O/л	17,19 ± 3,88	10,49 ± 1,85	6,71	0,009
Fres, Гц	19,92 ± 1,09	17,1 ± 1,01	2,83	0,03
Z5 %	149,03 ± 11,78	121,53 ± 7,55	27,5	0,0005
Z5, см H <sub>2</sub> O/л/с	5,14 ± 0,47	4,17 ± 0,28	0,97	0,001

Після застосування ранкової базисної терапії з додаванням тіотропію броміду після двох місяців лікування спостерігалася достовірне зростання ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЄЛ, а також зменшення показників R5, R20, R5–R20, X5, AX, Fres та Z5. Тож всі позитивні зміни показників опору та еластичності легень зберігалися на протязі двохмісячного курсу лікування, і справляли свою дію на перебіг захворювання у хворих на АХПС.

Нами було проаналізовано також динаміку показників ІОМ через 2 місяці лікування у підгрупах хворих на АХПС, у яких за даними ІОМ спостерігалася обструкція дрібних дихальних шляхів.

Серед усіх 43 хворих на АХПС було виділено підгрупу пацієнтів з дистальною обструкцією дихальних шляхів (R5–R20 > 20 %) (n = 26) [11]. Через 2 місяці лікування спостерігалася достовірне зменшення показників R5 (від (180,2 ± 10,01) до (145,9 ± 12,75) %, p=0,006; від (6,32 ± 0,47) до (4,92 ± 0,52) см H<sub>2</sub>O/л/с, p=0,003), R20 (від (127,03 ± 6,57) до (109,73 ± 5,25) %, p=0,0006; від (3,69 ± 0,22) до (3,25 ± 0,22) см H<sub>2</sub>O/л/с, p=0,02), Z5 (від (200,77 ± 11,25) до (167,62 ± 17,72) %, p=0,04), R5/R20 (від (2,55 ± 0,27) до (1,79 ± 0,39) см H<sub>2</sub>O/л/с, p=0,03) та Fres (від (26,3 ± 0,91) до (21,36 ± 1,5) Гц, p=0,008).

У хворих з підвищеною резонансною частотою (Fres > 12 Гц) (n=39) через 2 місяці лікування також спостерігалася позитивна динаміка обструкції не тільки крупних, але і дрібних бронхів [4]. Зокрема, достовірно зменшувались R5 (від (157,74 ± 8,59) до (138,19 ± 9,18) %, p=0,03; та від (5,55 ± 0,36) до (4,72 ± 0,37) см H<sub>2</sub>O/л/с, p=0,02), R20 (від (119,42 ± 5,01) до (108,51 ± 4,44) %, p=0,005; та від (3,51 ± 0,16) до (3,23 ± 0,17) см H<sub>2</sub>O/л/с, p=0,04) та Fres (від (23,62 ± 0,97) до (20,73 ± 1,11) Гц, p=0,03).

У хворих із обструкцією периферичних дихальних шляхів (AX > 3,37 см H<sub>2</sub>O/л) (n=38) спостерігалася позитивна динаміка за показниками R5 (від (159,19 ± 8,69) до (139,0 ± 9,39) %, p=0,03; та від (5,62 ± 0,37) до (4,77 ± 0,37) см H<sub>2</sub>O/л/с, p=0,01), R20 (від (119,97 ± 5,12) до (109,05 ± 4,53) %, p=0,006; та від (3,54 ± 0,16) до (3,26 ± 0,17) см H<sub>2</sub>O/л/с, p=0,05) та Fres (від (23,88 ± 0,96) до (20,84 ± 1,14) Гц, p=0,03) [10].

Вказані зміни свідчать про позитивну пролонговану динаміку зменшення обструкції як проксимальних, так і дистальних

дихальних шляхів у хворих на АХПС при проведенні комбінованої терапії із додаванням тіотропію броміду. У хворих із наявною обструкцією дрібних дихальних шляхів після проведеного лікування показники R5–R20 та Fres достовірно зменшувались.

Нами також були виділені підгрупи пацієнтів з ознаками гіперінфляції за даними бодіплетизмографії та проаналізовано динаміку показників імпульсної осцилометрії через 2 місяці комплексної терапії.

