

**Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э., Мельникова И.М.**

**ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ  
БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ**

**Учебное пособие для врачей**

Москва, 2013

УДК 616.2-053.2  
ББК 54.12  
С 567

Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э., Мельникова И.М. Оценка функционального состояния бронхолегочной системы у детей /Учебное пособие для врачей. Москва. Изд-во: Аверс Плюс, 2013. – 120 с.

#### **Авторы**

**Мизерницкий Юрий Леонидович** – зав. отд. хронических воспалительных и аллергических болезней легких ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России, руководитель Детского научно-практического пульмонологического центра МЗ РФ, профессор, доктор медицинских наук

**Цыплёнова Светлана Эвальдовна** – ведущий научный сотрудник отделения хронических воспалительных и аллергических болезней легких ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России, кандидат медицинских наук

**Мельникова Ирина Михайловна** – доцент кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России, доктор медицинских наук

В учебном пособии представлены методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей, даны практические рекомендации по использованию методик и интерпретации полученных результатов, справочные материалы. Пособие предназначено для интернов, ординаторов и врачей, обучающихся в системе дополнительного профессионального образования, по специальностям: педиатрия, пульмонология, аллергология и иммунология, функциональная диагностика, общая врачебная практика (семейная медицина).

#### **Рецензенты**

**Лукина Ольга Федоровна** – главный научный сотрудник НЦЗД РАМН, доктор медицинских наук, профессор

**Анохин Михаил Иванович** – главный внештатный специалист по функциональной диагностике Департамента здравоохранения г. Москвы, зав. каб. функциональной диагностики и профессор клиники детских болезней Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова, доктор медицинских наук, профессор

*Рекомендовано Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей.*

ISBN 978-5-9527-0223-3

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение .....	4
I. Морфо-функциональные особенности легких у детей различного возраста	6
II. Основные методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей.....	11
III. Методы исследования вентиляционной функции легких.....	13
Спирография и пневмотахография .....	13
Фармакологические тесты для выявления обратимости бронхиальной обструкции .....	21
Гиперреактивность бронхов и её функциональная оценка (провокационные ингаляционные пробы) .....	23
Пикфлоуметрия .....	38
Бодиплетизмография .....	41
Метод прерывания воздушного потока (Rint).....	48
Импульсная осциллометрия .....	49
IV. Оценка механических свойств легких (легочной механики) .....	50
Определение растяжимости легких .....	50
Определение работы дыхания .....	51
Оценка силы дыхательных мышц .....	53
V. Акустический анализ дыхательных шумов .....	57
VI. Исследование вентиляционно-перфузионных отношений и диффузионной способности легких.....	71
VII. Исследование газового состава крови.....	77
VIII. Исследование кислотно-основного состояния .....	80
IX. Определение биологических маркеров при заболеваниях бронхолегочной системы у детей.....	84
Анализ конденсата выдыхаемого воздуха.....	85
Определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (Fe <sub>NO</sub> ).....	90
Определение уровня угарного газа в выдыхаемом воздухе (CO) .....	103
Анализ состава индуцированной мокроты.....	107
Тестовые задания .....	109
Приложение.....	112
<i>Приложение 1</i> .....	112
<i>Приложение 2</i> .....	114
<i>Приложение 3</i> .....	115
<i>Приложение 4</i> .....	116
<i>Приложение 5</i> .....	116
Ответы к тестовым заданиям.....	117
Рекомендуемая литература.....	118

## Введение

Современному врачу-педиатру практически ежедневно приходится сталкиваться с вопросами диагностики и лечения заболеваний бронхолегочной системы. В большинстве случаев тщательно собранный анамнез и физикальное обследование позволяют установить правильный диагноз и назначить соответствующую терапию; однако у ряда пациентов возрастные и индивидуальные особенности могут маскировать типичные проявления болезни, что затрудняет диагностику и соответственно негативно влияет на исход. Кроме того, при диагностированных хронических заболеваниях бронхолегочной системы важен мониторинг эффективности проводимого лечения для профилактики обострений и предупреждения прогрессирования болезни, что объясняет необходимость оценки функционального состояния респираторного тракта в динамике.

Функциональные методы исследования, используемые в пульмонологии, направлены на оценку системы внешнего (легочного) дыхания, осуществляющей газообмен между атмосферой и легочными капиллярами, результатом чего является артериализация крови. Функция внешнего дыхания обеспечивается согласованной работой всей дыхательной системы, включающей в себя легкие, малый круг кровообращения, грудную клетку с дыхательной мускулатурой и систему нейрогуморальной регуляции дыхания. Для осуществления эффективного внешнего дыхания необходим баланс процессов легочной вентиляции, диффузии кислорода и углекислого газа через альвеоларно-капиллярную мембрану и легочной перфузии (кровотока по легочным капиллярам).

При помощи методов функциональной диагностики заболеваний легких у детей можно оценить все важнейшие функции респираторной системы. Однако в повседневной практике наиболее часто используются лишь такие виды исследований, как пикфлоуметрия, спирометрия и тесты на выявление бронхиальной гиперреактивности. Тем не менее, показания к применению даже этих исследований, методика их проведения и интерпретация получаемых результатов нередко вызывают затруднения у практических врачей.

Более углубленные функциональные исследования дыхательной системы с использованием сложной аппаратуры (бодиплетизмография, измерение диффузионной способности легких и т.д.) выполняются в крупных специализированных клиниках. Однако практическим врачам также необходимо понимать информативность и значимость этих методик, чтобы своевременно обследовать нуждающихся в этом пациентов.

Важное значение имеют неинвазивные методы оценки состояния респираторного тракта. Изучение компонентов выдыхаемого воздуха является весьма информативным дополнительным методом исследования, перспективным для совершенствования диагностики и лечения заболеваний бронхолегочной системы. Активно развиваются акустические методы регистрации дыхательных нарушений (бронхофонография и др.), изучается клиническое значение регистрируемых при этом параметров. По-видимому, в бли-

жайшем будущем данные методы исследования станут доступными большему кругу практикующих врачей.

Инструментальное исследование функции внешнего дыхания обязательно для пациентов с хронической бронхолегочной патологией. Оно позволяет объективизировать клиническую картину, выявить характерные типы функциональных нарушений дыхания и тем самым повысить эффективность диагностики, лечения и его мониторинга при различных заболеваниях легких.

В данном учебном пособии представлены методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей, приводятся основные теоретические положения и практические рекомендации по использованию различных методик и трактовке получаемых результатов, отражён практический опыт, накопленный в отделении хронических воспалительных и аллергических болезней легких ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава РФ, что, безусловно, важно для врачей, обучающихся в системе послевузовского и дополнительного профессионального образования - педиатров, пульмонологов, аллергологов, врачей функциональной диагностики, врачей общей практики.

## **I. Морфо-функциональные особенности легких у детей различного возраста**

Легкие человека являются органом газообмена, предназначенным для обеспечения поступления кислорода из воздуха в венозную кровь, а углекислого газа – в обратном направлении. Перенос кислорода и углекислого газа между воздухом и кровью происходит путем простой диффузии, то есть из области с высоким парциальным давлением в область с низким парциальным давлением. Легкие выполняют и другие функции: здесь происходит метаболизм некоторых веществ (фосфолипидов, белков, вазоактивных пептидов, иммуноглобулинов и т.д.), фильтрация и удаление вредных продуктов из кровотока и депонирование крови. Согласно закону диффузии Фика, количество газа, перемещающегося через слой ткани, прямо пропорционально площади этого слоя и обратно пропорционально его толщине. В легких барьер между кровью и воздухом (альвеолярно-капиллярный барьер) чрезвычайно тонок, поверхность его составляет 50-100 м<sup>2</sup>. В газообмене участвует около 300 млн. альвеол (каждая диаметром около 1/3 мм) и сеть оплетающих их капилляров. Огромная диффузионная способность легких обусловлена их разделением на колоссальное число субъединиц.

В паренхиме легких дифференцируется эпителий дыхательных путей, соединительная ткань и капиллярная сеть межальвеолярных перегородок. Капилляры теснейшим образом соприкасаются с плоским альвеолярным эпителием I типа, что минимизирует диффузионный барьер воздух-кровь (его толщина составляет 0,05-0,25 мкм). Для функции газообмена чрезвычайно важна своевременная дифференцировка альвеолярного эпителия II типа, вырабатывающего сурфактант, без которого паренхима легкого необратимо коллабирует на границе раздела газ-жидкость. В итоге у взрослого совокупная внутренняя поверхность альвеол может достигать 140 м<sup>2</sup> при общем объеме легкого 4,5 л, т.е. внутренняя поверхность легких в 50 раз больше поверхности тела. Альвеолы представляют собой многогранники, углы которых сглажены жидким слоем сурфактанта. Средний диаметр альвеол составляет 180-290 мкм.

Газы доставляются к альвеолярно-капиллярному барьеру по дыхательным путям. По мере погружения в легочную ткань дыхательные пути сужаются, укорачиваются и увеличиваются в числе. Трахея разделяется на правый и левый главные бронхи, те в свою очередь – на долевые, затем – на сегментарные, и так далее до конечных бронхиол, еще не связанных непосредственно с альвеолами. Вся эта система из 16 ветвлений бронхов образует проводящие (кондуктивные) воздухоносные пути, главное назначение которых состоит в подведении вдыхаемого воздуха к газообменной поверхности легких. Поскольку здесь не происходит газообмена, то эта зона называется анатомическим мертвым пространством (объем его у взрослого человека составляет около 150 мл).

Конечные бронхиолы разветвляются на дыхательные бронхиолы, в стенках которых в качестве выпячиваний появляются уже отдельные альвеолы. От дыхательных бронхиол отходят альвеолярные ходы со стенками, образованными исключительно альвеолами. Отделы легких, содержащие альвеолы и участвующие в газообмене, называются дыхательной зоной. Структуры, расположенные дистальнее конечных бронхиол, образуют элементарную анатомическую единицу – ацинус (или первичную дольку). Расстояние от конечной бронхиолы до самой дальней альвеолы составляет порядка 5мм, однако на дыхательную зону приходится большая часть легких: ее объем у взрослого человека равен примерно 3000 мл.

В носовой полости и носоглотке задерживаются частицы размером более 50мкм, частицы размером 30-50мкм проникают в трахею, 10-30 мкм – в бронхи, 3-10 мкм – в бронхиолы и 1-3 мкм – в альвеолы.

Во время вдоха объем грудной полости увеличивается и воздух засасывается в легкие. Это увеличение объема частично обусловлено сокращением диафрагмы, при котором купол ее опускается, частично – сокращением межреберных мышц (при этом ребра поднимаются, и поперечное сечение грудной полости увеличивается). Вдыхаемый воздух продвигается примерно до конечных бронхиол по механизму объемного потока, однако за ними общая площадь поперечного сечения воздухоносных путей из-за многократных ветвлений воздухоносных путей настолько возрастает, что поступательное перемещение газов становится очень незначительным и главным механизмом вентиляции в дыхательной зоне является диффузия газов. Скорость диффузии молекул газа в воздухоносных путях так велика, а преодолеваемые расстояния так малы, что разница концентраций в пределах ацинуса практически полностью и мгновенно устраняется. Из-за резкого падения скорости движения воздуха в конечных бронхиолах здесь часто оседают пылевые частицы соответствующего аэродинамического диаметра (около 1 мкм).

Благодаря своим упругим свойствам и высокой растяжимости, легкие после вдоха при спокойном дыхании пассивно спадаются и восстанавливают их прежний объем, а давление, обеспечивающее продвижение воздуха через воздухоносные пути, очень мало.

Легочные кровеносные сосуды, как и бронхи, представлены множеством разветвлений: легочная артерия делится до легочных капилляров, а затем они вновь объединяются в легочные вены. Вначале артерии, вены и бронхи идут вместе, однако в периферических отделах легких вены отделяются и проходят между дольками, тогда как артерии и бронхи следуют рядом к центру долек. Капилляры образуют в стенке альвеол густое сплетение и имеют диаметр около 10 мкм (т.е. их сечение приближается к нижнему пределу прохождения эритроцитов). Отдельные капилляры настолько коротки, что их густая сеть образует в стенках альвеол почки непрерывный слой крови, что обеспечивает максимально эффективный газообмен. Каждый эритроцит находится в капиллярной легочной сети около 0,75 с, однако этого времени достаточно для установления полного равновесия по кисло-

роду и углекислому газу между альвеолярным воздухом и капиллярной кровью.

Содержание кислорода и углекислого газа в альвеолах зависит от уровня альвеолярной вентиляции и интенсивности газообмена. В атмосферном воздухе содержится 20,9 об.% кислорода, 0,03 об.% углекислого газа и 79,1 об.% азота (об.% – это количество газа в 100мл газовой смеси). Количество поглощенного (для  $O_2$ ) и выделенного (для  $CO_2$ ) газа равно разности между количеством газа, поступившем при вдохе и удаленном при выдохе. У здоровых людей в покое поглощение кислорода колеблется в пределах 250-300 мл/мин, а выделение  $CO_2$  – 200-250 мл/мин.. Отношение объема выделенного  $CO_2$  к поглощенному кислороду, или т.н. **дыхательный коэффициент**, в норме составляет 0,8; при этом в альвеолярном воздухе содержание кислорода составляет 13,6-14,9 об.%, а углекислого газа – 4,8-6,1 об.%. При этом парциальное давление кислорода ( $PA_{O_2}$ ) в альвеолах составляет 100мм.рт.ст (90-110 мм.рт.ст.), а углекислого газа ( $PA_{CO_2}$ ) – 40 мм.рт.ст.(35-45 мм.рт.ст).

Таким образом, легочное дыхание осуществляет газообмен между атмосферой и легочными капиллярами. Конечным результатом его является артериализация крови (повышение в ней напряжения кислорода от 40 мм.рт.ст в венозной крови до  $PO_2$  80-100 мм.рт.ст. в артериальной крови и снижение напряжения углекислого газа от 46 мм.рт.ст. в венозной крови до 40 мм.рт. ст. в артериальной крови).

Бронхиальное дерево и ацинус в онтогенезе развиваются различно: бронхиальное дерево формируется в период внутриутробного развития плода, тогда как ацинус продолжает формироваться после рождения ребенка и меняется в течение всей жизни. В развитии легкого в постнатальном развитии различают собственно рост легкого и дифференцировку отдельных его элементов. В момент рождения легкое находится в самом начале стадии образования альвеол, которая продолжается до 1,5-летнего возраста. До 3 лет длится формирование микрососудов легких, к этому возрасту морфология легкого ребенка соответствует таковой взрослого человека, однако в этот период большинство параметров легкого по отношению к объему легкого изменяется непропорционально. Следующий период роста легкого начинается с 3 лет и длится до завершения роста костных структур грудной клетки пропорционально общим размерам тела. Особенно интенсивный рост легкого отмечается в первые 7 лет жизни, затем – в период половой зрелости (12-15 лет). В последующие годы, до 25 лет, наблюдается некоторое увеличение объема альвеол.

Функциональные методы исследования дыхательной системы у детей должны обязательно учитывать морфо-функциональные особенности ребенка в различные возрастные периоды.

Биомеханические свойства дыхательной системы у детей помимо возрастных изменений подвержены значительным индивидуальным колебаниям. С возрастом ребенка улучшается проходимость дыхательных путей и увеличивается растяжимость грудной клетки, достигая у взрослого человека

0,1л на 1 см H<sub>2</sub>O. Это приводит к нарастанию объемных скоростей дыхания, снижению бронхиального сопротивления и эластичности легочной ткани и грудной клетки, в основе которых лежат морфологические преобразования в дыхательной системе (изменение длины и диаметра воздухоносных путей, толщины и структуры мышечных волокон, соотношения эластических и коллагеновых волокон легочной ткани).

Наиболее интенсивное увеличение диаметра бронхолегочных путей происходит на первом году жизни и в возрасте 6-7 лет. Так, ширина трахеи у новорожденного составляет в среднем 0,5-0,8 см, у ребенка 1-3 лет – 1,1 см, от 9 до 12 лет – 1,5 см, от 15 до 20 лет – примерно 1,7-2,1 см (у взрослых 1,5-2,2 см); ширина просвета правого главного бронха 5-6 мм у грудных и 7-9 мм у детей 10 лет; ширина левого главного бронха – 4-5 мм у грудных и 6-8 мм у детей 10 лет. Интенсивный рост трахеи и бронхов происходит на 1-2-м году жизни, который в последующие годы замедляется, а мелкие бронхи растут интенсивно, углы ветвления бронхов также увеличиваются. Диаметр альвеол нарастает, и дыхательная поверхность легких с возрастом увеличивается в 2 раза. У детей до 8 месяцев диаметр альвеол равен 0,06 мм, в 2 года – 0,12 мм, в 6 лет – 0,2 мм, в 12 лет – 0,25 мм. В первые годы жизни происходят рост и дифференцировка элементов легочной ткани, сосудов. Выравнивается соотношение объемов долей у отдельных сегментов. Уже в 6-7 лет легкие являются сформированным органом и неотличимы по сравнению от легких взрослых людей.

При этом значимое улучшение проходимости дыхательных путей совпадает с этапами развития бронхиального дерева, при которых расширение диаметра дыхательных путей преобладает над их удлинением.

Изменение дыхательных путей тесно связано с возрастной динамикой физического развития, особенно с длиной и площадью поверхности тела. С ростом растяжимости легких и развитием мышц увеличиваются резервные возможности дыхательной системы. Это проявляется в возрастной динамике легочных объемов (к 14-15 годам происходит увеличение легочных объемов в 3 раза по сравнению с периодом новорожденности). В 1973г. М.И. Анохин разработал нормы характеристик дыхания в зависимости от возраста (табл.1).

*Таблица 1*

### **Характеристики дыхания**

<b>Показатели</b>	<b>1 сутки</b>	<b>30 дней</b>	<b>1 год</b>	<b>3 года</b>	<b>взрослые</b>
Число дыханий, мин	45-60	30-45	30-35	25-30	16-19
Дыхательный объем, мл	15-20	18-32	60-100	100-170	400-500

Наибольшее число дыханий отмечается после рождения – 40-60 в 1 мин, что иногда называют "физиологической одышкой" новорожденного. У детей 1-2 лет частота дыхания составляет 30-35, в 5-6 лет – около 25, в 10 лет – 18-20, у взрослых – 15-16 в 1 мин.

Тип дыхания зависит от возраста и пола. В раннем возрасте отмечается брюшной (диафрагмальный) тип дыхания, в 3-4 года – грудное дыхание начинает преобладать над диафрагмальным. Разница в дыхании в зависимости от пола выявляется с 7-14 лет. В период полового созревания у мальчиков устанавливается брюшной, у девочек – грудной тип дыхания.

С возрастом происходит переход на более экономный тип функционирования дыхательной системы в связи со снижением относительных величин альвеолярной вентиляции. Кроме того, становятся более однородными вентиляционно-перфузионные соотношения в разных участках легких, что также способствует повышению эффективности газообмена.

Одновременно совершенствуется и система нейрогуморальной регуляции дыхания, проявляющаяся в комплексном взаимодействии коры головного мозга, дыхательного центра, находящегося в продолговатом мозге, хеморецепторов сонной артерии, дуги аорты и правой подключичной артерии, механорецепторов гладкой мускулатуры дыхательных путей и ирритационных рецепторов эпителия трахеи и бронхов. Данная система также находится в тесной зависимости от возраста, степени зрелости ребенка, смены фаз бодрствования и сна, наличия различных патологических состояний. В норме главным фактором регуляции дыхания служит напряжение углекислого газа артериальной крови ( $PCO_2$ ): при снижении этого показателя в артериальной крови стимуляция дыхательного центра резко снижается, что обусловлено реакцией центральных хеморецепторов на повышенную концентрацию кислых ионов во внеклеточной жидкости мозга. Вентиляторная реакция на  $CO_2$  ослабляется с возрастом и во время сна. Увеличение  $PCO_2$  приводит к усилению вентиляции при любом  $PO_2$ ; в то же время, в норме существенные изменения вентиляции начинаются лишь при снижении  $PO_2$  ниже 50 мм.рт.ст., что обусловлено стимуляцией периферических хеморецепторов. Дисрегуляция этих механизмов может вести к развитию патологических типов дыхания (гипервентиляционный синдром, периодическое дыхание, атаксическое дыхание и т.д.) вплоть до полного апноэ.

Дифференцировка легочной ткани завершается в среднем к 7 годам, а рост трахеобронхиального дерева – ко времени окончания роста длины тела. В связи с этим **показатели дыхательной функции легких изменяются в большей степени в зависимости от роста детей и показателей их физического развития, нежели от возраста.**

Эффективность внешнего дыхания зависит от сочетания непрерывности обмена воздуха между легочными альвеолами и атмосферой, кровотока по легочным капиллярам, оптимального соотношения вентиляции и перфузии в каждой зоне легкого и диффузии кислорода и углекислого газа через альвеолярно-капиллярную мембрану. Нарушения на уровне любого из этих звеньев могут обусловить формирование легочной недостаточности.

Основными причинами **недостаточности внешнего дыхания** являются заболевания легких, патология грудной клетки и дыхательной мускулатуры, а также нарушения регуляции дыхания.

## II. Основные методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей

По механизмам формирования **недостаточности внешнего дыхания** выделяют **вентиляционную, вентиляционно-перфузионную и диффузионную виды**. При заболеваниях органов дыхания, как правило, имеется сочетание нескольких видов нарушений, однако преобладает обычно один из них, а ведущим клиническим симптомом для всех является *одышка*. Дифференциация различных типов дыхательных нарушений является одной из основных задач функциональной диагностики.

В клинической практике у детей наиболее часто исследуют **вентиляционную функцию легких**, так как она наиболее часто подвергается изменениям при заболеваниях органов дыхания и наиболее доступна для оценки.

Для эффективной легочной вентиляции необходимо беспрепятственное прохождение воздуха по бронхиальному дереву до респираторных отделов легких и достаточная площадь альвеолярно-капиллярной мембраны. Отсюда вытекает принципиальная возможность **двух основных форм вентиляционной недостаточности: обструктивной**, связанной с нарушением прохождения воздуха по бронхиальному дереву и сопровождающейся увеличением аэродинамического сопротивления в бронхах, и **рестриктивной** (или ограничительной), обусловленной уменьшением суммарной площади газообмена или снижением способности к растяжению легочной ткани при дыхании.

**Обструктивная вентиляционная недостаточность** может быть обусловлена спазмом гладких мышц бронхов, отеком слизистой оболочки и гиперсекрецией слизи, различными деформациями бронхов (врожденными или приобретенными), сдавливающими или перекрывающими просвет бронхов анатомическими образованиями, опухолями, инородными телами и т.д.

К **рестриктивной вентиляционной недостаточности** могут вести инфильтративные изменения легочной ткани, пневмосклероз, резекция легкого, гипо(а)плазия легкого, заболевания плевры, деформация грудной клетки и позвоночника, левожелудочковая сердечная недостаточность, увеличение объема брюшной полости, ограничение экскурсии диафрагмы вследствие болевого синдрома и других причин.

На практике достаточно часто наблюдается сочетание обструктивных и рестриктивных вентиляционных нарушений с преобладанием одной из форм, т.е. **комбинированная (или смешанная) вентиляционная недостаточность**. Выявление ведущего механизма вентиляционной недостаточности помогает назначить адекватную терапию.

Таким образом, **важнейшими задачами функциональной оценки состояния органов дыхания у детей являются дифференциальная диагностика вида недостаточности внешнего дыхания, формы вентиляцион-**

**ной недостаточности, выявление нарушений дыхания на доклинической стадии и оценка эффективности проводимого лечения.**

Для решения этих задач разработан целый ряд методов исследования. Наиболее распространены такие тесты, как *спирометрия, выявление бронхиальной гиперреактивности в нагрузочных и фармакологических пробах, пикфлоуметрия*. Они дают представление о вентиляционной составляющей внешнего дыхания. *Бодиплетизмография* позволяет определить статические объемы легких – внутригрудной объем (ВГО), остаточный объем (ООЛ), общую емкость легких (ОЕЛ) и величины бронхиального сопротивления (БС). Однако в связи с необходимостью активного участия пациента в этих исследованиях, существуют возрастные ограничения, лимитирующие их проведение. Как правило, проведение этих исследований возможно с 6-летнего возраста.

В специализированных учреждениях при наличии соответствующего оборудования и квалифицированных кадров возможно провести оценку степени **вентиляционно-перфузионных нарушений** (*метод разведения гелия, капнография, радиоизотопный метод в сочетании с пульсоксиметрией, исследованием газов крови и кислотно-основного состояния*) и **диффузионных нарушений** в легких (*метод одиночного вдоха газовой смеси или метод устойчивого состояния*), провести оценку работы дыхания, растяжимости легких и силы дыхательных мышц, а также – определить различные **биологические маркеры респираторных заболеваний** в выдыхаемом воздухе или его конденсате (*оксид азота (NO), оксид углерода (CO) пероксид водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) и др.*), а также - в индуцированной мокроте.

Использование инвазивных, трудоемких и небезопасных методик (бронхоальвеолярный лаваж и биопсия, получение индуцированной мокроты, определение неспецифической гиперреактивности бронхов к гистамину или метахолину) является уделом специализированных клиник и в широкой практике педиатрической пульмонологии ограничено.

### III. Методы исследования вентиляционной функции легких

При исследовании вентиляционной функции легких у детей определяют статические и динамические объемы легких. Быстрые вентиляционные маневры позволяют изучить *динамические легочные объемы (изменение легких во времени) и потоки*. Для этого используют методы *спирографии, пневмотахометрии(-графии) и пикфлоуметрии*. *Статические легочные объемы* измеряют с помощью дыхательных маневров, при которых скорость их выполнения не имеет значения. Для их оценки традиционно используют *газоаналитический метод разведения гелия и бодиплетизмографию*.

Все методы исследования вентиляционной функции легких имеют возрастные ограничения, обусловленные низкой способностью к осознанному выполнению дыхательных маневров маленькими детьми. Поэтому у детей в возрасте до 6 лет результаты этих исследований, как правило, не могут считаться достоверными.

Наибольшие трудности исследования вентиляционной функции легких возникают у детей первых пяти лет жизни, так как они, как правило, не могут выполнять традиционные дыхательные маневры и обследоваться методом стандартной спирографии. У детей младше 5 лет используются методы исследования при спокойном дыхании – *бронхофонография, импульсная осциллометрия и определение сопротивления дыхательных путей методом прерывания воздушного потока Ринт (Rint)*.

#### Спирография и пневмотахография

Спирография является наиболее распространенным методом оценки вентиляционной функции легких. Первый прибор для графической регистрации изменения легочных объемов при выполнении различных дыхательных маневров (спирометрограф) был сконструирован С. Чирьевым в 1876 г. С тех пор создано множество разновидностей аппаратов для регистрации дыхания, с открытым и закрытым контуром. С появлением компьютерной техники процесс обработки спирометрических данных стал автоматизированным, что способствовало широкому распространению этого высокоинформативного метода исследования. Большинство современных спирометров измеряют поток и интегрируют его для определения объема с помощью различных типов датчиков потока (датчиков дифференциального давления, турбин и термоанемометров) (рис. 1).



**Рис. 1. Компьютерная спирометрия**

**Пневмотахография (ПТГ)** – это метод графической регистрации потока (объемной скорости движения воздуха) при спокойном дыхании и при выполнении специальных маневров в каждый момент дыхательного цикла. Эта методика занимает одно из первых мест, прежде всего для выявления и оценки выраженности бронхообструктивного синдрома. Она проста, надежна, легко воспроизводима и высоко информативна. Изменение представляемых в координатах поток-объем кривой петли «поток-объем» (КПО) указывает на нарушение проходимости разных отделов дыхательных путей. Для исследования чаще всего используются современные компьютеризированные пневмотахографы и диагностические комплексы для исследования функции внешнего дыхания. При этом должны быть внесены в компьютерную базу данных этих приборов.

Скорость воздушного потока измеряют с помощью пневмотахографической трубки и дифференциального манометра путем регистрации перепада давления. Изменения давления и воздушного потока взаимосвязаны между собой, что позволяет количественно определить моментальные значения и путем интегрирования – средние величины объемной скорости выдыхаемого воздуха.

С помощью этих методик возможно выявление ранних признаков хронических заболеваний бронхолегочной системы. А это показано всем пациентам с жалобами на длительный кашель и/или одышку. Данные исследования необходимы не только для диагностики, но и для определения преимущественного уровня поражения бронхов, степени тяжести заболевания, для индивидуального подбора терапии и оценки её эффективности, а также для уточнения прогноза заболевания.

Абсолютных противопоказаний к исследованию нет. Ограничивает их проведение возраст ребенка младше 6 лет, а также наличие некоторых сопутствующих заболеваний (умственная отсталость, тяжелая степень легоч-

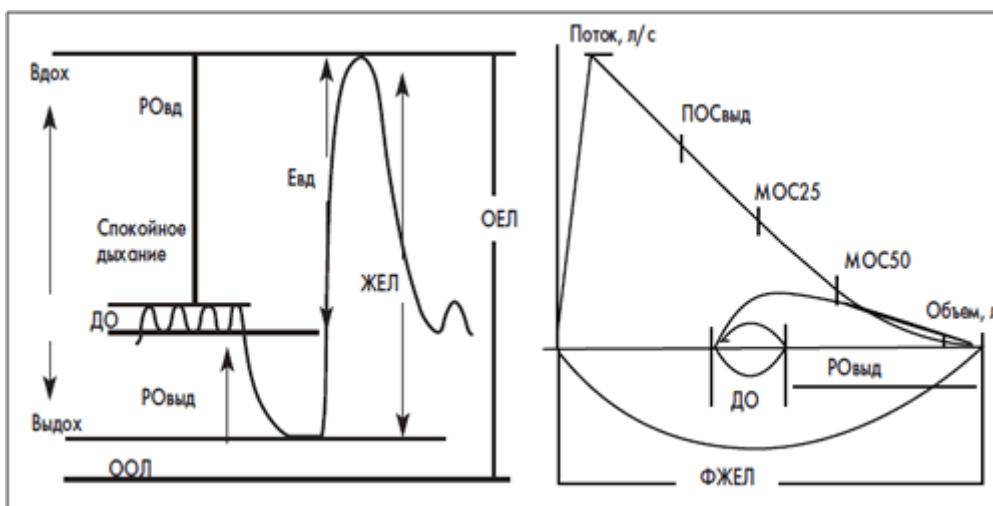
ной или сердечной недостаточности, кахексия, бессознательное состояние больного).

Предпочтительно проведение спирографии и пневмотахометрии в утренние часы, натощак или через 1 час после легкого завтрака, в положении сидя и, в состоянии физиологического покоя. При сопоставлении данных пациента в динамике целесообразно проводить исследование в одни и те же часы. Если пациент получает лечение, в зависимости от задач исследования перед проведением процедуры врачом должен оговариваться индивидуальный режим приема лекарственных препаратов с учетом их фармакокинетики. Особенно важно соблюдение этого правила при проведении бронходилатационного теста. В этом случае, во избежание искажения результатов исследования показана отмена  $\beta_2$ -агонистов короткого действия за 6 часов, длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов за 12 часов, а пролонгированных теофиллинов – за 12-24 часа до исследования.

***Методы спирографии и пневмотахометрии позволяют определить легочные объемы и ёмкости, показатели бронхиальной проходимости и легочной вентиляции.*** Для суждения о степени выраженности выявленных изменений принято сравнивать получаемые результаты с должными значениями, полученными в ходе многочисленных исследований у здоровых лиц разного пола и возраста, и с разными антропометрическими характеристиками. Результат выражается в процентах от должствующей величины. Поэтому для правильной интерпретации результатов исследования важно точно знать возраст, рост и массу пациента.

Основу спирографического исследования составляет определение жизненной емкости легких (ЖЕЛ; VC), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ; FVC), пиковой скорости выдоха (ПСВ; PEF), объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>; FEV<sub>1</sub>), соотношения ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ (FEV<sub>1</sub>/FVC) и максимальной объемной скорости выдоха на уровне 25, 50 и 75% ФЖЕЛ (соответственно МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>; соответственно FEF<sub>75</sub>, FEF<sub>50</sub>, FEF<sub>25</sub>). Также проводится оценка частоты (ЧД) и глубины спокойного дыхания (ДО – дыхательный объем), резервного объема вдоха (РО<sub>вд</sub>) и резервного объема выдоха (РО<sub>выд</sub>). Емкость вдоха Евд (IC) – это количество воздуха, которое человек может вдохнуть после спокойного выдоха до уровня максимально глубокого вдоха – сумма ДО и РО<sub>вд</sub>. (рис. 2; прил.№1)

ЖЕЛ состоит из дыхательного объема (ДО), резервного объема вдоха (РО<sub>вд</sub>) и резервного объема выдоха (РО<sub>выд</sub>). Если ЖЕЛ принять за 100%, то на долю ДО приходится около 10-15%, а РО<sub>вд</sub> и РО<sub>выд</sub> соответственно составят по 40-45%.



**Рис. 2. Основные спирометрические показатели для оценки функции внешнего дыхания**

Для измерения *жизненной емкости легких (ЖЕЛ)* на фоне спокойного дыхания пациенту после максимального вдоха предлагают сделать полный спокойный выдох (т.н. ЖЕЛ выдоха) или после максимального выдоха сделать полный спокойный вдох (т.н. ЖЕЛ вдоха). Для регистрации *кривой форсированного выдоха (ФЖЕЛ)* пациенту предлагают сделать максимальный вдох и резкий форсированный (с наибольшим усилием) полный выдох. При анализе результатов ряд исследователей предлагает ориентироваться на форму полученной во время дыхательного маневра *кривой поток-объем*, однако в соответствии с международными стандартами основным критерием для формулировки заключения являются только цифровые величины. Каждый маневр повторяют не менее трех раз, добиваясь воспроизводимости результатов (оптимально разброс величин должен составлять не более  $\pm 5\%$  или 100 мл.); для оценки результатов берется максимальная величина. Осуществлению правильных по силе и продолжительности маневров у детей помогает визуализация попыток на устройстве обратной связи, снабженном доступной пониманию детей анимацией.

В большинстве случаев снижение ЖЕЛ является результатом абсолютного уменьшения количества функционирующей легочной ткани вследствие пневмофиброза, пневмосклероза (особенно диффузного характера), ателектаза, пневмонии, абсцессов, кист, опухолей с поражением значительного участка паренхимы легкого, хирургического удаления легочной ткани, утраты легкими эластических свойств (эмфизема), отека легких, застоя в малом круге кровообращения. Часто снижение ЖЕЛ обусловлено недостаточным расправлением легких при отсутствии первичного легочного заболевания, что ведет к снижению ЖЕЛ за счет резервного объема вдоха (Р<sub>ОВд</sub>) (изменения грудной клетки и позвоночника (кифоз, сколиоз, врожденные или приобретенные деформации грудной клетки), плеврит, гидроторакс, плевральные спайки, ограничение движения диафрагмы (парез

диафрагмального нерва, ожирение, беременность), болевые ощущения при дыхании, мышечная слабость вследствие разных причин).

Умеренное снижение ЖЕЛ преимущественно за счет уменьшения резервного объема выдоха ( $PO_{\text{выд}}$ ) наблюдается при бронхиальной обструкции.

В некоторых случаях величина ЖЕЛ может быть нормальной даже при явной недостаточности внешнего дыхания, например, при изолированных нарушениях диффузии кислорода через аэрогематический барьер или выраженном несоответствии вентиляционно-перфузионных нарушений.

Для **обструктивных вентиляционных нарушений характерно снижение параметров, отражающих проходимость воздухоносных путей.** При этом наиболее чувствительными показателями являются  $ОФВ_1$ , а также соотношение  $ОФВ_1/ЖЕЛ$  (индекс Тиффно) и  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  (т.н. индекс Генслера), которые в норме должны составлять 80-90% ЖЕЛ (ФЖЕЛ); эти параметры снижаются в зависимости от степени выраженности обструкции. ЖЕЛ при этом длительно остается неизменной, но при тяжелых процессах этот показатель также может снижаться.

Величина ПСВ, отражающая максимальный поток воздуха во время форсированного выдоха (как при маневре определения ФЖЕЛ), во многом зависит от экспираторного мышечного усилия и дает ориентировочное представление о характере и степени выраженности вентиляционных нарушений, однако стойкое снижение и/или высокий суточный разброс величины данного показателя также характерны для обструктивных нарушений, что нашло свое отражение в таком распространенном виде исследований, как *пикфлоуметрия*.

**По изменению максимальной объемной скорости выдоха на уровне 25%, 50%, 75% ФЖЕЛ (соответственно,  $МОС_{25,50,75}$ ) косвенно судят об уровне поражения дыхательных путей.**  $МОС_{25}$  характеризует бронхиальную проходимость на уровне крупных бронхов,  $МОС_{50}$ - $МОС_{75}$  – на уровне мелких бронхов, однако эти показатели обладают средней воспроизводимостью и подвержены значительной инструментальной ошибке, которая может являться причиной разброса результатов (особенно в детском возрасте). Кроме того, скорость потока воздуха зависит не только от проходимости бронхов, но и от эластической ретракции (отдачи) легких. В частности, именно снижение эластической тяги играет основную роль в снижении  $МОС_{75}$  у больных с эмфиземой легких.

При рестриктивном типе изменений вентиляционной функции отмечается стойкое снижение ЖЕЛ (особенно в сочетании с неизменным или увеличенным соотношением  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ) за счет пропорционального снижения всех легочных объемов (относительно быстрый выдох малого объема воздуха). Но достоверно говорить о данном виде нарушений можно только после определения общей емкости легких (ОЕЛ).

