

# Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, К. В. Назаренко, С. М. Москаленко, С. Г. Опімах, Н. М. Мусієнко МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ГІПЕРІНФЛЯЦІЇ ТА ЕМФІЗЕМИ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ НА ПЕРВИННОМУ ТА СПЕЦІАЛІЗОВАНОМУ РІВНЯХ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

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

## ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРИНФЛЯЦИИ И ЭМФИЗЕМЫ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ НА ПЕРВИЧНОМ И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ УРОВНЯХ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, К. В. Назаренко,  
С. М. Москаленко, С. Г. Опимах, Н. М. Мусиенко

Резюме

Стандартной методикой диагностики эмфиземы легких является выполнение компьютерной томографии, но это сложная, не всегда доступная и дорогостоящая методика.

**Цель** — улучшить диагностику гиперинфляции и эмфиземы легких у больных с АХП с помощью доступных инструментов на разных уровнях медицинской помощи.

**Материалы и методы.** Обследовано 37 больных астмой, ХОЗЛ и их сочетанием. Среди них выделена группа из 28 больных АХП с верифицированной эмфиземой легких, которые были включены в дальнейший анализ. Методы — спирометрия, бодиплетизмография, определение силы дыхательной мускулатуры, импульсная осцилометрия, капнометрия, общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и определение уровня интерлейкина-8.

**Результаты.** Показатели плотности легочной ткани составляли от -856 до -999 HU. По типу поражения наиболее чаще встречалась центрилобулярная эмфизема (в 16 случаях), реже — парасептальная и смешанная (по 5 случаев), и у 2 больных — панлобулярная. FEV<sub>1</sub> составил в среднем 62,6 и 74,6 % от должных величин до и после пробы с бронхолитиком. При сохранении общей емкости легких маркер «воздушных ловушек» (соотношение RV/TLC) был повышенным у всех больных с эмфиземой. Установлено снижение силы дыхательной мускулатуры как во время вдоха, так и во время выдоха. Показатель нейрореспираторного драйва оказался повышенным до (141,2 ± 14,6) %. Увеличение общего сопротивления дыхательных путей (R5) составило (179,9 ± 24,3) % от должных величин и было обусловлено в основном за счет дистальных отделов. Большинство больных с эмфиземой имели нейтрофильный тип воспаления бронхов, а чрезмерная воздушность легких прямо коррелировала с уровнем интерлейкина-8 в крови.

**Выводы.** Эмфизема легких может формироваться уже при минимальных нарушениях бронхиальной проходимости, сопровождается «воздушными ловушками» с перераспределением общей емкости легких и потерей резервных объемов вдоха и выдоха, слабостью дыхательной мускулатуры, нарушениями альвеолярной вентиляции, увеличением общего сопротивления дыхательных путей и сопротивлением мелких бронхов. Преобладающим типом воспаления бронхов при эмфиземе является нейтрофильный его вариант.

**Ключевые слова:** эмфизема, гиперинфляция легких, астма-ХОЗЛ сочетание.

Укр. пульмонолог. журнал. 2018, № 1, С. 7–13.

Фещенко Юрій Іванович  
Директор ДУ "Національний інститут  
фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського  
Національної академії медичних наук України"  
Академік НАМН України, професор  
10, вул. М. Амосова, 03680, Київ,  
Тел.: 380 44 275-04-02, факс: 380 44 275-21-18, admin@ifp.kiev.ua

## DIAGNOSTICS OF HYPERINFLATION AND EMPHYSEMA IN PATIENTS WITH ASTHMA AND COPD OVERLAP ON THE PRIMARY AND SPECIALIZED LEVELS OF MEDICAL CARE

Yu. I. Feschenko, L. A. Iashyna, K. V. Nazarenko,  
S. M. Moskalenko, S. G. Opimakh, N. M. Musienko

Abstract

The standard method of diagnostics in patients with emphysema is computed tomography, which is difficult-to-perform and not always available method.

The **aim** was to improve the diagnostics of hyperinflation and emphysema in patients with asthma and COPD overlap (ACO).

**Materials and methods.** The study was performed among 37 patients with asthma, COPD and their combination. In 28 patients with ACO an emphysema was revealed. All these patients underwent spirometry, bodyplethysmography, respiratory muscles test, impulse oscillometry, capnography, blood count and serum IL-8 measurement.

**Results.** The index of pulmonary tissue density ranged from -856 to -999 HU. Centriolobular type of emphysema (16 cases) was more prevalent than paraseptal and mixed (5 cases), and panlobular (2 cases) types. An average pre- and post-bronchodilator FEV<sub>1</sub> values were 62.6 and 74.6 %, respectively. In all emphysema patients an "air-trap" index (RV/TLC) was increased. The respiratory muscle strength was reduced both at inspiration (51,4 ± 4,2) %, and expiration (77,2 ± 6,8) %. Neurorespiratory drive was increased to (141,2 ± 14,6) % of predicted value. Respiratory resistance (R5) was increased to (179,9 ± 24,3) % of predicted value) mainly due to distal airway obstruction. In majority of patients with emphysema a neutrophilic inflammation and higher interleukin-8 concentration were observed.

**Conclusions.** Emphysema is associated even with minimal bronchial obstruction. It is accompanied by "air traps", redistribution of total lung capacity and weakness of respiratory muscles, disorders of alveolar ventilation, increasing of total respiratory impedance. The neutrophilic inflammation is a predominant type of inflammation in patients with emphysema.

**Key words:** emphysema, lung hyperinflation, asthma-COPD overlap.

Ukr. Pulmonol. J. 2018; 1:7–13.