У хворих із ознаками легеневої гіперінфляції (збільшеним внутрішньоторакальним газовим об'ємом ITGV більше 120 %) (n=23), через 2 місяці терапії достовірно зменшились показники R5 (від  $155,43 \pm 11,43$  до  $120,5 \pm 8,16$ ),  $p=0,01$ ; та від  $5,53 \pm 0,47$  до  $4,05 \pm 0,27$  см  $H_2O/л/с$ ,  $p=0,005$ , R20 (від  $117,31 \pm 6,16$  до  $101,44 \pm 4,15$ ),  $p=0,006$ , R5–R20 (від  $38,12 \pm 6,95$  до  $19,07 \pm 6,37$ ),  $p=0,03$ ; та від  $2,1 \pm 0,3$  до  $1,25 \pm 0,19$  см  $H_2O/л/с$ ,  $p=0,02$ , Z5 (від  $173,49 \pm 13,55$  до  $134,77 \pm 10,9$ ),  $p=0,01$ , AX (від  $25,04 \pm 3,81$  до  $14,34 \pm 3,22$  см  $H_2O/л$ ,  $p=0,02$ ) та Fres (від  $24,39 \pm 1,61$  до  $19,84 \pm 1,58$  Гц,  $p=0,03$ ); у хворих із збільшеним залишковим об'ємом легень (RV) > 120 % (n=30), через 2 місяці комбінованої терапії достовірно зменшились показники R5 (від  $157,7 \pm 11,3$  до  $132,4 \pm 11,3$ ),  $p=0,02$ ; та від  $5,6 \pm 0,5$  до  $4,5 \pm 0,4$  см  $H_2O/л/с$ ,  $p=0,01$ , R20 (від  $120,5 \pm 6,4$  до  $107,6 \pm 5,2$ ),  $p=0,005$ ; та від  $3,6 \pm 0,2$  до  $3,1 \pm 0,2$  см  $H_2O/л/с$ ,  $p=0,002$ , а також показник Fres (від  $23,1 \pm 1,4$  до  $19,8 \pm 1,4$  Гц,  $p=0,04$ ).

Тож, після проведеної комбінованої терапії у хворих на АХПС з ознаками гіперінфляції спостерігалася значна достовірна позитивна динаміка показників імпульсної осцилометрії, що характеризує зменшення обструкції як крупних, так і дрібних дихальних шляхів.

При проведенні кореляційного аналізу показник загального резистивного опору (R5 пост-доза) негативно корелював з ОФВ<sub>1</sub> (%) ( $r=(-0,57)$ ) та з ФЖЕЛ (%) ( $r=(-0,56)$ ), а також з ПШВ ( $r=(-0,52)$ ).

Показник, що відображає периферичну обструкцію дихальних шляхів, R5–R20(%), вимірюваний після прийому тіо-

тропію (пост-доза), також негативно корелював з ОФВ<sub>1</sub> (-0,57) та ФЖЕЛ (-0,52), а також ПШВ (-0,53). Інший показник периферичної обструкції, AX (пре-доза), корелював з ОФВ<sub>1</sub> (%) (-0,55), а пост-доза — з ОФВ<sub>1</sub>(%) (-0,69), ФЖЕЛ (-0,59), ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (-0,54) та ПШВ (-0,65).

Дихальний імпеданс, Z5 (пост-доза) корелював з ОФВ<sub>1</sub> (-0,65), ФЖЕЛ (-0,62), ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (-0,5) та ПШВ (-0,62).

Отже, нами були продемонстровані значні достовірні взаємозв'язки між показниками опору крупних та дрібних бронхів з дихальними об'ємами та піковою швидкістю видиху у хворих на АХПС за даними спірометрії та імпульсної осцилометрії.

## Висновки

Після проведення комбінованої терапії хворих на АХПС з додаванням тіотропію броміду спостерігається значне, достовірне зменшення загального опору в дихальних шляхах, крупних та дрібних бронхах, збільшення еластичності та зменшення обструкції дихальних шляхів через 3, 24 години, 2 місяці після першого застосування. Значна позитивна динаміка спостерігається й після проведеного двохмісячного лікування через 3 години після вранішнього застосування.

У хворих на АХПС з обструкцією дистальних дихальних шляхів відзначається достовірне зменшення периферичної обструкції через 2 місяці комбінованої терапії з включенням тіотропію броміду. Аналогічні зміни спостерігаються й у хворих на АХПС з ознаками гіперінфляції.