Характер изменений основных спирографических показателей при обструктивном и рестриктивном типах изменений вентиляционной функции легких представлен в таблице 2.

Смешанные (или комбинированные) виды нарушений характеризуются сочетанием обструктивных и рестриктивных изменений вентиляции.

**Изменения основных спирографических показателей  
при обструктивном и рестриктивном синдромах**

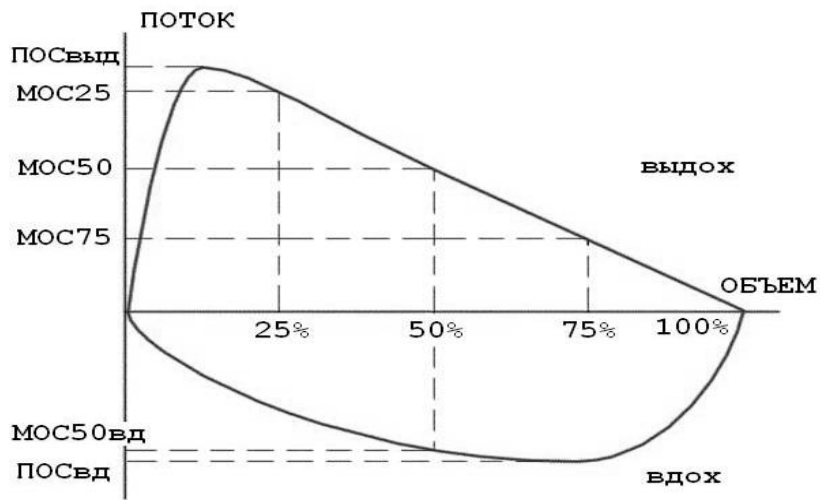
Показатель	Синдромы	
	ОБСТРУКТИВНЫЙ	РЕСТРИКТИВНЫЙ
Жизненная емкость легких (ЖЕЛ)	N или ↓	↓
Резервный объем вдоха (РО <sub>вд</sub> )	N	↓
Резервный объем выдоха (РО <sub>выд</sub> )	↓	↓
Емкость вдоха (Е <sub>вд</sub> )	N	↓
Частота дыхания (ЧД)	N или ↑	N или ↑
Максимальная вентиляция легких (МВЛ)	↓	↓
Дыхательный объем (ДО)	N или ↑	N или ↓
ОФВ <sub>1</sub>	↓	↓
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ	↓	N или ↑

В протоколе исследования принято указывать вид и степень выявленных вентиляционных нарушений в сопоставлении с должствующими величинами. Особенно важно сравнение спирометрических показателей в динамике. Это даёт представление об изменении параметров вентиляционной функции с течением времени. Однако необходимо помнить, что по мере роста у детей объемно-скоростные показатели внешнего дыхания меняются, поэтому целесообразно сравнивать не абсолютные, а относительные величины, рассчитанные с учетом фактического роста и массы на момент исследования.

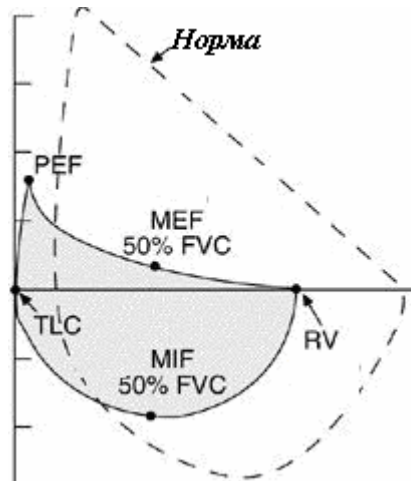
Для пациентов с бронхиальной астмой характерна вариабельность клинических проявлений и функциональных показателей. Как правило, требуется проведение повторных исследований в разные периоды заболевания.

Показатели спирографии зависят от физического усилия, прилагаемого пациентом, что требует правильной техники выполнения форсированного выдоха. Поэтому оценка ФВД у детей раннего возраста затруднительна, хотя отдельные дети в возрасте до 5 лет в некоторых случаях могут выполнить форсированный спирографический тест, но лучше рассчитывать только на пассивную форму сотрудничества с их стороны и использовать специальные детские визуальные программы («свечи», «свисток», «боулинг» и т.д.). Применение в современных спирометрах специальных программ, побуждающих детей делать глубокий вдох и интенсивный выдох, позволяет добиться у 50% пациентов даже в возрасте от 3 до 6 лет удовлетворительного результата выполнения спирометрического теста.

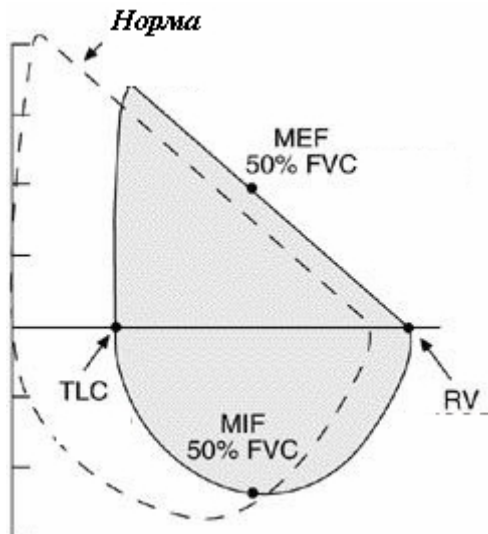
При патологии легких изменяется форма кривой «поток-объем» (КПО) (рис. 3-5). При нарушениях бронхиальной проходимости пневмотахограмма приобретает характерный заостренно-вогнутый вид с ранним пиком скорости. При рестриктивных нарушениях кривая поток-объем напоминает уменьшенную копию нормальной кривой с примерно пропорциональным уменьшением всех составляющих ФЖЕЛ и показателей потоков.



**Рис. 3.** Вид кривой поток – объем в норме



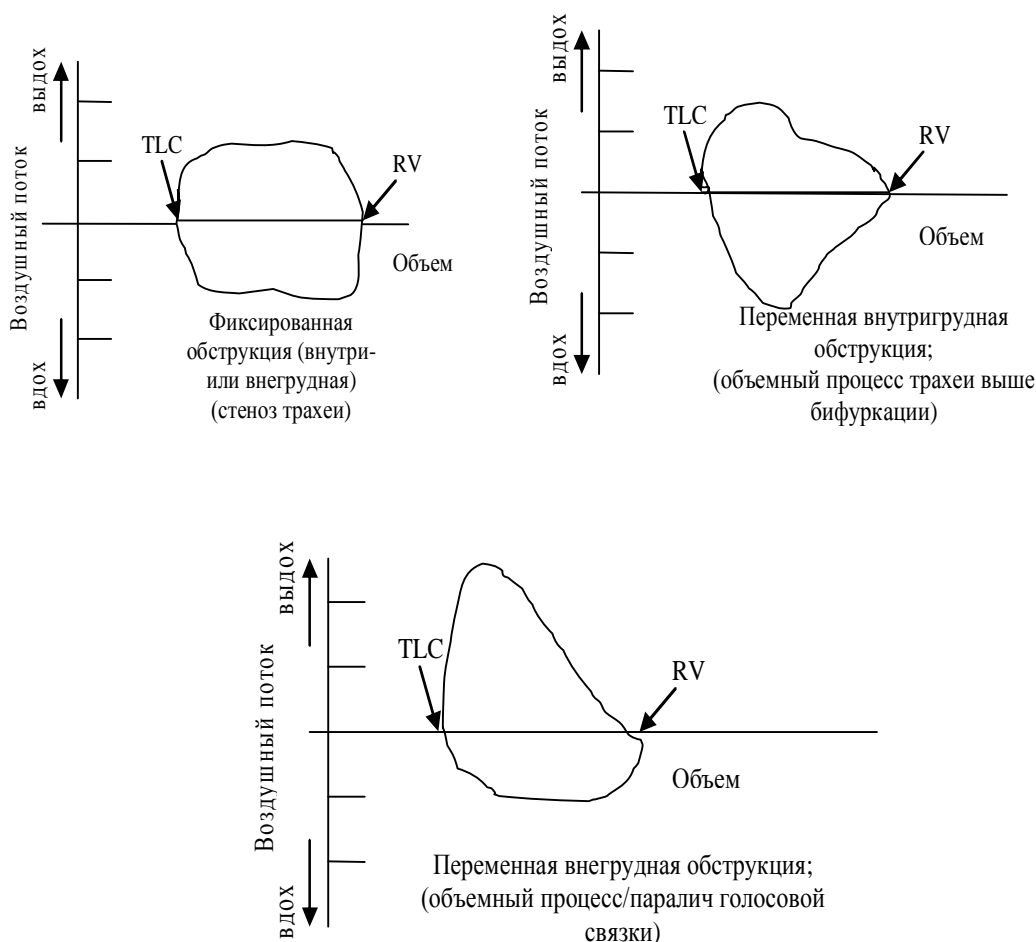
**Рис. 4.** Вид кривой поток – объем при обструкции



**Рис. 5.** Вид кривой поток – объем при рестриктивных нарушениях

Форма КПО несет важную информацию об адекватности выполнения дыхательных маневров пациентом (неадекватное усилие выдоха может привести к замедлению подъема кривой к пиковому значению потока; внезапное падение кривой до нулевой отметки вместо постепенного ее снижения может указывать на раннее прекращение усилий; кашель и другие дыхательные маневры также отражаются на кривой. Обструкция дистальных бронхов характеризуется вогнутостью конца экспираторной части кривой, так как при этом значительная часть ФЖЕЛ на низких объемах выдыхается с низкими объемными скоростями.

Обструкция верхних дыхательных путей, в наибольшей части влияющая на величину пикового значения потока, обычно проявляется уплощением КПО. При стойкой обструкции верхних дыхательных путей (например, при стенозе трахеи) уплощаются как инспираторная, так и экспираторная части кривой. При нестойкой (вариабельной) обструкции с локализацией в экстра-торакальных отделах дыхательных путей (например, при двустороннем параличе голосовых складок) изменения, главным образом, затрагивают инспираторную часть петли: при вдохе голосовые складки смыкаются, притягиваясь друг к другу током вдыхаемого воздуха, а при выдохе – раздвигаются под действием потока выдыхаемого воздуха, что определяет нормальную экспираторную часть КПО (рис. 6). Вариабельная обструкция с локализацией во внутригрудных отделах дыхательных путей (к примеру, при трахеомалиции) проявляется уплощением экспираторной части КПО при относительно нормальной инспираторной части петли, так как при этом отрицательное внутригрудное давление способствует возобновлению проходимости интра-торакальных дыхательных путей (рис. 6).



**Рис. 6.**

Следует иметь в виду, что повторное проведение форсированного выдоха само по себе может привести к появлению бронхиальной обструкции. Это является признаком бронхиальной гиперреактивности и служит противопоказанием к проведению бронхопровокационных тестов и тестов с дозированной физической нагрузкой.

### **Фармакологические тесты для выявления обратимости бронхиальной обструкции**

Для выявления степени обратимости выявленных обструктивных нарушений используют фармакологическую пробу: исследование показателей бронхиальной проходимости до и после применения бронхорасширяющих препаратов – **бронходилатационный тест**. Этот тест также служит для установления показаний к бронхолитической терапии и выбора наиболее эффективного лекарственного препарата.

Чаще исследуют влияние бронходилататоров на показатели форсированного выдоха (кривая «поток-объем»), главным образом – ОФВ<sub>1</sub>. Другие показатели кривой форсированного выдоха, в частности, форсированные потоки на различных уровнях ФЖЕЛ, не могут быть критерием обратимо-

сти, так как сама ФЖЕЛ, по отношению к которой рассчитываются эти потоки, меняется в процессе исследования.

Для правильной оценки теста, если пациент получает бронхолитики, их необходимо до начала исследования отменить:

- 1)  $\beta_2$ -агонисты короткого действия – за 6 часов,
- 2)  $\beta_2$ -агонисты длительного действия – за 12 часов,
- 3) пролонгированные теофиллины – за 24 часа
- 4) антихолинергические препараты – за 8 часов.

Для проведения бронходилатационного теста возможно использование препаратов в виде аэрозолей или растворов для небулайзеров. В качестве бронходилатационных агентов рекомендуются следующие препараты (табл. 3):

Таблица 3

### Препараты для проведения бронходилатационного теста

Препарат	Разовая доза препарата для детей		Время оценки эффекта	Способ применения
	до 12 лет	старше 12 лет		
<b><math>\beta_2</math>-агонисты короткого действия:</b> <u>сальбутамол</u> (вентолин, саламол); <u>фенотерол</u> (беротек), дозированный аэрозольный ингалятор	200 мкг (1(2) дозы)	400 мкг (2(4) дозы)	через 15-30 минут	через спейсер
<u>сальбутамол</u> (вентолин), р-р для ингаляций	250 мкг (2,5мл)	500 мкг (5 мл)	через 15-30 минут	через небулайзер
<b>антихолинергический препарат</b> <u>ипратропия бромид</u> (атровент), дозированный аэрозольный ингалятор	40 мкг (2 дозы)	80 мкг (4 дозы)	через 30-45 минут	через спейсер
<u>ипратропия бромид</u> (атровент), р-р для ингаляций	250 мкг (1мл)	500 мкг (2мл)	через 30-45 минут	через небулайзер
<b>комбинированные препараты</b> <u>беродуал</u> , дозированный аэрозольный ингалятор	Фенотерол 100мкг/ ипратропия бромида 42 мкг (2 дозы)	Фенотерол 200мкг/ ипратропия бромида 84 мкг (4 дозы)	через 30-45 минут	через спейсер
<u>беродуал</u> р-р для ингаляций	фенотерол 500 мкг/ипратропия бромида 250 мкг (1мл)	фенотерол 1000мкг/ипратропия бромида 500 мкг (2мл)	через 30-45 минут	через небулайзер

При использовании дозированных аэрозольных ингаляторов в педиатрической практике целесообразно применение спейсеров. Возможно проведение бронхолитического теста с помощью ингаляций растворов бронхолитических препаратов в возрастных дозировках через небулайзер.

Проба считается положительной при увеличении ОФВ<sub>1</sub> не менее, чем на 12% (или 200 мл) от исходной:

$$\text{ОФВ}_{1\text{исх.}}(\%) = [\text{ОФВ}_{1\text{дилат.}}(\text{мл}) - \text{ОФВ}_{1\text{исх.}}(\text{мл}) \times 100\%] / \text{ОФВ}_{1\text{исх.}}$$

или

$$\text{ОФВ}_{1\text{ абс.}}(\text{мл}) = \text{ОФВ}_{1\text{ дилат.}}(\text{мл}) - \text{ОФВ}_{1\text{ исх.}}(\text{мл})$$

Положительная фармакологическая проба указывает на ведущую роль бронхоспазма в генезе бронхиальной обструкции у данного пациента. Однако отрицательная проба полностью его не исключает, так как не каждый бронхолитический препарат способен купировать бронхоспазм у конкретного больного, что требует индивидуального подбора бронхолитиков, обладающих различным механизмом действия.

Повторное выполнение форсированного выдоха иногда может повлечь за собой развитие бронхиальной обструкции, т.е. ухудшение показателей бронхиальной проходимости, что отражает высокую степень бронхиальной гиперреактивности и является противопоказанием для проведения бронхопровокационных тестов и тестов с физической нагрузкой.

В случае использования пикфлоуметра бронхолитический тест считают положительным при увеличении ПСВ на 15% после ингаляции бронхолитика.

При оценке бронходилатационного теста важно учитывать нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия, повышение АД, аритмия), а также появление возбуждения или тремора.

### **Гиперреактивность бронхов и ее функциональная оценка (провокационные ингаляционные пробы)**

Важной составляющей функционального диагноза и дифференциально-диагностическим критерием является степень нестабильности дыхательных путей, то есть выраженность ответа на различные экзо- и эндогенные стимулы.

Бронхиальная реактивность (БР) – способность дыхательных путей отвечать изменением своего диаметра на внешние и внутренние воздействия.

**Бронхиальная гиперреактивность (БГР)** – это состояние дыхательных путей, выражающееся в их повышенной реакции на различные химические, физические или фармакологические раздражители, когда бронхоспазм разви-

вается в ответ на воздействие, не вызывающее такой реакции у большинства здоровых лиц.

Различают гиперчувствительность и гиперреактивность дыхательных путей.

**Гиперчувствительность** – повышенная чувствительность к раздражителю (т.е. уменьшение  $ОФВ_1$  на 20% после ингаляции даже очень низкой дозы бронхоконстриктора).

**Гиперреактивность** – чрезмерная бронхоконстрикторная реакция на раздражитель (оцениваемая по крутизне подъема кривой «доза-эффект» при увеличении концентрации ингалируемого вещества).

Следует отметить, что оба эти феномена нередко объединяют одним термином **гипервосприимчивость** – снижение порога чувствительности бронхов к различным воздействиям.

В основе БГР лежит нарушение механизмов регуляции диаметра бронхов, который зависит от тонуса гладкой мускулатуры, толщины слизистой оболочки и количества бронхиального секрета. В норме существует равновесие между системами регуляции, вызывающими уменьшение просвета бронхиального дерева (парасимпатическая нервная система, медиаторные клетки, отчасти  $\alpha$ -адренергическая система) и теми, которые вызывают расширение бронхов ( $\beta$ -адренергическая система и несимпатическая ингибиторная система).

Гиперреактивность бронхов обуславливается повышенной чувствительностью ирритативных рецепторов бронхов, реагирующих бронхоспазмом на действие очень низких концентраций таких медиаторов как ацетилхолин, метахолин или гистамин. При нормальной реактивности бронхов эти медиаторы в тех же концентрациях бронхоспазм не вызывают. БГР регистрируют при многих заболеваниях легких. Однако она может выявляться и у здоровых лиц. В этих случаях БГР является первичной (врожденной) и может при определенных обстоятельствах стать основой для развития клинических проявлений обструкции дыхательных путей.

Гиперреактивность бронхов, выявляемая у здоровых людей, может никак клинически не проявляться. В целом, бронхоспастическая реакция у здоровых лиц – это защитный рефлекс гладкой мускулатуры бронхов. Раздражение рецепторов слизистой оболочки бронхов вызывает их возбуждение, передающееся по афферентным (чувствительным) волокнам в центр *p.vagus*. Далее возникающий в этом центре импульс передается по эфферентным (двигательным) волокнам *p.vagus* к гладкой мускулатуре бронхов, а именно – к его нервным окончаниям, что приводит к высвобождению из них ацетилхолина. Выброс ацетилхолина вызывает сокращение гладких мышц бронхов и возникновение бронхоспазма. Параллельно со спазмом гладкой мускулатуры бронхов в ответ на раздражитель увеличивается выделение бронхиального секрета. Спазм гладкой мускулатуры бронхов и избыток секрета проявляются затруднением дыхания и кашлем. Эти механизмы являются защитно-рефлекторными. В последующем бронхиальная мускулатура расслабляется, и спазм бронхов устраняется под воздействием инактивирующего ацетилхолин

фермента – ацетилхолинэстеразы, прекращая действие последнего на гладкую мускулатуру бронхов. Если выброс ацетилхолина произошел в чрезмерном количестве – запускается механизм выброса адреналина, который вызывает расслабление гладкой мускулатуры бронхов. Между этими процессами в норме поддерживается баланс. Если баланс нарушен в пользу ацетилхолина, развивается гиперреактивность бронхов.

Бронхиальная гиперреактивность (БГР) выявляется у 4-48% здоровых взрослых. Столь высокий разброс в данных о распространенности гиперреактивности бронхов объясняется различными методами проведения провокационных тестов и разными подходами к оценке их результатов. Уровень распространенности БГР среди здоровых детей, выявленный бронхопровокационной пробой с гистамином, составляет 11,2%; при проведении тестов с другими бронхопровокационными препаратами распространенность БГР в детской популяции колеблется от 4 до 11%.

Гипервосприимчивость бронхиального дерева может быть связана с высоким уровнем загрязнения атмосферы, действием различных промышленных и бытовых поллютантов, табачного дыма, подвержена сезонным колебаниям, имеет околосуточный ритм и более выражена ночью. На состояние тонуса бронхов существенное влияние оказывает уровень циклических нуклеотидов (цАМФ, цГМФ).

Вторичная (приобретенная) БГР возникает в результате различных легочных и внелегочных патологических процессов, в том числе на основе разных биологических дефектов в тех или иных функциональных системах, клинически реализующихся при развитии воспалительных изменений в бронхах. Внешние факторы способствуют проявлению или усилению генетически обусловленной предрасположенности к БГР.

Поскольку в основе гиперреактивности бронхов могут лежать как первичные (конституциональные, наследственные), так и вторичные причины, важно выработать единые диагностические мероприятия и дифференцированную профилактику бронхиальной обструкции у этих лиц.

Физиологическая регуляция просвета бронхов осуществляется с помощью скоординированных биохимических процессов, ведущих к констрикции и дилатации гладкой мускулатуры. Непосредственными эффекторами сокращения гладкой мускулатуры (актина и миозина) являются ацетилхолин, ионы кальция, АТФ, ферменты кальциевого насоса, а также адренергические медиаторы, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), субстанция P, эпителиальный фактор расслабления гладкой мышцы (ЭФМР), нейрокинин А, пептид кальцитонинового гена, а также некоторые медиаторы тучных клеток (гистамин, лейкотриены C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub> и др.), поэтому «поломки» любого звена в этих сложных взаимодействиях могут отразиться на состоянии бронхиальной реактивности.

Основополагающим в формировании неспецифической БГР считается дисбаланс в системе вегетативной иннервации с преобладанием холинергической функции и β-адренергической недостаточностью. Имеются сведения о конституциональных нарушениях, при которых может длительно преобла-

дать ваготония с предрасположенностью к спазмам гладкой мускулатуры. В таких случаях для определения холинергической активности (маркеров предрасположенности к бронхоспазму) актуальны исследования уровня ацетилхолина, холинэстеразы и функции  $M_2$ -ацетилхолиновых рецепторов, участвующих в регуляции просвета бронхов и ингибирующих холинергический спазм. Незрелость этих рецепторов тоже может проявляться готовностью к бронхоспазму.

Причина длительно сохраняющейся БГР без клинической симптоматики бронхообструкции объясняется уменьшением числа  $\beta$ -адренергических рецепторов, что обусловлено генетически детерминированными дефектами адренорецепторов или их незрелостью (т.н. первичная десенситизация). В таких случаях снижение функции  $\beta$ -адренорецепторов, уровня аденилатциклазы и цАМФ также можно считать признаками предрасположенности к БГР.

Выявляемое у больных бронхиальной астмой снижение количества  $\beta$ -адренорецепторов на поверхности клеток - не первичный этиологический фактор болезни, а чаще носит вторичный характер, развиваясь, в частности, вследствие активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и выброса медиаторов воспаления.

В нейровегетативной регуляции тонуса бронхов также участвуют пептиды нехолинергической неадренергической системы, однако точная их роль в формировании бронхиальной гиперреактивности до сих пор не ясна.

Кроме того, важная роль в формировании гиперреактивности бронхов отводится регуляции внутри- и внеклеточного гомеостаза кальция. Так, повышенная интенсивность обмена кальция может быть одной из причин БГР. К этому же может вести наследственный или приобретенный дисбаланс в системе регуляции кальциевого обмена, приводящий к персистирующей гипокальциемии. Изучение субклеточных механизмов развития БГР тесно связано с концепцией патогенеза бронхиальной астмы (БА), выдвинутой Е. Миддлетон (1965), в основе которой лежит предположение о повышении внутриклеточной концентрации свободного  $Ca^{2+}$  за счет мобилизации кальция из саркоплазматического ретикулума и увеличения входа в клетку внеклеточного кальция. Поэтому в случае семейного неблагополучия по бронхообструктивным заболеваниям целесообразно контролировать и корректировать уровень кальция в крови.

При всей бесспорной важности кальций-зависимых процессов в развитии БГР, вопрос о первичности или вторичности нарушений кальциевого гомеостаза у больных бронхиальной астмой остается неясным. Скорее всего, эти нарушения развиваются вторично под влиянием многих факторов, в том числе при аллергическом и инфекционном воспалении из-за воздействия различных биологически активных веществ (БАВ), при снижении чувствительности  $\beta$ -адренорецепторов, нарушении гомеостаза глюкокортикостероидов и других причинах.

Бронхоспастический эффект могут вызывать некоторые вирусы за счет активации вагусных эффектов и высвобождения нейропептидов, в частности, субстанции Р. Повышенная реактивность чаще связана с деструктивными

изменениями, вызванными RS-вирусами, риновирусами, метапневмовирусом человека, коронавирусами и т.д. Поэтому лица, перенесшие инфекции, вызванные вирусами, тропными к эпителию бронхов и склонными к персистенции, составляют группу риска по формированию вторичной (экзогенной) бронхиальной гиперреактивности.

Регуляция тонуса бронхов может быть нарушена в результате гипоксически-травматических поражений головного мозга и эпителия дыхательных путей. Бронхиальная гиперреактивность при этом может сохраняться длительное время, усиливая действие на холинорецепторы провоспалительных медиаторов в периоды присоединения инфекционных заболеваний.

Кроме того, в сокращении мышц гладкой мускулатуры модуляторную роль выполняют так называемые G-белки. Их структурная активность определяется наследственными факторами, обеспечивающими проводимость электрических сигналов к актомиозину. Высокая активность субъединиц G-белка также может определять предрасположенность к гиперреактивности бронхов.

Таким образом, даже не проявляющаяся клинически бронхиальная гиперреактивность может служить фоновым состоянием для формирования бронхообструктивного синдрома. Воздействие различных внешних факторов, повреждение эпителия бронхов, активизация клеток воспаления с выделением биологически активных веществ и дисбаланс различных рецепторов бронхов могут явиться причинами развития гиперреактивности бронхов. Следует учесть, что некоторые из указанных причин развития воспаления и бронхиальной гиперреактивности (например, рецепторный и ионный дисбаланс, дефекты эпителия, повышенная активность клеток воспаления) могут быть вторичными или представлять собой первичный биологический дефект.

Нарушения различных регулирующих систем на организменном уровне также способствуют развитию бронхиальной гиперреактивности, так например, дисбаланс обмена глюкокортикостероидов, влияющий на воспаление бронхов. В свою очередь, вызванный любыми причинами тканевой дефицит глюкокортикостероидов снижает чувствительность  $\beta$ -адренорецепторов и способствует развитию хронического воспаления, что в еще большей степени усугубляет нарушенную чувствительность бронхов.

В целом вторичную бронхиальную гиперреактивность можно представлять, как полиэтиологическое приобретенное состояние, которому способствует генетическая предрасположенность, и которое может предшествовать развитию бронхиальной астмы. Аллергическое воспаление бронхов, лежащее в основе этого заболевания, всегда сопровождается формированием бронхиальной гиперреактивности, являющейся в свою очередь одним из наиболее значимых маркеров этого заболевания.

Помимо больных бронхиальной астмой, бронхиальная гиперреактивность часто выявляется при хроническом бронхите, болезни гиалиновых мембран, бронхолегочной дисплазии, легочной форме муковисцидоза, вирусной инфекции дыхательных путей, особенно у детей, а также при активном и пассивном курении.

Ген рецептора IgE сцеплен как с развитием бронхиальной астмы, так и с гиперреактивностью бронхов даже в отсутствие астматических проявлений. Бронхиальная гиперреактивность связана с генетическим локусом сегмента 5q31.1.-q.33. хромосомы 5, что указывает на сочетанное наследование предрасположенности к повышенному уровню общего IgE и нарушения тонуса бронхов; вариант гена FcεRIb-bE237G, картированного в 11q.13 (хромосома 11), связывают с бронхиальной гиперреактивностью и атопией. Значимость генетических факторов в развитии бронхиальной гиперреактивности (БГР) подтверждается тем, что у больных атопическими заболеваниями без признаков бронхиальной астмы БГР выявляется чаще, чем в популяции в целом. У 50% родителей детей, больных бронхиальной астмой, выявляется БГР в отсутствие признаков бронхиальной астмы. У значительного количества детей, перенесших острый бронхит, уже изначально имелась БГР и впоследствии сформировалась бронхиальная астма, т.е. имеется наследственная предрасположенность также к развитию бронхита. Гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов, выявляемая с большой частотой у здоровых кровных родственников больных бронхиальной астмой, можно рассматривать как генетически детерминированный дефект, являющийся предрасполагающим фактором для возникновения бронхиальной астмы.

Связь БГР и структурных изменений бронхов также оценивается по-разному. Наиболее частой и важной причиной гиперреактивности бронхов является десквамация эпителия бронхов, нарушение эпителиального покрова, разрыв нитевидных мостиков между эпителиальными клетками и возбуждение чувствительных нервных окончаний, в частности n.vagus, лежащих за этими мостиками, то гистологические исследования не выявляют каких-либо изменений бронхиального эпителия даже на ультраструктурном уровне, по крайней мере, при нетяжелой бронхиальной астме. Наиболее важную роль в развитии БГР играют клеточные элементы, инфильтрирующие слизистую оболочку: тучные клетки, нейтрофилы, лимфоциты, плазматические клетки и особенно активные эозинофилы, вызывающие аллергическое воспаление. Ингаляция аллергена приводит к экспрессии на поверхности эпителиальной клетки до того располагавшихся внутриклеточно рецепторов-молекул адгезии-1 (ICAM-1). При этом также увеличивается экспрессия молекул адгезии на эндотелии сосудов дыхательных путей (E-selectin), что в итоге приводит к лейкоцитарной, преимущественно эозинофильной, инфильтрации бронхов и активации этих клеток с выделением различных биологически активных веществ (БАВ), что является важнейшей причиной развития гиперреактивности бронхов. Аллергены или другие повреждающие факторы активируют изначально находящиеся в бронхиальной стенке и в просвете бронха провоспалительные клетки (альвеолярные макрофаги, тучные клетки, а также непосредственно эпителиальные клетки бронхов), которые выделяют различные БАВ, в том числе хемотаксические факторы, участвующие в привлечении в бронхи клеток крови и их активации, что может привести в условиях функционального дефекта противовоспалительной системы к каскадному и самопрогрес-

сирующему нарастанию воспаления бронхов и развитию бронхиальной гиперреактивности.

Одно из необходимых условий формирования бронхиальной гиперреактивности – повреждение эпителия в зоне воспаления. Причем в поддержании структурной целостности эпителия важную роль играет взаимодействие между эпителиальной клеткой, рецепторами на ее поверхности и базальной мембраной, поэтому экспрессия дополнительных рецепторов, в частности молекул адгезии на клетках эпителия, способствует их дестабилизации. Повреждение эпителия приводит к повышению чувствительности различных рецепторов бронхиальной стенки. Например, даже небольшие субклеточные нарушения - разрывы нитевидных мостиков между эпителиальными клетками - вызывают гиперчувствительность холинергических рецепторов, находящихся сразу позади этих мостиков. Выделение медиаторов, вызывающих нейрогенное воспаление (субстанция Р, нейрокинины А и В, вазоинтестинальный пептид) связано со стимуляцией аллергенами, различными ирритантами (в частности, табачным дымом) БАВ-ирритантных рецепторов, которые включают антидромный аксон-рефлекс и выброс нейромедиаторов, приводящий к усилению воспалительной реакции и развитию бронхиальной гиперреактивности. Важную роль в развитии бронхиальной гиперреактивности играет дисбаланс адренорецепторов в бронхах. Воспалительный процесс в бронхах дестабилизирует лизосомальные мембраны, обнаружено  $\beta$ -адреноблокирующее действие аутологичного бронхиального секрета за счет его протеазной активности. Блокада  $\beta$ -адренорецепторов потенцируется бактериальными эндотоксинами.

Ингаляция озона и других ирритантов, хронический воспалительный инфекционный и аллергический процессы в бронхах сопровождаются повреждением эпителия бронхов, что облегчает доступ гистамина, ацетилхолина и других биологически активных веществ к нервным рецепторам бронхов и гладких мышц. Повреждение эпителия может, как бы обнажать ирритантные рецепторы блуждающего нерва, обуславливая бронхokonстрикцию, и формируя гиперреактивность бронхов. Деструкция эпителия, кроме того, вызывает гиперреактивность дыхательных путей из-за увеличения проницаемости слизистой оболочки бронхов, в результате чего ингалируемые вещества, особенно крупные частицы (аллергены), в повышенных концентрациях достигают клеток-мишеней (сенсорные нервные окончания, тучные клетки, гладкие мышцы и др.). Повреждение эпителиальных клеток бронхов у больных бронхиальной астмой, кроме того, связано с токсическим действием на них биологически активных веществ, секретлируемых эозинофилами. Повышенный выброс клетками органов дыхания метаболитов арахидоновой кислоты, действующих на различные клетки-мишени, включая афферентные и эфферентные нервные окончания и гладкомышечные клетки, является еще одним патогенетическим механизмом, формирующим измененную чувствительность и реактивность бронхов.

Особенности труда, быта и болезни пациентов могут также предрасполагать к развитию бронхиальной гиперреактивности: 1) воздействие агрессив-

ных факторов внешней среды, ингаляции производственных аллергенов, химических и механических раздражителей, холодный, горячий, сухой воздух; 2) контакт с аллергенами и агрессивными химическими веществами (фосфорорганические соединения и др.) в быту; 3) повторные, частые эпизоды острых и обострения хронических воспалительных заболеваний органов дыхания; 4) нервно-психический стресс, наличие функциональных расстройств центральной нервной системы; 5) сотрясение головного мозга; 6) дисовариальные расстройства у женщин и девушек; 7) активное и пассивное курение.

Бронхиальная гиперреактивность и занятия спортом нередко взаимосвязаны. Сильные физические нагрузки сами по себе могут быть одним из факторов, способствующих возникновению БГР у молодых спортсменов. БГР чаще встречается у спортсменов, испытывающих длительные физические нагрузки, таких как лыжники (до 55%), пловцы (до 44%) и бегуны на длинные дистанции (до 24%), хотя она встречается и у спортсменов, подвергающихся скоростным и силовым нагрузкам, например у хоккеистов (до 19%) и легкоатлетов (до 16%). Возникновение БГР – весьма сложный патофизиологический процесс, но у всех спортсменов существует ряд общих факторов риска: 1) вызванная физической нагрузкой иммуносупрессия и, как следствие, повышенная восприимчивость к респираторным инфекциям; 2) вызванная физической нагрузкой гипервентиляция, в результате которой в дыхательные пути попадают большие, чем в норме, количества аллергенов, мелких частиц и газов; 3) при вдыхании больших объемов холодного сухого воздуха происходит обезвоживание слизистой оболочки. Для велосипедистов и бегунов основным фактором риска являются присутствующие в воздухе поллютанты, а для пловцов, конькобежцев и фигуристов – раздражители и газы. У тех, кто занимается зимними видами спорта, систематическое обезвоживание слизистой оболочки дыхательных путей может вызывать неспецифическую БГР, тогда как у спортсменов с атопией может возникать пассивная сенсibilизация гладкой мускулатуры и развиваться «аллерген-индуцированная БГР», т.е. бронхиальная астма. Для профилактики развития БГР у спортсменов необходимо снизить уровень воздействия вредных средовых факторов, например хлора, содержащегося в воде и воздухе плавательных бассейнов, взвешенных в воздухе частиц озона и диоксида углерода в воздухе хоккейных площадок.

Чувствительность и реактивность дыхательных путей определяются с помощью **бронхопровокационных тестов**. Выделяют два вида гиперчувствительности и гиперреактивности бронхов: специфическую и неспецифическую. Под специфической понимают реакцию бронхов на аллергены, а бронхоспазм, индуцированный медиаторами (метахолином, гистамином), химическими и физическими раздражителями, определяется как неспецифическую реакцию. Во избежание развития тяжелого бронхоспазма при проведении этих тестов *должны тщательно учитываться требования безопасности*.

**Провокационные тесты показаны:**

– для уточнения диагноза бронхиальной астмы;

– в качестве дополнительного исследования - для определения степени тяжести этого заболевания;

– при мониторинговании состояния и оценке эффективности терапии бронхиальной астмы;

– для выявления лиц группы риска по развитию бронхиальной астмы;

– при наличии симптомов бронхиальной астмы в сочетании с нормальными результатами функционального легочного теста и отрицательном ответе при бронходилатационном тесте, что часто встречается у пациентов с легкой или хорошо контролируемой бронхиальной астмой;

– уточнение диагноза у больных с атипичными симптомами бронхоспазма, хронического кашля в отсутствие указаний на бронхиальную астму (например, при ночном апноэ).

Во избежание развития тяжелого бронхоспазма при проведении этих тестов *должны тщательно учитываться требования безопасности.*

Противопоказанием к проведению провокационных тестов является обострение основного заболевания, недавно (менее 6 недель) перенесенное острое респираторное заболевание, эпилепсия, невозможность соблюдения всех условий проведения теста, возраст до 6 лет.

Перед проведением провокационных тестов целесообразна отмена принимаемых препаратов:  $\beta_2$ -агонисты короткого (отмена за 6-8 часов до проведения) и длительного действия (за 48 час); антихолинергические препараты короткого действия (например, ипратропия бромид) (за 24 час); антихолинергические препараты длительного действия (например, тиотропия бромид) (до недели); кромоглициевая кислота (за 8 час); недокромил натрия (за 48 час); теofilлин и его производные (за 12-48 час); антилейкотриеновые препараты (например, монтелукаст) (за 24 час), глюкокортикостероиды (достоверно неизвестно).