Yurii I. Feshchenko  
Director of National Institute of phthsiology  
and pulmonology named after F. G. Yanovskii  
National Academy of medical sciences of Ukraine  
Academician of NAMS of Ukraine, professor  
03680, Kyiv, 10, M. Amosova str.  
Tel.: 380 44 275 0402, fax: 380 44 275 2118, admin@ifp.kiev.ua

Бронхіальна астма (БА) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) досить ґрунтовно вивчені з позиції функції зовнішнього дихання: узгоджено, що при

астмі бронхіальна обструкція є зворотною, а при ХОЗЛ — ні. Проте в клінічній практиці, за висловом Юйсе Акве (США), ця патологія нерідко має «гібридний» перебіг. Більша частота загострень та тяжкий їх перебіг, при-

скорене падіння легеневої функції, підчас нетипова відповідь на терапію у цих хворих ставить завдання до більш глибокого вивчення патофізіологічних та функціональних порушень у хворих з астма-ХОЗЛ поєднанням (АХП) з метою вибору індивідуально найкращого варіанту лікування [4].

Одним із факторів, які обмежують працездатність та знижують якість життя хворих як з астмою, так і з ХОЗЛ, є зниження толерантності до фізичного навантаження через відчуття задишки. Значним чином причиною задишки є надмірна повітряність, або гіперінфляція легень — патологічне збільшення об'єму повітря, що залишається в легенях наприкінці спокійного видиху [17]. Своєчасне виявлення цього ускладнення дуже важливе ще й тому, що гіперінфляція легень сприяє розладам гемодинаміки шляхом порушення венозного повернення та зниження переднавантаження правого шлуночка, а великий внутрішньогрудний тиск спричинює дисфункцію лівого шлуночку [22].

За останніми літературними даними поняттю надмірної повітряності легень дано детальне тлумачення. Так, збільшення загальної ємності легень (ЗЄЛ, TLC, total lung capacity — об'єм повітря, який можуть вміщувати легені наприкінці максимального вдиху) за даними бодіплетизмографії вище 120 % від належних величин відноситься до поняття торакальної гіперінфляції. Збільшення функціональної залишкової ємності легень (ФЗЄЛ, ITGV, intrathoracic gas volume — внутрішньогрудний об'єм газу — об'єм повітря, що залишається в легенях наприкінці спокійного видиху, коли дихальна мускулатура перебуває в стані спокою. ITGV в нормі складає близько 50 % TLC у молоді та 55 % у старших осіб [22]) за даними бодіплетизмографії вище 120 % від належних величин — до легеневої гіперінфляції. Збільшення залишкового об'єму (RV, residual volume — об'єм повітря, що залишається в легенях наприкінці максимального видиху. В нормі у молодих осіб RV складає 25 % TLC, а у старших осіб — 30 % [22]. При ХОЗЛ збільшення ЗЄЛ асоціюється з емфіземою, а збільшення ФЗЄЛ — зі статичною та динамічною складовими гіперінфляції легень. Динамічна гіперінфляція легень — це варіабельне підвищення легеневого об'єму наприкінці видиху, яке виникає при погіршенні прохідності бронхів під час збільшення вентиляції, бронхоспазму або загострення захворювання [18].

Таким чином, гіперінфляція легень є функціональним поняттям, в той час як емфізема, яка визначається як деструкція легеневої тканини з дилатацією термінальних бронхіол — морфологічним [11]. Відповідно для діагностики гіперінфляції легень використовують функціональні легеневі тести, тоді як верифікація емфіземи відбувається за даними комп'ютерної томографії, але це складна, не завжди доступна і вартісна методика.

Відомостей щодо того як пов'язані морфологічні зміни з гіперінфляцією легень у хворих на АХП нами не знайдено. Тому перед нами постали завдання: вивчити внесок легеневої гіперінфляції та емфіземи легень у розлади функції зовнішнього дихання у хворих з поєднаною патологією астми та ХОЗЛ та встановити функціональні маркери можливої наявності емфіземи легень у хворих з АХП.

*Мета роботи* — покращити діагностику гіперінфляції та емфіземи легень у хворих з АХП за допомогою доступних на різних рівнях надання медичної допомоги інструментів.

### Матеріали та методи дослідження

Робота виконана за рахунок коштів державного бюджету України.

Дослідження було узгоджено із локальним Комітетом з медичної етики НІФП НАМН, учасники були ознайомлені із протоколом дослідження та підписали форму інформованої згоди на участь у дослідженні.

У дослідженні прийняли участь 37 хворих з вірогідним поєднанням астми та ХОЗЛ (за направленнями лікарів первинної ланки медичної допомоги) віком від 43 до 79 років (в середньому — 60,1 років). Всім учасникам дослідження проводилися функціональні методи дослідження (бодіплетизмографія, імпульсна осцилометрія, капнометрія, дослідження сили дихальної мускулатури та нейро-респіраторного драйву), загальний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули, визначення рівню ІЛ-8 та комп'ютерна томографія (з метою верифікації емфіземи). Після клініко-функціонального дообстеження з'ясовано, що в 4 хворих мала місце БА з фіксованою бронхіальною обструкцією, у 2 хворих на ХОЗЛ не було супутньої астми, а в 31 хворого підтверджено астма-ХОЗЛ поєднання (АХП).

За даними комп'ютерної томографії нормальна пневматизація легеневої тканини мала місце лише у двох хворих із 37 (це були пацієнти з АХП). У 34 спостереженнях (4 з БА, 2 з ХОЗЛ і 28 з АХП) виявлена емфізема легень. У 1 хворого з АХП знайдено супутню бронхоектатичну хворобу з грубою деформацією легеневого малюнка та мішквидними бронхоектазами.

Для вирішення поставленого завдання у подальший аналіз результатів дослідження увійшли 28 хворих з підтвердженим діагнозом астма-ХОЗЛ поєднання та верифікованою емфіземою легень.