Відзначаються значні достовірні взаємозв'язки між показниками опору крупних та дрібних бронхів з дихальними об'ємами та піковою швидкістю видиху у хворих на АХПС за даними спірометрії та імпульсної осцилометрії.

Таким чином, додавання тіотропію броміду до попередньої терапії сприяє значному покращанню функції зовнішнього дихання у хворих на АХПС, як за даними спірометрії, так і за даними імпульсної осцилометрії, особливо у хворих з ознаками периферичної обструкції та гіперінфляції, і може бути рекомендованим у складі комплексної терапії цієї категорії хворих.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Фещенко ЮІ, Перцева ТА, Яшина ЛА і др. Бронхіальна астма і хронічне обструктивне захворювання легких в світлі нових рекомендацій. Здоров'я України. 2014;(4):3–5.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації "Хронічне обструктивне захворювання легень", затверджений наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 "Про затвердження стандартизації медичної допомоги при ХОЗЛ".
3. Global Initiative for Asthma (Updated 2010). Available at: <http://www.ginashma.org>
4. Goldman M, Saadeh C, Ross D. Clinical applications of forced oscillation to assess peripheral air way function. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2005;148:179–194.
5. Magnussen H, Bugnas B, Van Noord J, et al. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma/ *Respir. Med.* 2008;102:50–56.
6. Muller E, Vogel J. Modeling and parameter estimation of the respiratory system using oscillatory impedance curves. *Bull. Eur. Physiopath. Respir.* 1981;17:10–17.
7. Rice K, Kunisaki K, Niewoehner D. Role of tiotropium in the treatment of COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2007;2:95–105.
8. Dahl R, Calvelray P, Anzueto A, et al. Safety and efficacy of tiotropium in patients switching from HandiHaler to Respimat in the TIOSPIR trial. *BMJ Open.* 2015;5:33–40.
9. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur. Respir. J.* 2003;22: 1026–1041.
10. Kerstjens H, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy. *N. Engl. J. Med.* 2012;367:1198–1207.
11. Vogel J, Smidt U. Impulse Oscillometry. Analysis of Lung Mechanics in General Practice and the Clinic. *Epidemiology and Experimental Research.* 1994.

## REFERENCES

1. Feshchenko Yul, Pertseva TA, Yashina LA, et al. *Bronkhialna astma i khronicheskoye obstruktyvnoye zabolevaniye legkikh v svete novykh rekomendatsiy* (Bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the light of the new recommendations). *Zdorovya Ukrainy.* 2014;(4):3–5.
2. *Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoy, vtoryynoyi (spetsializovannoyi), tretynnoy (vysokospetsializovannoyi) medychnoy dopomogy ta medychnoui reabilitatsiyi "Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen"*, zatverdzhennyi nakazom MOZ Ukrainy № 555 vid 27.06.2013 "Pro zatverdzhennya standartyzatsiyi medychnoy dopomogy pry KHOZL" (Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) care and medical rehabilitation in "Chronic obstructive pulmonary disease," approved by decree of MOH of Ukraine number 555 from 27.06.2013 "On approval of standardization of care in COPD").
3. Global Initiative for Asthma (Updated 2010). Available at: <http://www.ginashma.org>
4. Goldman M, Saadeh C, Ross D. Clinical applications of forced oscillation to assess peripheral air way function. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2005;148:179–194.
5. Magnussen H, Bugnas B, Van Noord J, et al. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma/ *Respir. Med.* 2008;102:50–56.
6. Muller E, Vogel J. Modeling and parameter estimation of the respiratory system using oscillatory impedance curves. *Bull. Eur. Physiopath. Respir.* 1981;17:10–17.
7. Rice K, Kunisaki K, Niewoehner D. Role of tiotropium in the treatment of COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2007;2:95–105.
8. Dahl R, Calvelray P, Anzueto A, et al. Safety and efficacy of tiotropium in patients switching from HandiHaler to Respimat in the TIOSPIR trial. *BMJ Open.* 2015;5:33–40.
9. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur. Respir. J.* 2003;22: 1026–1041.
10. Kerstjens H, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy. *N. Engl. J. Med.* 2012;367:1198–1207.
11. Vogel J, Smidt U. Impulse Oscillometry. Analysis of Lung Mechanics in General Practice and the Clinic. *Epidemiology and Experimental Research.* 1994.