Провокационные пробы проводят с фармакологическими препаратами (метахолин, гистамин, карбохолин, аденозин, ацетилхолин, обзидан), физическими раздражителями (неизотонические аэрозоли, холодный или сухой воздух, дозированная физическая нагрузка), сенсibiliзирующими агентами и ирритантами (аллергены, профессионально вредные вещества).

По механизму действия факторы, выявляющие бронхиальную гиперреактивность, можно разделить на 3 группы:

– агенты, вызывающие бронхоспазм посредством прямого воздействия на гладкую мускулатуру бронхов (метахолин, гистамин, карбохолин, аденозин, ацетилхолин, обзидан);

– факторы, вызывающие не прямое воздействие за счет высвобождения фармакологически активных субстанций из секреторирующих клеток (например, из тучных клеток – гипер- и гипоосмолярные растворы) и окончаний немиелинизированных чувствительных нервных волокон (брадикинин, двуокись серы);

– факторы, обладающие прямым и непрямым механизмом действия (физическая нагрузка, ингаляции холодного или сухого воздуха).

**Провокационные пробы для выявления бронхиальной гиперреактивности** проводят с фармакологическими препаратами (метахолин, гистамин, карбохолин, аденозин, ацетилхолин, обзидан), физическими раздражителями (неизотонические аэрозоли, холодный или сухой воздух, дозированная физическая нагрузка), сенсibiliзирующими агентами и ирритантами (аллергены, профессионально вредные вещества, табачный дым).

По механизму действия **факторы, выявляющие бронхиальную гиперреактивность**, можно разделить на 3 группы:

– агенты, вызывающие бронхоспазм посредством прямого воздействия на гладкую мускулатуру бронхов (метахолин, гистамин, карбохолин, аденозин, ацетилхолин, обзидан);

– факторы, оказывающие не прямое воздействие за счет высвобождения фармакологически активных субстанций из секреторирующих клеток (например, из тучных клеток под действием гипер- и гипоосмолярных растворов) и окончаний немиелинизированных чувствительных нервных волокон (брадикинин, двуокись серы);

– факторы, обладающие одновременно прямым и непрямым действием (физическая нагрузка, ингаляции холодного или сухого воздуха).

Провокационные пробы с фармакологическими препаратами и сенсibiliзирующими агентами высоко чувствительны, однако по соображениям физиологичности, простоты, доступности, высокой информативности и большей специфичности, чаще всего используют ***тесты с дозированной физической нагрузкой*** на велоэргометре (1,5 Вт/кг массы тела) или тредмиле (угол наклона дорожки 5-10°; для детей 5-8 лет скорость бега – 6,0 км/ч, 9-10 лет – 6,5 км/ч, 11-12 лет – 7,0 км/ч, 13-15 лет – 7,5 км/ч, старше 15 лет – 8,0 км/ч ) (рис. 7).



**Рис. 7. Проведение теста с дозированной физической нагрузкой на тредмиле (рис. авторов).**

В ходе исследования измеряется ОФВ<sub>1</sub> до процедуры и спустя 1, 3, 5, 10, 15 минут после завершения 6-минутной нагрузки, однако ввиду объективных затруднений на практике у детей чаще определяют ОФВ<sub>1</sub> только на 10-й и 15-й минутах после нагрузки. Также допустимо использование свободного бега по горизонтальной поверхности в течение 6 минут. Падение ОФВ<sub>1</sub> на 10% и больше от донагрузочного значения следует считать доказательством развития постнагрузочного бронхоспазма. В случае значимого стойкого снижения исходного уровня ОФВ<sub>1</sub> необходимо назначить бронходилататор с повторным проведением спирометрии для того, чтобы убедиться, что удалось купировать проявления бронхиальной обструкции (восстановление уровня ОФВ<sub>1</sub> до 90% от исходного).

При проведении **фармакологических проб** через специальное устройство закрытого типа, предназначенное для бронхопровокационных тестов, ингалируется препарат (обычно – метахолин) в постепенно повышающихся дозах до снижения величины ОФВ<sub>1</sub> на 20%, что указывает на достижение провокационной дозы (ПД<sub>20</sub>) или провокационной концентрации (ПК<sub>20</sub>). Пологая зависимость ответа от дозы свидетельствует о низкой реактивности бронхов, крутая – о высокой бронхиальной реактивности. Чем ниже ПД<sub>20</sub> (или ПК<sub>20</sub>), тем выше степень гиперчувствительности к данному стимулу. У здоровых лиц ПК<sub>20</sub> к метахолину составляет более 16 мг/мл, значения в пределах 8-16 мг/мл расцениваются, как пограничные. Для большинства больных бронхиальной астмой характерно снижение ОФВ<sub>1</sub> на 20% при ингаляции метахолина  $\leq 8$  мг/мл. Для легкой БГР характерны величины в пределах 2-8 мг/мл, для умеренной – 0,25-2 мг/мл, выраженной – менее 0,25 мг/мл (прил. № 2).

Смещение влево и увеличение угла наклона кривой доза-эффект, построенной в ходе провокационного теста, характеризует соответственно степень гиперчувствительности и гиперреактивности бронхов.

Осложнениями метахолинового теста могут быть бронхоконстрикция, гиперинфляция и выраженный кашель, а также головокружение, боль в грудной клетке, чувство стеснения в груди; возможна также индивидуальная чувствительность к провоцирующему агенту.

Провокационный тест с метахолином должен выполняться под контролем врача, прошедшего специальную подготовку и имеющего опыт проведения бронхиальной провокации. В случае положительного ответа на провокацию (снижение исходного уровня ОФВ<sub>1</sub> на 20% и более) необходимо назначить бронходилататор с повторным проведением спирометрии (для того, чтобы убедиться, что показатели вернулись к исходному уровню или составляют не менее 85% от исходного). При необходимости повторения провокационного теста с метахолином это можно сделать не ранее, чем через 24 часа.

Чувствительность положительного метахолинового теста составляет 85%, но положительные результаты могут иметь место и у больных с аллер-

гическим ринитом, фиброзирующим альвеолитом, ХОБЛ, у больных с застойной сердечной недостаточностью.

Возможны такие клинические ситуации, при которых у пациентов предполагается бронхиальная астма, по получен отрицательный результат на метахолиновый тест. В этих случаях требуется проведение тщательной диагностики, исключающей обструкцию дыхательных путей опухолью, инородным телом, полипами, которые могут симулировать симптомы бронхиальной астмы. Подавление бронхиальной гиперреактивности у пациента может быть обусловлено применением противовоспалительной терапии перед проведением метахолинового теста. Здоровые люди могут демонстрировать транзиторное повышение бронхиальной гиперреактивности в течение нескольких месяцев после респираторной вирусной инфекции (синдром «поствирусной бронхиальной гиперреактивности»).

Окончательное клиническое заключение при исследовании реактивности дыхательных путей с помощью метахолинового теста должно включать ПК<sub>20</sub> ОФВ<sub>1</sub> (мг/мл); комментарии по поводу качества выполнения спирометрии; сведения о медикаментах и других факторах, которые могут влиять на интерпретацию результата теста; клинические симптомы, развившиеся в ходе тестирования, а также вид и доза бронходилататора, использованного в конце проведения теста.

Результаты бронхопровокационного теста представляют трудности для интерпретации в случаях положительного ответа у пациентов без симптомов бронхиальной астмы или у пациентов с отрицательными результатами теста при наличии явных клинических симптомов заболевания. До 7% лиц в популяции имеют бронхиальную гиперреактивность при отсутствии каких-либо симптомов (т.н. асимптомные пациенты с положительным бронхопровокационным тестом). Этим пациентам принято рассматривать как лиц с пограничными показателями, у которых в дальнейшем высок риск развития симптомов бронхиальной обструкции. Здоровые люди могут демонстрировать транзиторное повышение бронхиальной реактивности в течение 2-6 месяцев после перенесенной респираторной вирусной инфекции (синдром «поствирусной бронхиальной гиперреактивности»).

В качестве провокационных тестов используются также ***ингаляции гипотонических и гипертонических (неизотонических) солевых растворов***. Неизотонические аэрозоли индуцируют сужение дыхательных путей косвенным путем за счет высвобождения эндогенных медиаторов бронхоспазма. В качестве раздражителей чаще применяют дистиллированную воду и 4,5% солевой раствор. Кривые «доза-эффект» получают при увеличении времени воздействия одной концентрации солевого раствора или используется удвоение концентрации изотонического раствора (0,9%, 1,8%, 3,6%, 7,2% 14,4%). Для ингаляции неизотонического аэрозоля рекомендуют ультразвуковые распылители. Достаточно широко распространен ингаляционный провокационный тест с гипертоническим раствором хлорида натрия, при котором используются последовательные ингаляции 4,5% раствора хлорида натрия в течение 30 сек., затем 1, 2, 4 и 8 минут до достижения об-

щего объема ингалируемого раствора 15 мл. Снижение показателя ОФВ<sub>1</sub> на 20% и более при ингаляции менее 15 мл гипертонического раствора свидетельствует о наличии бронхиальной гиперреактивности.

Одним из методов использования физических раздражителей является *гипервентиляция холодным и/или сухим воздухом*. При этом сухой сжатый воздух охлаждается в специальной установке (аппарат RHES) над спиралью, по которой проходит охлажденный до -35°C метанол, до -12-15°C и подается в дыхательные пути пациента с помощью так называемого клапана Hans Rudolf, позволяющего измерять температуру вдыхаемого и выдыхаемого воздуха. После измерения базовой спирометрии пациент дышит 3 минуты холодным воздухом (температурой -12-15°C) с содержанием углекислого газа 5%; после этого на фоне дыхания комнатным воздухом измеряется ОФВ<sub>1</sub> через 3, 5 и 30 мин.; проба считается положительной, если падение ОВФ<sub>1</sub> составит 20%. В педиатрической практике предложен тест с 4-х минутной гипервентиляцией холодным сухим воздухом (-10°C).

Однако тесты с физическими стимулами, несмотря на высокое сходство с естественно встречающимися раздражителями, всё же недостаточно стандартизованы, что ограничивает их широкое использование.

В качестве метода динамической оценки гиперреактивности дыхательных путей также предлагается оценка вариабельности пиковой скорости выдоха, определяемой в ходе её мониторинга методом пикфлоуметрии.

Таким образом, гиперреактивность бронхов, как повышенная их реакция на различные раздражители, по своей природе неоднородна и может являться следствием самых разнообразных причин. Она может быть врожденной, генетически детерминированной и при этом даже не проявляться клинически. Может быть приобретенной вследствие воздействия различных химических, физических, психических, аллергенных инфекционных и других факторов. Может сопутствовать атопии, развиваться вследствие различных острых и хронических бронхолегочных заболеваний. При этом она может быть перманентной или транзиторной и обуславливаться различными патофизиологическими механизмами. Многие аспекты бронхиальной гиперреактивности до сих пор остаются неисследованными. В то же время БГР во многих случаях может явиться основой развития бронхиальной астмы, усугублять течение другой хронической патологии легких, в связи с чем совершенно очевидна необходимость разработки стандартизованных диагностических подходов, схем дифференцированной профилактики и лечения.

**Реакции дыхательных путей на аллерген и химические сенсibilизаторы** ввиду своей небезопасности в педиатрической практике, как правило, не используются. Иногда они бывают востребованы в подростковом возрасте для определения годности к военной службе или в случае предполагаемой профессиональной астмы.

Патогенез этих реакций более сложен, чем на иные бронхоконстрикторные раздражители. Ранняя астматическая реакция (РАР) – это обструкция дыхательных путей преимущественно за счет сокращения гладкой мускулатуры дыхательных путей, достигающая максимума через 10-20 минут

после ингаляции и проходящая через 90-120 минут. Поздняя астматическая реакция (ПАР) – это обструкция дыхательных путей, являющаяся результатом как сокращения дыхательной мускулатуры, так и воспаления, наступает спустя 3-8 и более часов после ингаляции. Индуцированное аллергеном увеличение восприимчивости дыхательных путей к гистамину или метахолину, вероятно, являющееся непрямым измерением индуцированного аллергеном воспаления, имеет место в диапазоне от 3 часов до нескольких дней после воздействия аллергена, главным образом, у пациентов, демонстрировавших позднюю стадию аллергических реакций. Поэтому контролируемые стандартизованные тесты с ингаляциями аллергенов редко используются в клинической практике, особенно в детском возрасте. Они могут быть полезны только в случае необходимости подтверждения аллергических астматических реакций перед проведением специфической иммунотерапии, а также в научных целях особенно при изучении новых профилактических и фармакологических агентов.

Растворы для аллергеновой ингаляции приготавливают из коммерческих стандартизованных водных экстрактов аллергенов. Предпочтительно иметь растворы с концентрацией 10000 биологических единиц (BU) или 10 гистаминовых эквивалентов кожного теста (НЕР) на мл (1000 BU/мл = 1 НЕР). В координатах вес/объем (w/v) это 1:10-1:20w/v (пыльца и перхоть животных) до 1:50-1:100w/v (домашний пылевой клещ). Этот раствор разводится 1:8 стерильным буферным карболовым изотоническим солевым раствором, содержащим 0,5% фенола. После чего последовательным разведением делают остальные растворы (1:16, 1:32, 1:64 ...1:1024). Наиболее слабый аллергеновый раствор определяют по конечной точке кожного теста индивидуального провоцирования. Наиболее концентрированным раствором обычно является разведение 1:8, что соответствует 1250 BU/мл или 1,25 НЕР. Все растворы должны быть свежеприготовленными для сохранения стабильности.

Накануне исследования троекратно проводят ингаляционный тест с растворителем; кроме того, дважды проводят кожный тест с удвоенной концентрацией растворителя для определения конечной точки кожного теста (наименьшая концентрация аллергена, способная вызвать образование окружности более 2 мм). В этот же день измеряется ПК<sub>20</sub> метахолина или гистамина для предсказания степени тяжести ПАР для обеспечения безопасности теста.

В день исследования после измерения начальной ОФВ<sub>1</sub> последовательно ингалируют нарастающие концентрации аллергена, начиная с концентрации на 2-4 разведения ниже, чем было предсказано накануне, используя компрессорный ингалятор с закрытым контуром. Удвоенные концентрации аллергена ингалируют по 2 минуты с интервалом 10 мин. до снижения ОФВ<sub>1</sub> на 15%; кроме того, появление даже минимальных симптомов является сигналом для немедленного прекращения пробы. Далее ОФВ<sub>1</sub> мониторируется на протяжении 7 часов после пробы, так как нельзя исключить развитие ПАР. Индуцированное аллергеном повышение восприимчивости ды-

хательных путей может быть выявлено измерением ПК20 к гистамину или метахолину через 3 часа и в интервале от 24 час. до 32 час.

Проведение провокационных тестов с аллергенами всегда сопряжено с высоким риском тяжелых астматических реакций, что требует тщательного медицинского наблюдения в стационарных условиях на протяжении как минимум суток после исследования и наличия подготовленного персонала и полного комплекта кардиопульмонального реанимационного оборудования.

### **Клинико-функциональный пример № 1**

Пациент М., 15 лет (рост 167 см, масса 72,5 кг).

Обследуется первично. Жалобы на одышку при физической нагрузке, приступы удушья 1-2 раза в неделю в ночное время в течение нескольких месяцев, длительную заложенность носа.

Семейный аллергоанамнез отягощен: у матери и бабушки по материнской линии – бронхиальная астма.

Бытовой анамнез: проживает в сухой квартире, где длительно не проводился ремонт; содержится кошка; мальчик спит на перовой подушке, на полу в комнатах – ковры.

При осмотре кашля, одышки в покое нет. Отмечается выраженная заложенность носа, чихание. Грудная клетка не деформирована. В легких дыхание проводится равномерно, хрипы не выслушиваются. Сердечная деятельность стабильная. По органам – без особенностей.

### **Исходные показатели ФВД**

Параметры	Должные Значения	Лучшая попытка	% от должствующих значений
ЖЕЛ, л	4,00	4,05	101,1
ФЖЕЛ, л	4,00	4,05	101,1
ОФВ <sub>1</sub> , л	3,31	3,52	106,2
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ, %	83,7	87	104,0
ПСВ, л/мин	6,82	8,16	119,6
МОС <sub>25</sub> , л	5,91	6,49	109,8
МОС <sub>50</sub> , л	4,19	3,98	94,9
МОС <sub>75</sub> , л	2,16	2,02	93,5
Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе резко увеличен: Fe <sub>NO</sub> =109 ppb (при норме 10÷20 ppb)			

**Заключение:** объемно-скоростные показатели в пределах должных величин.

### **Проба с дозированной физической нагрузкой** (6-минутный бег на тредмиле со скоростью 7,5 км/ч, угол наклона дорожки 5°)

Параметры	Должные Значения	Лучшая попытка	% от долж. знач.	Через 5 мин. после физ-нагрузки	Изменение показателя, %
ЖЕЛ, л	4,00	4,05	101,1	2,24	-44,6
ФЖЕЛ, л	4,00	4,05	101,1	2,24	-44,6

ОФВ <sub>1</sub> , л	3,31	3,52	106,2	1,58	-55,2
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ, %	83,7	87	87	70,36	-19,1
ПСВ, л/мин	6,82	8,16	119,6	3,62	-63,3
МОС <sub>25</sub> , л	5,91	6,49	109,8	2,38	-67,9
МОС <sub>50</sub> , л	4,19	3,98	94,9	1,28	-67,0
МОС <sub>75</sub> , л	2,16	2,02	93,5	0,67	-67,6

**Заключение:** выявлен генерализованный постнагрузочный бронхоспазм.

**Проба с бронхолитиком**  
(вентолин 400 мкг, через спейсер)

Параметры	Должные значения	Лучшая попытка	% от долж. знач.	После бронхолитика	Изменение показателя, %
ЖЕЛ, л	4,00	2,24	56	3,04	35,6
ФЖЕЛ, л	4,00	2,24	56	2,98	33,1
ОФВ <sub>1</sub> , л	3,31	1,58	47,5	2,69	70,6
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ, %	83,7	70,38	70,38	88,48	25,8
ПСВ, л/мин	6,82	3,62	53,1	7,15	97,3
МОС <sub>25</sub> , л	5,91	2,38	40,3	4,79	101,0
МОС <sub>50</sub> , л	4,19	1,28	30,5	2,91	127,6
МОС <sub>75</sub> , л	2,16	0,67	30,8	1,63	144,4

**Заключение:** проба с бронхолитиком (вентолин 400 мкг, через спейсер) положительная.

При иммунологическом обследовании у пациента выявлено значительное увеличение уровня общего IgG (до 368 МЕ/мл при норме до 82 МЕ/мл), методом ИФА выявлена сенсibilизация к бытовым и эпидермальным аллергенам. ЛОР-врачом диагностирован круглогодичный аллергический ринит.

**Диагноз:** бронхиальная астма, атопическая, средней степени тяжести, период неполного контроля; круглогодичный аллергический ринит.

Пациенту рекомендован строгий элиминационный режим, назначена базисная терапия комбинированным препаратом Симбикорт (4,5/160 мкг) по 1 вд. х 2р/д, интраназальные кортикостероиды для лечения аллергического ринита.

### Пикфлоуметрия

У больных бронхиальной астмой обструкция дыхательных путей даже в течение одного дня подвержена высокой вариабельности. Степень этой вариабельности принято оценивать путем регистрации пиковой скорости выдоха с помощью *индивидуальных пикфлоуметров* (дважды в течение суток). Величина разброса показаний прибора характеризует степень вариабельности дыхательных путей и используется как родителями для контроля состояния ребенка, так и лечащим врачом при назначении и коррекции терапии.

**Пикфлоуметрия** – наиболее доступный и информативный метод оценки бронхиальной гиперреактивности у пациентов с бронхиальной астмой. Мониторинг показателей пиковой скорости выдоха (ПСВ) позволяет

врачу на основании суточных колебаний этого показателя контролировать эффективность проводимой терапии и своевременно вносить в нее коррективы. Обычно, данное исследование становится возможным у детей в возрасте старше 5-6 лет.

Обычно тест выполняется ребенком два раза в день, в положении стоя, при горизонтальном положении прибора, до ингаляции лекарственных препаратов. После максимального вдоха осуществляют резкий максимально быстрый выдох через пикфлоуметр. Тест повторяют как минимум, трехкратно. Лучший результат фиксируется в график наблюдений. График оценивается по нескольким параметрам: по форме кривой, максимальным значениям ПСВ и суточным размахам ее колебаний.

**Ориентировочные нормы** показателей ПСВ приведены в приложении № 3.

Следует отметить, что зачастую производители пикфлоуметров предлагают использовать для своих приборов различные должностные значения, что требует тщательного изучения инструкции к каждому типу пикфлоуметра и соблюдения рекомендаций конкретного производителя по сопоставлению получаемых и прилагаемых должностных значений.

Поэтому более правильным сопоставлять получаемые при ежедневном мониторинге результаты пиковой скорости выдоха (ПСВ) с **индивидуальной нормой**, за которую принимается усредненное наилучшее значение ПСВ для данного пациента в периоде ремиссии заболевания (определяется при наилучшем стабильном самочувствии и полном отсутствии симптомов астмы на протяжении 2-3 недель).

Наиболее информативно измерение утренних и вечерних показателей ПСВ. В случаях приема бронходилатирующих препаратов показано определение ПСВ утром и вечером до и после их применения (так называемый **метод «парных кривых»**), что может быть использовано у пациентов, длительно получающих лечение комбинированными ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) при решении вопроса о возможности проведения монотерапии ИГКС. Стойкое (не менее 1 мес.) отсутствие обратимости бронхообструкции при нормальных исходных показателях ПСВ может служить объективным критерием отсутствия потребности в бронхолитической терапии и служить основанием для перевода на противовоспалительную монотерапию без потери контроля над заболеванием; в то же время, постоянно положительный бронходилатационный тест, независимо от исходного состояния бронхиальной проходимости, является показанием для продолжения комбинированной базисной терапии.

**Вариабельность ПСВ - важный критерий тяжести и стабильности состояния, так как она коррелирует с гиперреактивностью дыхательных путей.** Вариабельность ПСВ рассчитывают по суточным и недельным разбросам утренних и вечерних показателей:

$$\text{Суточный разброс ПСВ} = \frac{(\text{ПСВ}_{\text{веч.}} - \text{ПСВ}_{\text{утр.}}) \times 100\%}{1/2 (\text{ПСВ}_{\text{веч.}} + \text{ПСВ}_{\text{утр.}})}$$

$$\text{Недельная вариабельность ПСВ} = \frac{(\text{ПСВ}_{\text{утр. макс.}} - \text{ПСВ}_{\text{веч. мин.}}) \times 100\%}{1/2 (\text{ПСВ}_{\text{утр. макс.}} + \text{ПСВ}_{\text{веч. мин.}})}$$

На *дестабилизацию состояния* обычно указывает повышение разброса показателей ПСВ, которое часто предшествует клиническим проявлениям. Если у амбулаторного пациента за время наблюдения лучший индивидуальный показатель не превышает 80% от должной величины или отклонения этого параметра превышают 20%, то показано проведение более активной терапии.

Эффективность мониторинга ПСВ в домашних условиях зависит от нескольких факторов. Важно соблюдать часы утреннего и вечернего выполнения теста. Полученные результаты обязательно должны регистрироваться. Обычно к пикфлоуметрам прилагаются схемы или дневники регистрации полученных данных.

В норме при эффективном лечении бронхиальной астмы график ПСВ приближается к прямой линии. Признаком гиперреактивности является снижение утреннего значения ПСВ относительно вечернего более, чем на 20% (так называемый, «утренний провал») (рис. 8).



**Рис. 8. Примеры пикфлоуметрических кривых**

Мониторинг состояния реактивности бронхов с помощью пикфлоуметрии дает объективные критерии для оценки тяжести течения бронхиальной астмы у детей.

Для того, чтобы помочь пациенту ориентироваться в оценке течения бронхиальной астмы, разработана методика регистрации данных *пикфлоуметрии с использованием принципа «светофора»*: в соответствии с нею на графике пациента зеленым цветом обозначаются границы нормальных значений ПСВ (более 80% от должной), желтым – в пределах 60-80% от

должной ПСВ и красным – менее 60%. Переход показателей ПСВ в «желтую» зону указывает на начинающееся обострение и необходимость приема препаратов в соответствии с индивидуальным планом лечения; значения ПСВ в пределах «красной» зоны – сигнал для приема препаратов экстренной помощи и незамедлительного обращения к врачу (прил.№4).

*Электронные пикфлоуметры* имеют большой объем памяти и встроенный мини-компьютер, контролирующий состояние пациента и сигнализирующий о необходимости терапевтических вмешательств. В некоторых устройствах предусмотрена дистанционная передача данных о пациенте врачу для своевременной коррекции терапии.

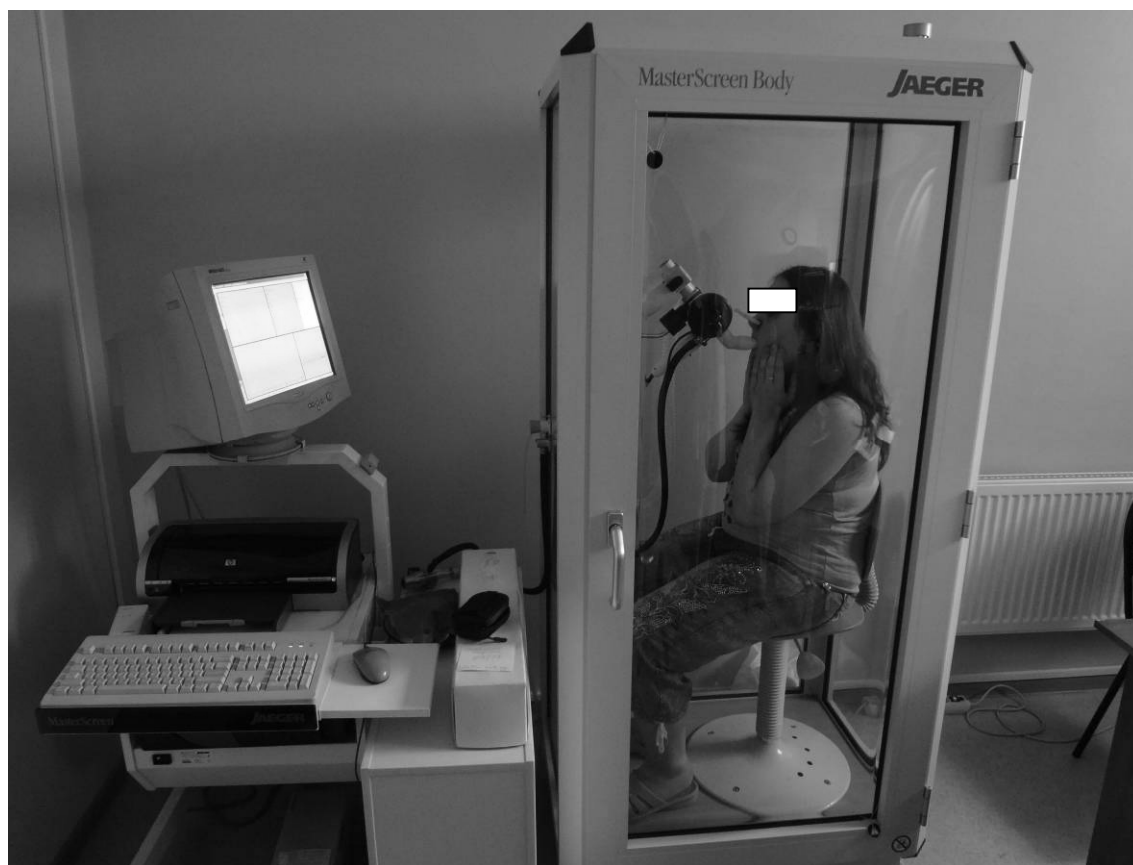
Поскольку данные приборы, как и другая медицинская техника, со временем подвержены инструментальной ошибке, они нуждаются в периодической калибровке и сопоставлении с более точными методами оценки бронхиальной проходимости (спирометрии, пневмотахографии).

### **Бодиплетизмография**

Измерение легочных объемов (бодиплетизмография) важно при анализе вентиляционной способности легких и незаменимо при диагностике рестриктивных вентиляционных нарушений, помогает оценить эффективность терапии хронических бронхолегочных заболеваний.

Бодиплетизмография позволяет измерить общую емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), внутригрудной объем (ВГО) и бронхиальное сопротивление (БС). Данная методика требует активного участия пациента, поэтому возможна преимущественно у детей в возрасте старше 6 лет.

Принцип работы прибора основан на барометрическом законе Бойля-Мариотта, позволяющем связать давление в герметичной камере с давлением в альвеолах. Исследуемый пациент помещается внутрь измерительного устройства постоянного объема (боди-камера); между ним и исследователем осуществляется постоянная аудиосвязь через микрофон, дыхание осуществляется через пневмотахографическую трубку. Исследование начинается по достижении стабильного давления в камере. Вначале регистрируется дыхательный объем на протяжении нескольких дыхательных циклов. В конце нормального выдоха воздушный поток перекрывается электромагнитной заслонкой на 2-3 сек, которая изолирует дыхательные пути и легкие от объема камеры; при этом обследуемый осуществляет спокойные дыхательные движения с частотой менее одного дыхания в секунду (более высокая частота дыхания может привести к значительному завышению внутригрудного объема). После этого пациенту предлагают выполнить маневр измерения ЖЕЛ. Одновременно с ротовым давлением осуществляется регистрация давления внутри боди-камеры. Пациенты во время исследования должны всегда плотно придерживать руками щеки и подбородок (рис. 9).



**Рис. 9. Проведение бодиплетизмографического исследования**  
(рис. авторов)

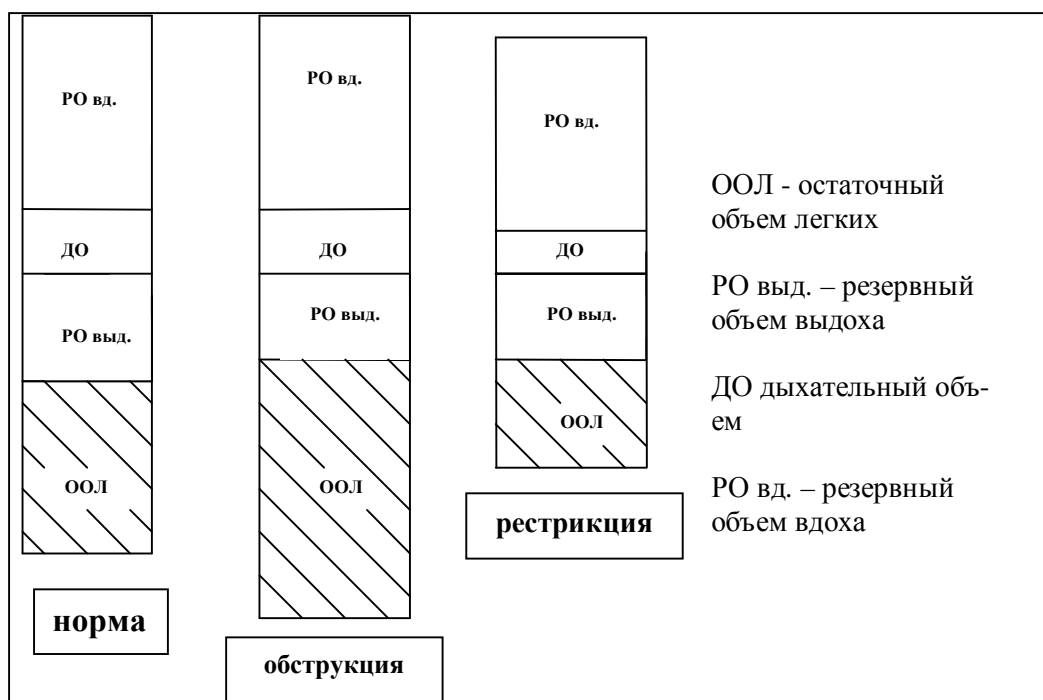
Изменение легочного объема оценивается по пропорциональной зависимости между ним и изменением давления в камере, которое очень точно измеряется при помощи манометров в камере. Непосредственно могут быть измерены давление в камере, ротовой полости (равное альвеолярному в момент перекрытия воздушного потока) и все показатели, определяемые методом пневмотахографии. В современных приборах все вычисления производятся автоматически с помощью микроэлектроники. Как и при спирометрии, полученные величины сравниваются с должественствующими и позволяют судить о характере и степени выраженности выявленных изменений. Коэффициент вариации повторных измерений не должен превышать 5%.

**Оценка общей емкости легких (ОЕЛ)** (объем воздуха в легких на высоте полного вдоха) представлена, как сумма нескольких объемов и емкостей (емкость – это сумма двух и более легочных объемов) (рис. 10). При спокойном дыхании за один дыхательный цикл вдыхается и выдыхается некий объем газа – так называемый **дыхательный объем** (ДО). При этом существуют резервные возможности дыхания: **резервный объем вдоха ( $PO_{вд.}$ )** – максимальный объем воздуха, который можно вдохнуть после спокойного вдоха; **резервный объем выдоха ( $PO_{выд.}$ )** – максимальный объем выдоха, который можно выдохнуть после спокойного выдоха.

**Функциональная остаточная емкость легких (ФОЕ)**, объем воздуха в легких после спокойного выдоха, представляет собой основной объем, в ко-

тором происходит внутриальвеолярное смешивание газов. Она характеризует соотношение эластических сил легких и грудной клетки (если ФОЕ увеличена, можно предполагать снижение эластичности легкого, при уменьшении ФОЕ – возможно снижение эластичности грудной клетки). В норме ФОЕ составляет около 50% ОЕЛ;  $ФОЕ = ООЛ + РО_{\text{выд}}$  (рис. 10).

После полного выдоха в легких остается воздух – так называемый *остаточный объем легких (ООЛ)*. Его невозможно измерить непосредственно; для этого определяют общую емкость легких (ОЕЛ) и из нее вычитают объем воздуха, который можно выдохнуть после максимального вдоха (ЖЕЛ). ООЛ является в диагностическом отношении наиболее ценным показателем. Величина ООЛ (особенно – соотношения ООЛ/ОЕЛ) считается важнейшим критерием оценки эластичности легких и бронхиальной проходимости.



**Рис. 10. Структура общей емкости легких в норме, при обструктивном и рестриктивном синдромах**

Увеличение ООЛ происходит при потере легкими эластических свойств, что свойственно эмфиземе. Аналогичная картина свойственна нарушениям бронхиальной гиперреактивности, при которой бронхи спадаются до окончания полного выдоха. Эти изменения приводят к увеличению ООЛ и перестройке структуры ОЕЛ. Увеличение соотношения ООЛ/ОЕЛ, в норме составляющее 25-30%, патогномично для обструктивной патологии легких.

Уменьшение ООЛ характерно для рестриктивных процессов в легких. При этом отмечается достоверное снижение ОЕЛ и всех ее составляющих. При обструктивных и смешанных нарушениях увеличение ООЛ может приводить к увеличению ОЕЛ, но возможен и другой вариант, когда при не-

большом увеличении ОЕЛ происходит перераспределение объемов в рамках ОЕЛ: снижение ЖЕЛ и увеличение ООЛ.

При бодиплетизмографии возможно измерение и *внутригрудного объема (ВГО)*, включающего в себя весь объем газа, находящийся в легких после спокойного выдоха, в том числе и не принимающий участия в вентиляции. Увеличение ВГО свидетельствует о значительной неравномерности распределения воздуха в легких (наличии плохо вентилируемых участков, так называемых «воздушных ловушек»).

У здоровых молодых людей ВГО и ФОЕ практически равны; в условиях патологии разница между ВГО и ФОЕ может достигать 2-3 литров, что свидетельствует о значительной *неравномерности распределения воздуха в легких*.

Определение *сопротивления дыхательных путей (СДП)* – часто применяемый в педиатрической пульмонологической практике метод диагностического исследования.

Аэродинамическое сопротивление дыхательных путей ( $R_{aw}$ ) характеризуется отношением мгновенных значений альвеолярного давления ( $P_a$ ) и объемной скорости ( $V$ ), которые измеряются в полости рта пациента. При этом мгновенное значение альвеолярного давления представляет собой разность между давлением в альвеолах ( $P_a$ ) и атмосферным давлением ( $P_o$ ). Величина сопротивления дыхательных путей при спокойном дыхании у здоровых детей практически не зависит от параметров дыхательного цикла и ее можно характеризовать как постоянную величину. Увеличение СДП, как правило, связано с уменьшением диаметра просвета дыхательных путей.

Бодиплетизмографический метод измерения СДП основан на синхронном измерении объемной скорости воздушного потока и колебаний давления в герметичной камере плетизмографа. Давление в камере измеряется синхронно колебаниям альвеолярного давления, о котором судят по коэффициенту пропорциональности между объемом кабины и объемом газа в легких: бронхиальное сопротивление пропорционально котангенсу угла наклона петли «давление-поток» и обратно пропорционально тангенсу этого угла.

На сопротивление дыхательных путей в спокойном состоянии могут оказывать влияние и другие факторы: индивидуальные анатомические особенности пациента, объем легких и тонус гладкой мускулатуры легких, что необходимо учитывать на практике.