Дослідження загальної ємності легень (TLC), внутрішньоторакального газового об'єму (ITGV; складається із залишкового об'єму легень (RV) та резервного об'єму видиху (ERV), залишкового об'єму легень проводилось за допомогою загальної плетизмографії тіла (бодіплетизмографії) на апараті Master Screen PFT, 2008 р. виробництва Cardinal Health (Німеччина). Процедура бодіплетизмографії складається із вимірювання опору дихальних шляхів, визначення легеневого об'єму, і завершується маневрами спірометрії, за даними якої вивчали такі показники: форсована життєва ємність легень (FVC), ємність вдиху (IC), об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду (FEV<sub>1</sub>), співвідношення FEV<sub>1</sub>/FVC, максимальна миттєва об'ємна швидкість форсованого видиху на рівні 25, 50, 75 % форсованої життєвої ємності легень (MEF25 %, MEF50 %, MEF75 %) [20].

Дослідження сили дихальної мускулатури та нейро-респіраторного драйву проводилося на апараті «MasterScreen-PFT» фірми «Cardinal Health» за методикою фірми-виробника. Вивчались наступні показники: максимальний тиск під час вдиху (P<sub>I</sub>max), максимальний тиск під час видиху (P<sub>E</sub>max) і нейрореспіраторний драйв

(P0,1) — тиск під час вдиху через 0,1 сек. після закриття заглушки. Значення PImax, PEmax та P0,1 оцінювались у відсотковому співвідношенні до належних величин, врахованих у програмному забезпеченні приладу [20].

Імпульсну осцилометрію проводили на приладі Jaeger Master Screen, Erich Jaeger GmbH, Німеччина за методикою фірми-розробника [6, 19]. Для вирішення мети роботи оцінювались показники: загальний опір в дихальних шляхах (імпеданс — Z) та резистивний опір — R. 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.

Капнометрія проводилася на приладі «MS Capno Jaeger» фірми «Viasys Healthcare» (Німеччина) з оцінкою кривої залежності концентрації CO<sub>2</sub> від об'єму повітря під час видиху. Згідно керівництва виробника обладнання нормальні рівні концентрації CO<sub>2</sub> наприкінці видиху становлять 4,0-5,6 % [24]. Оцінювались наступні показники:

- дихальний об'єм, л (VT, tidal volume);
- об'єм «мертвого» простору (частина повітря, що не приймає участі в газообміні), мл (VD, dead volume);
- частина «мертвого» простору від дихального об'єму, % (VD%VT, dead volume/tidal volume);
- максимальна концентрація CO<sub>2</sub>, % (CO<sub>2</sub>max);
- концентрація CO<sub>2</sub> наприкінці видиху, % (CO<sub>2</sub>et).

Комп'ютерна томографія проводилася на приладі Aquilion 16 (Toshiba inc., Японія) за стандартною методикою фірми-виробника (товщина зрізів 1 мм, після реконструкції — 0,4 мм). Щільність легеневої тканини оцінювалась в одиницях Хаунсфілда (Hounsfield unit, HU) [21].

Всім хворим проводився загальний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули. Для обрахунку кількості еозинофілів в 1 мкл крові кількість лейкоцитів в 1 літрі було поділено на 1000000 та помножено на відсоток еозинофілів. Для обрахунку кількості нейтрофілів в 1 мкл крові кількість лейкоцитів в 1 літрі було поділено на 1000000 та помножено на суму відсотків паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів. При рівні еозинофілів  $\geq 300$  в 1 мкл — тип запалення вважався еозинофільним, при рівні нейтрофілів  $\geq 5000$  тип в 1 мкл — тип запалення вважався нейтрофільним [16].

Накопичення даних та їх математична обробка проводились за допомогою ліцензійних програмних продуктів, що входять в пакет Microsoft Office Professional 2007, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596. Статистична обробка виконувалась за допомогою математичних і статистичних можливостей MS Excel, а також додаткових статистичних функцій, розроблених С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич [1]. Параметри, що вивчалися в даній роботі, оцінювались за допомогою визначення середньої величини (M), похибки середньої величини (m), критерію достовірності (t), рівня значимості (p). Кореляційний аналіз проводився за методом параметричної кореляції Пірсона та непараметричної кореляції Спірмена з наступною перевіркою достовірності результату за допомогою критерію Ст'юдента.

## Результати та їх обговорення

В остаточну оцінку результатів дослідження увійшли дані обстеження 28 хворих (12 чоловіків та 16 жінок) з підтвердженим діагнозом астма-ХОЗЛ поєднання та верифікованою під час КТ емфіземою легень. Характеристика хворих наведена в таблиці 1. Всі хворі були старшими 40 років, у 57 % першим встановленим діагнозом була астма, стаж паління в середньому складав 31,2 пачко-років. Половина з хворих страждала від ожиріння (14 із 28 хворих), у 6 із 28 хворих була надмірна маса тіла.

При середньому FEV<sub>1</sub> 62,6 та 74,6 % від належних величин до та після проби з бронхолітиком відповідно більшість хворих мали I-II ступінь тяжкості бронхіальної обструкції за класифікацією GOLD. Таким чином, емфізема легень може формуватися вже при мінімальних порушеннях бронхіальної прохідності, що свідчить на користь доцільності раннього початку бронхолітичної терапії в хворих з АХП. Тим більше, що в цих хворих, зі збереженням на перший погляд рівнем FEV<sub>1</sub>, має місце порушення прохідності повітря на рівні дистальних бронхів: MEF75, MEF50 та MEF25, які в середньому складали лише 36,3 %, 23,9 та 18,6 % від належних величин. В клінічній практиці, особливо при можливості провести спірометрію на рівні первинної медичної допомоги, хворі з відносно задовільним FEV<sub>1</sub> але з низькими MEF75, 50, 25 є пацієнтами з можливою емфіземою легень.