*Для оценки сопротивления дыхательных путей* наряду с *бодиплетизмографией* применяется техника *внутрипищеводного зондирования, метод прерывания воздушного потока и техника импульсных осцилляций*; однако, в силу необходимости активного участия пациента в выполнении дыхательных маневров, а также инвазивности и громоздкости, часть из них не может быть использована у пациентов младшей возрастной группы.

С учетом данных комплексного исследования функции внешнего дыхания, на основании полученных результатов становится возможным *интегральная оценка выявленных нарушений*. При обструктивных и рестриктивных нарушениях вентиляции происходит характерное изменение легочных объемов и емкостей.

Для определения формы вентиляционной недостаточности наиболее информативными параметрами являются ОЕЛ и ООЛ. Для *рестриктивной вентиляционной недостаточности* характерно *снижение ОЕЛ*. Выраженное в процентах от должного уменьшение ОЕЛ характеризует степень рестриктивных изменений. При 1-й степени ОЕЛ снижена до 70%, при 2-й – от 60 до 70%, при 3-й – от 50 до 60%, а при 4 степени – более, чем на 50%. При полном развитии рестриктивного синдрома параллельно снижаются ОЕЛ, ЖЕЛ, ФОЕ и ООЛ (табл. 4). Снижение ЖЕЛ при спирографическом исследовании также может рассматриваться, как признак рестрикции, особенно, если нет снижения соотношения  $ОФВ_1/ЖЕЛ$  (ФЖЕЛ) или других обструктивных нарушений, а ЖЕЛ составляет менее 75%.

При *обструктивной вентиляционной недостаточности*, характеризующейся затруднением выдоха, возникает увеличение БС, ООЛ, ФОЕ и ВГО. При этом ОЕЛ может не изменяться или увеличиваться за счет ООЛ и увеличения соотношения  $ООЛ/ОЕЛ$ ,  $ФОЕ/ОЕЛ$ , и  $ВГО/ОЕЛ$ . При обструкции происходит изменение спирографических показателей, характеризующих проходимость воздухоносных путей: снижается ФЖЕЛ, скоростные параметры кривой поток-объем.

При 1-й степени *обструктивной вентиляционной недостаточности* ООЛ остается в пределах нормы, при 2-й – не выше 150%, при 3-й – составляет от 150 до 200%, а при 4-й степени – свыше 200%.

*Комбинированная форма вентиляционной недостаточности* характеризуется направленностью изменений параметров в зависимости от преобладания рестрикции или обструкции. Степень комбинированной вентиляционной недостаточности устанавливается по степени снижения спирографических параметров ( $ОФВ_1$ ) и изменения статических легочных объемов.

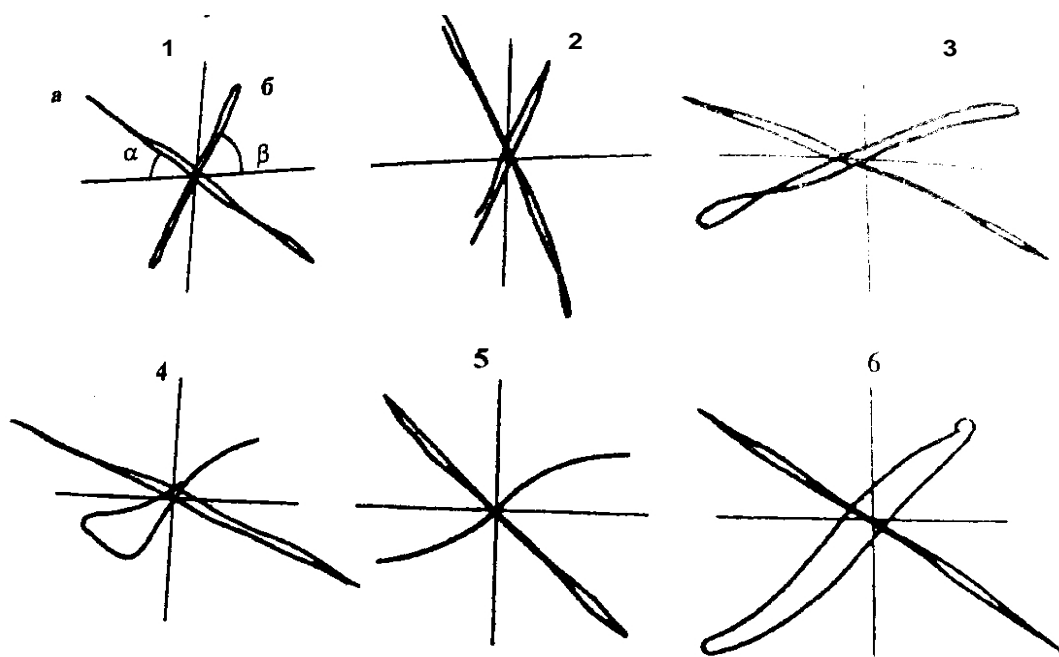
Сложившаяся в отечественной педиатрии оценка характера изменений основных параметров функции внешнего дыхания в зависимости от формы вентиляционной недостаточности легких представлена в виде таблицы (табл.4).

Таблица 4

**Изменения основных параметров функции внешнего дыхания в зависимости от формы вентиляционной недостаточности**

Параметры	Форма вентиляционной недостаточности		
	Обструктивная	рестриктивная	Комбинированная
<b>ОФВ<sub>1</sub></b>	↓	↓	↓
<b>ЖЕЛ</b>	N или ↓	↓	↓
<b>ФОЕ</b>	↑ или N	N или ↓	↓↑ или N
<b>ФОЕ/ОЕЛ</b>	↑ или N	↑ или N	↑ или N
<b>ООЛ</b>	↑	N или ↓	↑
<b>ОЕЛ</b>	↑ или N	↓	↓
<b>ООЛ/ОЕЛ</b>	↑	↑ или N	↑
<b>ВГО</b>	↑	↓	↓
<b>ВГО/ОЕЛ</b>	↑	↑ или N	↑
<b>БС</b>	↑	↑	↓↑ или N

Бодиплетизмография позволяет оценить и величину **бронхиального сопротивления**, а форма кривой («петля» **бронхиального сопротивления**) часто позволяет судить о качественных изменениях (рис. 11).



**Рис. 11. Различные виды кривых петель бронхиального сопротивления, получаемых при бодиплетизмографии**

**Примечание:** а – петля, отражающая внутригрудной объем газа; б – аэродинамическое сопротивление; 1 – в норме; 2 – при рестриктивной патологии; 3 – при обструктивной патологии; 4 – при эмфиземе легких; 5 – при стенозе трахеи; 6 – при наличии невентилируемых зон легкого.

Прямолинейная форма петли с большим углом наклона свидетельствует об отсутствии обструкции бронхов. Увеличенный наклон к оси абсцисс характеризует повышение бронхиального сопротивления. Для эмфиземы характерно расширение петли на выдохе («булавовидная» форма). Отсутствие смыкания восходящей и нисходящей петель указывает на наличие невентилируемого объема газа.

### **Клинико-функциональный пример № 2**

Пациент С., 14 лет (рост 165 см, масса 49 кг). Длительно наблюдается в клинике с диагнозом: гиперчувствительный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит), хроническое течение, ДН II ст.

Жалобы на одышку при незначительной физической нагрузке, малопродуктивный кашель, слабость. Болен в течение 6 лет, постоянно получает ингаляционную противовоспалительную терапию (комбинированный ИГКС в высоких дозах).

Бытовой анамнез отягощен проживанием в квартире со следами плесени на стенах.

При осмотре ребенок астеничного телосложения, пониженного питания. Выражена бледность кожных покровов, акроцианоз. Выражены признаки периферической остеоартропатии (деформация концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек»; ногтей пластин по типу «часовых стекол»). Грудная клетка уплощена в передне-заднем направлении, экскурсия легких значительно снижена. Аускультативно дыхание значительно ослаблено, выслушиваются многочисленные крепитирующие хрипы. ЧД 28 в мин, ЧСС 98 в мин., SaO<sub>2</sub>93%.

При лабораторном обследовании выявлено значительное увеличение ЦИК (0,146 ед.опт.пл. при норме до 0,110) при нормальном содержании общего IgE(32МЕ/мл); при оценке газового состава крови признаки артериальной гипоксемии (pO<sub>2</sub> 71ммHg). Иммунологически выявлены в высоком титре специфические IgG к антигенам плесневых грибов.

### Спирометрия + проба с бронхолитиком пациента С. (вентолин 400 мкг, через спейсер)

Параметры	Должные значения	Лучшая попытка	% от долж. знач.	После бронхолитика	Изменения показателя, %
ЖЕЛ, л	3,87	1,55	40,2	36,1	-10,1
ФЖЕЛ, л	3,86	1,55	40,3	1,40	-10,1
ОФВ <sub>1</sub> , л	3,20	1,35	42,1	1,29	-4,2
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	83,7	86,7	86,7	92,4	6,6
ПОС, л/мин	6,63	6,23	93,9	6,19	-0,6
МОС <sub>25</sub> , л	5,76	5,14	89,2	5,70	11,0
МОС <sub>50</sub> , л	4,08	2,01	49,2	2,44	21,5
МОС <sub>75</sub> , л	2,11	0,65	31,1	1,41	115,3
Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе не изменен: Fe <sub>NO</sub> =10,3 ppb (при норме 10÷20 ppb)					

**Заключение:** резко выраженные смешанные нарушения с преобладанием рестриктивного компонента; проба с бронхолитиком (вентолин 400 мкг, через спейсер) отрицательная.

### Бодиплетизмография пациента С.

Параметры	Должные значения	Лучшая попытка	% от долж. знач.
БС, кРа*s/L	0,22	0,20	92,7
ВГО,L	2,45	2,25	91,7
ВГО /ОЕЛ,%	48,86	71,59	146,5
ООЛ,L	1,09	1,55	142,4
ООЛ/ОЕЛ,%	23,55	49,22	209,0
ОЕЛ,L	4,97	3,14	63,2

**Заключение:** бронхиальное сопротивление в пределах должных величин; выявлен смешанный тип нарушений со значительным преобладанием рестриктивного компонента (общая емкость легких значительно снижена, структура его изменена за счет умеренного увеличения остаточного объема легких).

При проведении КТ-легких выявлены выраженные признаки интерстициального отека по типу «матового стекла» и множественные очаги фиброза.

Пациенту назначен преднизолон per os (1 мг/кг) в сочетании с комбинированными ИГКС; настоятельно рекомендовано проживание вне контакта с плесенью.

### **Метод прерывания воздушного потока (Rint)**

Важным преимуществом данного метода является возможность исследования сопротивления дыхательных путей (СДП) при спокойном дыхании без выполнения форсированных дыхательных маневров. Использование техники прерывания воздушного потока позволяет диагностировать повышенное СДП и оценивать обратимость выявленных нарушений при бронхолитической пробе. Методика позволяет определять СДП в разные фазы дыхательного цикла: в фазу вдоха ( $R_{int_{insp}}$ ), на выдохе ( $R_{int_{exp}}$ ) и в период максимального потока. Данный метод применим преимущественно у детей в возрасте от 2 до 5 лет с бронхообструктивным синдромом (в том числе – рецидивирующим) и длительным кашлем (рис. 12).



**Рис. 12. Прибор Micro Rint® для измерения сопротивления дыхательных путей методом прерывания воздушного потока**

Методика измерения СДП методом Rint основана на том, что во время кратковременного прерывания воздушного потока (100 мсек) альвеолярное давление и давление в полости рта выравниваются. Быстрый автоматический поворот клапана обеспечивает прерывание воздушного потока на очень непродолжительный период времени, остающийся практически незаметным для пациента. При проведении теста Rint ребенка берут на руки; он должен спокойно дышать через загубник или лицевую маску (во избежание утечки воздуха). Свободной рукой придерживают щеки ребенка, препятствуя их раздуванию во время прерывания воздушного потока. Необходимо зафиксировать не менее 5 прерываний потока. При исследовании учитываются рост, масса и возраст пациента.

Результаты теста определения СДП вычисляются автоматически и визуализируются на экране прибора. Оцениваются следующие показатели: *baseline resistance* (кПа/л/с) – давление в момент перекрытия воздухоносных путей клапаном датчика и *baseline flow* (л/с) – объемная скорость потока воздуха дыхательных путей. Для прибора Micro Rint, используемого в этой методике, разработано 2 компьютерные программы, позволяющие сопоставлять измеренные величины с показателями здоровых детей: стандарт Lombardi (для детей до 6 лет) и стандарт Merkus (для детей с ростом менее 125 см). Для детей до 15 лет используется общая формула расчета должностного СДП:  $R_{int} = 1,275 - 0,006 \times \text{рост (см)}$ . Весь тест занимает несколько минут и может быть применен к пациентам всех возрастных групп, что особенно актуально для детей раннего возраста, не способных к проведению регламентированных дыхательных маневров.

Для решения вопроса об обратимости выявленной обструкции дыхательных путей по показаниям возможно проведение пробы с бронхолитическими препаратами (сальбутамол, беродуал); оценка пробы проводится повторным исследованием Rint через 20 мин. после ингаляции. Использование бронхолитической пробы повышает специфичность и чувствительность теста для выявления детей с бронхообструктивным синдромом.

### Импульсная осциллометрия

Для оценки вентиляционной функции легких все шире используются тесты осцилляторной механики, в основе которых лежит техника форсированных осцилляций (ТФО) и ее последняя модификация - импульсная осциллометрия (ИО). В основе этих методов лежит оценка соотношения между волнами давления (например, звуковыми), воздействующими на дыхательную систему извне, и результирующей реакцией в форме воздушного потока. ИО характеризует проходимость как проксимальных, так и дистальных отделов респираторного тракта, уточняя и дополняя данные спирометрии (рис. 13).



**Рис. 13. Прибор для проведения импульсной осциллометрии**

## Masterscreen IOS ®

Эта методика позволяет оценить состояние вентиляционного аппарата на основе изучения параметров осцилляционного сопротивления: дыхательного импеданса ( $Z_{rs}$ ) и его составляющих – резистанса ( $R_{rs}$ ) и реактанса ( $X_{rs}$ ) в диапазоне частот от 5 до 35 Гц. При этом исследуется спокойное спонтанное дыхание в течение нескольких секунд, что позволяет использовать данный метод у детей раннего возраста. По данным литературы, изменение показателей импульсного сопротивления коррелирует со степенью тяжести обструктивного синдрома. Наиболее чувствительными параметрами, выявляющими раннюю обструкцию дыхательных путей, являются эластическая часть реактанса на 5 Гц ( $X_{rs5}$ ) и резонансная частота ( $Fr$ ). Проведение тестов с бронхолитиками позволяет выяснить обратимость обструктивных нарушений у маленьких пациентов, при этом наиболее информативными являются показатели резонансной частоты ( $Fr$ ), общего дыхательного импеданса ( $Z_{rs}$ ) и резистанса на 5 Гц ( $R_{rs5}$ ). У больных с бронхиальной астмой возможно использовать модификацию метода импульсной осциллометрии с оценкой бронхиальной гиперреактивности с помощью бронхопровокационного теста с метахолином.

Метод ИО, применяемый у детей раннего возраста, является хорошей альтернативой другим более дорогостоящим и сложным методикам оценки проходимости дыхательных путей.

## IV. Оценка механических свойств легких (легочной механики)

### Определение растяжимости легких

Растяжимость легких определяют при пневмотахографии путем синхронной регистрации давления и объема (петли «давление-объем»). **Растяжимость легких** представляет собой отношение изменения легочного объема к изменению давления эластической тяги легкого. Для ее измерения записывают пневмотахограмму, которая интегрируется в объем. Эластическая тяга легких ассоциируется с внутриплевральным давлением, прямое определение которого возможно только при пункции плевральной полости. **Внутрипищеводное давление** (Дв/п) достаточно четко воспроизводит давление в плевральной полости, поэтому его часто принимают за внутригрудное давление. Для его измерения под местной анестезией через рот или носовые ходы в нижнюю треть пищевода вводят резиновый (полиэтиленовый катетер) длиной 80-100 см и диаметром 1-2 см с эластичным баллончиком на конце.

Растяжимость легких характеризует соотношение давления и объема в статических условиях, когда поток воздуха отсутствует, и величина давления отражает величину эластической тяги легких. Прекращения воздушного потока удается достичь при медленном глубоком дыхании с прерыванием воздушного потока или при спокойном дыхании в момент смены дыхательных

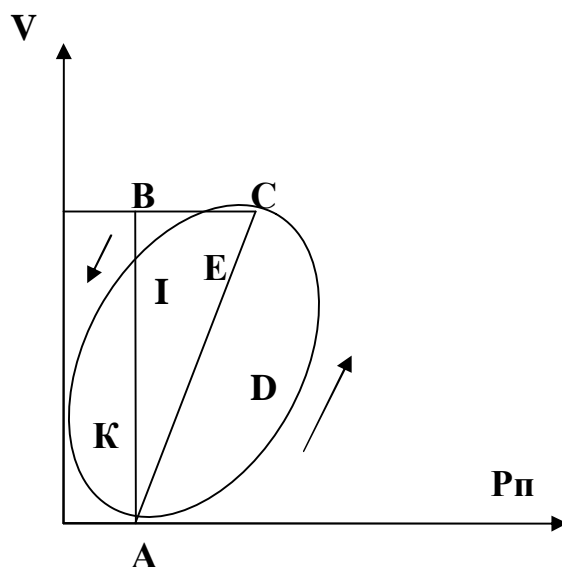
фаз. Последний способ основан на том, что в отсутствие потока воздуха (в конце вдоха или выдоха) внутриплевральное давление отражает только эластическую тягу легких и не зависит от сил, возникающих при движении дыхательной струи. Таким образом, растяжимость легких будет равна отношению разности легочных объемов в конце вдоха и выдоха к разности внутриплевральных давлений в эти же моменты.

Чаще растяжимость легких рассчитывают на уровне ФОЕ, то есть на уровне спокойного выдоха. При спокойном вдохе (объемом примерно 0,5 л) увеличение  $P_{эл}$  в литрах ( $\delta P_{плщ}$ ) приводит к растяжению легочной паренхимы на величину объема вдоха ( $\delta V$ ). В норме внутриплевральное давление в конце выдоха составляет – 4 см.вод.ст, в конце вдоха – 6,5 см.вод.ст; растяжимость легких равна 0,2 л на 1 см.вод.ст., а растяжимость легких и грудной клетки – 0,1 л на 1 см.вод.ст.

Исследование зависимости «давление-объем» показано пациентам, у которых, несмотря на проведенную форсированную спирометрию, остается неясной причина снижения ОФВ<sub>1</sub>. Оно позволяет дифференцировать преимущественные механизмы, ответственные за ограничение воздушного потока (избыточная динамическая компрессия или коллапс дыхательных путей, потеря статической эластической отдачи, сужение просвета дыхательных путей). В случае выявления динамической компрессии дыхательных путей терапевтический эффект может быть получен при использовании различных приемов респираторной терапии, включающих дыхание через сомкнутые губы или под давлением на выдохе (CPAP). Когда же происходит потеря статической эластической отдачи, в качестве метода лечения могут быть предложены хирургические пособия (хирургическая редукция легочного объема или трансплантация легких). При нарушении проводимости дыхательных путей наиболее эффективны бронходилататоры и глюкокортикостероиды.

### Определение работы дыхания

Регистрируя *транспульмональное давление* по оси абсцисс, а изменения объема легких по оси ординат, получают замкнутую фигуру – петлю «объем-давление» (рис. 14).



**Рис. 14. Петля «давление-объем» для определения работы дыхания, величины эластического и неэластического (аэродинамического) сопротивления**

Транспульмональное давление представляет собой разность между давлением в полости рта и в плевральной полости ( $P_{тп} = P_{рот} - P_{пл}$ );  $P_{рот}$  считают равным атмосферному, а  $P_{пл}$  оценивают по внутрипищеводному давлению.

Определяя площадь отдельных компонентов петли, можно рассчитать работу по преодолению упругих и вязких сил (эластического и неэластического сопротивлений). Площадь треугольника ABC (рис. 14) равна работе дыхательных мышц на вдохе по преодолению эластического сопротивления легких; отношение  $AB/BC$  представляет собой величину динамической растяжимости. Площадь фигуры ADCА соответствует работе вдоха по преодолению аэродинамического (бронхиального) сопротивления. Площадь фигуры АІКА – активная работа дыхания при глубоком выдохе, а площадь ACEІА – пассивная работа, совершаемая на выдохе за счет потенциальной энергии растянутых структур легкого. Общая работа дыхания равна сумме площадей указанных фигур, за исключением ACEІА, которая не учитывается при спокойном дыхании.

По соотношению площадей фигур можно определить преобладание эластического или аэродинамического сопротивления, т.е. **уточнить преобладание рестриктивного или обструктивного типа вентилиции**. В норме около 70% общей работы дыхания расходуется на преодоление эластического и 30% - неэластического (аэродинамического) сопротивления.

Работа дыхания ( $W$ ) – очень переменный показатель, зависящий от величины и глубины дыхания: чем выше ЧД, тем больше площадь участка ADCА, то есть работа по преодолению вязких сил; с другой стороны, чем больше дыхательный объем, тем больше площадь треугольника ABC, то есть работа по преодолению упругих сил. У больных с выраженными фиброзными изменениями отмечается частое поверхностное дыхание, а для больных с

тяжелой обструктивной патологией характерно медленное дыхание, что в обоих случаях способствует уменьшению затрачиваемой работы.

В среднем, у взрослого человека при минутном объеме дыхания 10 л/мин работа дыхания составляет 0,2-0,3 кгм/мин, а при 40 л/мин – 2-4 кгм/мин. При максимальной физической работе дыхательные мышцы могут потреблять до 20% от общего объема поглощенного кислорода. Потребление такого значительного количества O<sub>2</sub> дыхательными мышцами ограничивает предел выполняемой человеком физической нагрузки.

Следует отметить, что в силу высокой трудоемкости и инвазивности методы определения растяжимости легких и оценки работы дыхания не приобрели широкого распространения в педиатрической практике и используются в основном при научных исследованиях.

### **Оценка силы дыхательных мышц**

Дыхательные мышцы создают градиент давления между атмосферой и альвеолами, в результате чего создается поток воздуха и осуществляется альвеолярная вентиляция. Поэтому нарушения функции дыхательной мускулатуры могут вести к одышке, снижению переносимости физических нагрузок, гиповентиляции, гиперкапнии, что может в тяжелых случаях требовать искусственной вентиляции легких.

Дыхательные мышцы по своему строению и функциональным возможностям относятся к скелетной мускулатуре. В зависимости от функции их подразделяют на инспираторные (основные – диафрагма, наружные межреберные и парастернальные (внутренние межхрящевые) мышцы; вспомогательные – лестничные, грудинно-ключично-сосцевидные, трапециевидная, большая и малая грудные мышцы) и экспираторные (абдоминальные – внутренняя и наружная косые, прямая и поперечная мышцы живота; внутренние межреберные мышцы). При спокойном дыхании единственной активной инспираторной мышцей является диафрагма, при глубоком форсированном дыхании на фоне значительного увеличения амплитуды движения диафрагмы активизируются наружные межреберные и вспомогательные мышцы. Паралич межреберных мышц не вызывает серьезных расстройств дыхания, так как диафрагма берет на себя до 70% силы вдоха; в то же время при интенсивном дыхании весьма большой вклад вносят лестничные и грудинно-ключично-сосцевидные мышцы, увеличивая объем грудной клетки и создавая отрицательное внутригрудное давление. При спокойном дыхании выдох осуществляется пассивно за счет упругих свойств грудной клетки. Однако при повышенном сопротивлении дыхательных путей выдох требует участия абдоминальных мышц, которые, повышая внутрибрюшное давление, способствуют перемещению диафрагмы вверх и уменьшению легочного объема. Экспираторные мышцы, кроме того, играют важную роль при чихании, кашле, рвоте, дефекации.

Сила, развиваемая дыхательными мышцами во время их сокращения, является функцией их длины. Любые сокращения или растяжения мышцы,

изменяющие оптимальную (эффективную) длину покоя мышцы, уменьшают ее мышечную силу, что напрямую отражается на изменении объема легких.

Силу дыхательных мышц можно оценить опосредованно, измеряя создаваемое ими давление. Оптимальная длина диафрагмы соответствует объему легких после глубокого вдоха (на уровне ООЛ); при этом диафрагма развивает максимальную силу сокращения с наибольшим трансдиафрагмальным давлением. Уплотнение диафрагмы (например, в силу гиперинфляции) приводит к снижению силы, создаваемой мышцей, и уменьшению трансдиафрагмального давления. Для экспираторных мышц оптимальная длина соответствует максимальному легочному объему (на уровне ОЕЛ). Поэтому максимальную силу инспираторных мышц измеряют на уровне ООЛ, а экспираторных – на уровне ОЕЛ.

Дисфункцию дыхательных мышц разделяют на утомление и слабость. При утомлении дыхательных мышц сила и скорость их сокращения снижаются в результате чрезмерной работы; это процесс обратимый, после отдыха функции мышц могут восстановиться. Причиной утомления дыхательных мышц может стать выраженное повышение бронхиального сопротивления или снижение растяжимости легких или грудной клетки. В клинической практике это состояние всегда относится к критическим и без респираторной поддержки может привести к остановке дыхания и гибели больного; такие больные должны находиться в ОРИТ для своевременного проведения ИВЛ.

При слабости дыхательных мышц их сила снижена даже в состоянии покоя. В большинстве случаев к ней приводят метаболические, воспалительные или дегенеративные нарушения самих мышц, нервов или нейромышечных соединений. В частности, к этому могут вести нейропатии, мышечные дистрофии, эндокринные нарушения, кахексия, сердечная недостаточность, СДР вследствие длительной ИВЛ, системные заболевания соединительной ткани, интерстициальные болезни легких и т.д.

Таким образом, измерение силы дыхательных мышц при комплексном функциональном обследовании помогает выявить причину рестриктивных нарушений: поражение легочной паренхимы, нервно-мышечные расстройства или недостаточные усилия пациента.

**Показаниями для измерения силы дыхательных мышц** являются:

- изолированное снижение ЖЕЛ (может быть ранним симптомом дисфункции дыхательных мышц и может объяснить одышку у пациента);
- одышка у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями;
- необходимость оценки эффективности кашля во избежание синкопальных состояний вследствие снижения венозного возврата и падения сердечного выброса (эффективный кашель невозможен при максимальном экспираторном давлении ниже 40мм.вод.ст.);
- для оценки риска развития ДН при слабости дыхательных мышц, а также при необходимости оценки возможности отлучения от ИВЛ.

**Противопоказаниями** могут служить состояния, при которых следует избегать большого колебания давлений в грудной и брюшной полости (высокий риск развития пневмоторакса, аневризма, неконтролируемая гипертензия, недержание мочи и т.д.).

Для оценки силы дыхательных мышц измеряют давление, создаваемое в результате волевой активации пациентом или электрической или магнитной стимуляцией диафрагмального нерва. Давление можно измерять в ротовой полости, в носу, в грудной полости (при помощи пищеводного катетера) и в брюшной полости (при помощи желудочного катетера).

Тесты со стимуляцией диафрагмальных нервов являются более объективными, в тоже время тесты без стимуляции лучше переносятся пациентами, но требуют активного участия пациента, что ограничивает их использование в педиатрической практике.

Наибольшее клиническое применение получил неинвазивный метод измерения максимального инспираторного (MIP или  $P_{I_{max}}$ ) и экспираторного (MEP или  $P_{E_{max}}$ ) давления в ротовой полости. Это один из самых старых функциональных тестов, разработанный английским терапевтом J. Hutchinson, который впервые предложил измерять ЖЕЛ, но широкое распространение этот метод приобрел с середины прошлого века.

Во время этого теста пациент в положении сидя с клипсой на носу и прижатыми к щекам ладонями делает максимальный вдох (проба Мюллера) через жесткий загубник, а затем – максимальный выдох (проба Вальсавы). Как правило, инспираторное давление измеряют на уровне ООЛ, а экспираторное – на уровне ОЕЛ. При измерении максимального экспираторного давления полученная величина отражает результат сокращения экспираторных мышц и эластической отдачи легких, при измерении инспираторного давления – результатом сокращения инспираторных мышц и эластической отдачи грудной стенки. Несмотря на это, такие маневры просты для понимания пациентом и воспроизводимы. Как правило, требуется не менее 5 попыток измерения  $P_{I_{max}}$  и  $P_{E_{max}}$ . При получении трех максимальных значений, различающихся менее, чем на 20%, исследование прекращают и регистрируют максимальное значение ротового давления. В современных руководствах указывается, что условием для регистрации максимальных инспираторного и экспираторного давлений служит их поддержание не менее 1 сек. Долженствующие показатели предложено высчитывать по номограммам (табл. 5).

Таблица 5

**Расчет должных значений максимальных инспираторных и экспираторных ротовых давлений**

Пациенты	$P_{I_{max}}$ , см.вод.ст.	$P_{E_{max}}$ , см.вод.ст.
Мальчики 7-17 лет	$44,5 + 0,75 \times M$ (кг)	$35 + 5,5 \times \text{возраст}$ (г.)
Девочки 7-17 лет	$40 + 0,57 \times M$ (кг)	$24 + 4,8 \times \text{возраст}$ (г.)

Существуют нормативы для  $P_{I_{max}}$ : в целом, уровень  $P_{I_{max}}$  составляет 82-86% от пикового инспираторного давления. Достоинством данной методики

является их относительная простота, портативность используемого оборудования, хорошая переносимость, возможность проведения в разных возрастных группах. Измерение силы дыхательных мышц в динамике позволяют выявить прогрессирование или уменьшение слабости дыхательных мышц или их утомление. Больные с  $P_{I_{max}}$ , менее 25 см.вод.ст имеют высокий риск развития вентиляционной ДН, а при  $P_{E_{max}}$ , менее 30 см.вод.ст. резко снижается эффективность кашля, что может увеличить риск развития ателектаза и пневмоний.

Недостатком данной методики является необходимость кооперации с пациентом и его высокая мотивация к выполнению маневра.

Определение **трансдиафрагмального давления ( $P_{di}$ )** рассчитывается как разница внутрижелудочного ( $P_{ga}$ ) и внутриэзофагеального ( $P_{es}$ ) давлений:  $P_{di} = P_{ga} - P_{es}$ . Для этого требуется установление двух катетеров: в пищевод и желудок, поэтому тест является инвазивным, поэтому крайне редко используется при обследовании детей; при этом, воспроизводимость данного метода невелика и до сих пор не существует нормативов для  $P_{di}$ .

Еще одним методом для оценки давления в дыхательных путях, создаваемых при сокращении инспираторных дыхательных мышц, является так называемый **sniff-тест** (sniff (англ.) – сопение, шмыгание носом). Впервые тест был использован в 1927г. для выявления паралича диафрагмы при рентгеноскопии. В дальнейшем оказалось, что величина  $P_{di}$  при sniff-тесте выше, чем при статическом инспираторном усилии, что связано с более полной координацией инспираторных мышц. В то же время, воспроизводимость данного теста значительно превосходит другие варианты измерений  $P_{di}$ . Маневр sniff предполагает быстрый и мощный вдох через нос при закрытом рте. Высокое сопротивление в полости носа во время маневра препятствует значимому изменению легочных объемов; измерение давлений проводится на уровне ФОЕ.

$P_{es\ sniff}$ , измеренный при sniff-тесте, оказался более надежным и чувствительным параметром, чем  $P_{I_{max}}$ , при оценке общей силы дыхательных мышц.

Широко зарекомендовала себя методика, основанная на измерении давления (P) в полости носа во время sniff-теста (**SNIP**), при которой в ноздрю сидящего пациента вводится катетер obturating пробки. Выполняется серия маневров от уровня ФОЕ с интервалом в 30 сек до тех пор, пока давление не перестанет увеличиваться (до достижения плато) – обычно, 5-10 маневров; регистрируется лучшая попытка пациента. Значения SNIP обычно несколько ниже  $P_{es\ sniff}$ , но ввиду простоты, надежности и высокой воспроизводимости данной методики данный метод можно использовать для оценки силы дыхательных мышц у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями, деформациями грудной клетки, обострение бронхиальной астмы. Разработаны должные величины, в том числе - для детей (табл. 6).

### Должные величины SNIP для детей

Пациенты	Должное значение SNIP см.вод.ст.
Мальчики 6-17 лет	0,30 x возраст (г.) + 70,0 (не менее 39,9)
Девочки:	
6-12 лет	70-114
13-16 лет	71-123

К недостаткам метода SNIP следует отнести зависимость получаемого результата от усилия пациента и проходимости верхних дыхательных путей.

Наиболее надежными методами оценки силы дыхательных мышц являются стимуляционные тесты, достоинством которых является объективность. Они могут быть использованы даже у больных, находящихся на ИВЛ. Данные тесты заключаются в приложении электрического и магнитного стимула на область диафрагмального нерва или шейного сплетения, для сокращения диафрагмы, что регистрируется с помощью эзофагеальных и желудочных катетеров. Но ввиду высокой инвазивности и трудоемкости данный вид исследований весьма ограничен в педиатрической практике.

### V. Акустический анализ дыхательных шумов

Одним из перспективных направлений в пульмонологии является акустическая диагностика, истоки которой сложились ещё более двадцати четырех веков назад, когда Гиппократ предложил выслушивать звуковые явления в легких путем прикладывания уха к поверхности грудной клетки. Однако, несмотря на многовековую историю развития, аускультативная оценка возникающих в респираторном тракте звуковых феноменов в значительной степени зависит от акустических свойств стетофонедоскопа и продолжает оставаться искусством, основанным на опыте врача и его субъективном восприятии шумов. Нелегко также осуществить количественную оценку данных, полученных при аускультации легких, и тем более их длительное мониторирование.

Звуки, возникающие в респираторном тракте, в легких при нормальном дыхании различаются в зависимости от области, где они зафиксированы, а также зависят от периода дыхательного цикла. Процесс образования шумов в процессе дыхания, пока до конца неизвестен. Вероятно, что в него вовлекается множество механизмов. Само легкое не может произвести звуки при отсутствии дыхания; разницы давления между структурами грудной клетки. Дыхательные шумы, по всей видимости, вызваны турбулентностью воздушного потока на уровне долевых или сегментарных бронхов. В мелких бронхах скорость воздушного потока уменьшается, и поток становится ламинарным а, следовательно, тихим.

На характер дыхательных шумов влияет множество анатомо-функциональных особенностей пациента, в том числе антропометрические данные, возраст, пол, тип дыхания, строение грудной клетки, а также со-

стояние паренхимы легких, скорость движения воздуха, наличие патологических препятствий на его пути и т.д. Имеется два различных механизма проведения дыхательных звуков к грудной стенке – по респираторным путям и через ткани легких. Создаваемые при этом эффекты взаимной маскировки затрудняют объективную интерпретацию аускультативных феноменов. У детей грудного возраста имеется более выраженная интенсивность звука и более высокие срединные частоты нормальных звуков легких по сравнению с таковыми в более старшем возрасте и у взрослых.

Большинство звуков, которые возникают в дыхательных путях, имеют весьма широкий частотный диапазон – от 22 до 2800 Гц. Но современный стетоскоп обеспечивает качественное проведение звуков в диапазоне частот от 20 до 300 Гц, а фонендоскоп – от 300 до 1400 Гц. Поэтому общим свойством стетоскопов является плохое проведение высокочастотных звуков, а для фонендоскопов характерно пониженное проведение низкочастотных звуков.

*Респираторная акустика* является отраслью физиологической акустики, занятой изучением многообразных феноменов, возникающих в респираторной системе в норме и при патологии. При этом можно вычлениить такие направления, как анализ длительности вдоха и выдоха, звуковых характеристик кашля, хрипов и шумов в легких, возникающих при дыхании, а также характера проведения звуков в воздухопроводящих путях и легочной ткани при патологических её изменениях.

К существенным преимуществам цифровых методов респираторной акустики следует отнести возможность их проведения без активного участия пациента, требуемого при традиционном исследовании функции внешнего дыхания. Оценка функции внешнего дыхания общепринятыми методами доступна лишь у детей старше 6 лет ввиду сложности выполнения ими необходимых стандартных дыхательных маневров. В связи с этим особенно важно внедрение в педиатрическую практику новых методов исследования состояния органов дыхания, которые, в отличие от спирометрии, меньше зависели бы от техники выполнения пациентами респираторных маневров, и потому могли бы применяться у детей любого возраста, начиная с периода новорожденности.

Недавние компьютерные усовершенствования способствовали развитию и внедрению в практику различных методов анализа респираторных звуков, что существенно расширило возможности их регистрации. Стало возможным осуществить акустическое отображение-детализацию структуры легких путем многоточечного анализа дыхательных шумов. Благодаря компьютерной системе регистрации дыхательных звуков, результаты можно сохранить и многократно использовать для дальнейшего анализа, систематизации полученных данных, а также передавать респираторные звуки через систему телекоммуникаций. Информация, полученная с помощью современных акустических приборов, позволяет устранить терминологические проблемы, более правильно распознавать, измерять и классифицировать различные респираторные шумы (везикулярное и бронхиальное дыхание, крепитацию, сухие и влажные хрипы, шум трения плевры, стридор и т.д.).

Респираторная акустика позволяет также более детально осуществить диагностику эпизодов свистящего дыхания, являющегося ключевым феноменом бронхиальной астмы. Американский Торакальный Научный Комитет по пульмонологической номенклатуре определяет свистящее дыхание как постоянные звуки высокого уровня с преобладающей частотой от 400 Гц и достигающих в ряде случаев 2 000 Гц. Длительность, в типичных случаях, составляет 80-100 мс. В зарубежной литературе встречаются два сходных термина: свистящее дыхание и свистящие хрипы. Процент свистящих хрипов в дыхательном цикле, определяемый как отношение продолжительности свистящих хрипов к общей продолжительности дыхательного цикла ( $\times 100$ ), строго коррелирует с тяжестью бронхиальной астмы. Создание компьютерной базы акустических феноменов способствует формированию новых алгоритмов диагностики респираторной патологии. Однако, по мнению ряда ведущих специалистов в этой области, поиск объективных цифровых акустических методов анализа дыхательных звуков, представляет довольно сложный процесс, что связано со всё ещё недостаточным пониманием процессов формирования и распространения звуков в дыхательной системе.

Методы компьютерной акустической диагностики респираторных нарушений на основе специальных программ обработки звуковых сигналов довольно многочисленны и разнообразны как по способам получения акустического портрета, так и по своим количественным и качественным (графическим) характеристикам. Акустические датчики (микрофоны) для восприятия звуковых феноменов обычно располагаются на грудной клетке над определенными точками легких; над проекцией трахеи; у рта; в носовых ходах обследуемого. Расположение микрофонов на грудной клетке (над областью легких) позволяет проводить детальную топическую диагностику. Однако для определения точной локализации процесса (его глубины) требуется одновременная регистрация дыхательных шумов в нескольких точках. Кроме того, при такой регистрации происходит преломление звуковой волны на границах сред и поглощение ее энергии, что также требует определенных интерпретаций. При расположении датчиков над трахеей, у рта определение топического процесса имеет определенные сложности, т.к. дыхательные шумы накладываются друг на друга в коротком промежутке времени.

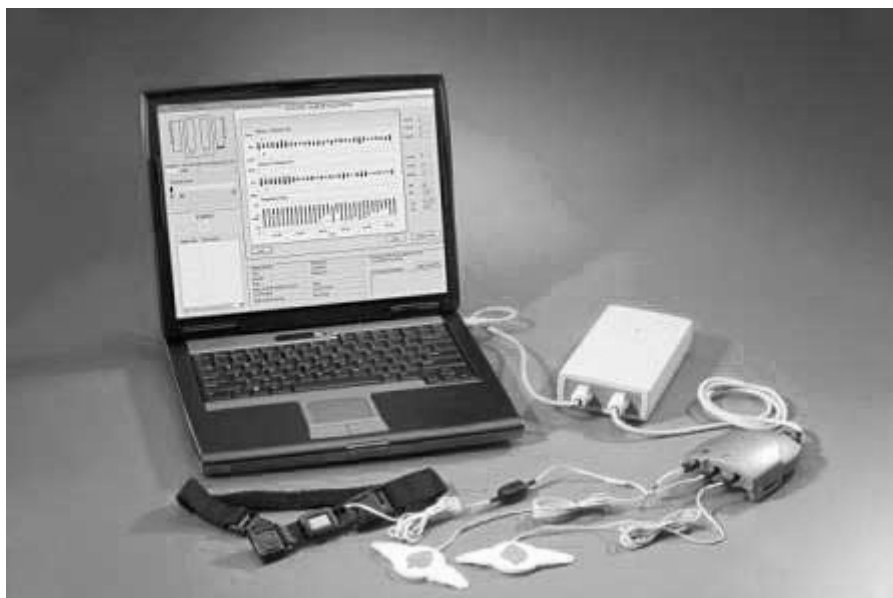
Стандартизация фиксированных положений датчиков на теле обследуемого является одной из серьезных пока окончательно нерешенных проблем. Однако, это важно, ввиду того, что во время дыхательного цикла постоянно изменяются напряжение и плотность подлежащей ткани, обуславливающие появление дополнительных помех. Для фиксации датчиков используются различные методы: ручной, фиксация ремнем, приклеивание, с помощью присосок.

Акустическое картирование легочных шумов – это синхронная регистрация респираторных шумов в различных точках грудной клетки, что сближает с акустической аускультацией легких. Этот метод позволяет неинвазивным образом судить о регионарной вентиляции легких и даже определять локализацию внутрилегочной обструкции дыхательных путей.

Вибрационные методы акустической диагностики воспроизводят динамическое изображение легкого, характеризующее выраженность колебательных движений нижних дыхательных путей, произведенных потоком воздуха в процессе дыхания. Энергия вибрации в процессе дыхательного цикла может быть определена количественно для любой области легкого, что достигается использованием большого числа (42) датчиков.

Среди методов респираторной акустики можно выделить такие, как фонопневмография с использованием пьезоэлектрических контактных датчиков, компьютерная фоноспирография с помощью высокочувствительных акселерометров с малозумными усилителями одновременно в четырех симметричных зонах легких с обеих сторон, автоматическое распознавание звуковых характеристик кашля, комбинированные акустические приборы для суточного мониторинга эпизодов свистящего дыхания и кашля и др.

Фонопневмография синхронно определяет звуковые сигналы дыхательных шумов и скорость воздушного потока, с применением технологии расширения звуковой волны. На дисплее отображается сигнал респираторных шумов, что позволяет распознавать и автоматически разграничивать различные виды основных и побочных дыхательных шумов. Данный метод может использоваться для акустического мониторинга респираторных шумов (в т.ч. во время сна) и оценки течения острой и хронической бронхолегочной патологии, начиная с раннего возраста. Одним из приборов, основанных на данной методике, является Пульмотрек (PulmoTrack) (KarmelSonix, Израиль), имеющий 2 фонопневмографических пьезоэлектрических датчика, устанавливаемых на кожу в области трахеи и грудной клетки, и определяющий акустические характеристики дыхания в диапазоне от 75 до 4000 Гц (рис.15). Данный прибор при помощи специально разработанной программы регистрирует свистящие хрипы, процент свистящих хрипов в дыхательном цикле, частоту дыхания, соотношение продолжительности вдоха и выдоха. Специфичность методики регистрации респираторных шумов при помощи прибора PulmoTrack в диагностике бронхообструкции почти не отличается от субъективных физикальных оценок медицинских работников.



**Рис. 15. Респираторный акустический монитор (PulmoTrack)**

У детей школьного возраста с бронхиальной астмой легкого или средне-тяжелого течения количественные характеристики ночной одышки достоверно коррелируют со стандартными показателями спирометрии. При оценке взаимосвязи между бронхиальной обструкцией и положением человека во сне выявлено, что обструкция реже фиксируется в положении на боку, чем лежа на спине, особенно у пациентов с частыми эпизодами обструкции.

В предположении о взаимной маскировке акустических сигналов воздушного (по просвету дыхательных путей) и структурного (по тканям) проведения В.И. Коренбаум предложил акустическую модель распространения дыхательных звуков в респираторном тракте. На основе предложенных моделей разработан ряд новых методов акустической диагностики легких: исследование звуков голоса с разделением воздушного и структурного проведения (комбинированная бронхофонография), предназначенное для оценки воздухонаполнения легочных тканей и проходимости дыхательных путей; исследование основных дыхательных шумов с разделением воздушного и структурного проведения (комбинированная пневмофонография) – для оценки региональной вентиляции легких; эмиссионная акустическая томография источников дополнительных дыхательных шумов (свистов) – для выделения зон локальных изменений в легких; сравнение амплитуды респираторных резонансов при исследовании перкуссии и бронхофонии – для оценки состояния паренхимы легкого; выявление нарушений бронхиальной проходимости на основе анализа трахеальных шумов (трахеофонография) форсированного выдоха.

Метод трансторакальной компьютерной бронхофонографии (ТКБФГ) состоит в измерении голосовых звуков, проведенных на грудную стенку, и анализе полученных данных методом разделения спектральных составляющих, ответственных за воздушный и структурный механизмы звукопроведения. В физической основе метода лежит изменение звука при прохождении

через границу разных по плотности биологических сред. В качестве акустической аппаратуры для осуществления бронхофонографии применён информационно-измерительный комплекс, состоящий из акустического датчика, персонального компьютера со встроенной звуковой картой и пакета прикладных программ. ТКБФГ проводится по традиционной методике определения бронхофонии. При обследовании пациент произносит установленную фразу «три-три», характеризующуюся с точки зрения акустического анализа звука соответствующими спектральными пиками. Акустический датчик устанавливается врачом, последовательно в каждое межреберье, по всем топографическим линиям грудной клетки, а именно: в точках, лежащих на пересечении межреберий и окологрудинной, срединно-ключичной, передней подмышечной, средней подмышечной, задней подмышечной, лопаточной, околопозвоночной линий справа и слева. С целью подробного изучения анатомо-топографических акустических характеристик и построения акустико-диагностической карты легких звуковые сигналы снимаются у обследуемого пациента в 62-70 точках (желательно одновременно при помощи специального жилета с встроенными датчиками). При этом диагностика патологического акустического очага при пневмонии у детей школьного возраста базируется на выявлении трёх компактно расположенных точек исследования с патологическим снижением пневматизации, обладающих высокой дискриминирующей способностью, и лежащих в зоне проекции одного легочного сегмента на поверхность грудной клетки. Такая методика на основании акустических характеристик позволяет точно определить локализацию очага инфильтрации в легких.

Г.Н. Бондарь (2010) установлено, что акустические параметры ТКБФГ у детей школьного возраста чётко совпадают с клиническими и рентгенологическими показателями при очагово-сливной и сегментарной пневмонии. При этом данный метод позволяет акустически визуализировать патологические пневмонические очаги с высокой чувствительностью (87,2%) и специфичностью (93,9%). Этот метод может применяться для дистанционной диагностики пневмоний, что актуально для отдаленных и труднодоступных регионов.

Большинство акустических приборов портативны, например, Визометр (WheezoMeter) (рис. 16), имеющий дополнительный датчик для проведения измерений у младенцев. Данный аппарат помещается на область трахеи на 30 с, потом осуществляется компьютерный анализ дыхательных шумов для определения процента свистящих хрипов в дыхательном цикле, что важно при мониторинге больных с бронхиальной астмой, особенно в амбулаторных условиях.



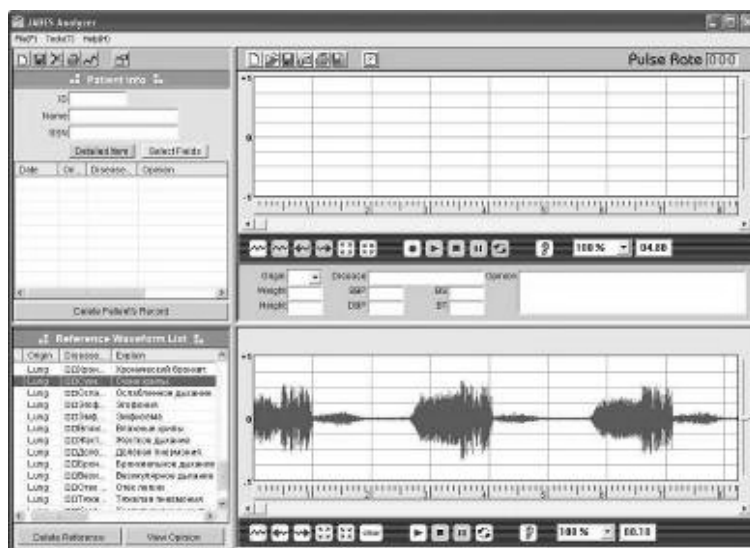
**Рис. 16. Прибор WheezoMeter**

Шумы форсированного выдоха вообще и регистрируемые над трахеей в частности возникают в результате движения потока воздуха в дыхательных путях и являются косвенным проявлением биомеханических эффектов, что в определенной степени позволяет судить о состоянии бронхиальной проходимости. Одной из запатентованных отечественных разработок явился метод акустического анализа трахеальных шумов форсированного выдоха. Запись шумов осуществлялась в соответствии с методикой Ю.В.Кулакова (1995). Сидящему пациенту на ларинготрахеальную область справа, внутрь от переднего края грудино-ключично-сосцевидной мышцы, устанавливается акустический датчик, накладывается носовой зажим. Затем пациент после тщательного инструктирования выполняет маневр форсированного выдоха, при этом регистрируются 3 лучшие (с наибольшей продолжительностью шумов) попытки. В качестве акустических датчиков для проведения данной методики используются электретные микрофоны со стетоскопической насадкой. Аналоговые сигналы с выхода акустического датчика направляются на микрофонный вход звуковой карты персонального компьютера, затем оцифровываются (частота дискретизации 8 кГц) и сохраняются в памяти компьютера в виде стандартных файлов с помощью пакета прикладных программ.

Аппаратура для регистрации и анализа трахеальных шумов форсированного выдоха была реализована на базе портативных компьютеров ноутбук с выносной звуковой картой. Первичная обработка сигнала по временной диаграмме включает в себя фильтрацию в полосе частот 200-2000 Гц. При определении продолжительности шумового процесса ( $T_a$ ) фиксируются точки его начала и окончания по заданному уровню от максимальной амплитуды огибающей сигнала. После фиксации точек начала и окончания процесса его продолжительность  $T_a$  вычисляется как разность времени между этими точками. Особенностью регистрируемых на трахее шумов форсированного выдоха является наличие широкополосной и узкополосных составляющих. Последние на слух воспринимаются как музыкальные свистящие звуки и потому получили название свистов форсированного выдоха (СФВ). Целесообразна оценка продолжительности

трахеальных шумов форсированного выдоха и ее нормированных производных для выявления нарушений бронхиальной проходимости, в том числе не выявляемых спирографически.

В повседневной клинической практике всё шире применяются электронные стетофонендоскопы, которые позволяют не только чутко выслушивать аускультативные шумы за счет специальной технологии подавления шумов окружающей среды (звук усиливается до 24 раз по сравнению с обычным стетофонендоскопом), но и дают возможность записи данных аускультации, передачи их на компьютер, использования для обучения, телемедицины, научных исследований. Электронный стетофонендоскоп помогает не только сверхточно аускультировать, но и отображать звуки в виде фонобронхограмм (на мониторе компьютера или собственном минидисплее), вести базу данных по пациентам и исследованиям. Встроенный в диафрагму фильтр, позволяет выслушивать шумы 2-3 частотных диапазонов (в зависимости от вида стетофонендоскопа) - звуков сердца, легких и других звуков в организме в пределах 20-1500 Гц. Кроме того, у электронных стетофонендоскопов имеется привычный клиницистам дизайн (аналогичный неэлектронным стетофонендоскопам), что, несомненно, удобно. В частности, электронный стетофонендоскоп Джабс (Jabes) (рис. 17), позволяет прослушивать звуки сердца и легких, желудочно-кишечного тракта, – в трех частотных диапазонах: режим – «Белл» (20-200 Гц) для аускультации сердца; режим – «Диафрагма» (200-500 Гц) для аускультации легких; режим – «Широкий» (20-1000 Гц) для аускультации желудочно-кишечного тракта. Программное обеспечение «Джабс-анализатор» позволяет управлять звуковыми данными с интегрированной базой данных, а также другими функциями, такими как запись звука, визуальный контроль фонограмм, анализ фонограмм и их сравнение. Собственный опыт клинического использования электронного стетоскопа Джабс у детей грудного и раннего возраста, свидетельствуют о существенно более высоком качестве звука по сравнению с обычным стетоскопом. Электронный стетофонендоскоп удобен и легок в использовании, а также имеет высокую акустическую чувствительность.



**Рис. 17. Электронный стетофонендоскоп (Джабс)**  
(вверху - общий вид; внизу – пример записи фонограммы)

Одним из новых направлений электронной аускультации является оптический стетоскоп Стетографикс («Stethographics»). В его основе лежит использование низкоинтенсивного оптического лазера, при этом его применение предполагает отсутствие непосредственного контакта стетоскопа с поверхностью тела больного, т.е. происходит дистанционно. Данный вид стетоскопа удобен для применения в отделениях реанимации новорожденных и у больных, пострадавших от ожогов.

Однако электронный стетоскоп имеет несколько повышенную чувствительность к фоновым шумам окружающей среды и фрикционным звукам, что требует определенных навыков электронной аускультации.

Кашель имеет звуковые характеристики, которые являются результатом мощного потока воздуха, возникающего в результате сокращения дыхательной мускулатуры грудной клетки, живота, диафрагмы и гортани. Для определения акустических параметров кашля применяются различные субъективные и объективные методы. В то же время распознавание субъективных характеристик кашля представляет весьма кропотливый процесс, что ограничивает использование этих методик для научных исследований. Цифровые технологии существенно облегчают регистрацию кашля в течение длительного времени, в том числе и во время сна.

К методам диагностики акустических параметров кашля относятся туссография, спектральная туссофонобарография. Метод туссографии позволяет осуществлять мониторинг кашля и оценивать его интенсивность. При помощи спектральной туссофонобарографии можно судить о степени бронхиальной обструкции, наличии воспаления в бронхах, а также об эффективности терапии.

Портативный автоматический анализатор кашля с использованием микрофона с чувствительностью от 8 до 1200 Гц позволяет точно и объективно оценить частоту, продолжительность кашля в амбулаторных условиях. Однако оценка ночного кашля требует как субъективного, так и объективного мониторинга.

Исследования в области цифровой акустической диагностики кашля пока немногочисленны. В дальнейшем также перспективны методики и программы, позволяющие оценить интенсивность кашля, получить паттерны кашля за короткие и длительные периоды, разработать акустические их характеристики.

Электронная аускультация и анализ дыхательных шумов имеет большее значение в компьютерной диагностике различных заболеваний легких (бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, пневмония, фиброз легких, пневмоторакс и др.) и может применяться в качестве неинвазивного метода, например, в отделениях интенсивной терапии, для телемедицинских консультаций.

Одним из неинвазивных и доступных для пациентов любого возраста, способов акустической оценки функционального состояния бронхолегочной системы является метод компьютерной бронхофонографии, запатентованный в 1981-1993 гг., группой отечественных авторов – В.С. Малышевым, С.Ю. Кагановым, С.Н. Ардашниковой, М.Ф. Манюковым и В.Т. Медведевым (рис. 18). Бронхофонография – это, по сути, одновременно и электронная аускультация легких, и компьютерная обработка акустических феноменов, возникающих в процессе дыхания, представленных в виде количественных данных и графических изображений.



**Рис. 18. Схема метода компьютерной бронхофонографии**

В основе бронхофонографии лежит компьютерный анализ частотно-амплитудных характеристик шумов, возникающих при прохождении воздушного потока в дыхательных путях в процессе дыхания, а также дополни-

тельных легочных звуков различной частоты, появляющихся при патологических изменениях в бронхолегочной системе.

По своим физическим характеристикам поток воздуха через систему воздухопроводящих путей может быть ламинарным, турбулентным либо переходным, что целесообразно учитывать при анализе движения воздушного потока.

1. *Ламинарный поток* характеризуется слоями движущегося потока воздуха, параллельными как друг другу, так и стенкам дыхательных путей. Ламинарный поток преобладает при низких скоростях и описывается законом Пуазейля:

$$V = \frac{P \pi r^4}{8 \eta l},$$

где:  $V$  – объемная скорость потока,  $P$  – давление,  $r$  – радиус воздухопроводящего пути (трубки),  $\eta$  – вязкость газа,  $l$  – длина трубки.

2. *Турбулентный поток* газа преобладает при высоких объемных скоростях. Скорость турбулентного потока во многом определяется плотностью газа, повышение его плотности приводит к уменьшению скорости потока. Движущее давление для турбулентного потока пропорционально квадрату его скорости. Будет ли поток через систему воздухопроводящих путей турбулентным или ламинарным определяется так называемым числом Рейнольдса ( $Re$ ) – безразмерной величиной, связывающей среднюю скорость потока, плотность и вязкость газа, а также радиус пути:

$$Re = 2rVd/\eta,$$

где:  $V$  – объемная скорость потока,  $r$  – радиус воздухопроводящего пути (трубки),  $d$  – плотность газа,  $\eta$  – вязкость газа

Если  $Re > 2000$ , то поток турбулентный; если  $Re < 2000$ , то поток ламинарный.

3. *Переходный поток*, также относящийся, по сути, к турбулентным, характеризуется завихрениями, возникающими в месте бифуркации трубки. В условиях дихотомического ветвления трахеобронхиального дерева переходный поток является важной характерной составляющей акустического паттерна в легких.

Метод бронхофонографии позволяет отобразить акт дыхания в виде временной кривой акустического шума, возникающего при дыхании, с последующим математическим анализом его частотно-амплитудных характеристик с помощью специальных компьютерных программ (дискретное преобразование Фурье). Полученное таким образом графическое отображение бронхофонограммы, получило название «паттерна дыхания». При этом регистрация акустических характеристик производится в режиме трёхмерной графики амплитуда (мВт/Гц), частотный диапазон колебаний (кГц) и время (с). По паттерну дыхания определяется целый ряд функциональных парамет-

ров дыхания, а именно: количество и амплитуда колебаний в области исследуемых частот, длительность выдоха и вдоха; интегральный показатель акустической работы дыхания (нДж), измеряемой площадью под графической кривой паттерна за интервал времени, а также акустическая мощность дыхания в области тех или иных частот (площадь под графической кривой в определенной частотной области).

При бронхофонографии регистрация дыхательных шумов осуществляется с помощью датчика, обладающего высокой чувствительностью в широком спектре частот, включая те, которые не воспринимаются ухом при аускультации, но имеют важное диагностическое значение. В аппаратную часть комплекса также входит набор специальных фильтров, предназначенных для выделения того спектра частотного диапазона, который содержит информацию о специфических акустических феноменах, возникающих во время респираторного цикла. Кардиальные шумы, обусловленные работой сердца, являются в акустическом плане наиболее интенсивными. С целью исключения их маскирующего влияния при акустической диагностике респираторных звуков в наборе специальных фильтров предусмотрены ограничительные меры для отсека низкочастотных шумов. По этой причине сканирование респираторного цикла производится в частотном диапазоне свыше 200 Гц.

Регистрация паттерна дыхательных шумов производится при спокойном дыхании, в течение короткого промежутка времени (4-10 с), при этом чувствительный элемент датчика должен быть направлен в сторону гортани. Полученный акустический сигнал трансформируется с помощью аналого-цифрового преобразователя в дискретную форму, обрабатывается процессором и отображается на экране монитора. На экране дисплея обзорные бронхофонограммы могут представляться также в трехмерном отображении.

Акустические характеристики дыхания оценивают в различных частотных диапазонах: в низкочастотном (200-1200 Гц), среднечастотном (1200-5000 Гц), высокочастотном (5000-12600 Гц), а также в рамках общего паттерна дыхания (200-12600 Гц). Разработчиками данной методики для их информационной характеристики предложены три безразмерных коэффициента  $K_1$ ,  $K_2$ ,  $K_3$ , представляющих собой отношение акустической работы дыхания (АРД) в определенном частотном диапазоне к АРД в базовой частотной области 0,2-1,2 кГц:

$$K_1 = \text{АРД}(1,2-12,6) / \text{АРД}(0,2-1,2);$$

$$K_2 = \text{АРД}(5,0-12,6) / \text{АРД}(0,2-1,2);$$

$$K_3 = \text{АРД}(1,2-5,0) / \text{АРД}(0,2-1,2).$$

Для дифференцированной пропорциональной оценки работы дыхания в каждом частотном диапазоне авторами данного учебного пособия предложены коэффициенты –  $\phi_1$ ,  $\phi_2$ ,  $\phi_3$  – отношения величины АРД в том или ином частотном диапазоне к величине общей АРД, при этом:  $\phi_1$  – отражает АРД в диапазоне от 200 до 1200 Гц;  $\phi_2$  – в диапазоне от 1200 до 5000 Гц;  $\phi_3$  – в диапазоне от 5000 до 12600 Гц. Соответственно:  $\phi_1 + \phi_2 + \phi_3 = 1,0$ .

Бронхофонография позволяет провести как количественное, так и визуальное сравнение акустических параметров респираторного тракта, напри-

мер: до и после лечения, до и после теста с фармакологической нагрузкой в различных частотных и временных диапазонах.

Важным преимуществом этого метода является возможность его применения с первых дней жизни ребенка. Клинической картине ателектазов легких у недоношенных детей соответствует увеличение показателей акустической работы дыхания в низкочастотных диапазонах, что, очевидно, связано с поверхностным характером дыхания у детей этой группы, снижением растяжимости легких. У новорожденных детей БФГ может проводиться с диагностической целью при бронхолегочной дисплазии, синдроме дыхательных расстройств, внутриутробной пневмонии, а также у здоровых. Наибольшие акустические изменения выявлены у новорожденных детей с бронхолегочной дисплазией как в низкочастотной, так и в высокочастотной части спектра, существенно превышающие данные параметры при внутриутробной пневмонии и синдроме дыхательных расстройств, что свидетельствует о выраженной и стойкой бронхиальной обструкции. В паттерне дыхания у здоровых новорожденных детей преобладают низкочастотные колебания с незначительным повышением в высокочастотной части спектра.

У детей раннего возраста с обструктивным бронхитом имеются нарушения бронхиальной проходимости, характеризующиеся более высокими показателями АРД и появлением дополнительных волн в средне- и высокочастотных диапазонах – при атипичной флоре. У детей грудного и раннего возраста в периоде реконвалесценции острого обструктивного бронхита, нередко сохраняются существенные функциональные акустические нарушения (высокий уровень общей АРД, увеличенная продолжительность вдоха и выдоха, высокая амплитуда сигналов в высокочастотном диапазоне, положительный акустический фармакологический тест с сальбутамолом). При этом выявленные изменения более выражены у детей с отягощённым аллергоанамнезом, что должно настораживать в отношении раннего дебюта бронхиальной астмы.

У здоровых детей в возрасте от 2 до 7 лет имеется преобладание удельного веса АРД в низкочастотном диапазоне, что рассматривается как свидетельство физиологического (преимущественно ламинарного) движения воздушного потока по дыхательным путям. Причем у практически здоровых детей 2-7 лет показатели АРД во всех частотных диапазонах не зависят от возраста и пола. В то же время с возрастом величина коэффициентов  $\varphi_2$  и  $\varphi_3$  имеет тенденцию к снижению, а  $\varphi_1$  – к повышению. Это объяснимо возрастными анатомо-физиологическими особенностями бронхиального дерева: увеличением с возрастом калибра бронхов и, соответственно, уменьшением турбулентности проходящего воздушного потока, в связи с чем, максимальная интенсивность дыхательных шумов сдвигается в сторону низких частот.

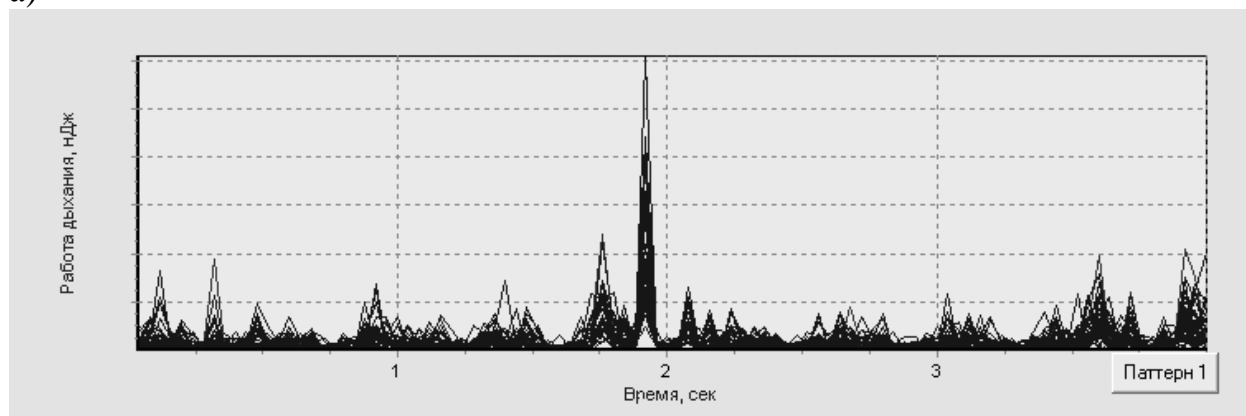
Бронхофонография получает всё большее распространение в педиатрии для ранней диагностики различных патологических состояний бронхолегочной системы. При этом бронхофонография позволяет выявлять функциональные нарушения уже при начальных стадиях патологического процесса, что важно при массовых профилактических осмотрах населения.

Важная роль в функциональной диагностике принадлежит ингаляционным тестам с бронходилататорами, которые позволяют определить роль

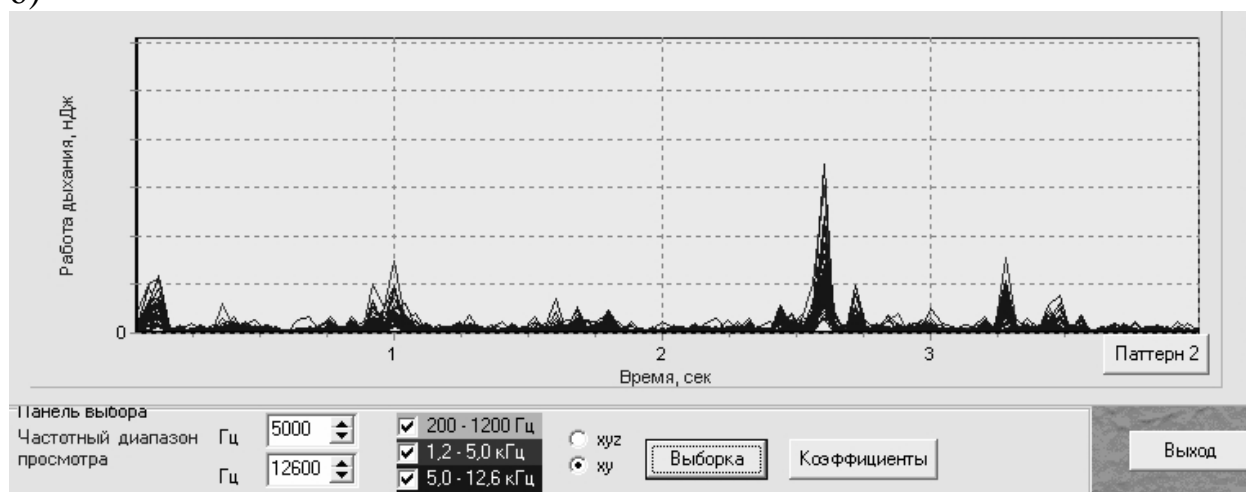
бронхоспазма в развитии обструктивных нарушений и степень их обратимости, выявить лабильность бронхиального тонуса, подобрать дозу бронхолитика и оценить эффективность терапии. Поэтому актуальным видится сопоставление этих тестов с методами цифровой респираторной акустики.

Положительный бронхофонографический тест с бронхолитиком (снижение показателей акустической работы дыхания после фармакологического теста с сальбутамолом более чем на 15%) отмечается уже на ранних этапах формирования бронхиальной астмы. В качестве наглядной иллюстрации на рис.19 представлены графики паттернов дыхания у ребенка с бронхиальной астмой в динамике фармакологической пробы с сальбутамолом.

а)



б)



**Рис. 19.** Динамика временных паттернов у мальчика М., 6 лет.  
**Диагноз: Бронхиальная астма атопическая легкая интермиттирующая, вне обострения (рис. (а) – до; рис. (б) - после теста с сальбутамолом).**

Диагностическая чувствительность бронхофонографии, определенная, как доля детей с частыми ОРИ с положительными результатами бронхофонографии среди пациентов со сформировавшейся бронхиальной астмой, составляет 95,2%. Диагностическая специфичность метода бронхофонографии, рассчитанная как доля пациентов, часто болеющих ОРИ, с отрицательными результатами бронхофонографии среди детей, у которых, по данным катам-

неза, бронхиальная астма не сформировалась, составляет 95,0%. Диагностическая эффективность метода бронхофонографии при скрининговой диагностике бронхиальной астмы у детей с частыми ОРИ составляет 95,1%. Вероятность бронхиальной астмы при положительных результатах бронхофонографии составляет 83,3%, а вероятность отсутствия бронхиальной астмы при отрицательных результатах бронхофонографии – 98,7%.

Таким образом, бронхофонография, как компьютеризированный метод респираторной акустики, является одной из актуальных разработок в области способов оценки функционального состояния органов дыхания. Высокий уровень чувствительности и специфичности данного функционального метода позволяет рекомендовать широкое его применение в качестве скринингового для диагностики бронхиальной астмы и высокого её риска у детей раннего и дошкольного возраста. Бронхофонография также может быть использована для мониторинга эффективности лечебно-профилактических мероприятий у этих детей.

Разнообразные компьютерные методы респираторной акустики только начинают внедряться в широкую педиатрическую практику. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития недавно зарегистрирован первый отечественный бронхофонограф - «Прибор бронхофонографический диагностический автоматизированный «ПАТТЕРН-01».

## **VI. Исследование вентиляционно-перфузионных отношений и диффузионной способности легких**

*Исследование вентиляционно-перфузионных соотношений позволяет определить основные показатели общей вентиляции легких (минутный объем дыхания, дыхательный объем, частоту дыхания), максимальную вентиляцию легких, поглощение и коэффициент использования кислорода с помощью спирографа.*

Низкое содержание и парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе называется альвеолярной гипоксией, высокое (например, при искусственной вентиляции легких) – альвеолярной гипероксией. Высокое, низкое и нормальное содержание и парциальное давление углекислого газа в альвеолах называется альвеолярной гипер- (гипо-, нормо-)капнией.

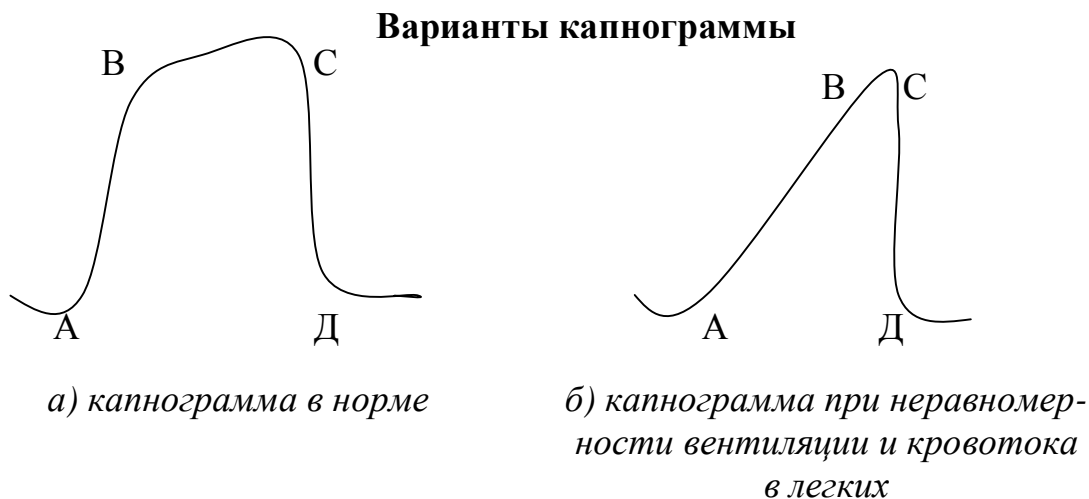
Изучение газового состава выдыхаемого воздуха позволяет уточнить тип вентиляционных нарушений. Так, в норме парциальное давление CO<sub>2</sub> в альвеолах (PACO<sub>2</sub>) поддерживается на уровне 40мм.рт.ст. **Гипервентиляция** – это усиленная вентиляция, превышающая метаболические потребности организма (PACO<sub>2</sub><40мм.рт.ст), а **гиповентиляция** – сниженная вентиляция по сравнению с метаболическими потребностями организма (PACO<sub>2</sub>>40мм.рт.ст).

Изучение газового состава альвеолярного воздуха связано с трудностями получения пробы альвеолярной газовой смеси. В конце выдоха все мертвое пространство заполняется альвеолярным воздухом, поэтому дополнительное

экспираторное усилие для выталкивания этой порции воздуха в конце выдоха может помочь в сборе альвеолярного воздуха. Однако на практике далеко не все пациенты способны качественно выполнить такой маневр.

Поэтому были разработаны специальные устройства, позволяющие при помощи механических или электронных приспособлений производить забор последней порции воздуха при каждом дыхательном цикле или непрерывно регистрировать состав выдыхаемого воздуха. Исследование проб воздуха проводится с помощью высокочувствительных *газоанализаторов*, позволяющих оценить качественный и количественный состав газа на основе его физических и химических свойств. С их помощью можно оценить альвеолярную вентиляцию, объем дыхательного мертвого пространства, а также - парциальное давление кислорода и углекислого газа в альвеолярном воздухе.

Из них наиболее распространен *метод капнографии*, заключающийся в непрерывной регистрации оптико-акустическим газоанализатором *концентрации углекислого газа* в выдыхаемом воздухе с помощью непрерывной оценки поглощения этим газом инфракрасных лучей. Получаемая кривая динамики концентрации  $\text{CO}_2$  во времени изменяет её форму при нарушении бронхиальной проходимости. На капнограмме различают следующие участки: АВС – вдох, СД-выдох (рис. 20). По продолжительности каждого отрезка капнограммы, соотношению их, углу наклона кривой можно судить о степени неравномерности вентиляции и кровотока в легких: при этом «плато» отсутствует, кривая становится более заостренной в конце выдоха.



**Рис. 20.**

Прибор регистрирует весь процесс выведения углекислого газа из легких – сначала из дыхательных путей, где остается атмосферный газ от предыдущего вдоха, то есть из мертвого пространства, затем из альвеол. Регистрация капнограммы проводится при спокойном дыхании как через загубник, так и через носовой катетер. Этот метод наиболее часто используется у интубированных и находящихся на искусственной вентиляции пациентов для монито-

ринга острой и хронической дыхательной недостаточности и оценки эффективности проводимой респираторной терапии.