Таблиця 1

**Характеристика хворих з АХП та емфіземою легень (n = 28)**

Показник	Середнє значення	Діапазон (мін-макс)
Вік	61,3 ± 1,7	45–79
Перший діагноз БА, n (%)	16 (57 %)	–
Перший діагноз ХОЗЛ, n (%)	12 (43 %)	–
Індекс паління	31,2 ± 5,0	10,0–50,0
ІМТ	29,3 ± 1,1	19,6–41,3
GOLD I, n (%)	11 (40 %)	
GOLD II, n (%)	13 (46 %)	
GOLD III, n (%)	4 (14 %)	
FEV <sub>1</sub> , % від належних величин до прийому бронхолітика	62,6 ± 3,4	33,0–103,9
FVC, % від належних величин до прийому бронхолітика	96,1 ± 3,5	66,6–134,9
FEV <sub>1</sub> , % від належних величин після прийому бронхолітика	74,6 ± 3,8	40,3–110,1
FVC, % від належних величин після прийому бронхолітика	107,2 ± 3,8	74,2–145,0
Співвідношення FEV <sub>1</sub> /FVC, % після проби з бронхолітиком	56,5 ± 1,9	37,2–68,1
MEF75	36,3 ± 3,2	8,3–68,6
MEF50	23,9 ± 2,0	6,7–47,7
MEF25	18,6 ± 1,8	0–39,2

Вивчення легеневих об'ємів у хворих за функціональними показниками проводилось за даними бодіпле-тизмографії (табл. 2).

Таблиця 2

## Показники бодіплетизмографії та сили дихальної мускулатури у хворих з АХП та емфіземою легень (n = 28)

Показник	Середнє значення	Діапазон (мін–макс)
TLC, %	110,9 ± 2,7	83,3–135,5
ITGV, %	125,4 ± 4,6	90,3–185,9
ITGV/TLC	59,7 ± 1,4	44,8–73,6
RV, %	150,0 ± 7,5	87,1–240,7
RV/TLC	49,3 ± 1,5	37,7–62,6
ERV, %	72,9 ± 6,8	26,4–149,1
IC, %	102,7 ± 4,4	58,2–153,9
PIMAX	51,4 ± 4,2	21,4–136,2
PeMax	77,2 ± 6,8	22,6–159,9
P0.1	141,2 ± 14,6	51,1–422,4

Незважаючи на доведену емфізему загальна ємність легень, як маркер торакальної гіперінфляції, зберігалася в межах норми (до 120 % від належних величин) у 64 % (у 18 із 28) хворих. Це можна пояснити тим, що емфізема в цих хворих поширювалась на 2-3 сегменти (з переважно верхньодольовою локалізацією), що не вплинуло на TLC. Показники легеневої гіперінфляції ITGV та ITGV/TLC були збільшеними у 79 % (у 22 із 28) хворих.

Маркер «повітряних пасток» RV був збільшений також у 79 % (у 22 із 28) хворих, але співвідношення RV/TLC було підвищеним в кожного хворого з емфіземою. Зрозуміло, що збільшення остаточного об'єму легень при нормальній їх загальній ємності відбувається за рахунок перерозподілу інших складових TLC. Дійсно, у хворих на АХП з емфіземою та нормальною TLC має місце зниження резервного об'єму видиху (ERV) до 26,4 % від повинних величин в окремих спостереженнях.

Але в клініці більш важливим є перерозподіл TLC за рахунок втрати ємності вдиху (IC), тому що ємність вдиху — це оперативний резерв для збільшення дихального об'єму під час фізичного навантаження. Пацієнти з IC нижче 80 % від належних величин розглядаються як такі, що мають значне обмеження повітряного потоку під час видиху та високий ризик розвитку динамічної гіперінфляції під час фізичного навантаження [18].

Більше того, зниження співвідношення IC/TLC до 25 % і нижче розглядається як фактор ризику смерті пацієнтів з ХОЗЛ [8].

В нашій групі хворих IC в середньому складала (102,7 ± 4,4) % від належних величин, але в 5 хворих (з FEV<sub>1</sub> від 42 до 58 %) була нижче 80 %.

Таким чином, емфізема, як процес деструкції легеневої тканини з дилатацією термінальних бронхіол супроводжується «повітряними пастками» та перерозподілом загальної ємності легень зі втратою резервних об'ємів вдиху та видиху. В клінічній практиці первинної ланки надання медичної допомоги знижені результати виміру IC за даними спірометрії є опосередкованою ознакою значного ступеню бронхіальної обструкції та ризику динамічної гіперінфляції легень. На рівні вторинної ланки маркером раннього виявлення можливої емфіземи є підвищення RV та співвідношення RV/TLC при нормальній TLC за даними бодіплетизмографії.

Порушення толерантності до фізичного навантаження є одним із ключових факторів зниження якості життя хворих. Під час фізичного навантаження при обмеженні

резервних об'ємів вдиху та видиху хвилинний об'єм дихання збільшується тільки за рахунок збільшення частоти дихальних рухів. При збільшенні частоти дихання зменшується час видиху, що погіршує спорожнення легень. Повітряні пастки збільшують функціональну залишкову ємність з кожним дихальним циклом. Це продовжується до тих пір, поки функціональна залишкова ємність не наблизиться до загальної ємності легень — при такій позиції продовження фізичного навантаження неможливе [3, 22]. Для хворого це супроводжується тяжким відчуттям задишки, почуттям нестачі повітря, відсутністю можливості почуватися більш комфортно за рахунок поглиблення дихання.

Високий залишковий об'єм легень збільшує роботу дихання та викликає задишку. Збільшення роботи дихання відбувається за рахунок двох механізмів. По-перше, дихальні м'язи вкорочені та знаходяться в механічно невідгідних умовах і, як наслідок, утворення градієнту тиску для вдиху потребує надмірної м'язової активності. По-друге, при високих об'ємах знижується легенева комплаєнс, тому для формування потоку повітря під час вдиху витрачається більше зусиль [12], що у наслідку призводить до слабкості та втоми дихальної мускулатури.