Современным газоанализатором, позволяющим осуществлять количественный анализ содержания кислорода, азота и углекислого газа в выдыхаемом воздухе, является **масс-спектрометр**. В приборе, состоящем из вакуумной системы забора газовой смеси, аналитического и электронного блоков, происходит ионизация молекул газов в условиях высокого вакуума с последующим разделением ионов по массам под действием постоянных и высокочастотных электрических полей. Ионные токи, возникающие пропорционально концентрации содержания в газовой смеси кислорода, углекислого газа и азота, усиливаются и регистрируются пикущим датчиком. **Масс-спектрометрия** позволяет не только оценивать состав различных порций выдыхаемого воздуха, но и определять вентиляцию мертвого пространства, равномерность вентиляции различных участков, соотношение вентиляции и кровотока и эффективность прохождения газов через аэрогематический барьер. Кроме того, с помощью этой методики можно рассчитать потребление кислорода и интенсивность основного обмена, в том числе – при выполнении функциональной нагрузки.

Регионарные особенности вентиляции легких выявляются с помощью радионуклидных методов исследования (**пневмосцинтиграфия, радионуклидная ангиография**) в специально оборудованных радиоизотопных лабораториях. Более широкое распространение получил **метод разведения инертного газа** – гелия. Исследование проводится в закрытой системе, снабженной газоанализатором гелия. В норме полное смешивание гелия происходит примерно за 3-4 мин. При неравномерности вентиляции время смешивания гелия увеличивается.

О наличии неравномерности вентиляции также можно судить с помощью масс-спектрометра **по кривой вымывания азота** при дыхании чистым кислородом методами одиночного или нескольких выдохов. Кривая выведения азота имеет фазовый характер; фаза «альвеолярного плато» соответствует выходу газа из альвеолярной зоны легких. По наклону альвеолярного плато судят о процессах внутрилегочного смешивания газов, при этом, чем больше степень наклона, тем более выражена степень неравномерности вентиляции.

Легочный кровоток можно исследовать с помощью общей плетизмографии при вдыхании определенного объема газовой смеси, содержащей 79% закиси азота ( $N_2O$ ) и 21% кислорода ( $O_2$ ) (**общая плетизмография с вдыханием закиси азота**). Закись азота очень хорошо растворима, поэтому, когда она захватывается кровью, давление в боди-камере падает небольшими скачками, синхронно с сердечными сокращениями. Поскольку поглощение закиси азота ограничено кровотоком, можно рассчитать мгновенный расход крови в легочных сосудах. У здоровых людей кровоток в капиллярах легких носит выраженно пульсирующий характер и нарушается при заболеваниях. Кроме того, для суждения о наличии и степени гипертензии в малом круге

кровообращения может быть использована ЭХО-кардиография и реовазография.

**Неравномерность вентиляционно-перфузионных отношений** является основной причиной гипоксемии и гиперкапнии при многих легочных заболеваниях. Условием эффективного газообмена в легких является равномерное распределение вентиляционно-перфузионных отношений по всему объему легких: хорошо вентилируемые альвеолы должны хорошо перфузироваться, а перфузия плохо вентилируемых альвеол должна быть снижена. Одновременная *оценка газового состава артериальной крови и выдыхаемого воздуха* позволяет осуществлять функциональную *диагностику нарушений альвеолярно-капиллярного газообмена*.

Показатели равномерности вентиляции служат объективными критериями полноты ремиссии бронхиальной астмы, а также позволяют судить об эффективности лечения хронических бронхолегочных заболеваний у детей.

Для оценки *диффузионной способности легких (ДСЛ)* исследуют эффективность переноса вдыхаемого в легкие тестового газа к эритроцитам, проходящим через легочные мембраны. В качестве тест-газа обычно используется окись углерода (ТLсo). Методически возможно два способа определения ДСЛ – метод устойчивого состояния и метод однократной задержки дыхания, имеющий выраженные ограничения к проведению у пациентов с ЖЕЛ менее 1,5л.

При использовании метода **однократной задержки дыхания** пациент один раз вдыхает смесь газов с небольшим содержанием CO (0,3%) и задерживает дыхание на 10 сек. Рассчитывают скорость вымывания CO из альвеолярного воздуха за это время, определяя концентрацию CO во вдыхаемом и выдыхаемом воздухе с помощью газоанализатора; одновременно для измерения остаточного объема легких во вдыхаемую смесь добавляют гелий (10%), определяемый методом разведения. Альвеолярная порция выдыхаемого газа анализируется для расчета дилуции (разведения) гелия и захвата CO. Перенос CO ограничен только диффузией, что делает его идеальным газом для определения диффузионной способности легких. Тест повторяют через 5 минут. Если результаты двух технически приемлемых попыток варьируют в пределах 10% (или 3 мл/мин/мм рт.ст), то рассчитывают среднюю величину для итогового заключения. В норме, за минуту переносится 20-30 мл CO в расчете на 1 мм рт.ст. разницы парциального давления CO в альвеолярном воздухе и крови (т.е. должное значение диффузионной способности легких составляет от 20 до 30 мл/мин/мм рт.ст. Этой единицей измерения рекомендует пользоваться Американское торакальное общество. Европейское респираторное общество считает необходимым выражать эту величину в единицах СИ – ммоль/мин/кПА; для перевода в единицы СИ надо разделить значение в мл/мин/мм рт.ст. на коэффициент 2,987.

При выполнении **метода устойчивого состояния** обследуемый дышит газовой смесью с низкой концентрацией CO (около 0,1%) до тех пор, пока не установится равновесие (около 30 сек.). Далее в течение короткого интервала времени по концентрации CO в альвеолярном газе измеряют постоянную

скорость вымывания этого вещества (одновременно измеряется его концентрация во вдыхаемом воздухе и вентиляция). В покое диффузионная способность легких для СО составляет около 25 мл/мин·мм.рт.ст.

**Показанием** для данного исследования в детском возрасте, прежде всего, служит выявление ранних признаков интерстициальных заболеваний легких (экзогенный аллергический альвеолит, саркоидоз и т.д.) и необходимость их дифференциации от внелегочных причин рестрикции (нейромышечная слабость, кифосколиоз, ожирение, плевральный выпот и т.д.). Динамическое определение диффузионной способности легких позволяет оценить эффективность проводимой терапии при интерстициальных заболеваниях легких, являясь более чувствительным показателем прогрессирования заболевания, чем данные бодиплетизмографии. Оценка диффузионной способности легких позволяет выявить заболевания легочных сосудов (первичная легочная гипертензия, системные васкулиты и т.д.), когда у пациентов с постоянной одышкой имеются нормальные спирометрические показатели и неизменные статические легочные объемы.

***Противопоказания и побочные эффекты*** практически отсутствуют за исключением случаев, когда ЖЕЛ пациента составляет менее 1,5 л. Кроме того, у пациентов, получающих кислородотерапию, она должна быть отменена за 15 мин. и во время проведения теста.

Измеряемая диффузионная способность легких для СО зависит не только от площади и толщины барьера между альвеолярным воздухом и кровью, но и от объема крови в легочных капиллярах. Кроме того, при заболеваниях легких на эту величину влияет неравномерность распределения диффузионных свойств, объема воздуха в альвеолах и крови в легочных капиллярах. В связи с этим иногда используют термин «коэффициент переноса», подчеркивая, что результаты измерений отражают не только диффузионные свойства легких.

Если нет результатов предшествующего измерения диффузионной способности легких, то полученный результат сравнивается с должностными величинами. В соответствии с общепринятыми критериями, тяжелое респираторное нарушение интерпретируется как снижение ДСЛ ниже 40% от должной величины. Пороговые значения пограничных, легких и средних нарушений пока не стандартизированы, но в качестве ориентировочных величин используются указанные в приложении № 5.

Если у пациента уже имеются данные качественно проведенного диффузионного теста в той же лаборатории, то изменения показателя диффузионной способности легких от исходного могут быть расценены как показатель прогрессирования или улучшения течения заболевания (при соблюдении всех правил выполнения теста значимым считается изменение показателя ДСЛ более 4 мл/мин/мм рт.ст.).

Существуют состояния, сопровождающиеся выраженным повышением диффузионной способности легких: бронхиальная астма, выраженное ожирение, предшествующая физическая нагрузка, перегрузка правых отделов сердца, полицитемия.

Низкие показатели ДСЛ при нормальной спирометрии могут быть обусловлены анемией, курением, легочными сосудистыми заболеваниями, первичной легочной гипертензией, васкулитами и системными заболеваниями соединительной ткани с вовлечением легочных сосудов, начальными стадиями интерстициальных заболеваний легких (при сохранной ЖЕЛ).

Низкая диффузионная способность легких (ДСЛ) в сочетании с обструктивными нарушениями характерна для эмфиземы легких, муковисцидоза и недостаточности  $\alpha_1$ -антитрипсина, облитерирующего бронхиолита, бронхоэктазов и лимфангиолейомиоматоза.

Пограничная или легкой степени обструкция в сочетании с рестрикцией вследствие сужения периферических дыхательных путей и низкой ДСЛ характерна для саркоидоза, милиарного туберкулеза, застойной сердечной недостаточности. В этих случаях рестрикция и сниженная ДСЛ возникают вследствие альвеолярного наполнения, а легкая обструкция может определяться отеком мелких дыхательных путей.

Низкая ДСЛ в сочетании с рестриктивными нарушениями обычно наблюдается при интерстициальных заболеваниях легких и пневмонитах.

Интерпретация снижения ДСЛ облегчается знанием *величины ДЛС, стандартизированной по альвеолярному объему ( $V_a$ ): ДСЛ/  $V_a$ , или  $K_{CO}$* . Снижение ДСО может быть обусловлено уменьшением альвеолярного объема без нарушения переноса газов через альвеоло-капиллярную мембрану (например, при фиброзе, заболеваниях плевры и грудной стенки, резекции легких, уменьшения альвеолярного объема за счет плохого вдоха в результате слабого мышечного усилия или миопатии). В этих случаях отмечается *снижение ДСЛ при нормальном значении  $K_{CO}$* . Но может быть и истинное *снижение ДСЛ наряду со снижением  $K_{CO}$*  (например, при эмфиземе и альвеолите). Пересмотрено представление о том, что утолщение альвеоло-капиллярной мембраны является главным лимитирующим фактором для переноса как  $O_2$ , так и  $CO$ . Снижение ДСЛ в большей степени связано с уменьшением поверхности альвеол и нарушением вентиляционно-перфузионных соотношений, что подтверждает тот факт, что ДСЛ в вертикальном положении тела примерно на 25% выше, чем в положении сидя.

Однако большинство из вышеприведенных методик исследования весьма трудоемко, требует использования дорогостоящего и регулярно калибруемого оборудования и высококвалифицированного персонала, что ограничивает их широкое применение.

### **Клинико-функциональный пример № 2 (продолжение).**

Пациент С., 14 лет. Диагноз: гиперчувствительный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит), хроническое течение, ДН II ст.

Определение диффузионной способности легких методом однократной задержки дыхания (SB) ( $H_v=135$ г/л):  $TLC_{O_2}=5,39$  ммоль/мин/кПА (при норме 8,42 ммоль/мин/кПА) или 64% от должной величины, что соответствует легкой степени снижения диффузионной способности легких.

## VII. Исследование газового состава крови

Газовый состав артериальной крови является конечным результатом и отражением функции аппарата внешнего дыхания в целом. Процентное отношение количества кислорода, реально связанное гемоглобином крови, к кислородной емкости крови, называется *насыщением или сатурацией (saturation) гемоглобина кислородом* ( $SO_2$ ), в норме оно составляет 95-98%. Небольшое недонасыщение (2-4%) объясняется некоторой неравномерностью вентиляции и незначительным внутрилегочным шунтированием, которые имеют место и у здоровых людей. *Напряжение кислорода в артериальной крови* ( $PAO_2$ ) в норме у здоровых молодых людей колеблется в пределах 95-100 мм.рт.ст., снижаясь с возрастом до 70-80 мм.рт.ст., что объясняется увеличением неравномерности функционирования различных участков легких. Снижение  $SO_2$  или  $PAO_2$  в артериальной крови называется *артериальной гипоксемией*.

В легких формируется более прочная связь кислорода с гемоглобином, чем на периферии, что способствует быстрой отдаче кислорода тканям. При нагрузке в мышцах создается кислая среда, повышается концентрация углекислоты и температура, что способствует быстрому высвобождению кислорода из крови. Многие патологические процессы влияют на кислородсвязывающую способность гемоглобина, что может как компенсировать, так и усугубить имеющиеся нарушения оксигенации крови в легких и ее дезоксигенацию в тканях.

*Степень оксигенации крови* может быть охарактеризована двумя показателями: напряжением кислорода ( $PO_2$ ) и насыщением крови кислородом ( $SO_2$ ). У больных с разным содержанием гемоглобина и, соответственно, различной кислородной емкостью крови, насыщение крови кислородом будет различным (например, при анемии и при дыхательной недостаточности).

Большое диагностическое значение имеет *величина альвеолярно-артериального градиента кислорода*, то есть разница между парциальным давлением  $O_2$  в альвеолах (100-110 мм.рт.ст.) и напряжением его в артериальной крови (95-100 мм.рт.ст.) В норме эта величина составляет 5-10 мм.рт.ст. и обусловлена относительным несоответствием легочной вентиляцией кровотоку (50%), шунтированием части смешанной крови в артериальное русло (40%) и затруднением диффузии кислорода через аэрогематический барьер (10%). В условиях альвеолярной гипоксии эта величина зависит только от диффузионного фактора, при альвеолярной гипероксии – исключительно от шунтирования.

Недостаточность внешнего дыхания проявляется нарушениями газового состава крови, которые могут быть вызваны:

– альвеолярной гиповентиляцией, при которой нарушается газообмен как кислорода, так и углекислоты с развитием артериальной гипоксемии и гиперкапнии;

– снижением диффузионной способности крови, ведущей к артериальной гипоксемии и повышению альвеоло-артериального градиента для кислорода (гипоксемия без гиперкапнии);

– неравномерностью вентиляционно-перфузионных отношений, что встречается наиболее часто и сопровождается гипоксемией с нормальным или сниженным содержанием углекислоты в крови;

– наличием анатомического и функционального внутрилегочного шунтирования как крайней степени нарушения вентиляционно-перфузионных нарушений, при котором кровоснабжаемый участок легкого полностью лишен вентиляции (ателектаз, крупозная пневмония, пневмоторакс);

Под **дыхательной (легочной) недостаточностью** понимают состояние, при котором нарушена артериализация крови, то есть имеется гипоксемия или сочетание гипоксемии с гиперкапнией; при этом либо не обеспечивается поддержание нормального газового состава крови, либо это достигается за счет перенапряжения аппарата внешнего дыхания, что приводит к снижению резервных возможностей организма.

Ведущим симптомом дыхательной недостаточности является ***одышка***, главным фактором которой считается нарушение механики дыхания. Клиническое проявление гипоксемии – ***диффузный цианоз*** – возникает при снижении насыщения крови кислородом ниже 80-85%, но степень его выраженности напрямую зависит от содержания гемоглобина в крови: при резкой анемии цианоз отсутствует.

Для диагностики дыхательной недостаточности (ДН) и оценки ее выраженности большое значение имеет исследование газового состава крови. Для **компенсированной (вентиляционной) ДН** характерны нормальные показатели насыщения гемоглобина кислородом ( $SO_2 = 95-98\%$ ), напряжение  $O_2$  и  $CO_2$  в крови нормальное ( $P_{aO_2} = 80-100$  мм.рт.ст.,  $P_{aCO_2} = 35-45$  мм.рт.ст.). Компенсированная стадия ДН названа вентиляционной, так как другие механизмы нарушения функции внешнего дыхания (снижение диффузионной способности и вентиляционно-перфузионных нарушения) обычно сопровождаются гипоксемией. Нарушения вентиляции могут носить рестриктивный, обструктивный и смешанный тип. При отсутствии изменений газового состава крови они, как правило, ограничиваются I-II степенью нарушений.

**Субкомпенсированная форма ДН** сопровождается легкими нарушениями газового состава крови:  $P_{aO_2} \sim 70$  мм.рт.ст.,  $P_{aCO_2} = 35-45$  мм.рт.ст., а уровень оксигемоглобина близок к нормальному ( $SO_2 = 93-94\%$ ).

**Декомпенсированная (гипоксемическая) стадия ДН** сопровождается значительным снижением  $SO_2$  (менее 93%); при этом она может быть умеренной ( $SO_2 92-86\%$ ), выраженной ( $SO_2 85-75\%$ ) или резкой ( $SO_2$  менее 75%). При этом в генезе декомпенсированной ДН может быть преимущественно задействованы нарушения вентиляции, диффузии или перфузии, что необходимо указывать в заключении. Гипоксемия в этой стадии может сопровождаться нормокапнией ( $P_{aCO_2} = 35-45$  мм.рт.ст.), гипокапнией ( $P_{aCO_2}$  менее 35 мм.рт.ст.) или гиперкапнией ( $P_{aCO_2}$  более 45 мм.рт.ст. Выделяют степени ги-

перкапнии: умеренную ( $P_{aCO_2}$  менее 50 мм.рт.ст), выраженную ( $P_{aCO_2} = 50-70$  мм.рт.ст) и резкую ( $P_{aCO_2}$  более 70 мм.рт.ст).

Ингаляция кислорода и физическая нагрузка могут помочь в **дифференциальной диагностике патогенетических механизмов** ДН. Так, при всех видах ДН длительная ингаляция кислорода ведет к уменьшению или полному исчезновению артериальной гипоксемии, а физическая нагрузка провоцирует усиление вентиляционных и диффузионных нарушений, но, как правило, уменьшает выраженность вентиляционно-перфузионных нарушений за счет улучшения равномерности вентиляции легких.

Идеальной для изучения газового состава крови является кровь, полученная при пункции бедренной или локтевой артерий, так как венозная кровь не отражает в полной мере функционирование аппарата внешнего дыхания. При этом забор крови и ее доставка к аппаратуре должна проводиться без доступа воздуха. В связи с этим широко используется изучение малых порций артериализованной крови из предварительно растертых мочки уха или пальца ( $0,1\text{см}^3$ ).

Для определения газового состава крови используется различная газоаналитическая аппаратура (объемный газоанализатор Ван-Слайка, в котором содержание  $O_2$  и  $CO_2$  определяется манометрическим методом; газоанализаторы вдыхаемого и выдыхаемого воздуха скоростного типа, хроматографы, масс-спектрографы, полярографы, приборы с ионоселективными электродами; для определения насыщения крови кислородом используются оксигемографы).

Доступным и широко распространенным способом изучения оксигенации крови является оксиметрический метод, основанные на различии оптических свойств (спектров поглощения) гемоглобина и оксигемоглобина. **Пульсовая оксигемометрия (пульсоксиметрия)** – измерение насыщения кислородом артериальной крови ( $SO_2$ , сатурация) в пульсирующих сосудах с использованием поглощения света: дезоксигемоглобин более интенсивно поглощает длинноволновые лучи и менее интенсивно - коротковолновые. Это безболезненный, неинвазивный, относительно простой и достоверный метод измерения оксигенации, при котором датчик с источником света, позволяющим оценить разницу в поглощении двух лучей красного цвета различной длиной волны в капиллярной крови, крепится на палец руки или ноги, а показатели сатурации артериальной крови кислородом выводятся на монитор. При этом регистрируется не абсолютная величина  $SO_2$ , а ее изменения в процессе наблюдения, поэтому первоначально целесообразно определять ее в пробе крови, осуществляя дальнейшее наблюдение с помощью транскутанного датчика. На точность пульсоксиметрии влияет *правильность наложения датчика, достаточность перфузии, температура тела, уровень гемоглобина пациента.*

## VIII. Исследование кислотно-основного состояния

Показатели кислотно-щелочного состояния (КОС) и газового состава крови находятся в неразрывной связи, что используется при интегральной оценке функции дыхательной системы. Активная реакция крови – чрезвычайно важная гомеостатическая константа, обеспечивающая активность окислительно-восстановительных процессов, ферментов и обмена в целом. Функция аппарата внешнего дыхания играет огромную роль в поддержании кислотно-основного состояния (КОС) крови: при удалении легкими углекислого газа (конечного продукта метаболизма) в крови нейтрализуется эквивалентное число ионов водорода; а кислотность или щелочность растворов зависит от содержания в нем свободных ионов водорода.

Определение парциального напряжения  $O_2$  и  $CO_2$  в капиллярной крови отражает интенсивность альвеолокапиллярного газообмена; исследование показателей КОС дает представление о сдвигах газообмена в результате дыхательных расстройств и компенсаторной роли буферных систем. У детей с хроническими болезнями легких вследствие значительных компенсаторных резервов гипоксемия может длительное время не развиваться или присутствовать лишь в периоде обострения болезни. Показатели КЩС и газового состава капиллярной крови тесно взаимосвязаны с таковыми артериальной крови, но при условии адекватной микроциркуляции. Комбинация показателей КОС и газового состава крови, а также данных уровня сатурации по результатам пульсоксиметрии является зачастую основанием для выбора адекватной терапевтической тактики.

Постоянство КОС поддерживается как физико-химическими (буферные системы), так и физиологическими механизмами компенсации (легкие, почки, печень и другие органы). Буферной системой называют смесь слабой кислоты с солью этой кислоты, образованной сильным основанием; при этом избыток ионов водорода связывается соответствующими анионами с образованием кислоты, а дефицит ионов ликвидируется диссоциацией слабой кислоты. В крови существует несколько буферных систем (бикарбонатная ( $H_2CO_3$  и  $HCO_3^-$ ); система гемоглобин-оксигемоглобин; белковая, фосфатная). Самой мощной (более 50%) является бикарбонатная система; в то же время, кислотность гемоглобина зависит от его оксигенации, т.е. газообмен кислорода потенцирует буферный эффект системы. Через легкие в виде углекислоты выделяется до 95% образующихся в организме кислых валентностей.; количество выделяемой двуокиси углерода определяется ее концентрацией в альвеолярном воздухе и объемом альвеолярной вентиляции: гиповентиляция приводит к увеличению  $P_{aCO_2}$  (артериальной гиперкапнии). Таким образом,  $P_{aCO_2}$  характеризует как эффективность газообмена и деятельность аппарата внешнего дыхания, так и является важнейшим показателем КОС, его дыхательным компонентом.

Респираторные сдвиги КОС непосредственным образом участвуют в регуляции дыхания; легочный механизм компенсации является быстрым и очень чувствительным. Но при слишком большом повышении  $P_{aCO_2}$  или дли-

тельной гиперкапнии наступает угнетение дыхательного центра и снижается его чувствительность к  $\text{CO}_2$ . При ряде патологических состояний регуляторные механизмы КОС (буферные системы крови, дыхательная и мочевыделительные системы) не могут поддерживать рН на постоянном уровне, что влечет за собой развитие ацидоза или алкалоза. В зависимости от причины, вызвавшей смещение рН, выделяют дыхательные и метаболические нарушения КОС. Системы регуляции КОС стремятся ликвидировать возникшие изменения, при этом респираторные нарушения нивелируются механизмами метаболической компенсации и – наоборот.

КОС крови оценивается комплексом показателей. Основным из них является величина **рН плазмы крови** (табл. 7); в норме она составляет **7,4 (7,35÷7,45)**; снижение ее в кислую сторону называется **ацидозом (рН менее 7,35)**, повышение – **алкалозом (рН более 7,45)**. Указанные выше колебания рН относятся к зоне компенсации; вне пределов этой зоны используются следующие термины:

- рН 7,25÷7,35 – компенсированный ацидоз;
- рН менее 7,25 – декомпенсированный ацидоз;
- рН 7,45÷7,55 – компенсированный алкалоз;
- рН более 7,55 – декомпенсированный алкалоз.

$P_{\text{aCO}_2}$  ( $P_{\text{CO}_2}$ ) – напряжение углекислого газа в артериальной крови в норме составляет **40 мм.рт.ст. (35÷45 мм.рт.ст.)**. **Альвеолярная гипервентиляция** сопровождается **снижением  $P_{\text{CO}_2}$  (артериальная гипокания)** и **респираторным алкалозом**; **альвеолярная гиповентиляция** – **повышением  $P_{\text{CO}_2}$  (артериальной гиперкапнией)** и **респираторным ацидозом**.

**Буферные основания (BB – Buffer Base)** – общее количество всех анионов крови, содержание которых не зависит от напряжения  $\text{CO}_2$ , поэтому по величине BB судят о метаболических нарушениях КОС; в норме BB составляет **48,0±2,0 ммоль/л**.

**Избыток или дефицит буферных оснований (Base Excess, BE)** – отклонение концентрации буферных оснований от нормального уровня, в норме этот показатель равен нулю, допустимые пределы колебаний – **0±2,3 ммоль/л**. При повышении содержания буферных оснований величина BE становится положительной (избыток оснований), при снижении – отрицательной – дефицит оснований. **Величина BE является наиболее информативным показателем метаболических нарушений**; дефицит оснований, выходящий за пределы колебаний, свидетельствует о наличии метаболического ацидоза, избыток – о метаболическом алкалозе.

**Стандартные бикарбонаты (SB)** – концентрация бикарбонатов в крови при стандартных условиях (рН 7,4;  $P_{\text{CO}_2}$  40 мм.рт.ст.; t 37°C;  $\text{SO}_2$  100%).

**Истинные (актуальные) бикарбонаты (AB)** (табл. 7, 8) – концентрация бикарбонатов в крови при конкретных условиях среды. Оба этих показателя характеризуют бикарбонатную буферную систему, в норме они совпадают, составляя **24,0±2,0 ммоль/л**; при метаболическом ацидозе их количество уменьшается и увеличивается при метаболическом алкалозе.

**Метаболический ацидоз** развивается при накоплении в крови нелетучих кислот, что наблюдается при тканевой гипоксии, нарушении микроциркуляции, кетоацидозе, почечной и печеночной недостаточности, шоке, диарее, отравлении этанолом, этиленгликолем или аспирином, передозировке мочегонных. При этом отмечается уменьшение рН, снижение содержания буферных оснований, стандартных и истинных бикарбонатов, а величина ВЕ имеет знак «минус». Если нет компенсаторной гипервентиляции или гиповентиляции, обусловленной поражением легких и усугубляющей ацидотические сдвиги,  $P_{CO_2}$  остается в норме.

Параметры нарушения кислотно-основного состояния и схематическое их изображение при ацидозе и алкалозе предложены Воробьевой З.В. и представлены в таблицах 7, 8.

Таблица 7

### Нарушения кислотно-основного состояния

Показатель	норма	Респираторный ацидоз	Метаболический ацидоз	Респираторный алкалоз	Метаболический алкалоз
рН	7,35-7,45	<7,35	<7,35	>7,45	>7,45
ВЕ, ммоль/л	0±2,3	0±2,3	<-2,3	0±2,3	>2,3
$P_{aCO_2}$ мм.рт.ст.	35-45	>45	35-45	<35	35-45

Таблица 8

### Изменение показателей КЩС при ацидозе и алкалозе

Тип нарушения	рН	$pCO_2$	Избыток оснований	$[HCO_3^-]$
Респираторный ацидоз	↓	↑	↑ или N	↑ или N
Респираторный алкалоз	↑	↓	↓ или N	↓ или N
Метаболический ацидоз	↓	↓ или N	↓	↓
Метаболический алкалоз	↑	↑ или N	↑	↑

*Примечание: нормальные значения наблюдаются при компенсированных формах*

К **метаболическому алкалозу** могут приводить тяжелые электролитные нарушения (неукротимая рвота с потерей кислого желудочного содержимого, промывание желудка), чрезмерное употребление щелочных веществ с пищей, гипокалиемия, неадекватная вентиляция. При этом увеличивается значение

pH, повышается концентрация ВВ, SB, АВ, величина ВЕ имеет знак «плюс»; дыхательная компенсация при этом бывает выражена слабо (табл. 7, 8).

**Респираторный алкалоз** возникает в результате произвольной и непроизвольной гипервентиляции. У здоровых людей он может наблюдаться в условиях высокогорья, при длительном беге, эмоциональном возбуждении; респираторный алкалоз может возникать у пациентов с легочной или сердечной одышкой при отсутствии условий для задержки  $\text{CO}_2$  в легких (рестриктивные нарушения, левожелудочковая сердечная недостаточность), при ИВЛ. Он сопровождается повышением pH, снижением  $\text{P}_{\text{CO}_2}$ , компенсаторным уменьшением концентрации бикарбонатов, буферных оснований и нарастанием их дефицита. При выраженной гипокапнии ( $\text{P}_{\text{CO}_2}$  20-25 мм.рт.ст.) и респираторном алкалозе может наступить потеря сознания и возникают судороги; особенно тяжело эти нарушения протекают при гипоксической гипоксии (табл. 7-8).

**Респираторный ацидоз** развивается на фоне общей и альвеолярной гиповентиляции, в том числе – при угнетении дыхательного центра, нейропатии, травме, использовании миорелаксантов. При тяжелой ДН, связанной с патологией легких, компенсаторное увеличение общей вентиляции не устраняет альвеолярную гиповентиляцию; величина pH при этом снижается, а напряжение  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  в крови повышается. При значительном и быстром увеличении  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  (более 70 мм.рт.ст.) (например, при астматическом статусе) может развиваться гиперкапническая кома. Гиперкапния и респираторный ацидоз могут быть следствием пребывания человека в атмосфере с повышенным содержанием углекислого газа (табл. 7, 8).

При хронически развивающемся дыхательном ацидозе помимо повышения  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  и снижения pH наблюдается компенсаторное увеличение бикарбонатов и буферных оснований, ВЕ имеет знак «+».

При хронических заболеваниях легких может развиваться и метаболический ацидоз, что может быть связано с хроническим воспалением, гипоксемией, недостаточностью кровообращения. Метаболический и респираторный ацидоз нередко сочетаются, приводя к **смешанному ацидозу** (табл. 7, 8).

Первичные сдвиги КОС не всегда можно отличить от компенсаторных вторичных: обычно компенсаторные показатели КОС выражены больше, чем компенсаторные и первые определяют направление сдвига pH. Поэтому во избежание ошибок необходимо наряду с оценкой всех компонентов КОС учитывать  $\text{P}_{\text{aO}_2}$  и клиническую картину заболевания.

Определение pH осуществляют электрометрическим способом с использованием стеклянного электрода, чувствительного к ионам водорода. Для определения  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  с 1956г. используется микрометод Аструпa, основанный на линейной зависимости логарифма концентрации  $\text{CO}_2$  и pH крови по эквilibрации пробы крови с двумя газовыми смесями  $\text{CO}_2$  (4% и 8%); по кривой эквilibрации также рассчитываются ВВ, ВЕ, АВ и SB с помощью номограмм Зиггаард-Андерсена. Позднее в практику был внедрен электрод Северингхауса, который позволял прямым способом определять напряжение  $\text{CO}_2$  в крови, а метаболические составляющие КОС получали с помощью номограмм. Исследуется артериализованная капиллярная кровь из кончика прогретого пальца (не более 0,2 мл). Для оценки КОС используются приборы с микрокомпьютерами, которые позволяют получать результаты и в автоматизированном виде.

## IX. Определение биологических маркеров при заболеваниях бронхолегочной системы у детей

Ведется интенсивный поиск высокочувствительных методов исследования биологических маркеров, быстрых в исполнении и необременительных для пациентов, позволяющих усовершенствовать диагностику респираторных заболеваний, в том числе - на самых ранних стадиях, избежать сложных инвазивных исследований, снизить затраты на них, улучшить прогноз вследствие раннего начала терапии. Многие болезни легких, включая бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких, бронхоэктазы, муковисцидоз, интерстициальные заболевания легких, характеризуются хроническим воспалением и оксидантным стрессом. Оценка выраженности воспаления важна для ранней диагностики, определения тяжести течения, эффективности противовоспалительной терапии заболеваний органов дыхания. «Золотым стандартом» оценки воспаления в стенке бронхов является фибробронхоскопия с выполнением биопсии. Для получения нелетучих медиаторов и маркеров воспаления в дыхательных путях требуется проведение инвазивных методов исследования, таких как бронхоальвеолярный лаваж и получение индуцированной мокроты. Эти процедуры не могут проводиться повторно через короткий промежуток времени, особенно у тяжелых больных, детей и в амбулаторной практике. Также показано, что индуцирование мокроты ингаляцией гипертонического раствора хлорида натрия может приводить к бронхоконстрикции.

В то же время, для мониторинга течения воспаления дыхательных путей применяются такие неинвазивные маркеры, как *оксид азота (NO)*, *оксид углерода (CO)*, *пероксид водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)* выдыхаемого воздуха и др. Эти эндогенные вещества активно продуцируются клетками воспаления – эозинофилами, нейтрофилами, макрофагами, а также эпителием дыхательных путей. В выдыхаемом воздухе могут определяться различные газы, такие как оксид азота, оксид углерода, этан, пентан и гидрокарбонаты; тяжелые нелетучие субстанции (медиаторы воспаления, цитокины, оксиданты) могут быть определены в конденсате выдыхаемого воздуха, что открывает новые перспективы для исследования выдыхаемого воздуха.

Различные метаболиты определяются непосредственно в выдыхаемом воздухе или в его конденсате. Первый способ более предпочтителен, так как обладает высокой воспроизводимостью, чувствительностью, не имеет возрастных ограничений и быстр в исполнении. Характерные изменения концентрации вышеупомянутых маркеров выявлены при различных заболеваниях легких, что позволяет использовать их в целях дифференциальной диагностики, для объективизации оценки степени тяжести и контроля эффективности проводимой терапии.

## Анализ конденсата выдыхаемого воздуха

Анализ конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) является простым и неинвазивным методом оценки степени воспаления в дыхательных путях, дифференциальной диагностики легочных заболеваний, мониторинга эффективности проводимого лечения. Исследование конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) является одним из направлений в пульмонологии и активно внедряется в клиническую практику.

Конденсат выдыхаемого воздуха получают путем охлаждения или замораживания выдыхаемого воздуха. Обнаруживаемые изменения состава конденсата и выдыхаемых маркеров отражают нарушения, которые происходят в жидкостном слое, выстилающем поверхность бронхиального дерева. Жидкость, выстилающая тонким слоем нижние отделы дыхательных путей, содержит в своем составе, как нелетучие, так и более 200 испаряющихся веществ. Они составляют первую линию защиты от оксидантов окружающей среды, поступающих с вдыхаемым воздухом (табачный дым, озон, окислы азота), аллергенов, микробной и бактериальной инфекции. Качественные и количественные характеристики этих соединений отражают повреждение дыхательных путей, воспалительные изменения, эффект лечения. Происхождение молекул, определяемых в КВВ, различно. Они могут быть первоначально локализованы в ротовой полости и глотке, в трахеобронхиальной системе и в альвеолах. Пропорциональный вклад их в измеряемый в конденсате уровень того или иного соединения недостаточно исследован. Основные нелетучие компоненты этой жидкости являются метаболическими продуктами клеток, выстилающих воздухопроводящие пути.

Метод получения конденсата выдыхаемого воздуха является неинвазивным, не оказывает влияния на функцию легких и воспаление. Для получения 1-3 мл конденсата необходимо 10-15 минут спокойного дыхания. В литературе описаны различные методы сбора конденсата. Самым распространенным является тот, когда испытуемый дышит через специальный ротовой мундштук, снабженный клапаном. Клапан не позволяет смешиваться вдыхаемому и выдыхаемому воздуху. Во время выдыхания воздух поступает в конденсор, который охлаждается таящим льдом или рефрижераторным устройством (Eco Screen, Jaeger, Germany) (рис.21).



**Рис. 21.** Получение КВВ с помощью прибора Eco Screen (Jaeger, Germany)

Сохранение низкой температуры в период сбора конденсата важно, поскольку это препятствует разрушению некоторых маркеров, например, 8-изопростана или лейкотриенов. Для получения 1-3 мл конденсата обычно требуется 10-15 мин. Количество КВВ зависит от количества воздуха, выдыхаемого в единицу времени (минутный объем), температуры выдыхаемого воздуха и влажности. Загрязнение слюной может оказывать влияние на уровень различных маркеров в КВВ. Так, присутствие большого количества эйкозаноидов в слюне у детей при обострении астмы или нитритов/нитратов после принятия пищи с большим количеством этих соединений может оказывать влияние на уровень эйкозаноидов или маркеров метаболизма окиси азота в конденсате. При сборе конденсата необходим постоянный контроль загрязнения его слюной, например, по определению активности альфа-амилазы. К имеющимся недостаткам этого метода относится, прежде всего, отсутствие стандартной методики сбора КВВ. Нет гарантии, что во время конденсации выдыхаемых паров с образующихся капелек жидкости происходит испарение воды. Для правильного получения КВВ аппарат для его сбора следует испытывать с помощью аэрозольных растворов, содержащих известные концентрации определяемых веществ. Еще одним недостатком является отсутствие специфичности КВВ для какого-то определенного анатомического образования. Конденсат содержит частицы жидкости, выстилающей нижние отделы дыхательных путей и альвеолы, но не определен относительный вклад этих структур. Требуется уточнения и вопрос, из какого именно отдела нижних дыхательных путей происходят аэрозольные частицы.