При визначенні сили дихальної мускулатури в досліджуваних хворих нами встановлено її зниження як під час вдиху — (51,4 ± 4,2) %, так і під час видиху — (77,2 ± 6,8) %. Тільки в одного хворого сила м'язів вдиху становила 136,2 %, а в решти — нижче 80 % від належних величин. Сила м'язів видиху була збереженою у 10 хворих, а в 18 — зниженою.

Показник нейрореспіраторного драйву виявився підвищеним в середньому до (141,2 ± 14,6) % від належних величин, тобто мала місце надмірна центральна стимуляція дихального центру, що може призводити (за нашим припущенням) до посилення відчуття задишки та дискомфорту хворими.

Активізація дихального центру також може свідчити про порушення газообміну у хворих через втрату площі поверхні дифузії через альвеоло-капілярну мембрану при емфіземі легень. Показанням до проведення аналізу газового складу крові є зниження сатурації кисню < 94 % у хворих на ХОЗЛ [14]. У досліджуваних хворих сатурація кисню складала від 96 до 99 %, тому вивчення газового складу крові не входило у завдання роботи. Таким чином, належних підстав для встановлення гіпоксемії в когось із пацієнтів не було.

Проте за даними капнометрії було встановлено, що гіперкапінія (як ознака альвеолярної гіповентиляції) мала місце лише в одного хворого з концентрацією вуглекислого газу в повітрі під час видиху 5,75 % (при нормі до 5,6 %). В інших хворих показники обміну CO<sub>2</sub> були нормальними, що відповідає даним літератури про те, що гіперкапінія у хворих на ХОЗЛ виникає при зниженні ОФV<sub>1</sub> до 40 і менше % або 1,2 — 1,5 літрів [13]. Таких хворих в групі спостереження не було (табл. 3).

Більшість хворих, навпаки, мали підвищення об'єму вентиляції «мертвого» простору (при нормі 2 мл/кг маси у деяких хворих від досягав 400 — 500 — 632 мл) з падінням концентрації CO<sub>2</sub> у повітрі під час видиху до 2,9 — 3,2 — 3,5 % (при нормі більше 4 %), що є ознакою порушення альвеолярної вентиляції [2]. Тобто легенева вен-

тиляція відбувається, але значна частина повітря, що вдихає пацієнт, не приймає участі в газообміні (поняття альвеолярного «мертвого» простору означає, що альвеоли вентилюються, але частково або повністю не перфуються кров'ю [9]). Пацієнт з легеневою гіперінфляцією витрачає багато зусиль на забезпечення хвилинного об'єму дихання, але в деякій мірі то є безкорисна робота, тому що переважна частина цього повітря не долучається до важливого процесу підтримання гомеостазу — виведення вуглекислого газу з організму.

Таблиця 3

**Показники капнометрії у хворих з АХП та емфіземою легень (n = 28)**

Показник	Середнє значення	Діапазон (мін-макс)
CO <sub>2</sub> max, %	4,5 ± 0,1	3,0–5,75
CO <sub>2</sub> et, %	4,4 ± 0,1	2,9–5,7
VD, мл	302,2 ± 22,2	182,0–632,0
VT%VD	29,1 ± 0,9	22,1–38,3
Час вдиху, с	1,5 ± 0,1	0,7–2,1
Час видиху, с	2,4 ± 0,2	1,0–5,5

Вивчення опору дихальних шляхів проводилось за даними імпульсної осцилометрії. Загальний опір в дихальних шляхах (імпеданс — Z) був значно підвищеним (табл. 4).

Збільшення загального опору дихальних шляхів (R at 5 Hz становив (179,9±24,3) % від належних величин) відбувалося переважно за рахунок дистальних відділів (R5-

Таблиця 4

**Показники імпульсної осцилометрії у хворих з АХП та емфіземою легень (n = 28)**

Показник	Середнє значення	Діапазон (мін-макс)
Z at 5 Hz	195,0 ± 25,4	82,8–736,9
R at 5 Hz, %	179,9 ± 24,3	74,6–728,0
R at 20 Hz, %	124,7 ± 11,6	61,0–386,3
R5-R20 см H <sub>2</sub> O/л/с	2,6 ± 0,6	0,4–16,7

R20 становив (2,6 ± 0,6) см H<sub>2</sub>O/л/с) при тому що опір проксимальних дихальних шляхів (R at 20 Hz — (124,7±11,6) %) був нормальним (нормою є рівень до 150 % від належних величин) [10].

Подібно до результатів спірометрії (зниження МЕФ при нормальних рівнях FEV<sub>1</sub>) та бодіплетизмографії (збільшення остаточного об'єму при збереженій загальній ємності легень) при проведенні імпульсної осцилометрії ми також спостерігаємо збільшення опору дрібних бронхів при нормальному опорі в центральних дихальних шляхах.

Таким чином, з огляду на результати функціональних досліджень, основні порушення легеневої вентиляції у хворих на АХП відбуваються у дистальних дихальних шляхах. В тому числі при проведенні імпульсної осцилометрії на рівні спеціалізованої ланки надання медичної допомоги у хворих визначається супутня емфіземі дисфункція дрібних бронхів (що проявляється збільшенням опору в них). Вказані зміни також можуть

Таблиця 5

**Щільність легеневої тканини (HU) за даними комп'ютерної томографії у хворих з АХП та емфіземою легень (n = 28)**

Номер спостереження	Тип емфіземи	Сегмент легень									
		S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7,8	S9	S10	
1.	панлобулярна	-856*	-850	-870	-890	-890	-870	-890	-900	-900	
2.	центрилобулярна	-958*	-964*	-978*	-860	-840	-864	-895	-890	-885	
3.	змішана	-924*	-930*	-910*	-860	-920	-988*	-964*	-900	-900	
4.	панлобулярна	-860	-862	-883	-880	-900	-865	-925*	-938	-965	
5.	центрилобулярна	-956*	-868	-890	-868	-880	-880	-875	-865	-890	
6.	центрилобулярна	-985*	-989*	-920*	-881	-885	-918*	-986*	-982	-989	
7.	парасептальна	-964*	-962*	-924*	-882	-880	-910	-890	-877	-891	
8.	парасептальна	-996*	-942*	-924*	-870	-870	-864	-865	-840	-864	
9.	центрилобулярна	-995*	-970*	-947*	-854	-854	-864	-880	-880	-872	
10.	центрилобулярна	-996*	-998*	-982*	-890	-890	-964*	-880	-880	-976	
11.	центрилобулярна	-967*	-934*	-926*	-894	-894	-912	-880	-872	-880	
12.	змішана	-910*	-892*	-965*	-921*	-920*	-974*	-968*	-972*	-976*	
13.	центрилобулярна	-934*	-907*	-890*	-864	-864	-882	-883	-880	-853	
14.	центрилобулярна	-934*	-940*	-925*	-864	-864	-890	-820	-840	-854	
15.	центрилобулярна	-924*	-938*	-910*	-864	-864	-890*	-880	-825	-850	
16.	центрилобулярна	-920*	-938*	-875	-880	-869	-864	-872	-868	-834	
17.	змішана	-995*	-995*	-999*	-920*	-920*	-986*	-921*	-934*	-986*	
18.	парасептальна	-994*	-996*	-886	-884	-865	-871	-832	-845	-834	
19.	центрилобулярна	-947*	-928*	-908*	-892	-884	-908*	-876	-880	-893	
20.	центрилобулярна	-952*	-948*	-920*	-924*	-950*	-868	-872	-890	-880	
21.	центрилобулярна	-929*	-902*	-896	-864	-880	-884	-878	-894	-870	
22.	центрилобулярна	-920*	-902*	-899	-888	-864	-889	-878	-865	-880	
23.	центрилобулярна	-926*	-903*	-894	-845	-870	-886	-884	-896	-895	
24.	змішана	-994*	-986*	-920*	-908*	-904*	-964*	-902*	-911*	-927*	
25.	змішана	-964*	-932*	-921*	-934*	-920*	-980*	-964*	-932*	-994*	
26.	парасептальна	-997*	-997*	-859	-870	-864	-870	-872	-880	-892	
27.	парасептальна	-881	-865	-854	-849	-862	-998*	-874	-997*	-864	
28.	центрилобулярна	-884	-890	-987*	-870	-974*	-856	-892	-859	-882	

Примітка. \* — сегменти, в яких виявлено емфізему

бути пов'язані з можливою локалізацією запального процесу саме в дистальних відділах дихальних шляхів.

Показники щільності легеневої тканини обстежених хворих становили від -856 до -999 HU. За типом ураження найбільш частіше зустрічалася центрилобулярна емфізема (у 16 випадках), рідше — парасептальна та змішана (по 5 спостережень), та у 2 хворих — панлобулярна емфізема.

Це відповідає літературним даним про те, що найбільш частим варіантом емфіземи у хворих на ХОЗЛ є саме центрилобулярне ураження з переважно верхньодольовою локалізацією [23].

В таблиці 5 представлена схема локалізації емфіземи по сегментам (справа та зліва ураження було симетричним).

Доведено, що результати КТ-обстеження відповідають результатам біопсії при діагностиці емфіземи [15], а щільність легеневої тканини корелює з індексом куріння [7]. При проведенні кореляційного аналізу між показниками щільності легеневої тканини та результатами функціональних методів дослідження зовнішнього дихання встановлені наступні достовірні ( $p < 0,05$ ) кореляційні зв'язки середньої сили (табл. 6).

Таблиця 6

**Кореляційний зв'язок між показниками щільності легеневої тканини та результатами функціональних методів дослідження зовнішнього дихання**

Показники	Коефіцієнт кореляції	Інтерпретація	
HU* S1	FEV1	-0,66	Зі зниженням бронхіальної прохідності, в тому числі на рівні дрібних бронхів, повітряність легень збільшується
HU S1	FEV1/FVC	-0,62	
HU S1	MEF25	-0,46	
HU S1	IC	-0,48	При збільшенні повітряності легень ємність вдиху зменшується
HU S1	ITGV	0,45	При збільшенні повітряності легень функціональна залишкова ємність легень та її частина в загальній ємності легень збільшуються
HU S1	ITGV/TLC	0,46	
HU S2	P0.1	0,68	При збільшенні повітряності легень підвищується стимуляція дихального центру
HU S2	VD-B	0,56	При високій повітряності легень вентиляція мертвого простору збільшується
HU S7,8	R5/R20	0,40	Підвищений опір дрібних дихальних шляхів корелює з підвищенням повітряності легень

Примітка. HU — одиниця Хаунсфілда (щільність легеневої тканини у відповідному сегменті легень).

Приведені кореляційні зв'язки дають підстави припустити, що прогресування бронхіальної обструкції супроводжується наростанням тяжкості емфіземи, а прогресування емфіземи буде підсилювати перерозподіл загальної ємності легень у бік гіперінфляції та вентиляцію «мертвого» простору за механізмом «замкнутого кола».

Таким чином, функціональні показники є вагомими маркерами, які опосередковано відображають можливу наявність емфіземи та ступінь надмірної повітряності легеневої тканини.

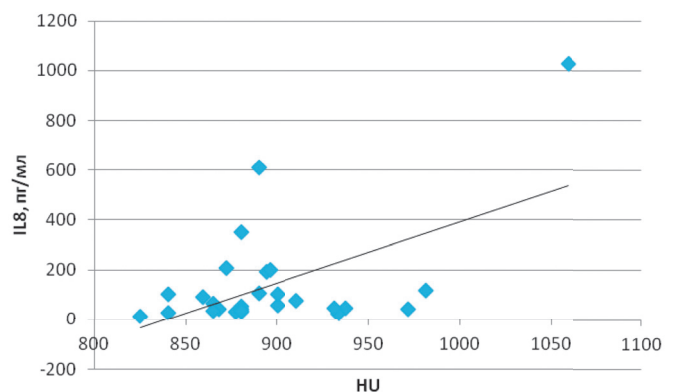
Аналіз запальних маркерів, які опосередковано свідчать про тип запального процесу в бронхах, демонструє наявність еозинофільного запалення в дихальних шляхах у 9 (32 %) обстежених хворих з рівнем еозинофілів в периферичній крові  $\geq 300$  клітин в 1 мкл та нейтрофільного — в 11 (39 %) хворих з рівнем нейтрофілів в периферичній крові  $\geq 5000$  клітин в 1 мкл (табл. 7).