В конденсате выдыхаемого воздуха обнаружены нелетучие соединения, включая белки, липиды и оксиданты. Первые исследования по выявлению поверхностно-активных свойств конденсата выдыхаемого воздуха, в том числе легочного сурфактанта, были проведены в нашей стране Г.И. Сидоренко в 1980 г., М.В. Курик в 1987 г. Эндогенные окислительные процессы дыхательных путей можно определять с помощью измерения рН КВВ. Число субстанций, определяемых в конденсате выдыхаемого воздуха, неуклонно растет. Основные из них – медиаторы воспаления и оксиданты.

**Перекись водорода ( $H_2O_2$ )** продуцируется воспалительными клетками (эозинофилами, нейтрофилами и макрофагами). Избыток  $H_2O_2$  оказывает цитотоксическое действие на бронхиальный эпителий, способствует высвобождению медиаторов воспаления и развитию гиперреактивности бронхов. В составе КВВ взрослых людей обнаружена более высокая концентрация  $H_2O_2$ , чем у детей. С другой стороны, у здоровых детей не было корреляции между уровнем выдыхаемой  $H_2O_2$  и возрастом, половой принадлежностью и состоянием функциональной способности легких.

Концентрация  $H_2O_2$  в конденсате выдыхаемого воздуха увеличена по сравнению со здоровыми людьми у взрослых больных бронхиальной астмой и у детей с обострением и ремиссией бронхиальной астмы. Имеется взаимосвязь между выдыхаемой  $H_2O_2$  и количеством эозинофилов в мокроте, гиперреактивностью воздухопроводящих путей при бронхиальной астме различной степени тяжести. Увеличение содержания  $H_2O_2$  в конденсате выдыхаемо-

го воздуха у больных с бронхиальной астмой коррелирует со снижением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>). Концентрация H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> сохраняется повышенной у больных с тяжелым нестабильным течением астмы, в то время как уровень выдыхаемого оксида азота (NO) у таких больных после лечения глюкокортикостероидами снижался. В качестве причины обнаруженной закономерности предполагается, что нейтрофилы, которые преобладают в бронхах, особенно при тяжелой бронхиальной астме, продуцируют увеличенное количество супероксидных радикалов.

Концентрация H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в конденсате выдыхаемого воздуха повышена в 5 раз у курильщиков по сравнению с некурящими. Сигаретный дым вызывает поступление нейтрофилов и других клеток, участвующих в формировании воспалительного процесса, в нижние отделы дыхательных путей. Эти клетки продуцируют H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, уровень которой в КВВ курящих людей был в 5 раз выше, чем у некурящих.

Еще больше уровень H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в КВВ повышается при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Интересно, что хотя курение рассматривают как наиболее частую причину развития ХОБЛ, это заболевание встречается только у 10% - 20% курящих людей. При этом нет существенных различий уровня H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> при ХОБЛ между курящими и теми, кто никогда не курил. Таким образом, признавая тот факт, что окислительный стресс характерен для ХОБЛ, вряд ли его происхождение всегда обусловлено курением. У взрослых больных с клинически стабильным муковисцидозом не выявлено изменений H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в конденсате выдыхаемого воздуха. Повышение концентрации H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в конденсате выдыхаемого воздуха по сравнению со здоровыми обнаружено у пациентов с бронхоэктазами. Увеличенный уровень H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в конденсате выдыхаемого воздуха обнаружен у больных с респираторным дистресс-синдромом и у больных с раком легкого после лобэктомии и пульмонэктомии, что рассматривается как проявление оксидантного стресса.

**Эйкозаноиды** – метаболиты арахидоновой кислоты – являются медиаторами воспаления, ответственными за сокращение гладкой мускулатуры, вазоконстрикцию/вазодилатацию, повышение сосудистой проницаемости, гиперсекрецию слизи, кашель и приток воспалительных клеток. К ним относятся простагландины, тромбоксан, изопростаны и лейкотриены (ЛТ). Неинвазивное определение и анализ этих медиаторов в конденсате выдыхаемого воздуха более эффективны, чем анализ крови, мочи.

**Изопростаны** являются продуктами свободнорадикального окисления арахидоновой кислоты. Они служат не просто маркерами липоперекисных процессов, но и сами обладают биологической активностью. В частности, они могут выполнять роль посредников в воздействии на клетки продуктов окислительного стресса. Они осуществляют взаимосвязь между обменом активных форм кислорода и азота. Значение изопростанов как потенциальных маркеров при бронхиальной астме, видимо, проявилось тогда, когда в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) у таких больных при проведении проб на выявление аллергена, было обнаружено повышение концентрации F<sub>2</sub>-изопростанов. При тяжелом течении, независимо от проводимого ле-

чения глюкокортикостероидами, его концентрация превышает норму в 3 раза. Отсутствие эффекта от применения глюкокортикостероидов на уровень выдыхаемого 8-изопростана объясняют тем обстоятельством, что они вообще малоэффективны в ингибировании окислительного стресса. С другой стороны, это же свойство дает изопростанам преимущество служить в качестве маркеров выбора при оценке тяжести окислительного стресса у больных бронхиальной астмой.

Для интерстициальных заболеваний легких, таких как идиопатический фиброзирующий альвеолит, фиброзирующий альвеолит с системным склерозом, характерно развитие окислительного стресса, поэтому следует ожидать изменения уровня изопростанов в составе КВВ таких больных. Такова перспектива будущих разработок. Она подкрепляется тем обстоятельством, что в БАЛЖ при этих заболеваниях обнаруживается увеличенный уровень 8-эпипростагландина F<sub>2</sub>. Для муковисцидоза также характерны наличие окислительного стресса в клетках, локализованных в воздухопроводящих путях, разобщение антиоксидантной защитной системы (низкий уровень глутатиона и повышенный 8-изопростанов в плазме крови, увеличение концентраций лейкотриена В<sub>4</sub> в БАЛЖ).

При бронхиальной астме, ХОБЛ и муковисцидозе в клетках усилена экспрессия циклоксигеназы-2, ответственной за образование Пг и тромбоксанов. Некоторые из этих *простагландинов* (Пг) обладают противовоспалительным действием, а другие, к примеру, ПгE<sub>2</sub>, предотвращают образование активных форм азота в клетках. Будучи введенными ингаляционным путем, они способны снижать уровень выдыхаемого оксида азота (NO) у больных БА.

К *лейкотриенам* относится семейство медиаторов липидной природы, образующихся из арахидоновой кислоты с помощью фермента - 5-липоксигеназы. Все они обладают провоспалительным действием и принимают участие в формировании бронхиальной астмы. Лейкотриены, связанные с остатком аминокислоты – цистеина (ЛтC<sub>4</sub>, ЛтD<sub>4</sub>, ЛтE<sub>4</sub>) образуются в разных клетках (тучных клетках, макрофагах, эозинофилах). Они обладают способностью вызывать сокращение гладких мышц бронхиальной стенки, стимулировать секрецию слизи и уменьшать мукоцилиарный клиренс. Вместе с тем, им присущи сосудорасширяющее действие и способность увеличивать проницаемость сосудистой стенки, облегчая проникновение эозинофилов в воздухоносные пути. Они стимулируют выделение окиси азота из нейтрофилов человека и проявляют хемотактическую активность к нейтрофилам. В КВВ здоровых людей и больных бронхиальной астмой удалось определить концентрацию ЛтB<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub> и F<sub>4</sub>. Даже при легком течении бронхиальной астмы уровень некоторых из них был увеличен.

Имеющаяся информация относительно *концентрации белков* и их идентификации в конденсате выдыхаемого воздуха весьма противоречива. Белок КВВ происходит, главным образом, из носоглотки и только частично - из нижних отделов дыхательных путей. Среди белков, обнаруженных у разных групп больных, выявляются: ИЛ-1b, ИЛ-6, фактор некроза опухолей-α, ре-

цепторного белка для ИЛ-2. При муковисцидозе уровень белка в конденсате зависит от течения заболевания.

Среди различных методов, которые используются для измерения *перекисного окисления липидов (ПОЛ)* в биологическом материале, наиболее простым, но наименее специфичным является метод определения продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой.

В конденсате выдыхаемого воздуха определяются *метаболиты* такого активного вещества, как *оксид азота (NO)*, который реагирует с супероксиданионом с образованием пероксинитрита или - с серосодержащими биомолекулами, такими как цистеин и глутатион, с образованием S-нитрозотиолов. Промежуточные продукты обмена NO, в частности пероксинитрит, могут вызывать ковалентную модификацию структуры различных биомолекул. В составе КВВ определяются нитрозо- и нитропроизводные типа 3-нитротирозина. Это позволяет получить информацию о состоянии метаболизма NO и его роли в воспалительном процессе воздухопроводящих путей и окислительном стрессе. В КВВ больных бронхиальной астмой определяется высокий уровень нитритов, что обосновывает необходимость использования данного теста в качестве «домашнего» маркера обострения БА. В трахеальной жидкости детей с дыхательной недостаточностью, страдающих бронхиальной астмой определяется чрезмерно низкий уровень S-нитрозотиолов. Учитывая то обстоятельство, что S-нитрозотиолы обладают бронхорасширяющим действием, увеличение их уровня могло бы послужить целью для создания нового подхода к терапии бронхиальной астмы.

У больных муковисцидозом, как в период стабилизации патологического процесса, так и в период обострения, в КВВ повышен уровень нитритов и нитратов, но концентрация NO при этом не увеличена. Наиболее вероятным объяснением такой особенности является сниженная диффузия NO через большие объемы секретов, обладающих повышенной вязкостью у больных муковисцидозом.

Концентрация нитритов, так и выдыхаемого NO, может зависеть от степени закисления содержимого дыхательных путей. Кортикостероидная терапия больных с тяжелой БА приводит к *изменению pH* в воздухопроводящих путях. Поэтому в конденсате выдыхаемого воздуха у таких больных растет уровень нитритов, а концентрация выдыхаемого NO снижается. Она остается все еще выше, чем у здоровых людей, но меньше, чем у больных с нетяжелой бронхиальной астмой до начала курса лечения.

Таким образом, измерение концентрации *нитритов в конденсате выдыхаемого воздуха* у больных бронхиальной астмой и муковисцидозом дает не меньшую информацию, чем измерение концентрации выдыхаемого NO. Вместе с тем, сама процедура измерения NO требует тока воздуха с постоянной скоростью. Если у взрослых людей это достижимо, то в педиатрической практике представляет определенное препятствие, особенно у маленьких детей. В таких случаях сбор и исследование КВВ может стать процедурой выбора.

В конденсате выдыхаемого воздуха определяют **более 100 химических соединений**, в том числе показатели липидного, белкового, углеводного обмена, мочевую и щавелевую кислоты, острофазовые реагенты (С-реактивный белок, серомукоид), микроэлементы и др. Увеличение содержания **ацетилхолина, серотонина и гистамина** в конденсате выдыхаемого воздуха связано с тяжестью воспаления дыхательных путей, бронхиальной обструкцией и бронхиальной гиперреактивностью при бронхиальной астме и остром бронхите. В конденсате выдыхаемого воздуха у больных атопической бронхиальной астмой имеется низкая концентрация **магния** и увеличенный уровень **кальция**. У больных с муковисцидозом в конденсате выдыхаемого воздуха увеличен уровень **натрия и хлорида**.

Одним из механизмов развития бронхоспазма при бронхиальной астме является увеличение осмолярности жидкости в нижних отделах дыхательных путей после физической нагрузки. Гиперосмолярность выполняет роль триггера тучных клеток, затем развивается бронхоспазм. Отсюда вытекает важность **определения электролитов в конденсате выдыхаемого воздуха** для назначения адекватной терапии и контроля ее эффективности у таких больных.

Эндогенные окислительные процессы дыхательных путей можно определять с помощью **измерения рН КВВ**. При обострении бронхиальной астмы и ХОБЛ уровень рН КВВ ниже, чем при ремиссии этих заболеваний. После лечения у больных пневмонией рН увеличивается. рН КВВ является четким маркером активности воспаления в дыхательных путях при патологии органов дыхания. Динамическое определение уровня рН КВВ при заболеваниях легких можно использовать для оценки степени выраженности воспаления и эффективности проводимого противовоспалительного лечения.

Эти данные могут представлять определенный клинический интерес и требуют дальнейших комплексных исследований. Хочется надеяться, что КВВ в скором времени будет служить удобным инструментом в рутинной клинической практике для получения достоверной информации о процессах, протекающих в респираторной системе при различных заболеваниях легких.

### **Определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (Fe<sub>NO</sub>)**

Трудности раннего распознавания бронхиальной астмы у детей и подбора терапии у ряда пациентов диктуют необходимость расширения диагностических возможностей и поиска средств мониторинга эффективности лечения. Все большее распространение приобретает такой неинвазивный, безопасный и воспроизводимый у пациентов практически любого возраста метод исследования, как определение оксида азота в выдыхаемом воздухе.

Оксид азота (NO) – летучий газ, соединение азота с кислородом, обнаруживаемое в воздухе в концентрации от 1 до 600 ppb (1 ppb – part per billion - одна частица газа на 10<sup>9</sup> частиц воздушной смеси). Многочисленные исследования свидетельствуют о важнейшей биологической роли молекул оксида азота в качестве медиатора в организме животных и человека.

Уже с конца XIX века в медицине начали эмпирически использовать донаторы оксида азота (NO) (так, с 1879 г. применялся нитроглицерин для лечения стенокардии). Но только в последние 15-20 лет стали более ясными механизмы участия NO во многих физиологических и патофизиологических процессах в большинстве систем организма: сердечно-сосудистой (регуляция тонуса и структуры сосудов, антитромботическое действие), дыхательной (бронхорасширяющее действие), нервной (участие в регуляции тонуса гладких мышц сосудов, бронхов, пищеварительной и мочеполовой систем, возможный медиатор функции памяти и болевой рецепции), иммунной (регуляция воспаления и иммунной защиты). Новейшая эпоха по изучению роли NO началась в 1980г., когда был открыт эндотелиальный расслабляющий фактор. Им оказался NO, который продуцирует интактный эндотелий для расслабления сосудистой стенки в ответ на ацетилхолин. Ферменты NO-синтазы присутствуют во многих клетках организма: в эндотелии, нейронах, миоцитах сосудов, скелетных мышцах, миокарда, в тромбоцитах, фибробластах, иммунных клетках, нейтрофилах, тучных клетках, гепатоцитах. В 1998 году группа ученых была удостоена Нобелевской премии в области Медицины и Физиологии за открытие основных свойств NO.

В легких NO образуется в клетках эндотелия артерий и вен, нейронах неадренергической нехолинергической ингибирующей нервной системы (НАНХ), эпителиоцитах, макрофагах, нейтрофилах. В 1991 г. NO обнаружен в выдыхаемом воздухе у животных и здоровых людей, затем при помощи хемилюминесцентного анализатора были выявлены повышенные уровни NO в выдыхаемом воздухе у пациентов с бронхиальной астмой и бронхоэктазами, причем источником NO являлись нижние отделы респираторного тракта, а уровень NO оксида азота снижался при использовании глюкокортикостероидов и не изменялся при использовании бета-2-агонистов. Тогда зародилась мысль использовать неинвазивный способ определения уровня NO в выдыхаемом воздухе для диагностики и мониторинга активности этих заболеваний респираторного тракта, оценки противовоспалительного эффекта ингаляционных лекарственных препаратов.

Эндогенный NO образуется из аминокислоты аргинина при помощи NO-синтазы, которая существует в трех изоформах. Две конститутивные изоформы синтазы (cNOS) находятся в эндотелиальных клетках (eNOS) и в нейронах (nNOS), они активируются при увеличении концентрации внутриклеточного кальция в ответ на физиологические стимулы. Третья изоформа является индуцибельной (iNOS), она начинает синтезироваться в некоторых типах клеток в ответ на присутствие провоспалительных цитокинов и эндотоксина, причем эта индукция блокируется кортикостероидами. Все три изоформы NO-синтаз были обнаружены в респираторном тракте человека.

Высокие концентрации NO в околоносовых пазухах имеют защитное значение для слизистых оболочек верхних дыхательных путей, так как он токсичен для бактерий, вирусов и паразитов. В нижних отделах респираторного тракта NO играет сходную роль, в связи с тем, что быстрая экспрессия индуцибельной синтазы в эпителиоцитах может обеспечивать ответный ме-

ханизм неспецифической защиты респираторного тракта. NO непосредственным образом участвует в регуляции легочной гемодинамики, тонуса гладкомышечных клеток бронхов, функционирования реснитчатого эпителия. Высокие концентрации NO в дыхательных путях способны активировать свободно-радикальное повреждение тканей и вызывать экссудативно-пролиферативные изменения в них.

Принципиально оксид азота можно определять непосредственно при анализе воздушной смеси, выдыхаемой испытуемым, или измеряя концентрацию его метаболитов в конденсате выдыхаемого воздуха (сам оксид азота очень нестоек и быстро метаболизируется). Последняя методика более трудоемка и обладает низкой воспроизводимостью. Поэтому во всем мире предпочтение отдается первому варианту определения оксида азота в выдыхаемом воздухе ( $Fe_{NO}$ ). Измерение уровня  $Fe_{NO}$  является неинвазивным исследованием, безопасным и воспроизводимым у пациентов практически любого возраста, не требует времени для длительного анализа полученных результатов, что делает его особо ценным в педиатрической практике. В большинстве случаев  $Fe_{NO}$  измеряется газоанализаторами на основе метода хемилюминесценции (в стадии разработки находятся методики, основанные на лазерной абсорбционной спектроскопии и магнитно-резонансной спектроскопии). Получили распространение электрохимические газоанализаторы  $Fe_{NO}$ .

Газовые анализаторы способны определять концентрации  $Fe_{NO}$  менее 1 частицы на  $10^9$  частиц газовой смеси, что достаточно для исследований выдыхаемого воздуха. В норме самые высокие концентрации  $Fe_{NO}$  обнаруживаются в верхних отделах респираторного тракта (до 1000 ppb в носоглотке и околоносовых пазухах), наименьшие (около 7 ppb) – в нижних отделах дыхательных путей, что подтверждено при обследовании пациентов с трахеостомой. В среднем, уровень  $Fe_{NO}$  у здоровых лиц колеблется от 10 до 20 ppb при соблюдении стандартов измерений, рекомендованных американским торакальным и европейским респираторным обществами (ATS/ERS). Помимо стационарных газоанализаторов, существуют портативные приборы для мониторинга уровня  $Fe_{NO}$  в домашних условиях у пациентов с бронхиальной астмой.

Не было выявлено связи уровня  $Fe_{NO}$  с полом, возрастом, циркадными ритмами, содержанием NO в атмосфере. Но при инфекциях верхних дыхательных путей уровень  $Fe_{NO}$  увеличен, что может быть отражением индукции NO-синтаз вирусом.

Физическая нагрузка влияет на уровень  $Fe_{NO}$  комплексно: с увеличением нагрузки он прогрессирующе падает, однако, с учетом поправки на гипервентиляцию, наоборот происходит рост синтеза  $Fe_{NO}$ . Гипервентиляция в покое также вызывает увеличение  $Fe_{NO}$ , хотя и меньше, чем физическая нагрузка.

У курящих имеются более низкие уровни  $Fe_{NO}$  по сравнению с некурящими, причем, существует тесная связь с числом выкуриваемых сигарет вследствие торможения синтеза NO в дыхательных путях по типу обратной связи, так как при курении выделяется огромное количество экзогенного NO.

Оксид азота играет важную роль в механизмах биения ресничек, поэтому торможение образования эндогенного NO в респираторном тракте может способствовать нарушению мукоцилиарного клиренса и повышению восприимчивости к инфекциям нижних дыхательных путей.

Уровень Fe<sub>NO</sub> может быть снижен при легочной гипертензии, первичной цилиарной дискинезии, муковисцидозе, пневмонии, активном и пассивном курении, бронхоспазме, при ВИЧ-инфекции, серповидно-клеточной анемии, после спирометрических маневров, при употреблении кофеина, алкоголя и при лечении глюкокортикостероидами. В то же время, нарастание уровня Fe<sub>NO</sub> в разной степени возможно при бронхиальной астме, физической нагрузке, задержке дыхания, остром респираторном заболевании, обострении бронхоэктатической болезни, аллергическом рините, фиброзирующем альвеолите, легочном туберкулезе, реакции отторжения легочного трансплантата, саркоидозе, системной красной волчанке с поражением легких, хроническом бронхите, при циррозе печени и при употреблении высоконитратной пищи.

Оксид азота является одним из **маркеров аллергического воспаления** дыхательных путей и может использоваться для диагностики и лечения такого распространенного и тяжелого заболевания, как бронхиальная астма.

В патогенезе бронхиальной астмы (БА) основную роль отводят хроническому аллергическому воспалению, обуславливающему развитие бронхоспазма вследствие повышения чувствительности эпителия бронхов к аллергенам и неспецифическим раздражителям. Неоспоримо, что бронхиальная астма всегда развивается на аллергической (иммунной) основе. При этом в тканях дыхательных путей увеличивается количество активированных эозинофилов, тучных клеток и Т-лимфоцитов, в результате чего развивается повреждение эпителия, его отек, повышенная секреция слизи и спазм гладкой мускулатуры, что ведет к клиническим проявлениям БА и играет важнейшую роль в ремоделировании слизистой оболочки бронхов.

Уровень Fe<sub>NO</sub> у пациентов с БА значительно превышает таковой у здоровых людей, а также у пациентов с другими заболеваниями респираторного тракта. Повышенная концентрация Fe<sub>NO</sub> является следствием эозинофильной активации на фоне хронического воспаления в нижних дыхательных путях, что подтверждено морфологическими исследованиями эпителия.

Оксид азота выполняет определенную роль в поддержании аллергического воспаления респираторного тракта при БА: он оказывает влияние на Th1/Th2-баланс, селективно угнетая Th1-лимфоциты; участвует в регуляции синтеза провоспалительных цитокинов альвеолярными макрофагами, непосредственно поддерживая процесс ремоделирования бронхов. Синтез NO эпителиальными клетками в воздухоносных путях специфичен по отношению к atopическому воспалению.

В формировании различных фаз иммунного ответа участвуют разные типы клеток. Так, в раннюю фазу воспаления увеличивается количество нейтрофилов в дыхательных путях, в позднюю – Т-лимфоцитов и эозинофилов, что сопровождается увеличением уровня Fe<sub>NO</sub>. После ингаляции причинно-значимого аллергена выделение NO во время ранней фазы ответа у больных

бронхиальной астмой не меняется, но прогрессивно повышается во время поздней фазы иммунного ответа. При отсутствии реакции поздней фазы у пациентов не изменяется синтез NO, что объясняется необходимостью предварительной продукции NO-синтазы под воздействием провоспалительных цитокинов.

Антиген-индуцированная гиперчувствительность дыхательных путей у больных бронхиальной астмой связана с увеличением продукции NO в результате активации индуцибельной NO-синтазы (iNOS) в клетках эпителия и воспалительного инфильтрата. Оксид азота, продуцируемый в небольших количествах под действием конститутивной NO-синтазы (cNOS), представленной нейрональной (nNOS) и эндотелиальной (eNOS) изоформами, ведет к цГМФ-зависимой релаксации гладкой мускулатуры бронхов; в то же время высокие концентрации NO, синтезируемые iNOS, обладают провоспалительным и бронхоконстрикторным эффектом. При воспалении экспрессия iNOS и, соответственно, продукция  $Fe_{NO}$ , зависят от функционирования нейрональной NO-синтазы (nNOS). Кроме того, eNOS, локализованная в сосудах респираторного тракта, также способна подавлять синтез  $Fe_{NO}$ .

Существует генетическая гетерогенность активности NO-синтаз, что может обуславливать особенности клинического течения и разную степень тяжести бронхиальной астмы, определяя прогноз течения данного заболевания.

Несмотря на то, что повышение уровня  $Fe_{NO}$  связывают с эозинофильной активацией, точная роль NO в развитии симптомов БА до конца не определена. При БА повышенные концентрации NO по механизму обратной связи угнетают синтез провоспалительных цитокинов, оказывая бронхопротективный эффект. Однако, обратная сторона этой, по сути, адаптивной реакции заключается в том, что NO в больших количествах, являясь высокоактивным соединением, способен вызывать каскад свободнорадикального повреждения клеток, ведущий к усугублению воспаления. Возможно, что у больных тяжелой БА преобладает как раз такой механизм прогрессирования заболевания, отчасти обусловленный еще и дефицитом тимоловых групп, необходимых для поддержания бронходилатации. Кроме того, дисбаланс нитратов и pH среды в клетках дыхательных путей при избыточном синтезе оксида азота также может играть определенную роль в патогенезе бронхиальной астмы.

Имеется тесная взаимосвязь между уровнем  $Fe_{NO}$  и эозинофилией, а также содержанием общего IgE и эозинофильного катионного белка (ECP) в сыворотке крови. Кроме того, существуют тесные взаимосвязи между уровнем  $Fe_{NO}$  и маркерами, непосредственно подтверждающими воспалительные изменения дыхательных путей (содержанием эозинофилов в мокроте, полученной при бронхоскопической биопсии и бронхоальвеолярном лаваже; степенью утолщения базальной мембраны бронхов и выраженностью бронхиальной гиперреактивности). В сравнении с этими методиками, определение  $Fe_{NO}$  является значительно более безопасной, неинвазивной и хорошо переносимой процедурой.

Качество жизни пациентов с БА значительно снижается по мере увеличения уровня  $Fe_{NO}$ .

Эндогенный оксид азота у человека является важным бронхорасширяющим нейротрансмиттером и мощным вазодилататором, но роль его в регуляции вентиляционно-перфузионных отношений и бронхиальной проходимости окончательно не ясна. NO поддерживает бронхоконстрикцию при бронхоспазме, провоцируемом физической нагрузкой.

С помощью определения уровня  $Fe_{NO}$  удалось подтвердить высокую противовоспалительную активность глюкокортикостероидов и отсутствие таковой у любых бета-2-агонистов при лечении БА. Глюкокортикостероиды снижают активность ядерного фактора каппа-B, являющегося ключевым регулятором экспрессии индуцибельной NO-синтазы. Это приводит к уменьшению уровня  $Fe_{NO}$  и сопровождается снижением бронхиальной гиперреактивности (тест PC20 с гистамином) и количества эозинофилов в мокроте, нарастанием бронхиальной проходимости (увеличение  $FEV_1$ ) и клиническим улучшением у больных с БА. Противовоспалительный ответ в виде снижения уровня  $Fe_{NO}$  является быстрым и дозозависимым.

В начальной стадии находятся исследования по применению ингибиторов индуцибельной NO-синтазы с противовоспалительной целью у пациентов с БА.

При назначении базисной терапии БА чрезвычайно важна приверженность рекомендованному врачом лечению (т.н. комплайнс). При опросе значительная часть пациентов с БА преувеличивает реально используемые дозы ИГКС, что часто является причиной обострений заболевания. Установлена связь между уровнем  $Fe_{NO}$  у больных, получающих ИГКС, и степенью комплайнса, в связи с чем делаются попытки оценивать приверженность назначаемой терапии при БА с помощью мониторинга этого показателя.

Одной из основных целей базисной терапии БА является профилактика обострений заболевания. Для пациента и врача наиболее важно выявить начальные, предшествующие клинике, признаки грядущего ухудшения состояния и вовремя предотвратить его. Одним из ранних маркеров возможного обострения БА может являться повышение уровня  $Fe_{NO}$ . Для той части взрослых, у которых в детстве были симптомы БА, повышенный уровень  $Fe_{NO}$  в период клинической ремиссии является фактором риска возобновления этого заболевания в другие периоды жизни. Кроме того, анализ уровня  $Fe_{NO}$  в качестве маркера эффективности противовоспалительной терапии рекомендуется использовать для подбора индивидуальных схем лечения БА.

Измерение  $Fe_{NO}$  может оказаться полезным для дифференциации БА от других респираторных заболеваний. Так, повышение  $Fe_{NO}$  в сочетании с положительными тестами на бронхиальную гиперреактивность и снижением  $FEV_1$  с высокой вероятностью (с чувствительностью около 80% и такой же специфичностью) свидетельствует о наличии БА.

Достаточно успешными оказались попытки использования  $Fe_{NO}$  в эпидемиологических исследованиях для изучения распространенности среди населения бронхиальной астмы и факторов, на нее влияющих, а также обосно-

вание экономической эффективности лечения этого заболевания под контролем уровня Fe<sub>NO</sub>.

Таким образом, определение Fe<sub>NO</sub> является достоверным маркером аллергического воспаления дыхательных путей, что открывает возможность использования его для диагностики БА, оценки эффективности противовоспалительной терапии и степени комплайнса при этом заболевании, особенно в педиатрической практике.

Повышенные уровни Fe<sub>NO</sub> также были обнаружены у взрослых пациентов с бронхоэктатической болезнью, причем уровень Fe<sub>NO</sub> был связан с выраженностью заболевания, оцениваемой по данным компьютерной томографии. Повышенный уровень Fe<sub>NO</sub> при этом состоянии может отражать текущее воспаление в нижних дыхательных путях и использоваться для мониторинга активности процесса.

Напротив, при муковисцидозе уровень Fe<sub>NO</sub> значительно ниже, чем у здоровых лиц, в результате пониженной продукции или повышенного распада NO. Определение уровня Fe<sub>NO</sub> предложено использовать в качестве маркера для тестирования младенцев с подозрением на муковисцидоз.

Измерение уровня Fe<sub>NO</sub> может оказаться полезным в диагностике первичной цилиарной дискинезии. У пациентов с этим заболеванием во много раз снижен уровень Fe<sub>NO</sub> (особенно наглядно это продемонстрировано при назальном измерении оксида азота). Причиной экстремально низкой выработки NO в дыхательных путях служит врожденный дефект индуцибельной NO-синтазы в эпителиальных клетках у таких пациентов. Измерение уровня Fe<sub>NO</sub> является высокоспецифичным и может служить идеальным скрининговым тестом для выявления пациентов с подозрением на первичную цилиарную дискинезию.

В заключение следует подчеркнуть, что измерение уровня Fe<sub>NO</sub> является одним из простых, надежных и неинвазивных способов исследования дыхательных путей, который позволяет зачастую не только верифицировать диагноз, но и осуществлять индивидуальный подбор необходимой терапии, контроль за выполнением врачебных рекомендаций и прогнозировать возможные обострения.

Преимуществами этого метода исследования являются неинвазивность, быстрота исполнения, безопасность, высокая воспроизводимость и специфичность, а также отсутствие возрастных ограничений, что позволяет рекомендовать его для широкого внедрения в клиническую практику. Следует отметить, что данный способ неинвазивного мониторинга воспаления дыхательных путей с помощью определения уровня Fe<sub>NO</sub> у пациентов с бронхиальной астмой находит все большее распространение в мире (сейчас он успешно используется в 15 странах), в том числе – в качестве инструмента для индивидуальной оптимизации базисной терапии этого заболевания.

**Показаниями** к определению уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе является наличие хронических жалоб со стороны бронхолегочной системы. У пациентов с бронхиальной астмой целесообразно проводить динами-

ческий мониторинг уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе для контроля эффективности базисной терапии.

**Абсолютных противопоказаний** данный метод исследования не имеет, поскольку является неинвазивным и безопасным.

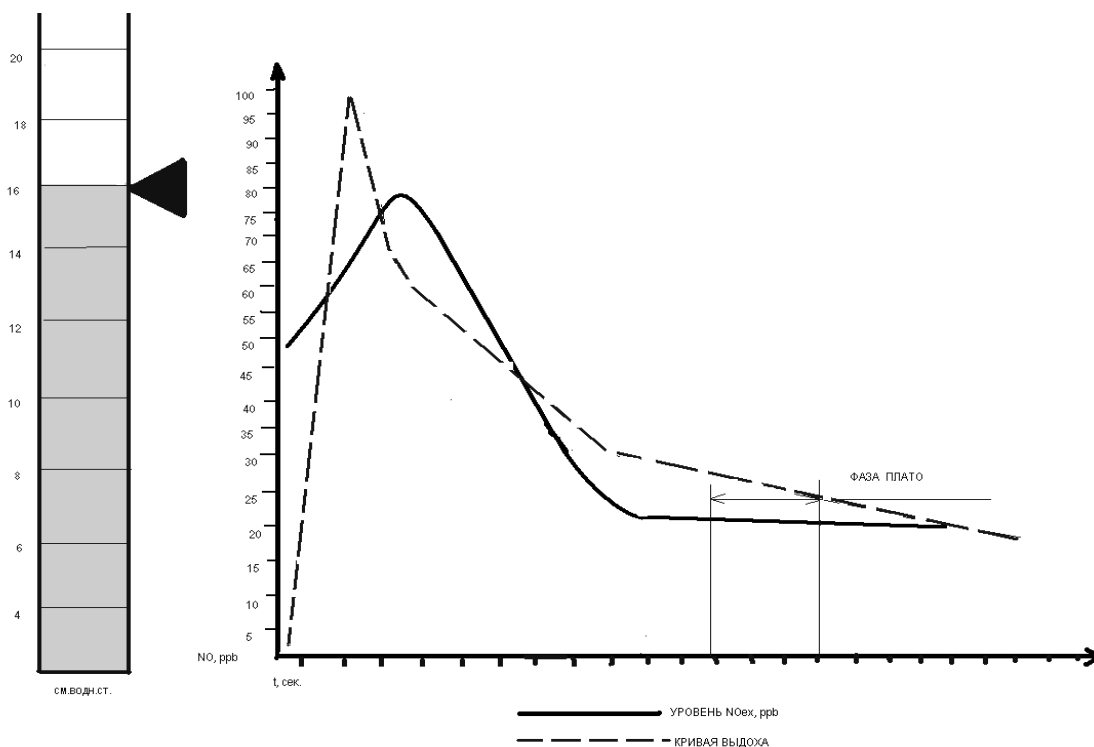
Определить уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе ( $Fe_{NO}$ ) можно с помощью стационарного **хемилюминесцентного газоанализатора**, принцип работы которого основан на реакции оксида азота выдыхаемого воздуха с озоном, генерируемым анализатором; при этом образуется молекула диоксида азота ( $NO_2$ ) с высокоэнергетическим электроном, впоследствии испускающим фотон, регистрируемый датчиком.

У пациентов старше 5 лет измерение уровня  $Fe_{NO}$  проводится в *режиме on-line* до проведения спирометрических маневров, в покое, в положении сидя (рис.22). После максимально глубокого вдоха пациент делает продолжительный выдох (не менее 3 с) через специальный загубник с постоянной скоростью (около 50 мл/с), ориентируясь на показания устройства обратной связи на мониторе компьютера. При выдохе ограничитель потока создает в полости рта небольшое положительное давление (около 16 мм. водн. ст.), при котором мягкое небо закрывает вход в носоглотку, исключая контаминацию воздушного потока воздухом из носовой полости. Измерение уровня  $Fe_{NO}$  производится в фазе «плато» (рис. 23); за расчетный берется средний показатель, полученный при проведении не менее трех попыток (при разбросе величин  $\leq 5\%$ ). За единицу измерения уровня  $Fe_{NO}$  принят 1 ppb (1 частица газа на  $10^9$  частиц выдыхаемой воздушной смеси).

**Методика измерения выдыхаемого оксида азота  
(NOA280i® Sievers, on-line)**



**Рис. 22.**



**Рис. 23. Кривая фазы «плато» на мониторе компьютера при измерении уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе**

Для детей младшего возраста существует способ определения уровня  $Fe_{NO}$  в режиме *off-line*, при котором анализируется газовая смесь из специального резервуара-баллона, куда ребенок предварительно делает несколько выдохов. У младенцев и пациентов с выраженной дыхательной недостаточностью возможна непрерывная оценка уровня  $Fe_{NO}$  при каждом выдохе через специальную маску, соединенную с газоанализатором (режим *breath-by-breath*).

Все большее распространение приобретают портативные газоанализаторы для определения уровня  $Fe_{NO}$  (рис. 24).



**Рис. 24. Портативный газоанализатор для измерения уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе NObreath® (Bedfont, England)**

Последние содержат вмонтированный мини-компьютер, фиксирующий результаты измерений. Такие приборы предназначены как для амбулаторных обследований, так и для ежедневного мониторинга уровня  $Fe_{NO}$  в домашних условиях.

Заданная производителями методика измерения уровня  $Fe_{NO}$  предполагает трехкратный продолжительный выдох (8 секунд для детей и 12 секунд для взрослых), что ограничивает использование данного прибора у детей младшего возраста (до 6-7 лет). Данный газоанализатор в сравнении со стационарным прибором обладает несколько меньшей чувствительностью и для достижения воспроизводимости результатов иногда проводить большее число повторных измерений. Однако с учетом портативности и простоты измерений данный прибор можно рекомендовать для выявления пациентов с существенно увеличенным уровнем  $Fe_{NO}$ ; в этой же группе пациентов оправдан долгосрочный мониторинг уровня  $Fe_{NO}$  с помощью NObreath (Bedfont, England) для оптимизации базисной терапии бронхиальной астмы у детей. У 90% детей с бронхиальной астмой уровень  $Fe_{NO}$  значительно увеличен (свыше 20 ppb) как в период обострения, так и в ремиссию заболевания, находясь в прямой зависимости от степени тяжести и периода активности заболевания.

Следует отметить, что в сравнении с другими методиками выявления воспалительных маркеров, определение  $Fe_{NO}$  являлось столь же информативным, но менее сложным и неинвазивным методом исследования.