Таблиця 7

**Маркери запалення у хворих з АХП та емфіземою легень (n = 28)**

Показник	Середнє значення	Діапазон (мін-макс)
Еозинофіли, клітин/мкл	247 $\pm$ 50	0–1176
Нейтрофіли, клітин/мкл	4776 $\pm$ 466	2000–10190
IL8, пг/мл	135,4 $\pm$ 41,4	12,7–1029,2

Ступінь надмірної повітряності легень має прямий зв'язок з рівнем IL8 в крові (рис.).



**Рис. Взаємозв'язок надмірної повітряності легень з рівнем IL8 в крові обстежених хворих з АХП ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,05$ )**

Таким чином, емфізема легень може формуватися при будь-якому варіанті місцевого запалення в дихальних шляхах, і в цьому процесі певну роль можуть відігравати аеродинамічні порушення в бронхах при еозинофільному запаленні. Але це ускладнення (емфізема) більш виражене при наростанні ступеню нейтрофільного запалення. Ці результати ще раз підтверджують тезу, що розвиток емфіземи легень пов'язаний з нейтрофільним типом запалення [5].

Загалом, в наукових колах на сьогодні нерідко лунають пропозиції не зважати на спірометричні дані при веденні хворих з бронхообструктивною патологією. Ми вважаємо, що дослідження функції зовнішнього дихання є доцільним інструментом діагностики, необхідним практикуючим лікарям, для компетентного вибору і призначення індивідуально найкращого варіанту бронхолітичної терапії хворим з гіперінфляцією та емфіземою легень.

**Висновки та практичні рекомендації**

1. Емфізема легень може формуватися вже при мінімальних порушеннях бронхіальної прохідності, що свідчить про можливу доцільність раннього початку бронхолітичної терапії у хворих з АХП.

2. Емфізема (як процес деструкції легеневої тканини з дилатацією термінальних бронхіол) супроводжується «повітряними пастками» з перерозподілом загальної ємності легень та втратою резервних об'ємів вдиху та видиху.

3. Емфізема легень супроводжується слабкістю дихальної мускулатури, в особливості — м'язів вдиху, та підвищенням нейро-респіраторного драйву.

4. При емфіземі має місце порушення альвеолярної вентиляції за рахунок підвищення об'єму вентиляції «мертвого» простору.

5. Збільшення загального опору дихальних шляхів ( $R$  at 5 Hz становив  $(179,9 \pm 24,3)$  % від належних величин) відбувається переважно за рахунок дистальних відділів дихальних шляхів.

6. Переважним типом запалення бронхів при емфіземі є нейтрофільний його варіант.

Практичні висновки, що впливають з даної роботи, стосуються прискіпливої інтерпретації результатів функціонального обстеження хворих з АХП. При поверхневому аналізі даних функції зовнішнього дихання нормальні рівні  $FEV_1$  та легеневи об'ємів можуть дезорієнтувати лікаря щодо формування у пацієнта такого ускладнення як емфізема легень.

На рівні первинної ланки надання медичної допомоги при проведенні спірометрії хворі на АХП з відносно

задовільним  $FEV_1$ , але з низькими  $MEF_{75}$ , 50, 25 є пацієнтами з можливою емфіземою легень, а знижені результати виміру ІС за даними спірометрії є опосередкованою ознакою значного ступеню бронхіальної обструкції та ризику розвитку динамічної гіперінфляції легень при фізичному навантаженні та загостренні захворювання. У веденні хворих з ознаками зниженої ємності вдиху особливу увагу слід приділяти попередженню загострень захворювання. При інтерпретації загального аналізу крові у хворих з АХП високі рівні нейтрофілів у лейкоцитарній формулі свідчать про ризик розвитку емфіземи легень.