Мониторинг уровня  $Fe_{NO}$  при БА у детей позволяет индивидуально оценить степень активности заболевания, объем и длительность проведения противовоспалительной терапии. Сочетание повышенного уровня  $Fe_{NO}$  и высокого уровня общего IgE указывает на возможность достижения высокой эф-

фективности базисной противовоспалительной терапии при БА у детей, при этом мониторинг уровня  $Fe_{NO}$  позволяет определить оптимальные сроки лечения, минимизировать дозы препаратов и добиться хорошего контроля над заболеванием. В то время, как выявление низкого уровня  $Fe_{NO}$  при нормальном уровне общего IgE, высоком уровне ЦИК и преципитирующих антител в сыворотке крови позволяет прогнозировать более тяжелое течение БА у детей и низкую эффективность стандартной базисной терапии, что требует индивидуальной лечебной тактики; а мониторинг уровня  $Fe_{NO}$  для оценки эффективности базисной терапии у данной категории больных малоинформативен. Повышение на 50% и более уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе у пациентов с бронхиальной астмой в начале ОРВИ по сравнению с таковым в период ремиссии является показанием к профилактическому усилению базисной терапии для предупреждения обострения основного заболевания.

Таким образом, измерение уровня  $Fe_{NO}$  высоко информативно для своевременной диагностики, оценки эффективности базисной терапии и степени комплайенса при бронхиальной астме, а также может использоваться для дифференциации хронических заболеваний легких аллергической и неаллергической природы и в комплексной диагностике первичной цилиарной дискинезии и муковисцидоза.

Метод определения  $Fe_{NO}$  предназначен для использования в амбулаторных условиях в качестве скринингового для формирования групп риска по развитию аллергических заболеваний бронхолегочной системы, а также для индивидуального мониторинга активности аллергического воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой в целях профилактики обострений заболевания (схема №1).

## Алгоритм контроля эффективности базисной терапии бронхиальной астмы у детей на основании мониторинга уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе



В качестве иллюстрации приводим следующие наблюдения:

### Клинико-функциональный пример № 3

Пациент С., 12 лет, поступил для уточнения степени тяжести бронхиальной астмы (БА) и решения вопроса о необходимости проведения базисной терапии.

Диагноз среднетяжелой БА установлен в 3 года, проводилось лечение кропом в весенне-осенний период с положительным эффектом; с 10 лет отмечено значительное облегчение течения БА, типичные приступы удушья длительно отсутствовали, в связи с чем базисная терапия длительно не проводилась. При поступлении состояние средней тяжести по основному заболеванию. Жалобы на плохую пе-

реносимость физических нагрузок, повышенную утомляемость. Одышки в покое, кашля нет. Грудная клетка бочкообразно вздута. Перкуторный звук над всей поверхностью легких коробочный, дыхание равномерно ослаблено, хрипов нет. По результатам спирометрии выявлены признаки умеренно выраженных смешанных нарушений вентиляции с преобладанием обструктивного компонента (ЖЕЛ 78%, ФЖЕЛ 79.6%, ОФВ<sub>1</sub> 73.8%, ПСВ 78.3%, МОС<sub>25</sub>- 80.1%, МОС<sub>50</sub>-55.8%, МОС<sub>75</sub>-38.4%), проба с вентолином положительная (ОФВ<sub>1</sub>+17%). По данным бодиплетизмографии выявлены умеренно увеличенное бронхиальное сопротивление (141%) и внутригрудной объем (143%), значительно увеличенный остаточный объем легких (178.4%), общая емкость легких была близка к верхней границе нормы (127%), что свидетельствует о наличии умеренно выраженной обструктивной вентиляционной недостаточности. Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (Fe<sub>NO</sub>) был резко повышен и составил 156 ppb (при норме до 20 ppb). Следует отметить, что у данного ребенка, несмотря на кажущееся благополучие в виде длительной ремиссии бронхиальной астмы без базисной терапии, сохранялась выраженная активность заболевания, одним из ярких маркеров которой являлся высокий уровень Fe<sub>NO</sub>. По результатам обследования была диагностирована среднетяжелая БА, в качестве базисной терапии назначен ингаляционный глюкокортикостероид (флютиказона пропионат, 250 мкг/сут). На фоне получаемой терапии состояние ребенка быстро улучшилось: уменьшилось вздутие грудной клетки, дыхание над легкими стало везикулярным, исчезли хрипы, возросла переносимость физических нагрузок. При повторном обследовании через 1 неделю уровень Fe<sub>NO</sub> составил 56 ppb (снизился почти в 3 раза), а еще через 1 неделю – 18 ppb. Следует отметить, что нормализация функциональных параметров шла более медленными темпами: ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> приблизились к должествующим величинам лишь к 10 дню терапии, и через 2 недели лечения ВГО и ООЛ еще оставались умеренно увеличенными. Ребенок был выписан с рекомендациями по продолжению терапии ИГКС в той же дозе. Капестическое наблюдение в течение года выявило стойкую клинко-функциональную ремиссию у данного пациента. Таким образом, мониторинг уровня Fe<sub>NO</sub> у этого ребенка позволило не только правильно оценить степень тяжести БА, но и подтвердить адекватность назначенной базисной противовоспалительной терапии.

#### **Клинико-функциональный пример № 4**

Пациент Д., 17 лет, длительно страдающий БА, поступил для уточнения степени тяжести заболевания и коррекции базисной терапии.

Болен тяжелой БА с 4 лет, с 6 лет получал ИГКС в нарастающих дозах, по тяжести состояния в реанимационном отделении парентерально вводился преднизолон и эуфиллин. С 14 лет тяжесть приступов БА выросла вплоть до развития асфиктических состояний. С 16 лет постоянно получал комбинированный препарат серетид в высоких дозах, однако приступы удушья продолжались ежедневно (до 5 раз в сутки), для их купирования ежедневно использовалось 6-8 доз сальбутамола. При поступлении состояние как тяжелое. Жалобы на ежедневные многократные приступы удушья, одышку при минимальной физической нагрузке. Грудная клетка уплощена в передне-заднем направлении. В покое одышки нет. Перкуторный звук над легкими коробочный. Дыхание умеренно ослаблено над всей поверхностью легких, проводится равномерно, хрипы не выслушиваются. При оценке функции

внешнего дыхания в течение всего периода наблюдения объемно-скоростные показатели оставались в пределах должных величин (ЖЕЛ 123%, ФЖЕЛ 117%, ОФВ<sub>1</sub> 132%, ПСВ 113%, МОС<sub>25</sub>-107%, МОС<sub>50</sub>-109%, МОС<sub>75</sub>-143%), однако при проведении бодиплетизмографии у больного было выявлено умеренное повышение БС (148%) наряду с резким увеличением ООЛ (248%), тогда как ВГО (144%) и ОЕЛ (122%) были на верхней границе нормы. Уровень Fe<sub>NO</sub> в этот период составил 173 ppb (при норме до 20 ppb), что косвенно свидетельствовало о выраженности аллергического воспаления дыхательных путей и нестабильном состоянии пациента (при отсутствии других клинико-функциональных изменений). В подтверждение этому на следующий день в отделении у ребенка развился тяжелый приступ удушья, потребовавший назначения системных ГКС (преднизолон per os, 1 мг/кг). Состояние мальчика быстро нормализовалось, самочувствие значительно улучшилось, приступы удушья прекратились. Даже на фоне респираторно-вирусной инфекции, которую он перенес в отделении, удалось избежать обострения основного заболевания.

Мониторинг уровня Fe<sub>NO</sub> выявил отчетливый параллелизм со стабилизацией состояния пациента. Более того, он оказался даже более информативным, чем показатели функции внешнего дыхания. Последующее снижение дозы преднизолона проводилось под контролем этого показателя, и не сопровождалось обострениями заболевания. Пациент был выписан домой в стабильном состоянии на поддерживающей терапии преднизолоном (7,5 мг/сут.) в сочетании с приемом серетиды (500 мкг/сут. по флютиказона пропионату). Индивидуальная схема лечения данного больного позволила в короткий срок достичь стабилизации его состояния. Ни один из традиционно используемых маркеров активности БА у данного пациента не был столь информативен. Высокие показатели функции внешнего дыхания во внеприступном периоде, вероятно, были причиной недооценки врачами тяжести состояния больного. А нарастание тяжести БА явилось следствием неадекватной базисной терапии на протяжении длительного времени

### **Определение уровня угарного газа в выдыхаемом воздухе (СО)**

Рост числа курильщиков в мире, в том числе - среди женщин и детей, представляет серьезную угрозу не только для их здоровья, но и для всех, кто их окружает. Согласно современным статистическим данным в мире курит около 30% взрослого населения; за последние 7 лет отмечается рост курильщиков-подростков в 2 раза, в том числе – среди девочек (курит каждая третья), до 60% женщин продолжают курить во время беременности.

Курильщиками вдыхается только 15% табака, остальная часть идет в окружающий воздух. Вдыхая табачный дым, некурящие становятся пассивными курильщиками и подвергаются риску заболеть; при этом риск развития сердечно-сосудистых заболеваний возрастает на 54%, рака легкого – на 34% у некурящих лиц, живущих или работающих в одном помещении с курильщиками. Курение в период беременности ведет к фетоплацентарной недостаточности и внутриутробной гипотрофии плода. Около 25% «смерти в колыбели» (возраст от недели до года) может быть связано с курением. Пассивный курильщик, находясь в помещении с активными курильщиками в течение одного часа, вдыхает такую дозу некоторых газообразных составных

частей табачного дыма, которая равносильна выкуриванию половины сигареты. Пассивное курение может привести к нарушению целостности слизистых дыхательных путей, провоцируя развитие хронических бронхолегочных заболеваний. Наиболее неблагоприятное воздействие табачный дым оказывает на людей, предрасположенных к аллергическим и легочным заболеваниям. У данной категории риск развития заболеваний, вызванных компонентами табачного дыма, существенно выше, чем у здоровых людей. У детей, чьи родители курят, повышена склонность к развитию отита, бронхиальной астмы, других болезней дыхательных путей, по сравнению с детьми из некурящих семей.

Составные компоненты табачного дыма (оксид углерода, никотин, альдегиды, акролеин и др. – табл. 9) оказывают отрицательное воздействие на активных и пассивных курящих, также негативно влияют на состав крови, мочи и нервную систему курильщиков. Особенно большой вред приносит оксид углерода, который, проникая через легкие в кровь, прочно соединяется с гемоглобином с образованием карбоксигемоглобина (СОНЬ), препятствуя доставке кислорода тканям. Обычно содержание образуемого при этом карбоксигемоглобина в крови человека колеблется от 0,4 до 1%. По данным ВОЗ, предел его содержания у здорового человека составляет 4%. Повышение концентрации карбоксигемоглобина до 16-20% может вызвать летальный исход у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а до 67-70% - у практически здоровых лиц. Угарный газ в табачном дыме может сопровождать около 4000 токсических веществ, 60 из которых приводят к онкологическим заболеваниям.

Таблица 9

**Вдыхаемая доза различных ингредиентов табачного дыма при активном и пассивном курении**

Составные части табачного дыма	Вдыхаемая доза, мг	
	активный курильщик (1 сигарета)	пассивный курильщик (1 ч)
Угарный газ	18,4	9,2
Оксид азота	0,3	0,2
Альдегиды	0,8	0,2
Цианид	0,2	0,005
Акролеин	0,1	0,01
Твердые и жидкие вещества	25,3	2,3
Никотин	2,1	0,04

Уровень угарного газа (СО) в выдыхаемом воздухе возрастает при курении и вдыхании воздуха с высоким содержанием СО (при пассивном курении, во время пожаров, на промышленных производствах и пр.). В воздухе,

выдыхаемом некурящим человеком, содержится до 3 ppm\* угарного газа (способность переносить кислород утрачивает 1% крови); у периодически курящего этот показатель составляет 10-20 ppm, а у заядлого курильщика – до 30-40 ppm, а за один сеанс кальянокурения человек вдыхает в 4-5 раз больше угарного газа, чем при выкуривании одной сигареты (\*1 ppm – одна миллионная часть газовой смеси).

Для контроля уровня CO в выдыхаемом воздухе были созданы CO-анализаторы (Micro+ Smokerlyzer, PiCO+ Smokerlyzer). Они используются как для мониторинга содержания CO в выдыхаемом воздухе при проведении антитабачных программ в клиниках, занимающихся проблемами курения в целях содействия отказу от курения (контроль динамики состояния, демонстрация опасности курения и эффективности здорового образа жизни), в клинических исследованиях фармакологических компаний, так и в практической пульмонологии, а также медицине неотложных состояний для диагностики отравления угарным газом.

Действие электрохимического датчика CO-анализаторов основано на реакции угарного газа с электролитом одного электрода и кислорода выдыхаемого воздуха с другим. Эта реакция вызывает электрический потенциал, пропорциональный уровню концентрации CO. Простота дыхательного маневра делает процедуру измерения CO<sub>выд</sub> доступной даже для детей дошкольного возраста. В ходе исследования пациент совершает однократный выдох в одноразовый мундштук анализатора после 15-секундной задержки дыхания. Полученные данные обрабатываются микропроцессором и затем пиковая концентрация угарного газа представляется на дисплее. Как правило, газоанализатор представляет результат измерения уровня CO не только в ppm, но и в %COHb. Для измерения необходим только один выдох в CO-анализатор, и результаты немедленно будут отображены на дисплее в ppm или %COHb и визуальными средствами представлены подходящими цветовыми указателями (табл. 10).

Таблица 10

### Уровни индикаторов CO-анализаторов

CO (ppm)	%COHb	Состояние	Индикаторы прибора
0-6	0-1,59	Не курильщик	зеленый
7-10	1,75-2,23	Опасная зона	Оранжевый
11-15	2,39-3,03	Курильщик	Красный
16-25	3,19-4,63	Частый курильщик	Красный
26-35	4,79-6,23	Пристрастившийся курильщик	Красный
36-50	6,39-8,63	Сильно пристрастившийся курильщик	Красный
50-60	8,79-10,23	Опасно пристрастившийся курильщик	Красный
Более 60	Более 10	Отравление угарным газом	Красный и звуковая сигнализация

Мотивационная сигнальная система, состоящая из зеленого, желтого и красного цветов, показывает статус курильщика по отношению к уровню концентрации в ppm, который может быть изменен в зависимости от возраста курильщика и его привычки к курению. Привычка молодых людей к курению и их мотивация несколько отличаются от таковых у взрослых, и их показатели СО в выдыхаемом воздухе обычно ниже. Поэтому некоторые модели СО-анализаторов позволяют пользователю переключать настройки с режима «взрослый» на режим «молодой». Те же настройки могут быть применены и к беременным женщинам, которые не обязательно курят меньше, но традиционно являются проблемной группой. Таким образом, на плохо убеждаемых курильщиков можно повлиять опасностью курения, и мотивировать их более простым способом убеждения в отказе от курения.

Несмотря на весь документально подтвержденный вред от курения в период беременности, многим женщинам просто необходима поддержка медицинских сотрудников и помощь в отказе от этой привычки. Курение увеличивает риск невынашивания беременности, малой массы при рождении и осложнений в послеродовом периоде. СО-анализатор может эффективно использоваться для убеждения беременных женщин отказаться от курения. Для этого современные СО-анализаторы снабжены функцией определения фетального карбоксигемоглобина (%FCOHb). Цветной сенсорный экран детектора позволяет одним касанием пальца переключать параметры матери и плода, наглядно демонстрируя риск для здоровья пациентки и ее ребенка, параметры средней ожидаемой массы ребенка при рождении, если она продолжит курить, а также влияние пассивного курения на плод.

СО-анализаторы все шире используются в медицине неотложных состояний, когда при неизвестном анамнезе бывает достаточно сложно диагностировать отравление угарным газом. Анализ выдыхаемого воздуха с помощью СО-анализатора является более быстрым, неинвазивным и доступным способом диагностики, чем анализ крови на уровень карбоксигемоглобина. Особенно актуально использование этого прибора в условиях массового поражения при пожаре или утечке угарного газа на производстве, когда необходимо быстро оценить степень поражения большого количества пациентов. В первую очередь неотложная помощь следует оказывать пациентам с уровнем СО выше 72 ppm. СО-анализатор целесообразно использовать на любом рабочем месте, где служащие могут быть подвергнуты воздействию опасных уровней СО или где курение запрещено (нефтяные компании, горнодобывающая промышленность, автостоянки или придорожные магазины, бензозаправочные станции пожарные службы и т.д.).

Таким образом, применение СО-анализаторов для выявления активных курильщиков в целях проведения адресных антисмокинг-программ и мониторинга их эффективности имеет большую практическую значимость в детской пульмонологии. В то же время, вопрос о практическом использовании СО-анализаторов для оценки влияния пассивного курения требует дальнейшего изучения.

## Анализ состава индуцированной мокроты

Одним из неинвазивных методов оценки выраженности воспаления дыхательных путей при БА является подсчёт эозинофилов в мокроте. Всё шире применяется метод индуцированной мокроты (ИМ). Это диагностическое исследование, позволяющее получить достаточное для анализа количество секрета из нижних отделов дыхательных путей у больных, которые не могут откашлять мокроту спонтанно. Наиболее признанным методом индуцирования мокроты гипертоническим солевым раствором является метод, в модификации Т.А. Попова (Т.А. Попов, 1995), при котором несколько усиливается секреция слизи в дыхательных путях. Механизм такого влияния до конца не ясен; вероятно, в нём задействованы как прямые, так и непрямые реакции. К достоинствам метода относятся неинвазивность, простота выполнения процедуры, воспроизводимость, безопасность, низкое число побочных эффектов, отсутствие необходимости в дорогостоящем оборудовании, возможность многократного получения индуцированной мокроты, достоверность и высокая репродуктивность. Данная методика может успешно применяться у детей; она позволяет получить достаточное для диагностики количество мокроты.

Исследование цитогрaмм индуцированной мокроты даёт представление о воспалительном процессе на уровне бронхов. Впервые оно было предложено для диагностики туберкулёза и рака лёгких, а также используется в диагностике хронических неспецифических болезней лёгких, в частности, при бронхиальной астме. При исследовании цитологии индуцированной мокроты у здоровых лиц отмечается невысокий цитоз с высоким содержанием макрофагов, нейтрофилов и низким числом – лимфоцитов и эозинофилов (не более 1%). У курящих в индуцированной мокроте имеется низкое содержание макрофагов и высокое – нейтрофилов и лимфоцитов. При анализе индуцированной мокроты при БА отмечается высокое содержание макрофагов, эозинофилов, нейтрофилов и низкое – лимфоцитов; при этом *наибольшее диагностическое значение придаётся количеству эозинофилов. Уровень эозинофилов более 3% следует расценивать как высокий.*

Мониторирование уровня эозинофилии мокроты даёт возможность оценить степень выраженности аллергического воспаления бронхов в сочетании с повышением уровня нейтрофилов и клетками бронхиального эпителия. Наличие в мокроте эозинофилов при БА является характерным, но не патогномичным признаком и отрицательный результат не исключает данного диагноза. Степень повышения уровня выдыхаемого оксида азота (NO) коррелирует с эозинофилией мокроты. Нейтрофилы также принимают участие в воспалительном процессе, их количество у больных БА увеличивается по мере нарастания тяжести БА. Содержание макрофагов в ИМ при БА также достаточно велико, но меньше, чем у здоровых лиц и снижается пропорционально тяжести заболевания. Процентное соотношение эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов и альвеолярных макрофагов в индуцированной мокроте и жидкости бронхо-альвеолярного лаважа характеризуется однонаправленными изменениями у больных БА.

В связи с безопасностью и неинвазивностью метод индуцированной мокроты может рассматриваться в качестве альтернативы бронхобиопсии для мониторинга воспалительного процесса в бронхах, а также использоваться с целью диагностики бронхиальной астмы, так как эозинофилию мокроты обнаруживают уже у детей с впервые диагностированной БА. Эозинофилия мокроты положительно коррелирует со степенью клинического улучшения на фоне терапии ингаляционными глюкокортикостероидами и тесно связана с клиническим ответом. Установленная высокая информативность цитологического исследования индуцированной мокроты, безопасность её получения и возможность многократного повторения процедуры позволяют рекомендовать её в качестве метода оценки бронхиального воспаления и контроля за противовоспалительной терапией при бронхиальной астме у детей.

**Тестовые задания**  
***Выберите один правильный ответ***

1. ПРОЦЕСС ОБРАЗОВАНИЯ АЛЬВЕОЛ ЗАВЕРШАЕТСЯ
  - 1) к 1,5-летнему возрасту
  - 2) в периоде внутриутробного развития
  - 3) продолжается в течение всей жизни
  
2. У ДЕТЕЙ 1-2 ЛЕТ ЧАСТОТА ДЫХАНИЯ В МИНУТУ СОСТАВЛЯЕТ
  - 1) 30-35
  - 2) 40-50
  - 3) 45-60
  
3. ОБСТРУКТИВНАЯ ВЕНТИЛЯЦИОННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ОБУСЛОВЛЕНА
  - 1) инфилтративными изменениями легочной ткани
  - 2) пневмосклерозом
  - 3) резекцией легкого
  - 4) спазмом гладких мышц бронхов
  
4. РЕСТРИКТИВНАЯ ВЕНТИЛЯЦИОННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ОБУСЛОВЛЕНА
  - 1) пневмосклерозом
  - 2) опухолями
  - 3) инородными телами
  - 4) спазмом гладких мышц бронхов
  
5. БРОНХОДИЛАТАЦИОННЫЙ ТЕСТ ЯВЛЯЕТСЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ПРИ УВЕЛИЧЕНИИ ОФВ<sub>1</sub> НЕ МЕНЕЕ, ЧЕМ НА
  - 1) 6%
  - 2) 12%
  - 3) 20%
  - 4) 25%
  
6. ПРОТИВОПОКАЗАНИЕМ К ПРОВЕДЕНИЮ ПРОВОКАЦИОННЫХ ТЕСТОВ ЯВЛЯЕТСЯ
  - 1) ночное апноэ
  - 2) бронхиальная астма
  - 3) возраст до 6 лет
  - 4) хронический кашель
  
7. ДЛЯ ПРОВОКАЦИОННЫХ ПРОБ ИСПОЛЬЗУЮТ
  - 1) сальбутамол
  - 2) метахолин
  - 3) атровент
  - 4) беродуал

8. СУТОЧНУЮ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ПИКОВОЙ СКОРОСТИ ВЫДОХА РАССЧИТЫВАЮТ ПО РАЗБРОСАМ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

- 1) утренних и дневных
- 2) разбросам дневных и вечерних
- 3) разбросам утренних и вечерних

9. ПРИЗНАКОМ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ЯВЛЯЕТСЯ СНИЖЕНИЕ УТРЕННЕГО ЗНАЧЕНИЯ ПИКОВОЙ СКОРОСТИ ВЫДОХА ОТНОСИТЕЛЬНО ВЕЧЕРНЕГО НА

- 1) 15%
- 2) 20%
- 3) 30%

10. БОДИПЛЕТИЗМОГРАФИЯ ПОЗВОЛЯЕТ ИЗМЕРИТЬ

- 1) остаточный объем легких
- 2) жизненную емкость легких
- 3) объем форсированного выдоха за 1 сек

11. ПОКАЗАНИЕМ ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЯ СИЛЫ ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) высокий риск развития пневмоторакса
- 2) неконтролируемая гипертензия
- 3) недержание мочи
- 4) одышка при нервно-мышечных заболеваниях

12. СТЕТОФОНЕНДОСКОП ОБЕСПЕЧИВАЕТ ПРОВЕДЕНИЕ ЗВУКОВ В ДИАПАЗОНЕ ЧАСТОТ

- 1) 20 – 1400 Гц
- 2) 20 – 300 Гц
- 3) 1200 – 5000 Гц

13. К МЕТОДАМ ДИАГНОСТИКИ АКУСТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ КАШЛЯ ОТНОСЯТСЯ

- 1) бронхофонография
- 2) трахеофонография
- 3) туссофонобарография
- 4) импульсная осциллометрия

14. ПРОТИВОПОКАЗАНИЕМ ДЛЯ ОЦЕНКИ ДИФФУЗИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ЛЕГКИХ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) первичная легочная гипертензия
- 2) системные васкулиты
- 3) экзогенный аллергический альвеолит
- 4) ЖЕЛ пациента менее 1,5 л

15. ПОВЫШЕНИЕ ДИФФУЗИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ЛЕГКИХ НАБЛЮДАЕТСЯ ПРИ

- 1) бронхиальной астме
- 2) первичной легочной гипертензии
- 3) васкулитах

16. ДЛЯ КОМПЕНСИРОВАННОЙ(ВЕНТИЛЯЦИОННОЙ) ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ХАРАКТЕРНЫ

- 1) нормальные показатели насыщения гемоглобина кислородом ( $SO_2 = 95-98\%$ )
- 2) значительное снижение  $SO_2$  (менее 93%)
- 3) гипокапния ( $PaCO_2$  менее 35 мм.рт.ст.)

17. НА ТОЧНОСТЬ ПУЛЬСОКСИМЕТРИИ ВЛИЯЕТ

- 1) масса пациента
- 2) правильность наложения датчика
- 3) температура воздуха в помещении

18. ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫЙ АЦИДОЗ РАЗВИВАЕТСЯ ПРИ pH ПЛАЗМЫ КРОВИ

- 1) 7,25-7,35
- 2) менее 7,25
- 3) более 7,55

19. РЕСПИРАТОРНЫЙ АЛКАЛОЗ ВОЗНИКАЕТ В РЕЗУЛЬТАТЕ

- 1) гипервентиляции
- 2) гипокалиемии
- 3) тканевой гипоксии

20. РЕСПИРАТОРНЫЙ АЦИДОЗ РАЗВИВАЕТСЯ ПРИ

- 1) неукротимой рвоте
- 2) произвольной гипервентиляции
- 3) альвеолярной гиповентиляции

21. УРОВЕНЬ ОКСИДА АЗОТА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ УВЕЛИЧЕН ПРИ

- 1) пневмонии
- 2) первичной цилиарной дискинезии
- 3) муковисцидозе
- 4) бронхиальной астме
- 5) легочной гипертензии

22. УРОВЕНЬ ОКСИДА АЗОТА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ РЕЗКО СНИЖЕН ПО ОТНОШЕНИЮ К НОРМЕ ПРИ

- 1) легочной гипертензии
- 2) муковисцидозе
- 3) бронхиальной астме

## Приложение

*Приложение 1*

### Обозначения основных показателей функции внешнего дыхания

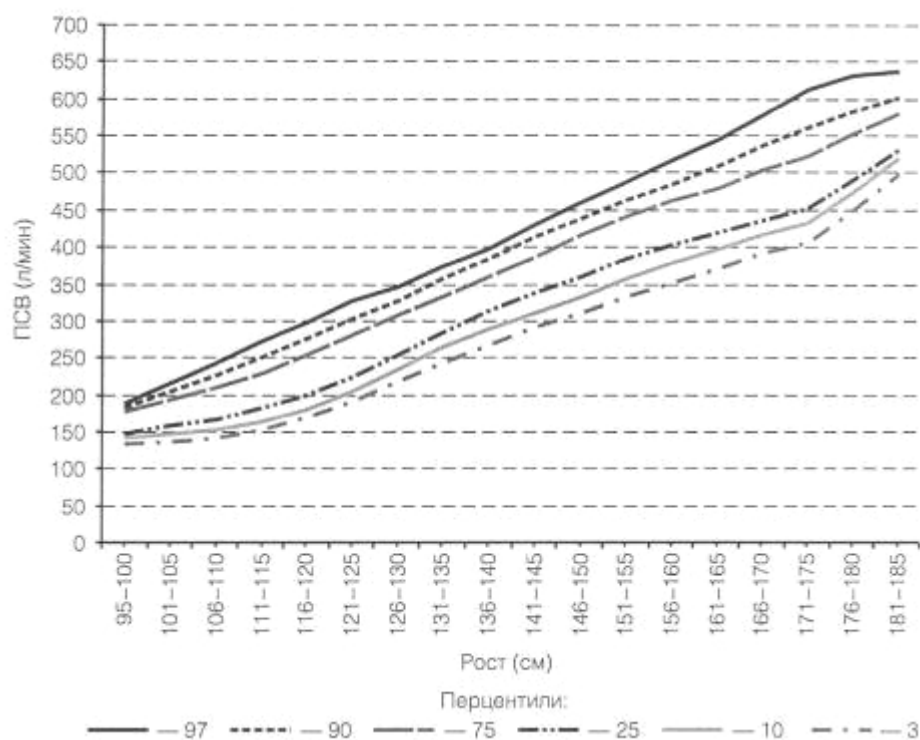
<i>Международные обозначения</i>		<i>Русскоязычный вариант обозначения</i>
VC	Vital Capacity	Жизненная емкость легких (ЖЕЛ)
VC <sub>in</sub>	Inspiratory Vital Capacity	Инспираторная ЖЕЛ
VT (TV)	Tidal Volume	Дыхательный объем (ДО)
IC	Inspiratory Capacity	Емкость вдоха (Е <sub>вд</sub> )
ERV	Expiratory Reserve Volume	Резервный объем выдоха (РО <sub>вд</sub> )
IRV	Inspiratory Reserve Volume	Резервный объем вдоха (РО <sub>вд</sub> )
F	Frequency	Частота дыхания (ЧД)
MV	Minute Ventilation	Минутная вентиляция (минутный объем дыхания) (МОД)
MVV	Maximum Voluntary Ventilation	Максимальная вентиляция легких (МВВ)
Flow-Volume	Flow-Volume	Поток-объем
FEV	Forced Expiratory Volume	Объем форсированного выдоха
FEV <sub>1</sub>	Forced Expiratory Volume after 1 sec	Объем форсированного выдоха за 1 сек
FVC	Forced Vital Capacity	Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ)
FEV <sub>1</sub> % VC	Forced Expiratory Volume after 1 sec at % Vital Capacity	ОФВ <sub>1</sub> к ЖЕЛ, % (индекс Тиффно)
FEV <sub>1</sub> % FVC	Forced Expiratory Volume after 1 sec at % Forced Vital Capacity	ОФВ <sub>1</sub> к ФЖЕЛ, % (индекс Генслера)
FEF <sub>25,50,75</sub>	Forced Expiratory Flow at 25,50,75% of FVC	Поток форсированного выдоха на уровне 25,50,75% ФЖЕЛ

FEF <sub>25-75</sub>	Forced Expiratory Flow at 25-75% of FVC	Поток форсированного выдоха между 25-75% ФЖЕЛ
PEF	Peak Expiratory Flow	Пиковый поток выдоха
PIF	Peak Inspiratory Flow	Пиковый поток вдоха
TLC	Total Lung Capacity	Общая емкость легких (ОЕЛ)
ITGV	Inter Thoracic Gas Volume	Внутригрудной объем (ВГО)
RV	Residual Volume	Остаточный объем легких (ООЛ)
Raw	Air Way Resistance	Бронхиальное сопротивление (БС)
FRC	Functional Residual Capacity	Функциональная остаточная емкость (ФОЕ)
Vd	Volume Dead Space	Объем мертвого пространства
MEF <sub>25,50,75</sub>	Maximal Expiratory Flow at 25, 50,75% FVC	Максимальная скорость выдоха на уровне 25,50,75% от ФЖЕЛ
FET	Forced Expiratory Time	Время форсированного выдоха
FIV <sub>1</sub>	Forced Inspiratory Volume after 1 sec	Объем форсированного вдоха за 1 сек

**Оценка результатов метахолинового теста**  
(разработаны Айсановым З.Р., 2005)

ПК <sub>20</sub> ОФВ <sub>1</sub> (мг/мл)	Степень чувствительности к метахолину
0,03-0,124	Высокая
0,125-1,99	Средняя
2,00-7,99	Низкая
Более 8,00	Норма
<i>ПК<sub>20</sub> ОФВ<sub>1</sub> – концентрация метахолина, вызывающая уменьшение ОФВ<sub>1</sub> на 20%</i>	

**Номограмма и перцентили пиковой скорости выдоха (ПСВ)  
у детей в зависимости от роста**  
(разработаны Коростовцевым Д.С., Брейкиным Д.В., 2006)



**Перцентили ПСВ (л/мин) у детей  
в зависимости от роста**

Рост (см)	Перцентили					
	3	10	25	75	90	97
95-100	133	142	147	176	183	187
101-105	136	147	157	193	203	215
106-110	141	153	167	210	227	244
111-115	152	163	183	230	249	272
116-120	168	180	200	253	276	297
121-125	192	203	223	280	303	327
126-130	217	233	253	307	327	345
131-135	243	263	283	333	357	374
136-140	266	290	313	360	383	398
141-145	291	310	337	387	413	431
146-150	312	332	360	417	440	460
151-155	333	356	383	440	463	489
156-160	352	379	403	463	486	519
161-165	372	397	420	480	509	546
166-170	393	417	437	505	536	578
171-175	407	433	453	522	562	612
176-180	449	474	490	552	582	631
181-185	499	519	530	579	601	639

**Примерный план ведения бронхиальной астмы: система зон**

Составлен для (ФИО): \_\_\_\_\_

Возраст \_\_\_\_\_ (лет) , рост \_\_\_\_\_ (см)

Дата составления _____ План рассчитан до _____	
Симптомы:	Лечение:
<b>Зона 1 (зеленая)</b> <b>Астма под контролем:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ПСВ <math>\geq</math> _____</li> <li>• Нет нарушений сна</li> <li>• Нет ограничения активности</li> </ul>	Продолжайте принимать Ваши плановые препараты _____ _____ _____
<b>Зона 2 (желтая)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ПСВ от _____ до _____</li> <li>• Нет легкости дыхания, одышка при физической нагрузке</li> <li>• Есть ночные симптомы</li> <li>• Чаще нужен ингалятор для облегчения симптомов</li> </ul>	Необходимо удвоить дозу _____ или перейти на _____ и, не откладывая, обратиться к врачу
<b>Зона 3 (красная)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ПСВ <math>&lt;</math> _____</li> <li>• Дыхание затруднено, небольшая физическая нагрузка приводит к одышке</li> <li>• Частые ночные симптомы</li> <li>• Плохо помогает ингалятор для облегчения симптомов</li> </ul>	Необходимо принять _____ в дозе _____ или _____ и срочно обратиться к врачу

**Классификация изменений легочной диффузии**

(разработана Айсановым З.Р., 2005)

Степень изменений	% от должных величин
Высокая	Более 140
Нормальная	81-140
Пограничное снижение	76-80
Легкое снижение	61-75
Среднее снижение	41-60
Тяжелое снижение	Менее 40

## Ответы к тестовым заданиям

1. 1
2. 1
3. 4
4. 1
5. 2
6. 3
7. 2
8. 3
9. 2
10. 1
11. 4
12. 1
13. 3
14. 4
15. 1
16. 1
17. 2
18. 2
19. 1
20. 3
21. 4
22. 2

## Рекомендуемая литература

1. Анохин М.И. Компьютерная спирометрия у детей. – М.: «Бином», 2012. – 104с.
2. Савельев Б.П., Ширяева И.С. Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков. - М.: «Медицина», 2001. – 230 с.
3. Симоненко В.Б., Цоколов А.В., Фисун А.Я. Функциональная диагностика. – М.: «Медицина», 2005. – 304 с.
4. Ольховская Е.А. Исследование функции внешнего дыхания. – «Издательство НГМА», 2011. – 60с.
5. Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. (ред.) Хронические заболевания легких у детей. М.: Практика, 2011. - 224с.
6. Функциональная диагностика в пульмонологии. Практическое руководство. (Под ред. А.Г.Чучалина). – М.: «Атмосфера», 2009. – 192с.
7. Стандартизация легочных функциональных тестов. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества: Пер. с англ. // Пульмонология, 1993 (Прил). – 92 с.
8. Лукина О.Ф., Куличенко Т.В., Гончарова Н.В., Середа Е.В. Проведение и оценка бронхопровокационного теста с метахолином у детей (метод. рекомендации). – М., 2001. – 14 с.
9. Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э. Бронхиальная гиперреактивность. / В кн.: Функциональные состояния и заболевания в педиатрии (под ред. А.Д. Царегородцева, В.В.Длина). – М.: «Оверлей», 2011; гл.17: 332-353.
10. Синицина Т.М., Щемелинина Т.И., Петрова М.А. Функциональные методы диагностики гиперреактивности /В кн.: «Многоликая бронхиальная астма: диагностика, лечение и профилактика» (под ред. Федосеева Г.Б., Петровой М.А.). - Спб.: «Нормедиздат», 2011. С. 42-50.
11. Бронхиальная астма у детей: стратегия лечения и профилактика. – Национальная программа (четвёртое издание). – М., 2012. – 184 с.
12. Коренбаум В.И., Почекутова И.А. Акустико-биомеханические взаимосвязи в формировании шумов форсированного выдоха человека. Владивосток: Дальнаука, 2006. - 148с.
13. Фурман Е.Г., Корюкина И.П. Бронхиальная астма у детей: маркеры воспаления и состояние функции внешнего дыхания. – Пермь: Пресстайм, 2010. – 183 с.
14. Frey U., Merkus P.J.F.M. Paediatric Lung Function. / European Respiratory Monograph., 47 (March 2010). – 324 p.
15. Уэст Дж. Патофизиология органов дыхания. – М.: «Бином», 2008. – 232 с.



Отпечатано в ООО «Аверс Плюс»  
150040, г. Ярославль, ул. Победы, 34. Тел. 97-69-22  
Тираж 100 экз. Усл. п.л. 7,5. Заказ № 220.  
Подписано в печать 12.08.2013 г.