На спеціалізованому рівні надання медичної допомоги маркером раннього виявлення можливої емфіземи є підвищення  $RV$  та співвідношення  $RV/TLC$  при нормальній  $TLC$  за даними бодіплетизмографії, слабкість дихальної мускулатури під час вдиху, підвищення нейро-респіраторного драйву, збільшення опору дрібних бронхів при проведенні імпульсної осцилометрії, підвищення вентиляції «мертвого» простору за даними капнометрії та високі рівні ІЛ-8 в крові.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Лопач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Київ: Морион. 2000;320 с.
2. Фещенко ЮИ, Яшина ЛА, Опимакх СГ. Место капнометрии в диагностике гиперинфляции легких у больных хроническим обструктивным заболеванием легких. Медицина. 2014;1(139):42–48.
3. Яшина ЛА. Как сохранить функцию легких и избавить больных от одышки при ХОЗЛ? Здоровья Украины. 2007;1(18):30–31.
4. Akwe J, Miller A. Asthma Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome (ACOS): Where We Stand. International Journal of Clinical and Experimental Medical Sciences. 2016;2(4):59–66.
5. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(1):16–27.
6. Bickel S, Popler J, Lesnick B, et al. Impulse oscillometry: interpretation and practical applications. Chest. 2014;146(3):841–847.
7. Camp PG, Coxson HO, Levy RD, et al. Sex differences in emphysema and airway disease in smokers. Chest. 2009;136:1480–1488.
8. Casanova C, Cote C, de Torres JP, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(6):591–597.
9. Ceriana P, Nava S. Hypoxic and hypercapnic respiratory failure. Eur. Respir. Mon. 2006;(36):1–15.
10. Desiraju K, Agrawal A. Impulse oscillometry: The state-of-art for lung function testing. Lung India. 2016;33(4):410–416.
11. Dubé BP, Guerder A, Morelot-Panzini C, et al. The clinical relevance of the emphysema hyperinflated phenotype in COPD. COPD Research and Practice. 2016;2(1):1–11.
12. Garcia-Rio F, Lores V, Mediano O, et al. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease is mainly associated with dynamic hyperinflation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009;(180):506–512.
13. Gibson GJ. Chronic obstructive pulmonary disease: investigations and assessment of severity. Eur. Respir. Mon. 2006;(38):24–40.
14. Hughes JMB. Pulmonary gas exchange. Eur. Respir. Mon. 2005;(31):106–126.
15. Madani A, Zanen J, de Maertelaer V, et al. Pulmonary emphysema: objective quantification at multi-detector row CT — comparison with macroscopic and microscopic morphometry. Radiology. 2006;238(3):1036–43.
16. Nadif R, Siroux V, Boudier A, et al. Blood granulocyte patterns as predictors of asthma phenotypes in adults from the EGEA study. European Respiratory Journal. 2016;(48):1040–1051.
17. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. Proc. Am. Thorac. Soc. 2006;(3):180–184.
18. O'Donnell DE, Webb KA, Alberto Neder J. Lung hyperinflation in COPD: applying physiology to clinical practice. COPD Research and Practice. 2015;1(4):1–12.
19. 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.
20. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur. Respir. J. 2005;(26):948–968.
21. Platten D, Keat N, Lewis M, et al. Toshiba Aquilion 16. CT Scanner Technical Evaluation. Toshiba Medical Systems. 2003:34 p.
22. Puente-Maestu L, Stringer WW. Hyperinflation and its management in COPD. International Journal of COPD. 2006;1(4):381–400.
23. Smith BM, Austin JH, Newell JD, et al. Pulmonary emphysema subtypes on computed tomography: the MESA COPD Study. Am J Med. 2014;127(1):94.e7–94.e23
24. Yorba L. Capnography handbook. CareFusion Corporation or one of its subsidiaries. 2010:36 p.

## REFERENCES

1. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. *Statisticheskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniyem Excel* (Statistical methods in biomedical research using Excel). Kyiv: Morion. 2000;320 p.
2. Feshchenko Yul, Yashina LA, Opimakh SG. *Mesto kapnometrii v diagnostike giperinflyatsii legkikh u bolnykh khronicheskim obstruktivnym zabolevaniyem legkikh* (The place of capnometry in the diagnosis of lung hyperinflation in patients with chronic obstructive pulmonary disease). *Meditsina*. 2014;1(139):42–48.
3. Yashina LA. *Kak sokhranit funktsiyu legkikh i izbavit bolnykh ot odyshki pri KHOZL* (How to maintain the function of the lungs and relieve patients of dyspnea with COPD)? *Zdorovya Ukrainy*. 2007;(18):30–31.
4. Akwe J, Miller A. Asthma Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome (ACOS): Where We Stand. *International Journal of Clinical and Experimental Medical Sciences*. 2016;2(4):59–66.
5. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(1):16–27.
6. Bickel S, Popler J, Lesnick B, et al. Impulse oscillometry: interpretation and practical applications. *Chest*. 2014;146(3):841–847.
7. Camp PG, Coxson HO, Levy RD, et al. Sex differences in emphysema and airway disease in smokers. *Chest*. 2009;136:1480–1488.
8. Casanova C, Cote C, de Torres JP, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(6):591–597.
9. Ceriana P, Nava S. Hypoxic and hypercapnic respiratory failure. *Eur. Respir. Mon*. 2006;(36):1–15.
10. Desiraju K, Agrawal A. Impulse oscillometry: The state-of-art for lung function testing. *Lung India*. 2016;33(4):410–416.
11. Dubé BP, Guerder A, Morelot-Panzini C, et al. The clinical relevance of the emphysema hyperinflated phenotype in COPD. *COPD Research and Practice*. 2016;2(1):1–11.
12. Garcia-Rio F, Lores V, Mediano O, et al. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease is mainly associated with dynamic hyperinflation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2009;(180):506–512.
13. Gibson GJ. Chronic obstructive pulmonary disease: investigations and assessment of severity. *Eur. Respir. Mon*. 2006;(38):24–40.
14. Hughes JMB. Pulmonary gas exchange. *Eur. Respir. Mon*. 2005;(31):106–126.
15. Madani A, Zanen J, de Maertelaer V, et al. Pulmonary emphysema: objective quantification at multi-detector row CT — comparison with macroscopic and microscopic morphometry. *Radiology*. 2006;238(3):1036–43.
16. Nadif R, Siroux V, Boudier A, et al. Blood granulocyte patterns as predictors of asthma phenotypes in adults from the EGEA study. *European Respiratory Journal*. 2016;(48):1040–1051.
17. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc*. 2006;(3):180–184.
18. O'Donnell DE, Webb KA, Alberto Neder J. Lung hyperinflation in COPD: applying physiology to clinical practice. *COPD Research and Practice*. 2015;1(4):1–12.
19. 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.
20. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J*. 2005;(26):948–968.
21. Platten D, Keat N, Lewis M, et al. Toshiba Aquilion 16. CT Scanner Technical Evaluation. Toshiba Medical Systems. 2003:34 p.
22. Puente-Maestu L, Stringer WW. Hyperinflation and its management in COPD. *International Journal of COPD*. 2006;1(4):381–400.
23. Smith BM, Austin JH, Newell JD, et al. Pulmonary emphysema subtypes on computed tomography: the MESA COPD Study. *Am J Med*. 2014;127(1):94.e7–94.e23
24. Yorba L. Capnography handbook. CareFusion Corporation or one of its subsidiaries. 2010:36 p.